

チオバルビツレートの血管作用

畑 埜 義 雄* 中 村 久 美** 西 和 田 誠***

全身麻酔を導入すれば血圧が下がる。我々麻酔医が毎日のように遭遇しているこの現象は、一部は手術前の不安より亢進していた交感神経系の緊張が麻酔導入により低下するという、麻酔薬の薬理作用にはよらない事象によっている。しかし、多くの麻酔薬は心筋、血管平滑筋、交感神経或いは副交感神経、圧受容体などに固有の作用を有しており、これらが全身麻酔導入による循環系の変動を修飾している。

チオペンタールおよびサイアミラールは、図1に示すバルビツレート酸のX基が硫化され脂肪溶解性が高まることによって、作用発現が早く、効力が高くなった超短時間作用性バルビツレートである。臨床使用が始められて50年になろうとしており、現在使用されている麻酔薬の中で笑気に次いで古く、かつ多用されている麻酔薬の1つである。

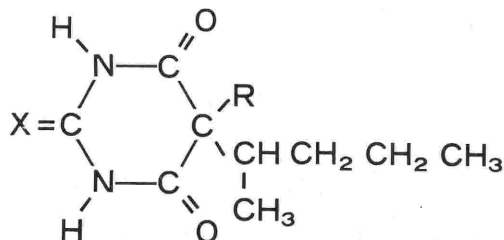


図1 バルビツレートの構造。

チオバルビツレートはXの位置にSに置き替わる。サイアミラール及びサイオペンタールはR基にそれぞれアリル基とエチル基に置き替わる。

チオペンタールの循環系への作用についての臨床実験も古くから報告されており、その多くは、チオペンタールはその心筋収縮力抑制作用によって、心拍出量、特に1回拍出量を低下させるが、末梢血管抵抗は不変あるいは上昇させることを示している¹⁻⁴⁾。この末梢血管抵抗の上昇は、心拍出量減少に対する交感神経を介する代償性血管収縮なのか、あるいは、チオペンタールの血管への直接作用によるのであるかと云う疑問が持たれる。これを明らかにするもっとも単純な方法として、*in vitro*の実験系で、摘出血管（交感神経の節後線維は含まれている）を用いることである。この方法では、神経に対する作用と血管平滑筋に対する作用をそれぞれ分離して検討を行うことが可能である。

ラットおよびウサギの摘出大動脈における研究

Price & Price⁵⁾ および Altura & Altura⁶⁾ は、チオペンタールが静止張力下のウサギおよびラット摘出大動脈標本を収縮させることを示した。さらに、Clark & MacCannell⁷⁾ は、静止張力下のウサギ大動脈および門脈標本がチオペンタール、サイアミラールの両チオバルビツレートで収縮することを観察した。一方、Edney ら^{8,9)} は、ウサギ大動脈で convulsant barbiturates がチオペンタールより強い収縮作用を有することを示している。

上記の実験での摘出大動脈には、一定の受動的張力が負荷されている（この状態が「静止張力」と呼ばれる）のみである。大動脈は自動的収縮能を持たないので、静止張力では最大弛緩の状態にある。したがって、この状態の大動脈では、薬剤の収縮作用は観察できるが弛緩作用は観察されにくい。逆に、ノルエピネフリンなどの収縮アゴニ

*和歌山県立医科大学麻酔科

**京都大学医学部麻酔科

***天理よろず相談所病院麻酔科

ストで最大収縮近くまであらかじめ収縮させてから被検薬物を投与すると、弛緩作用は観察できるが収縮作用は観察できない。そこで、収縮・弛緩の両作用を検討するには、収縮アゴニストまたは高 K^+ を用いて最大収縮の50~75%程度に前収縮させた標本が用いられる¹⁰⁾。実際 Edney ら^{8,9)} は、ノルエピネフリン $3 \times 10^{-9} M$ で軽度収縮させたウサギ大動脈標本はチオペンタール ($10^{-3} M$) でさらに収縮するが、 $3 \times 10^{-7} M$ で収縮させた標本はチオペンタールの高濃度 ($10^{-3} M$) で逆に弛緩することを観察し、チオペンタールが収縮と弛緩の2つの作用を潜在的に有していることを示した。

ただし、この実験方法では収縮アゴニストとバルビツレートとの相互作用が関与してくる。著者ら¹¹⁾ は、 α アドレナリン作動薬フェニレフリンで収縮させたラット大動脈標本と高 K^+ で収縮させた標本におけるチオバルビツレートの作用を比較検討したが、チオバルビツレート ($3 \times 10^{-5} \sim 3 \times 10^{-4} M$) の収縮作用はフェニレフリン収縮標本でのみ顕著であり、KCl 収縮標本では用量依存性の弛緩反応のみがみられた (図2)。Fukuda ら¹²⁾ は、ウサギ摘出肺動脈において、チオペンタールが低濃度の α アドレナリン作動薬の作用を増強することを明確にしており、肺動脈以外の血管平滑筋でも同様に、チオバルビツレートと α アドレナリン作動薬の相乗作用があるものと思われる。

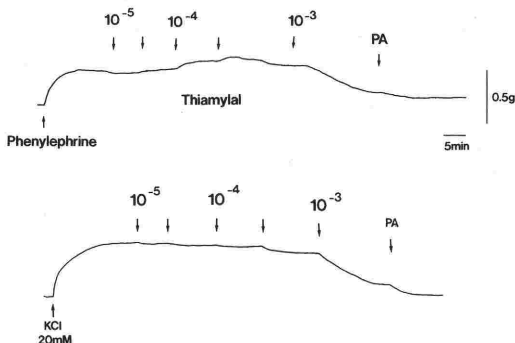


図2 ラット大動脈におけるサイラミラルルの作用。
上段はフェニレフリン ($10^{-7} M$) で、下段は KCl (20 mM) で収縮させた標本である。PA はパパベリン ($10^{-4} M$)。

摘出末梢動脈に対するバルビツレートの作用

血管作動物質は各種臓器の動脈平滑筋を収縮あるいは弛緩させるが、その反応には臓器特異性がある¹³⁾。そこで、大動脈や肺動脈主幹部より末梢の動脈でのバルビツレートの作用を *in vitro* で研究する必要が生じる。著者らは、イヌの脳 (脳底、中大脳)、腎、冠、腸間膜、股動脈末梢部など、外径約 1.0 mm 前後の摘出動脈におけるバルビツレートの作用を比較検討した^{14,15)}。その結果、チオバルビツレートのサイアミラルルとチオペンタールは静止張力下のすべての動脈を収縮させ、その作用は脳動脈で最も強かった (図3)。オキシバルビツレートのペントバルビタールは収縮作用をまったく示さなかった¹³⁾。一方、KCl で軽度収縮させた動脈標本では、ペントバルビタールは用量依存性の弛緩反応のみを示し、チオバルビツレートは高濃度 ($3 \times 10^{-4} M$ 以上) ではじめて弛緩反応を示した。腸間膜動脈をフェニレフリンまたはプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ (PGF) で軽度収縮させた場合は、低濃度 ($3 \times 10^{-5} \sim 3 \times 10^{-4} M$) のチオバルビツレートで強い収縮作用が観察され、より高濃度では弛緩作用がみられた¹⁵⁾ (未発表データ)。このチオペンタールの PGF 収縮増強作用は、脳動脈では腸間膜動脈、股動脈などに比し軽微である (図4)。

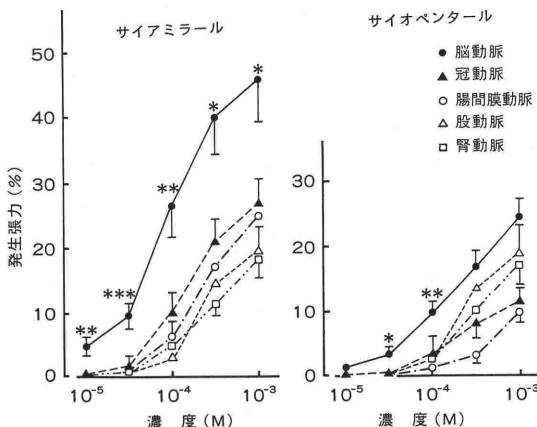


図3 イヌ各種臓器動脈におけるチオバルビツレートの収縮作用。
各動脈における KCl 30 mM の収縮を100%として表してある。**, $p < 0.01$ 。サイアミラルル及びサイオペンタールの収縮作用は脳動脈において有意に大である。

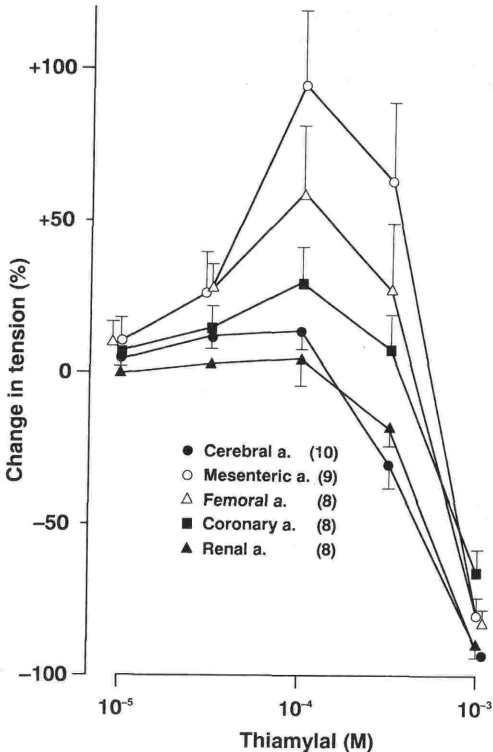


図4 プロスタグランジンF₂αで収縮させた各種臓器動脈におけるサイアミラルの作用。パパペリン 10⁻⁴ M による最大弛緩の絶対値を100%として表す。+は収縮，-は弛緩反応。

以上、チオバルビツレートはイヌ末梢動脈でも収縮と弛緩の2作用を有するが、その作用に臓器による差があることが明らかになった。

バルビツレートと脳血流

脳血流と脳代謝との間には正の相関関係がある。即ち、脳神経活動が亢進すると脳代謝産物(CO₂, K⁺ など)の産生量が増加し、これらが脳血管を拡張させ^{16,17)}、脳血流は増加する。逆に、脳代謝が低下すると脳血流は減少する。このことから、一般に *in vivo* での脳血流に関する研究は脳代謝との関係で行なわれている。バルビツレートは脳代謝を抑制し、それと同程度に脳血流を減少させることが知られており、バルビツレートによる脳血流の減少は脳代謝低下の結果であると考えられている^{18,19)}。一方、脳血流減少作用があるペンタバルビタールが、*in vitro* の研究では直接脳血管弛緩作用を持つことが報告され²⁰⁻²²⁾、

Michenfelder は *in vitro* で観察されるバルビツレートの直接血管作用は *in vivo* では何ら役割を果たしていないと考えた¹⁸⁾。

チオバルビツレートの脳血管直接作用については Sanchez-Ferrer の報告がある¹⁹⁾。彼は K⁺ やセロトニンの高濃度で殆ど最大収縮させたヒト脳動脈において、チオペンタールが弛緩作用を有することを示した。しかしながら、最大収縮近くまで収縮させた動脈標本では、弛緩作用は観察できても収縮作用の有無を検討できないことは前述した。筆者らは、静止張力下、及び高 K⁺ あるいは PGF₂α で最大収縮の約30-60%の程度に前収縮させたイヌ脳動脈が、オキシバルビツレートでは弛緩反応しか示さないが、チオバルビツレート(10⁻⁵~10⁻³ M)で収縮することを観察した¹⁵⁾。このチオバルビツレートの収縮作用は、低濃度(3×10⁻⁵~10⁻⁴ M)では持続的で、高濃度(10⁻⁴~10⁻³ M)では一過性である(図5)。即ち、チオバルビツレートとオキシバルビツレートの脳血管作用を同一視できないことが、*in vitro* の実験結果からすでに明らかになっているが、*in vivo* で両バルビツレートの脳血流作用を同一条件下で比較した報告は無い。

Stullken²²⁾ はチオペンタールを点滴投与して血中濃度を増加させた時の脳代謝量と脳血流量を経時的に測定し、チオバルビツレートが一定の投与量に達するまでは脳代謝、血流量ともに減少するが、ある量を超えると代謝、血流量ともそれ以上

Basilar artery

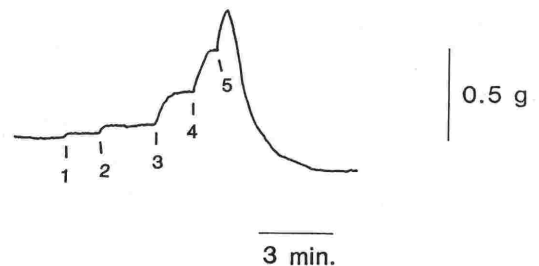


図5 サイアミラルに対するイヌ脳底動脈の反応。

1, 2, 3, 4 及び 5 はそれぞれ 10⁻⁵, 3×10⁻⁵, 10⁻⁴, 3×10⁻⁴, 及び 10⁻³ M を表す。サイアミラル 10⁻³ M の投与で一過性の収縮のあと強い弛緩反応がみられる。

には減少しないことを示した。Stullken はこの脳血流量の減少を代謝抑制の結果として解釈しているが、われわれの摘出血管の実験結果から考えると、チオペンタールの直接脳血管作用は低濃度で収縮（脳血流量減少）、高濃度で弛緩（脳血流量増加）であり、この直接の血管作用が脳代謝を介した間接作用に加味されている結果としても説明できると筆者らは考えている。

また、脳血管拡張作用を有するオキシバルビツレートが脳代謝抑制を介する二次的脳血管収縮を相殺し、結果としてオキシバルビツレート麻酔では脳血流量が減少しないのではないかと云う疑問が生じるが、前述の如くペンタルビタル麻酔でも脳血流量の減少することが報告されている²⁰⁻²²。著者らは脳血流量の主な代謝性調節因子である炭酸ガスの濃度変化による脳血管収縮性とオキシバルビツレートとの相互作用について検討した。その結果、ペンタルビタルは 10^{-4} M の臨床濃度内では K^+ 収縮に対しては強い抑制作用を有しているが、低炭酸ガス誘発収縮に対しては殆ど影響しないことが明かとなった²³。このことは、ペンタルビタル麻酔中でも、代謝抑制を介する脳血管収縮が保持されることを意味している。

バルビツレートの血管作用機序

血管平滑筋においても他の筋組織におけるのと同様、細胞内遊離カルシウム濃度の上昇が収縮機構を活性化する（図6）。遊離カルシウム濃度が

上昇する機序として、第一に、平滑筋細胞外より Ca^{++} を流入させる機構であり、細胞膜の電位依存性チャンネル (Voltage-dependent channel; VDC), 及び受容体依存性チャンネル (Receptor-operated channel; ROC) を介して細胞外カルシウムが細胞内に流入 (Ca^{++} influx) する。第二に、細胞膜表面の受容体にノルエピネフリン、セロトニンなどの収縮アゴニストが結合すると、 Ca^{++} influx が生じるだけでなく、イノシトール3 磷酸 (IP_3) が生成され、これが細胞内器官の IP_3 受容体に結合し、細胞内貯蔵カルシウムが遊離される (Receptor-operated calcium release; ROCR)。第三に、カルシウム依存性カルシウム遊離 (Calcium-induced calcium release; CICR) がある。CICR は通常他の誘因で細胞内遊離カルシウム濃度が上昇することにより誘発されるが、カフェインは静止状態のカルシウム濃度で CICR を生じさせる。

では、バルビツレートの血管平滑筋への直接作用はどのような機序によっているのであろうか。チオバルビツレートの血管平滑筋収縮作用は、カルシウムチャンネル遮断薬で抑制されること（図7）、 Ca^{++} 除去液中では観察されないこと¹⁴ から、 Ca^{++} influx によっていると考えられる。チオバルビツレートの収縮作用に関し付記しておかなければならないことは、チオバルビツレートはノルエピネフリン収縮を増強する間接作用^{11,12} を有していることである。この機序に関しては今

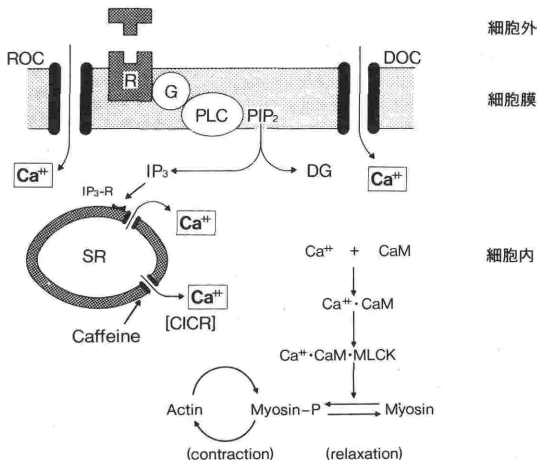


図6 血管平滑筋細胞内 Ca^{++} 濃度増加と収縮機構。

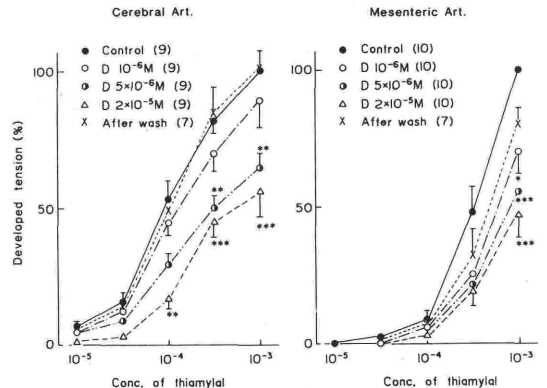


図7 イヌ摘出脳(左)及び腸間膜動脈(右)におけるサイアミラルルの収縮作用に対するCa拮抗薬の影響。D, ゲルチアゼム。

後検討が必要である。

心筋におけるオキシバルビツレート及びチオバルビツレートの作用がカルシウムチャンネル遮断作用であると報告されている²⁴⁻²⁵⁾ことから、平滑筋でも同様の作用があると考えられる。しかしながら、これを直接的に証明した報告としては、Alturaら²⁶⁾が⁴⁵Caを用いて、ペントバルビタールがCa⁺⁺ uptakeを減少させることを示しているのみで、チオバルビツレートについての報告はない。一方、Robinson-White²⁷⁾は、ペントバルビタールが、おそらくはG蛋白への抑制効果を通じてIP₃の生成を阻害することを示しているが、チオバルビツレートについては検討していない。

著者らは、ラット大動脈とイヌ腸間膜動脈において、異なる機構を介して細胞内Ca⁺⁺濃度を上昇させて生じる血管収縮に対する各バルビツレートの抑制効果を検討した²⁸⁻³⁰⁾。即ち、①高カリウム収縮(KCl収縮)[VDCからのCa⁺⁺influxによる]、②正常カルシウム溶液(Krebs Ringer液; KR液)中でのノルエピネフリン収縮[ROCからのCa⁺⁺influxとROCRの両者による]、③カルシウム除去溶液中でのノルエピネフリン収縮[主にROCR]、及び④カフェイン収縮[CICR]の4種類の収縮に対する抑制効果である。その結果、チオバルビツレートは、ラット大動脈(図8)³⁰⁾、イヌ腸間膜動脈^{28,29)}いずれにおいても、KCl収縮とカフェイン収縮に対して同程度に強い抑制効果を示した。ノルエピネフリン収縮の抑制は、おそらくはノルエピネフリン収縮増強作用^{11,12)}が拮抗してくるため、KCl、カフェイン両収縮の抑制より弱い。しかし、KR液中でのノルエピネフリン収縮とカルシウム除去液中での同収縮に対するチオバルビツレートの抑制効果は変わらない。Ca⁺⁺influxとCa⁺⁺release(CICR)による収縮に対する抑制効果が変わらないというこの実験結果は、チオバルビツレートの血管平滑筋弛緩作用がカルシウムチャンネル遮断単独では説明できないこと、また、カフェイン収縮(CICR)も抑制されていることから、G蛋白やIP₃に対する作用を加えてもお説明できないことを示している。

一方、これとは対照的に、オキシバルビツレートであるペントバルビタールの抑制効果は、Ca⁺⁺release(ROCK, CICR)による収縮に対するより

もCa⁺⁺influxによる収縮に対して有意に強い(図8)^{29,30)}。これは、オキシバルビツレートの血管平滑筋弛緩作用の主要な作用点、Wendlingら³¹⁾も述べているように、VOC, ROC両カルシウムチャンネルに対する非特異的遮断効果であることを示唆していると思われる。

さらに著者らは、バルビツレートの細胞内作用について検討した。即ち、イヌ腸間膜動脈平滑筋

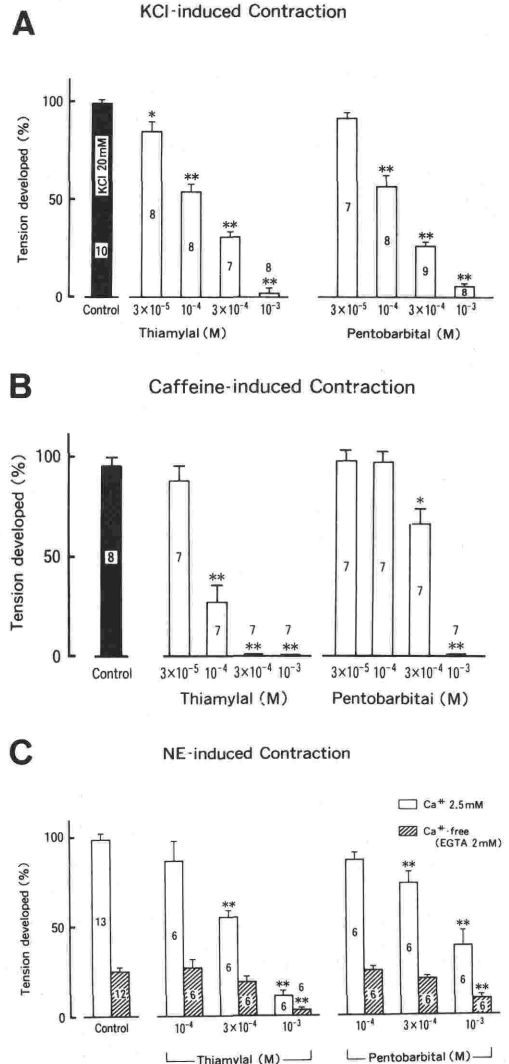


図8 KCl (A)、カフェイン (B)、ノルアドレナリン (C) 収縮に対するサイアミラールとペントバルビタールの影響。各収縮アゴニストに対する抑制はサイアミラール>ペントバルビタールである。サイアミラールの抑制はカフェイン>KCl>ノルエピネフリンの順に大である。

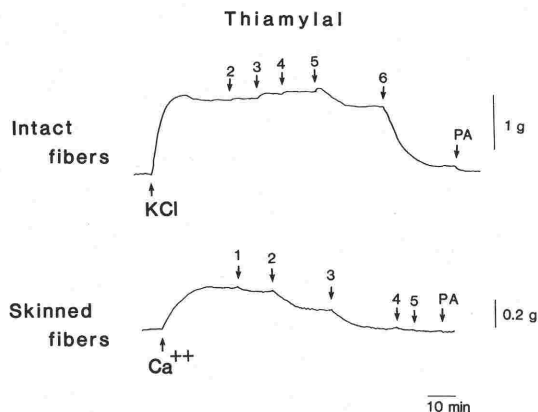


図9 平滑筋細胞膜正常 (intact fibers) とサポニン処理 (skinned fibers) 標本におけるサイアミラルールの作用。
サポニン処理標本では低濃度におけるサイアミラルールの収縮が見られない。

をサポニンでスキンドファイバーにし、Ca⁺⁺ を投与して収縮させてからサイアミラルールを投与する実験を行なった²⁸⁾。その結果、サイアミラルールはこの条件下でも、図9に示すような強い弛緩作用を示した。これは、サイアミラルールが細胞内収縮機構に直接的な抑制効果を有することを明確に示している。

もっとも、チオバルビツレートの弛緩作用が収縮機構への直接作用だけであると考えられる根拠はない。著者らはむしろ、チオバルビツレートは、①オキシバルビツレートと同様の弱いカルシウムチャンネル遮断作用を有しており、それに加えて、チオバルビツレートだけが、②比較的低濃度からの収縮作用、③細胞内収縮機構に対する直接的な抑制効果を有しているのではないかと想定しており、この仮説を説明するための実験を現在行なっている。

病理変化と加齢の影響

ところで、このようなバルビツレートの血管に対する直接作用は、病的状態では健康時とどのように変わってくるのであろうか。この点に関する研究はあまり行なわれていない。自然発症高血圧ラット (SHR) においては、対照ラットにおけるよりも、チオバルビツレートの収縮作用が弱く、弛緩作用が強くなる (図10)¹¹⁾。これは、SHR を本態性高血圧のモデルと考えれば³²⁾、バルビツ

10 ~ 12 weeks

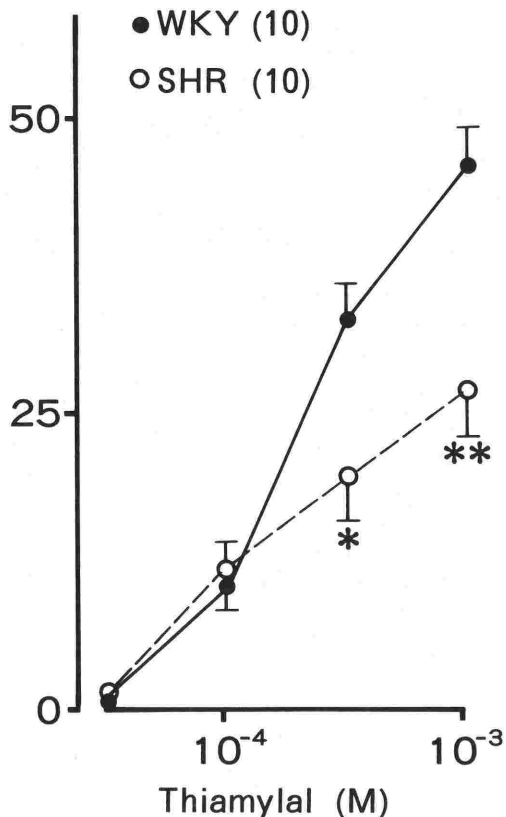


図10 自然発症高血圧ラット大動脈におけるサイアミラルールの作用。

WKY, Wistar Kyoto Rat. SHR, Spontaneously Hypertensive Rat. 生後10-12週令では SHR の血圧は WKY に比べ有意に高くなっている。サイアミラルールの大動脈収縮作用は SHR で有意に弱い。

レートによる麻酔導入で、高血圧患者は血圧の正常な患者よりも血管抵抗が下がりやすい (その結果血圧も下がる?) ということを示唆していることになる。さらに著者らは加齢によるチオバルビツレートの作用の変化についても検討した。その結果、チオバルビツレートの α アドレナリン作動薬に対する増強効果は、ラットでは6週令以下ではみられず、加齢により現われる (図11)³³⁾。このようなラットの大動脈における観察からヒトの抵抗血管での作用を単純に類推することは許されないが、ヒトにおいても、病理変化や加齢によ

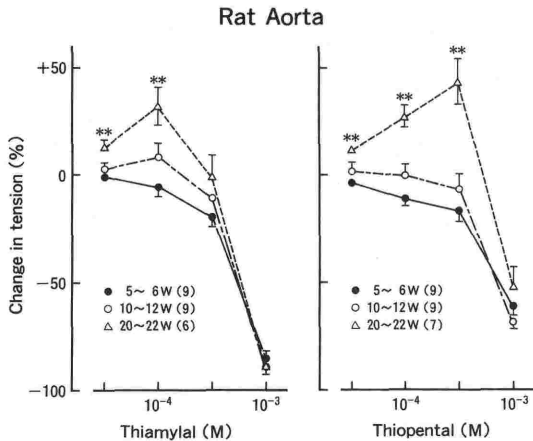


図11 チオバルビツレート血管作用の加齢による変化。

サイアミラルル(右)とチオペンタール(左)は予め大動脈標本をフェニレフリンで収縮させた状態で投与した。パパペリン (10^{-4} M) による最大弛緩の絶対値を100%とした。+は収縮、-は弛緩を表す。加齢とともにチオバルビツレートの収縮作用が現れる。

リバルビツレートの血管作用が変化する可能性は念頭におくべきであろう。

まとめ

チオバルビツレートの血管平滑筋への直接作用がオキシバルビツレートと異なることを、*in vitro* の実験結果をもとに述べた。麻酔導入時のチオバルビツレートの血中濃度は、 10^{-5} ~ 2×10^{-4} M 前後と考えられ^{34,35)}、その一部は血漿蛋白と結合している。したがって、臨床濃度でのチオバルビツレートの血管平滑筋への直接作用は、主に収縮作用であり、心筋収縮力抑制による心拍出量の低下に対する代償機転と相まって、末梢血管抵抗を上昇させているものと思われる。

臓器血流、特に脳血流に関しても、われわれの脳血管における実験結果はチオバルビツレートとオキシバルビツレートとは同一視出来ないことを示唆している。即ち、チオバルビツレート麻酔による脳血流の減少は、脳代謝抑制を介する二次的脳血管収縮にチオバルビツレートの直接脳血管収縮が付加された結果であると考えられる。一方、オキシバルビツレート麻酔による脳血流減少は、代謝抑制を介する二次的脳血管収縮が主であると考えられる。しかし、*in vivo* でこれらの脳血流

作用を同一条件下で比較した研究はなく、今後、解明されねばならないことである。

文 献

- 1) Ebstein, B., Li, T. H.: Hemodynamic changes during thiopental anesthesia in humans: Cardiac output, stroke volume, total peripheral resistance, and intra-thoracic blood volume. *J Clin Invest* 34:500-510, 1955.
- 2) Elder, J. D., Nagano, S. M., Eastwood, D. W. et al.: Circulatory changes associated with thiopental anesthesia in man. *Anesthesiology* 16:394-400, 1955.
- 3) Fieldman, E. J., Ridley, R. W., Wood, E. H.: Hemodynamic studies during thiopental sodium and nitrous oxide anesthesia in humans, *Anesthesiology* 16:473-489, 1955.
- 4) Flickinger, H., Fraimow, W., Cathcart, R. T. et al.: Effects of thiopental induction on cardiac output in man. *Anesth Analg* 40:693-700, 1961.
- 5) Price, M. L., Price, H. L.: Effects of general anesthetics on contractile responses of rabbit aortic strips, *Anesthesiology* 23:16-20, 1962.
- 6) Altura, B. T., Altura, B. M.: Barbiturates and aortic and venous smooth muscle function. *Anesthesiology* 43:432-444, 1975.
- 7) Clark, S. C., MacCannell, K. L.: Vascular responses to anaesthetic agents. *Can Anaesth Soc J* 22:20-33, 1975.
- 8) Edney, S. M., Downes, H.: Contractor effect of barbiturates on smooth muscle. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 217:180-196, 1975.
- 9) Edney, S. M., Downes, H.: Calcium-dependent iproveratril-resistant contractions of aortic strips induced by convulsant barbiturates. *Arch Int Pharmacodyn* 224:77-90, 1976.
- 10) Van Neuten, J. M.: Vasodilatation or inhibition of peripheral vasoconstriction? In: Vanhoutte PM, Leusen I, eds, *Mechanisms of vasodilatation*. Basel: Karger, 1978:137-143.
- 11) Nakamura, K., Hatano, Y., Nishiwada, M. et al.: Effects of thiobarbiturates on smooth muscle reactivity in isolated aortas from spontaneously hypertensive rats. *Anesth Analg* 70:267-274, 1990.
- 12) Fukuda, S., Inomata, I., Tsuji, T. et al.: Thiopental potentiation of isolated rabbit pulmonary artery contractions with alpha receptor agonists. *Anesthesiology* 60:187-192, 1984.
- 13) 畑埜義雄: 血管収縮性に及ぼす麻酔薬作用の臓器特異性に関する研究作用の臓器特異性に関する研究。昭和63年度科学研究費補助金(一般研究C)研究成果報告書, 1990.
- 14) Hatano, Y., Nakamura, K., Moriyama, S. et al.: The contractile responses of isolated dog cerebral and extra-cerebral arteries to oxybarbiturates and thiobarbiturates. *Anesthesiology* 71:80-86, 1989.
- 15) Moriyama, S., Nakamura, K., Hatano, Y. et al.: Responses to barbiturates of isolated dog cerebral

- and mesenteric arteries contracted with KCl and prostaglandin F_{2a}. *Acta Anaesth Scand* 34: 523-529, 1990.
- 16) Toda, N., Hatano, Y., Mori, K.: Mechanisms underlying response to hypercapnia and bicarbonate of isolated dog cerebral arteries. *Am J Physiol* 257:H141-H146, 1989.
 - 17) Toda, N.: Potassium-induced relaxation in isolated cerebral arteries contracted with prostaglandin F_{2a}. *Pflugers Arch* 364:235-242, 1976.
 - 18) Michenfelder, J. D.: Barbiturates, In: *Anesthesia and the brain: clinical, functional, metabolic, and vascular correlates*. Churchill Livingstone Inc. N. Y., pp. 95-111, 1988.
 - 19) Pierce, E. C., Lambertsen, C. L., Deutsch, S. et al.: Cerebral circulation and metabolism during thiopental anesthesia and hyperventilation in man. *J Clin Invest* 41:1664-1671, 1962.
 - 20) Albrecht, R. F., Miletich, D. J., Rosenberg, R. et al.: Cerebral blood flow and metabolic changes from induction to onset of anesthesia with halothane or pentobarbital. *Anesthesiology* 47: 252-256, 1977.
 - 21) Sanchez-Ferrer, C. F., Marin, J., Salices, M. et al.: Interference of pentobarbital and thiopental with the vascular contraction and noradrenaline release in human cerebral arteries. *Gen Pharmacol* 16:469-473, 1985.
 - 22) Stullken, E. H. Jr., Milde, J. H., Michenfelder, J. D. et al.: The nonlinear responses of cerebral metabolism to low concentrations of halothane, enflurane, isoflurane, and thiopental. *Anesthesiology* 46:28-34, 1977.
 - 23) Hatano, Y., Nakamura, K., Toda, H., Nishiwada, M., Mori, K.: Hypocapnia-induced contraction of isolated dog cerebral artery is more susceptible to halothane than pentobarbital. *Anesthesiology* 75:A548, 1991.
 - 24) Ikemoto, Y.: Reduction by thiopental of the slow-channel-mediated action potential of canine papillary muscle. *Pflugers Arch* 372:285-286, 1977.
 - 25) Frankl, W. S., Poole-Wilson, P. A.: Effects of thiopental on tension development, action potential, and exchange of calcium and potassium in rabbit ventricular myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol* 3:554-565, 1981.
 - 26) Altura, B. T., Turlapaty, P. D. M. V., Altura, B. M.: Pentobarbital sodium inhibits calcium uptake in vascular smooth muscle. *Biochim Biophys Acta* 595:309-312, 1980.
 - 27) Robinson-White, A., Wessel, R., Beaven, M. A.: Pentobarbital suppresses phosphatidylinositol hydrolysis in vascular smooth muscle cells. *Fed Proc* 45:671, 1976.
 - 28) Nakamura, K., Hatano, Y., Nishiwada, M. et al.: The vasodilator effect of thiamylal in dog mesenteric artery: contribution of intracellular action. *Can J Phys Pharmacol* 6:1163-1167, 1991.
 - 29) Yakushiji, T., Nakamura, K., Hatano, Y., Mori, K.: Differences in the mechanisms underlying the vascular relaxing effects of thiopental and pentobarbital. *Canad J Anaesth* in press, 1992.
 - 30) Nishiwada, M., Nakamura, K., Hatano, Y. et al.: The relaxing effects of barbiturates in vascular smooth muscle of rat aorta. *J Anesth* 5:380-387, 1991.
 - 31) Wendling, W. W., Harakal, C.: Comparative actions of pentobarbital and verapamil on canine cerebral and peripheral arteries in vitro. *Res Commun Chem Path Pharmacol* 49:189-202, 1985.
 - 32) Baek, W. Y., Hatano, Y., Nakamura, K. et al.: Age dependent alterations in the response of isolated rat aortas to thiobarbiturates. *J Anesth* 5:199-202, 1991.
 - 33) Becher, K. E. Jr: Plasma levels of thiopental necessary for anesthesia. *Anesthesiology* 49: 192-196, 1978.
 - 34) Saidman, L. J.: Uptake, distribution and elimination of barbiturates. In: *Eger EI ed. Anesthetic uptake and action*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1974:264-284.