

各種薬剤の筋弛緩剤に及ぼす影響について

第一編 4級窒素を有する自律神経節遮断剤の筋弛緩剤に及ぼす影響について

昭和34年3月9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*)

上 田 尚

Effects of Certain Drugs upon Muscle Relaxants Part 1: Effects of Certain Ganglionic Blocking Agents with Quaternary Nitrogen

Takashi Ueda

Department of Surgery, Faculty of Medicine, Shinshu University

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

緒 言

1942年 Griffith 及び Johnson^①が初めてクラールを麻酔に導入して以来, 多くの筋弛緩剤が合成せられ临床上に用いられてきたが, これらの筋弛緩剤はその作用機序の点から, 神経筋接合部においてアセチル・コリンに拮抗して終板の脱分極 (Depolarization) を妨げる抗脱分極性筋弛緩剤 (Antidepolarizing muscle relaxants) と, 持続的脱分極を起す脱分極性筋弛緩剤 (Depolarizing muscle relaxants) の2つの種類に分類せられ, d-Tubocurarine chloride (以下dTcと略する) や Gallamine triethiodide (Flaxedil[®])等は前者に属し, Succinylcholine chloride (以下S.C.C.と略する) や Decamethonium bromide (Syncurine[®], 以下C10と略する)等は後者に属する代表的なものとされていたが, 筋弛緩剤の中にはこれら両者の性質を併せ有するものもあり (例えば Mytolon chloride, Prestonal[®], Imbretil[®], の如く)^{②③}, 脱分極性筋弛緩剤も動物の種類により, 又持続的或は反復大量投与によりクラール様の作用に移行する場合もあることが報告され^④, 筋弛緩剤をはつきりと以上の2つの種類に分類することは困難となった。最近麻酔の進歩と共に各種の筋弛緩剤が広く使用されるようになったが, これらの筋弛緩剤は同時に他の薬剤と併用せられることも少なくないので, 麻酔或は手術の際に使用する機会の多い薬剤が筋弛緩剤の効果に如何なる影響を及ぼすかを検討することは, 临床上筋弛緩剤の安全且合理的な使用上意義あることと考えられる。

元来, これらの筋弛緩剤はその分子中に多くの場合2個或はそれ以上の4級窒素を有し, 各4級窒素間の距離は12-14 Åである。又 Neostigmine, Tensilon[®]等のクラールに対する拮抗剤及びC10に対する拮抗剤の BW 49-204^{®⑤}, S.C.C.に対する拮抗剤の BW 51-212^{®⑦}等も何れも分子中に4級窒素を有している。従つて4級窒素を有する化合物は, その化学構造の類似から筋弛緩剤の効果に何等かの影響を及ぼすことが想像せられるところである。よつて著者は先ず4級窒素を有する薬剤で麻酔或は手術時に併用される可能性のある数種の薬剤の影響を検討し, 次いで更に手術の際に使用される機会の多いその他の二, 三の薬剤の筋弛緩剤への影響を, 更に最近或る種の抗生物質は筋弛緩剤の作用に大きな影響を有することが分つてきたので, 種々の抗生物質の筋弛緩剤への影響について検討した。

第一編に於ては4級窒素を有する Banthine[®] (Methantheline bromide), Pendiomide[®] (N, N', N', N'-3-Pentamethyl-N, N'-diethyl-3-azopenthylylene (1.5.)-diammonium-dibromide), Methobromine[®] (Hexamethonium bromide), Teabrom[®] (Tetraethylammonium bromide), Buscopan[®] (Scopolamine butylbromide), Finaline[®] (Diethylaminoethyl-diphenylglycolate methobromide), Hyosmid[®] (1-Hyoscyamine methyl bromide)等の自律神経遮断剤及び有機燐化合物中毒の解毒薬である PAM[®] (2-Pyridine aldoxime methiodide)の筋弛緩剤への影響を犬を用いて実験した結果を報告する。その他の薬剤についての成績は第2編, 第3編で

* 東北大学医学部麻酔学教室

のべる。

実験方法

実験動物としては雑種成犬を用い、ペントバルビタール 25-30mg/kg を静注又は筋注して麻酔し、電導子を脛骨神経及び脛骨筋に刺し入れ、電圧4ボルト、持続時間0.05秒、5秒間隔の電気刺激を加え、脛骨筋の収縮をキモグラフィオンに描かせて筋弛緩剤の効果を判定した。一方気管内チューブを挿入し呼吸抑制によるアノキシア、炭酸ガス蓄積を防ぐため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ったが、麻酔器と気管内チューブとのコネクターに側管をつけ、これをタンブールに接続して脛骨筋の収縮と同時に呼吸曲線をもキモグラフィオンに描記し、呼吸への影響をも同時に観察した。なお筋弛緩剤投与の間隔はS.C.C.では30分、Flaxedilでは2時間以上の間隔をとり、対照実験の際の筋弛緩剤の影響が残らない様にした。C10及びdTcでは対照をとらずC10、dTc投与直後に薬剤を注射して影響を観察し、又S.C.C.連続投与は通常の1回量の3-5倍量を数回注射した。各種薬剤は全部頸静脈より注射した。実験は少なくとも3例以上行い同一傾向の認められることを確めた。

実験成績

1. Teabrom

Teabrom 3.3mg/kg をS.C.C.投与の前に与えると、脛骨筋の収縮及び呼吸へのS.C.C.の作用は対照に比し明らかに減弱した(図1. a. b.)。

S.C.C.の投与直後又はS.C.C.の作用の回復期にTeabrom 3.5mg/kg を与えると、S.C.C.の効果に対し軽度拮抗的に作用した(図2. a. b.)。

C10投与後Teabrom 3.8mg/kg を与えると、C10に対し拮抗的に作用した(図3)。

dTc投与後Teabrom 7.7mg/kg を与えると、一時は拮抗的に作用し筋収縮高の増加を来したが、dTcの作用時間はかえって延長した(図4)。

2. Methobromine

Methobromine 2.5mg/kg をS.C.C.の投与前に与えると拮抗的に作用し、S.C.C.の効果は著明に減弱した(図5. a. b.)。

S.C.C.の投与直後にMethobromine 2.3mg/kg を与えた場合にも同様な拮抗作用が認められた(図6. a. b.)。

S.C.C.反復投与後にMethobromine 2.3mg/kg を投与するとS.C.C.の作用はかえって逆にわずかに増強された(図7)。

C10の投与後Methobromine 3.1mg/kg を与えると、S.C.C.に対すると同様に拮抗作用が認められ

た(図8)。

C10反復投与後Methobromine 2.0mg/kg を与えると、S.C.C.反復投与後と同様にC10の作用の増強延長が認められた(図9)。

dTcの投与後Methobromine 4.1mg/kg を与えると、拮抗的に作用しdTcの作用は減弱した(図10)。

3. Pendiomide

Pendiomide 3.1mg/kg をS.C.C.の投与の直前、直後及び回復期に与えてもS.C.C.の作用はあまり変化を示さなかつた。C10に対しても特に影響は認められなかつた。

dTc投与後Pendiomide 3.6mg/kg を与えるとやや拮抗的に作用した(図11)。

4. Banthine

Banthine 3.1mg/kg をS.C.C.投与の前に与えると、S.C.C.の作用は著明に増強された(図12. a. b.)。

C10投与後にBanthine 2.8mg/kg を与えると、同様に増強的に作用したが、C10の作用時間は特に延長しなかつた(図13. a. b.)。

dTc投与後にBanthine 5.5mg/kg を与えてもdTcの作用は特に変化を示さなかつた。

5. Buscopan

S.C.C.の投与後Buscopan 1.6mg/kg を与えると拮抗的に作用し、S.C.C.の作用は減弱された(図14)。Buscopan をS.C.C.投与の前に与えても同様な傾向が見られた。

C10投与後にBuscopan を与えると、やはり軽度の拮抗的影響が見られた。

dTc投与後Buscopan を与えても、dTcの作用は特に影響されなかつた。

6. Finaline

Finaline 0.5mg/kg をS.C.C.投与の前に与えると、S.C.C.の作用は増強されなかつたが、作用時間は少し長くなつた(図15. a. b.)。

dTc投与後にFinaline 0.4mg/kg を与えると、dTcの作用は拮抗された(図16)。

7. Hyosmide

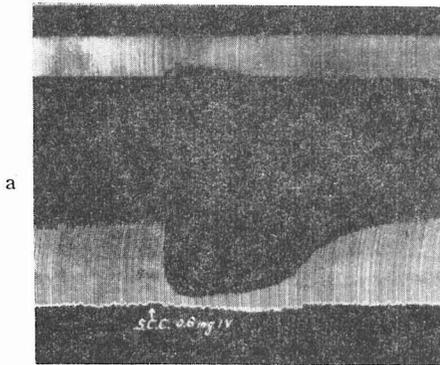
Hyosmide はS.C.C., C10, dTcの何れにも殆ど見るべき影響を与えなかつた。

8. PAM

PAM 25mg/kg をS.C.C.投与の前に与えると、S.C.C.の作用は可成り減弱され、呼吸抑制も軽減された(図17. a. b.)。

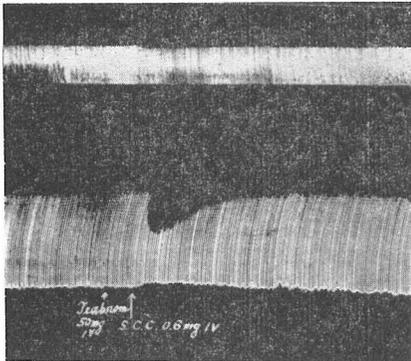
Flaxedil投与の前にPAS 30mg/kg を与えると、作用時間の延長が認められた(図18. a. b.)。

図 1



a

↑
S. C. C. 0.6mg

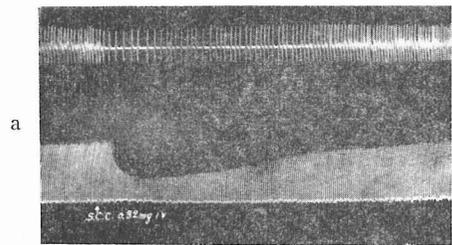


b

↑ ↑
Teabrom 50mg S. C. C. 0.6mg

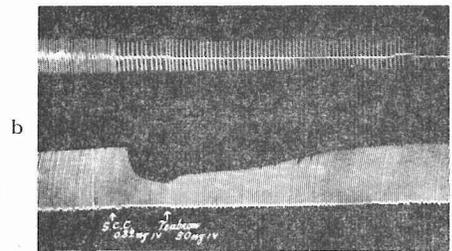
S. C. C. に対する Teabrom の影響
Dog 15kg ♂
a-対照
b-Teabrom 注射後 S.C.C.

図 2



a

↑
S. C. C. 0.32mg

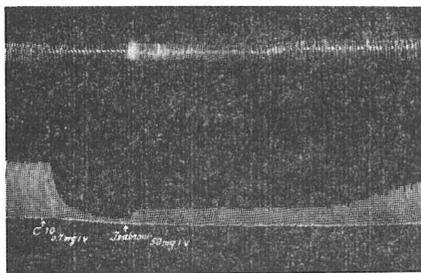


b

↑ ↑
S. C. C. 0.2mg Teabrom 50mg

S. C. C. に対する Teabrom の影響
Dog 14kg ♂
a-対照
b-S.C.C. 注射後 Teabrom

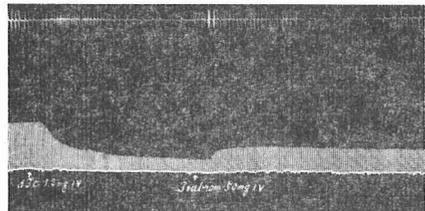
図 3



↑ ↑
C10 0.7mg Teabrom 50mg

C10 注射後 Teabrom の影響
Dog 13kg ♂

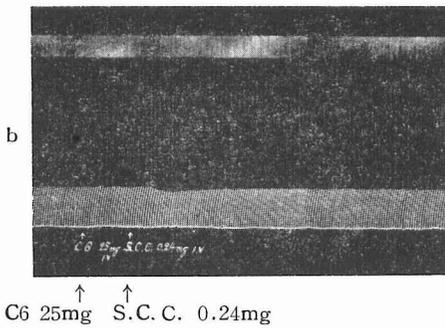
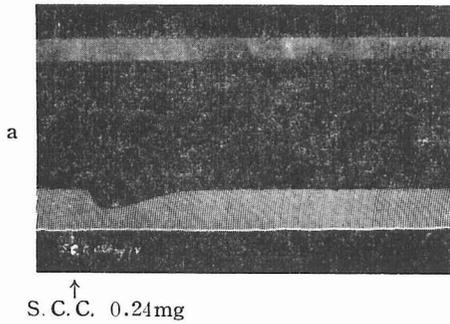
図 4



↑ ↑
dTc 1.2mg Teabrom 50mg

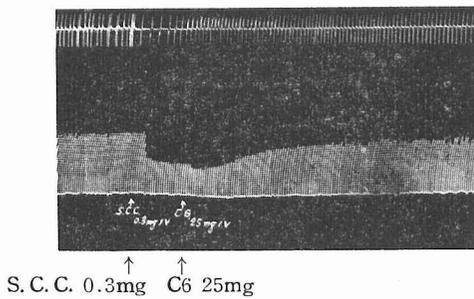
dTc 注射後 Teabrom の影響
Dog 6.5kg ♀

図 5



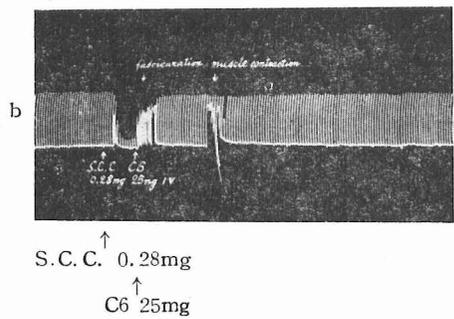
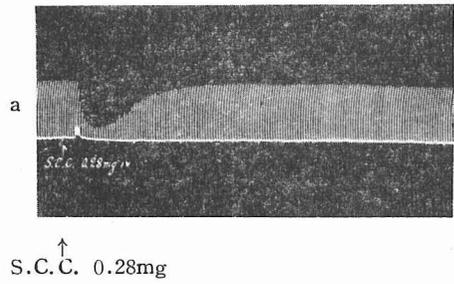
S.C.C. に対する Methobromine
の影響: Dog 10kg ♂
a-対照
b-Methobromine 注射後 S.C.C.

図 7



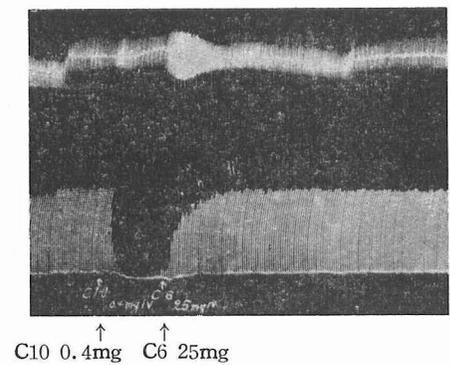
S.C.C. 反復注射後 Methobromine
の影響: Dog 11kg ♂

図 6



S.C.C. に対する Methobromine
の影響: Dog 11kg ♂
a-対照
b-S.C.C. 注射後 Methobromine

図 8



C10 注射後 Methobromine の影響
Dog 8kg ♀

図 9

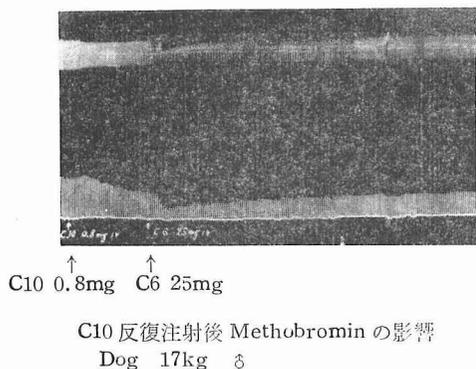


図 10

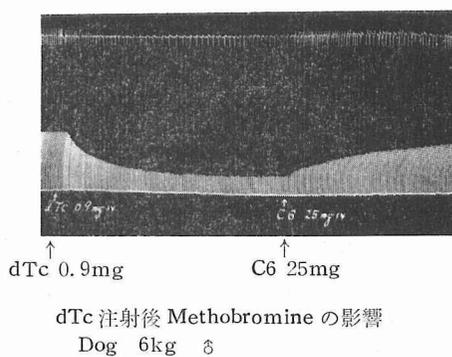


図 11

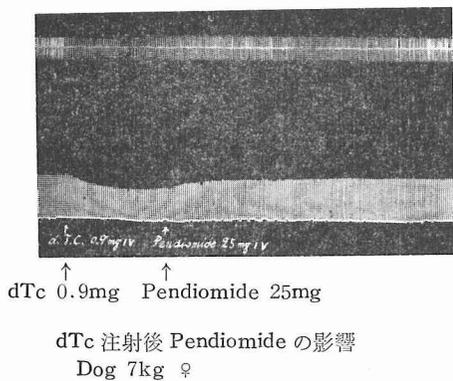


図 12

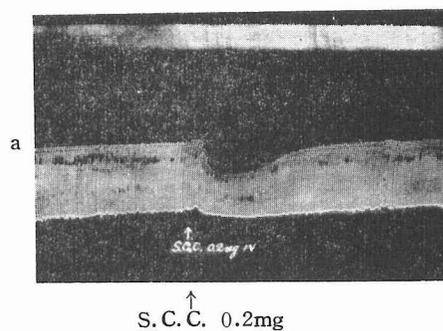
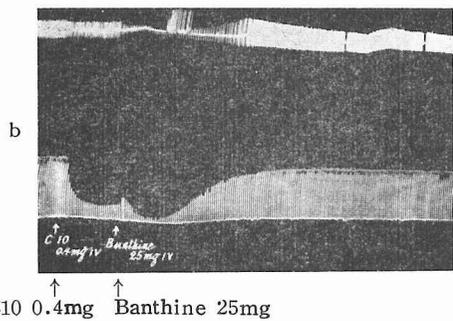
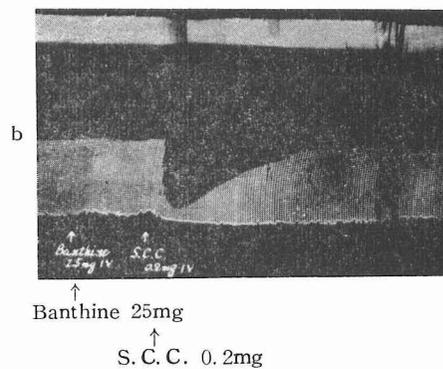
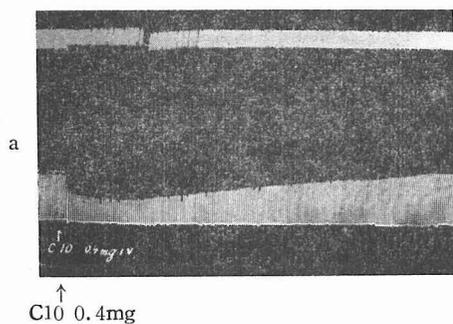
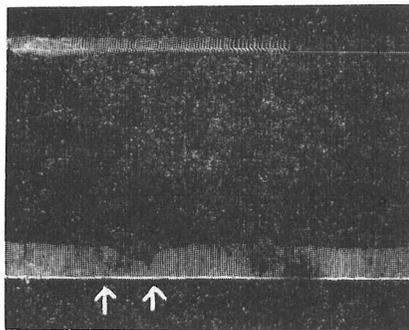


図 13



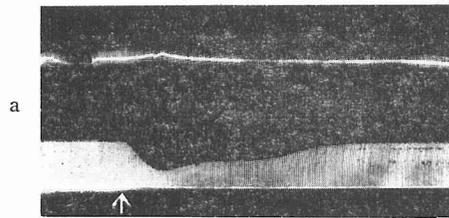
C10 に対する Banthine の影響
Dog 9kg ♂
a-対照
b-C10 注射後 Banthine

図 14

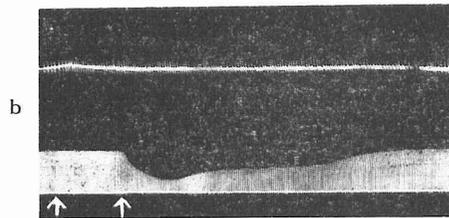


S. C. C. 0.28mg
Buscopan 20mg
S. C. C. 注射後 Buscopan の影響
Dog 12kg

図 15



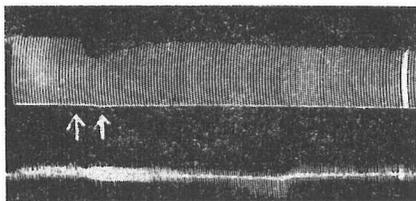
S. C. C. 0.2mg



Finaline 5mg
S. C. C. 0.2mg

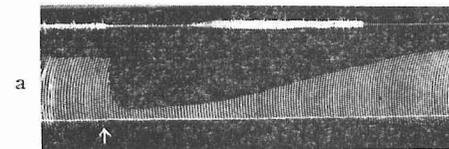
S. C. C. に対する Finaline の影響
Dog 9kg
a-対照
b-Finaline 注射後 S. C. C.

図 16

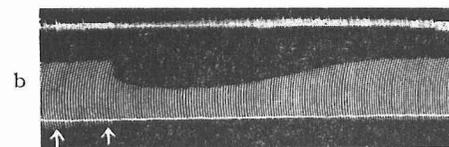


dTc 1.8mg
Finaline 5mg
dTc 注射後 Finaline の影響
Dog 12kg

図 17



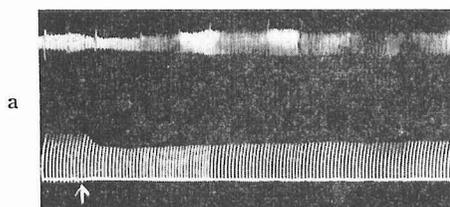
S. C. C. 0.32mg



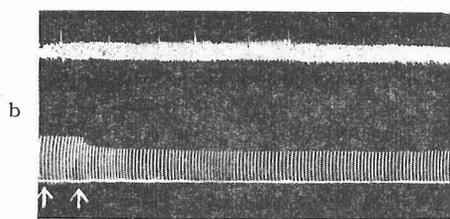
PAM 300mg
S. C. C. 0.32mg

S. C. C. に対する PAM の影響
Dog 12kg
a-対照
b-PAM 注射後 S. C. C.

図 18



Flaxedil 4mg



PAM 300mg

Flaxedil 4mg

Flaxedil に対する PAM の影響

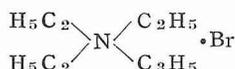
Dog 10kg

a-対照

b-PAM 注射後 Flaxedil

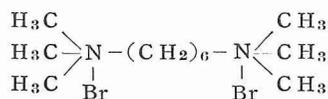
考 按

Teabrom は下記の構造を有し、主として末梢血流



障に使用されている自律神経遮断剤である。Teabrom と筋弛緩剤の関係に就いては Burn (1957)^⑧が Teabrom は終板で脱分極を抑制するのみでなく、交感神経節の節前繊維に作用して遮断作用を起すと述べている。著者の成績では Teabrom は S.C.C. 及び C10 の作用に拮抗した。このことは Teabrom の抗脱分極作用から理解されるが、dTc に対しても拮抗した理由に就ては Teabrom の終板への作用からは説明が困難である。

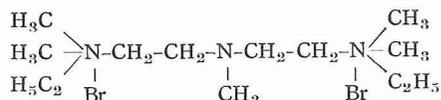
Methobromin は下記の構造を有し、Teabrom に



比較すると可成り強い交感神経節遮断作用を有し、主として高血圧の治療又は低血圧麻酔に使用されている。Methobromine 及びそれ以外の Polymethylene

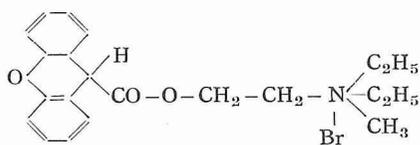
bis-trimethylammonium 塩についての研究は Paton 及び Zaimis (1949)^⑨によつて深く検討されている所であるが、Methobromine は S.C.C. 及び C10 の作用に拮抗し、dTc に増強的に作用すると述べている。著者の実験では、Methobromine は初回の S.C.C. 及び C10 の作用に強く拮抗したが、S.C.C. 及び C10 の反復投与後ではかえつて増強的に作用する様になり、dTc の作用にも拮抗した。Methobromine も Teabrom と同様に抗脱分極性拮抗剤といわれているので、dTc とは協同的に作用すると予想されたが結果は逆であつた。Deacock 及び Davis (1958)^⑩は Methobromine は大量で筋弛緩作用を現わし、これは Neostigmine で拮抗されるといつているが、Burn (1957)^⑧は Methobromine は神経節に於て dTc の如く抗脱分極性に作用するが Neostigmine によつて拮抗されなかつたと発表している。この事は神経節と神経筋接合部の薬物に対する感受性の相違を示すものであろう。

Pendiomide は下記の構造を有し、Methobromine



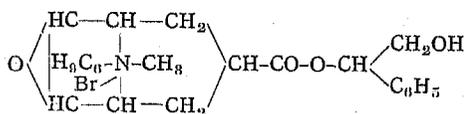
よりも強い血圧下降作用を明する交感神経節遮断剤であるが、S.C.C., C10 及び dTc のいずれに対しても特に影響は見られなかつた。Hoffmann (1956)^⑪も同様な結果を発表しているが、この事は自律神経節と神経筋終末板に対する Pendiomide の親和性が異なる事を示すものであろう。

Banthine は下記の構造を有し、主として胃潰瘍



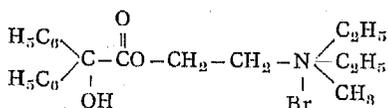
の治療に使用されている副交感神経遮断剤である。Stephen (1956)^{⑫⑬}等は手術前のプレメデイケーションにアトロピンのかわりに Banthine を使用する事を推奨している。著者の実験では、Banthine は S.C.C. の作用に対して強く協同的に作用し、C10 にも可成りの協同作用は認められたが作用時間は特に延長しなかつた。dTc に対しては無影響であつた。以上の結果より S.C.C. を使用する前後に Banthine を使用すると異常に長い呼吸抑制が起る可能性があるので一応注意すべき事であらう。

Buscopan は下記の構造を有し、専ら副交感神経節に作用し、終板に主作用点を有するアセチルコリンに



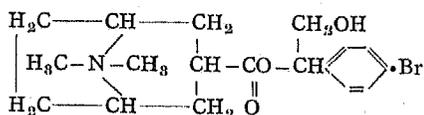
よつて起る腸痙攣に拮抗する有効な薬劑で中枢作用はないといわれている。臨床では胃潰瘍、胆石症及び尿道痙攣等に使用されている。この Buscopan は S. C. C. 及び C10 の作用に拮抗し、dTc の作用には影響がなかつた。以上の結果より Buscopan は神経筋接合部では弱い抗脱分極性遮断劑として作用している様に考えられる。

Finaline は下記の構造を有し、強力な迷走神経遮



断作用があり、臨床的には胃十二指腸潰瘍、胃酸過多症、仙痛及び多汗症等に使用されている薬劑である。この Finaline を S. C. C. の直前に使用すると、S. C. C. の作用はわずかに長びき、C10 には無影響、dTc には著明に拮抗した。以上の結果より Finaline は神経筋接合部において抗コリンエステラーゼ作用を有する薬劑と同様な態度を示した。

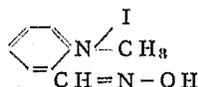
Hyosimide は下記の構造を有し、副交感神経の末



端及び節を特異的に遮断する薬劑で、臨床的には胃十二指腸潰瘍、胃酸過多及び多汗症等に使用されている。この Hyosimide は S. C. C., C10 及び dTc に特に影響を示さなかつた。

今迄挙げた薬劑は皆自律神経遮断劑として臨床的に使用されているが、PAM は下記の構造を有する物質

で、パラチオン中毒の解毒劑として使用され、有機燐



製劑によるコリンエステラーゼ阻害の賦活劑である。この PAM は S. C. C. の作用を可成り抑制し、Flaxedil の作用を増強しなかつたが作用時間が遅延した。臨床で S. C. C. の投与後に異常に長い呼吸抑制が続いた場合は、低コリンエステラーゼ血症が原因である場合があるが、かゝる場合には PAS が有効に作用すると思われる。

以上の著者の実験結果を一括して示せば下表の如くである。

勿論これらの結果は筋弛緩劑とこれら薬劑との相互の量的関係にも影響されるであろうし、又動物の種類によつても差異を示すことが予想されるので、これらの結果を直ちに人の場合に於てはめることはできないにしても、大凡その傾向を知る上には参考になるであろう。

結 論

4 級窒素を有する自律神経節遮断劑である Teabrom, Methobromine, Pendiomide, Banthine, Buscopan, Finaline, Hyosimide, 及び PAM の筋弛緩劑への影響を犬を用いて実験し次の結果を得た。

1. Teabrom は Succinylcholine chloride (S. C. C.), Decamethonium bromide (C10) の作用に拮抗したが、d-Tubocurarine chloride (dTc) の作用にも拮抗した。
2. Methobromine は S. C. C., C10 の作用に拮抗したが、S. C. C. 及び C10 の反復投与後ではかえつて協同的に作用する様になり、dTc には拮抗した。
3. Pendiomide は S. C. C., C10 には影響なく、dTc には僅かに拮抗した。
4. Banthine は S. C. C. 及び C10 には協同的に作用

	S. C. C.		C10		dTc		S. C. C. 反復後		C10 反復後	
Teabrom	拮	抗	拮	抗	一時的拮	抗	／	／	／	／
Methobromine	拮	抗	拮	抗	拮	抗	増	強	増	強
Pendiomide	不	変	不	変	やゝ拮	抗	／	／	／	／
Banthine	増	強	増	強	不	変	／	／	／	／
Buscopan	拮	抗	拮	抗	不	変	／	／	／	／
Finaline	延	長	不	変	拮	抗	／	／	／	／
Hyosimide	不	変	不	変	不	変	／	／	／	／
PAS	拮	抗	／	／	延長(Flaxedil)	／	／	／	／	／

したが、dTcには特に影響はなかつた。

5. Buscopan は S. C. C. 及び C10 に拮抗し、dTc には影響がなかつた。

6. Finaline は S. C. C. に僅かに拮抗し、dTc にも拮抗した。

7. Hyosmide は特に著しい影響を示さなかつた。

8. PAM は S. C. C. に著明に拮抗し、Flaxedil には多少協同的に作用した。

参考文献

①Griffith, H. R. and Johnson, G. E.: The use of curare in general anesthesia, *Anesthesiology* 3: 418-420, 1942. ②Foldes, F. F.: The mode of action of quaternary ammonium type neuromuscular blocking agents, *Brit. J. Anaesth.* 26: 394-398, 1954. ③Paton, W. D. M.: The principles of neuromuscular block, *Anaesthesia* 8: 151-174, 1953. ④Zaimis, 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. ⑤de Beer, E. J. et al.: Synthetic drugs influencing neuromuscular activity, *New York Acad. Science*, 54: 362-372, 1951. ⑥Vandam, L. D. et al.: A new antago-

nist to syncurine, *Anesth. and Analg.* 32: 113-122, 1953. ⑦Foldes, F. F.: Muscle relaxants in anesthesiology, (1957), (Thomas, C. C.) 80-85, ⑧Burn, J. H.: The physiological action of neuromuscular and ganglionic blocking agents, *Brit. J. Anaesth.* 29: 242-248, 1957. ⑨Paton, W. D. M. and Zaimis, E. J.: The pharmacological action of polymethylene bistrimethylammonium salts, *Brit. J. Pharmacol. and Chemotherapy* 4: 381-400, 1949. ⑩Deacock, A. R. C. and Davis, T. D. W.: The influence of certain ganglionic blocking agents, *Brit. J. Anaesth.* 30: 217-225, 1958. ⑪Hoffmann, H.: Medikamentöse Beeinflussung der Succinylcholinesterase (Papierchromatographische Untersuchung), *Der Anaesthesist* 5: 87-89, 1956. ⑫Stephen, C. R. and Bowers, M. A. et al: Anticholinergic drugs in preanesthetic medication, *Anesthesiology* 17: 303-313, 1956. ⑬Alver, E. C. and Wood, J. M. V.: The use of bantline as a drying agent for pediatric anesthesia, *Anesthesiology* 17: 73-81, 1956.