

筋弛緩剤 Hexamethylene-bis-carbaminoylcholine の研究

第 2 編 臨 床 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 II. Clinical Study

Junichi Nakajima

Department of Surgery, Faculty of Medicine Shinshu University

(Director: Prof. N. Hoshiko)

緒 言

第1編において著者は成犬を使用して Hexamethylene-bis-carbaminoylcholine iodide (BC-16, Synrex) の少量投与時及び反復投与時の拮抗剤の効果, 及び Succinylcholine chloride (以下 S.C.C. と略す) との相互作用, エーテルとの相互作用, 拮抗剤の相互作用などについて報告したが, 筋弛緩剤の作用は動物の種類により著しい差がみられるので, 動物実験成績をそのまま臨床にあてはめることはできない。したがってこれらの点を全身状態の良好な手術患者を対象として臨床的に検討を試みたのでその成績を報告する。

実験方法

実験対象として成人で全身状態の比較的良好な患者35例について原則として手術開始前に実験を行なった。

患者を第1群30例, 第2群は5例の2群に分つた。

第1群は意識下で気管内チューブを挿入し, チオペンタルビタール (ラボナール) 静注により導入し, 閉鎖循環式麻酔器に連結し, 笑気4ℓ, 酸素2ℓを半閉鎖式で流し, 更にラボナールを必要に応じて追加し, 麻酔深度がほぼ一定となつた後実験を行なった。実験は2個の電導子を正中神経及び長指屈筋に刺入し電気的に刺激し, 中指の屈曲運動をキモグラフィオン上に描かせて筋弛緩剤の効果を判定した。電気刺激は4~6ボルト, 刺激時間は0.05秒, 刺激間隔は5秒とした。

第2群はサンボーンのマップレーターにより呼吸曲線を描写しながら BC-16 と拮抗剤の相互関係を呼吸面より検討した。

実験成績

〔I 群〕

(1) 少量投与時における拮抗剤の効果

BC-16 を 0.01~0.02mg/kg 静注し, 筋収縮曲線の回復期に拮抗剤を静注すると, Tensilon 10mg の投与により BC-16 の効果が増強される傾向を示した (図1)。また Vagostigmin 静注においては少なくとも拮抗作用はみられず, むしろ増強的に作用する傾向が認められた。

(2) 比較的大量投与後における拮抗剤の効果

BC-16 を 0.06~0.1mg/kg 術中に使用し, 術後さらに BC-16 を 0.02~0.04mg/kg 静注し, 筋収縮曲線の回復期に拮抗剤を使用すると, Tensilon, Vagostigmin とともに拮抗的に作用した (図2, 3)。

(3) 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に示す如く第3回目の投与後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, 第7回目になると再びその効果が増強してきた。第8回目投与によりその効果は著しく増強し, Tensilon により拮抗された。また表1は5例の手術患者に BC-16 を反復投与したものであるが, いずれも3回投与で, Tachyphylaxis が発現し, 4~6回目に最大となり, 6~7回投与で減弱してきている。その時期に拮抗剤を投与すると Tensilon (3例),

Vagostigmin (2例) いずれも拮抗的に作用してい

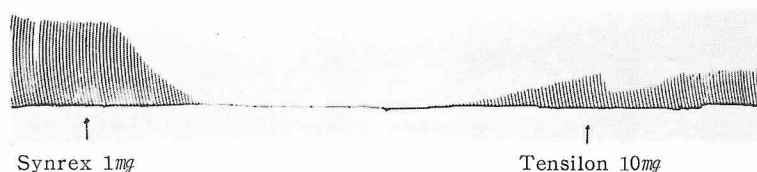
(4) S. C. C. との相互作用

BC-16を少量(1mg)注射し、その回復期にS. C. C.

10mgを投与すると増強的に作用した。更にS. C. C.

10mgを投与し回復期にTensilon 10mgを使用すると拮抗的に作用した(図5)。

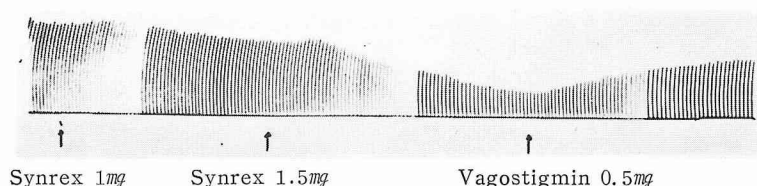
図 1



BC-16 少量投与時における Tensilon の効果

BC-16 1mg に対する Tensilon の増強作用

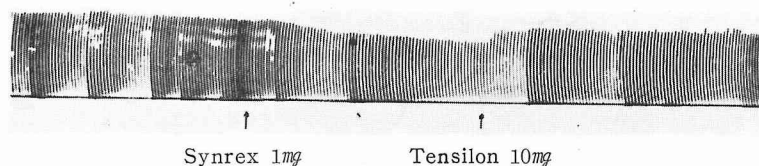
図 2



BC-16 比較的大量投与時

BC-16 2.5mg 投与後 Vagostigmin の拮抗作用

図 3



BC-16 2mg 投与し、30分後

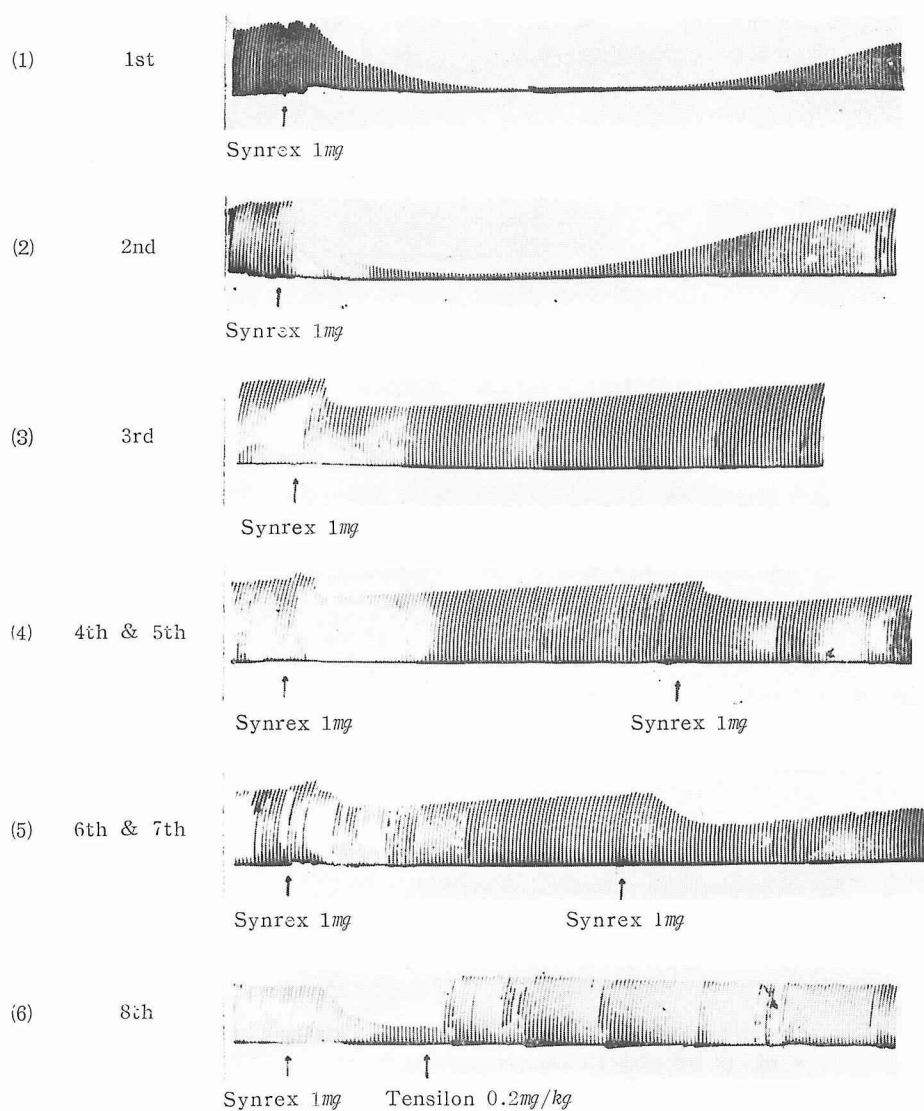
BC-16 1mg 注射 Tensilon の拮抗作用

表 1

BC-16 反復投与の効果

症例	年齢・性	疾患名	手術々式	麻酔	Tachyphylaxis 発現	Tachyphylaxis 最大	Tachyphylaxis 減弱	拮抗剤及びその効果
1	60才 ♂	胃癌	胃全剝出術	ラボナール 笑気・酸素	3回目	4~6回目	7回目	Tensilon (+)
2	28才 ♂	左頸部 混合腫瘍	剝出術	同上	3回目	4~5回目	6回目	Tensilon (+)
3	33才 ♂	胃潰瘍	胃切除術	腰麻 笑気・酸素 ラボナール	3回目	4~5回目	6回目	Vagostigmin (+)
4	26才 ♂	同上	同上	同上	3回目	4~6回目	7回目	Tensilon (+)
5	29才 ♀	腸癒着症	癒着剝離術	同上	3回目	4~6回目	7回目	Vagostigmin (+)

図 4



BC-16 反復投与後 Tensilon の効果

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

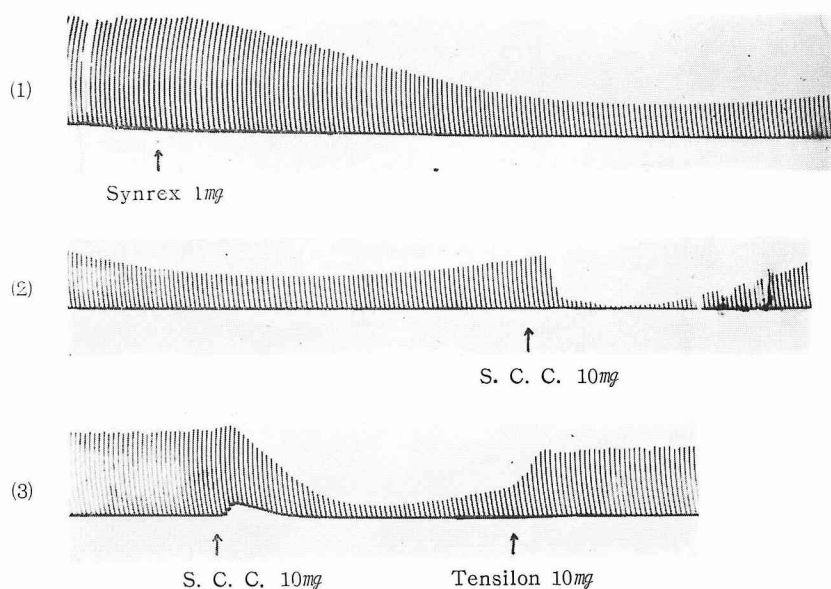
また BC-16 の比較的大量 (4mg) を使用し、1時間後に S.C.C. 10mg を投与すると S.C.C. の効果は対照に比較して著しく増強、且つ延長され Tensilon (0.2mg/kg) は拮抗的に作用した (図6)。

〔Ⅱ 群〕

5例について意識下で挿管を行ない、ラボナール、

笑気で全身麻酔を行ない、麻酔状態が一定となつた後 BC-16 を 2.0~5.0mg 静注し、呼吸抑制の回復期に Tensilon 10mg を静注し、その効果をみると、図7の如く初回 BC-16 (2mg) 投与後分に Tensilon を静注すると拮抗作用はみられないが、第2回目 BC-16 (2mg) 投与後 (初回 BC-16 注射後20~30分) Tensilon

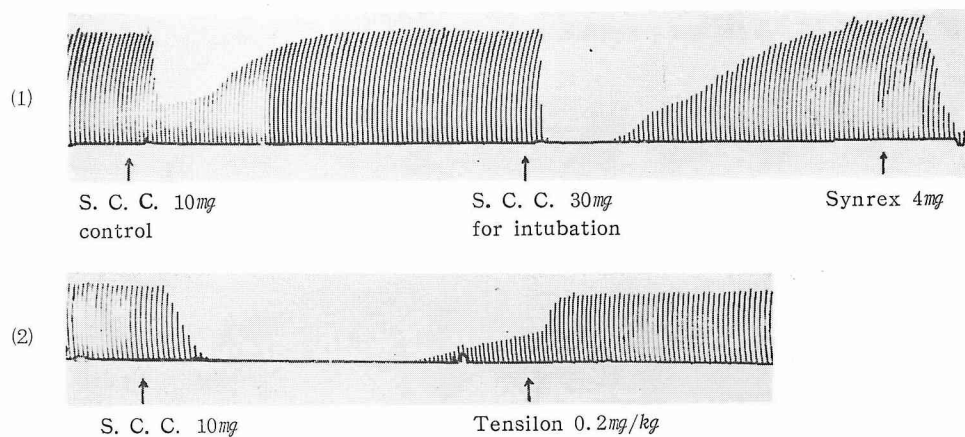
図 5



BC-16 と S.C.C. との相互作用

- (1): BC-16 1mg の効果
 (2): (1)の回復期に S.C.C. 10mg の増強作用
 (3): 更に S.C.C. 10mg 投与, Tensilon の拮抗作用

図 6



BC-16 と S.C.C. の相互作用

- (1): S.C.C. 10mg の効果
 (2): BC-16 4mg 使用後 S.C.C. 10mg の増強作用
 つづいて Tensilon による拮抗作用

は拮抗的に作用した。図8は Vagostigmin の拮抗作用を示したもので初回 BC-16 投与後25分に再び BC-16 (2mg) を静注し、呼吸曲線の振幅が減少した時期に Vagostigmin 1mg を静注すると振幅の増加がみられ明らかに拮抗作用が認められた。

考 按

従来 BC-16 は Reis^①その他多数の人々^{②③④⑤}により初期に Depolarization block で、ひきつづき Nondepolarization block に移行する即ち Biphasic

図 7

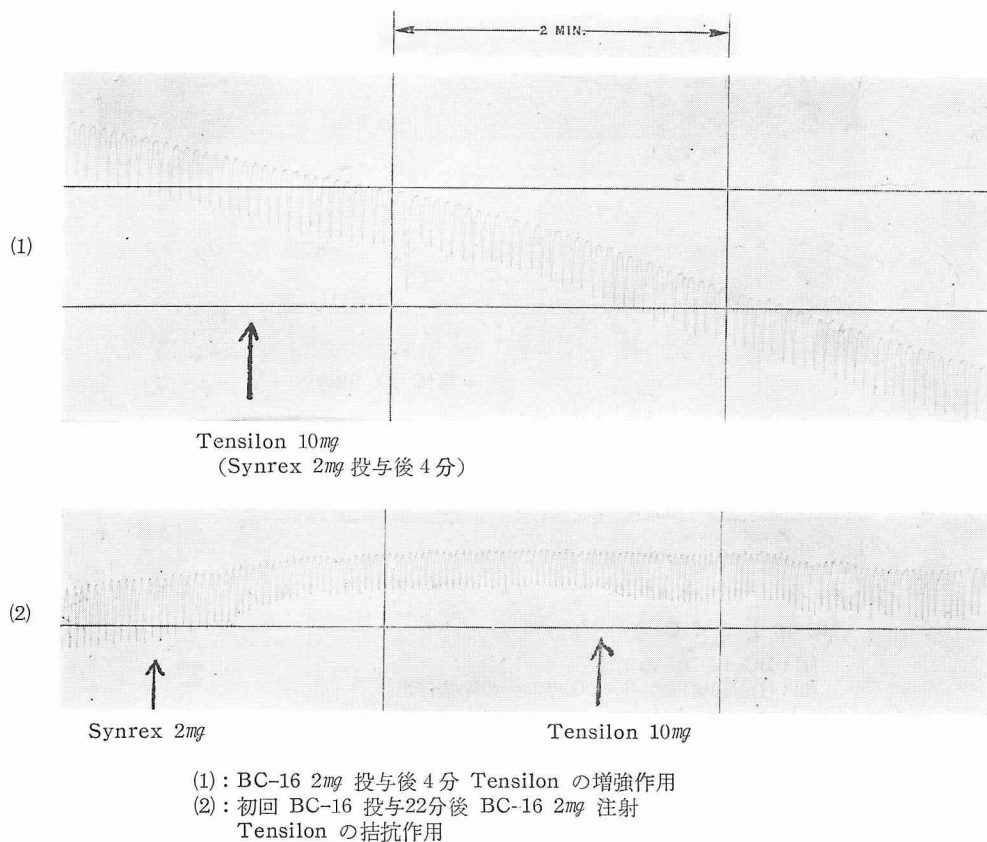
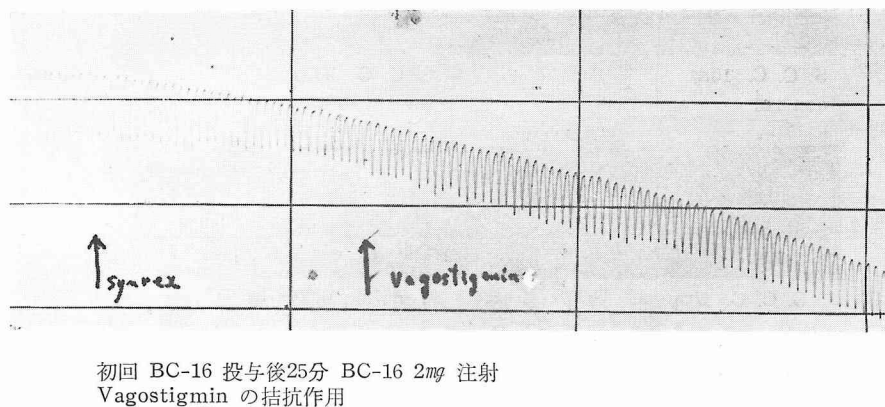


図 8



action を有すると云われている。また Zaimis^⑥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。

著者は第1編において犬を用い、Biphasic action についての成績を報告した。筋弛緩剤の作用は動物によりかなり相違を示すので^⑥、果して人間においても

犬に認められた Biphasic action 及び Tachyphylaxis が起るかどうかを追究することは臨床上重要なことと考えられる。

左中指屈筋の収縮曲線を用いての臨床実験においては、BC-16 は比較的少量投与後でしかも早期においては Tensilon, Vagostigmin により増強され、比

較的大量使用後時間を経過した際は拮抗される傾向を示した。

しかし BC-16 の Biphase action が如何なる時間的、量的関係により移行するかは種々議論されている所である。Ngai, Hanks^⑦らは17人について拮抗剤の研究を行い、Neostigmine は初回投与後1時間以上で拮抗し、Thiamine は40分後で拮抗したと報告している。Dripps^⑧らは BC-16 を大量使用するかまたは反復投与した後、約45~90分経過すると、Tension, Neostigmine はいずれも80%に呼吸を刺激したと述べている。Foldes^⑨らは BC-16 を0.03mg/kg投与後7分で0.3mg/kg の Tension を静注し、拮抗するのを見た。また BC-16 0.05mg/kg の投与の場合自発呼吸の回復した時には Neostigmine, Tension は拮抗したと報告している。

著者のメタブレッターを使用しての呼吸曲線の実験では BC-16 を0.04~0.1mg/kg投与後20~30分以内で Tension 0.2mg/kg, Vagostigmin 0.5mg の静注により拮抗された。

Tachyphylaxis については本剤の作用機序から考察して理論的に可能であるが、従来その報告はみあたらず、Dripps^⑧などは蓄積作用はあつたが Tachyphylaxis は認められなかつたと報告している。また Bergmann^④は蓄積作用も Tachyphylaxis も認めていない。Foldes^⑨らは BC-16 の作用機序は Decamethonium に近いものであるとし、2症例に Tachyphylaxis とおもわれるものを報告している。著者の動物並びに臨床実験成績においては明らかに BC-16 の反復投与により Tachyphylaxis の傾向が見られ、ついで蓄積作用が認められた。したがって Foldes^⑨の報告の如く BC-16 の作用機序は Decamethonium のそれと極めて類似していることが明らかになった。BC-16 と S.C.C. との相互作用は動物実験並びに臨床成績で同様の傾向が認められ、BC-16 使用後に S.C.C. を使用すると、その作用は著しく増強され且つ Tension に拮抗された。临床上これら2種の弛緩剤を併用する際は協同作用が強いので使用量を加減する必要がある。

結 論

手術時の患者において電気刺激による中指の屈曲運動及びサンボンのメタブレッターに呼吸曲線を記録し、BC-16 の少量及び大量投与時の拮抗剤の効果並びに反復投与時における Tachyphylaxis について、及び S.C.C. との相互作用について追求し、次の結論を得た。

1. BC-16 少量投与時における Vagostigmin, Tension の投与は BC-16 の効果を増強した。
2. BC-16 大量投与後における Vagostigmin, Tension の投与は拮抗的に作用した。
3. BC-16 を反復投与すると第3回目以後は効果が減弱し、第7回目頃より再び作用が増強された。即ち Tachyphylaxis と蓄積作用が認められた。
4. BC-16 と S.C.C. はいずれも協同的に作用した。
5. 呼吸曲線を用いての実験では BC-16 投与後20~30分で Tension, Vagostigmin は拮抗的に作用した。

拙筆にあたり、星子直行教授、小林滋功教授に御懇切な指導と校閲を深謝すること。に直接御助言、御指導いただいた清野誠一助教授並びに本研究に多大の援助を受けた山田且晴師、金丸敬謙師、下田兼介助手に謝意を表す。

なお本研究の要旨は昭和35年、36年第7、8回日本麻酔学会において発表した。

文 献

- ①Reis, H. und Brücke: Neostigmin als Antidot bei einem dekamethoniumartig wirkenden Relaxans (Imbretil), Anaesthesist, 4: 170-171, 1955
- ②Mayrhofer, O. et al.: Zur Frage der Antagonisierbarkeit des langwirkenden, depolarisierenden Muskelrelaxans Imbretil, Anaesthesist, 4: 174-175, 1955
- ③Meissner, P. M.: Anwendungsart und Antagonisierbarkeit von Imbretil mit spiographischen Untersuchungen, Anaesthesist, 6: 362-363, 1957
- ④Bergmann, H.: Spiographische Untersuchungen über Anwendungsart und Antagonisierbarkeit des synthetischen Muskelrelaxans Hexamethylen-bis-carbaminoylcholin (Imbretil), Anaesthesist, 7: 137-140, 1958
- ⑤Herzfeld, E. et al.: Antagonisten von Hexamethylen-bis-carbaminoylcholin (Imbretil), Anaesthesist, 7: 137-140, 1958
- ⑥Zaimis, E. J.: Motor endplate differences as a determining factor in the mode of action of neuromuscular blocking substances, J. physiol., 122: 238-251, 1953
- ⑦Ngai, S. H. & Hanks, E. C.: Quantitative study of the action of Imbretil and its modification in man, Anaesthesiology, 20: 653-658, 1959
- ⑧Dripps, R. D.: A clinical study of the muscle relaxant-Imbretil, Anaesthesiology, 20: 646-652, 1959
- ⑨Foldes, F. F. et al.: The neuromuscular activity of hexamethylene-1,6-bis-carbaminoylcholine bromide (Imbretil) in man, Anaesthesiology, 20: 767-775, 1959