Succinylcholine Chloride に対する感受性と Cholinesterase との関係について

第三編　動　物　実　験

昭和32年10月16日受付（特別掲載）

信州大学医学部第一外科教室（指導：星子教授，岩月助教授）
河　野　　彰

緒　言

著者は第二編に於て Succinylcholine Chloride (以下S.C.C.) の分解には血清 Cholinesterase (以下ChE) の作用が重要視されるが，臨床的にみられる S.C.C. の Prolonged Apnea の原因として，血清ChEの低下のみでなく，その他幾多の因子が考慮されなければならないことを強調したが，本編では犬を用い血漿ChEとS.C.C. の効果との関係を検討し，さらに血漿ChEでは分解を受けない Decamethonium と S.C.C. との作用態度を比較検討し，S.C.C. の効果に対する ChE の意義について考察を加えた。

実験方法

A. 実験動物としては成犬を用い，ペントバルビタール 25～30mg/kg の静注により麻酔し，坐骨神経を露出して電気刺戟を加え，脛骨筋の収縮をキモグラフイオンに描かせて，筋弛緩の効果を判定した。電気刺戟は電圧2ボルト，持続時間0.05秒，5秒間隔とした。尚実験中の呼吸抑制による Anoxia, CO_2 蓄積を防ぐため，いづれも気管内チューブを挿入して閉鎖循環吸収式麻酔器に連結し，必要に応じて人工呼吸を行つた。

B. 血漿及び血球ChE活性値 (Acetylcholine 分解値) の測定は第一編で述べたと同じ方法で行つた。

実験成績

I　S.C.C. の分解について

成犬を使用して，脛骨筋の収縮を起すに十分な S.C.C. 0.33mg を取り，同じ犬の全血，血漿各5ml中に37.5°C, 30分保存した後，犬の頸静脈より静注し夫々の効果を検討した。対照として生理的食塩水5ml中に同量のS.C.C. を同条件で保存したものを用いた。成績は図1に示す如くである。生理的食塩水に保存したのみでも，S.C.C. は或る程度その効果は減弱するが（図1：A, B)，全血及び血漿中に保存した場合には，ほとんどその作用は消失して，脛骨筋の収縮への影響は現われなかつた。

II　血漿ChEの低下とS.C.C. との関係について

実験的に犬の血漿ChEを低下せしめて，その前後に於けるS.C.C. の効果を比較検討した。

1)　血漿搬出例

血漿ChEを低下せしめる目的で血漿搬出を行つて，S.C.C. の効果について検討を行つた。成績は図2に示す如くである。血液200ml中の血漿を除去した直後には，S.C.C. の効果は約1.5倍延長した（図2：B)。然しこの際の血漿ChE活性値は 25.9 μl/mi/min. より 23.6μl/ml/min. に減少したにすぎなかつた。さらに隔日に血漿搬出を行い全量450mlの血液中の血漿除去後は，S.C.C. の効果は約2倍に延長し（図2：C)，その際の血漿ChE活性値は 14.1 μl/ml/min. で，処置前の約 $^1/_2$ に減少していた。血球ChE活性値には，ほとんど変化はなかつた。

2)　DPF 筋注例

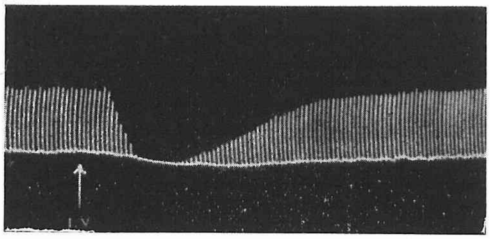
有機燐製剤が，血液中の ChE を破壊することは既に知られており，その中でも DFP (Di-isopropyl fluorophosphate) は代表的なものである。DFP の筋注により血漿 ChE は1時間後に於て最も低下を示すといわれているので①，筋注前及び1時間後に於てS.C.C. を静注してその効果を判定した。成績は図3に示す如くである。DFP筋注後1時間で血漿ChE活性値は約 $^1/_8$ に減少を示し，の作用は筋注前の対照に比しその効果の増強及び延長が観察された。なおDFP筋注後の血球ChE活性値はほとんど変化はなかつた。

III　肝障碍とS.C.C. との関係について

実験的に肝機能障碍を起し，その前後に於けるS.C.C. の効果について実験を行つた。犬に連日四塩化炭素を投与し，全量300mlを与えて肝機能障碍を起した後に於て，S.C.C. の効果を障碍前と比較した。成績は図4に示す如くである。B.S.P.，高田反応，血漿蛋白等で明らかに肝機能障碍を示したが，血漿ChE活性値の低下は比較的軽度であつた。S.C.C. の効果は障碍前に比し軽度の延長が観察されたのみで著明な増強は認められなかつた。

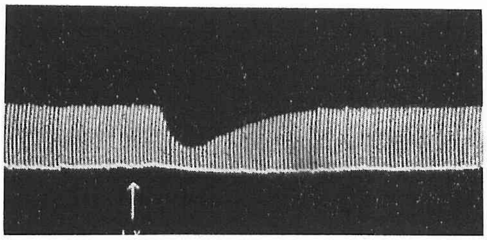
図 1　犬: ♂ 10.5kg

A



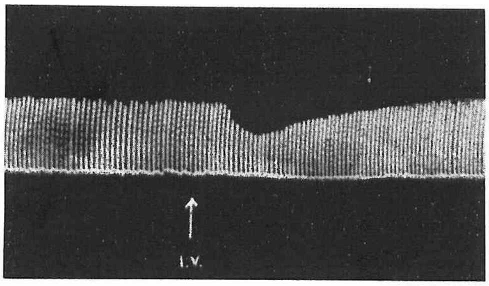
S. C. C. 0.33mg＋生理的食塩水 5ml 直ちに静注

B



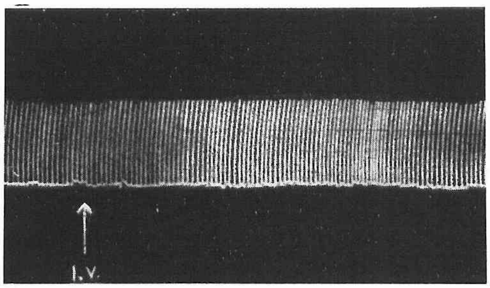
S. C. C. 0.33mg＋生理的食塩水 5ml 37.5°C, 30分保存後静注

C



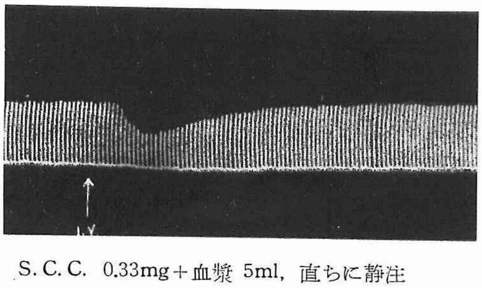
S. C. C. 0.33mg＋全血 5ml, 直ちに静注

D



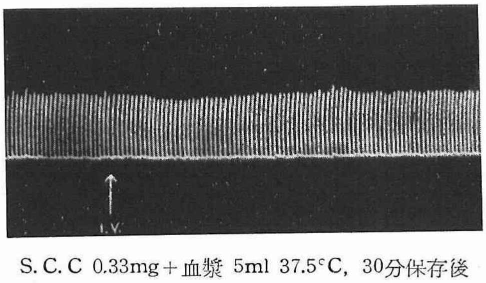
S. C. C. 0.33mg＋全血 5ml 37.5°C, 30分保存後静注

E



S. C. C. 0.33mg＋血漿 5ml, 直ちに静注

F



S. C. C 0.33mg＋血漿 5ml 37.5°C, 30分保存後静注

Ⅳ 血流遮断による S. C. C. 及び C10 の効果について

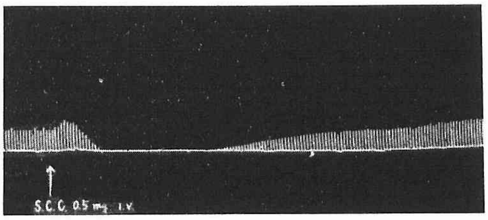
前述の実験によつても明らかな如く, S. C. C. は血漿中の ChE によつて分解され, S. C. C. の効果は血漿 ChE が関与することは確かであるが, 同じ脱分極剤である Decamethonium bromide (Syncurine, C10) は血液中では全く分解されずにその儘尿中へ排泄されるといわれているので, 両者の効果を夫々股動脈より動注した後, 一定時間血流を遮断した前後に於て比較した。成績は図5に示す如くである。先ず5分間股動脈の血流遮断が脛骨筋の収縮に何等変化を及ぼさないことを確めた後 (図5: A), 同側の股動脈より S.C.C. を動注し (図5: B), さらに筋弛緩効果の最大となつた時血流を遮断した (図5: C)。C10 についても同様な操作を行つた所 (図: D, F), 図に示す如く両者の間にはその効果の消長にほとんど差を認めなかつた。

Ⅴ Vagostigmine 及び Tensilon 投与時の血清 ChE 活性値について

Vagostigmine 及び Tensilon (Edrophonium Chloride, RO2-3198) は Curare, Flaxedil に対しては拮

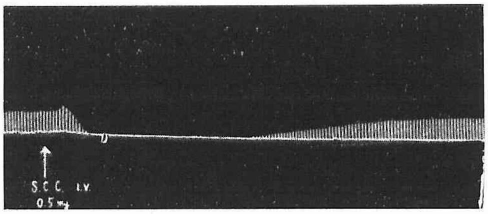
図 2　犬：♀　10.2kg

A



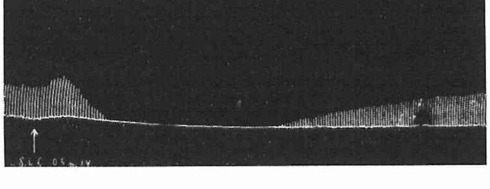
対　照　例	(13/VI, 1956)
血漿ChE活性値	25.9 μl/ml/min.
血球　〃	16.2 μl/ml/min.
T. P.	5.01 gm/dl
Al	2.36 gm/dl
Gl	1.96 mg/dl
A/G	1.20

B



血液200ml中の血漿搬出後	(13/VI, 1956)
血漿ChE活性値	23.6 μl/ml/min.
血球　〃	20.4 μl/ml/min.
T. P.	4.29 gm/dl
Al	2.14 gm/dl
Gl	1.68 gm/dl
A/G	1.27

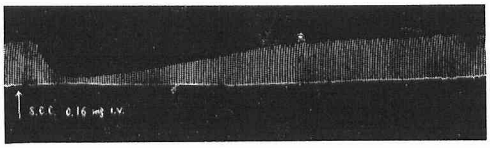
C



血液450ml中の血漿搬出後	(23/VI, 1956)
血漿ChE活性値	14.1 μl/ml/min.
血球　〃	15.0 μl/ml/min.
T. P.	5.17 gm/dl
Al	1.27 gm/dl
Gl	3.26 gm/dl
A/G	0.39

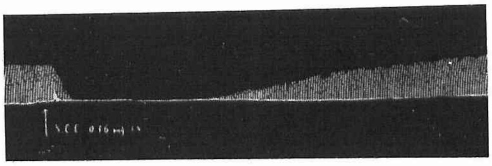
図 3　犬：♀　10.7kg

A



対　照　例	
血漿ChE活性値	58.4 μl/lm/min.
血球　〃	20.5 μl/lm/min.

B



DFP 2mg 筋注1時間後	
血漿ChE活性値	20.1 μl/ml/min.
血球　〃	18.6 μl/ml/min.

抗的に作用し，S.C.C.に対しては増強的に作用することは一般に認められている。その作用機序としてVagostigmineは血漿中のChEを可逆的に抑制するためとされている。著者の犬を用いたin vivoの成績でも血漿ChEの低下を示した（表1）。一方TensilonのChEに対する作用は報告が少いが，著者の測定した成績では表2に示す如くで，Vagostigmineとは異なり，血漿ChEに対してはほとんど影響を及ぼさなかつた。

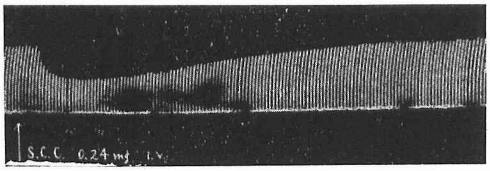
血漿ChEに対して一方は抑制的に，他方はほとんど作用を及ぼさない薬剤が，S.C.C.の効果に対して同じく増強的に，又Curareに対して拮抗的に作用することは，ある程度両者の作用機序に相違のあることを示すものであろう。

考　按

S.C.C.は血清のChEによつてSuccinic AcidとCholineとに加水分解されると考えられていたが②，その後Whittaker等③次いで，Tsuji. Foldes等④によつて，S.C.C.の血清ChEによる分解は2段階に，既ち先ず初めにSuccinylmonochlineとCholineとに速かに分れSuccinylmonochlineが徐々にSuccinic AcidとCholineとに分解されることが明らかにされた。又Foldes等⑤，Tsuji等④は，S.C.C.のChEによる分解は，Zero Order Reactionに基くものであると述べている。即ち体内では，ある一定の限界濃度以

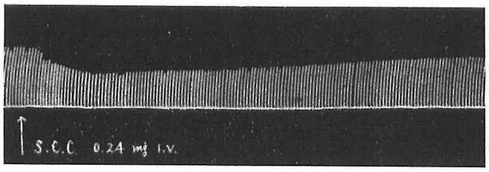
図 4　犬：♂　9kg

A



対　照　例	(^{18}/Ⅵ, 1957)
血漿ChE活性値	39.9 μl/ml/min.
血球　〃	16.8 μl/ml/min.
肝機能	
B.S.P.(5mg/kg 30分値)	2.5%以下
高田反応	(－)
T. P.	5.35 gm/dl
Al	3.01 gm/dl
Gl	1.88 gm/dl
A/G	1.60

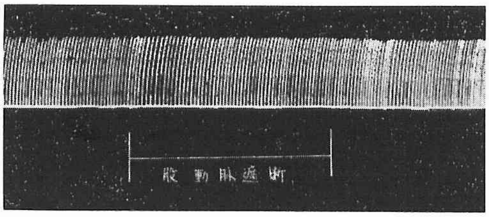
B



CCl_4 300ml投与後	(^{26}/Ⅵ, 1957)
血漿ChE活性値	33.8 μl/ml/min.
血球　〃	19.8 μl/ml/miu.
肝機能	
B.P.S.	40%
高田反応	(卅)
T. P.	4.30 mg/dl
Al	2.19 gm/dl
Cl	1.72 gm/dl
A/G	1.26

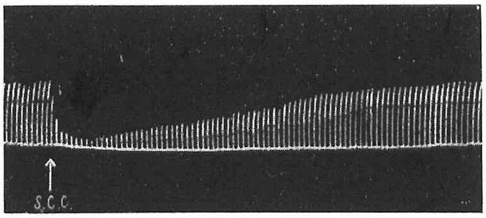
図 5　犬：♀　11.0kg

A



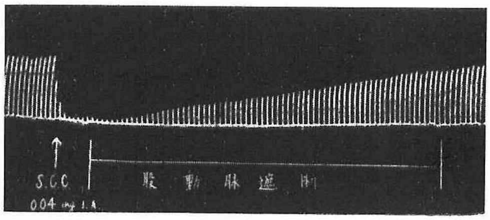
股動脈遮断

B



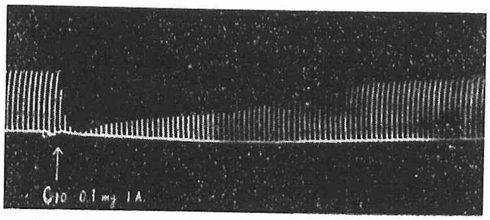
S.C.C・0.04mg 動注

C



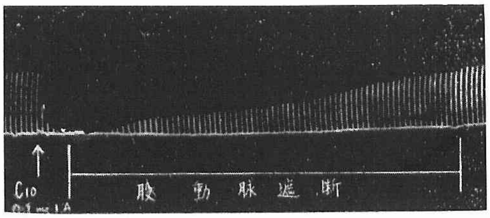
S.C.C. 0.04mg 動注
最大効果発現時動脈遮断 (6分間)

D



C10 0.1mg 動注

E



C10 0.1mmg 動注
最大効果発現時動脈遮断 (6分間)

表 1

番号	性別	体重 kg	Vagostigmine 使用量	測定時期	血漿ChE活性値 μl/ml/min.	血球ChE活性値 μl/ml/min.
1	♂	11.0	0.1 mg/kg	注射前	37.8	25.1
				〃 後	11.4	23.3
2	♀	10.0	0.075 mg/kg	〃 前	29.9	17.5
				〃 後	6.5	16.5
3	♀	10.5	0.05 mg/kg	〃 前	29.6	21.1
				〃 後	9.8	20.6

表 2

番号	性別	体重 kg	Tensilon 使用量	測定時期	血漿ChE活性値 μl/ml/min.	血球ChE活性値 μl/ml/min.
1	♀	11.0	0.2 mg/kg	注射前	33.1	25.4
				〃 後	32.9	25.2
2	♀	10.5	〃	〃 前	45.0	28.9
				〃 後	46.8	29.8
3	♀	9.5	〃	〃 前	38.8	29.8
				〃 後	38.4	28.3

上になるとS.C.C.の一定時間内に加水分解される量は，その濃度とは無関係となることを意味しており，従つてその濃度以上になる如く急速にS.C.C.を注射することは，S.C.C.の濃度を上昇させ，さらに高度の筋弛緩を起すことになる。S.C.C.の分解に関してin vitroの実験では，Glick[2]は馬血清で，Evans等[6]，Tsuji等[4]は人の血清を使用し，Hall等[7]は犬の血漿で,Castillo等[8]は猫の血漿を使用して夫々の成績を発表しているが，Castillo等は猫の血漿1mlは，試験管内で加温し乍らでは0.25mgのS.C.C.を18時間で完全に不活性化したと述べている。

著者の実験では，犬の全血及び血漿5mlにS.C.C. 0.33mgを加えて37.5°C，30分保存した場合にはほとんど筋弛緩効果を現わさなかつた。同条件で生理的食塩水中に保存した場合でも，ある程度S.C.C.の効果は減弱したが，全血及び血漿の場合には分解を受けて筋弛緩効果が現われなかつたことは，第二編で述べたWarburg検圧法の成績と共に，S.C.C.が血漿ChEによつて分解を受けるという諸家の報告を肯定する結果を示すものである。

血清ChEが血清蛋白と密接な関係を有することは既に第一編で述べた所で，この点を確かめるため血漿搬出(Plasmapharesis)を行つて低蛋白血症を起させてS.C.C.の効果をみた。血漿搬出によつて血漿ChE活性値は低下し，S.C.C.の効果の延長が観察された。さらに有機燐製剤であるDFPによつてChEを破壊させ，その前後に於けるS.C.C.の効果を比較すると，DFP筋注前に比しその効果の増強及び延長が観察された。これらの結果はS.C.C.の作用の消長に血漿ChEが相当程度の役割を演じていることを示すものであろう。

肝機能障碍の存在する患者では，血清ChE活性値の低下が観察されることは既に第一編で述べたが，Brauer及びRoot[9]は四塩化炭素で肝障碍を起した犬で血漿ChEの増加を認め，原田[10]も同様な実験で，血漿ChEが増加後減弱を来すことを報告している。著者の実験では四塩化炭素を連日投与して肝機能障碍を起させると，血漿ChE活性値は低下するが，肝障碍の程度と比べて軽度であつた。肝障碍前後でS.C.C.の効果を比較した所，肝障碍後はS.C.C.の効果がや

ゝ延長したのみで，著明な増強を示さなかつたことから，S.C.C. が大量にわたらない限り，肝障碍自身がS.C.C. の感受性に対して必ずしも大なる影響を与えていないことが考えられる。

S.C.C. は血漿中の ChE によつて速かな分解を受けるに反し，一方C10 は体内での分解を受けることなく大部分がその儘尿中に排泄されるといわれているので，S.C.C. の作用消失が主として血中での分解によつて左右されるものとすれば，血流遮断によつて一時的に血液の供給が止るため，S.C.C. の分解が妨げられ筋弛緩の効果は，血流遮断によつて多少とも延長をきたすことが予想せられる。然るに S.C.C. の動注による効果は，血流を遮断した前後でほとんど差がなく，又この経過が C10の場合と全く同様な結果を示したことは，S.C.C. の作用消失が，単に血漿 ChE による分解だけでなく，終板に於ける S.C.C. の吸着，さらには終板より周囲組織への再分布等という物理化学的メカニズムが，C10 の場合と極めて類似していることを示すものである。

Argent 等⑪も猫を使用した実験で，S.C.C. の効果の消失が，終板より周囲組織への再分布によることを強調し，Foldes 等⑫も S.C.C. による Prolonged Apnea の原因の一つとして，終板より S.C.C. の周囲組織への再分布の障碍を考え，Marsh⑬も Curare の作用消失を同様な見地から考察している。

筋弛緩剤の効果の程度及びその持続時間は，それらの薬物の ①分解，②作用部位に対する親和性，③作用部位から周囲組織への再分布，④体外への排泄等によつて支配され，ChE が関与するのは，S.C.C. が注射されてから終板に達するまで及びこれが終板に吸着されて最初の平衡状態に達した後尚血中に遊離している S.C.C. の分解の面に限定せられるものであろう。

Vagostigmine 及び Tensilon が Curare に対して拮抗的に，一方 S.C.C. の如き脱分極剤に対しては増強的に作用することは一般に知られているが，その作用は ChEに作用して可逆的な抑制を起すためであると考えられている。Vagostigmine の抗 ChE 性については多数の報告がみられるが，Vagostigmine と同様な作用をもつ Tensilone の抗 ChE 性についての報告は少く，Macfarlance 等⑭は Curare に対する Neostigmine 及び Tensilon の作用を研究した論文で Tensilon の抗 ChE 性は Neostigmine の $^{1}/_{500}$～$^{1}/_{1000}$ にすぎないことを報告している。著者の犬での測定成績では Vagostigmine は明らかに ChE 活性値の低下を来し，Tensilon では ChEに及ぼす作用はほとんどみられなかつた。これら薬剤の抗 ChE 性の相違にもかゝわらず，Curare 及び S.C.C. に対する作用が同じであることは，Tensilon の作用が Riker 及び Wescoe⑮のいう如く終板への直接刺戟，或いは Tensilon に存在する Phenol 基による抗 Curare性（Randall⑰）等が関係するものであろう。

結　論

1) S.C.C. は血漿 ChE によつて速かに分解されることを認めた。

2) 血漿搬出及び DFP によつて血漿 ChE を低下せしめると S.C.C. の効果は増強且つ延長した。

3) 実験的肝障碍犬に於ける S.C.C. の作用は著明な増強を示さなかつた。

4) 血流遮断を行つて，その前後に於ける S.C.C. 及び C 10の作用を比較したが，両者ともその効果の消長にほとんど差異を示さなかつた。

5) このことから S.C.C. の効果には血漿 ChE と共に，筋神経接合部の終板に於ける薬剤の吸着，再分布等の物理化学的メカニズムも，かなり重要な役割を演じているものと考えられる。

6) Vagostigmine では明らかに抗 ChE 作用を示したが，Tensilon の抗 ChE作用は極めて軽微であつた。筋弛緩剤に対する Tensilon の作用は，むしろ終板への直接作用が考えられる。

本論文の要旨は，昭和31年第三回麻酔学会に於て発表した。

本研究の一部は昭和31年度文部省科学研究助成補助金によつた。

稿を終るにあたり，御懇得なる御指導，御校閲を賜つた星子教授，岩月助教授に深く感謝の意を捧げると共に，推計学的御教示を戴いた第二内科，小口講師，御協力を戴いた本院薬局浅川技官，教室員各位の御厚意を感謝する。

文　献

①Grob, D., Lillienthal, Jr. J. L., Harvey, A. M., & Jones, B. F.: Bull. John. Hopkins Hospital 81:217, 1947. ②Glick, D.: J. Biol. Chem. 137:355, 1941. ③Whittaker, V. P. & Wijesundera, S.: Bioch. J. 52: 475, 1952. ④Tsuji, F. I., Foldes, F. F., & Rhodes, D. H.: Arch. Internat. Pharmacodyn. 104: 146, 1955. ⑤Foldes, F. F., McNaill, P. G. & Borrego-Hinojosa, J. M.: New. Eng. J. Med. 247: 596, 1952. ⑥Evans, F. T., Gray, P. W. S., Lehmann, H., & Silk, E.: Lancet 1229, 1952 (1). ⑦Hall, L. W., Lehmann, H. & Silk, E.: Brit. M. J. 134, 1953 (1). ⑧Castillo, J.: C., & deBeer, E. J.: Pharmacol. & Exper. Therap. 99: 458, 1950. ⑨Brauer, R. W., & Root, M. A.: Amer. J. Physiol.

149: 611, 1945. ⑩原田：名古屋医学 70: 173, 昭30. ⑪Argent, D. E., Ginnick, O. P., & Hobbiger, F.: Brit. J. Anaesth. 27: 24, 1955. ⑫Foldes, F. F., Rendall-Baker, L., & Birch, J. H.: Anesth. & Analg. 35:609, 1956. ⑬Marsh, D F.: J. Pharmacol. & Exper. Therep. 105: 299, 1952. ⑭Macfarlance, D. W., Pelikan, E. W. & Unna, K. R.: J. Pharmacol. & Exper. Therap. 100:382, 1950. ⑮Riker, W. F. & Wescoe, W. C.: J. Pharmacol. & Exper. Therap. 100: 454, 1950. ⑯Randall, L. O.: J. Pharmacol. & Exper. Therap. 100: 83, 1950.

Relationship between Succinylcholine Sensitivity and Cholinesterase Activity

Part 3. Experimental Studies

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

Experimental studies were carried out in dogs to investigate the relationship between succinylcholine chloride (S.C.C.) sensitivity and serum cholinesterase activity.

The results were as follows:

1. S.C.C., when incubated in the plasma or in the whole blood at 37.5°C for 30 minutes, resulted in a remarkable reduction of its neuromuscular blooking effect upon the tibial muscle contraction of dogs, showing its rapid decomposition in the plasma or in the blood. Even the storage of S.C.C. in physiological saline solution at 37.5°C for 30 minutes resulted in a slight reduction of its effect.

2. Plasmapharesis or the administration of DEP which reduces the cholinesterase activity of plasma caused a potentiation and prolongation of the effect of S.C.C. to some extent. Vagostigmine showed a similar effect. These findings appeared to support that cholinesterase of plasma might play a considerable role in determining the duration of action of S.C.C., as previously reported by other investigators. Liver damage by carbon tetrachloride did not result in such a remarkable effect on the action of S.C.C., as was expected.

3. The course of recovery from the neuromuscular blook produced by S.C.C. or C10 was found to be almost identical, regardless of whether the blood supply to the extremity concerned was maintained or suspended. These results suggest that enzymatic decompostion of S.C.C. may not necessarily be involved as a primary factor in terminating the action by a single moderate dose of S.C.C., indicating some significance of physicochemical mechanisms such as distribution or absorption of the drug at the motor end-plate.

4. Vagostigmine showed a definite anti-cholinesterase activity, which has been believed to be the cause of its effect upon muscle relaxants, whereas edrophonium (Tensilon) proved to be negligible in its anti-cholinesterase activity, suggesting a a possibility of its direct stimulating action upon the motor end-plate.