

Diazepam 及び thiamylal の家兎中脳網様体多ニューロン活動, 視覚誘発電位, 脳波と血圧に及ぼす影響

大阪歯科大学歯科麻酔学教室

上 田 裕

〔原稿受付：昭和55年7月15日〕

Effects of Diazepam and Thiamylal on Reticular Multi-Unit Activity, Visual Evoked Responses, EEG and Arterial Blood Pressure in Rabbits

YUTAKA UEDA

Department of Anesthesiology, Osaka Dental University

A comparative study of diazepam and thiamylal on the CNS electrical activities was performed in rabbits with brain electrodes implanted chronically. Both diazepam and thiamylal induced dose-related depression of the reticular multi-unit activity and the cortical and reticular visual evoked responses. The depression of reticular multi-unit activity by diazepam was saturable and the maximum depression was approximately 30% of control wakefulness, which was attained by 1-2 mg/kg iv. The depression by thiamylal was not saturable and the log-doses induced a linear depression until isoelectric EEG was induced. Diazepam induced non-significant slight lowering in arterial blood pressure, while the log-doses of thiamylal induced its linear lowering. These indicated that the action of diazepam was exerted only through the actions on CNS benzodiazepine receptors, while that of thiamylal through both the CNS GABA receptors and the non-specific depression of excitable tissues.

緒 言

Benzodiazepine 誘導体 (Bds) である diazepam はマイナートランキライザーに属し、毒性が低く、抗不安作用、抗痙攣作用、筋弛緩作用および催眠作用があ

る。麻酔科領域においては麻酔補助剤としてのみでなく、麻酔導入薬としても用いられる機会が多い。1960年に臨床使用が開始されたが現在もっともよく使われている薬物の一つである。また歯科領域においても、静脈内鎮静法の主剤として最近広く使用されている。

Key words Diazepam, Thiamylal Reticular multi-unit activity, Visual evoked response, Benzodiazepine receptor.

索引語：ジアゼパム, サイアミラル, 中脳網様体多ニューロン活動, 視覚誘発電位, Benzodiazepine 受容体.
Present address: Department of Anesthesiology, Osaka Dental University, 1-4 Kyobashi, Higashi-ku, Osaka, 540 Japan.

1960年代後半になって、Bds の中枢神経作用機序は、抑制性伝達物質 GABA の受容体との関係において解明されるようになった。即ち、Bds は GABA の受容体複合 (GABA 認識部位、クロライドチャンネル、その他 GABA に関する種々の機構の総合体) と結合し、GABA 認識部位の GABA 親和性を増大するものである^{1,9,16,27}。

一方、催眠性ないし抗痙攣性 barbiturate の pentobarbital, あるいは phenobarbital についても、非特異的抑制作用の他、GABA 受容体複合のクロライドチャンネルを開きやすくするという特異的作用があることが明かにされる様になった¹¹。この様な GABA によるクロライド機構の増強作用は抗痙攣薬ないし催眠薬に共通の性質であるとも考えられている⁹⁾。この様に Bds と barbiturate には共通の薬理作用がある他、臨床的にも麻酔の導入薬として同じ目的に用いられることが多い。

臨床薬理学的には、diazepam は心血管系、あるいは呼吸の抑制が極めて軽度であるのに反し、thiamylal は、その抑制作用が強力である。本研究の目的は、これらの相違点と類似点の由来をよりよく理解する目的で両薬物の中枢神経作用を比較するものである。

方 法

1. 動物の準備

体重 1.9-3.8kg (2.5±0.12, M±SE) の成熟家兎 22 羽を用いた。

実験前日、ベントバルビタール麻酔下に (20mg/kg i. v.) 脳内電極の植え込みを行った。

脳電気活動は皮質視覚領脳波、海馬脳波及び中脳網様体多ニューロン活動 (R-MUA) の記録を行った。皮質電気活動の誘導には、径 2mm のステンレス網ネジを、また皮質下電気活動の誘導には Epoxyite 樹脂にて絶縁し、先端を 45° の角度で切断し、断面のみ絶縁を剝離した径 0.2mm ステンレス網線を用いた。皮質活動は単極誘導とし、不感電極は前頭部嗅球上の骨とした。深部誘導脳波記録は双極とし、電極間隔は 0.5-1.0mm とし、誘発電位の記録には単極導出を用いた。深部組織の電極の位置は、Sawyer ら³³⁾ の脳座表図に従い、中脳網様体は P: +6~+8, L: +1~+4, H: -1~-4, 海馬は P: 4, L: 5, H: +5 とし、海馬では刺入に際し脳波を記録しつつ、傷害による発作波の発現によって位置を確認した。全ての電極からの導線は 9 ピンミニチュア真空管ソケットに連結

し、頭頂部に歯科用セメントを用いて固定した。電極の固定終了後、前頸部の皮膚を切開し気管切開孔を作成した。

実験当日、耳静脈内に翼状カテーテルを刺入し、絆創膏にて固定後、thiamylal 2mg/kg を静注し、前日作成した気管切開孔より気管内チューブを挿入して、アルクロニウムにて非動化し人工呼吸器 (ACOMA AR-300) に接続した。人工呼吸器の外気取込口に 500 ml/分の純酸素を添加した。1 回換気量 13-14ml/kg, 呼吸数 20-25 回/分とし、PaCO₂ 38.6 ± 1.05 torr. (M±SE), PaO₂ 278 ± 36.3 torr., pH 7.416 ± 0.013 に維持した。

局所麻酔薬リドカイン 2ml を用いて、一側股動脈にカテーテルを挿入し留置し、これより動脈血の採取と血液ガス分析を行うとともに動脈血圧の連続測定を行った。

実験の全経過中、動物は温水マット上におき直腸温を 36-37°C に維持した。

全ての操作を終了して 2 時間後より、脳電気活動が定常状態にあることを確認して実験を開始した。

2. 脳電気活動の記録

(i) 中脳網様体多ニューロン活動の記録

中脳網様体多ニューロン活動は Mori & Winters²²⁾ の方法により記録した。即ち、前記中脳網様体の電極から得られた信号は、多くのニューロンの活動電位の集合の他、いわゆる脳波成分として緩徐な外界電位を含んでいるため、これを除去する目的で高周波フィルターを通過させた。用いた高周波フィルターの特性は、1,000Hz~3,000Hz で平坦、900 及び 3,500 Hz で -3 db, 400 及び 8,000 Hz で -40 db となっている。これで見られる電気活動は極めて急速なため、これを平均化積分 (両波整流) し、なめらかな曲線とし、直流電圧の変動として観察した。

(ii) 視覚誘発電位の記録

皮質視覚領及び中脳網様体における光刺激誘発電位 (Visual evoked reponse VER) を記録した。光刺激は 1 回/5 秒とし、ストロボを眼前 5-10cm の距離に固定した。ポリグラフ (Nihon Koden RM 6000) の出力を誘発電位加算装置 (Sanei Signal Processor 7506A) に導入し、20 回加算平均を行い、X-Y Plotter (Watanabe WX-442) に描記した。

一部の家兎では、反対側の中脳網様体に高頻度刺激 (0.5msec, 5V, 50Hz, 1 秒間) を与え刺激終了 1 秒後に光刺激を与えた。皮質光刺激誘発電位は、潜伏時 20

-50msec の 6～7本の鋭い反応と、頂点潜時 150-200 msec の表面陰性の大きい反応より成るが、短潜時成分の振幅の測定が困難かつ複雑であり、従って長潜時成分のみの振幅を測定した。中脳網様体光刺激誘発電位は、頂点潜時 27msec の陽性電位の振幅を計測した(図 1, 図 2)。

3. 薬物の投与

Diazepam は表 1 の用量によって累積投与を行い、各用量投与後 4—5 分して脳電気活動が定常状態に落ち着いたところで光刺激誘発電位の記録を行った。

一部の家兎については、thiamylal の実験を行い、それからの影響の回復後、diazepam の投与を行った。Thiamylal は投与後の回復が早いので中脳網様体多ニューロン活動の測定の目的では、6mg/kg を 1—2 分間隔で脳波の平坦化するまで累積投与した。誘発電位

表 1 Diazepam の累積投与法

	投与量	総量
初 回	0.05	
第 2 回	0.05	0.1
第 3 回	0.05	0.15
第 4 回	0.1	0.25
第 5 回	0.1	0.35
第 6 回	0.2	0.55
第 7 回	0.2	0.75
第 8 回	0.5	1.25
第 9 回	1.0	2.25
第 10 回	2.0	4.25
第 11 回	4.0	8.25

(単位：mg/kg)

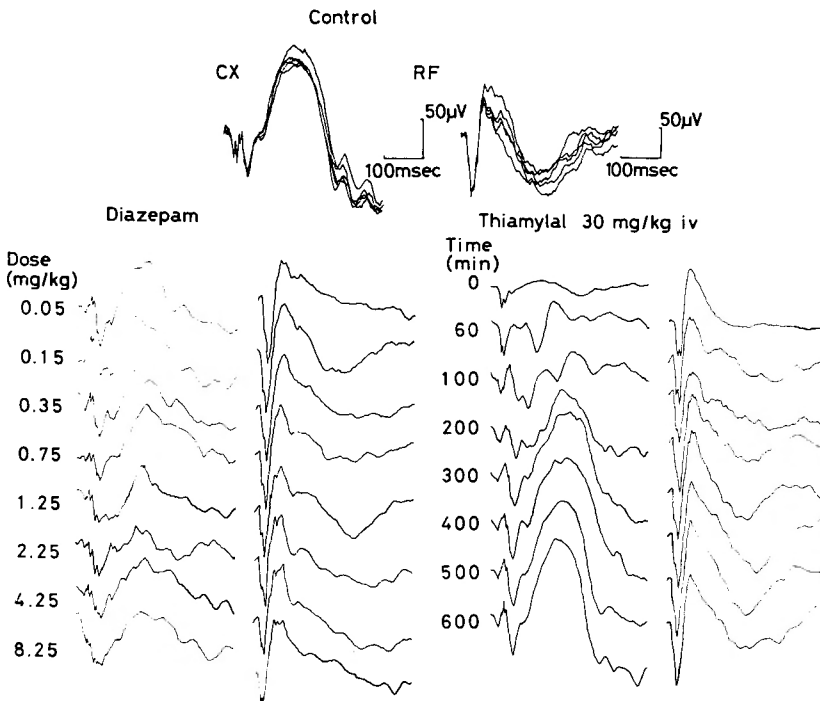


図 1 皮質視覚領及び中脳網様体の光刺激誘発電位 (VER)。各波形は20回加算の結果が示してある (CX 皮質視覚領 VER, RF : 中脳網様体 VER)。上段は皮質及び中脳網様体 VER の対照, 下段左半分は diazepam 累積投与時の変化, 右半分は thiamylal で皮質脳波が平坦化した時点からの誘発電位の回復過程を示してある。Diazepam により皮質 VER の長潜時成分 (150-200 msec) の振幅は低下し, 中脳網様体 VER の短潜時成分 (27 msec) の振幅は軽度低下した。Thiamylal による平坦脳波の際 (0 分時), 皮質 VER の長潜時成分の振幅は 100% 抑制され, 中脳網様体の短潜時成分のそれは45%抑制された。

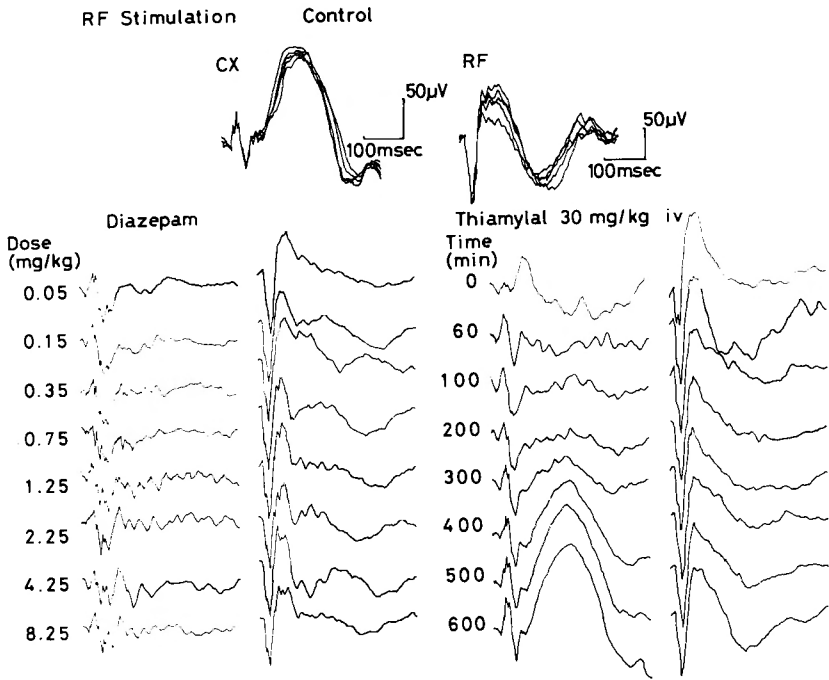


図2 対側中脳網様体刺激1秒後の光刺激誘発電位. 各波形は20回加算の結果が示してある. 対側中脳網様体高頻度刺激のパラメーターは, 0.5 msec, 5V, 50 Hz 1秒間とした. Diazepam 投与時の皮質視覚領 VER (左端) の長潜時成分の振幅は, 中脳網様体の刺激を行わないときよりも, より著明に抑制された. Thiamylal 投与時の皮質及び中脳網様体 VER (右半分) の振幅は無刺激時と比較して著変はなかった.

Diazepam on EEG & Reticular Multi-unit Activity



図3 Diazepam 累積投与の皮質脳波と中脳網様体多ニューロン活動に及ぼす影響. (CX-EEG 皮質脳波, R-MUA : 中脳網様体多ニューロン活動) ↑ : Diazepam mg/kg 累積投与の時点を示している. 7本目の↑印まで中脳網様体多ニューロン活動は用量依存性の抑制効果を示したが, その効果は飽和性であり, それ以上の抑制はみられなかった.

の変化は脳波の平坦化した時点からの回復過程を経時的に観測した。

結 果

1. 中脳網様体 MUA に対する作用

Diazepam, thiamylal 共に中脳網様体 MUA を有意 ($P < 0.001$) に抑制した。(図 3, 図 4, 図 5)。Dia-

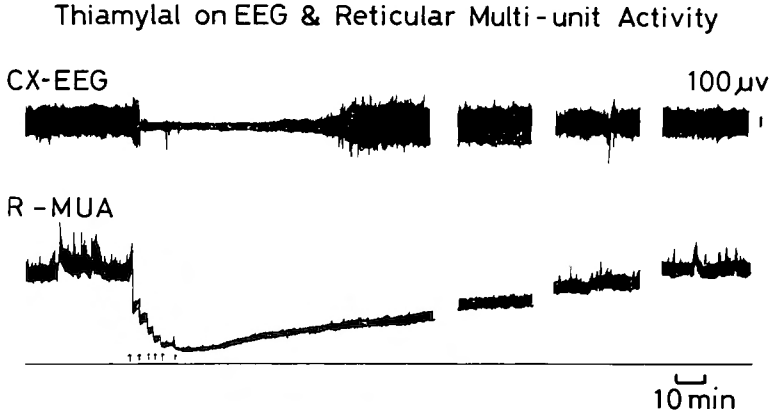


図 4 Thiamylal の皮質脳波と中脳網様体多ニューロン活動に及ぼす影響. Thiamylal 6-30 mg/kg の範囲で中脳網様体多ニューロン活動は用量依存性に抑制された. この間, 皮質脳波は大徐波となり, 用量を増すと平坦脳波となった. ↑: Thiamylal 6 mg/kg の累積投与の時点を示している.

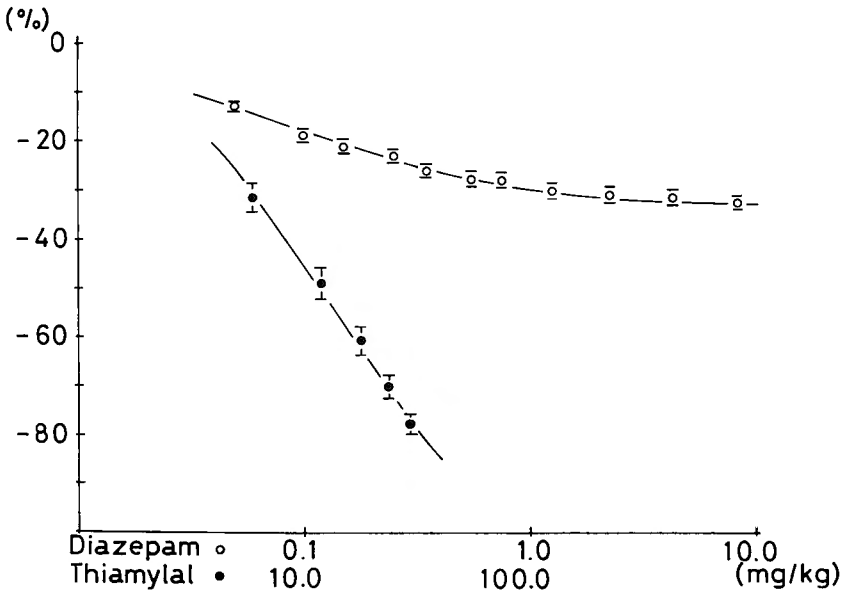


図 5 Diazepam 及び thiamylal の中脳網様体多ニューロン活動に及ぼす影響. 縦軸: 薬物投与前の対照値に対する抑制度を百分率 (平均値±標準誤差) で示してある. 横軸: 薬物の用量が対数で示してある. Diazepam は少量 (約 1 mg/kg) まではほぼ直線的に抑制したが, 用量を増すと, それ以上では効果は減弱し, 最大抑制は対照のほぼ 32% を示した. Thiamylal は用量依存性に抑制し, 30 mg/kg で平坦脳波となったので, それ以上の用量は検討しなかった.

zepam の作用は、ほぼ 1 mg/kg までは用量依存性に抑制したが、それ以上の用量では中脳網様体 MUA 抑制作用は飽和状態となり、最大抑制効果は対照の30—32%程度であった。Thiamylal は $6—30 \text{ mg/kg}$ の範囲で用量依存性に抑制し、作用の飽和は認められず、 30 mg/kg i.v. で脳波は平坦となった。その際、中脳網様体 MUA の抑制は対照の78%程度であった。

2. 脳波に対する作用

Diazepam 1 mg/kg 以上の投与により皮質脳波は $2—10 \text{ Hz}$ の大徐波となり、海馬では θ 波は消失し $4—10 \text{ Hz}$ の不規則な徐波となった。しかし、中脳網様体高頻度刺激により脱同期化し、海馬では θ 波が再現した (図6)。Thiamylal は 6 mg/kg の投与により皮質脳波は diazepam 4 mg/kg と同様の $2—10 \text{ Hz}$ の大徐波となり海馬の θ 波も消失し $4—10 \text{ Hz}$ の徐波となった。更に用量を増すと、皮質、海馬とも脳波の振幅が減少し、遂に平坦となった (図7)。

両薬物の脳波に与える影響を、中脳網様体 MUA が同程度に抑制された時点 (30%程度抑制) で比較すると、diazepam の脳波は上記の大徐波を示したが、thiamylal では、皮質脳波は覚醒時に較べてやや振幅を増大し、時に barbiturate spindle を示す程度であり、海馬にも θ 波が残存していた。中脳網様体高頻度刺激によって、無刺激時に比較して海馬 θ 波はやや明瞭となった (図6)。

3. 視覚誘発電位 (VER) の変化

皮質視覚誘発電位

皮質視覚誘発電位 VER は頂点潜時 $25—65 \text{ msec}$ 、振幅 $20—50 \text{ mV}$ の7相性の短潜時成分と頂点潜時 $150—200 \text{ msec}$ 、振幅 $200—350 \text{ mV}$ の表面陰性の長潜時成分の2種類の波形から成り立っていた。対側中脳網様体高頻度刺激によって短潜時成分は表面陰性成分が振幅を増したが、長潜時成分には著しい変化は認められなかった (図1, 図2)。

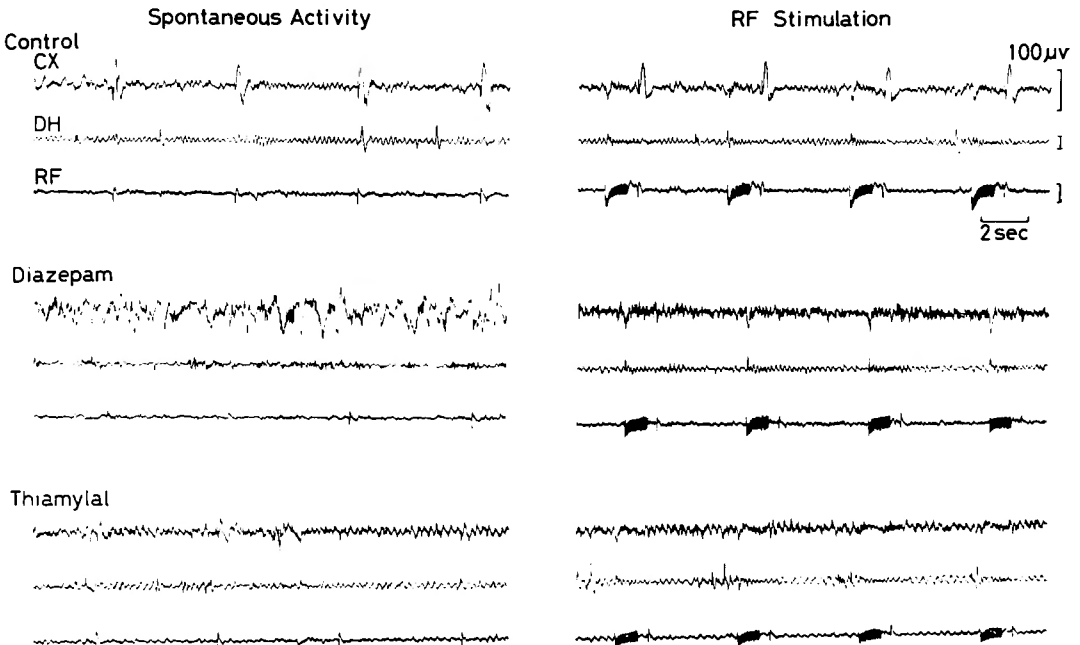


図6 Diazepam 及び thiamylal の脳波に及ぼす影響 (CX・皮質脳波, DH・海馬, RF・中脳網様体)。上段左: 対照脳波の自発活動, 上段右: 中脳網様体高頻度刺激 (0.5 msec , 5 V , 50 Hz , 1 秒間) の際の脳波, これらの脳波図の大振幅の刺・徐波は光刺激による誘発電位である。中段左: 中脳網様体ニューロン活動の最大抑制レベル (30%程度) の時点で、皮質脳波は大徐波となり、海馬では θ 波が消失している。中段右: 中脳網様体高頻度刺激により脱同期化し、海馬では θ 波が再現している。下段左: Thiamylal によって中脳網様体多ニューロン活動を diazepam の最大効果と同程度に抑制 (約30%程度) した時点での脳波である。皮質脳波は、やや振幅を増大し、時に barbiturate spindle を示しているが、海馬では θ 波が残存している。中脳網様体高頻度刺激により海馬 θ 波はやや明瞭となっている。

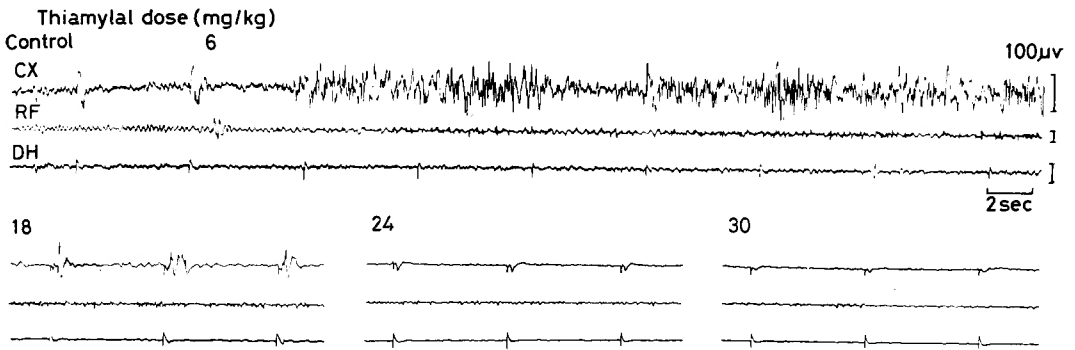


図7 Thiamylal の脳波に及ぼす影響. 脳波図の上の数値は thiamylal の用量 (静脈内投与) を示している. Thiamylal 6 mg/kg の投与では皮質脳波 (CX) は大徐波となり, 海馬 (DH) の θ 波も消失した. 用量を増すと, 皮質, 海馬とも振幅が減少し, 遂に平坦脳波となった (24-30 mg/kg).

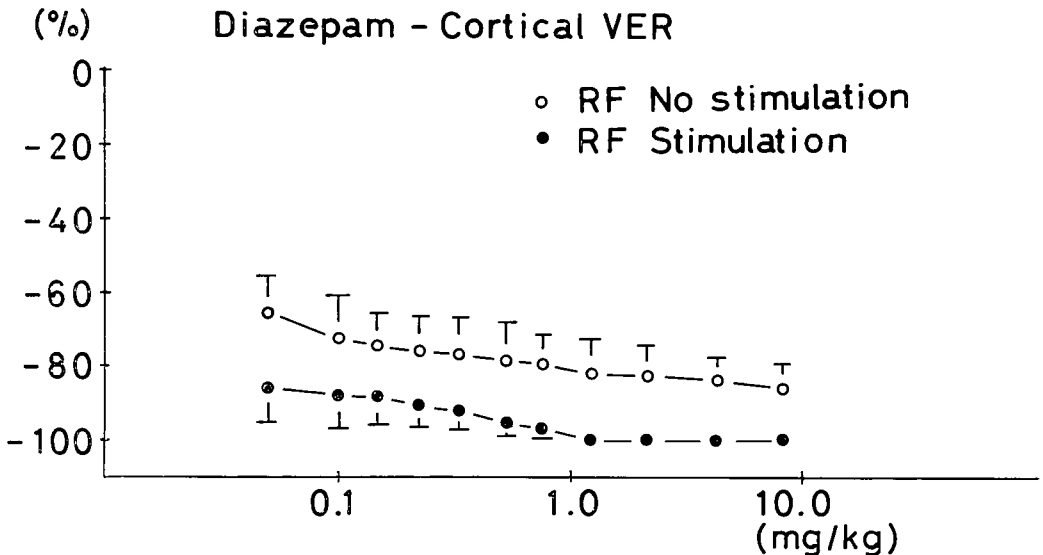


図8 Diazepam の皮質視覚領 VER に及ぼす影響. 皮質 VER の長潜時成分 (150-200 msec) の振幅の抑制を対照の百分率で示してある. ○: 中脳網様体高頻度刺激を行っていない時の VER, ●: 対側中脳網様体高頻度刺激を与えた時の VER), 中脳網様体高頻度刺激により diazepam の VER 抑制効果が増強している.

中脳網様体誘発電位

中脳網様体 VER は, 頂点潜時 27 msec の陽性の波, それに続く頂点潜時 60-80 msec の陰性波, 更に頂点潜時 220 msec の陽性の波より成る三相性反応を示した. 対側中脳網様体高頻度刺激は, これらの波形及び振幅に変化を与えなかった (図1, 図2).

薬物の効果は短潜時の陽性部成分の振幅について測定した.

Diazepam の効果

皮質視覚領 VER は, 短潜時成分, 長潜時成分ともに振幅が低下した (図1). その作用は, 0.05 mg/kg ですでに著しい作用を示し, 長潜時成分でみると $65 \pm 11.5\%$ と有意 ($p < 0.001$) の抑制を示した. 対側中脳網様体を刺激した際は, その抑制が更に著明となり, $86 \pm 10.1\%$ の抑制を示した. Diazepam の用量を増すと, その抑制は更に進行したが, その程度は小さく, 1-8.25 mg/kg の用量で 80-84% の抑制を示した (図8).

中脳網様体誘発電位

中脳網様体 VER の短潜時陽性成分の振幅は diazepam 0.05—8.25 mg/kg の投与により軽度の抑制を認めた。投与量 0.05 mg/kg より 0.15 mg/kg までは抑制に有意差を認めなかったが、0.25 mg/kg で有意 ($p < 0.05$) の抑制を認めた。対側中脳網様体刺激後の中脳網様体 VER の抑制は軽度であり、1.25 mg/kg までは有意の差を認めなかった。最大用量である8.25 mg/kg の投与により 27% 前後の抑制が認められた。1.25 mg/kg と 8.25 mg/kg の間には抑制の程度に差が認められたが (夫々 20.0, 27.5%抑制), その差は有意ではなかった (図9)。

Thiamylal の効果

Thiamylal は作用の持続が短いため 6 mg/kg i. v. を1—2分毎に投与し皮質脳波が平坦となった時点より回復過程で経時的に観察した。

皮質視覚領誘発電位

皮質視覚領 VER の長潜時成分は、皮質脳波が平坦像を示す 30 mg/kg の投与により100%の抑制、即ち完全に消失したが、時間経過と共に回復し、500分前後で完全な回復を示した。対側中脳網様体刺激は、皮質視覚領 VER の長潜時成分に対し、100分値まで有意

($p < 0.005$) に抑制したが、以後の経過は対照値に対して有意の変化を示さなかった。これに反し、無刺激の場合は、400分値まで有意 ($p < 0.025$) に抑制した (図10)。

中脳網様体誘発電位

中脳網様体 VER の短潜時成分、即ち頂点潜時 27 msec の陽性波の振幅は、平坦脳波の際、ほぼ45%の抑制を示し、この変化は有意 ($p < 0.001$) であった。以後時間経過と共に回復したが、500分値は-7.8%の抑制であり、この変化は有意 ($p < 0.05$) であった。これに対し、対側網様体の高頻度刺激は、中脳網様体 VER の短潜時成分の振幅を、300分値まで有意 ($p < 0.005$) に抑制したが、400分値以後は対照との間に有意の差を認めなかった (図11)。

4. 血圧に対する作用

両薬物にも収縮期、拡張期血圧を低下させた。Diazepam についてみると、0.25mg/kg までの収縮期血圧と、0.75 mg/kg までの拡張期血圧に対して有意の変化を示さなかった。それ以後の用量では対照に対して、収縮期、拡張期血圧とも有意 ($p < 0.005$) に低下させたが、2 mg/kg で収縮期 103±5.1 mmHg、拡張期血圧 60±3.7 mmHg と低下は僅かであった。一方、

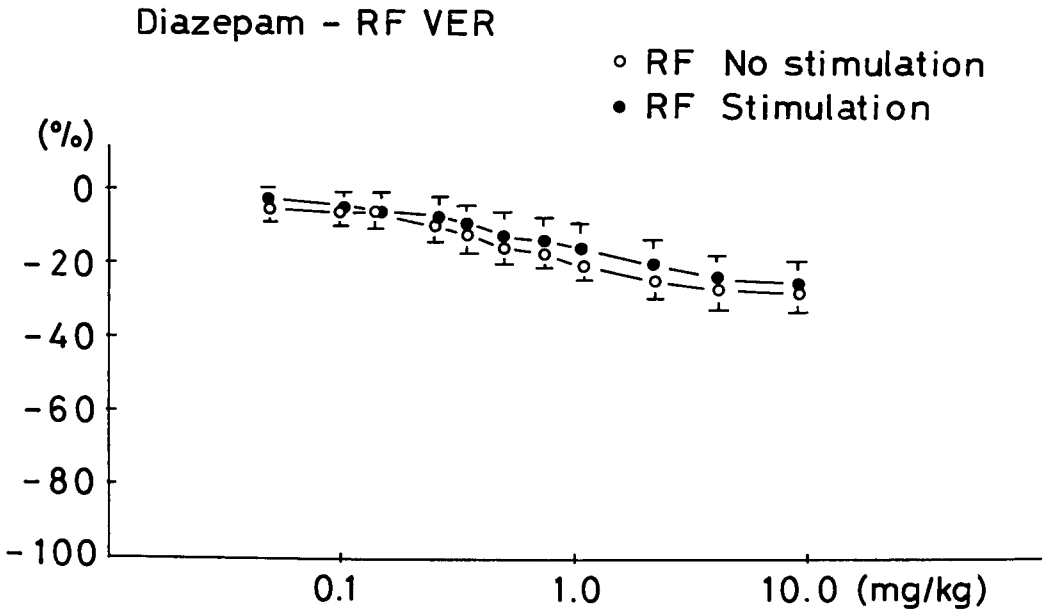


図9 Diazepam の中脳網様体 VER に及ぼす影響. 中脳網様体 VER の短潜時成分 (27 msec) の振幅の抑制を対照の百分率で示してある。対側中脳網様体の高頻度刺激は中脳網様体の VER の振幅に影響を与えなかった。

Thiamylal - Cortical VER

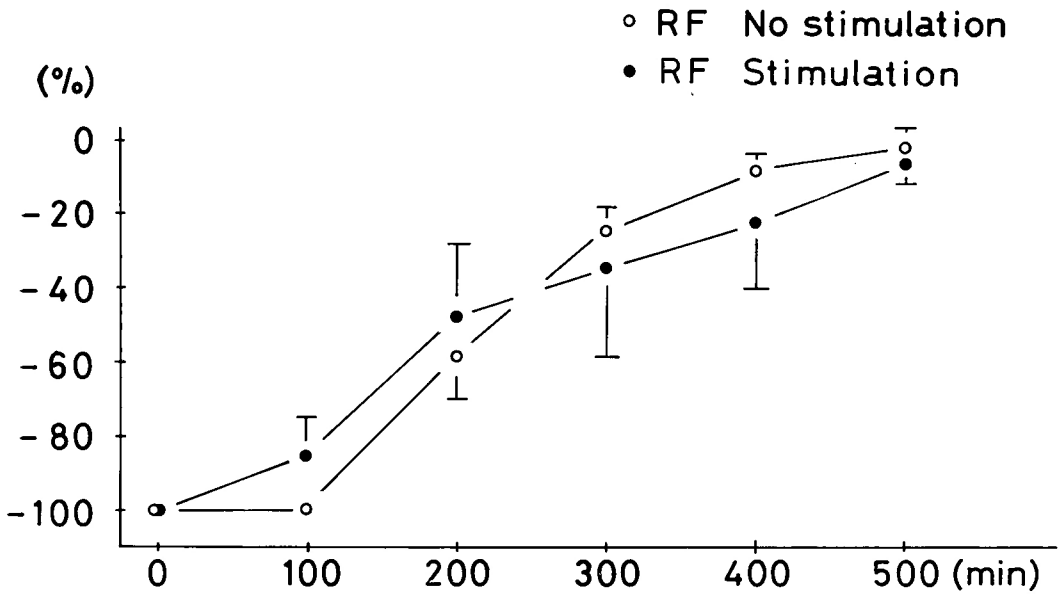


図10 Thiamylal の皮質 VER に及ぼす影響. 対側中脳網様体の高頻度刺激は皮質 VER の振幅の thiamylal による抑制に対し有意の影響を与えなかった.

Thiamylal - RF VER

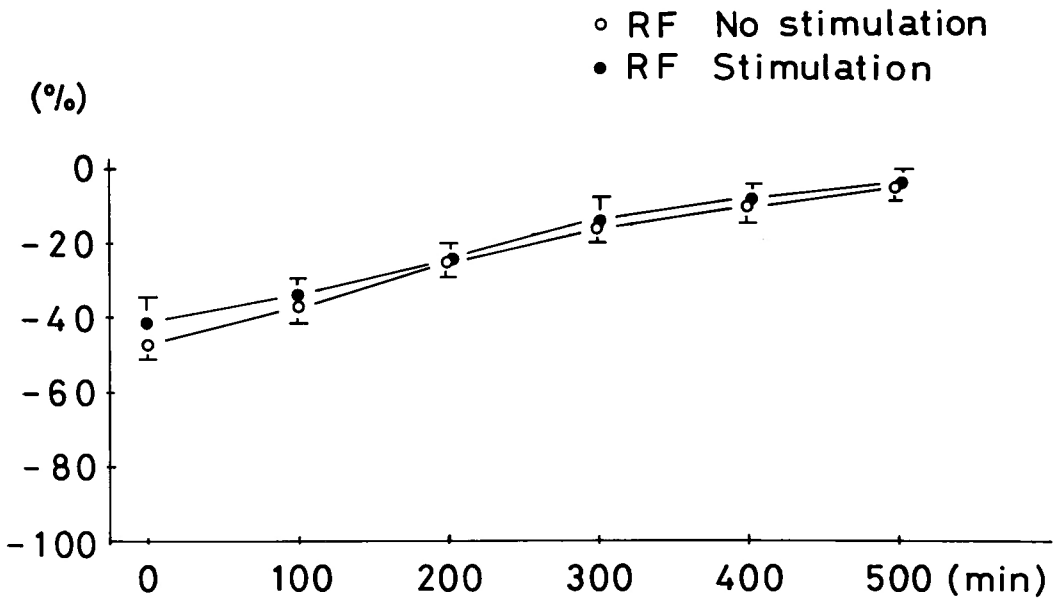


図11 Thiamylal の中脳網様体 VER に及ぼす影響. 対側中脳網様体の高頻度刺激は中脳網様体 VER の thiamylal による抑制作用に対し有意の影響を与えなかった.

Arterial Blood Pressure

(%)

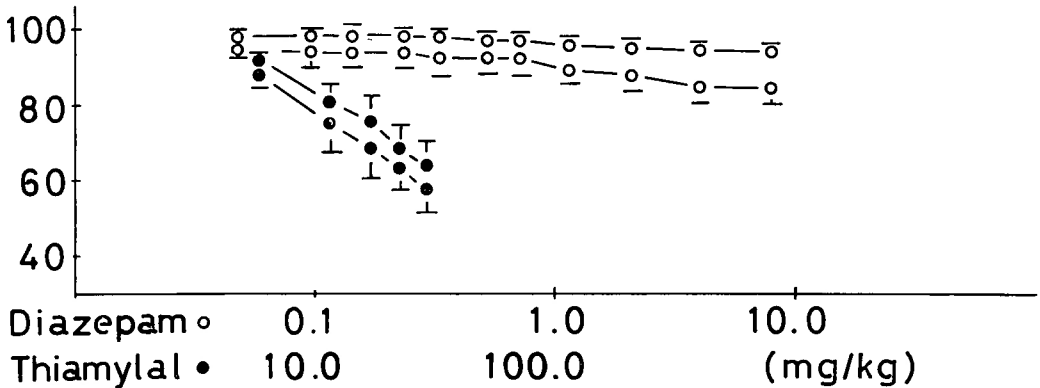


図12 Diazepam 及び thiamylal の血圧に及ぼす影響。Thiamylal は動脈圧を用量依存性に低下させたが、diazepam は軽度低下させたのみであり、CNS にみられるような用量依存性の変化は認められなかった。

thiamylal は、用量依存性に血圧を低下させ、6mg/kg ですでに有意 ($p < 0.001$) の低下を示し、30mg/kg では収縮期、拡張期血圧は、夫々 67 ± 6.8 mmHg, 40 ± 4.7 mmHg であった (図12)。

考 察

以上の結果をまとめると以下の如くである。

1. Thiamylal, diazepam 共に中枢神経の電気活動を抑制する。
2. Thiamylal は脳波を徐波化するが、徐波化した脳波は、中脳網様体高頻度刺激により脱同期化し難いが、これに反し、diazepam のそれは容易に脱同期化し、覚醒脳波が現われる。
3. Diazepam, thiamylal 共に中脳網様体ニューロン活動を抑制し、用量作用関係が認められるが、diazepam の効果は、およそ 1—2 mg/kg の用量で飽和し、およそ 30% 程度の活動の抑制がみられるのに反し、thiamylal の作用は非飽和性であり、用量を増せば作用もそれにつれて増強し、遂に完全な電気活動の消失に近づけることが可能である。Thiamylal の完全な効果、即ち脳電気活動を消失させる用量は、外挿法より求めたところ、およそ 60mg/kg 以上を要すると思われた。
4. 両者は血圧を低下させたが、diazepam の作用は極く軽度であり、且つ用量作用関係が認められない

のに反し、thiamylal は用量依存性に血圧を低下させた。

文献的に両者の薬理作用をまとめると以下の如くである。

1. Diazepam は、ligand-receptor 法を用いて哺乳類の脳で飽和性の立体特異的高親和結合を示す分画、即ち benzodiazepine receptor の存在が確認されており^{20,26,39}、その作用は GABA receptor の GABA 親和性を増強し、抑制性シナプス後電位を増強する作用がある⁹。
2. Bds の非特異的作用の有無については研究されていない。
3. GABA receptor は脳以外にも存在することが知られているが、Bds receptor は脳以外については存在が確認されていない²⁷。
4. Barbiturate は非特異的抑制作用があり、用量によっていかなる程度でも中枢神経活動の抑制が得られる³⁶。
5. Barbiturate には非特異的作用として、GABA receptor におけるクロライドチャンネルの増強作用がある^{1,3,13,19,25,41}。

これらをまとめると、共通点として作用部位は異なるが、結果として両者は GABA 反応を増強する作用を有するが、一方、barbiturate には非特異的にシナプ

ス電位を抑制する作用、及びシナプス後膜の活性を抑制する作用がある。Barbiturate の両作用は共に中枢神経抑制作用の本体をなすものと考えられる。

中脳網様体 MUA に対する thiamylal と diazepam の用量作用関係を比較したとき、diazepam は 0.05—0.5mg/kg の間、thiamylal は 6—30mg/kg の間で、その作用は指数函数的に増大したが、その勾配は thiamylal の方が大であった。

Diazepam については、ほぼ 1—2 mg/kg の用量で作用が飽和し、その抑制度は対照のほぼ 30% 内外であった。これに反し、thiamylal では脳波は、消失した 30mg/kg i. v. の際、中脳網様体 MUA は 78% 程度の抑制であり、用量を増せば更に抑制は進むと考えられた^{21,22,23}。

VER についてみると、Hoff¹⁵⁾、Brazin⁵⁾ は、短潜時の所謂一次反応は barbiturate、thiopental で抑制しないと報告している。

われわれの実験では、より感受性が大であると思われる皮質 VER では長潜時成分、及び麻酔薬に感受性の高い中脳網様体の誘発電位について検討した。

Thiamylal は平坦脳波になると視覚領の長潜時成分は完全に消失した。中脳網様体 VER は、皮質が平坦脳波を示した 30mg/kg により、ほぼ 45% の抑制を示したが、時間経過からみて、更に用量を増せば抑制は増大することが推定された。

以上の様に thiamylal と diazepam の脳電気活動に対する作用は、いずれも用量依存性の抑制作用を示すが、diazepam には抑制作用に限界があり、完全な抑制による脳電気活動の消失は得られず、飽和量は、ほぼ 1—2 mg/kg である。

これに反し thiamylal は循環系の抑制があるため、ある程度以上の用量は投与され得ないが、投与量 30 mg/kg までの範囲は用量依存性の作用を示し、用量を増せば更に大きな抑制が得られることが推定された。

Hillestad¹⁴⁾ は、diazepam 20mg/kg を成人（体重の記載なし）に投与した際の血漿濃度を報告している。それによると、投与 10—30 分後の濃度は、ほぼ $1—1.6 \times 10^{-8}$ g/ml となっている。仮に体重を 60kg と換算すると、この量は、ほぼ 0.3mg/kg となる。仮に 5mg/kg 投与したとすると、用量は 17 倍となる。その際の血漿濃度は、 $1.7—2.7 \times 10^{-7}$ g/ml となり、モル濃度では、diazepam の分子量は 285.8 であり、従って、 $6—9.5 \times 10^{-7}$ M/L となる。in vitro の実験に

おける diazepam の受容体飽和濃度は、Breastrop 及び Squires⁶⁾ によれば、 $4—5 \times 10^{-8}$ M/L となっている。生体で静脈内に投与した diazepam は、蛋白結合があり、また血液脳関門があり、従って、生体内で Bds 受容体を飽和するためには、ほぼ 10 倍の濃度が必要になると考えられる。

いずれにせよ、in vitro の受容体飽和濃度のほぼ 10 倍あたりと思われる血漿中濃度で in vivo の作用が飽和することは、diazepam が Bds 受容体を介する特異的作用のみによって効果を発揮し、非特異的結合がニューロンの電気活性に抑制的に作用する可能性を否定するものであると考えられる。

Thiamylal の作用については、GABA 受容体の Cl⁻イオンフローの活性化を促進する作用^{1,3,13,19,25,41)} の他、これを介する作用として神経終末からの伝達物質放出の抑制作用^{18,24,42)}、シナプス電位の抑制作用^{2,4,10,11,12,17,29,30,34,40)}、高濃度になれば神経膜の活性を低下させる作用^{7,8,12,28,31,32,34,35,38,40)}、という 3 種類の非特異的作用が広く認められている。

脳内 GABA 受容体複合体が全て Bds 受容体を内在しているという証拠はないが、若し仮にそう仮定したとして、thiamylal の作用が非飽和性であり、用量を増すと diazepam よりも抑制が増強するのは、その非特異作用によるものと考えられる。

血圧に対する両薬物の作用を比較すると、thiamylal では用量依存性の血圧低下作用があるのに反し、diazepam では極く軽度の低下を示すのみで、且つ用量依存性は殆んど認め難かった。

われわれの知る限り Bds 受容体は、脳以外の組織では確認されておらず、また、われわれの結果は、Bds が心筋及び平滑筋の収縮機構にほとんど直接作用をもたないことを示すものと考えられる。

稿を終るに当たり、終始御懇篤な御指導、御校閲を賜った京都大学医学部麻酔学教室教授森健次郎先生、及び御校閲を賜った京都大学名誉教授、大阪歯科大学客員教授稲本晃先生に深甚なる感謝の意を捧げます。

参 考 文 献

- 1) Andrews PR, Johnston GAR : GABA agonists and antagonists. *Biochem Pharmacol* **28** : 2697—2702, 1979.
- 2) Barker JL, Gainer H : Pentobarbital : selective depression of excitatory postsynaptic potentials, *Science* **194** : 720—722, 1973.

- 3) Baker JL, Ranson BR : Pentobarbitone pharmacology of mammalian central neurons grown in tissue culture. *J Physiol (Lond.)*, **280** : 355-372, 1978.
- 4) Bloom FE, Fosta E, et al : Anesthesia and the responsiveness of individual neurons of the caudate nucleus of the cat to acetylcholine, norepinephrine, and dopamine administered by microelectrophoresis. *J Pharmacol Exp Ther* **150** : 244-252, 1965.
- 5) Brazier MAB : Effect of anesthesia on visually evoked responses. *Int Anesth Clin* **8** : 103-128, 1970.
- 6) Breastup C, Squires RF : Specific benzodiazepine receptors in rat brain characterized by high-affinity ³H-diazepam binding. *Proc Natl Acad Sci* **74** : 3805-3809, 1977.
- 7) Brooks CMcC, Eccles JC : A study of the effects of anaesthesia and asphyxia on the mono-synaptic pathway through the spinal cord. *J Neurophysiol* **10** : 349-360, 1947.
- 8) Chalazonitis N : Selective actions of volatile anaesthetics on synaptic transmission and autorhythmicity in single identified neurons. *Anesthesiology* **28** : 111-121, 1967.
- 9) Costa E : The role of gamma-aminobutyric acid in the action of 1,4-benzodiazepines. *TIPS* **1** : 41-44, 1979.
- 10) Crawford JM : Anaesthetic agents and the chemical sensitivity of cortical neurones. *Neuropharmacology* **9** : 31-46, 1970.
- 11) Crawford JM, Curtis DR : Pharmacological studies on feline Betz cells. *J Physiol (Lond.)* **186** : 121-138, 1966.
- 12) Galindo A : Effects of procaine, pentobarbital and halothane on synaptic transmission in the central nervous system. *J Pharmacol Exp Ther* **169** : 185-195, 1969.
- 13) Higashi H, Nishi S : The effect of barbiturates on the GABA receptor of cat primary afferent neurons. In *integrative control function on the brain II.*, edited by Ito, M, Tsukahara, N, Kubota, K, and Yagi, K. Kodansha. Tokyo/Elsevier Amsterdam 1978, pp 18-19.
- 14) Hillestad I, Hansen T, et al : Diazepam metabolism in normal man. I. Serum concentrations and clinical effects after intravenous, intramuscular, and oral administration. *Clin Pharmacol Ther* **16** : 479-484, 1974.
- 15) Hoff MW Van : The influence of different anesthetics on the cortical-evoked potentials to light flashes in the rabbit. *Psychiat Neurol Neurochir* **70** : 459-466, 1967.
- 16) Karobath M : Molecular basis of benzodiazepine actions. *TINS* **2** : 166-170, 1979.
- 17) Krnjevic K : Central actions of general anaesthetics. In *molecular mechanisms in general anesthesia*, edited by Halsey, MJ, Millar, R, Sutton, JA. Churchill Livingstone, New York, 1974, pp 65-89.
- 18) Loyning Y, Oshima T, et al : Site of action of thiamylal sodium on the monosynaptic spinal reflex pathway in cats. *J Neurophysiol* **27** : 408-428, 1964.
- 19) Macdonald, RL, Barker, JL : Enhancement of GABA-mediated postsynaptic inhibition in cultured mammalian spinal cord neurons : a common mode of anticonvulsant action. *Brain Research* **167** : 323-336, 1979.
- 20) Möhler H, Okada T : Benzodiazepine receptor: demonstration in the central nervous system. *Science* **198** : 849-851, 1977.
- 21) Mori K : Excitation and depression of CNS electrical activities induced by general anesthetics. In *proceedings of 5th world congress of anesthesiology*. Amsterdam : Excerpta Medica 1973, p. 40-53.
- 22) Mori K, Winters WD : Neural background of sleep and anesthesia. *Int Anesth Clin* **13** : 67-108, 1975.
- 23) Mori K, Winters WD, et al : Comparison of reticular and cochlear multiple unit activity with auditory responses during various induced by anesthetic agents. II. *Electroenceph Clin Neurophysiol* **24** : 242-248, 1968.
- 24) Nicol RA : Pentobarbital : action of frog motoneurons. *Brain Research* **96** : 119-123, 1975.
- 25) Nicoll RA : Presynaptic action of barbiturates in the frog spinal cord. *Proc Natl Acad Sci USA (Wash.)* : **72** : 1460-1463, 1975.
- 26) Nielsen M, Braestrup C, et al : Evidence for a late evolutionary appearance of brain-specific benzodiazepine receptors : An investigation of 18 vertebrate and 5 invertebrate species. *Brain Research* **141** : 342-346, 1978.
- 27) 大島英治, 新宮興, 他. Benzodiazepine receptor. 麻酔蘇生 1980. 印刷中.
- 28) Prichard JW : Effect of phenobarbital on a leech neuron. *Neuropharmacology* **11** : 585-590, 1972.
- 29) Richards CD : The action of general anaesthetics on synaptic transmission within the central nervous system. In *molecular mechanisms in general anaesthesia*, edited by Halsey MJ, Miller R and Sutton JA. Churchill Livingstone New York 1974, pp 90-117.
- 30) Richards CD, Smaje JC : The actions of halothane and pentobarbitone on the sensitivity of

- neurons in the quinea-pig prepiriform cortex to iontophoretically applied L-glutamate. *J Physiol (Lond.)* **239** : 103-105, 1974.
- 31) Sasaki K, Otani T : Accomodation of spinal motoneurons of the cat. *Jap J Physiol* **12** : 383-396, 1962.
- 32) Sato M, Austin GM, et al : Increase in permeability of the postsynaptic membrane to potassium produced by 'Nembutal'. *Nature (Lond.)* **215** : 1506-1508, 1967.
- 33) Sawyer VH, Everett JW, et al : The rabbit diencephalon in stereotaxic coordinates. *J comp Neurol* **101** : 801-824, 1954.
- 34) Seyama I, Narahashi T : Mechanism of blockade of neuromuscular transmission by pentobarbital. *J Pharmacol Exp Ther* **192** : 95-104, 1975.
- 35) Shapovalov AI : Intracellular microelectrode investigation of the effects of anesthetics on transmission of excitation in the spinal cord. *Fed Proc* **23** : T113-T116, 1964.
- 36) Sharpless SK : Hypnotics and sedatives. I. The barbiturates. In *The pharmacological basis of therapeutics*, edited by Goodman, LS, Gilman, A. 4th ed., 1970, pp 98-120.
- 37) Somjen GG : Effects of ether and thiopental on spinal presynaptic terminal. *J Pharmacol Exp Ther* **140** : 393-402, 1963.
- 38) Somjen GC, Gill M : The mechanism of the blockade of synaptic transmission in the mammalian spinal cord by diethyl ether and by thiopental. *J Pharmacol Exp Ther* **140** : 19-30, 1963.
- 39) Squires RF, Braestrup C : Benzodiazepine receptors in rat brain. *Nature* **266** : 732-734, 1977.
- 40) Thesleff S : The effect of anesthetic agents on skeletal muscle membrane. *Acta Physiol Scand* **37** : 335-349, 1956.
- 41) Ticku MK, Olsen RW : Interaction of barbiturates with dihydropicrotoxin binding sites related to the GABA receptor-ionophore system. *Life Science* **22** : 1643-1652, 1978.
- 42) Weakly JN : Effect of barbiturates on 'quantal' synaptic transmission in spinal motoneurons. *J Physiol (Lond.)* **204** : 63-77, 1969.