

各種薬剤の筋弛緩剤に及ぼす影響について

第二編 局所麻酔剤その他主として手術時に使用される二、三の薬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 2: Effects of Local Anesthetics and Some Other
Drugs upon Muscle Relaxants

Takashi Ueda

Department of Surgery, Faculty of Medicine, Shinshu University
(Directors: Prof. N. Hoshiko and Prof. K. Iwatsuki)

緒 言

第一編では4級窒素を有する種々の自律神経節遮断剤の筋弛緩剤への影響について述べた。第二編においては主として手術時に使用されることの多い数種の薬剤として、局所麻酔剤のプロカイン及びキシロカイン、強化麻酔に使用されるプレジシール (Pléjici[®]) (10-(3'-Dimethylaminopropyl)-3-acetylphenothiazine maleate)、呼吸中枢刺激剤のテラプテク (Théraptique[®]) (N,N'-Dibutyl-N,N'-dicarboxymorphoide-ethylenediamine) 及びロベリン (Lobeline[®])、低血圧麻酔に使用される Trimetaphan (Arfonad[®]) (d-3,4-(1,3-Dibenzyl-2-ketoimidazolido)-1,2-trimethylene-ethiophanium d-camphorsulfonate)、筋肉の代謝に関係するアデホス (Adephos[®]) (Adenosine triphosphate)、アルコール等の薬剤が筋弛緩剤にどのような影響を有するかを犬を用いて実験した。

実験方法

実験動物として雑種成犬 13-5.5kg を使用し、実験方法は第一編と同じである。

Decamethonium bromide (Syncurine[®]以下 C10 と略する) 及び d-Tubocurarine chloride (以下 dTc と略する) の実験では対照曲線をとつてから6時間後に同量を注射し、Gallamine triethiodide (Flaxedil[®]) の場合は2時間、Succinylcholine chloride (以下 S.C.C. と略する) の場合は30分間の時間々隔をとり、対照実験の際の筋弛緩剤の影響が及ばない様に注

* 東北大学医学部麻酔学教室

意した。なおプレジシールの実験で一部筋内注射をした以外はすべて薬剤は静脈内に注射した。

実験成績

1. プロカイン

12kg の犬にプロカイン 0.1% 溶液 45cc を23分間に点滴静注した所、注入15分後よりわずかに筋弛緩作用が認められた。

0.1% プロカイン 4mg/kg を20分間に点滴静注後 S.C.C. を与えると、S.C.C. の作用は増強、延長した (図 1. a. b.)。

C10についても同様の傾向が見られた (図 2. a. b.)。

0.1% プロカイン 4mg/kg を20分間に点滴静注後、dTc を与えると、dTc の作用は増強された (図 3. a. b.)。

S.C.C. 0.04mg 又は dTc 0.15mg とプロカイン 10mg とを混じて 12kg の犬の大腿動脈に注射すると、静注の場合と同様にそれぞれの作用は増強された。

2. キシロカイン

キシロカイン 0.1% 溶液 4mg/kg を15分間に点滴静注したが筋弛緩作用は認められなかった。

その後直ちに S.C.C. を与えたが、プロカインの如く明らかな増強作用は認められなかった。しかし C10 の作用は明らかにキシロカインによって増強、延長された (図 4. a. b.)。

S.C.C. とキシロカインを混合して大腿動脈に注入すると、S.C.C. の作用は多少増強された (図 5. a. b.)。

dTc の作用も C10 と同様にキシロカインによつて

作用は増強, 延長された (図6. a. b.)。

3. プレジシール

プレジシール 1mg/kg の静注又は筋注後にこれらの筋弛緩剤を与えたが, 対照に比し特に影響は認められなかつた。

4. テラプテク及びロベリン

筋弛緩剤の前又は後にテラプテク 5mg/kg 或はロベリン 0.5mg/kg を与えても, 特に筋弛緩作用には影響は認められなかつたが, 一過性に呼吸運動の促進が見られた。

5. Arfonad

S.C.C. 投与の前に Arfonad 4.4mg/kg を5分間かゝつてゆつくり静注すると, S.C.C. の作用は拮抗された (図7. a. b.)。

Flaxedil 投与の前に Arfonad 1.3mg/kg を5分間かゝつて静注すると, Flaxedil の作用は増強, 延長された (図8. a. b.)。

6. アデホス

アデホス 1mg/kg を S.C.C. の前又は後に与えても特に影響を及ぼさなかつた。

しかしアデホス 1mg/kg を与えて後 C10 を与える

と, C10 の作用時間は明らかに短縮された (図9. a. b.)。

アデホス 1mg/kg 投与後に dTc を与えると, dTc の作用は拮抗され, 作用時間も短縮された (図10. a. b.)。

7. アルコール

血中濃度が 100mg/dl 以上になる様に20%アルコールを20分間に点滴静注すると或る程度筋弛緩作用が現われ, 静注終了後直ぐ S.C.C. を与えると S.C.C. の作用は増強, 延長された (図11. a. b.)。

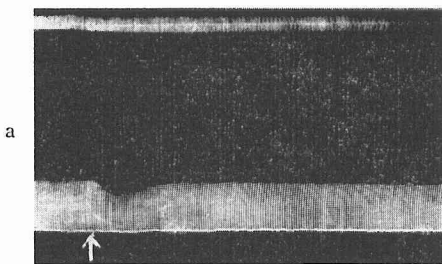
同様な傾向は C10 についても認められた (図12. a. b.)。

アルコールを同様に与えてから dTc を投与すると, S.C.C. 及び C10 と同様に dTc の作用は増強, 延長された (図13. a. b.)

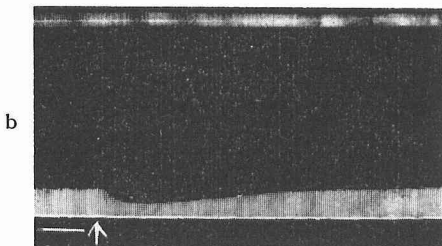
考 按

Grafton (1957)^①はプロカインを大量腹腔内に注入する事によつて腹壁の筋弛緩を得る方法を推賞している。Foldes (1957)^②はプロカインを S.C.C. の前に与えると S.C.C. と拮抗し, S.C.C. の後に与えると協同的に作用すると述べ, 又 Foldes 等 (1953)^③は

図 1



S.C.C. 0.24mg



S.C.C. 0.24mg

S.C.C. に対するプロカインの影響

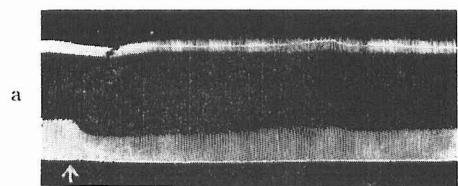
Dog 13kg

a-対照

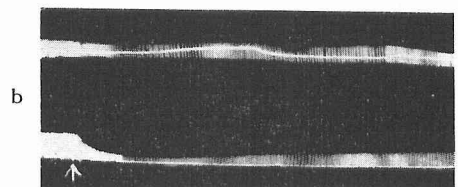
b-プロカイン点滴静注 (20分間

4mg/kg) 後 S.C.C.

図 2



C10 0.4mg



C10 0.4mg

C10 に対するプロカインの影響

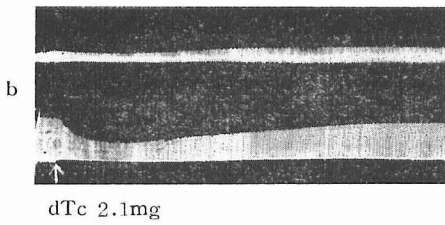
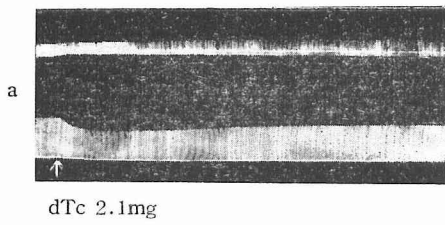
Dog 12kg

a-対照

b-プロカイン点滴静注 (20分間

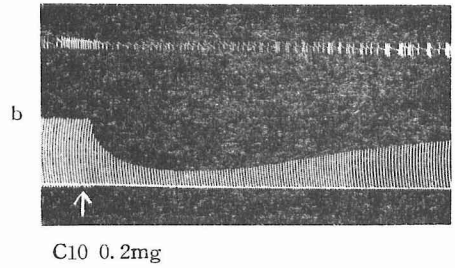
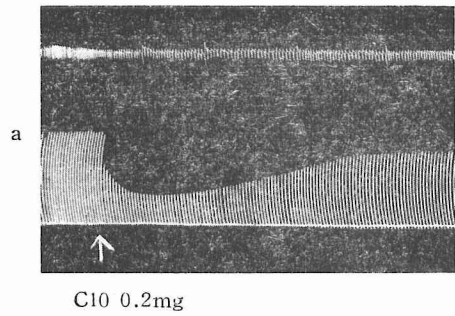
4mg/kg) 後 C10

図 3



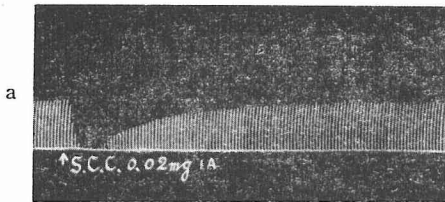
dTcに対するプロカインの影響
Dog 11kg
a-対照
b-プロカイン点滴静注(20分間
4mg/kg)後dTc

図 4.

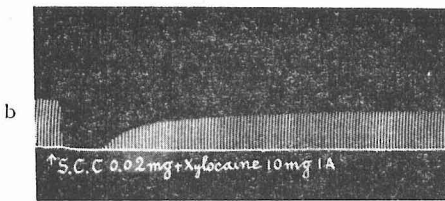


C10に対するキシロカインの影響
Dog 9kg
a-対照
b-キシロカイン点滴静注(15分間
4mg/kg)後C10

図 5



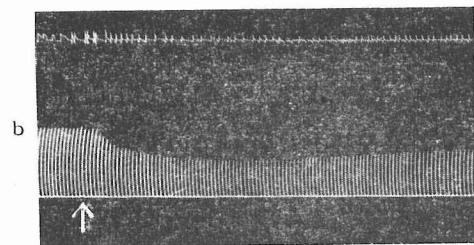
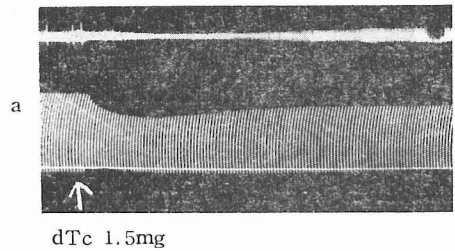
↑
S.C.C. 0.02mg 動注



↑
S.C.C. 0.02mg + キシロカイン 10mg 動注

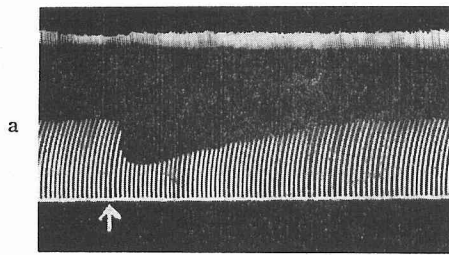
S.C.C.とキシロカインを動注した場合
の影響: Dog 12kg
a-対照
b-S.C.C.とキシロカインを混じて
大腿動脈に動注

図 6

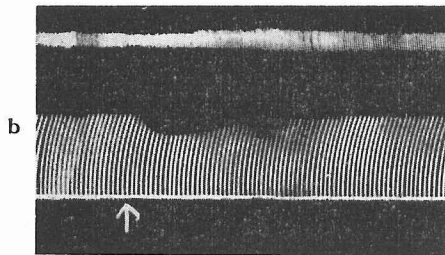


dTcに対するキシロカインの影響
Dog 8kg
a-対照
b-キシロカイン点滴静注(15分間
4mg/kg)後dTc

図 7



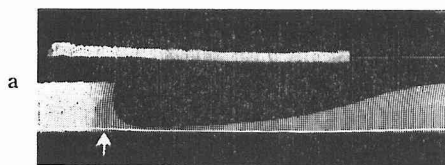
S.C.C. 0.28mg



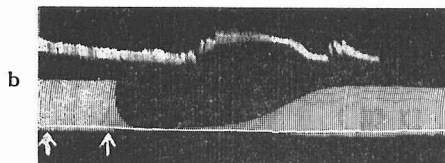
S.C.C. 0.28mg

S.C.C.に対する Arfonad の影響
 Dog 8kg
 a-対照
 b-Arfonad 点滴静注 (5分間
 4.5mg/kg) 後 S.C.C.

図 9



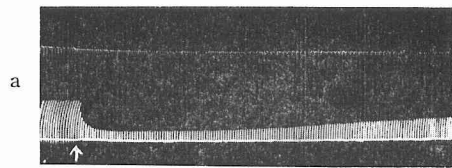
C10 0.2mg



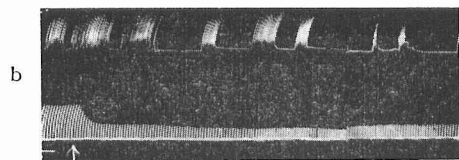
ATP 9mg C10 0.2mg

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

図 8



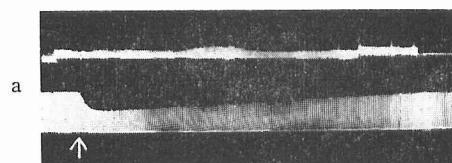
Flaxedil 4mg



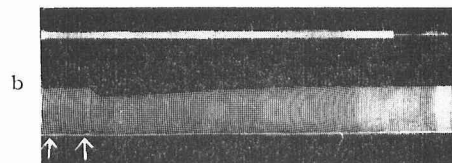
Flaxedil 4mg

Flaxedilに対する Arfonad の影響
 Dog 7kg
 a-対照
 b-Arfonad 点滴静注 (5分間
 1.5mg/kg) 後 Flaxedil

図 10



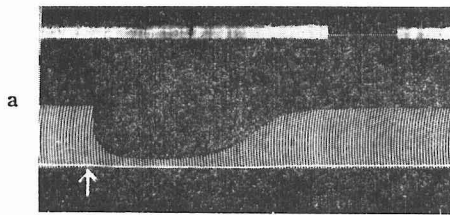
dTc 1.2mg



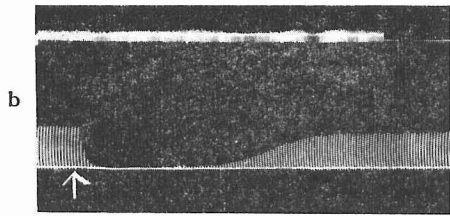
ATP 9mg dTc 1.2mg

dTcに対する ATP の影響
 Dog 9kg
 a-対照
 b-ATP 注射後 dTc

図 11



S.C.C. 0.24mg



S.C.C. 0.24mg

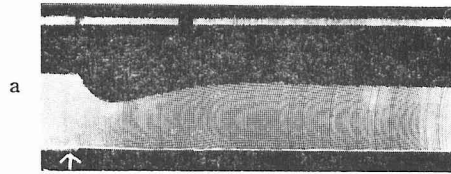
S.C.C.に対するアルコールの影響

Dog 7kg

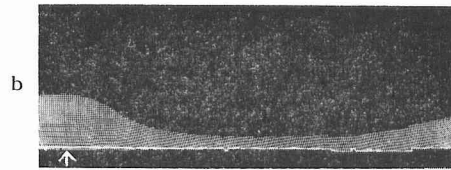
a-対照

b-20%アルコール 45cc 点滴静注
(20分間) 後 S.C.C.

図 12



C10 0.2mg



C10 0.2mg

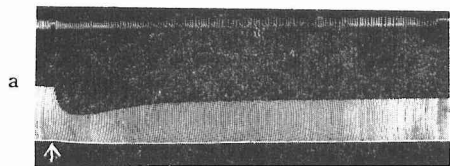
C10に対するアルコールの影響

Dog 11kg

a-対照

b-20%アルコール 60cc 点滴静注
(20分間) 後 C10

図 13



dTc 1.5mg



dTc 1.5mg

dTdに対するアルコールの影響

Dog 9kg

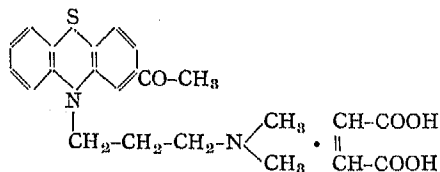
a-対照

b-20%アルコール 60cc 点滴静注
(20分間) 後 dTc

Succinylcholine diiodide とプロカインとの相互作用をしらべ、プロカインを作用させると神経筋接合部においてアセチルコリンの遊離が抑制されると同時に、アセチルコリンの神経筋接合部への結合が妨げられるので、プロカインは dTc とは協同的に作用し、S.C.C. 及び C10 とプロカインは拮抗的に作用する筈であるが、実験では予想に反しプロカインと S.C.C. とは協同的に作用する結果を得、これはコリンエステラーゼに対する基質の競い合いが起り、S.C.C. の分解が妨げられる為であろうと述べている。又一方 Hoffmann (1956)^④は試験管内ではプロカインは S.C.C. の分解を強く抑制する事を発表している。著者の実験では、プロカイン単独でも大量与えると僅かに筋弛緩作用が認められ、S.C.C., C10, dTc のいずれに対してもプロカインは協同的に作用し、Foldes 等の結果と同様であつた。その理由については色々の要素が考えられ明確には断定しがたいが、兎も角臨床的には大量のプロカインと dTc 又は S.C.C. との併用は注意を要する事であろう。

Hoffmann (1956)^④はキシロカインの S.C.C. の分解に及ぼす影響を Paperchromatography によつてしらべ、可成り抑初すると述べている。著者の実験ではキシロカインは S.C.C., C10, dTc のいずれに対しても協同的に作用し、キシロカインもプロカインと同様な作用を有する様に観察された。

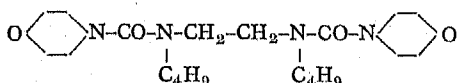
ブレジシールは下記の構造を有し、クロールプロマ



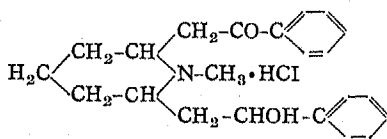
ジンと同様な性質の物質で副作用が少なく、クロールプロマジンと同じ目的に使用されている。教室の山田 (1958)^⑥はクロールプロマジンと各種筋弛緩剤の相互作用についてしらべ、クロールプロマジンはすべての筋弛緩剤の作用を増強する結果を得ているが、著者の実験では S.C.C., Cl0, dTc のいずれに対してもブレジシールは特に影響を及ぼさなかつたがこれは使用量の関係もある。

以上の結果よりブレジシールはクロールプロマジンよりも神経筋接合部への作用は弱いと云えよう。

テラプテクは下記の構造を有し、強力に延髄の呼

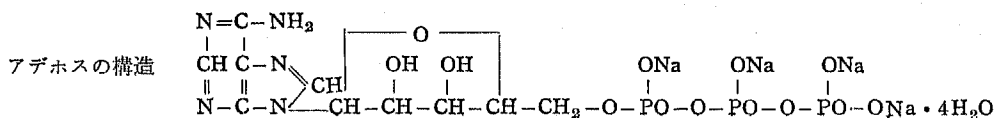
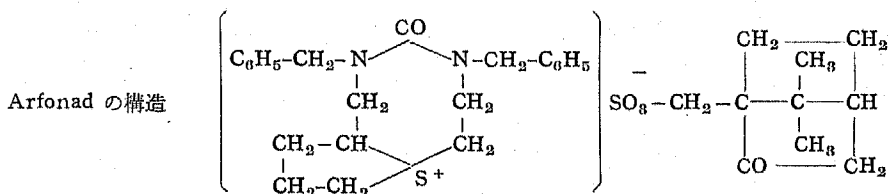


吸及び血管中枢を興奮させる薬剤である。又ロベリンは下記の構造を有する呼吸中枢刺激剤であるが共に



S.C.C., dTc のいずれに対しても特に影響が認められなかつた。従つて筋弛緩剤使用のため呼吸抑制が起つた場合それが末梢性の呼吸筋麻痺による場合はこれらの呼吸促進剤は効果を期待し難い。

Arfonad は下記の構造を有し、交感神経節遮断



作用があり、而も作用時間が短いので、臨床的には手術中の人為的低血圧に使用されてきた。Tewfik 等 (1957)^⑥は Arfonad は血漿コリンエステラーゼの作用を抑制し、S.C.C. の作用を延長し、低コリンエステラーゼ血症の患者に使用する時は注意を要するといっている。一方 Deacock 等 (1958)^⑦は Arfonad, Methobromine は共に軽度のクラーレ様の筋弛緩作用があり、何れも dTc と協同的に作用するが、Methobromine による筋弛緩はネオスチグミンによつて拮抗されるが、Arfonad による筋弛緩はネオスチグミンによつてかえつて増強される。これは Arfonad が抗コリンエステラーゼ作用を有するためであろうと述べている。著者の実験では Arfonad を S.C.C. 及び Flaxedil の前に与えておくと、S.C.C. の作用は強く拮抗され、Flaxedil は著しく作用時間が延長した。

アデホスは下記の構造を有し、筋運動のエネルギー源となると共に筋の収縮にも関係し、アデホスがなくなると筋の収縮性が全く失われるといわれている^⑧。臨床では進行性萎縮症の治療に用いられ、筋弛緩剤の作用に可成りの影響を及ぼすことが予想された。

実験結果は S.C.C. にはほとんど影響を及ぼすことなく、Cl0 に対してはその回復が速くなり、dTc には拮抗した。アデホスと筋弛緩剤との相互の関係については今後更に研究を要する所である。

アルコールの筋弛緩作用及び筋弛緩剤への作用については、Rummel 等 (1958)^⑨がアルコールは低濃度で麻痺させ、中間の濃度では初め一過性に筋の収縮を興奮させ、如何なる濃度でも dTc に対しては拮抗的に作用すると述べ、これはアルコールが脱分極を来す為であると述べている。著者の実験ではアルコールの血中濃度が 100mg/dl くらいになる様に 20% アルコールを 20 分間にゆつくり点滴静注した所、アルコール単独でも脛骨筋の収縮高は減少し、S.C.C., Cl0 及び dTc のいずれに対しても明らかに協同的に作用した。

100mg/dl くらいのアルコールの血中濃度は丁度人間に於ける酩酊状態の血中濃度であるから臨床的にはアルコールはすべての筋弛緩剤の作用を増強することが考えられ、従つて酩酊した外傷患者等に筋弛緩剤を使用する時は一応注意を要する事であろう。

以上この編での著者の実験結果を一括すると下表の通りである。この結果は文献にみられる結果と異つている所が多いが、文献にみられる実験は殆んどがとり出された神経筋標本に種々の薬剤を作用させて行つたものであり、且つ使用薬剤が相当高濃度であるため実験結果を直ちに臨床にあてはめて考える事はできない。この意味から著者の実験成績では筋標本における成績よりもより実際に近く、臨床上ある程度は参考になると思う。

	S. C. C.	C10	dTc	Flaxedil
プロカイン	増強	増強	増強	増強
キシロカイン	やゝ増強	増強	増強	
プレジシール	不変	不変	不変	
テラブチク・ロベリン	不変	不変	不変	
Arfonad	拮抗			
アデホス	不変	短縮	拮抗	
アルコール	増強	増強	増強	

結 論

日常外科手術等の際に使用される数種の薬剤について筋弛緩剤への影響を検べた。しらべた薬剤はプロカイン、キシロカイン、プレジシール、テラブチク、ロベリン、アデホス及びアルコールであつた。成績を総括すると次の通りである。

1. プロカインは大量与えると、それ自身でも筋弛緩作用を起し、又 Succinylcholine chloride (S. C. C.), Decamethonium bromide (C10), d-Tubocurarine chloride (dTc) の何れとも協同的に作用した。
2. キシロカインもプロカインとはほぼ同様な傾向が認められたが、同一量ではプロカインほど著明ではなかつた。
3. プレジシールは筋弛緩剤に特に影響を及ぼさなかつた。
4. テラブチク及びロベリンでは一過性に呼吸の促進が見られたが S. C. C. 及び dTc の作用に特に影響を及ぼさなかつた。
5. Arfonad は S. C. C. の作用に拮抗し、Flaxedil には増強的に作用した。

6. アデホスは S. C. C. には特に影響を及ぼさなかつたが、C10 の回復時間を短縮させ、又 dTc に拮抗的に作用した。

7. アルコールは単独でも量が多いと筋弛緩を起すが、S. C. C., C10 及び dTc のいずれの作用をも増強、延長した。

参 考 文 献

- ① Grafton, H. F. P.: Novocaine as an abdominal relaxant, Am. J. Obst. Gynec. 73: 1225-1228, 1957.
- ② Foldes, F. F.: Muscle relaxants in anesthesiology, (1957) 44, (Thomas, C. C.).
- ③ Foldes, F. F. et al.: Substrate competition between procaine and succinylcholine diiodide for plasma cholinesterase, Science 117: 383-386, 1953.
- ④ Hoffmann, H.: Medikamentöse Beeinflussung der Succinylcholinspaltung, Der Anaesthesist 5: 87-89, 1956.
- ⑤ 山田: 第5回日本麻酔学会に発表.
- ⑥ Tewfik, G. I.: Trimetaphen..... Its effect on the pseudocholinesterase level of man, Anaesthesia 12: 326-329, 1957.
- ⑦ Deacock, A. R. C. and Davis, T. D. W.: The influence of certain ganglionic blocking agents on neuromuscular transmission, Brit. J. Anaesth. 30: 217-225, 1958.
- ⑧ アデホスコロー文献集.
- ⑨ Rummel, W. und Schmitz, T.: Die Anticurarewirkung des Alkohols, Arch. Exper. Path. u. Pharmacol. 222: 257-261, 1954.