

筋弛緩剤 Hexamethylene-bis-carbaminoylcholine の研究

第1編 動物実験

昭和40年10月15日 受付

信州大学医学部第1外科教室

(主任: 星子直行教授)

中 島 純 一

A Study of the Muscle Relaxant Hexamethylene-bis-carbaminoylcholine

Part I. Experimental Study

Junichi Nakajima

Department of Surgery, Faculty of Medicine, Shinshu University

(Director: Prof. N. Hoshiko)

緒 言

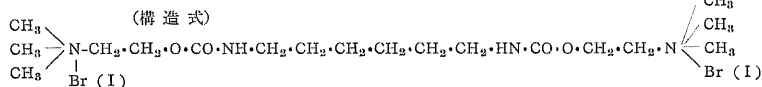
1942年 Griffith 及び Johnson らが始めてクラレを全身麻酔に導入して以来^①, 各国において多くの筋弛緩剤が合成され, 今や筋弛緩剤は麻酔の領域で非常に重要な地位を占めている。

Paton^②らは各種の筋弛緩剤の作用態度から, これを二つに大別している。即ち筋神経接合部においてアセチルコリンと競合的に作用して, アセチルコリンによる終板の脱分極を妨げる非脱分極性筋弛緩剤 (Nondepolarizing agent) と, 持続的に終板の脱分極をおこすことにより筋弛緩作用をおこす脱分極性筋弛緩剤 (Depolarizing agent) の二つの種類に分類し, 前者に属するものとして, d-Tubocurarine chloride, Dimethyl tubocurarine iodide や Gallamine triethiodide などがあり, Succinylcholine chloride (以下 S.C.C. と略す) や Decamethonium bromide などは後者に属するものとされている。その後明確にこの二つの種類に分類することが困難な弛緩剤があることが判つてきた。例えば Benzoquinonium, Hexamethylens-bis-carbaminoylcholine (Imbretil, Synrex 以下 BC-16 と略す) などである。また脱分極性筋弛緩剤であっても動物の種類^③, 及び同一種類の動物でも筋の種類により^④かなりその作用機序に差異が認められ, 筋弛緩剤をにつきりと以

上の種類に分類することは困難となつてきた。BC-16 はオーストリアで合成されたもので, 1953年 Klupp^⑤らにより脂肪族第4級アンモニウム化合物の中で, Hexamethylene-bis-carbaminoylcholine に筋弛緩作用のあることが明らかにされ, 更に1954年 Brücke, Reis^⑥らにより臨床的に用いられて以来多くの報告が見られるようになった。

構造式は下記の如くで, Hexamethylene-bis-carbaminoylcholine bromide (Imbretil) と, Hexamethylene-bis-carbaminoylcholine iodide (Synrex) の2種類がある。本剤の作用機序は初期に脱分極性ブロックをおこし, ひきつづいて非脱分極性ブロックに移行する所謂2相性の作用 (Biphasic action) を有すると云われている^{⑤⑥⑦⑧}。しかしまだその2相性の移行する時期及び量的関係については必ずしも明らかではなく, また2相性の過程において当然生ずると考えられる Tachyphylaxis についても, Foldes^⑨の2症例に Imbretil を用いて Tachyphylaxis が認められたとの報告がある以外は見当らない。

著者はこれらの点について Hexamethylene-bis-carbaminoylcholine iodide (Synrex) を用いて検討し, 更に本剤と拮抗剤, ユーテル, S.C.C. などの相互関係について実験的並びに臨床的検討を試みた。



本編においては動物実験の成績を報告する。

実験方法

実験動物には10kg前後の雑種成犬を用い、ペントバルビタール 25~30mg/kg の静脈内注射または筋肉内注射により麻酔し、2個の電導子のうち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、持続時間は0.05秒、5秒間隔とした。またすべての薬剤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蓄積を防ぐためにいずれも気管内チューブを挿入、閉鎖循環式麻酔器に連結して、必要に応じて人工呼吸を行なった。

実験成績

I BC-16 の筋弛緩に対する拮抗剤の効果

拮抗剤としては、非脱分極性筋弛緩剤に拮抗する Edrophonium (Tensilon), Vagostigmin を用いた。

また有機リン酸剤による Cholinesterase 阻害を賦活する 2-pyridine aldoxine methriodide (PAM) の効果も検討した。

(1) BC-16 少量投与時における

拮抗剤の効果

BC-16 0.015~0.02mg/kg を静注し、筋収縮曲線の回復期に拮抗剤を静注すると、Tensilon 5mg の投与

により、筋収縮曲線の振幅は著しく減少し、BC-16 の効果が増強される傾向を示した(図1)。Vagostigmin 0.5mg, PAM 20mg などの静注においてはほとんど影響は認められなかつた。

(2) BC-16 比較的大量投与後における

拮抗剤の効果

BC-16 0.015~0.02mg/kg を初回静注し、約3分後に同量の BC-16 を静注し拮抗剤を使用すると、Tensilon, Vagostigmin, PAM などいずれも筋収縮曲線を増大し、拮抗的に作用した(図2, 3)。

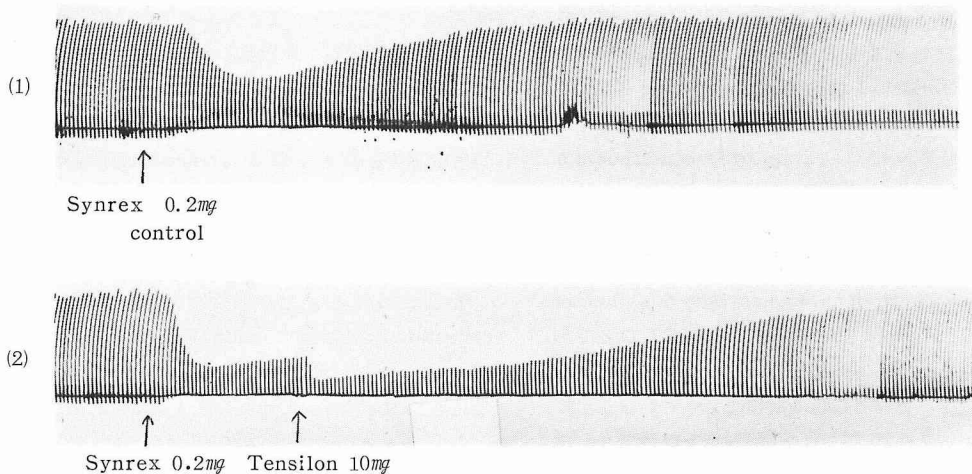
II BC-16 反復投与の効果

BC-16 0.015~0.02mg/kg を30分間隔で反復投与すると図4の如く、第3回目頃よりその効果は漸次減弱し、第5~6回目頃は BC-16 の効果は最も減弱するが、更に7~8回目頃になると再びその効果は著しく増し、この時期 Tensilon 10mg にを注射すると直ちに筋弛緩は回復して筋の収縮が現われ注射前の状態にもどつた。Vagostigmin, PAM などはいずれも拮抗的に作用した。

III S. C. C. との相互作用

BC-16 0.015~0.02mg/kg を静注し、筋収縮曲線の回復期に S. C. C. を 0.4mg 投与すると、その効果が増強かつ延長された(図5)。また同量の BC-16 を反復投与後 S. C. C. 0.4mg の使用により著明に増強延長され、回復期に Vagostigmin を投与すると拮抗的に作用した(図6)。

図 1

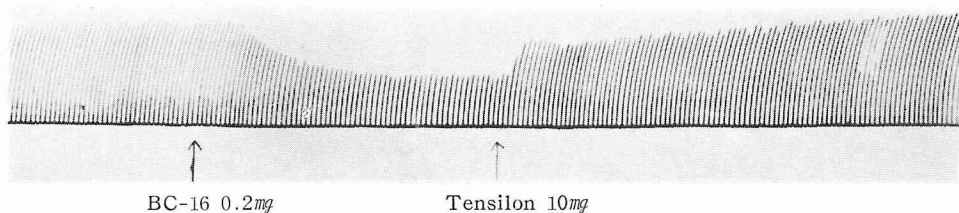


BC-16 に対する Tensilon の影響

(1): BC-16 0.2mg の効果

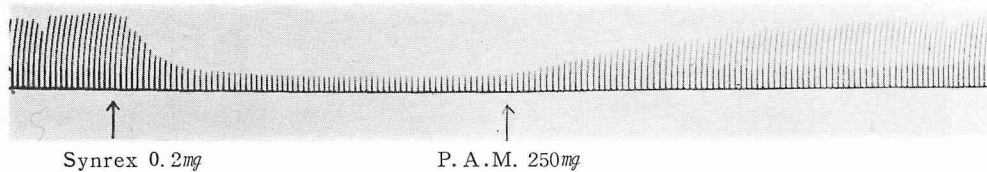
(2): BC-16 0.2mg の対する Tensilon の増強作用

図 2



BC-16 0.2mg 注射後30分
更に BC-16 0.2mg 注射後 Tensilon の拮抗作用

図 3



BC- 0.2mg 注射後30分
更に BC-16 0.2mg 注射後 P.A.M. の拮抗作用

Ⅳ エーテルとの相互作用

BC-16 0.2mg 投与し、これを対照として20分後エーテル麻酔を行ない、10分経て BC-16 を同量投与すると著明に増強延長され、回復期に Vagostigmin を使用すると拮抗的に作用した(図7)。

Ⅴ BC-16 と拮抗剤の相互作用

BC-16 の反復投与後に Vagostigmin は拮抗的に作用するが、ひきつづいて Tensilon を投与すると Tensilon は筋弛緩に増強的に作用した(図8)。

逆に Tensilon を先に投与し、ついで Vagostigmin を使用した際は影響はなかつた。

考 按

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非脱分極性筋弛緩剤に分けられ^②、前者による筋弛緩は Depolarization block 後者による筋弛緩は Nondepolarization 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併せ有するものもあり、また動物^⑩や筋^⑪の種類によつては脱分極性筋弛緩剤でありながら非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する場合もある。かかる場合 Biphasic action^{⑨⑫}、Dual effect、Mixed block^⑬などと呼んでいる。この本態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

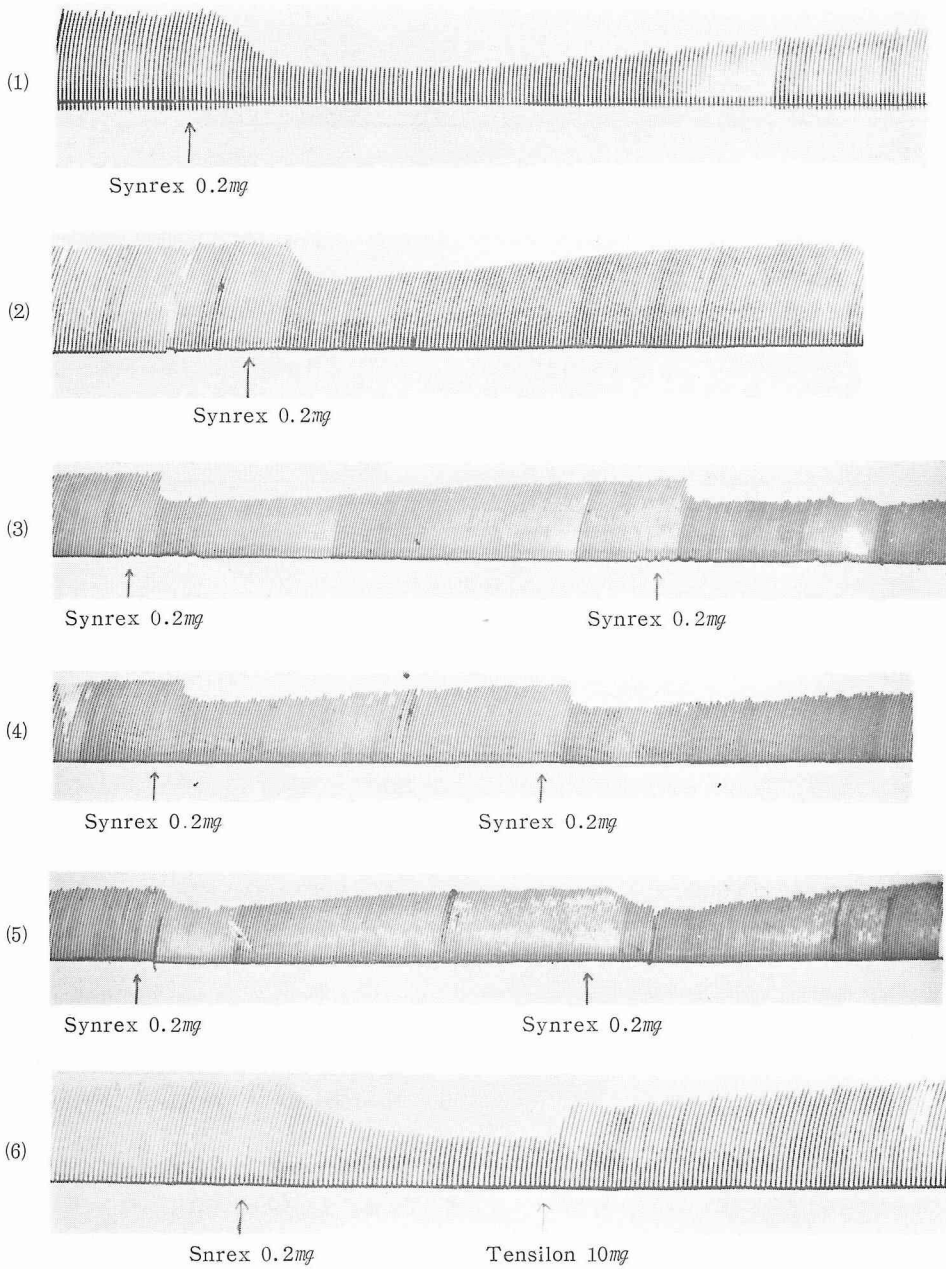
るためであり、脱分極性筋弛緩剤にのみこのような現象が認められている。

従来 BC-16 は Reis^④その他多数の人々により初期に Depolarization block を示し、ひきつづいて Nondepolarization block を呈し、所謂 Biphasic action の筋弛緩剤といわれている。また Zaimis^⑩らもすべて脱分極性筋弛緩剤は Biphasic action を有すると述べている。

Brennan^⑬は Depolarization block と Nondepolarization block との区別を、

- (1) 注射直後の筋揺蕩(Fasciculation),
- (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) 他の筋弛緩剤との相互作用により判定すると述べている。また Churchill-Davidson^⑭は筋電図を用い、1秒1回の刺戟並びに1秒50回の刺戟に対する筋の反応の相違から両者の区別ができることを報告している。著者の犬を用いての実験成績では BC-16 を初回0.015~0.02mg/kgの比較的少量投与後に Tensilon を投与すると筋弛緩は増強される傾向を示すが、BC-16 を反復投与すると2回目に既に Tensilon、Vagostigmin、PAM などはいずれも逆に拮抗的に作用した。これらは BC-16 の Biphasic action を示すものである。BC-16 は比較的早期に脱分極性ブロックから非脱分極性ブロックに移行するものと思われ

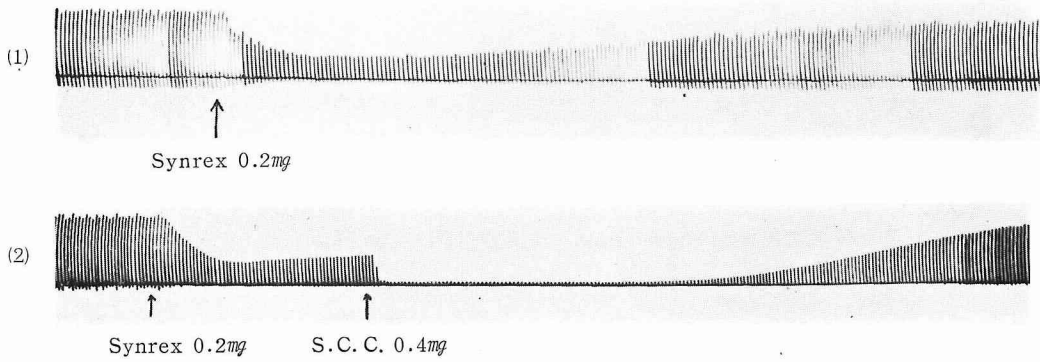
図 4



BC-16 30分間隔反復使用の効果

- (1): 第 1 回注射
- (2): 第 2 回注射
- (3): 第 3・4 回注射
- (4): 第 5・6 回注射
- (5): 第 7・8 回注射
- (6): 第 9 回注射及び Tensilon の拮抗作用

図 5

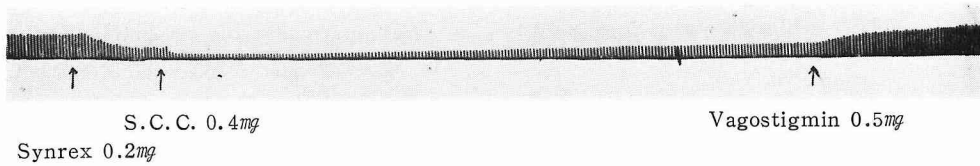


BC-16 と S.C.C. との相互作用

(1): BC-16 0.2mg の効果

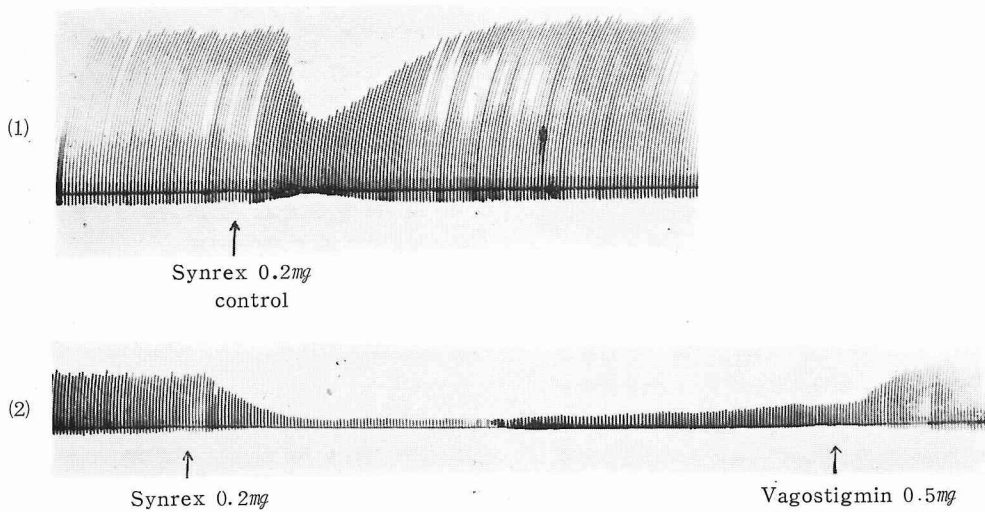
(2): BC-19 0.2mg に対する S.C.C. の協同作用

図 6



BC-16 反復投与後 S.C.C. の協同作用及び Vagostigmin の拮抗作用

図 7

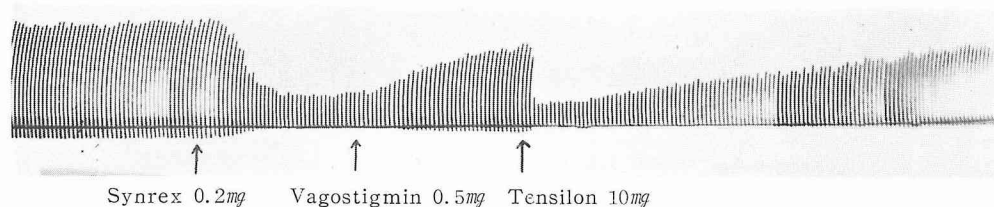


BC-16 に対するエーテルの影響

(1): BC-16 0.2mg の効果

(2): エーテル麻酔下における BC-16 の効果

図 8



BC-16 反復投与後 Vagostigmin の拮抗作用及び Tensilon の増強作用

る。

脱分極性筋弛緩剤である S.C.C. との相互作用については、BC-16 の比較的少量使用後に S.C.C. を投与すると S.C.C. の筋弛緩作用は著しく増強された。これは同じ脱分極性による協同作用と考えられる。BC-16 の比較的少量投与後も S.C.C. を使用するとその効果が増強され、しかも Vagostigmin が拮抗的に作用した。これは岩月¹⁶⁾も述べている如く、BC-16 の使用後には S.C.C. の作用態度が変化するためと思われる。

エーテルは d-Tubocurarine chloride と協同作用のあることは既に多くの人々¹⁷⁾¹⁸⁾により報告され、その筋弛緩作用は Nondepolarization block であるとされているが¹⁹⁾、著者成績のにおいては初回 BC-16 投与後エーテル麻酔を行ない、2 回目を投与すると筋弛緩作用は著しく増強され、Vagostigmin により拮抗された。

脱分極性筋弛緩剤の S.C.C. や Syncurine は反復投与するとその効果が次第に減弱して所謂 Tachyphylaxis の傾向があるとされているが²⁰⁾、著者の BC-16 を使用しての成績でも明らかにこの傾向がみとめられた。従来諸家²⁾⁷⁾の報告においても BC-16 に Tachyphylaxis 現象がみられるとの報告はほとんどなく、Foldes⁹⁾が 2 臨床例に Tachyphylaxis と思われるものを報告しているに過ぎない。BC-16 の作用機序から考察して、本剤の反復投与により第 2 回投与の頃より既に BC-16 の Biphasic action が現われ、多少ともクラール様の効果を呈するに至るものと思われる。したがって本来の作用が拮抗されるために Tachyphylaxis 現象がみられると考えればある程度理解ができる。しかし投与を更にくりかえすと BC-16 の作用が再び増強される傾向がみられた。

BC-16 と拮抗剤の相互作用において BC-16 の反復投与後 Vagostigmin は拮抗的に作用するが、ひきつづいて Tensilon を投与すると筋弛緩を増強した。逆に Tensilon を先に投与し、ついで Vagostigmin を

使用した際は影響はなかつた。何故かかる現象がみられるかは明らかでない。BC-16 の大量投与後その蓄積作用により時に Prolonged apnea が臨床的に発生するとの報告があるが²¹⁾²²⁾、この際拮抗剤として Vagostigmin を用いた後に Tensilon を使用することは不適當と思われる。

結 論

Hexamethylene-bis-carbaminoylcholine (BC-16) を犬に使用し、少量投与及び反復投与した場合の効果の推移及び Tensilon, Vagostigmin や PAM などの拮抗剤との相互作用、Succinylcholine chloride (S.C.C.)、エーテルなどの相互作用の面よりこの筋弛緩剤の二相性について検討し、次の結論を得た。

1. 犬においては BC-16 の少量投与後 Tensilon は筋弛緩に増強的に作用した。
2. BC-16 を反復投与すると、その効果は漸次減弱する。すなわち Tachyphylaxis を示し、更に反復投与すると蓄積作用がみられた。
3. BC-16 の反復投与後 Tensilon, Vagostigmin, PAM などはいずれも拮抗的に作用した。
4. BC-16 と S.C.C. は BC-16 投与後はその使用量に関係なく S.C.C. では増強的に作用した。
5. BC-16 反復投与後エーテル麻酔を行なうと、BC-16 の効果は著しく増強され、エーテルと BC-16 の協同作用がみられた。

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.: The pharmacological action of polymethylene-bis-trimethylammonium salts, *Brit. J. Pharmacol.*, 4: 381-400, 1949
- ③Klupp, H. K. et al: Über die pharmakologis-

chen Eigenschaften einiger Polymethylen-Dicarbaminsäure-Bis-cholinester, Arch. internat. pharmacodyn., 69: 161-182, 1953

④Brücke, H. & Reis, H.: Neostigmin als Antidot bei einem dekamethoniumartig wirkenden Relaxans (Imbretil), Anaesthesist, 4: 170-171, 1955 ⑤Mayrhofer, O., Remes, I. und Schuster, H.: Zur Frage der Antagonisierbarkeit des langwirkenden, depolarisierenden Muskelrelaxans Imbretil, Anaesthesist, 4: 174-175, 1955 ⑥Meissner, F. M.: Anwendungsart und Antagonisierbarkeit von Imbretil mit spirographischen Untersuchungen, Anaesthesist, 6: 362-393, 1957 ⑦Bergmann, H.: Spirographische Untersuchungen über Anwendungsart und Antagonisierbarkeit des synthetischen Muskelrelaxans Hexamethylen-bis-carbaminoylcholines (Imbretil), Anaesthesist, 7: 137-140, 1958 ⑧Herzfeld, E. et al.: Antagonisten von Hexamethylen-bis-carbaminoylcholin (Imbretil), Anaesthesist, 4: 171-175, 1955 ⑨Foldes, F. F. et al.: The neuromuscular activity of hexamethylene-I, 6-bis-carbaminoylcholine bromide (Imbretil) in man, Anesthesiology, 20: 767-775, 1959 ⑩Zaimis, E. J.: Motor endplate differences as a determining factor in the mode of action of neuromuscular blocking substances, J. Physiol.,

122: 238-251, 1953 ⑪Bowman, P. D. et al.: On the mechanism of action of hexamethylene-I, 6-bis-carbaminoylcholine bromide (Imbretil), Anesthesiology, 22: 573-582, 1961 ⑫Taylor, D. B.: The mechanism of action of muscle relaxants and their antagonists, Anesthesiology, 20: 439-452, 1959 ⑬Paton, W. D. M.: Mode of action of neuromuscular agents, Brit. J. Anesth., 28: 470-480, 1956 ⑭Brennan, H. J.: Dual action of suxamethonium chloride, Brit. J. Anesth., 28: 159-168, 1956 ⑮Churchill-Davidson, H. C. et al.: Dual neuromuscular block in man, Anesthesiology, 21: 144-149, 1960 ⑯岩月・他: 筋弛緩剤 Imbretil について, 麻酔, 9: 82-83, 1960 ⑰Watland, D. C. et al.: Neuromuscular effects of ether, cyclopropane, chloroform and fluothane, Anesthesiology, 18: 883-890, 1957 ⑱山田: 各種麻酔剤の筋弛緩剤に及ぼす影響について, 信州医誌, 8: 85-89, 1959 ⑲竹田・他: 細胞内電極法による endplate から見た筋弛緩剤の研究, 麻酔, 9: 532-533, 1960 ⑳西村: サクシニールコリン及びデカトニウムの二重効果について, 信州医誌, 8: 688-709, 1959 ㉑Dripps, R. D. et al.: A clinical study of the muscle relaxant-Imbretil, Anesthesiology, 20: 646-652, 1959 ㉒竹島: Synrex による Prolonged apnea 2例, 麻酔, 10: 322-324, 1961