

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

第二編 臨床実験

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 2: Clinical Studies

Department of Surgery, Faculty of Medicine,

Shinshu University

Shigeki Nishimura

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

緒言

最近各種の筋弛緩剤が研究報告せられ、全身麻酔時比較的浅い麻酔のもとに充分の筋弛緩を得る手段として、或は気管内チューブ挿入時の筋弛緩に、又治療方面に於てもその応用範囲が非常に広くなつて来た。元来、筋弛緩剤はその作用機序の点から、終板の脱分極を妨げる抗脱分極性筋弛緩剤 (Anti-depolarizing agent) と、持続的脱分極を起す脱分極性筋弛緩剤 (Depolarizing agent) の2つに分類せられ、d-Tubocurarine chloride (以下 dTc と略する), Dimethyl-d-tubocurarine chloride 又は bromide (Mecostin[®] 又は Metubine[®]), Gallamine triethiodide (Flaxedil[®]), Laudolissin 等は前者に属し, Succinylcholine chloride (以下 S. C. C. と略する), Decamethonium (以下 C10 と略する) は後者に属するが、中にはこれら両者の性質を有するものもある (Mytolon chloride, Prestonal[®], Imbretil[®]) これらの中でも他の筋弛緩剤に比してその作用時間が短く調節が容易である S. C. C. が特に広く用いられるようになって来た。S. C. C. の使用により临床上最も問題となるのは呼吸抑制であるが、我々が日常経験する呼吸抑制は極めて短時間なので人工呼吸により容易に回復し特に問題とはならない。しかし、最近数年間に S. C. C. 使用后異常に長く無呼吸 (Prolonged apnea) の続く症例が経験せられるに至り^{①②③④⑤⑥⑦}、その原因として、S. C. C. の分解に関与する患者の血漿中のコリンエステラーゼの減少が原因である

うとされた^{⑧⑨}。しかし、かかる Prolonged apnea の場合、本来ならば S. C. C. とは協同的に働き、むしろ呼吸抑制を増強するはずの Neostigmine が拮抗的に作用したとの報告も見られるに至り^{⑩⑪}、S. C. C. の二重効果が Prolonged apnea の原因の一つとして重要視されるに至つた^⑫。

著者は第一編に於て各種動物につき、S. C. C. 及び C10 を反復投与した場合の効果の推移を観察すると共に、Vagostigmine や Tensilon 及び dTc との相互作用の面より S. C. C. 及び C10 の二重効果について動物実験的に観察し報告したが、筋弛緩剤の作用は動物の種類によつてかなり異なるので、果して人に於て S. C. C. の反復投与が二重効果を呈するか否かを临床上から検討した。

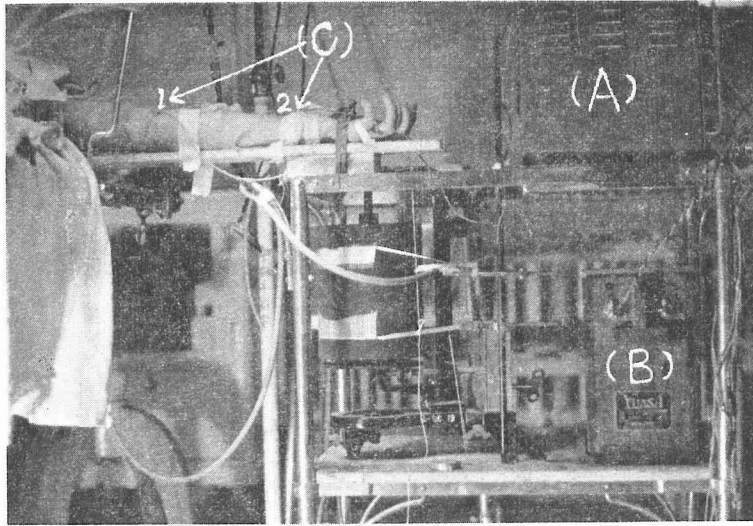
本編に於ては人に於ける成績を述べた。

実験方法

実験対象として手術患者をえらび、予め腰椎麻酔を行い、次いでチオペンタルビタール (ラボナール) の静注により導入、サクシンにより気管内チューブを挿入し、閉鎖循環式麻酔器に連結し笑気 41, 酸素 1.5 l を半閉鎖式で流し、更にラボナールを必要に応じ追加した。但し一例には腰椎麻酔を行わずに、笑気、エーテルの半閉鎖法を用いた。実験は図1に示す如く2個の電導子を正中神経及び長指屈筋に刺し入れ、電気的に刺戟し、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。電気刺戟は4~6ボルト、刺戟時間は0.05秒、刺戟間隔は5秒とした。S. C. C. 10mg を静脈注射により一定速度で注入し、15~20分間隔にて反復投与した。更に呼吸曲線は

* 東北大学医学部麻酔学教室

図 1



人に於ける実験装置

- (A) 刺戟器
 (B) バッテリー
 (C) (1) 電導子
 (2) 電導子

麻酔器より側管を出して Marly のタンブールを用い、キモグラフィオン上に併記した。

実験成績

実験には何れも開腹手術患者を用いた。実験は11例について行いほぼ同様な傾向は認められたが、以下その中の4例について述べる。

例 1 64才 男 52kg

病名 胃癌

麻酔 エーテル+笑気+酸素(気管内挿管)

手術 胃切除術

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、犬に於ては第一編に於て述べた如く効果の減弱がみられた。人に於て S. C. C. を15~20分間隔にて連続投与すると、2回目注射の効果は、初回より効果の減弱を来した(図2:2)。その後注射回数を重ねると5回目に至りほとんど筋弛緩は見られなくなつたが(図2:5)、更に回数を重ね8回目に初回と同量の S. C. C. を注射すると、明らかに筋弛緩作用が現われ、その時期に Tensilon 5mg を静脈注射すると、直ちに筋弛緩は回復して筋の収縮が現われ、間もなく S. C. C. 注射前の状態にもどつた(図2:6)。

例 2 67才 男 47kg

病名 肝硬変(黄疸)

麻酔 腰椎麻酔+笑気+酸素+0.2%ラボナル点滴(気管内挿管)

手術 試験的開腹術

麻酔後 S. C. C. を15~20分間隔にて連続投与すると初回に於て強度の筋弛緩作用がみられ、又呼吸も強く抑制せられた(図3:1)。2回目注射では初回より明らかに効果が減弱し、呼吸抑制も初回より軽度であつた(図3:2)。3回目以後は更に効果の減弱が著明となつた(図3:3, 4)。更に S. C. C. の注射回数を重ねると、8回目より筋弛緩は前回よりも軽度に増強されてきた(図3:5)。9回目注射後に Tensilon 5mg を注射すると直ちに筋の収縮が現われ、注射前の状態に回復し呼吸抑制の回復もみられた(図3:6)。この事は S. C. C. 使用後の Prolonged apnea が Neostigmine や Tensilon によつて改善されたとの報告と一致するところである。

例 3 55才 女 37kg

病名 胆石症(黄疸)

麻酔 腰椎麻酔+笑気+酸素+0.2%ラボナル点滴(気管内挿管)

手術 胆嚢切除術

S. C. C. を10~15分間隔にて反復投与すると、2回目注射の効果は初回時の効果とほとんど変りはないが(図4:2)、3回目では軽度の効果の減弱を来し、

この傾向は注射回数を重ねるにつれて顕著となった。更に投与を反復すると、15回目に至り効果の延長の傾向を認めたので Tensilon 5mg を静注したところ、直ちに筋の収縮は注射前に回復した(図4:6)。

例4 53才 男 51kg

病名 胃癌

麻酔 腰椎麻酔+笑気+酸素+0.2%ラボナル点滴(気管内挿管)

手術 胃切除術

S. C. C. を10~15分間隔で同量宛反復投与すると、既に2回目からその効果は減弱して、所謂 Tachyphylaxis の傾向を示した(図5:1, 2, 3)。注射回数を重ねると Tachyphylaxis の傾向は一層著明となった(図5:4, 5, 6)。更に反復投与すると、逆に多少作用延長の傾向を認めた(図5:8)。この時期に Tensilon 5mg を与えると明らかに拮抗的に作用し、筋収縮は間もなく S. C. C. 注射前の状態に回復した(図5:8)。

考 按

筋弛緩剤の作用は動物の種類や筋の種類によつて異なることは既に認められている所であるが、更に動物によつては脱分極性筋弛緩剤でありながら、抗脱分極性筋弛緩剤の如き作用を呈する場合もあり、又前者から後者へと作用機序の移行を示す場合もあり^{⑩⑪}、この様な場合を二重効果と言っている。Brennan (1956)^⑩は筋拮抗の有無や Vagostigmine, Tensilon 作用態度及び dTc との相互作用の面より Depolarization block と Anti-depolarization block とを区別し、脱分極性筋弛緩剤の二重効果について報告した。著者も第一編に於て二重効果についての動物実験の結果を報告した。

筋弛緩剤の作用は動物によつてかなり著しい相違を示すので、果して人の場合にも犬に於て認められた二重効果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。又もし二重効果を呈するとすれば人に於ける S. C. C. 使用後の異常に長い呼吸抑制に、Neostigmine が有効に作用した症例も理解されるであろう。

S. C. C. を速かに静脈注射すると、一過性の筋拮抗が見られることは日常経験するところであり、脱分極性筋弛緩剤の一つの特徴とされているが、かかる筋拮抗はこれらの臨床例ではみられなかつた。これは S. C. C. の注入速度とその量に関係するものと思われる。挿管時 40mg 程度の S. C. C. を急速に静注すると通常筋拮抗が認められる。予め少量の Flaxedil を与えておくと筋拮抗は抑制されるとの報告もある

^{⑩⑪}。又 S. C. C. は臨床的に反復使用しても、その作用は殆んど変りはないとされているが^⑩、著者の実験では反復投与により効果は明らかに減少し Tachyphylaxis の傾向を示すに至り、犬における実験成績と同じ結果を得た。人は筋弛緩剤に対する感受性の点では猫と似ているといわれているが^⑩、著者の成績ではむしろ犬に近い印象を受けた。Tachyphylaxis の発現、即ち注射回数と効果減弱の傾向との関係はかなり著しい個人差が認められたが、強度の黄疸、肝機能障害等を有する患者に於ては、Tachyphylaxis の傾向が早くみられ、又エーテル麻酔下に於ても同様の傾向がみられた。

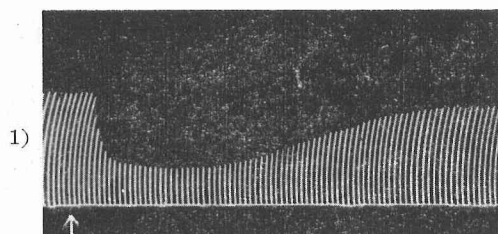
Tensilon は dTc に対しては拮抗的に、又 S. C. C. に対しては増強的に作用する事は一般に認められているが、S. C. C. 連続投与後には、本来増強的に作用するはずの Tensilon がかえつて拮抗的に作用する場合のあることは既に示した通りで、このことは S. C. C. の反復投与により Depolarization block から Anti-depolarization block へと S. C. C. の作用態度が変化したことを示すものと考えられる。

最近 S. C. C. 使用に伴い、往々異常に長く無呼吸の持続した症例が経験されるに至り^{①③④⑤⑥⑦}、Brennan(1956)^⑩、Hodges(1955)^⑪、Argent(1955)^⑫、等はかかる場合に Neostigmine が有効に作用した症例を経験し、Engel (1958)^⑬等も Tensilon により呼吸抑制の回復を認め、又 Hodges (1956)^⑭は S. C. C. 大量投与後に於て dTc を与えると Apnea が増強し、Neostigmine により回復したと報告しているが、著者の臨床実験でも、S. C. C. に対して増強するはずの Tensilon が S. C. C. 反復投与後には明らかに拮抗的に作用することが認められ、人における S. C. C. の二重効果が明らかにされた。S. C. C. による Prolonged apnea の原因について今日まで種々論ぜられ、血漿中のコリンエステラーゼの低下の他に、種々の因子があげられているが^{⑩⑲}、Brennan (1956)^⑩、Zaimis (1953)^⑳等の述べている如く、所謂 S. C. C. の二重効果もある場合には重要な因子となる可能性のあることは著者の実験成績からも推測せられるところである。

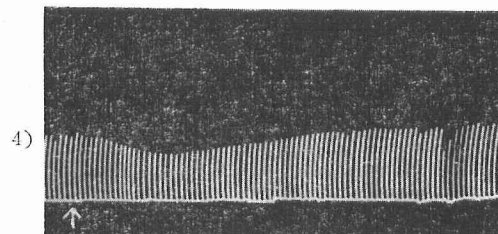
著者は動物実験をもとに臨床実験の成績から、人に於ても S. C. C. を反復大量投与すると二重効果を呈することは明らかにしたが、臨床上 Prolonged apnea を呈した患者が果して如何なる原因によるものであるかを速かに判断して、これに対し適当な処置を講ずることは必ずしも常に容易なことではなく、かかる意味から S. C. C. もその使用をなるべく必要の最小限度

図 2

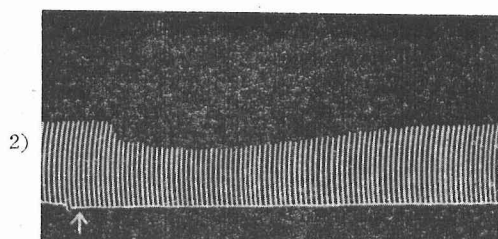
〔例 1〕 64才 男 52kg
 病 名 胃 癌
 麻 酔 エーテル+笑気+酸素
 手 術 胃 切 除 術



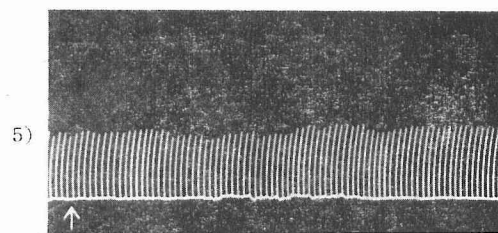
1) S. C. C. 10mg



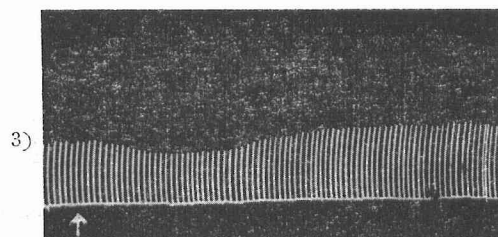
4) S. C. C. 10mg



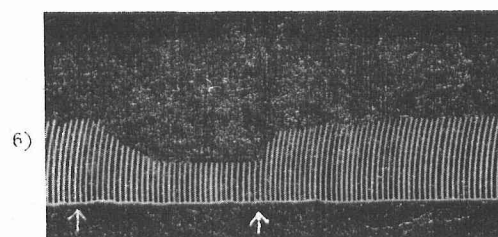
2) S. C. C. 10mg



5) S. C. C. 10mg



3) S. C. C. 10mg



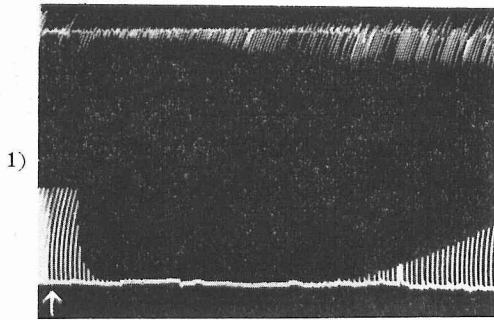
6) S. C. C. 10mg Tensilon 5mg

S. C. C. 反復投与後 Tensilon の効果

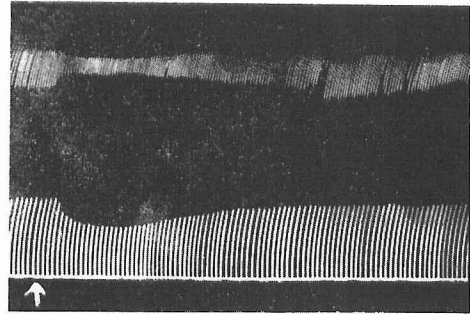
- 1: 第1回注射 2: 第2回注射 3: 第3回注射 4: 第4回注射
 5: 第5回注射 6: 第8回注射後 Tensilon の拮抗作用

図 3

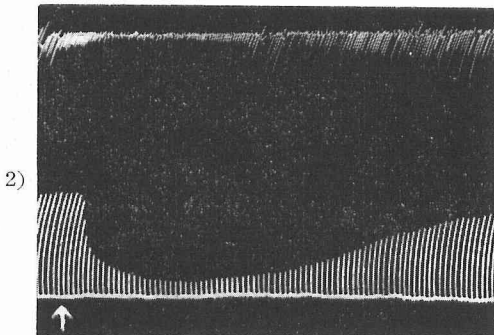
[例 2] 67才 男 47kg
 病 名 肝 硬 変 (黄疽)
 麻 醉 腰 椎 麻 酔 + 笑 気 + 酸 素 + ラ ボ ナ ール 点 滴
 手 術 試 験 的 開 腹 術



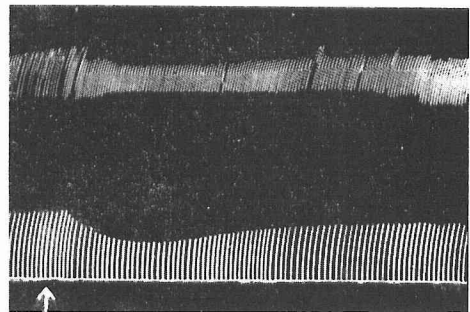
S. C. C 10mg



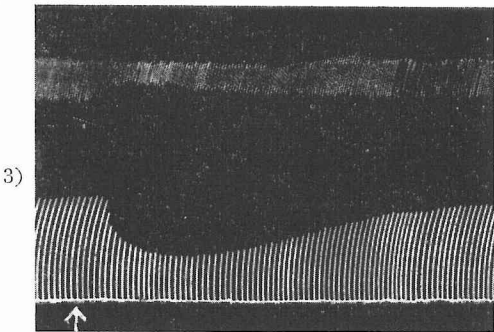
S. C. C 10mg



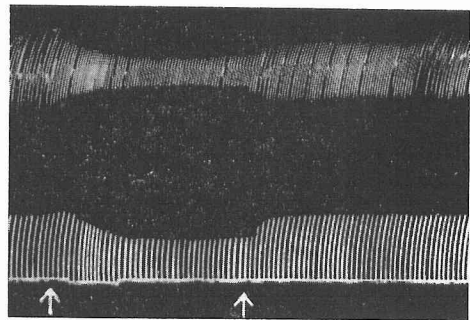
S. C. C 10mg



S. C. C 10mg



S. C. C 10mg



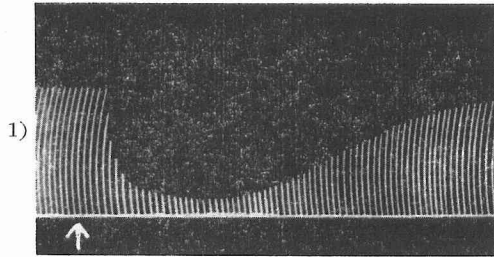
S. C. C 10mg Tensilon 5mg

S. C. C. 反復投与後 Tensilon の効果

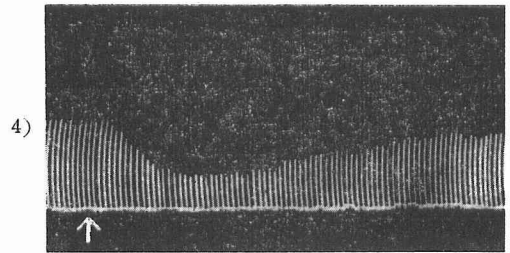
1: 第1回注射 2: 第2回注射 3: 第3回注射 4: 第6回注射
 5: 第8回注射 6: 第9回注射後 Tensilon の拮抗作用

図 4

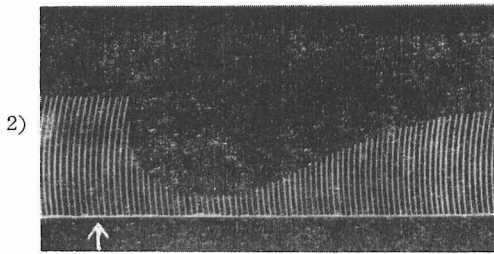
[例 3] 55才 女 37kg
 病 名 胆 石 症 (黄疽)
 麻 醉 腰 椎 麻 酔 + 笑 気 + 酸 素 + ラ ボ ナ ール 点 滴
 手 術 胆 嚢 切 除 術



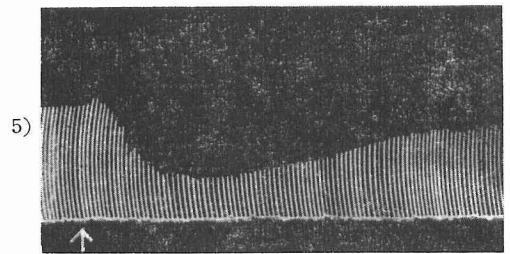
S. C. C 10mg



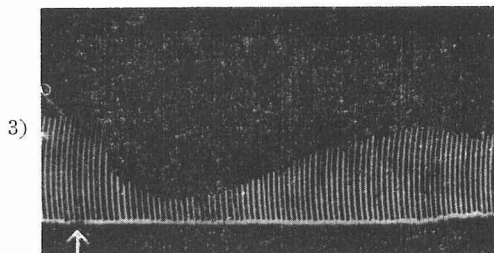
S. C. C 10mg



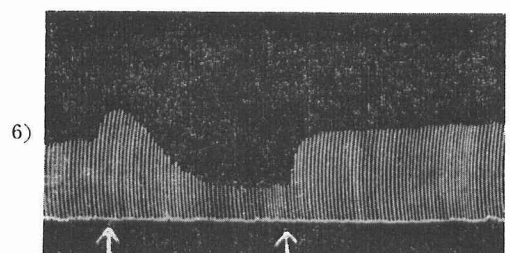
S. C. C 10mg



S. C. C 10mg



S. C. C 10mg



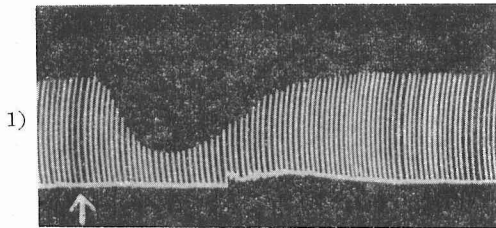
S. C. C 10mg Tensilon 5mg

S. C. C. 反復投与後 Tensilon の効果

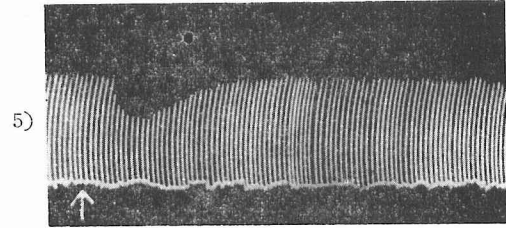
- 1: 第1回注射 2: 第2回注射 3: 第3回注射 4: 第6回注射
 5: 第9回注射 6: 第15回注射後 Tensilon の拮抗作用

図 5

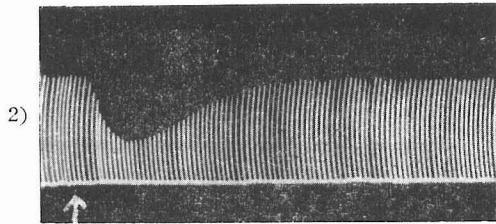
〔例 4〕 53才 男 51kg
 病 名 胃 癌
 麻 醉 腰椎麻醉+笑気+酸素+ラボナール点滴
 手 術 胃 切 除 術



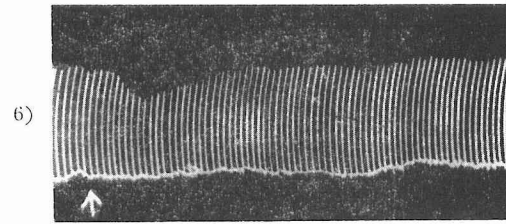
1) S. C. C 10mg



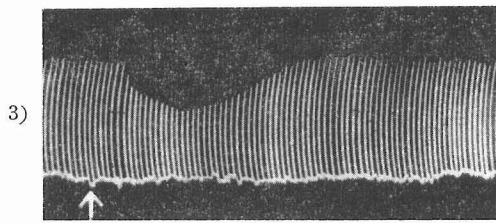
5) S. C. C 10mg



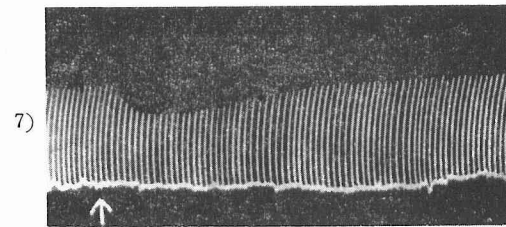
2) S. C. C 10mg



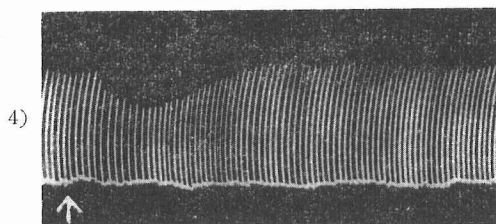
6) S. C. C 10mg



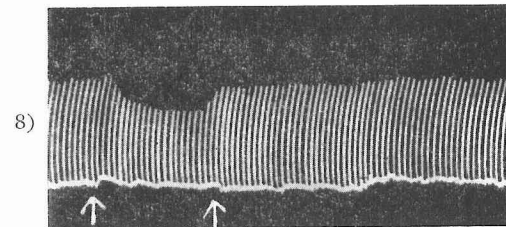
3) S. C. C 10mg



7) S. C. C 10mg



4) S. C. C 10mg



8) S. C. C 10mg

S. C. C. 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8回注射 |
| 5: 第10回注射 | 6: 第16回注射 | 7: 第27回注射 | 8: 第29回注射 |
- 後 Tensilon の拮抗作用

に止めて、Prolonged apnea を起すことのないように注意することも大切なことであろう。

結 論

手術時の患者に於て支配神経を電気刺激し、Succinylcholine chloride (S. C. C.) を反復投与した場合の効果の推移及び Tensilon との相互作用を観察し、人に於ける Succinylcholine chloride (S. C. C.) の二重効果について追求し、次の結論を得た。

1 Succinylcholine chloride (S. C. C.) を反復投与すると人に於ても漸次効果減弱の傾向、即ち Tachyphylaxis が認められ、更に注射回数を増すと効果延長の傾向が認められた。

2 Succinylcholine chloride (S. C. C.) の大量反復投与後、Tensilon は拮抗的に作用した。

3 肝機能障害又は黄疸の患者は、正常人より早く Tachyphylaxis 出現の傾向がみられた。

4 以上の結果から Succinylcholine chloride (S. C. C.) を大量反作使用すると、人に於ても二重効果を呈するに至るものと考えられる。

拙筆にあたり、星子直行教授、岩月賢一教授に終始御懇切な指導と、校閲を深謝する。なお本研究に多大の援助を受けた教室員の山田且、上田尚、金丸敬諸氏に謝意を表す。

なお本研究の一部要旨は第3回日本麻酔学会に於て発表した。

文 献

- ①Argent, D. E. et al.: Prolongation apnoea after suxamethonium in man, Brit. J. Anaesth. 27: 24-30, 1955 ②Jowell, D. M. & Wood-Smith, F. G.: Prolonged respiratory depression following suxamethonium chloride due to a dual block, Brit. J. Anaesth. 29: 133-135, 1957 ③Silk, E. et al: Prolonged apnoea following injection of succinylcholine, Lancet 2: 1067-1068, 1953 ④Bourne, J. G.: Long action of suxamethonium (succinylcholine) chloride, Brit. J. Anaesth. 25: 116-129, 1953 ⑤Davis, D. A. et al: The prolonged effects of succinylcholine and some possible explanations for these phenomena, Anesthesiology 16: 333-342, 1955 ⑥Franks, E. H.: Prolonged apnoea following suxamethonium, Lancet 2: 1358-1359, 1953 ⑦Mayrhofer, O. K.: Prolonged apnea following scoline, Anesthesia 7: 250-251, 1952 ⑧Evans, F. T. et al: Sensitivity of succinylcholine in relation to serum cholinesterase, Lancet 1: 1229, 1230, 1952

- ⑨Evans, F. T. et al: Effect of pseudo-cholinesterase level on action of succinylcholine in man, Brit. Med. J. 1: 136-138, 1953 ⑩Hodges, R. J. H.: The mechanisms concerned in the abnormal prolongation of effect following suxamethonium administration, with reference to the use of neostigmine, Brit. J. Anesth. 27: 485-491, 1955 ⑪Brennan, H. J.: Dual action of suxamethonium chloride, Brit. J. Anesth. 28: 159-168, 1956 ⑫Churchill-Davidson, H. C.: Neuromuscular block in man, Anesthesiology 17: 88-94, 1956 ⑬Paton, W. D. M.: Mode of action of neuromuscular agents, Brit. J. Anaesth. 28: 470-480, 1956 ⑭Dallempagne, M. J. & Philippot, E.: Antagonistic actions at the neuromuscular junction, Brit. J. Pharmacol. 7: 601-604, 1952 ⑮Macfarlane, 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 ⑯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) 麻酔. 4: 472-478, 1955 ⑰Hoppe, F. O.: Observations on the potency of neuromuscular blocking agents with particular reference to succinylcholine, Anesthesiology 16: 91-124, 1955 ⑱Engel, H. L. et al.: The effect of tensilon on prolonged apnea after use of succinylcholine, Anesth. & Analg. 37: 87-90, 1958 ⑲Hodges, R. J. & Eoldes, F. F.: Interaction of depolarising and non-depolarizing relaxants, Lancet 2: 788 1956 ⑳Foldes, F. F. et al.: Causes and prevention of prolonged apnea with succinylcholine, Anesth. & Analg. 35: 609-633, 1956 ㉑Zaimis, E. J.: Motor end-plate difference as a determining factor in the mode of action of neuromuscular blocking substances, J. Physiol. 122: 238-251, 1953