

サクシニールコリン及びデカメトニウムの 二重効果 (Dual Effect) について

第一編 動物実験

昭和34年3月10日受付

信州大学医学部第一外科教室

(指導: 星子直行教授・岩月賢一教授*)

西村茂樹

Studies on the Dual Effect of Succinylcholine and Decamethonium

Part 1: Experimental Studies in Animals

Department of Surgery, Faculty of Medicine, Shinshu University

Shigeki Nishimura

Directors: Prof. N. Hoshiko and Prof. K. Iwatsuki

緒言

1942年 Griffith および Johnson が初めてクラレを麻酔に導入して以来^①, 各国において多くの筋弛緩剤が合成され, 臨床的にも広く用いられるようになって来た。クラレ様作用は2つの4級窒素が適当な間隔で位置しているためではないかとの想定のもとに, Paton 及び Zaimis (1948)^{②③}が, 又之と独立して Barlow (1948)^④がデカメトニウム (以下 C10 と略す) を合成, Holaday (1949)^⑤, Harris (1950)^⑥, Foldes (1951)^⑦, Hewer (1949)^⑧ 等により麻酔の際の筋弛緩剤として応用されて来た。又1906年 Hunt 及び Taveau^⑨によつて合成された Succinylcholine chloride (以下 S.C.C. と略する) につき, Gastillo 及び de Beer (1950)^⑩が夫々筋弛緩作用を認め, Thesieff (1952)^⑪, Hampton (1953)^⑫等により広く麻酔に使用されて来ると共に, 我が国に於ても今日最も多く使用されている筋弛緩剤である。Paton^⑬等は各種の筋弛緩剤の作用態度から之を2つに大別している。すなわち筋神経接合部においてアセチルコリンと競争的に作用して, アセチルコリンによる終板の脱分極を妨げる抗脱分極性筋弛緩剤 (Anti depolarizing agent) と, 持続的に終板の脱分極を起すことにより筋弛緩作用を起す脱分極性筋弛緩剤 (Depolarizing agent) の2つのカテゴリーに分類し, 前者に属するものとして, d-Tubocurarine chloride (以下 dTc と略する), Dimethyl-d-tubocurarine chloride (Mecostrin[®] 又は Metubine[®]) や Gallamine triethiodide[®] (Flaxedil[®]) 等が代表的

なものとされ, S.C.C. や Decamethonium bromide (Syncuriue[®]) 等は後者に属する代表的なものとしてされているが, その後明確にこの2つのカテゴリーの中に分類することの困難なものがあることが分つてきた。例えば Benzoquinonium (Mytolon chloride), Dioxahexadecanium (Prestonal[®]) Hexamethylen-bis-carbaminocholine (Imbretil[®]) 等がそれである。また脱分極性筋弛緩剤であつても動物の種類によつては, クラレ様の作用を呈する場合もあることが報告せられ^⑭, 筋弛緩剤をはつきりと以上の2つのカテゴリーに分類することは困難となつてきた。筋弛緩剤の中で S.C.C. は, 他の筋弛緩剤に比して作用時間が短く調節性に富むため今日最も広く用いられている。しかし, 最近3~4年間に S.C.C. 使用後異常に長く呼吸抑制の続く症例が経験せられ, ^⑮~^⑳, その原因が問題となつてきた。S.C.C. は体内では血漿中のコリンエステラーゼによつて速かに分解されるので^㉑, かかる呼吸抑制は, 患者の血漿中のコリンエステラーゼが異常に減少しているため, S.C.C. の分解が遅延することがその原因であろうとされた^㉒。しかし, 血漿中のコリンエステラーゼが減少している患者においても必ずしも呼吸抑制が長く続かなかつたり, 又異常に長い無呼吸の患者に於ても血漿中のコリンエステラーゼがさほど減少していなかつた症例が経験せられると共に^㉓, 本来ならば S.C.C. と協同的に働き, むしろ呼吸抑制を増強する筈の Neostigmine がかえつてかゝる場合にクラレに対する如く拮抗的に作用したとの報告も見られるに至り^㉔~^㉖, S.C.C. による異常に長い呼吸抑制を, 単に血漿中のコリンエステラーゼの低下のみで説明することが困難となり

* 東北大学医学部麻酔学教室

⑩, S.C.C. の二重効果 (Dual effect) が注目されるに至った。一方 Churchill-Davidson 及び Richardson (1953)^⑪ は Myasthenia gravis の患者に於ては脱分極性筋弛緩剤である C10 がクラレ様の作用を呈することを報告し、一見正常に見える人に於ても、S.C.C. や C10 が Myasthenia gravis に於けるごとき効果を呈する可能性のあることを指摘し、かゝる Dual effect が S.C.C. による異常に長く続く呼吸抑制の原因の一つになりうるであろうとのべた^⑫。Hodges (1955) も同様の見解を報告している^⑬。Brennan (1956)^⑭ は人に S.C.C. を点滴で 1 時間以上与えた場合、呼吸抑制が明らかに Neostigmine によつて改善され、また少量の Flaxedil によつて著しく増強されることから、S.C.C. は連続投与によりその作用機序が脱分極性筋弛緩剤から抗脱分極性筋弛緩剤へと移行し、いわゆる二重効果 (Dual effect) を呈することを報告した。著者はこの問題に興味を持ち、人及び各種動物を用いて S.C.C. 及び C10 を反復投与した時の作用態度の推移を追究し、これら脱分極性筋弛緩剤の二重効果について研究した。本編に於ては動物実験による成績をのべる。

I 犬に於ける S.C.C. 及び C10 の二重効果について

実験方法

実験動物として成犬を用い、ペントバルビタール 25-30mg/kg の静脈内注射又は筋肉内注射により麻酔し、2 個の電導子の内 1 個を脛骨神経に、他の 1 個を前脛骨筋にさし入れて電気刺激を加え、脛骨筋の収縮をキモグラフィオンにえがかせて筋弛緩剤の効果を判定した。電気刺激は、電圧 2 ボルト、持続時間 0.05 秒、5 秒間隔とした。S.C.C. 及び C10 は頸静脈より一定の速度で注入した。なお実験中呼吸抑制によるアノキシア、CO₂ 蓄積を防ぐためいずれも気管内チューブを挿入し、閉鎖循環式麻酔器に連結して、必要に応じ人工呼吸を行った。

実験成績

[A] 犬に於ける S.C.C. の反復投与について

(1) Vagostigmine 及び Tensilon の影響

元来 S.C.C. は Vagostigmine によつてその作用が増強されることは一般に認められている所^{⑮⑯}、その成績は図 1: 1, 2. に示す通りである。従来 S.C.C. は反復投与してもその効果にはあまり変化はないとされていたが^⑰、同量の S.C.C. を 20 分間隔で反復投与すると、初めの頃にはその効果にあまり変化は見られないが、回数を重ねると共にその効果は漸時減弱した。それと共に 1~2 回目頃の注射の直後に見られた一

過性の筋収縮高の増加が次第に不明瞭となつてきた。更に注射回数を重ねると今まで見られた効果減弱の傾向が明らかでなくなり、逆に効果増強の傾向が認められるようになった。この傾向は注射回数を重ねるにつれてますます顕著となり、この時期に 0.5mg の Atropine に引き続いて 0.5mg の Vagostigmine を注射したところ直ちに筋弛緩は回復して筋の収縮が現われ、間もなく注射前の状態にもどつた。これらの関係は図 2 に示した通りである。

Vagostigmine の代りに、Edrophonium (Tensilon) を用いても同様の傾向が見られた。すなわち S.C.C. に続いて Tensilon を注射すると、S.C.C. の効果は Vagostigmine 同様に増強延長したが (図 3: 1, 2), S.C.C. 反復注射した後に同量の Tensilon を用いると、S.C.C. の効果は著明に抑制された (図 3: 3)。

(2) dTc の影響

次に S.C.C. を反復投与した後の dTc の効果を観察した。S.C.C. を使用して 15~20 分後、その効果の消失した頃 dTc を用いても、dTc の効果にはほとんど変化はないとされている。しかるに S.C.C. の反復投与後には、dTc の作用は明らかに増強された。即ち単独ではほとんど筋弛緩を起さない程度の量の dTc も、S.C.C. 反復投与後には著明な筋弛緩作用を呈した (図 4: 1, 2)。即ち S.C.C. 反復投与後は dTc とむしろ協同的に作用し、このことは S.C.C. の作用機序の変化を示すものである。

(3) 小括

元来 Vagostigmine や Tensilon は S.C.C. に対して協同的に作用し、dTc に対しては拮抗的に作用することは一般に認められているところであるが、S.C.C. 反復投与後には、Vagostigmine や Tensilon が dTc に対することく拮抗的に作用することは、S.C.C. が本来の脱分極性筋弛緩剤作用からむしろクラレ様の作用機序に移行したことを示すものであろう。又 S.C.C. 連続投与後、dTc の投与により明らかに dTc の作用は増強され著明な筋弛緩を起したことは、反復投与により S.C.C. が dTc 様に作用し、これと投与された dTc との協同作用により効果の増強を来たしたものとすれば理解されるであろう。S.C.C. 反復投与に伴う Tachyphylaxis も、S.C.C. 本来の作用と二重効果のためのクラレ様作用との両者の相互作用の結果と解すれば理解し易い。

[B] 犬に於ける C10 の反復投与について

(1) Vagostigmine 及び Tensilon の影響

C10 を与えて対照をとり、その影響が完全に消失し

てから約6時間後 C10 に次いで Vagostigmine を与えると、Vagostigmine は C10 に対して明らかに増強的に作用した (図5: 1, 2)。次に C10 を20分間隔で同量宛反復注射すると、既に2回目からその効果は減弱していわゆる Tachyphylaxis を示した。C10 に Tachyphylaxis の傾向のあることは既に一般に認められているところである。注射回数を重ねると Tachyphylaxis の傾向は一層著明となるが、更に注射をくり返すと逆にその効果は増強されると共に作用時間が延長し、この時期に Vagostigmine を与えると拮抗的に作用し、筋収縮は間もなく C10 注射前の状態にもどつた (図6: 1-5)。Tensilon についても同様の影響が見られた。

(2) dTc の影響

軽度の筋弛緩作用が見られる程度の C10 を反復投与した後少量の dTc を注射すると、dTc の作用は著明に増強された (図7: 1, 2)。以上の事は S. C. C. の場合と同様で、S. C. C. は10回あるいはそれ以上の反復投与を必要とするのに対し、C10 では数回の反復投与で十分であつて、C10 は S. C. C. に比しその作用機序の推移がより速かであつた。

(3) 小括

脱分極性筋弛緩剤である C10 に於ても S. C. C. と同様に、初回の Vagostigmine や Tensilon の作用は協同的に作用し、筋弛緩の効果の延長が認められるに反し、C10 の反復投与後にはこれらの薬剤はむしろ拮抗的に作用し、且つ dTc と明らかな協同作用を呈した。このことは S. C. C. の場合と同様であつて、犬においては C10 もまたその反復投与により二重効果を呈することを示すものであろう。C10 に於ては Tachyphylaxis が S. C. C. よりも速かに現われることは、S. C. C. に比しその作用機序の推移がより速かな為であらう。

[C] S. C. C. と C10 との相互作用について

初回に S. C. C. の効果をみてこれを対照とし (図8: 1)、次いで C10 を反復注射し、最後の C10 の効果の消失したと思われる時期、すなわち約30分後に S. C. C. を注射すると S. C. C. の効果は著明に増強された。C10 の注射を更に反復した後、S. C. C. を注射するとその効果は一層著明に増強された。この効果の増強が同じく脱分極性筋弛緩剤である C10 と S. C. C. との相加作用の結果とすれば、Tensilon によつて更に増強されるはずであるのに、Tensilon を与えると明らかに拮抗的に作用し筋弛緩は直ちに回復した (図8: 2)。又一方 C10 の対照をとり (図9: 1)、次いで S. C. C. を反復投与した後 C10 を与えた場合

も、C10 の効果は増強され Tensilon によつてその効果は拮抗された (図9: 2)。このことは、二重効果が必ずしも投与された薬剤の変化によるものではなく、同じく脱分極性筋弛緩剤である S. C. C. と C10 は、反復投与により共に終板に同一の影響を与えることを示すものである。

小括

S. C. C. の連続投与後 C10 を、又は C10 連続投与後 S. C. C. を注射することによりその効果は一層著明に増強され、而も Vagostigmine や Tensilon によりその効果は拮抗された。これらの成績は一つの脱分極性筋弛緩剤を反復投与すると他の脱分極性筋弛緩剤によつても二重効果を呈するに至り、かゝる二重効果は脱分極性筋弛緩剤そのものが変化するのでなく、むしろ筋神経接合部の終板の脱分極性筋弛緩剤に対する反応態度が変化したことによるものであることを示すし、Churchill-Davidson (1953)⁴⁰ の見解を裏がきするものであろう。

[D] 局所性の二重効果について

犬の一侧の後肢を対照側とし、他の一侧の股動脈より S. C. C. を反復注射し、左右について Tensilon の効果を比較した。先づ初めに S. C. C. を頸静脈より静注し、両側の筋弛緩の効果に特に差異のないことを確かめた後 (図10: 1)、次いで2回目より一側だけに動脈より静注量の1/10の S. C. C. を反復投与した。この際対照側には全く影響は認められなかつた (図10: 2, 3)。動注の回数を重ねると効果は次第に減弱し Tachyphylaxis が著明となり (図10: 4, 5)、更に回数を重ねると効果は次第に増強した (図10: 6, 7)。対照側に於ては動注を反復しても筋弛緩はみられなかつた。32回目に頸静脈より初回と同様に同量の S. C. C. を静脈注射した後に Tensilon を注入すると、対照側に於ける効果は増強延長したが、動注側では拮抗的に作用し間もなく注射前の筋収縮の状態にもどつた。

小括

一側後肢を対照側として、他側に於て股動脈より S. C. C. を反投与すると、対照側と動注反復側とでは S. C. C. に対する反応態度が変化し、対照側では依然として脱分極性筋弛緩を起して Tensilon によつて増強されるが、動注側では Tensilon が拮抗的に作用し、明らかに S. C. C. 反復投与によりその側のみ二重効果が認められた。この際対照側及び呼吸には全く影響は認められなかつたので、S. C. C. の全身的な影響は否定できる。即ち終板が連続的に脱分極剤に暴露されることによつてその反応態度が変化したこと

を示すものと云えよう。

Ⅱ ヒヨコに於ける S. C. C. の二重効果について 実験方法

生後3~4日目のヒヨコを用い、S. C. C. 0.002mgを大胸筋内に、15分間隔にて反復投与し効果発現迄の時間、発現より回復までの時間により筋弛緩剤の効果の推移を判定すると共に、Tensilonの影響をも併せて検討した。

実験成績

抗脱分極性筋弛緩剤である dTc (0.03mg) の効果をみるに、注射後数秒で頭を下げ、膝を曲げ、眼瞼を下垂し、口から唾液を出し、弛緩性麻痺の状態を起す(図11:1)。この効果は予め少量(0.1mg)の Tensilon を与えておくことにより抑制され、又弛緩性麻痺の発現までの時間が延長し、又弛緩性麻痺からの回復時間が短縮された。

次に脱分極性筋弛緩剤である S. C. C. を大胸筋内に注射すると、始めには殆んど全例に於て痙縮性麻痺を起して倒れるが(図11:2)、2~3分後に多少頭をもち上げた状態で立ち上り、その後数分にて完全に回復した(図11:3)。2回目からは効果は減弱して立ち上るまでの時間が短縮し、又全く麻痺の現れないものがかかなりの率に認められた。更に反復投与をくりかえすと5回目頃より膝を曲げ頭を下げ、あたかも dTc による弛緩性麻痺と極めてよく似た状態を呈するに至るものがかかなりの率にみとめられ(図11:4)、その時期に Tensilon 0.1mg を注射すると、中には途端に立ち上り頭を上げ歩行可能となるものもあつた(図11:5)。初め S. C. C. 注射後 Tensilon を用いると痙縮性麻痺が明らかに増強された。

小括

鳥類は一般に抗脱分極性筋弛緩剤である dTc により、膝を曲げ頭を下げた弛緩性麻痺の状態を示し、脱分極性筋弛緩剤により痙縮性麻痺を呈することは既に認められているところであるが^{②③}、更に脱分極性筋弛緩剤である S. C. C. を反復すると、初回に於てはいずれも数秒で痙縮性麻痺を起して倒れるが、しかし投与を反復するとその効果は減弱され、効果発現迄の時間が延長し、或は麻痺からの回復時間が短縮された。これは Tachyphylaxis の状態を示すものであろう。更に注射回数を重ねるとあたかも dTc を注射した時の様に、頭を下げ膝を曲げた状態を示した。この時期に Tensilon を使用した所麻痺より回復したことは、S. C. C. の連続投与によりその作用機序が本来の脱分極性筋弛緩より dTc 様の拮抗分極性筋弛緩へと移行したことを示すもので、ヒヨコに於ても二重効果

を呈することを示すものであろう。

Ⅲ 猫に於ける S. C. C. 及び C10 の反復投与について

実験方法

実験動物には2~3kgの猫を用い、ペントバルビタール 25~30mg/kg の静脈注射、又は筋肉内注射により麻酔し、脛骨筋と腓腸筋を別々に遠位端の腿部で切断し、切断端をヘーベルに接続し、電圧2ボルト、持続時間0.05秒、5秒間隔で坐骨神経を電気刺戟し、それぞれ別個に前脛骨筋と腓腸筋の収縮をキモグラフィオンに描かかせて効果を判定した。S. C. C. 及び C10 は頸静脈又は股動脈より一定の速度で注入、呼吸抑制によるアノキシア、CO₂ の蓄積を防ぐため、いずれも気管内チューブを挿入し、動物用麻酔器に連結して必要に応じて補助呼吸を行った。なお呼吸の観察の為気管内チューブより側管をとり、タンブールに連結して呼吸曲線をキモグラフィオンに描かせた。

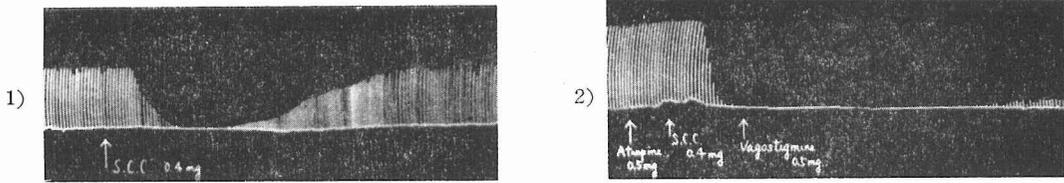
実験成績

初回時に S. C. C. に次いで Vagostigmine を静脈内に注射すると、脛骨筋と腓腸筋に対する効果は共に増強された(図12)。又呼吸曲線に於ては明らかに抑制的作用がみられた。更に S. C. C. を反復投与すると、2回目は初回よりも効果は著明となり(図13:2)、この傾向は注射回数を重ねるにつれて、脛骨筋や腓腸筋共に効果は顕著となつた。5回目注射後 Tensilon 0.2mg を静脈内注射すると、明らかに効果の増強がみられた(図13:5)。他の例に於ても同様で14回反復投与するも脛骨筋、腓腸筋共に効果はますます増強し、いわゆる Tachyphylaxis の傾向は見られず、この点犬の場合とは異なる結果を示した。更に C10 についてみるに S. C. C. と同様、初回時に於て Vagostigmine を使用すると、C10 の筋弛緩は一層増強し延長の傾向を示し(図14)、呼吸抑制も Vagostigmine により増強した。更に C10 の反復投与をすると、脛骨筋や腓腸筋に於ける C10 の効果は著明となり(図15)、3回使用後 Tensilon 1mg 静脈内注射すると脛骨筋や腓腸筋に効果の増強がみられ呼吸抑制も強くなつた。他の例に於ても同様の傾向がみられた。即ち犬の場合と異り猫では Tachyphylaxis も認められず、むしろ反復投与により効果は増強する傾向を示し、二重効果の傾向も犬に於ける如く明らかではなかつた。

小括

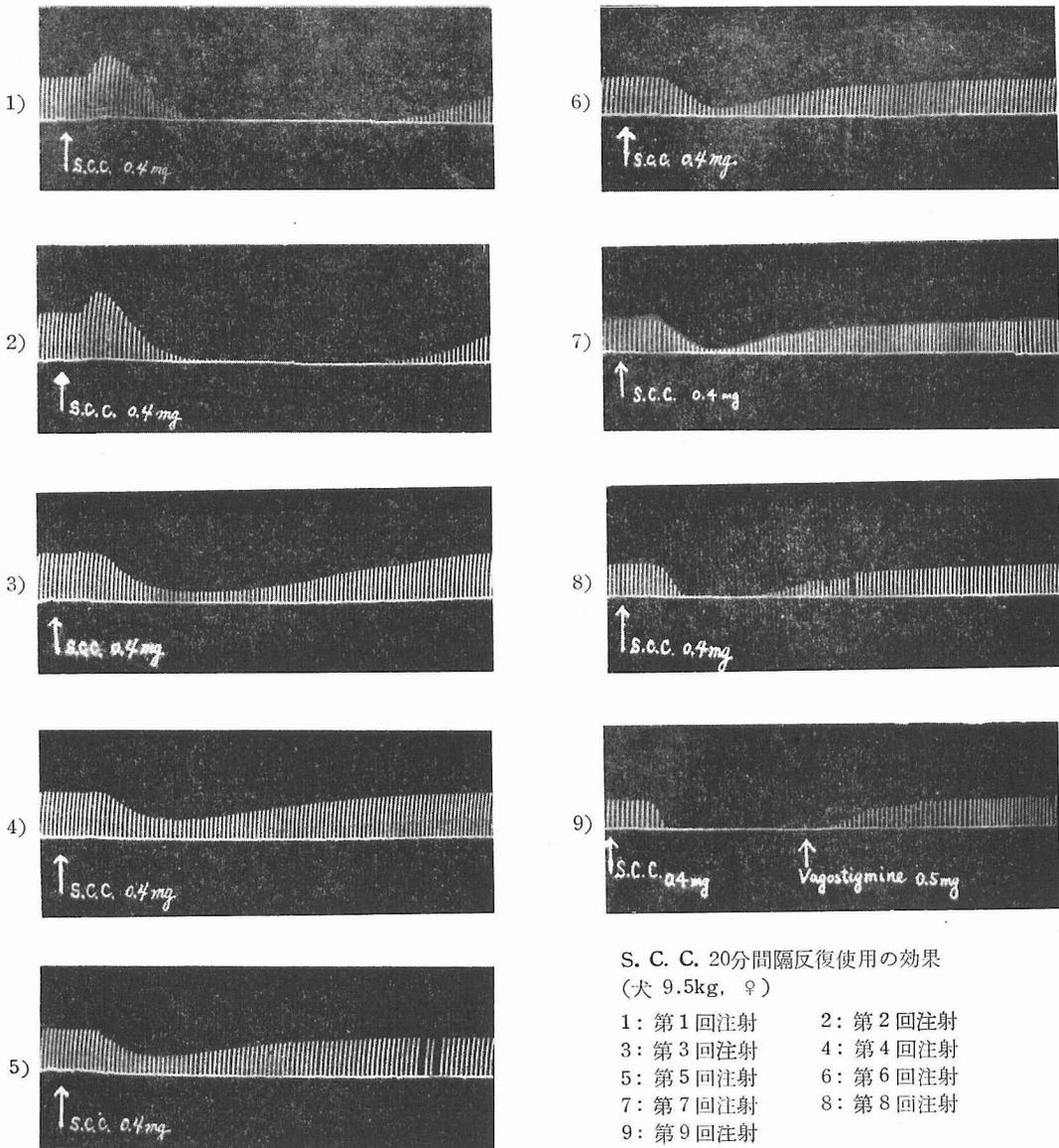
筋弛緩剤の作用が動物の種類や筋の種類により異なることは既に報告されている所である^{①②③④}。S. C. C. 又は C10 の反復投与に於て犬の場合は明らかに Tachyphylaxis 及び二重効果の傾向がみられた

図 1



S. C. C. に対する Vagostigmine の影響 (犬; 10.5kg ♀)
 1: S. C. C. 0.4mg の効果
 2: S. C. C. 0.4mg に対する Vagostigmine の増強作用

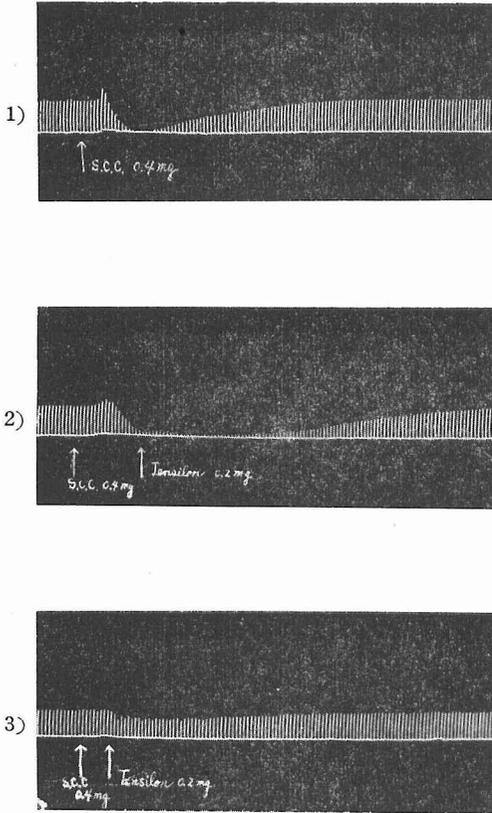
図 2



S. C. C. 20分間隔反復使用の効果
 (犬 9.5kg, ♀)

- 1: 第 1 回注射
- 2: 第 2 回注射
- 3: 第 3 回注射
- 4: 第 4 回注射
- 5: 第 5 回注射
- 6: 第 6 回注射
- 7: 第 7 回注射
- 8: 第 8 回注射
- 9: 第 9 回注射

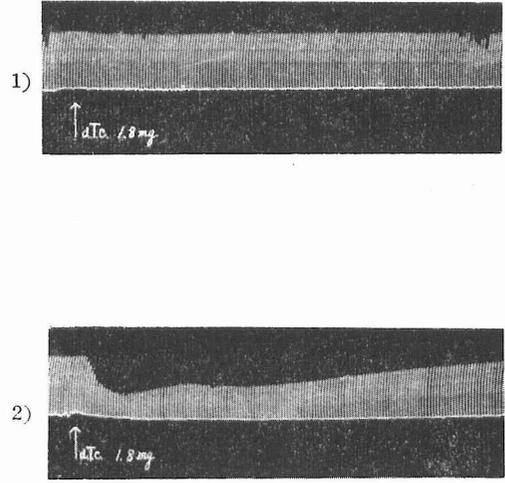
図 3



S.C.C. に対する Tensilon の影響 (犬; 10kg ♂)

- 1: S.C.C. 0.4mg の効果
- 2: S.C.C. 0.4mg に対する Tensilon の増強作用
- 3: S.C.C. 0.4mg 20分間隔 6 回注射後 Tensilon の拮抗作用

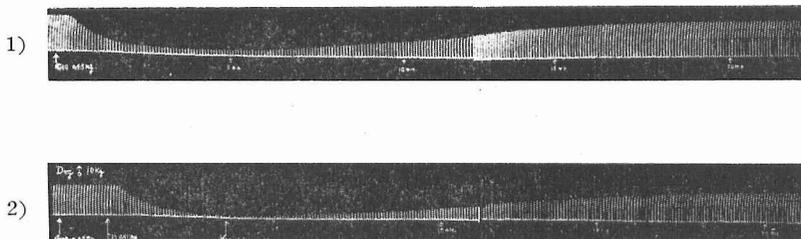
図 4



S.C.C. 反復投与後 dTc の効果 (犬; 12kg, ♀)

- 1: dTc 1.8mg の効果
- 2: S.C.C. 0.48mg 20分間隔 8 回注射後 dTc 1.8mg の効果

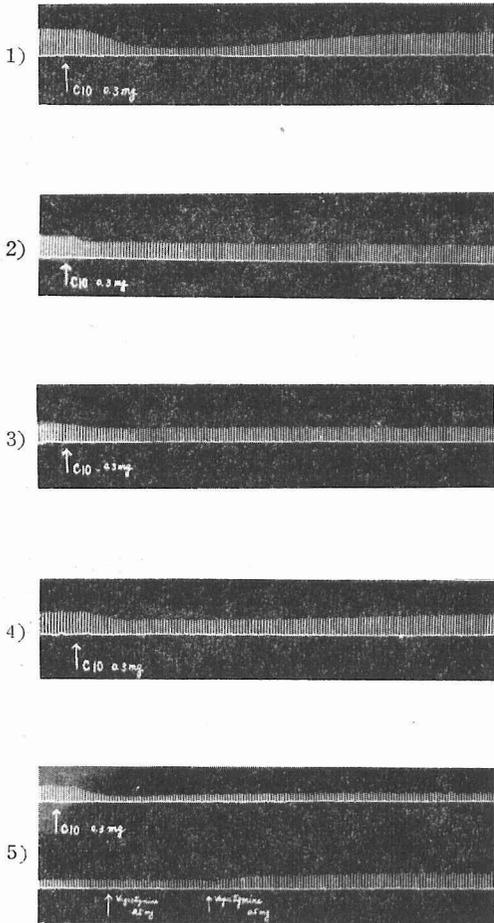
図 5



C10 に対する Vagostigmine の影響 (犬; 10kg, ♂)

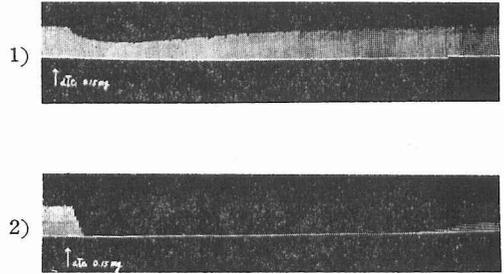
- 1: C10 0.45mg の効果
- 2: C10 0.45mg に対する Vagostigmine の増強作用

図 6



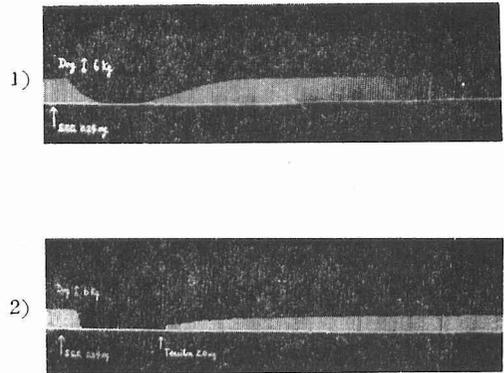
C10 20分間隔反復投与の効果 (犬; 5.8kg, ♀)
 1: 第1回注射 2: 第2回注射 3: 第3回注射
 4: 第4回注射 5: 第5回注射 及び C10 反復投与後 Vagostigmine の拮抗作用

図 7



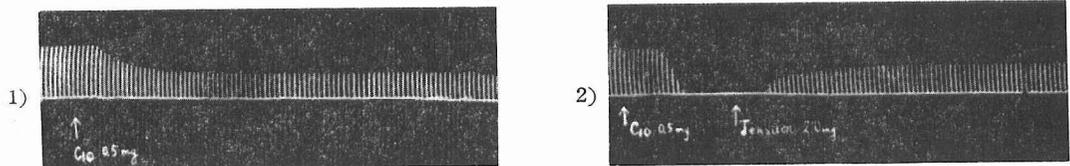
C10 反復投与後 dTc の効果 (犬; 12kg, ♀)
 1: dTc 1.5mg の効果。 2: C10 0.4mg 20分間隔 4回注射後 dTc 1.5mg の効果

図 8



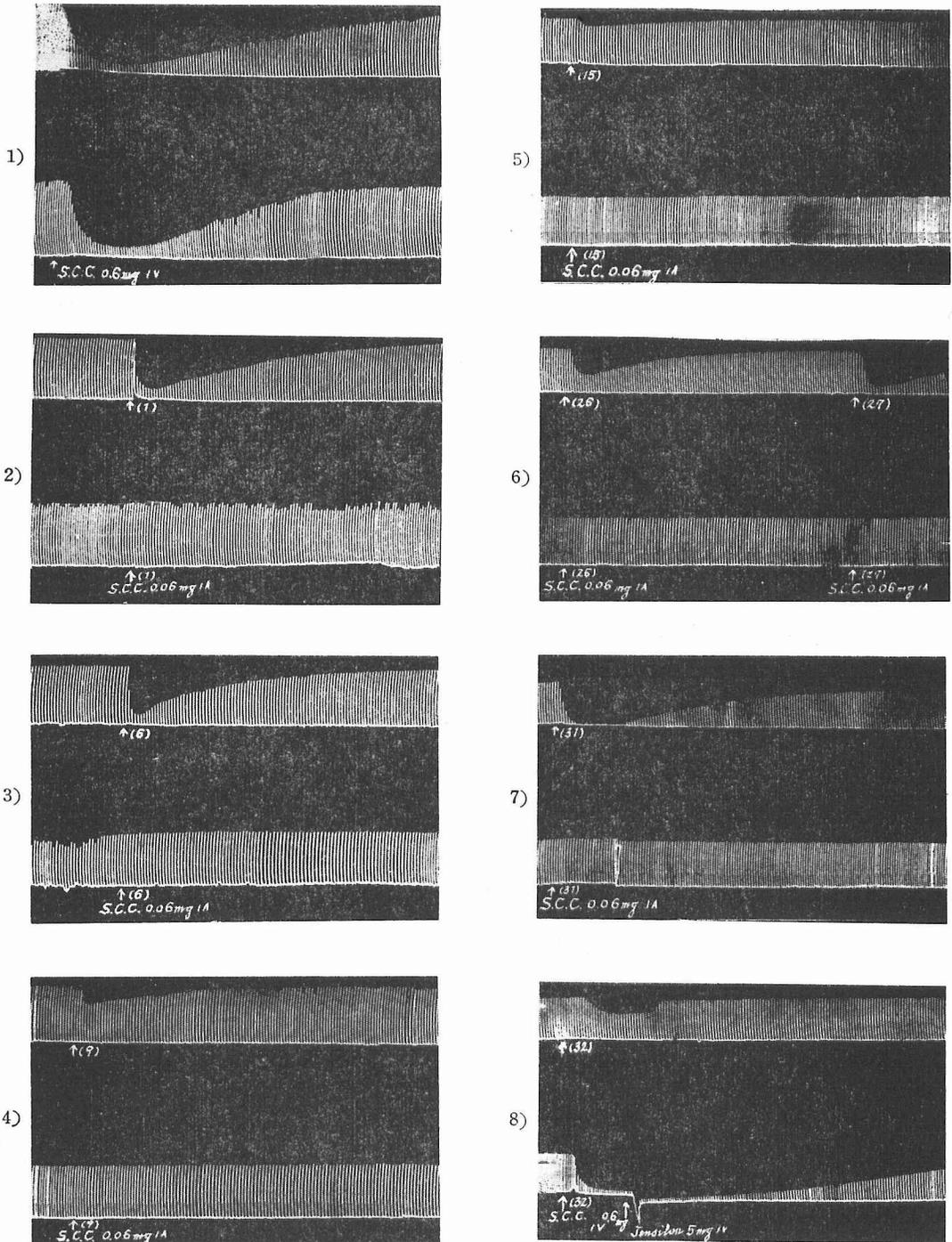
C10 反復投与後 S.C.C. の効果 (犬; 6kg, ♂)
 1: S.C.C. 0.24mg の効果, 2: C10 0.3mg 20分間隔 6回注射後 S.C.C. 0.24mg の効果及びこれに対する Tensilon の拮抗作用

図 9



S.C.C. 反復投与後 C10 の効果 (犬; 10kg, ♀)
 1: C10 0.5mg の効果 2: S.C.C. 0.3mg 20分間隔 8回注射後 C10 0.5mg の効果及びこれに対する Tensilon の拮抗作用

図 10

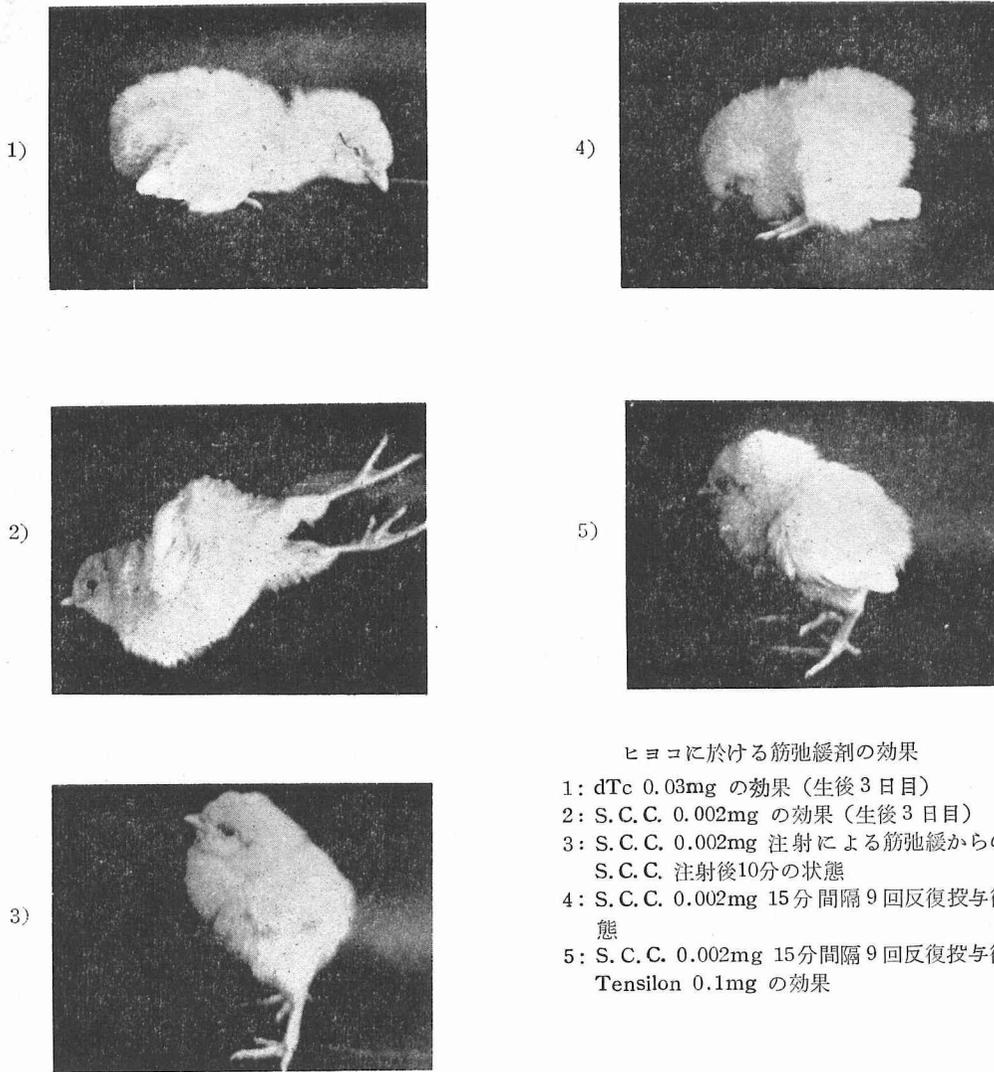


一側後肢のみ S. C. C. 動注反復時の両側効果の比較 (犬; 21kg, ♂)

上段……動注側下肢の筋収縮, 下段……対照側下肢の筋収縮

1: S. C. C. 0.6mg 静注の効果, 左右変りなし 2: S. C. C. 0.06mg 動注, 対照側には影響なし 3: 第6回注射 4: 第9回注射 5: 第15回注射 6: 第26回注射 7: 第31回注射 8: S. C. C. 0.6mg 静注後 Tensilon の影響, 動注反復側は拮抗, 対照側は増強

図 11



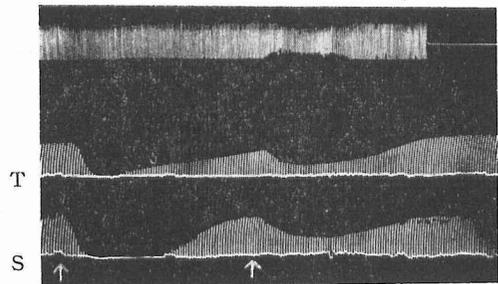
ヒヨコに於ける筋弛緩剤の効果

- 1: dTc 0.03mg の効果 (生後3日目)
- 2: S. C. C. 0.002mg の効果 (生後3日目)
- 3: S. C. C. 0.002mg 注射による筋弛緩からの回復
S. C. C. 注射後10分の状態
- 4: S. C. C. 0.002mg 15分間隔9回反復投与後の状態
- 5: S. C. C. 0.002mg 15分間隔9回反復投与後
Tensilon 0.1mg の効果

図 12

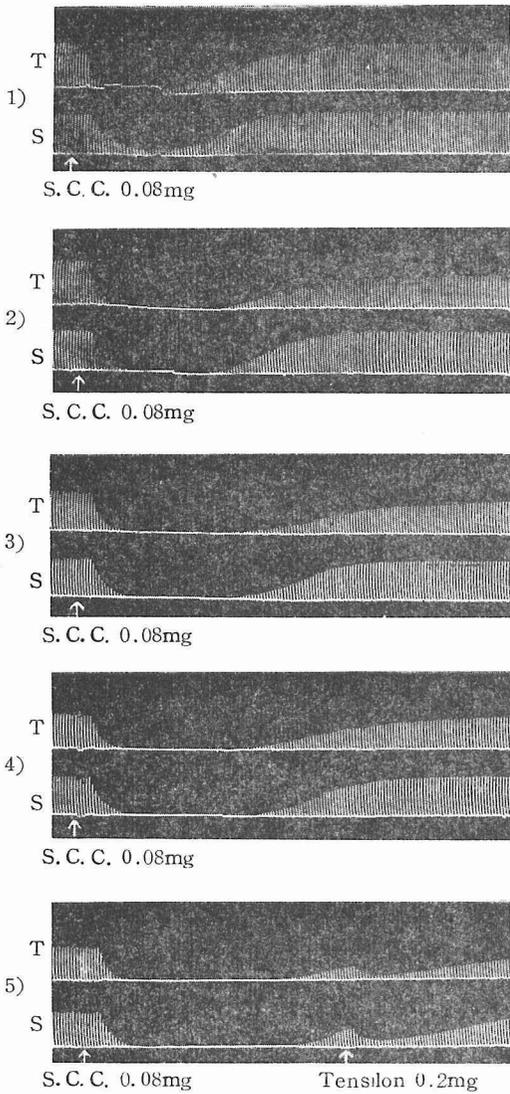
S. C. C. に対する Vagostigmine の影響
(猫: 3kg, ♂)

T.....脛骨筋
S.....腓腸筋



S. C. C. 0.16mg Vagostigmine 0.5mg

図 13

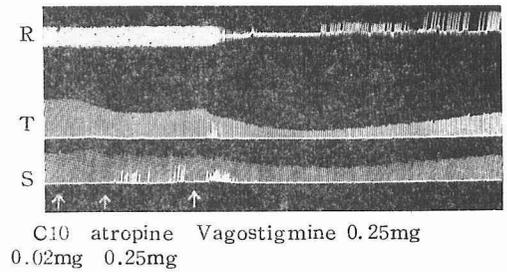


S. C. C. 反復投与後 Tensilon の影響 (猫: 2kg, ♂)

T: Tibialis, S: Soleus

1: Tibialis, Soleus に対する S. C. C. 0.08mg の効果 2: 第2回注射 3: 第3回注射 4: 第4回注射 5: S. C. C. 0.08mg 6回注射後 Tensilon の増強作用

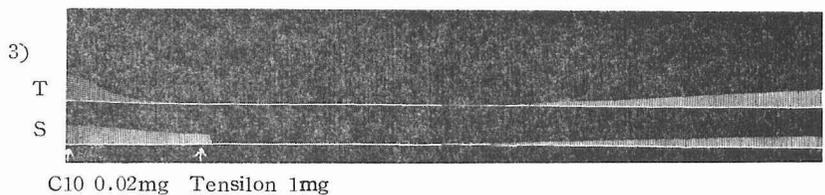
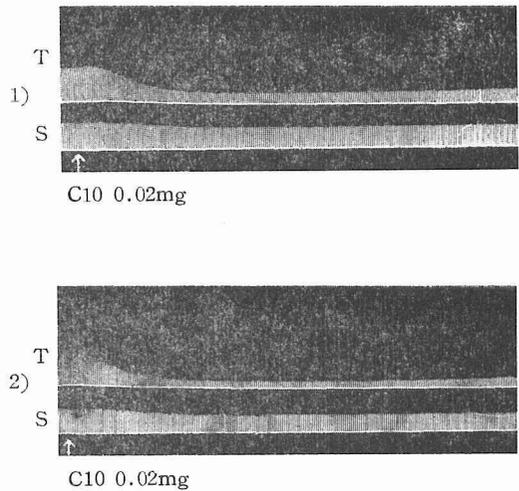
図 14



C10 に対する Vagostigmine の影響 (猫; 2.7kg ♀)

C10 0.02mg に対する Vagostigmine により呼吸, tibialis, Soleus の増強作用

図 15



C10 反復投与後 Tensilon の影響 (猫; 2.5kg, ♂)

1: Tibialis, Soleus に対する C10 0.02mg の効果 2: 第2回注射 3: 第3回注射後 Tensilon の増強作用

が、猫に於ては著者の実験した範囲ではこれらの傾向はみられなかった。これが如何なる理由によるものであるかは今後更に研究されるべき事柄であろう。

考 按

Paton¹⁹等によると、従来筋弛緩剤はその作用機序の点から、脱分極性筋弛緩剤と抗脱分極性筋弛緩剤とに分けられ、前者による筋弛緩は Depolarization block、後者による筋弛緩は Antidepolarization block として区別されてきたが、筋弛緩剤によつては両者の性質をあわせ有するものもあり、また動物や筋の種類によつてはもともと脱分極性筋弛緩剤でありながら抗脱分極性筋弛緩剤のごとき作用を呈したり、あるいは前者から後者へとその作用機序の移行を示す場合もあるので、かゝる場合を二重効果あるいは Mixed block と呼んでいるものもある²⁰。従来諸家の報告によると、抗脱分極性筋弛緩剤である dTc や Flaxedil は反復投与により蓄積作用を呈し、脱分極性筋弛緩剤である S. C. C. は反復使用してもその効果は殆ど変化なく、又 C10 に於ては漸時効果が減弱して所謂 Tachyphylaxis の傾向があるとされているが^{21,22}、著者の実験では、犬に於ては S. C. C. に於ても明らかに Tachyphylaxis の傾向がみられ、又 S. C. C. 及び C10 を反復大量投与すると、Depolarization block から Anti-depolarization block へとその作用機序が変化することが明らかに認められた。Brennan(1956)²³は Depolarization block と Anti-depolarization block との区別を、(1) 注射直後の筋搐搦 (Fasciculation) の有無、(2) Neostigmine や Tensilon が協同的に作用するか、あるいは拮抗的に作用するか、(3) 他の筋弛緩剤たとえば dTc 又は Flaxedil 等との相互作用の三つの点から検討し、Depolarization block は一般に人に於ては Fasciculation を伴い Neostigmine や Tensilon によつて増強され、dTc や Flaxedil によつては拮抗されるが、Anti-depolarization block では Fasciculation を伴わず、Neostigmine や Tensilon が拮抗的に作用し、dTc や Flaxedil とは協同的に作用することが特徴であるとした。

S. C. C. あるいは C10 を比較的速かに人に静脈内注射すると、注射直後一過性の筋搐搦が現われ、やがて弛緩性麻痺に移行することは日常経験するところである。dTc や Flaxedil にはかゝる筋搐搦は見られないし、また少量の Flaxedil を先に注射すると S. C. C. による筋搐搦が抑制せられるという。著者の成績に於ても犬に S. C. C. を注射すると、注射直後一過性の筋収縮高の増加が見られ、これは筋弛緩と同じ意味のものであらうと思われる。しかしかゝる筋搐搦は

注射速度に関係し、速かに注入すると起り易いが、ゆっくり注入すると見られないことが多い。

反復投与により S. C. C. の効果が次第に減弱することは既にのべたところで、その理由として S. C. C. の反復によりある程度 S. C. C. の二重効果が現われて、多少とも dTc 様の効果を呈するに至り、S. C. C. 本来の作用が拮抗されるためと考えれば理解されるであらう。

抗脱分極性筋弛緩剤である dTc や Flaxedil に Vagostigmine や Tensilon を作用させると拮抗的に作用する^{24,25}。脱分極性筋弛緩剤である S. C. C. に対しては反対にその作用を増強することは一般に認められているが、C10 に対する Vagostigmine の影響については動物により異り、猫では一般に増強的に作用することが認められているが、犬ではほとんど影響しないといひ^{26,27}、あるいは拮抗的に作用するという者もあり、必ずしも見解が一致していない。これらの成績の相違は実験の条件によるものようで、C10 の効果の対照をとつてから再び C10 を注射して Vagostigmine の影響を見るまでの時間が短い時には、C10 に対しては Vagostigmine は拮抗的に作用することを著者も認めた。これは初回の C10 の効果が残存し、それが dTc 様効果を呈し、2 回目の C10 の効果に影響を与えるためではないかと考えられる。初回の C10 投与後充分の時間をおいて実験を行えば、C10 に対しても明らかに増強的に作用した。しかるに S. C. C. 又は C10 反復投与後には Vagostigmine や Tensilon が拮抗的に作用することは、反復投与により Depolarization block から Anti-depolarization block へと移行したことを示すものであらう。

一般に抗脱分極性筋弛緩剤を先に与えてから、脱分極性筋弛緩剤を与えると、その効果が抑制せられることは既に認められているところである^{28,29}。又同じ作用機序を有する筋弛緩剤の間には協同作用のあることも報告されている³⁰。著者の実験成績においては、S. C. C. の反復投与後には dTc の効果が著しく増強された。このことは S. C. C. の反復投与により S. C. C. が dTc 様に作用し、そのために dTc と協同的に作用して、その効果の増強を来したものと解釈すれば矢張り S. C. C. の Dual effect を示すものといえよう。C10 についても同様な結果が認められた。S. C. C. は一般にはエーテルとは協同作用を呈さないとされているが、エーテル麻酔下において 1~2 回の S. C. C. 投与では協同作用は認めないが、S. C. C. を更に反復投与すると明らかにエーテルと協同作用を呈し、S. C. C. の効果は増強された³¹。dTc がエーテ

ルと協同的に作用することは既に認められているところであるから⁴⁵⁾、以上の成績も S. C. C. の二重効果を実証するものである。Churchill-Davidson 及び Richardson⁴⁶⁾は二重効果は使用する薬剤の作用が変るのではなく、終板のこれら薬剤に対する反応態度が変化するためであると述べているが、この事は、実験的に一方の股動脈にのみ S. C. C. を反復投与すると、対照側では S. C. C. 投与後 Tensilon が増強的に作用するのに、投与側では反対に拮抗的に作用し、両者に於て明確に相違があり、この実験的結果からも反復 S. C. C. に暴露されたことによつて終板の反応態度が変化したことが明らかであろう。

筋弛緩剤の作用が動物の種類や筋の種類によつて異なることは既に Zaimis (1954) 等も指摘しているところである⁴⁷⁾⁴⁸⁾⁴⁹⁾。人及び猫に於ては S. C. C. 及び C10 は Depolarization block を惹起する代表的な薬剤として知られている⁴⁵⁾。しかし猿、犬、兎では人及び猫とはある程度異つた態度で反応するといわれている。著者の成績でも犬と猫とでは成績は一致しなかつた。したがつて筋弛緩剤に関しては動物実験に於ける成績を直ちにそのまま人に応用することは十分な注意を要する。

一方ヒヨコに於て S. C. C. や C10 の如き脱分極性筋弛緩剤により特長のある攣縮性麻痺の状態を示すことは Buttle, Zaimis (1949)⁴⁹⁾等によつて報告されている。しかし、これを反復投与すると、初めの頃は攣縮性麻痺が認められるが、反復投与をくり返すと共に攣縮性麻痺がみられなくなり、Tachyphylaxis の状態となり、更に頻回注射すると攣縮性麻痺から弛緩性麻痺に移行し、Tensilon により拮抗された。このことは Depolarization block から Anti-depolarization block に移行し、ヒヨコにも二重効果を呈することを示すものである。

結 論

犬、猫、ヒヨコを用い、Succinylcholine chloride (S. C. C.) 及び Decamethonium (C10) を反復投与した場合の効果の推移、及び Vagostigmine や Tensilon, d-Tubocurarine chloride (dTc) との相互作用の面より、これらの筋弛緩剤の二重効果について検討し、次の結論を得た。

1 犬に於て Succinylcholine chloride (S. C. C.) あるいは Decamethonium (C10) を反復投与すると、初期にはその効果は漸次減弱したが、更に使用を反復するとかえつて効果は増強した。

2 Vagostigmine や Tensilon は始めには Succinylcholine chloride (S. C. C.) や Decamethonium

(C10) に対して増強的に作用したが、反復使用後にはむしろ拮抗的に作用した。かゝる時期には d-Tubocurarine chloride (dTc) と協同的に作用しその効果が増強された。

3 Decamethonium (C10) 反復投与後 Succinylcholine chloride (S. C. C.) を用いると、その効果は増強され、これに対し Tensilon は明らかに拮抗的に作用した。Succinylcholine chloride (S. C. C.) 反復投与後 Decamethonium (C10) を用いた場合も同様であつた。

4 一侧の股動脈より Succinylcholine chloride (S. C. C.) を反復投与すると、投与側のみに二重効果を認めた。

5 ヒヨコに Succinylcholine chloride (S. C. C.) を反復投与すると、Tachyphylaxis を認め且つ攣縮性麻痺から弛緩性麻痺へと移行し、Tensilon が拮抗的に作用した。

Succinylcholine chloride (S. C. C.) や Decamethonium (C10) を反復大量投与した場合、筋神経接合部の終板の反応態度が変化し、これら脱分極性筋弛緩剤はむしろ抗脱分極性筋弛緩剤としての効果を示すに至る。

6 猫に於ては犬に於ける如き Tachyphylaxis 及び二重効果は明らかでなかつた。

文 献

- ①Griffith, H. R. & Johnson, G. E.: The use of curare in general anesthesia, *Anesthesiology* 3: 418-420, 1942
- ②Paton, W. D. M. & Zaimis, E. J.: Curare-like action of polymethylene bis-quaternary ammonium salts, *Nature* 161: 718-719, 1948
- ③Paton, W. D. M. & Zaimis, E. J.: Action and clinical assessment of drugs which produce neuromuscular block, *Lancet* 2: 568-570, 1950
- ④Barlow, R. B. & Ing, H. R.: Curare-like action of polymethylene bis-quaternary ammonium salts, *Nature* 161: 718, 1948
- ⑤Holaday, M. D. et al.: The use of bis-trimethylammonium decane dibromide in anesthesia, *New England J. Med.* 241: 816-817, 1949
- ⑥Harris, L. C. et al.: The use of decamethonium bromide for the production of muscular relaxation, *Anesthesiology* 11: 215-223, 1950
- ⑦Foldes, F. F. et al.: Syncurine, its use with pentothalsodium and nitrous oxide-oxygen anesthesia in abdominal surgery, *Anesthesiology* 12: 366-375, 1951
- ⑧Hewer, A. J. et al.: Decamethonium iodide as

- a muscle relaxant in anesthesia, *Lancet* 1: 817, 1949
- ⑥Hunt, H. & De Taveau, R. M.: On the physiological action of certain cholin derivatives and new methods for detecting cholin, *Brit. Med. J.* 2: 1788-1791, 1906
- ⑦Gastills, J. C. & De Beer, E. J.: The neuromuscular blocking action of succinylcholine (diacetylcholine), *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* 99: 458-464, 1950
- ⑧Thesleff, S.: An investigation of the muscle-relaxing action of succinyl-choline-iodide in man, *Acta Physiol. Scandinav.* 25: 348-367, 1952
- ⑨Hampton, L. J. et al.: The use of succinylcholine to facilitate endotracheal intubation, *Anesthesiology* 14: 382-389, 1953
- ⑩Paton, W. D. M. & Zaimis, E. J.: The pharmacological action of polymethylene bis-trimethylammonium salts, *Brit. J. Pharmacol.* 4: 381-400, 1949
- ⑪Montgomery, J. B. & Bennett-Jones, N.: Gallamine triethiodide and renal disease, *Lancet* 2: 1243-1244, 1956
- ⑫Zaimis, E. J.: Motor end-plate differences as a determining factor in the mode of action of neuromuscular blocking substances, *J. Physiol.* 122: 238-251, 1953
- ⑬Silk, E. et al.: Prolonged apnoea following injection of succinylcholine, *Lancet* 2: 1067-1068, 1953
- ⑭Franks, E. H.: Prolonged apnoea following suxamethonium, *Lancet* 2: 1358-1359, 1953
- ⑮Argent, D. E. et al.: Prolonged apnoea after suxamethonium in man, *Brit. J. Anaesth.* 27: 24-30, 1955
- ⑯Jowell, D. M. & Wood-Smith, F. G.: Prolonged respiratory depression following suxamethonium chloride due to a dual block, *Brit. J. Anaesth.* 29: 133-135, 1957.
- ⑰Bourne, J. G.: Long action of suxamethonium (succinylcholine) chloride, *Brit. J. Anaesth.* 25: 116-129, 1953
- ⑱Davis, D. A. et al.: The prolonged effects of succinylcholine and some possible explanations for these phenomena, *Anesthesiology* 16: 333-342, 1955
- ⑲Mayrhofer, O. K.: Prolonged apnea following scoline, *Anaesthesia* 7: 250-251, 1952
- ⑳Hodges, R. J. H.: The mechanisms concerned in the abnormal prolongation of effect following suxamethonium administration, with reference to the use of neostigmine, *Brit. J. Anaesth.* 27: 485-491, 1955
- ㉑Brennan, H. J.: Dual action of suxamethonium chloride, *Brit. J. Anaesth.* 28: 159-168, 1956
- ㉒Engel, H. L. et al.: The effect of tensilon on prolonged apnea after use of succinylcholine, *Anesth. & Analg.* 37: 89-90, 1958
- ㉓Whittaker, V. P. & Wifesundera, S.: The hydrolysis of succinylcholine by cholinesterase, *Biochem. J.* 52: 475-479, 1952
- ㉔Evans, F. T. et al.: Sensitivity of succinylcholine in relation to serum cholinesterase, *Lancet* 1: 1229-1230, 1952
- ㉕Evans, F. T. et al.: Effect of pseudo-cholinesterase level on action of succinylcholine in man, *Brit. Med. J.* 1: 136-138, 1953
- ㉖Argent, D. E. et al.: Prolonged apnea after suxamethonium in man, *Brit. J. Anaesth.* 27: 24-30, 1955
- ㉗Foldes, F. F. et al.: Comparison of the respiratory effects of suxamethonium and suxethonium in man, *Anesthesiology* 17: 559-568, 1956
- ㉘Churchill-Davidson, H. C. & Richardson, A. T.: Neuromuscular transmission in myasthenia gravis, *J. Physiol.* 122: 252-264, 1953
- ㉙Churchill-Davidson, H. C.: Neuromuscular block in man, *Anesthesiology* 17: 88-94, 1956
- ㉚Hoppe, J. O.: Observation on the potency of neuromuscular blocking agents, with particular reference to succinylcholine, *Anesthesiology* 16: 91-121, 1955
- ㉛Unna, K. R. et al.: Evaluation of curarizing drugs in man V. antagonism to curarizing effects of d-tubocurarine by neostigmine, m-hydroxy phenyl trimethyl-ammonium and m-hydroxy phenyl-ethyl dimethylammonium, *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* 100: 382-391, 1950
- ㉜山村, 青山: 筋弛緩剤の研究, 特にその相互作用について, 第2報 (S. C. C. を中心にして) 麻醉. 4: 472-478, 1955
- ㉝Buttle, G. A. H. & Zaimis, E. J.: The action of decamethonium in birds, *J. Pharm. Lond.* 1: 991-992, 1949
- ㉞Foldes, F. F.: The mode of action of quaternary ammonium type neuromuscular blocking agents, *Brit. J. Anaesth.* 26: 394-398, 1954
- ㉟Zaimis, E. J.: Changes at the neuromuscular junction of red and white muscle fiber in the cat induced by disease and by hypertrophy, *J. Physiol.* 124: 429-442, 1954
- ㊱Jowell, P. A. & Zaimis, E. J.: A differentiation between red and white muscle in the cat based on responses to neuromuscular blocking agents, *J. Physiol.* 124: 417-428, 1954

- ④Paton, W. D. M.: Mode of action of neuromuscular agents, *Brit. J. Anaesth.* 28: 470-480, 1956
- ⑤Organe, G.: Decamethonium iodide (bis-trimethylammonium, decane diiodide) in anaesthesia, *Lancet* 1: 773-774, 1949
- ⑥Artusio, J. F. & Riker, J. F. F.: Studies on the interrelationship of certain cholinergic compounds; IV. Anticuraric action in anesthetized man *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* 100: 227-237, 1950
- ⑦Riker, J. W. F. & Wescoae, W. C.: Studies on the interrelationship of certain cholinergic compounds V. The significance of the action of the 3-hydroxy phenyltrimethylammonium ions on neuromuscular function, *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* 100: 454-465, 1950
- ⑧Karczmar, A. G.: Antagonism between a bis-quaternary oxamide, WIN 80878, and depolarizing and competitive blocking agents, *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* 119: 39-47, 1957
- ⑨Dallempagne, M. J. & Philippot, E.: Antagonistic actions at the neuromuscular junction, *Brit. J. Pharmacol.* 7: 601-604, 1952
- ⑩Macfarlane, D. W. et al.: Evaluation of curarizing drugs in man III. Antagonism to curarizing effects of d-tubocurarine and decamethylene-bis (trimethylammonium bromide), *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* 99: 226-233, 1950
- ⑪山田: 各種麻酔剤の筋弛緩剤に及ぼす影響に就いて, 信州医誌発表予定
- ⑫Foldes, F. F. et al.: The mode of action of depolarizing relaxants, *Anesth. & Analg.* 36: 23-37, 1957