

## 筋弛緩剤の脳圧に及ぼす影響について

昭和42年1月16日受付

(特別掲載)

信州大学医学部星子外科教室

(主任: 星子直行教授)

田中正利

## Effect of muscle relaxants on the cerebrospinal fluid pressure

Masatoshi Tanaka

Department of Surgery, Faculty of Medicine,

Shinshu University

(Director: Prof. N. Hoshiko)

## 緒言

麻酔中の脳圧変動については呼吸、循環、胸腔内圧、腹腔内圧、体位、自律神経系、全身麻酔剤、各種薬剤など、多くの因子が関係している。脳圧亢進を伴う患者の多い脳神経外科の麻酔において、脳圧管理は麻酔医にとって特に重要であり、十分な注意がはらわれている。しかしながら、日常、一般患者の麻酔にあたり、血圧、脈搏、呼吸などの変動は頻回に測定管理されているが、脳圧については、特に考慮がはらわれていない。最近の傾向として、手術される患者のうち、60才以上のいわゆる高齢者が次第に増加している。これらの患者は高血圧症を合併している場合が多く、麻酔および手術中に異常な脳圧変動がおきると循環、呼吸動態に重篤な変動をきたし易く、場合によっては直接生命の危険にさらされるおそれがある。

脳外科領域にかぎらず、一般手術患者においても高血圧症やこれに伴う脳血管の病変が予想されるときは、麻酔中の脳圧管理に十分な注意が必要である。呼吸および循環動態、全身麻酔剤などの脳圧に及ぼす影響については、すでに多くの研究が報告されているが、筋弛緩剤の脳圧に及ぼす影響については比較的報告が少なく、まだ定説のないのが現状である。

Halldin<sup>②</sup>は、脱分極性筋弛緩剤 Succinylcholine chloride を静注すると、脳圧は一過性に上昇すると報告しているが、脳圧と同様の変動を示すといわれる眼圧に対する Succinylcholine chloride の影響についての報告が多く見られる。非脱分極性筋弛緩剤 d-Tubocurarine chloride の脳圧に及ぼす影響については報告が少なく、d-Tubocurarine chloride は筋肉の Fasciculation を伴わないので、脳圧上昇の危険性はないといわれている。筋弛緩剤の脳圧に及ぼす影響の作用機序については、異論のあるところであり、実際に、脳圧の亢進した状態で筋弛緩剤がど

のような影響を及ぼすかについては明らかにされていない。

著者は臨床的に広く用いられている筋弛緩剤 Succinylcholine chloride (以下 S. C. C. と略する)、d-Tubocurarine chloride (以下 dTc と略する)、を中心に、Hexamethylen-1-6-biscarbaminoylcholine (以下 BC-16 と略する)、Diallyl-nor-toxiferine (以下 Toxiferine と略する) などについて、脳圧におよぼす影響を、動物実験ならびに臨床的研究を行なった。動物実験では特に人工的に脳圧亢進状態を作成し、筋弛緩剤の脳圧亢進下における影響を観察し、いささかの新知見を得たので報告する。

## 動物実験

## 1) 実験方法

実験対象: 10kg前後の雑種成犬

麻酔方法: Pentobarbital 40~45mg/kg を実験開始前20~30分臂筋内に注射し、眼瞼反射が消失する程度の深度を保つた。

呼吸管理: 麻酔後、気管内挿管を行ない、五十嵐製ポータブル麻酔器を用い、半閉鎖循環式回路により純酸素毎分1ℓを吸入せしめた。

筋弛緩剤投与後は実験動物の呼吸が停止するので、用手的に毎分20回の間歇的陽圧呼吸を行なった。脳圧の変化をみる場合に、Hypoxia、炭酸ガス蓄積、胸腔内圧の上昇などは脳圧亢進をきたすことが知られているので、なるべく同一の人が人工呼吸を行ない、各筋弛緩剤の投与直前、投与直後および自発呼吸発現時に大腿動脈血を採取し、Beckmanの生理用ガス分析計を用いて、PCO<sub>2</sub>、PO<sub>2</sub>を測定し、Hypoxia および炭酸ガス蓄積のないことをたしかめた。過換気によるPCO<sub>2</sub>の低下によつて脳圧は下降するといわれているので、PCO<sub>2</sub>をなるべく正常値40mmHgに近い値

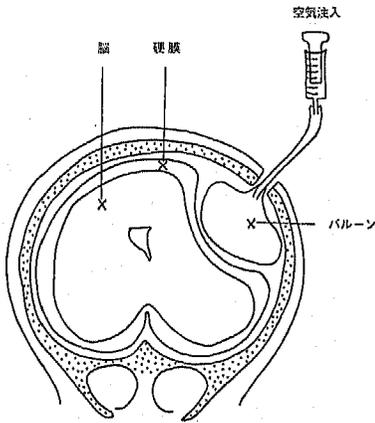
に保つように人工呼吸を行なつた。

脳圧測定：動物を左側臥位にし、16 gauge の針を使用し、後頭下槽穿刺を行ない、ストレンジャー・トランスジューサーを介して日本光電製電気血圧計に接続し、脳圧の変動を持続的に記録した。

血圧および中心静脈圧測定：左大腿動脈および大腿静脈を切開露出し、ポリエチレンカテーテルを挿入、電気血圧計にそれぞれ接続し、日本光電製多用途監視装置を用い、動脈圧、中心静脈圧および脳圧の三者を同時に記録した。

脳圧充進犬の作成方法：図1のごとく、左側頭骨を開き硬膜外へ直径1cmのゴム製バルーンを挿入し、注射器を用いてバルーン内に空気を注入し、脳圧を初圧

図 1



のおよそ2~3倍になるように調節した。空気注入直後は脳圧の変動がみられるので、安定するのを待つて各薬剤を投与し、その影響を観察した。

筋弛緩剤の種類および投与方法：S. C. C., dTc, Toxiferine 三種類の筋弛緩剤を用い、犬の舌下静脈からなるべく一定速度で注入した。

動物実験は各筋弛緩剤について、開頭しない群と、開頭脳圧充進群とにわけて行なつた。dTcにはHistamine遊離作用があるので、あらかじめ抗Histamine剤を投与した群について同様の実験を別個に行なつた。

実験成績

I Succinylcholine chloride

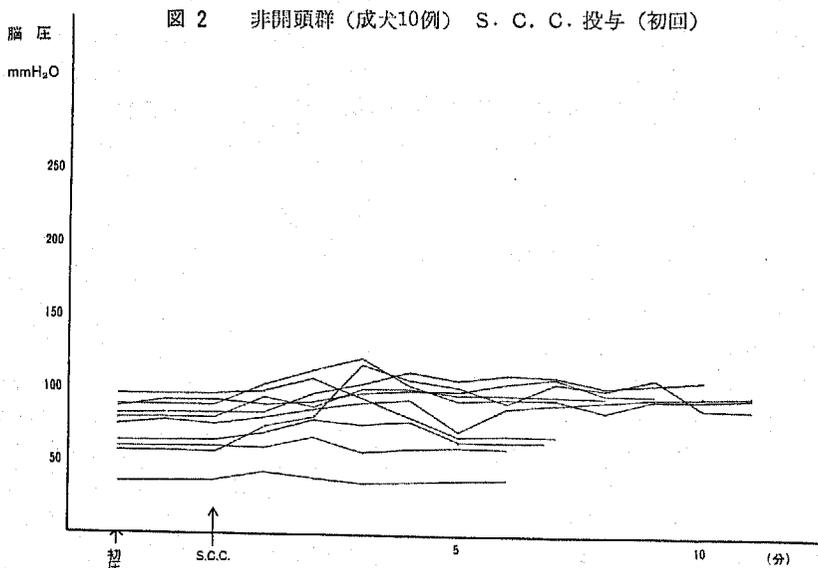
非開頭群10頭、開頭脳圧充進群10頭、計20頭について、S. C. C. 0.03~0.06mg/kgを5秒間の速度で静脈内へ注入した。

S. C. C.は、初回投与時に全身にFasciculationが見られ、これが脳圧充進の原因とされているので、Fasciculationの発現と脳圧との関係を経時的に観察し、S. C. C.の効果が全く消失し自発呼吸が正常にもどつたのちに、同量のS. C. C.の第二回目を静注して初回投与時と比較検討した。

1) 非開頭群

i 初回投与

S. C. C. 投与直後より全例に軽度の脳圧上昇を認めた。その値は平均 26.4mmH<sub>2</sub>Oであつた。



脳圧の上昇は S. C. C. 投与後5分以内には次第に下降し、自発呼吸発現時にはほぼ初圧に戻った(図2)。

全例に Fasciculation の発現を S. C. C. 投与後18~30秒内に認めたが、この時期に脳圧の急上昇をみることはなく、むしろ Fasciculation の終了時から上昇する傾向をみた。

循環系との関係については図3に示すごとく、動脈圧は S. C. C. 投与直後よりやゝ上昇を示したが、中心静脈圧は特に変動を示さなかつた。

ii 2回目投与

S. C. C. の2回目投与は7例に行なつたが、図4のごとく、脳圧は S. C. C. 初回投与と同様に投与直後から軽度上昇(平均14.8mmH<sub>2</sub>O)を示した。経過中調節呼吸の影響のためか、初圧よりやゝ脳圧下降を示し

た症例もあつたが、自発呼吸発現と共に旧値に復している。動脈圧にやゝ上昇がみられたが、中心静脈圧に変動をみなかつた。

2) 開頭脳圧亢進群

i 初回投与

バルーン加圧後、脳圧が安定してから、S. C. C. を投与すると、図5に示すように Fasciculation の発現と同時に脳圧は急激に上昇し始め、およそ2分後に最高値 11.7~73.3mmH<sub>2</sub>O (平均 35.5mmH<sub>2</sub>O) を示した。その後は急速に下降し、初めの脳圧亢進値に比較してやゝ低い値を示した。

自発呼吸発現時には多少上昇傾向をみるが、初めの脳圧亢進値より低い値を示している。中心静脈圧は Fasciculation と同時に上昇し、Fasciculation 終了

図3 非開頭犬 S. C. C. (初回)

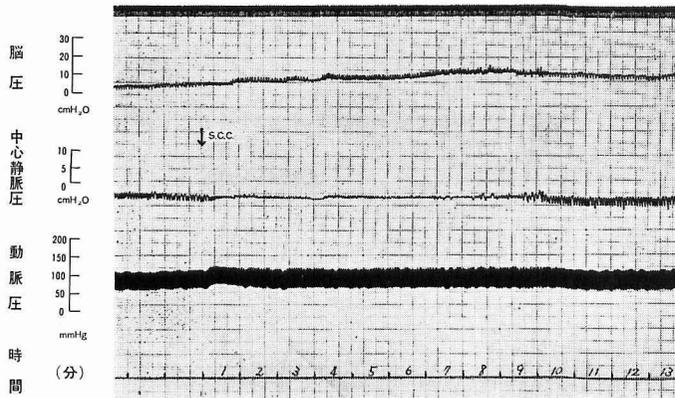
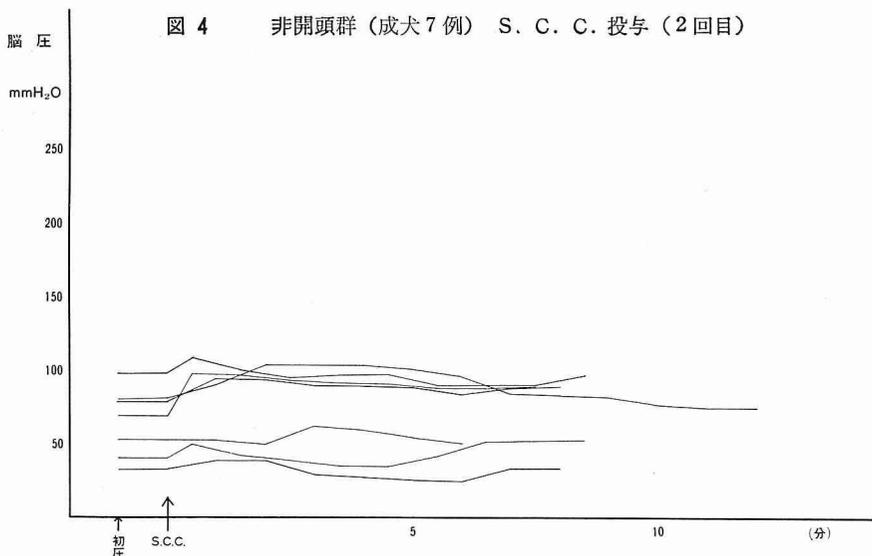


図4 非開頭群(成犬7例) S. C. C. 投与(2回目)



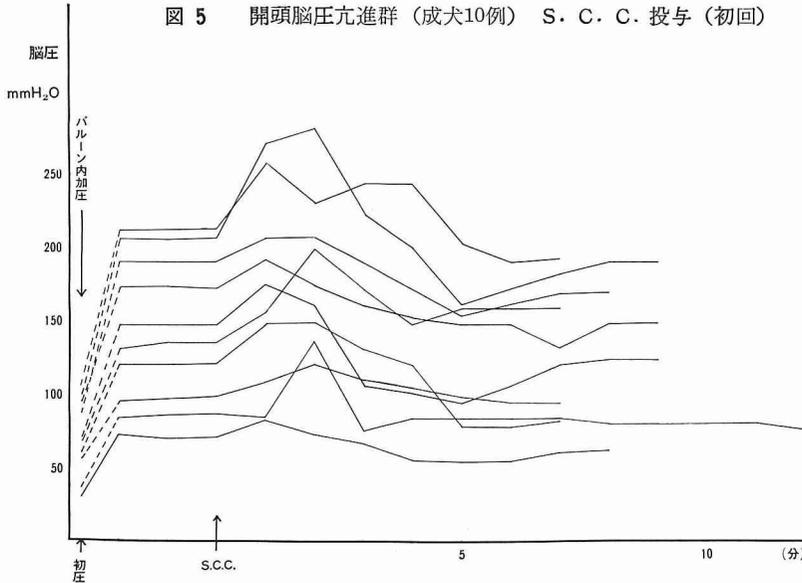


図 6 開頭脳圧亢進犬 S. C. C. (初回)



と共に下降したが、S. C. C. 投与前圧よりやゝ上昇値を示した。

動脈圧も上昇するが、脳圧の変動とはやゝ平行している(図6)。

ii 2回目投与

S. C. C. 投与により、Fasciculation は認められなかつたが、初回投与と同様脳圧の上昇を認めた。S. C. C. 投与後急激に脳圧は上昇し、最大値 6.7 ~ 最高値 25.0mmH<sub>2</sub>O (平均 14.6mmH<sub>2</sub>O) を示したが、初回投与に比較して、低い値を示した(図7)。

中心静脈圧および動脈圧はほぼ脳圧に平行して、ごく軽度の上昇傾向をみた(図8)。

II d-Tubocurarine chloride

非開頭群 6 例, 開頭脳圧亢進群 6 例の合計12例につ

いて、dTc 0.15 mg/kg を静脈内へ注入した。

全例に、dTc 初回投与および換気量が正常に回復したのち、第2回の投与を行ない、脳圧、中心静脈圧および動脈圧の変動を比較観察した。

1) 非開頭群

i 初回投与

dTc 投与後脳圧はやゝ下降を示す傾向をみたが、調節呼吸の影響が、わずかに認められた。

中心静脈圧は脳圧と同様著明な変動を認めないが、動脈圧は下降(平均 82.5mmHg)を示した(図9,10)。

ii 2回目投与

脳圧の変動は初回投与と同様、著変を認めなかつた(図11)。

中心静脈圧に変動なく、動脈圧は初回投与に比較し

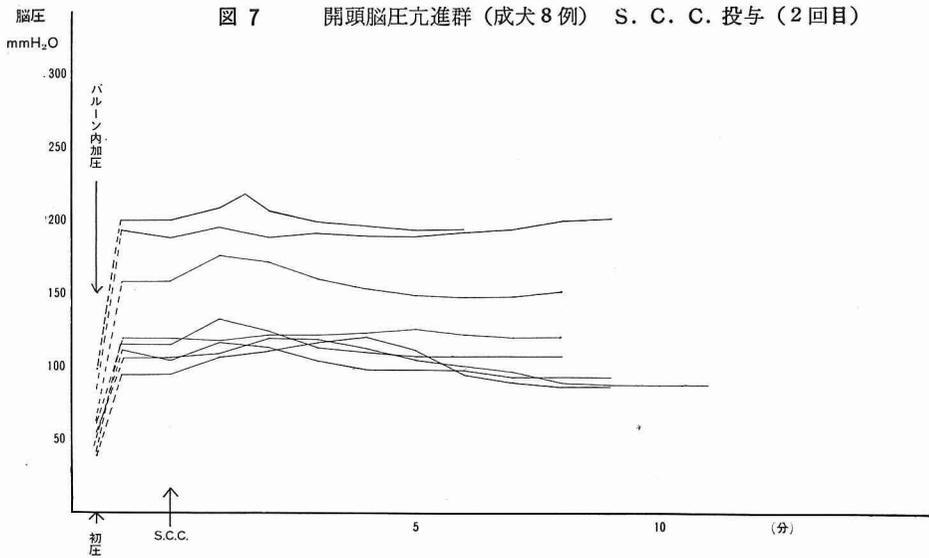


図8 開頭脳圧亢進犬 S. C. C. (2回目)

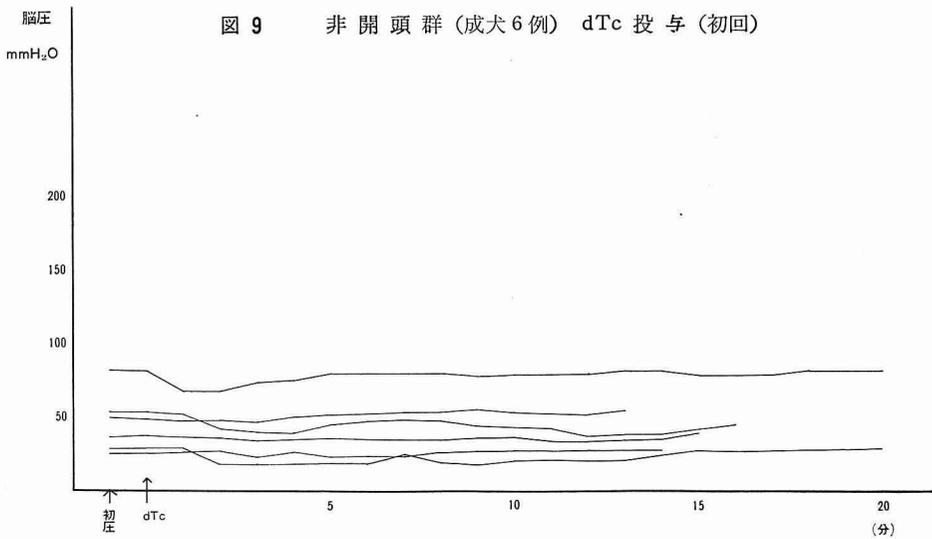
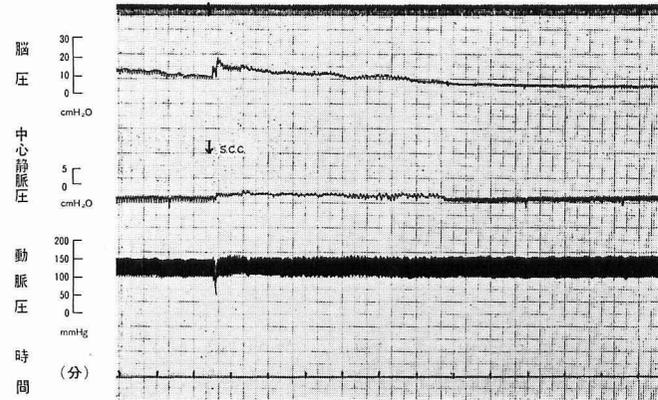


図10 非開頭犬 dTc (初回)

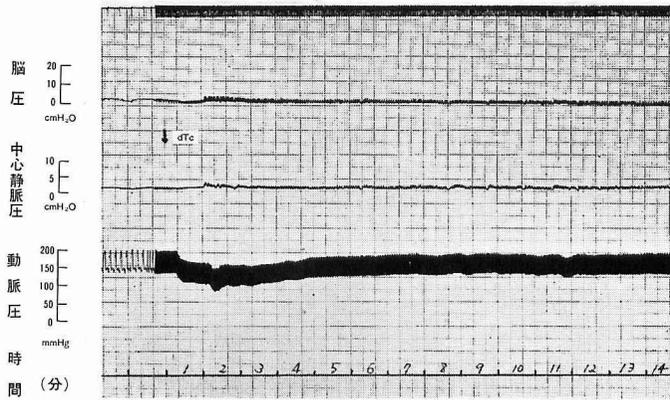


図11 非開頭群 (成犬6例) dTc 投与 (2回目)

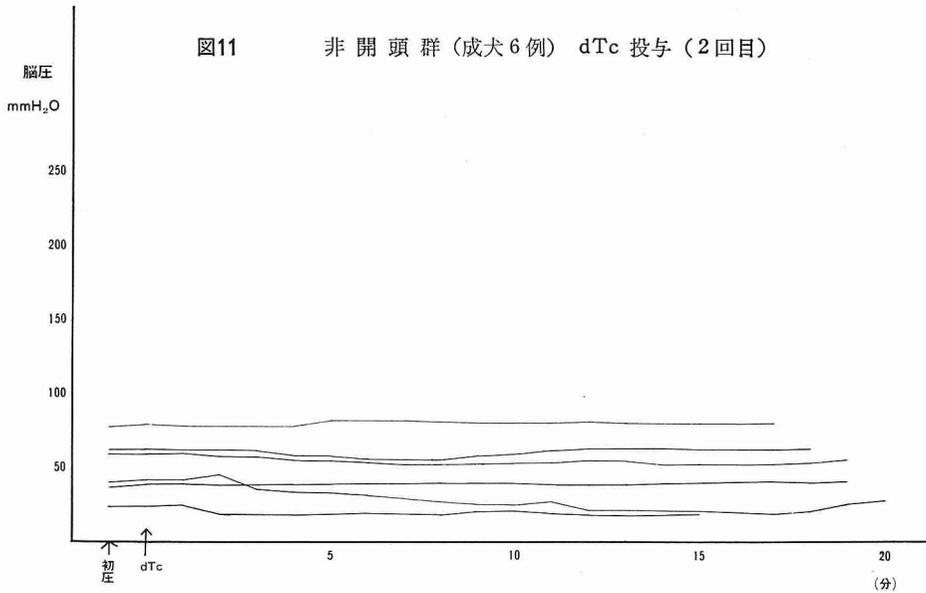
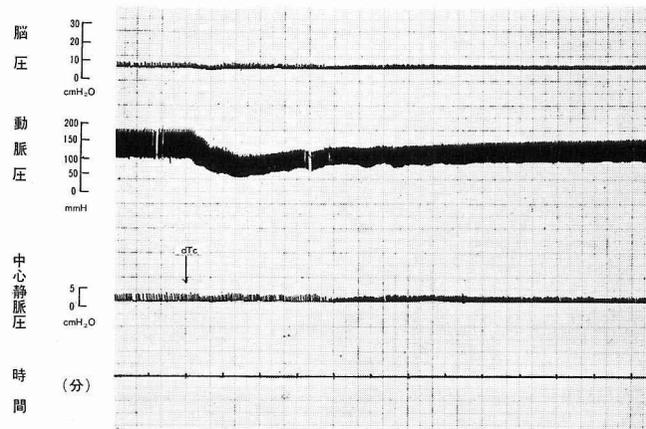


図12 非開頭犬 dTc (2回目)



てさらに軽度の下降を示した(図12)。

2) 開頭脳圧亢進群

i 初回投与

dTc 投与直後, 20秒~1分30秒の間に, 脳圧は一過性に軽度の下降(平均21.3mmH<sub>2</sub>O)をみるが, その後急激に上昇し, 2~5分の間に最高値を示し, 自発呼吸発現時に大部分の症例はほぼ旧値に復している。

脳圧上昇は14.2~101.7mmH<sub>2</sub>O(平均52.5mmH<sub>2</sub>O)でdTcの開頭脳圧亢進犬に対する影響は非常に著明であつた(図13)。

循環系との関係をみるに(図14), dTc投与直後, 中心静脈圧および動脈圧は著明に下降し, 以後徐々に

回復を示しているが, 脳圧は一過性に下降したのち, 急激に上昇している事実は注目に値し, 従来dTcには脳圧上昇作用はないとされている事実と全く相反する結果が得られた。

ii 2回目投与

初回投与に比べて, 脳圧はむしろ下降の傾向を示し, 最小10mmH<sub>2</sub>O, 最大23.3mmH<sub>2</sub>O(平均15.5mmH<sub>2</sub>O)の下降をみたが, 自発呼吸発現時にはほぼ旧値に復している(図15)。

中心静脈圧にはほとんど変化を認めず, 動脈圧の下降も平均35.3mmHgで, 初回投与時と比較して軽度であつた(図16)。

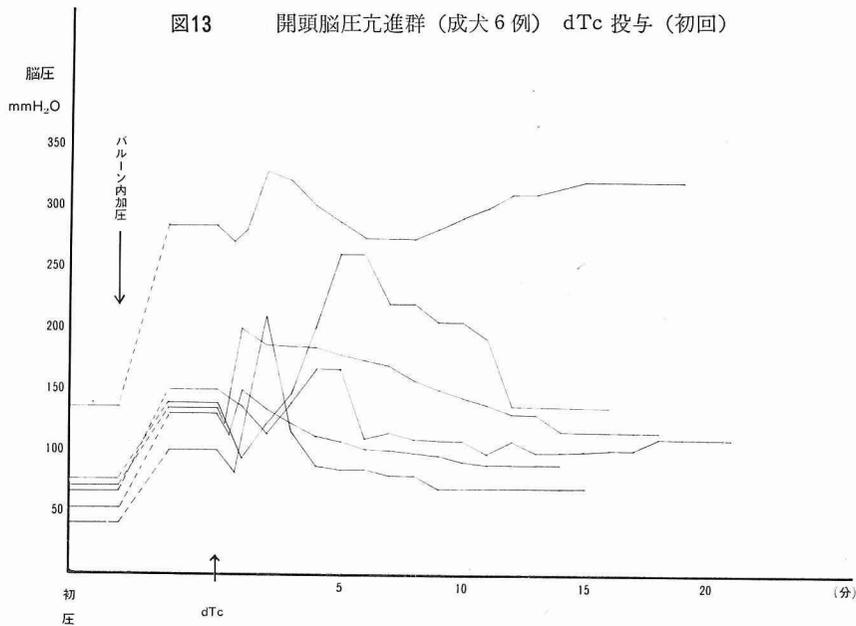
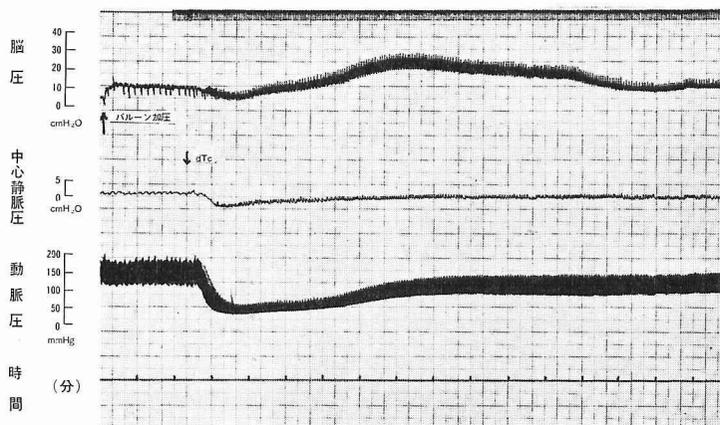


図14 開頭脳圧亢進犬 dTc(初回)



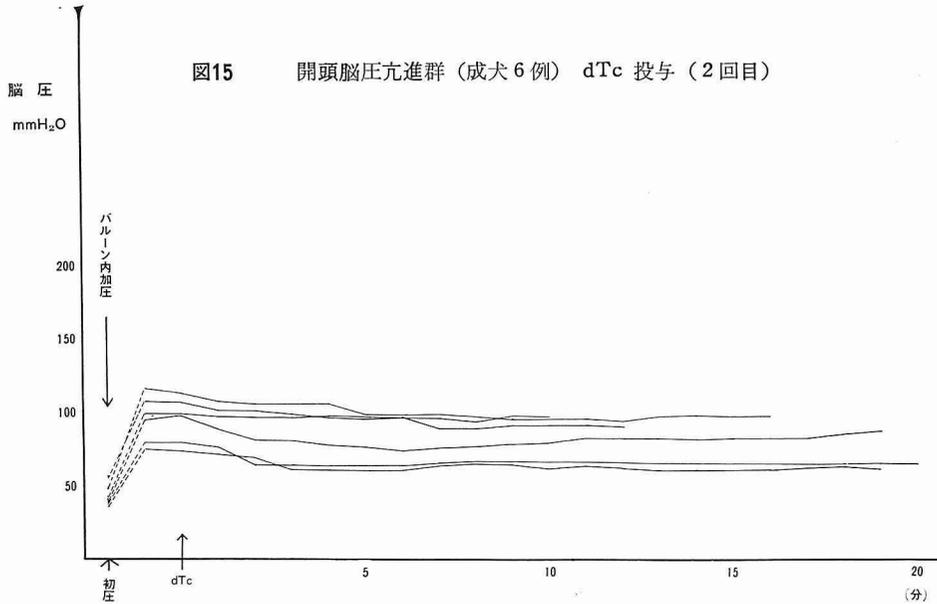
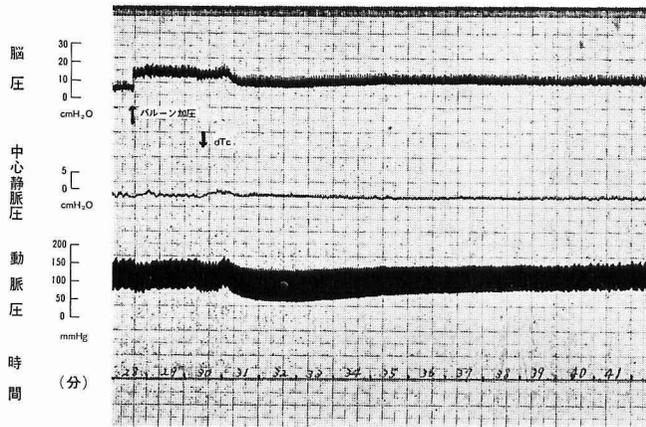


図15 開頭脳圧亢進群(成犬6例) dTc 投与(2回目)

図16 開頭脳圧亢進犬 dTc (2回目)



Ⅲ 抗 Histamine 剤前処置群における d-Tubocurarine chloride の作用

抗 Histamine 剤 Restamin 0.4mg/kg を dTc 投与20分前に腎筋に注射した。

非開頭群 6例, 開頭脳圧亢進群 5例について, dTc 初回および2回目等量投与を行なった。

1) 非開頭群

i 初回投与

dTc 投与により脳圧および中心静脈圧の変動は軽度であり, 動脈圧は軽度の下降を示すが(図17, 18), Restamin を投与しない非開頭群(図9, 10)に比較すると, 脳圧の変動は抑制され, 動脈圧の下降も減少していた。

ii 2回目投与

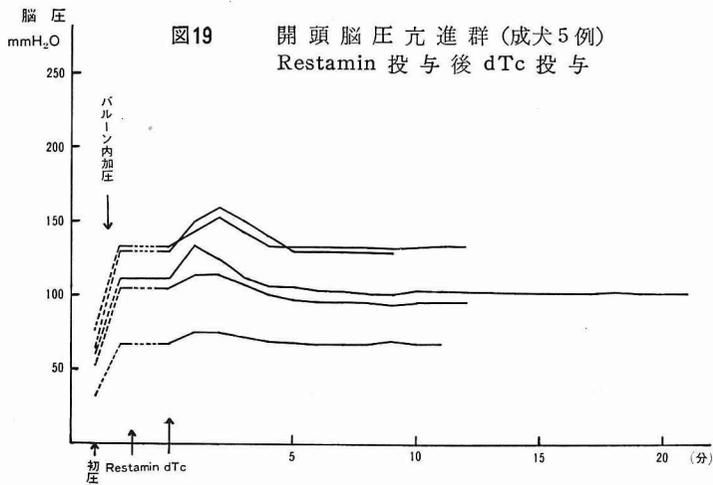
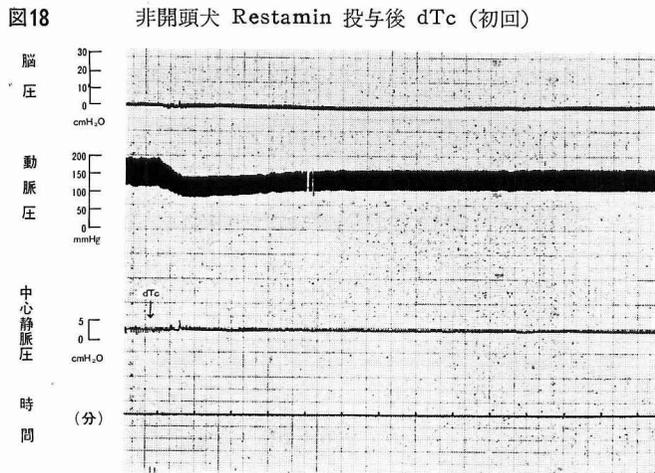
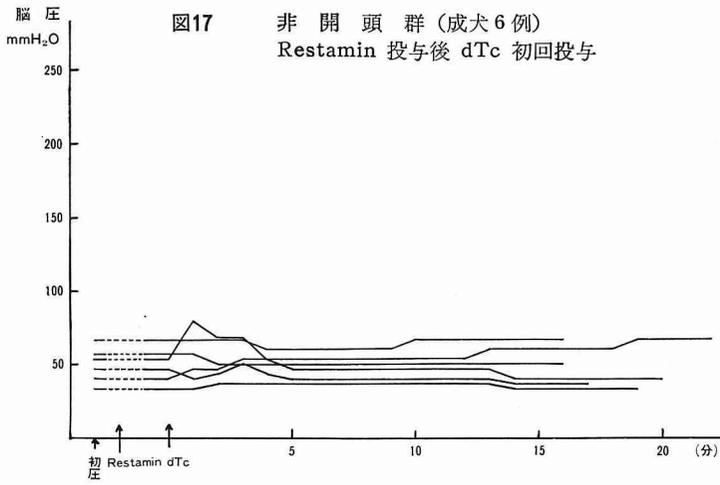
初回投与とほぼ同様の傾向を認め, 脳圧, 動脈圧および中心静脈圧の変化は軽度であった。

2) 開頭脳圧亢進群

i 初回投与

dTc 投与後脳圧上昇は認められるが, 最小 8.3mm H<sub>2</sub>O, 最大30mmH<sub>2</sub>O, (平均17.6mmH<sub>2</sub>O)で Restamin を投与しない開頭脳圧亢進群(図13, 14)に比較し, 脳圧, 中心静脈圧および動脈圧の変動は抑制され, 明らかに Restamin 前処置の効果が認められた(図19)。

脳圧は dTc 投与後20~30秒の間に, 徐々に軽度上昇し, 2~3分後に最高値を示し, 以後次第に下降し



た。

中心静脈圧はほとんど変動を示さず、動脈圧の下降も平均 18mmHg と軽度であつた(図20)。

ii 2回目投与

dTc 投与後の脳圧の変動は1~4分以内に軽度の上昇を示し、4~8分以内に下降してほぼ dTc 投与前値に復した(図21)。

IV Diallyl-nor-toxiferine

7例に、Toxiferine 0.15 mg/kg を静脈内へ注入した。7例中6例に初回に引き続き2回目のToxiferine 等量投与を行ない、脳圧、中心静脈圧および動脈圧の変動を観察した。

1) 非開頭群

i 初回投与

Toxiferine 投与により、脳圧、中心静脈圧および

動脈圧に変動を認めなかつた(図22)。

ii 2回目投与

Toxiferine 初回投与と同様、脳圧、中心静脈圧および動脈圧の変動を認めなかつた。

2) 開頭脳圧亢進群

i 初回投与

脳圧、中心静脈圧、動脈圧はToxiferine 投与により、ほとんど変動が認められなかつた(図23)。

ii 2回目投与

脳圧、中心静脈圧、動脈圧に変動を認めなかつた。

小 括

S. C. C. 投与全例に脳圧上昇を認めた。特に、開頭脳圧亢進群において、脳圧上昇は著明であつた。脳圧上昇のピークは、S. C. C. 投与直後に認められ、同時に、中心静脈圧および動脈圧の一過性の上昇が見

図20 開頭脳圧亢進犬 Restamin 投与後 dTc (初回)

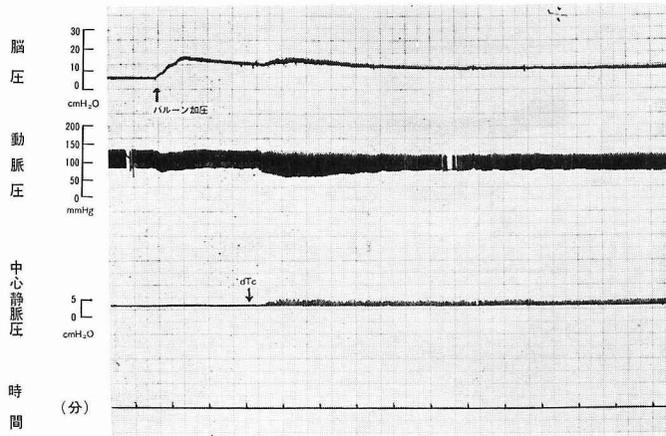


図21 開頭脳圧亢進群(成犬5例) Restamin 投与後 dTc 2回目投与

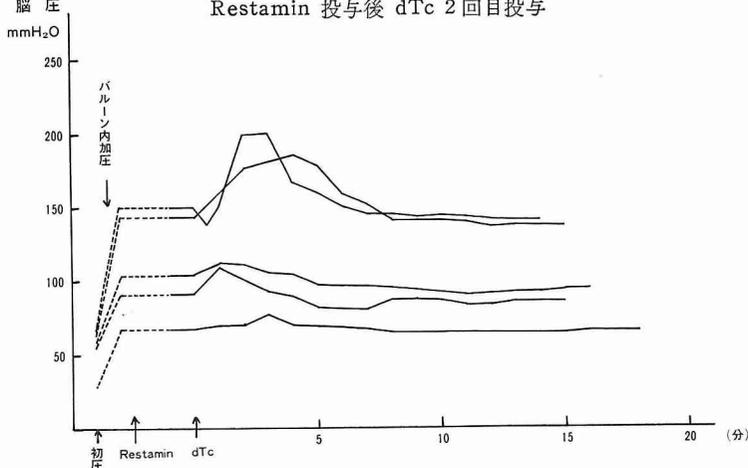


図22 非開頭犬 Toxiferine (初回)

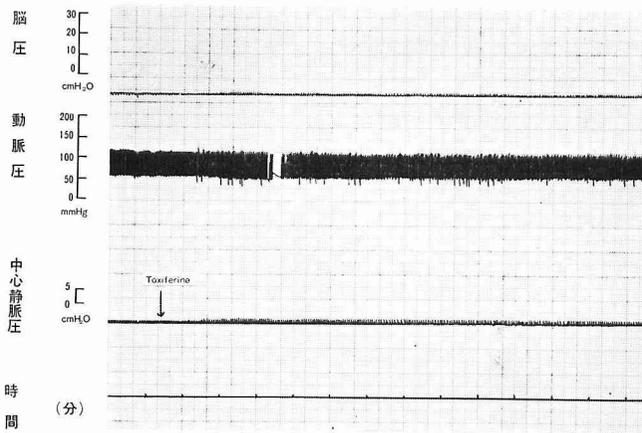
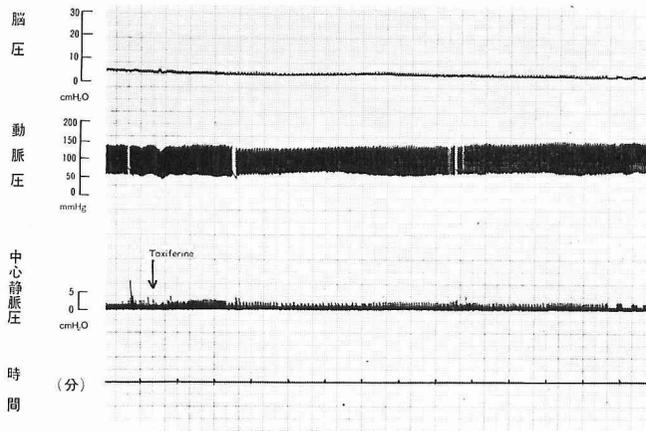


図23 開頭脳圧亢進犬 Toxiferine (初回)



られたことから、Fasciculation もその上昇作用に関与するものと思われる。非開頭群の脳圧上昇は、開頭脳圧亢進群と比較すると軽度であり、初回投与と2回目投与との間に、特に差を認めなかつた。

dTc 投与例では非脳圧亢進群に脳圧の下降がみられ、同時に動脈圧の下降を伴つた。初回投与と2回目投与の間に、特に差を認めなかつた。脳圧上昇は開頭脳圧亢進群の初回投与時に高度の脳圧の上昇を認めたが、中心静脈圧および動脈圧はむしろ下降の傾向を示した。2回目投与群では、脳圧上昇は認められなかつた。

抗 Histamine 剤をあらかじめ投与すると、非開頭群においては、dTc による血圧下降が、著明に抑制されたが、脳圧、中心静脈圧には特に変化がみられなかつた。開頭脳圧亢進群においては、dTc の初回投与時にみられた著明な脳圧上昇、血圧下降が、抗

Histamine 剤によつて明らかに抑制された。

Histamine遊離作用がないとされている Toxiferine は、非開頭群、開頭脳圧亢進群のいずれにおいても、脳圧、中心静脈圧、動脈圧にほとんど影響を及ぼさなかつた。

## 臨床研究

### I 研究方法

i) 対象：全身状態の比較的良好な、成人手術患者 29例について、手術開始前に実験を行なつた。年齢は18才から62才までで、男子 12人、女子 17人であつた。

ii) 前投薬：ラボナ0.1~0.15gを麻酔開始2時間前に経口的に投与し、オピスタン 35~105mg、アトロピン0.3~0.5mgを体重に応じて、麻酔開始1時間前に筋注した。

iii) 脳圧測定法：患者を水平左側臥位とし、意識下で腰椎穿刺 ( $L_3 \sim L_4$ ) を行ない、脳脊髄圧を測定した。つぎに患者の体位はそのままにして、脳脊髄圧を持続的に測定しながら静脈内麻酔剤を投与、患者の意識が消失し、脳圧がほぼ安定してから筋弛緩剤を静注して、脳圧の変化を観察した。脳圧は、体位により、著しく変化し、また頸部の圧迫によつても上昇するので、体位および頸部を圧迫しないように特に注意した。

iv) 麻酔および呼吸管理：マスク下で、100%酸素を、毎分4ℓ、半閉鎖循環式回路で投与しながら、脳圧を測定したのち、2.5%ラボナル 175~250mgを静脈内に投与した。実験が長びく患者は麻酔から覚醒するので、必要に応じて、ラボナル25~50mgを追加投与した。

呼吸管理は筋弛緩剤投与前は患者の自発呼吸にまかせ、筋弛緩剤投与後は手動的に補助呼吸または調節呼吸を行なつたが、炭酸ガスの蓄積を避けるため、やや過換気の状態を保つようにした。

v) 血圧および脈搏の測定：血圧は、スタンド型水銀血圧計を用い、脈搏とともにできるだけ頻回に測定した。

vi) 筋弛緩剤の種類、使用量および投与方法：S. C. C. 0.8mg/kg, dTc 0.3mg/kg, BC-16 0.06mg/kgをそれぞれ1 cc/5 sec の速度で静脈内に投与した。

## II 臨床成績

### i) S. C. C. の脳圧に及ぼす影響

成人8例に S. C. C. 0.8mg/kg を静脈内へ注入した。

ラボナル投与直後には全例に軽度の脳圧および血圧の下降がみられたが、図24に示すごとく、S. C. C. により全例に脳圧上昇傾向を認め、S. C. C. 投与前の圧と比較して、最小13.3mmHg<sub>2</sub>O、最大135mmHg<sub>2</sub>O、(平均52.7mmHg<sub>2</sub>O) の上昇を認めた。

また全例に17秒~42秒後に Fasciculation の発現を認め、30秒~1分20秒の間に終了した。Fasciculation と脳圧上昇との関係は、その発現により、急激な脳圧上昇を認めることはなく、Fasciculation の終了する頃から漸次上昇を始める傾向がみられた。その後の脳圧変動の推移は不定であつた。

図25は S. C. C. 投与により著明な脳圧上昇を示した症例である。Fasciculation が終了したのちも、脳圧は上昇を続け、3分30秒後に最高値を示し、自発呼吸発現と同時に脳圧は急速に下降を示し、正常呼吸再開後、脳圧は対照値よりも低い値を示した。

S. C. C. 投与後の脈搏および血圧には著しい変動を認めなかつた。

### ii) d-Tubocurarine chloride の脳圧に及ぼす影響

11例に dTc 0.3mg/kg を静脈内へ注入した。

図24 臨床例 (8例) S. C. C. 投与

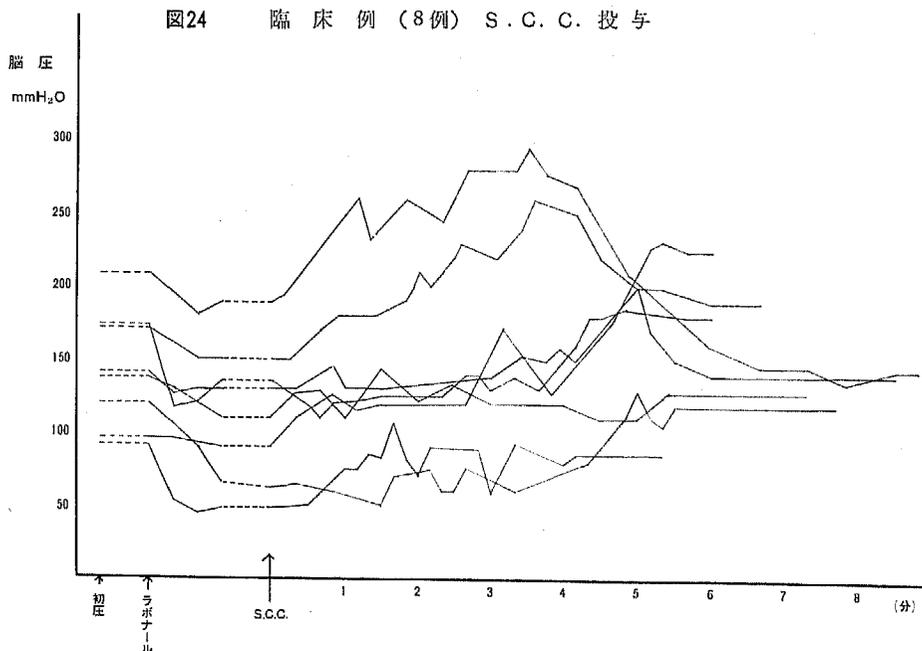


图25 臨床例 S.C.C. 投与

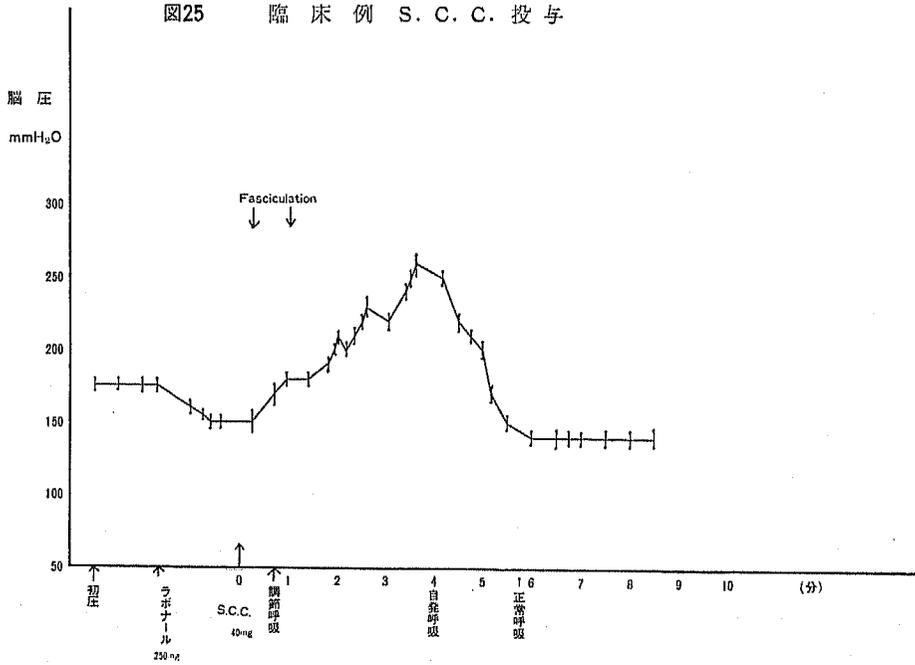
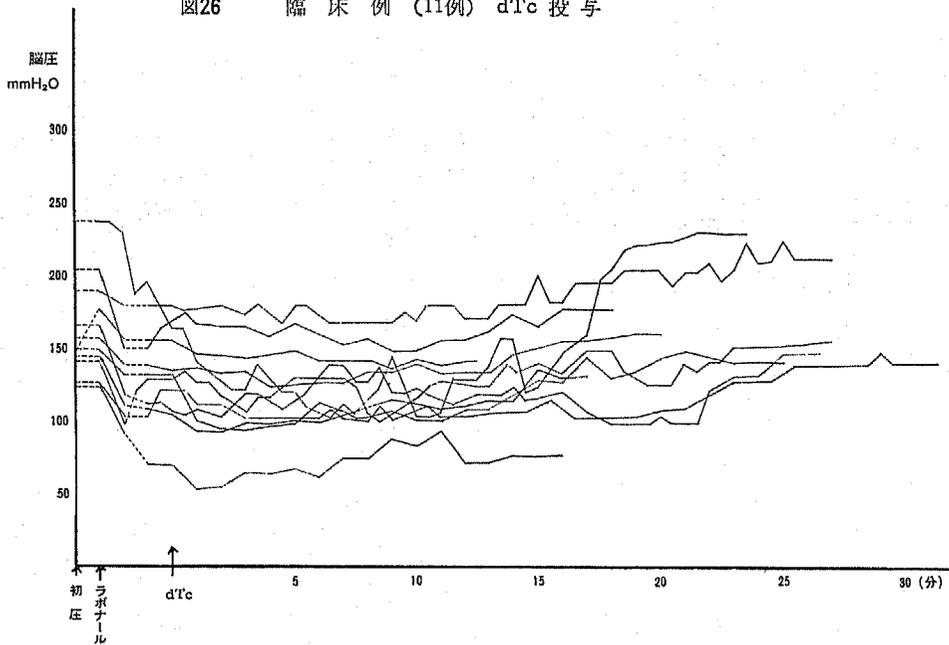


图26 臨床例 (11例) dTc 投与



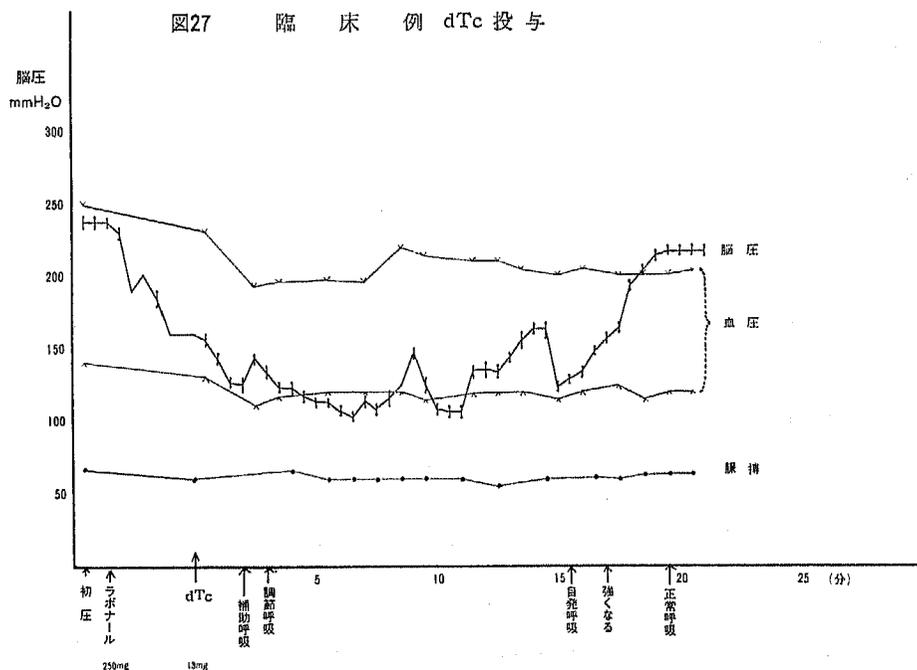


図26のごとく投与後全例に脳圧下降がみられた。最小13.6mmH<sub>2</sub>O, 最大135mmH<sub>2</sub>O (平均52.7mmH<sub>2</sub>O)であった。

dTc 投与後の脳圧の推移は、自発呼吸発現時には旧値にもどっている。

dTc による血圧の変動は著明で、投与直後に平均26.1mmHgの下降を示した。脈搏もやや増加する傾向を認めた。

図27は脳圧の高かつた症例で、ラボナールの投与により、88.2mmH<sub>2</sub>Oの下降を示し、脳圧が比較的安定してからdTcを投与したところ、更に52.1mmH<sub>2</sub>O下降をみた。dTc 投与後の脳圧の推移は、かなりの変動を示したが、自発呼吸の発現頃より上昇を始め、正常呼吸再開時に、ほぼ初圧に復している。

iii) Hexamethylen-1-6-biscarbaminoylcholineの脳圧に及ぼす影響

10例にBC-16 0.06mg/kgを静脈内へ投与した。

脳圧は全体として上昇傾向を認めたが、脳圧変動の推移は上昇および下降の変化が大きく、一定の結果が得られなかった。

10例中7例に20~30秒に、Fasciculationを認めたが、S. C. C. 投与時に比べると、ごく軽度で、Fasciculationののちに急激な脳圧の上昇を認めることはなかった。

#### 小 括

臨床例にS. C. C., dTcおよびBC-16を投与し、それらが脳圧に及ぼす影響を検討した。

S. C. C. 投与例にみられた脳圧上昇値は、BC-16投与例の上昇値より高い値を示した。

S. C. C. 投与例の中、初圧の高かつた症例に、著明な脳圧上昇を認めた。S. C. C. およびBC-16の投与例では、脈搏、血圧に変動は認めなかつた。

FasciculationはS. C. C. 投与の全例およびBC-16投与例の一部にみられた。Fasciculationと脳圧の上昇との関係については明らかではなかつた。

dTc 投与例では、全例に脳圧の下降をみた。ラボナール静注後は、臨床実験の全例に脳圧下降がみられ、その後S. C. C. を静注すると脳圧は上昇、dTcを静注すると下降する傾向を認めたが、臨床的に脳圧変動因子を規制することは困難であつた。

#### 考 按

筋弛緩剤の脳圧に及ぼす影響を論ずるにあたっては、実験中に予測される各種の脳圧変動因子を理解し、検討をする必要がある。

この実験と特に関係の深い脳圧変動因子について考察すると、

呼吸管理の面では換気不全<sup>⑬</sup>すなわち、動脈血中の

PCO<sub>2</sub>の蓄積をさけることが重要である。わずかな動脈血中 PCO<sub>2</sub> ⑧⑩⑪⑫の分圧の上昇が、直接脳血管の拡張⑩⑪⑫⑬をもたらし、脳圧の上昇を来すという報告⑭が多い。また PCO<sub>2</sub>の蓄積が筋弛緩剤の作用に影響を与えるという報告⑮⑯もある。動物実験については特にこの点に注意を払うために、大腿動脈血中の PCO<sub>2</sub>、ほぼ 40mmHg に保つように調節し、満足すべき成績を得た。臨床実験においては PCO<sub>2</sub>の測定は行なわなかつたが、やゝ過換気の状態に保つようにした。

過換気⑩⑪の脳圧に及ぼす影響については、動脈血中の PO<sub>2</sub>の増加は脳血管を収縮し⑧⑨、脳血流量の減少⑩を招き、脳圧を下降させる⑩と報告されている。上山ら①の実験によると、長時間過換気を続けていると、一度下降した脳圧も再度上昇を示すという。Hallidinら②も S. C. C. 投与後脳圧上昇について、過換気の影響を認めている。著者の実験においても、筋弛緩剤投与後、注入前の脳圧に比較して自発呼吸発現時の脳圧が下降を示した症例の多かつたのは、過換気⑧⑨の影響が大きな役割を占めていると考えられる。この傾向は臨床例および動物実験の開頭脳圧亢進群に著明であつた。

バルビタール剤⑳㉑については、呼吸管理が十分行なわれているかぎり、脳血管を収縮し、脳圧下降作用があるといわれる。本実験についても、臨床例は静脈内注射後全例に脳圧の下降をみた。

循環動態との関係について考察すると、元来脳圧の調節機構①は頭蓋腔内の、脳脊髄液量、脳血流量⑧⑩、脳水分量および脳実質容積相互間の代償作用により、一定の範囲内に調節されているが、脳血流量⑪⑫⑬⑭⑮⑯はことに筋弛緩剤投与後の脳圧変動因子としては重要なものである。動脈圧⑱の上昇は脳血流量を増加させ、脳圧を上昇させる。静脈圧と脳圧の変動との間にも、密接な関係があり⑲、Ryder ら⑳㉑によれば中心静脈圧の上昇は脳圧の上昇を招き、脳圧の変動は中心静脈圧に影響すると報告している。

著者の行なつた人為の開頭脳圧亢進犬は、この脳圧調節機構のバランスを破綻させたもので、バルーン加圧時に軽度の循環系への影響を示した症例も認められた。

筋弛緩剤が脳圧に及ぼす影響を及ぼすかという研究は比較的少なく、Hallidin ②、Stephen ら③は S. C. C. は脳圧を上昇させるとし、Søndegård ら④は dTc は脳圧を下降させると報告している。S. C. C. の脳圧上昇⑤は、その Fasciculation により静脈還流が増加するため、dTc は非脱分極性であるため

Fasciculation をおこさないで脳圧上昇の危険性は少ないと述べられている。

元来 S. C. C. の研究は、脳圧と関係の深い眼圧の上昇作用③④⑤⑥に端を発しており、その機序については1966年度第12回麻酔学会でも種々の論争がなされた。福士、米沢ら⑦は、S. C. C. 投与による眼圧上昇は、Fasciculation 自体にあると報告し、竹下⑧は眼筋を切断した犬にもなお眼圧上昇作用のあることおよびアセチルコリンを投与して同様の結果を得たと報告している。

著者の実験においても、動物実験の非開頭群と臨床実験で S. C. C. の脳圧上昇作用を認め、従来の報告とほぼ一致している。

開頭脳圧亢進群の初回投与では、非開頭群に比較して脳圧上昇は高度であり、中心静脈圧、動脈圧の変動を伴う。これは脳圧亢進という脳圧調節機構の失調状態で、Fasciculation による循環動態が強調されたため、より高度の脳圧上昇を来したものと解釈される。dTc の脳圧に及ぼす影響については、その報告も少なく、脳圧上昇の危険性①はないと考えられている。しかし著者の実験からは全く新しい結果が得られた。

脳圧亢進のない症例、すなわち臨床例および動物実験の非開頭群では、dTc の投与により脳圧は、降の傾向を示し、過換気および Pentobarbital 麻酔の影響を考慮に入れると、その変動は著明なものではない。

しかし、犬を用いての動物実験において、開頭脳圧亢進群、特に dTc の初回投与例にみられた高度の脳圧上昇傾向については、現在まで報告をみない。しかも中心静脈圧および動脈圧は下降を示し、脳圧の変動とは明らかに相反した経過をたどり、単に循環動態の変動という面だけでは説明することができない。著者はこゝで dTc のもつ各種の作用の中で、Histamine の遊離作用に注目した。dTc には骨格筋に対する作用の他に、自律神経遮断作用、Histamine 遊離作用、抗 Cholinesterase 作用および電解質への影響、など⑳㉑があげられるが、循環系への影響、特に血圧下降作用は、Histamine ⑳㉑㉒の遊離作用によるといわれ、その他の作用は、あまり重要視されていない。Histamine の脳圧に及ぼす影響⑳㉑は古くから知られているところであり、Forbes ら⑳㉑によると Histamine は直接脳血管を拡張して脳圧を上昇させると報告している。岩月、遊佐ら⑳㉑は、dTc 投与による心筋収縮力の減少は、その Histamine の遊離により生ずる血圧下降作用により二次的におこるものではなく、dTc

投与により組織から遊離された Histamine が心筋へ直接作用した結果であると述べている。

dTc 投与による開頭脳圧亢進群の初回投与例に見られた高度の脳圧上昇は、抗 Histamine 剤の投与により明らかに抑制され、また dTc と同様の作用を有し Histamine 遊離作用のない Diallyl-nor-toxiferine ⑩⑪⑫投与により、脳圧、中心静脈圧、動脈圧に変動をみながつた事実により、dTc 投与による脳圧の上昇は、遊離された Histamine が脳血管を拡張するためであろうと思われる。人為的に開頭、脳圧を亢進させた状態は、急激な脳圧調節機構の失調のため、何らかの機序により、脳血管の Histamine に対する感受性が高まっているのではないかと推定される。動物実験の成績をそのまま臨床にあてはめることはできないが、従来脳圧上昇作用がないといわれていた dTc にも、ある条件の下では、かなり著明な脳圧上昇作用がみられることは、臨床に著しい脳圧亢進患者の麻酔の際に注意する必要があるであろう。このような患者に筋弛緩剤 dTc を使用する際は、あらかじめ抗 Histamine 剤を投与しておくことが、dTc の脳圧上昇作用および血圧下降作用を阻止するためきわめて有効な手段である。

### 結 論

筋弛緩剤の脳圧に及ぼす影響について動物実験ならびに臨床的研究を行ない、次のような結果が得られた。

1. Succinylcholine chloride の静脈内投与は動物実験、臨床例の全例に、脳圧上昇が認められた。脳圧上昇は開頭脳圧亢進群にとくに著明であつた。
2. d-Tubocurarine の静脈内投与は、臨床例においては脳圧下降を認めた。動物実験では、開頭脳圧亢進群において、dTc の初回投与時に著明な脳圧亢進がみられた。この脳圧亢進は、dTc の Histamine 遊離作用によるものであると考えられる。
3. dTc の脳圧上昇作用は抗 Histamine 剤の前処置によつて阻止された。
4. Diallyl-nor-toxiferine は脳圧にほとんど影響を及ぼさなかつた。
5. Hexamethylen-1-6-biscarbaminoylcholine はやゝ脳圧を上昇させる傾向がみられたが、一定の成績は得られなかつた。

以上の成績から、脱分極性筋弛緩剤 S. C. C. を、脳圧亢進患者に使用することは危険であり、非脱分極性筋弛緩剤である dTc および Toxiferine が、脳圧管理の立場からは比較的に安全である。しかしながら

dTc も、時に脳圧上昇をもたらすので、抗 Histamine 剤をあらかじめ投与しておくことがのぞましい。

稿を終るに臨み、御懇篤なる御指導、御校閲を賜つた恩師星子直行教授、直接御指導を頂いた清野誠一教授に深謝する。

また教室員各員の御協力に謝意を表する。

本論文の要旨は昭和40年4月第11回日本麻酔学会および昭和41年4月第12回日本麻酔学会で発表した。

### 文 献

- ①上山英明：麻酔医の立場より見た脳圧管理。麻酔、13:9, 昭39
- ②Halldin, M. & Åke Wåhlin: Effect of succinylcholine on the intraspinal fluid pressure. Acta anaesth. Scandinav., 3: 155, 1959
- ③Craythorne, N. W. B. et al.: The effect of succinylcholine on intraocular pressure in adults, infants and children during general anesthesia. Anesthesiology, 21: 59, 1960
- ④Lincoff, H. A. et al.: The effect of succinylcholine on the extraocular muscles. Am. J. Ophth., 43: 440, 1957
- ⑤Dillon, J. B. et al.: Action of succinylcholine on extraocular muscle and intraocular pressure. Anesthesiology, 18: 44, 1959
- ⑥Lincoff, H. A. et al.: The effect of succinylcholine on intraocular pressure. Am. J. Ophth., 40: 501, 1955
- ⑦Sjøndegård, W.: Intracranial pressure during general anaesthesia. Dan. Med. Bull., 8: 18, 1961
- ⑧Kety, S. S. & Schmidt, C. F.: The effects of active and passive hyperventilation on cerebral blood flow, cerebral oxygen consumption, cardiac output and blood pressure of normal young men. J. Clin. Invest., 25: 107, 1946
- ⑨Kety, S. S. & Schmidt, C. F.: The effects of altered arterial tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young men. J. Clin. Invest., 27: 484, 1948
- ⑩Dos, S. J. et al.: Experimental correction of hypercapnic intracranial hypertension. Anesthesiology, 23: 46, 1962
- ⑪Wasserman, A. J. & Patterson, J. L.: The cerebral vascular response to reduction in arterial carbon dioxide tension. J. Clin. Invest., 40: 1297, 1961
- ⑫Dos, S. J. et al.: Effects of THAM, Mannitol

- and Urea on intracranial hypertension of hypercapnic acidosis. *Anesthesiology*, **22**: 134, 1961
- ⑬Kety, S. S. et al.: The blood flow and oxygen consumption of the human brain in diabetic acidosis and coma. *J. Clin. Invest.*, **27**: 500, 1948
- ⑭Schieve, J. F. & Wilson, W. P.: The Influence of age, anesthesia and cerebral arteriosclerosis on cerebral vascular activity to CO<sub>2</sub>. *Am. J. Med.*, **15**: 171, 1953
- ⑮White, J. C. et al.: Changes in brain volume during anesthesia: The effects of anoxia and hypercapnia. *Arch. Surg.*, **44**: 1, 1942
- ⑯Young, R. V. et al.: Effect of hyperventilation, hypothermia and urea on circulation and cerebrospinal fluid pressure in the dog. *Anesthesiology*, **24**: 313, 1963
- ⑰Goldberg, M. A. et al.: The effects of carbon dioxide on the entry and accumulation of drugs in the central nervous system. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **131**: 308, 1961
- ⑱Seevers, M. H. et al.: Respiratory alkalosis during anesthesia. *J. A. M. A.*, **113**: 2131, 1939
- ⑲渡辺平・他: 過換気の脳循環に及ぼす影響についての研究 - その1 - 脳脊髄圧と脳還流血酸素分圧の変化について, *麻酔*, **15**: 885, 昭41
- ⑳Butler, E. N. et al.: The effect of sodium evipan on the cerebrospinal fluid pressure. *J. Ment. Sc.*, **82**: 131, 1936
- ㉑Horsley, J. S.: The intracranial pressure during barbital narcosis. *Lancet*, **16**: 141, 1937
- ㉒Payne, J. P.: Further studies of the influence of carbon dioxide on neuromuscular blocking agents in the cat. *Brit. J. Anaesth.*, **32**: 212, 1960
- ㉓岩月賢一・他: アルカロースの筋弛緩剤に及ぼす影響, *麻酔*, **15**: 13, 昭41
- ㉔山田且: 各種麻酔剤の筋弛緩に及ぼす影響について, 第2編 吸入麻酔及び炭酸ガス, 酸素欠乏, Asphyxia の影響, *信州医学雑誌*, **8**: 1850, 昭34
- ㉕Kety, S. S. et al.: The effects of increased intracranial pressure on cerebral circulatory functions in man. *J. Clin. Invest.*, **27**: 493, 1948
- ㉖Ferris, E. B.: Objective measurement of relative intracranial blood flow in man. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, **46**: 377, 1941
- ㉗Kety, S. S. & Schmidt, C. F.: Cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption in 5 patients with hypertension. *Physiol. Rev.*, **16**: 545, 1936
- ㉘Shenkin, H. A. & Novack, P.: Clinical implications of recent studies on cerebral circulation of man. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, **71**: 148, 1954
- ㉙Ryder, H. W. et al.: Influence of changes in cerebral blood flow on the cerebrospinal fluid pressure. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, **68**: 165, 1952
- ㉚Ryder, H. W. et al.: Effect of changes in systemic venous pressure on cerebrospinal fluid pressure. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, **68**: 175, 1952
- ㉛Ryder, H. W. et al.: Modification of effect of cerebral blood flow on cerebrospinal fluid pressure by variations in craniospinal blood volume. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, **68**: 170, 1952
- ㉜Stephen, C. R. et al.: The influence of anesthetic drugs and techniques on intracranial tension. *Anesthesiology*, **15**: 365, 1954
- ㉝上田英明・他: 麻酔補助剤の脳圧に及ぼす影響, *麻酔*, **13**: 761, 昭39
- ㉞富士和男・他: 全身麻酔の眼圧に及ぼす影響 - 特に S. C. C. を中心として (第1報) -, *麻酔*, **15**: 997, 昭41
- ㉟臨床薬理学大系, 第5巻: 99頁, 中山書店, 1964年
- ㊱Alarm, A. et al.: Liberation of histamine from the skeletal muscle by curare. *J. Physiol.*, **95**: 148, 1939
- ㊲Comroe, J. H. et al.: The histamine-like action of curare and tubocurarine injected intra-cutaneously and intra-arterially in man. *Anesthesiology*, **7**: 260, 1946
- ㊳Forbes, H. S., Wolff, H. G. & Cobb, S.: Action of histamine, *Am. J. Physiol.*, **89**: 266, 1929
- ㊴遊佐津根雄・他: 筋弛緩剤の心筋収縮力に及ぼす影響, *麻酔*, **14**: 1032, 昭40
- ㊵Paton, W. D. M. & Waud, D. R.: Neuromuscular blocking agents. *Brit. J. Anaesth.*, **34**: 251, 1962
- ㊶Nunter, A. R.: Diallyl toxiferine. *Brit. J. Anaesth.*, **36**: 466, 1964
- ㊷岩月賢一・他: 新しい筋弛緩剤 Diallylnor-toxiferine (RO 4-3816) の検討, *麻酔*, **13**: 163, 昭39