

# 非脱分極性筋弛緩薬による神経筋遮断と四連反応比の関係

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/9192">http://hdl.handle.net/2297/9192</a>

## 非脱分極性筋弛緩薬による神経筋遮断と四連反応比の関係

金沢大学医学部医学科麻酔・蘇生学講座 (主任: 小林 勉教授)

伊 藤 博 徳

臭化ロクロニウム (rocuronium bromide, RB) は、新しく開発された非脱分極性筋弛緩薬で、近い将来に臨床応用が期待されている。現在臨床で使用されている臭化ベクロニウム (vecuronium bromide, VB) および臭化パンクロニウム (pancuronium bromide, PB) などの非脱分極性筋弛緩薬では、種類によって神経筋遮断の程度と四連反応比 (train-of-four ratio, TOFR) の関係に差のあることが知られているが、RB について検討した報告は見当たらない。また、上記の関係が異なる機序も十分には解明されていない。本研究では、RB による神経筋遮断の程度と TOFR の関係を、生体内実験と非生体内実験で測定し、それらの結果を VB および PB による所見と比較した。生体内実験では、麻酔したラットの坐骨神経前脛骨筋標本に4連続刺激を20秒毎に加え、誘発される第1番目および第4番目の筋張力 (T1 および T4) と TOFR (T1 に対する T4 の百分率) を測定した。この際、神経筋遮断の程度は、筋弛緩薬投与前の T1 に対する観測時の T1 の百分率 (%T1) で表した。まず、RB, VB または PB を持続静注し、%T1 を約5%にした。その後、被検薬の投与を中止した。%T1 が60%に回復した時点での RB 群 (n=8) の TOFR は 40.0% (平均値) であり、VB 群 (n=8) の値 (32.6%) との間に有意差を認めなかったが、PB 群 (n=8) の値 (14.6%) に比べて有意に高いものであった ( $P < 0.01$ )。同様に、%T1 が80%に回復した時点での RB 群の TOFR は60.5%であり、VB 群の値 (57.1%) との間に有意差を認めなかったが、PB 群の値 (27.2%) に比べて有意に高いものであった ( $P < 0.01$ )。非生体内実験では、変更 Krebs 溶液中に浸したラットの横隔膜神経筋標本を用いた。神経刺激は生体内実験と同じ方法で行った。RB, VB または PB を溶液内に投与して、%T1 を80%と60%にした際の TOFR を測定した。この結果は、%T1 が80%および60%のいずれの場合でも、3群の TOFR に有意な差が認められなかった。以上より、全身麻酔で RB を用いる場合、神経筋遮断の程度と TOFR の関係には、PB の所見を適用することができないと考えられた。また、TOFR の回復過程が薬物間で異なる原因は、筋組織内における薬物分布速度の差に関係があると考えた。

**Key words** neuromuscular block, pancuronium bromide, rocuronium bromide, train-of-four ratio, vecuronium bromide

非脱分極性筋弛緩薬は、神経筋接合部の全アセチルコリン受容体の75%を占拠しても筋弛緩作用は全く出現しない。これは、神経筋伝達に広い安全域 (margin of safety) が存在するために起こる現象である<sup>1)</sup>。すなわち、神経筋遮断の程度が筋弛緩薬により用量依存性に变化する範囲は、受容体占拠率が75~100%に限られている。したがって、筋弛緩薬の適切な投与量の範囲は、一般の薬物に比べて極めて狭く、同薬の投与中には適切な筋弛緩モニターを使用することが勧められている。

基本的に、筋弛緩薬による神経筋遮断の程度は、神経への1回刺激により誘発される筋張力、すなわち単収縮が筋弛緩薬投与前に比べ、どの程度に低下したかによって判断される<sup>2)</sup>。しかし、この方法では、筋弛緩薬投与前の対照値が必要であり、臨床使用には不向きである。一方、2Hzの極大上刺激を神経に4回連続に加え、1番目と4番目の刺激に対する誘発筋張力の大きさを比較する四連反応比 (train-of-four ratio, TOFR)<sup>3)4)</sup>は、対照値が不明の場合でも、神経筋遮断の程度を推測できるため、臨床でしばしば用いられている<sup>5)~9)</sup>。

TOFR を指標とする筋弛緩モニターが使われるようになった初期には、どの種類の非脱分極性筋弛緩薬でも、神経筋遮断の程度と TOFR の間に、常に一定の関係があると言われていた<sup>10)~11)</sup>。しかし、非脱分極性筋弛緩薬の種類によって同関係に相違を認める現象や、同一の薬剤であっても筋弛緩作用の発現期と回復期における TOFR の変化に差のあることが近年になって見いだされ始めている<sup>12)~23)</sup>。

臭化ロクロニウム (rocuronium bromide, RB, 日本オルガノン, 東京) は、新しく開発された非脱分極性筋弛緩薬で、同種の薬剤に比べ循環系への副作用が少ないため、全身麻酔への臨床応用が期待されている<sup>24)25)</sup>。しかし、RB と他の非脱分極性筋弛緩薬の間で、神経筋遮断の程度と TOFR の関係を比較した報告は見当たらない。また、前述した筋弛緩の度合と TOFR が種々の条件で異なる機序についても一定の見解が得られていない<sup>26)27)</sup>。そこで、本研究では、現在一般臨床で使用されている非脱分極性筋弛緩薬の臭化ベクロニウム (vecuronium bromide, VB, 日本オルガノン) と臭化パンクロニウム (pancuronium

平成7年12月15日受付, 平成8年1月22日受理

Abbreviations: ACh, acetylcholine; dTc, d-tubocurarine; NMBA, neuromuscular blocking agent; PB, pancuronium bromide; RB, rocuronium bromide; TOFR, train-of-four ratio; TOFS, train-of-four stimulation; VB, vecuronium bromide

bromide, PB, 日本オルガノン)を対照にして、神経筋遮断の程度と TOFR の関係をラットの前脛骨筋標本を用いた生体内実験で検討した。さらに、筋弛緩の度合と TOFR に違いを生じる原因を追求する目的で、ラットの横隔膜神経筋標本を用いた非生体内実験を加えた。

### 材料および方法

#### 1. 生体内実験

##### 1. 坐骨神経前脛骨筋標本の作成 (図1)

体重 350~450g の Sprague-Dawley 種の雄ラット (三共ラボサービス, 東京) 30 匹を使用した。ペントバルビタール (大日本, 大阪) 30mg/kg とウレタン (Sigma Chemical Co., St. Louis, U.S.A.) 500mg/kg の腹腔内投与により麻酔し、気管切開を施行した。その後、小動物用人工呼吸器 SN-480-7 (シナノ, 東京) を用いて純酸素で調節呼吸を行った。換気条件は、1 回換気量を 15ml/kg, 換気回数を 40 回/分に設定した。左内頸動脈と左外頸静脈にカテーテルを留置し、それぞれ動脈圧測定と薬剤注入に用いた。同時に動脈血を採取し、その炭酸ガス分圧がほぼ正常値とみなされる 35~45mmHg の範囲にあることを確認した。坐骨神経前脛骨筋標本を作成するために、左坐骨神経を殿部で露出した後、同神経を結紮し、その遠位側に神経刺激用の電極を装着した。なお、電極には、陽極および陰極とも先端を鉤状にした直径 0.3mm の白金線を用いた。次に、前脛骨筋の腱を足背部で切断し、同腱と張力トランスデューサー TB-611T (日本光電, 東京) を鋼線を介して接続した。膝関節と足底部を実験台に固定し、前脛骨筋に 30g の安静時張力を加えた。実験中は保温マットと白熱灯を用いて加温し、直腸温を 36~37°C に維持した。

##### 2. 神経刺激と誘発筋張力

神経の刺激には、刺激幅 0.2msec の極大上矩形波 (50~70V) を 0.5 秒間隔で 4 回加える方法、すなわち 4 連続刺激 (train-of-four stimulation, TOFS) を用いた。電気刺激装置 SEN-7103 (日本光電) およびアイソレータ SS-302J (日本光電)

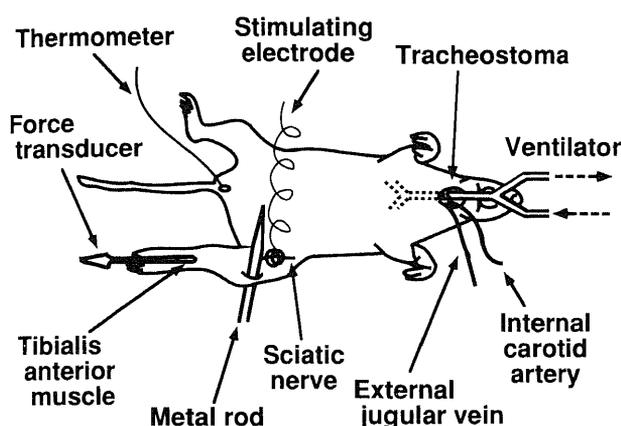


Fig. 1. Experimental set-up for the *in vivo* study. Male Sprague-Dawley rats anesthetized with intraperitoneal pentobarbital and urethane were artificially ventilated with 100% O<sub>2</sub> via a tracheostoma. An external jugular vein and an internal carotid artery were cannulated for the administration of neuromuscular blocking agents and the recording of blood pressure. The tibialis anterior muscle was isolated, and the tendon of the muscle was attached to the force transducer using a steel rod. The cut sciatic nerve was stimulated by means of bipolar platinum electrode.

### Infusion of NMBAs

### Recovery of neuromuscular block

5% of control

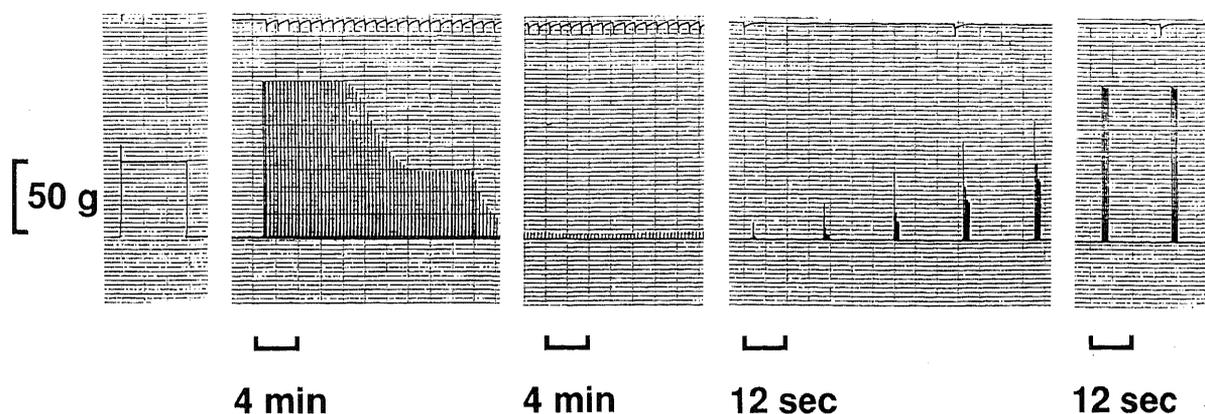


Fig. 2. Tension of the tibialis anterior muscle recorded in the *in vivo* study. Following stabilization of the tension, one of the neuromuscular blocking agents (NMBAs) was infused continuously until percentage of the first twitch tension induced by train-of-four stimulation to that of the control period (%T1) decreased to a level of 5%. After the level of %T1 was maintained for 30 minutes, the infusion was terminated.

を用い、坐骨神経に対して TOFS を20秒毎に連続して加えた。これらの神経刺激によって誘発される前脛骨筋の等尺性筋張力を歪み圧力用プリアンプ AP-601G (日本光電) で増幅し、ポリグラフ WT-625G (日本光電) を用いて記録した。TOFS による誘発筋張力のうち、第1番目および第4番目の張力をそれぞれ T1 および T4 とし、筋弛緩薬による神経筋遮断の程度 (%T1) および TOFR を次式により計算した。

$$\%T1 = (T1/Tc) \times 100 (\%)$$

$$TOFR = (T4/T1) \times 100 (\%)$$

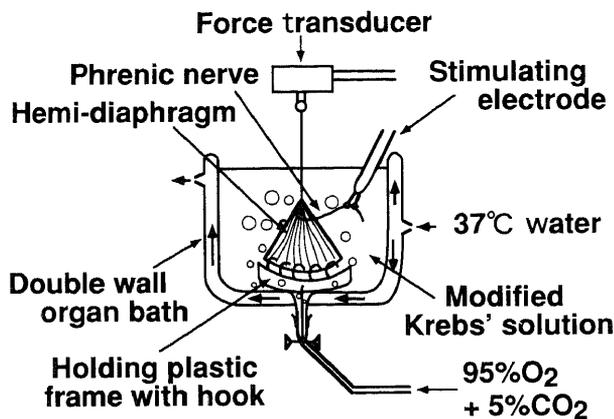


Fig. 3. Experimental set-up for the *in vitro* study. Male Sprague-Dawley rats were decapitated, and each hemidiaphragm was removed with its phrenic nerve. The dissected phrenic nerve-hemidiaphragm preparations were then mounted; the muscular portion was fixed with hooks to the bottom of an organ bath, the tendon was attached to the force transducer above the bath, and the phrenic nerve was fixed to the bipolar stimulating electrode. The double wall organ bath was filled with 100 ml modified Krebs' solution. The solution was bubbled with a mixture of 95% O<sub>2</sub> and 5% CO<sub>2</sub>.

Tc は対照値であり、筋弛緩薬投与前の T1 値を用いた。

### 3. 筋弛緩薬の投与 (図2) と測定値の採用条件

ラットの循環動態および誘発筋張力が安定した後、RB, VB, および PB の持続静脈内投与を開始し、それぞれ RB 群, VB 群および PB 群とした。各筋弛緩薬は、原末を生理食塩水で溶解し、小動物用持続注入ポンプ 202U (Watson-Marlow, Falmouth, England) を用いて投与した。なお、予備実験の所見を基にして、RB, VB および PB の溶液濃度は、それぞれ 1.5mg/ml, 0.5mg/ml および 0.1mg/ml とし、1~3ml/時の投与速度で %T1 が5%になるように、かつ3群間で溶液の総投与量に大きな差が生じないように実験条件を設定した。

一定の注入速度により %T1 が5%前後になった状態を30分以上維持したうえで、筋弛緩薬の投与を中止した。その後、%T1 が目標値として60%および80%に最も近く回復した時点での TOFR と、%T1 が25%から75%に回復するまでの時間 (回復指数) を測定した。

なお、Tc が50gに達しない標本は、筋肉あるいは神経が損傷したと判断し破棄した。また、筋弛緩薬の投与中止後、%T1 が最終的に80%以上に回復しない場合は、標本に何らかの障害が生じたと判断し、統計処理から除外した。その結果、RB, VB および PB 群につき、それぞれ8個の坐骨神経前脛骨筋標本の測定値が統計処理の対照となった。

## II. 非生体内実験

### 1. 横隔膜神経筋標本の作成 (図3)

体重350~400gのSprague-Dawley種の雄ラット16匹を断頭により屠殺後、横隔膜神経を付けて左右2個の横隔膜を摘出した。これらの横隔膜神経筋標本<sup>20)</sup>を、1個ずつ、塩化ナトリウム113.0mM、塩化カリウム4.7mM、塩化カルシウム1.4mM、硫酸マグネシウム0.9mM、炭酸水素ナトリウム25.0mM、リン酸二水素カリウム1.2mM およびブドウ糖11.5mMを含む変更クレブス溶液<sup>20)</sup>100mlで満たした実験槽内に浸した。実験中、溶液の温度を37℃に保つとともに、95%酸素と5%二酸化炭素

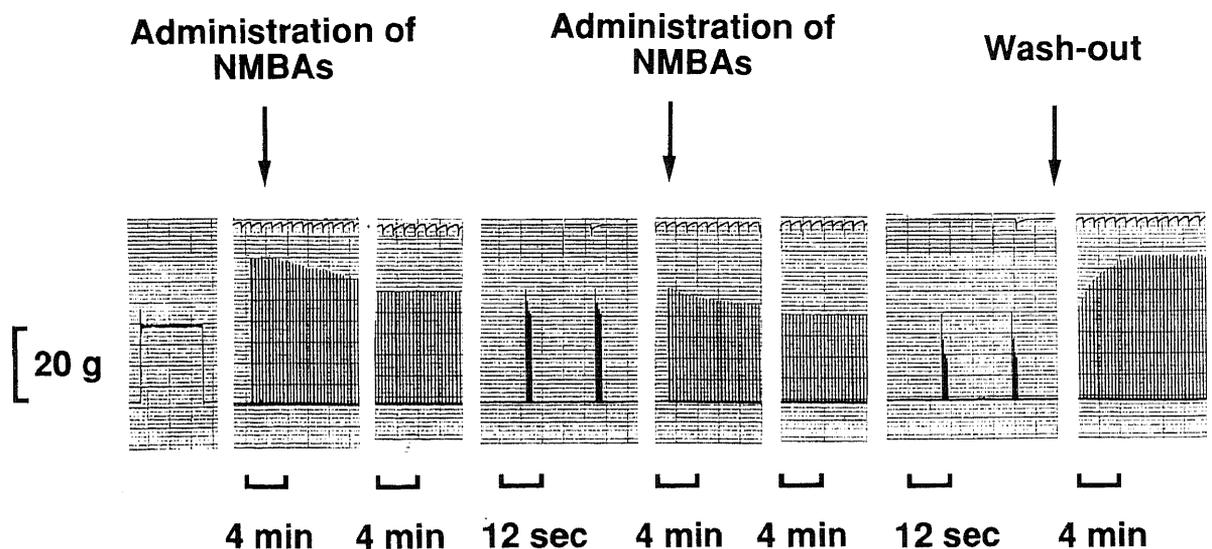


Fig. 4. Tension of the diaphragm recorded in the *in vitro* study. Following stabilization of the tension, one of the neuromuscular blocking agents (NMBAs) was added to the modified Krebs' solution until the first twitch tension induced by train-of-four stimulation (T1) decreased to about 80% of the control. After observation of train-of-four ratio (TOFR), the additional dose of the agent was given to obtain TOFR at about 60% of percentage of T1 to that of the control period.

で十分に通気した。この条件下で、溶液の pH は 7.38~7.42 であった。次に、横隔膜の肋骨縁を金属針でプラスチック製フレームに固定し、横隔膜の腱移行部と張力トランスデューサ TB-611T (日本光電) を絹糸で連結して、10g の安静時張力を加えた。直径 0.3mm の白金線 2 本を螺旋状に巻き、そこに横隔膜神経を通して固定し、刺激用の電極とした。

## 2. 神経刺激と誘発筋張力

刺激方法および記録装置は、生体内実験と同じものを用いた。横隔膜神経に対して極大上矩形波 (25~30V) の TOFS を 20 秒毎に連続して加え、横隔膜の等尺性張力を記録した。%T1 と TOFR の測定は、生体内実験の場合と同じ方法を用いた。

## 3. 筋弛緩薬の投与 (図 4) と測定値の採用条件

標本の誘発筋張力が安定した後、RB, VB および PB のうちの 1 つを実験槽内に投与し、RB 群, VB 群および PB 群とした。実験槽内の筋弛緩薬濃度を調節し、80%前後の %T1 が 30 分以上安定していることを確認した後に TOFR を測定した。次に、実験槽内の筋弛緩薬の濃度を高め、60%前後の %T1 が

30 分以上安定したところで再び TOFR を測定した。なお、各筋弛緩薬を実験槽内へ投与する際は、1 回投与量が 1.0ml 以下になるように、それぞれの原末を生理食塩水で溶解した。

16 匹のラットから合計 32 個 (左右) の横隔膜神経筋標本を作成した。しかし、Tc が 15g 未満および %T1 が 80%以上回復しなかった 4 個の標本は実験中に筋組織が傷害されたものとして、統計処理から除外した。さらに、上記の理由で除外した標本と同一のラットから採取したもう一方の標本の測定値も、左右差による偏りを小さくするため除外した。その結果、RB, VB および PB 群では、それぞれ左右 4 対 (n=8) の横隔膜神経筋標本の測定値が統計処理の対照となった。

## III. 統計学的検定

すべての成績は、平均値±標準誤差で表した。平均値の差の検定は、一元配置分散分析で行ったうえ、Scheffé の方法による多重比較を追加し、5%未満の危険率をもって有意とした。

## 成 績

### I. 生体内実験

筋弛緩薬持続投与を中止する直前の %T1 は、RB 群, VB 群および PB 群で、それぞれ 3.0±0.3%, 4.2±0.7% および 5.2±0.9% であり、いずれも目標にした 5%に近い値が得られ、3 群間に有意な差も認めなかった。

筋弛緩からの回復時、TOFR を測定した際の %T1 は、いずれの群もほぼ目標値 60%および 80%の域内にあり、3 群間に有意差がなかった (表 1)。

%T1 の目標値が 60%および 80%における TOFR を表 2 に示した。60%での TOFR では、RB 群は VB 群と有意差はなく、PB 群よりも高い値を示し、VB 群は PB 群よりも高い TOFR を示した。80%での TOFR でも、RB 群は VB 群と有

Table 1. %T1 intended to 60% and 80% in the *in vivo* experiment

Group	No. of preparations	%T1 intended to 60% ( $\bar{x}$ ±SEM)	%T1 intended to 80% ( $\bar{x}$ ±SEM)
RB	8	61.5±0.73	79.8±0.52
VB	8	61.9±1.69	80.9±0.53
PB	8	60.0±0.13	80.0±0.35

%T1, percentage of the first twitch tension induced by train-of-four stimulation to that of the control period; RB, rocuronium bromide; VB, vecuronium bromide; PB, pancuronium bromide. There were no significant differences among three groups.

Table 2. TOFR at 60% and 80% of %T1 in the *in vivo* experiment

Group	No. of preparations	TOFR (% $\bar{x}$ ±SEM)	
		60% of %T1	80% of %T1
RB	8	40.0±3.3*	60.5±3.0*
VB	8	32.6±3.9*	57.1±5.9*
PB	8	14.6±2.8	27.2±4.5

TOFR, train-of-four ratio; %T1, percentage of the first twitch tension induced by train-of-four stimulation to that of the control period; RB, rocuronium bromide; VB, vecuronium bromide; PB, pancuronium bromide. \* $P<0.01$  vs. PB.

Table 3. %T1 intended to 80% and 60% in the *in vitro* experiment

Group	No. of preparations	%T1 intended to 80%	%T1 intended to 60%
		( $\bar{x}$ ±SEM)	( $\bar{x}$ ±SEM)
RB	8	79.3±0.78	58.6±0.85
VB	8	79.8±0.25	60.2±0.30
PB	8	79.6±0.38	60.1±0.38

%T1, percentage of the first twitch tension induced by train-of-four stimulation to that of the control period; RB, rocuronium bromide; VB, vecuronium bromide; PB, pancuronium bromide. There were no significant differences among three groups.

Table 4. Concentration of NMBAs in the modified Krebs' solution

Group	No. of preparations	Concentration of NMBAs ( $\mu$ M, $\bar{x}$ ±SEM)	
		%T1 intended to 80%	%T1 intended to 60%
RB	8	7.4±0.5	8.8±0.5
VB	8	3.0±0.2	3.6±0.2
PB	8	1.6±0.1	1.8±0.2

NMBAs, neuromuscular blocking agents; %T1, percentage of the first twitch tension induced by train-of-four stimulation to that of the control period; RB, rocuronium bromide; VB, vecuronium bromide; PB, pancuronium bromide.

Table 5. TOFR at 80% and 60% of %T1 in the *in vitro* experiment

Group	No. of preparations	TOFR (% $\bar{x}$ ±SEM)	
		80% of %T1	60% of %T1
RB	8	68.3±5.9	45.4±5.0
VB	8	67.1±3.4	35.5±4.9
PB	8	68.0±6.5	37.9±10.2

TOFR, train-of-four ratio; %T1, percentage of the first twitch tension induced by train-of-four stimulation to that of the control period; RB, rocuronium bromide; VB, vecuronium bromide; PB, pancuronium bromide. There were no significant differences among three groups.

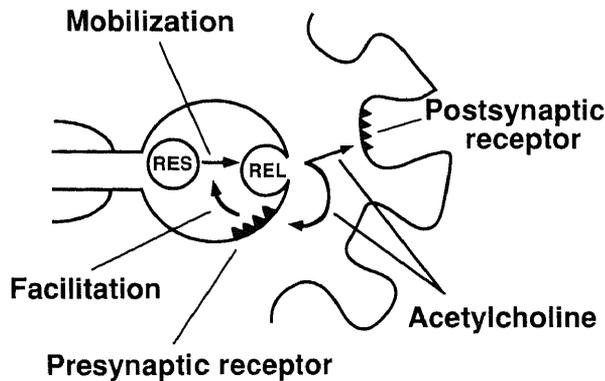


Fig. 5. Schema of neuromuscular junction. Neuromuscular transmission is mediated by acetylcholine stimulating the postsynaptic receptors. The released acetylcholine also stimulates presynaptic receptors, which facilitate mobilization of vesicles from the reserve to the readily releasable store, so that output of acetylcholine can keep up with the demands of high frequency stimulation. RES, Reserve type; REL, Releasable type.

意差はなく、PB 群よりも高い値を示した、VB 群は PB 群よりも高い TOFR を示した。

回復指数は、RB 群、VB 群および PB 群で、それぞれ  $160 \pm 13$  秒、 $70 \pm 5$  秒および  $400 \pm 50$  秒を示し、RB 群および VB 群は、それぞれ PB 群に対して有意に短縮していた。

## II. 非生体内実験

TOFR を計測した際の %T1 を表 3 に示した。いずれの群でも、ほぼ目標値 (80% および 60%) に近い条件で計測が行われたと判定した。また、TOFR を計測した際の変更クレブス溶液内の筋弛緩薬濃度を表 4 に示した。同程度の神経筋遮断を得るために必要な筋弛緩薬の濃度は RB、VB、PB の順に大きかった。

%T1 の目標値が 80% および 60% における TOFR は、RB 群、VB 群および PB 群で 3 群間に有意差はなかった (表 5)。

## 考 察

今回の生体内実験では、筋弛緩作用からの回復期には %T1 が同じでも、TOFR は VB 群の方が PB 群よりも有意に高かった。この結果は、臨床実験でヒトの母指内転筋が、VB および PB の筋弛緩作用から回復する際には、VB が PB よりも有意に高い TOFR を示したという Gyermek ら<sup>13)</sup>の報告と一致した。また、RB 群を他の 2 群と比べると、TOFR は VB 群と差がなく、PB 群よりも明らかに高いという結果を得た。

今回の実験では、神経筋遮断の程度と TOFR の関係を検討するに際し、神経筋遮断の程度を %T1 を用いて判定した。しかし、この方法が適切であると判断するには若干の考察が必要であろう。神経筋遮断の程度は、一般に、全ての神経線維が興奮するのに十分な強さである極大上刺激を単発で加え (単刺激)、誘発される筋張力 (単収縮) で判断される<sup>2)</sup>。非脱分極性筋弛緩薬の存在下では、神経が興奮した後は、神経終末からのアセチルコリン (acetylcholine, ACh) の放出が減少すると言われており<sup>30)31)</sup>、先行刺激が次の刺激に影響を及ぼす可能性がある。しかし、ACh の減少は 4~5 秒で元に復することから、10 秒以上の間隔をおけば、先行刺激の影響は認められなくなると言わ

れている<sup>30)32)33)</sup>。本研究では、TOFS の間隔を 20 秒と大きくとった。したがって、各 TOFS の T1 を単収縮とみなしているが、%T1 と TOFR の関係の検討には差し支えがなく、今回の生体内実験の結果は正常なものと考えられる。

神経筋伝達機構が正常な筋では、100Hz を越すような頻回刺激でも筋張力の大きさは一定に保たれる<sup>22)</sup>。ところが、非脱分極性筋弛緩薬の存在下では、1Hz の連続刺激でも、刺激ごとに筋張力が減弱していく現象、すなわちフェイド (fade) がみられる<sup>34)~36)</sup>。つまり、非脱分極性筋弛緩薬による TOFR の低下はこのフェイドを意味している。

神経筋接合部においては、シナプス後膜の ACh 受容体 (接合部後受容体) の他に、シナプス前膜にも ACh 受容体 (接合部前受容体) が存在すると言われている<sup>37)</sup>。正常状態では、ACh がシナプス間隙に放出されると、接合部後受容体に結合して、神経筋伝達を引き起こす。Bowman ら<sup>26)34)37)</sup>は、放出された ACh が同時に接合部前受容体にも結合し、神経終末の予備型 ACh を放出型 ACh へ変化させると考えている (図 5)。すなわち、連続刺激が加えられても神経終末からの ACh の放出が持続し、神経筋伝達の抑制が起こりにくいと説明されている。非脱分極性筋弛緩薬は、接合部前および後の双方の ACh 受容体に結合する。したがって、接合部前受容体に結合した非脱分極性筋弛緩薬は、ACh の予備型から放出型への変化を阻害し、神経終末からの ACh の放出を減少させるため、TOFS で使われる 2Hz のような低頻度刺激でもフェイドをもたらしと考えられている<sup>34)~36)</sup>。しかし、上記の説明は、多くの仮説に基づいており、フェイドが生じる詳細な機序には不明な点が多い<sup>26)27)</sup>。

今回の生体内実験の結果と同様に、非脱分極性筋弛緩薬の種類によって神経筋遮断の程度と TOFR の関係が異なるという報告も多い<sup>12)~23)</sup>。Fletcher ら<sup>12)</sup>は、臨床実験で、ヒトの母指内転筋が、アトラクリウムと VB の筋弛緩作用から回復する際には、%T1 が同じでも、アトラクリウムに比べ VB の TOFR が低いと報告している。Gyermek ら<sup>13)</sup>も、d-ツボクラリン (d-tubocurarine, dTc)、PB、アトラクリウムおよび VB による筋弛緩からの回復期には、dTc と PB がアトラクリウムや VB よりも有意に低い TOFR を示すと報告している。従来から、これらの原因については、筋弛緩薬の種類によって、それぞれ接合部前受容体と後受容体に対する親和性が異なるという機序が考えられてきた<sup>12)18)~20)22)</sup>。つまり、接合部前受容体を強く遮断する筋弛緩薬ほど、大きなフェイドを生じると推察されている。しかし、こうした考え方は、接合部前受容体だけを遮断してフェイドのみをおこすヘキサメトニウムのような薬剤<sup>38)39)</sup>や、接合部後受容体のみを遮断してフェイドを起こさない  $\alpha$ -ブングロトキシンのような薬剤<sup>40)</sup>が存在することから、推論されたものに過ぎない。

一方、今回の非生体内実験では、生体内実験の結果や従来の報告と異なり、RB、VB および PB の 3 者間には、TOFR の差がないという結果を得た。この結果を分析するにあたって、まず実験条件を検討しておく必要がある。今回の生体内実験では坐骨神経前脛骨筋標本を使用し、非生体内実験では横隔膜神経筋標本を使用した。生体内実験では呼吸運動のために横隔膜の収縮を詳細に記録することが困難なことから、非生体内実験では血管の支配がない前脛骨筋標本を変更クレブス溶液内で生かすことが困難なために、やむを得ず両実験で異なる神経筋標本を採用した。しかし、Day ら<sup>41)</sup>は、同一の個体で、速筋およ

び遅筋に同一の筋弛緩薬を投与した場合、神経筋遮断の程度と TOFR には一定の関係がみられたと報告している。すなわち、彼らの報告から、神経筋遮断の程度と TOFR の関係は、筋肉の種類に依存しないものと考えられる。したがって、主に速筋で構成される前脛骨筋を用いた実験結果と、速筋と遅筋の混合型とされる横隔膜を用いた実験結果を比較しても、差し支えがないものと考えられる。

非生体内の実験では、筋弛緩薬を変更クレブス溶液内に投与し、一定の神経筋遮断を30分間維持した後、TOFR を測定した。したがって、今回の非生体内実験での筋弛緩薬の濃度は、変更クレブス溶液内と神経筋接合部で平衡状態に達していると考えられる。このため、接合部前受容体および後受容体へ筋弛緩薬が結合したり、これら受容体から消失する速度の違いといった薬物分布の影響は存在しないことになる。つまり、神経筋接合部の受容体に対する薬物の純粋な親和性の差を観察することができる。仮に、筋弛緩薬によって接合部前と後の受容体に対する親和性に違いがあり、TOFR に差が生じるものであれば、非生体内実験においても生体内実験と同じ結果が得られるはずである。しかし、非生体内実験の結果は、同一の %T1 の時に、RB, VB および PB の TOFR には差がなかった。このことから、筋弛緩薬の種類による TOFR の違いを生じる原因として、接合部前と後の受容体に対する親和性の差とは別の因子を考える必要があろう<sup>4)</sup>。

Bowman<sup>3)</sup>は、ネコに VB を静注して、前脛骨筋における筋弛緩作用の発現期と回復期を比較すると、同じ %T1 でも後者の TOFR が低いと報告している。また、Pearce ら<sup>15)</sup>も、ヒトにアトラクリウムや VB を静注した際、母指中転筋で同様の現象を見出している。これらの比較的短時間作用性の筋弛緩薬について作用発現期と回復期で %T1 と TOFR が異なる現象は、筋組織内で薬物の分布速度が異なることにより説明されている<sup>4)</sup>。すなわち、筋弛緩薬を静注した直後のように、その血中濃度が急激に上昇する時期(作用発現期)では、一つの筋組織中に血流分布の不均等があると、極端な例として %T1 が 0% の部位と 100% の部位が同時に生じるという現象を仮定することも可能であろう。ここで、%T1 が 0% の部位(血流が豊富な部位)と %T1 が 100% の部位(血流の乏しい部位)がそれぞれ 75% と 25% の割合で存在する場合を想定すると、前者の T4 は 0g (TOFR の算出不可能)になる。逆に、後者の T4 は T1 に等しいため、その TOFR は 100% になる。この場合、筋全体の %T1 は 25% であるが、TOFR は後者の T4 と T1 の比のみに依存するため 100% と高い値が算出されることになる。一方、回復期では、筋弛緩薬の血中濃度が静注時ほど急激に変化しないため、上記のような血行の多寡による差は少ないと考えられる。

以上は、筋弛緩薬作用発現期と回復期における TOFR に違いが生じる機序を説明したものである。さらに、この考え方は、筋弛緩薬の種類による %T1 と TOFR の関係の違いを説明するためにも応用できると思われる。

今回の生体内実験で、RB 群および VB 群の回復指数は、PB 群より有意に短縮していた。これは、VB および RB の血中濃度が PB よりも急速に低下したためであると考えられる<sup>4)</sup>。筋組織内に血行の豊富な部位と乏しい部位がある場合、前述の説明をおしすすめれば、血中濃度の低下が速い筋弛緩薬の TOFR が、遅い筋弛緩薬の TOFR より高い値を示すことは

想定に難くないであろう。事実、回復速度の速い VB やアトラクリウムが、回復速度の遅い dTc や PB に比べ、同一の %T1 でも高い TOFR を示すことが報告されている<sup>12)-17)</sup>。しかし、これらの説明を立証するには、各筋弛緩薬の詳しい薬物動態をさらに検討する必要があると考えられる。

今回の実験結果から、RB の臨床使用に際し、回復期の TOFR は、VB とほぼ等しいものの、PB より有意に大きい値を示すことに注意すべきであると結論される。筋弛緩薬の種類によって %T1 と TOFR の関係に差が生じる原因は、接合部前および後受容体に対する筋弛緩薬の親和性の差よりも、筋組織内における不均等な血流分布などに基づく薬物分布の差による可能性が高いと考えられた。

## 結 論

RB による神経筋遮断の程度と TOFR の関係をラットの生体内実験(坐骨神経前脛骨筋標本)と非生体内実験(横隔膜神経筋標本)で検索し、その結果を VB および PB による所見と比較して以下の結論を得た。

1. 生体内実験で観測された RB の TOFR は、VB とほぼ等しいものであった。しかし、筋弛緩の程度が同じであっても、PB の TOFR より有意に大きい値を示した。
2. RB の回復指数は、VB とほぼ同じであった。しかし、PB の回復指数よりも有意に短縮していた。
3. 非生体内実験では、神経筋遮断の程度と TOFR の関係に筋弛緩薬の違いによる差を認めなかった。
4. RB と PB の間で、筋弛緩の程度が同じでも TOFR に差が出た機序は、神経筋接合部前受容体と後受容体に対する薬物の親和性の差によるものよりも、筋組織内で薬物の分布速度に差のあることが関係していると考えられた。

以上より、臨床で RB を使用する場合、PB で観測される %T1 と TOFR の関係を適応することは出来ないと考えられる。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜った恩師小林勉教授に心から感謝します。また、本研究に際し御助力、御教示下さいました新田俊一講師ならびに御協力いただきました教室員の皆様に深く感謝致します。

なお、本論文の要旨は日本麻酔学会東海・北陸地方会第57回北陸学会、第11回世界麻酔学会にて発表した。

## 文 献

- 1) Paton, W. D. M. & Waud, D. R.: The margin of safety of neuromuscular transmission. *J. Physiol.*, 191, 59-90 (1967).
- 2) Silverman, D. G. & Brull, S. J.: Patterns of stimulation. *In* D. G. Silverman (ed.), *Neuromuscular Block in Perioperative and Intensive care*, 1st ed., p37-42, J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1994.
- 3) Ali, H. H., Utting, J. E. & Gray, T. C.: Stimulus frequency in the detection of neuromuscular block in humans. *Br. J. Anaesth.*, 42, 967-978 (1970).
- 4) Ali, H. H. & Savarese, J. J.: Monitoring of neuromuscular function. *Anesthesiology*, 45, 216-249 (1976).
- 5) Lee, C.: Train-of-four quantitation of competitive

- neuromuscular block. *Anesth. Analg.*, **54**, 649 (1975).
- 6) Ali, H. H., Utting, J. E. & Gray, T. C.: Quantitative assessment of residual antidepolarizing block. *Br. J. Anaesth.*, **43**, 473-476 (1971).
  - 7) Ali, H. H., Savarese, J. J., Lebowitz, P. W. & Ramsey, F. M.: Twitch, tetanus and train-of-four as indices of recovery from nondepolarizing neuromuscular blockade. *Anesthesiology*, **54**, 294-297 (1981).
  - 8) Waud, B. E. & Waud, D. R.: The relation between the response to "train-of-four" stimulation and receptor occlusion during competitive neuromuscular block. *Anesthesiology*, **37**, 413-416 (1972).
  - 9) O'Hara, D. A., Fragen, R. J. & Shanks, C. A.: Reappearance of the train-of-four after neuromuscular blockade induced with tubocurarine, vecuronium or atracurium. *Br. J. Anaesth.*, **58**, 1296-1299 (1986).
  - 10) 矢島 直: 筋弛緩薬の臨床薬理学. 筋弛緩薬 (釘宮豊城, 花岡一雄編), 第1版, 221-222頁, 真興交易, 東京, 1992.
  - 11) Silverman, D. G.: Requirements for relaxation and recovery in the perioperative ICU setting: Responses to neurostimulation and clinical signs. *In* D. G. Silverman (ed.), *Neuromuscular Block in Perioperative and Intensive Care*, 1st ed., p64-77, J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1994.
  - 12) Fletcher, J. E., Sebel, P. S., Mick, S. A., Van-Duys, J. & Ryan, K.: Comparison of the train-of-four fade profiles produced by vecuronium and atracurium. *Br. J. Anaesth.*, **68**, 207-208 (1992).
  - 13) Gyermek, L. & Berman, N.: "Train-of-four" fade during clinical nondepolarizing neuromuscular block. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **30**, 122-127 (1992).
  - 14) Power, S. J., Pearce, A. C. & Jones, R. M.: Fade profiles during spontaneous offset of neuromuscular blockade: vecuronium and gallamine compared. *Br. J. Anaesth.*, **60**, 486-490 (1988).
  - 15) Pearce, A. C., Casson, W. R. & Jones, R. M.: Factors affecting train-of-four fade. *Br. J. Anaesth.*, **57**, 602-606 (1985).
  - 16) Gibson, F. M., Mirakhur, R. K., Clarke, R. S. & Brady, M. M.: Quantification of train-of-four responses during recovery of block from non-depolarizing muscle relaxants. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, **31**, 655-657 (1987).
  - 17) Klein, L., Hopkins, J. & Rosenberg, H.: Different relationship of train-of-four to twitch and tetanus for vecuronium, pancuronium and gallamine. *Anesthesiology*, **59**, A275 (1983).
  - 18) Gibson, F. M. & Mirakhur, R. K.: Train-of-four fade during onset of neuromuscular block with nondepolarising neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, **33**, 204-206 (1989).
  - 19) Williams, N. E., Webb, S. N. & Calvey, T. N.: Differential effects of myoneural blocking drugs on neuromuscular transmission. *Br. J. Anaesth.*, **52**, 1111-1115 (1980).
  - 20) Cashman, J. N., Jones, R. M. & Vella, L. M.: Fade characteristics and onset times following administration of pancuronium, tubocurarine and a mixture of both agents. *Br. J. Anaesth.*, **57**, 488-492 (1985).
  - 21) Harper, N. J. N., Bradshaw, E. G. & Healy, T. E. J.: Evoked electromyographic and mechanical responses of the adductor pollicis compared during the onset of neuromuscular blockade by atracurium or alcuronium, and during antagonism by neostigmine. *Br. J. Anaesth.*, **58**, 1278-1284 (1985).
  - 22) Stanec, A. & Baker, T.: Prejunctional and postjunctional effects of tubocurarine and pancuronium in man. *Br. J. Anaesth.*, **56**, 607-611 (1984).
  - 23) Jones, R. M., Thompson, M. C., Pearce, A. C., Casson, W. R. & Cashman, J. N.: Some factors affecting train-of-four fade. *Br. J. Anaesth.*, **56**, 793 (1984).
  - 24) Muir, A. W., Houston, J., Green, K. L., Marshall, R. J., Bowmam, W. C. & Marshall, I. G.: Effects of a new neuromuscular blocking agent (Org 9426) in anesthetized cats and pigs and in isolated nerve-muscle preparations. *Br. J. Anaesth.*, **63**, 400-410 (1989).
  - 25) Khuenl, B. K., Castagnoli, K. P., Canfell, P. C., Caldwell, J. E., Agoston, S. & Miller, R. D.: The neuromuscular blocking effects and pharmacokinetics of ORG 9426 and ORG 9616 in the cat. *Anesthesiology*, **72**, 669-674, (1990).
  - 26) Bowman, W. C., Marshall, I. G., Gibb, A. J. & Harborne, A. J.: Feed-back control of transmitter release at the neuromuscular junction. *Trends Pharmacol. Sci.*, **9**, 16-20 (1988).
  - 27) Feldman, S.: Second thoughts on the train-of-four. *Anaesthesia*, **48**, 1-2 (1993).
  - 28) Burbring, E.: Observation on the isolated phrenic nerve diaphragm preparation of the rat. *Br. J. Pharmacol. Chemother.*, **1**, 38-61 (1946).
  - 29) Foldes, F. F.: The significance of physiological  $[Ca^{2+}]$  and  $[Mg^{2+}]$  for *in vitro* experiments on synaptic transmission. *Life Sci.*, **28**, 1585-1590 (1981).
  - 30) Suzuki, H., Kanayama, T., Nakagawa, H., Yazaki, S. & Shiratsuchi, T.: An electromyographic study of muscle relaxants in man. *Br. J. Anaesth.*, **47**, 592-599 (1975).
  - 31) Wilson, D. F.: Depression, fascilitation, and mobilization of transmitter at the rat diaphragm neuromuscular junction. *Am. J. Physiol.*, **237**, C31-37 (1979).
  - 32) Ali, H. H. & Savarese, J. J.: Stimulus frequency and dose-response curve to d-tubocurarine in man. *Anesthesiology*, **52**, 36-39 (1980).
  - 33) Hubbard, J. I.: Repetitive stimulation at the mammalian neuromuscular junction, and the mobilization of transmitter. *J. Physiol.*, **169**, 641-662 (1963).
  - 34) Bowman, W. C.: Pharmacological manipulation of prejunctional events. *In* W. C. Bowman (ed.), *Pharmacology of Neuromuscular Function*, 2nd ed., p65-99, Wright, London, 1990.
  - 35) Lee, C. & Katz, R. L.: Neuromuscular pharmacology: a clinical update and commentary. *Br. J. Anaesth.*, **52**,

173-188 (1980).

36) Hubbard, J. I. & Wilson, D. F.: Neuromuscular transmission in a mammalian preparation in the absence of blocking drugs and the effect of d-tubocurarine. *J. Physiol.*, **228**, 307-325 (1973).

37) Bowman, W. C.: Prejunctional and postjunctional cholinergic receptors at the neuromuscular junction. *Anesth. Analg.*, **59**, 935-943 (1980).

38) Gwee, M. C. & Cheah, L. S.: *In vitro* time course studies on train-of-four fade induced by hexamethonium, pancuronium and decamethonium in the rat hemidiaphragm. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **16**, 897-903 (1989).

39) Gibb, A. J. & Marshall, I. G.: Nicotinic antagonists produce differing amounts of tetanic fade in the isolated diaphragm of the rat. *Br. J. Pharmacol.*, **89**, 619-624 (1986).

40) Cheah, L. S. & Gwee, M. C.: Train-of-four fade during neuromuscular blockade induced by tubocurarine, succinylcholine or alpha-bungarotoxin in the rat isolated hemidiaphragm. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **15**, 937-943

(1988).

41) Day, N. S., Blake, G. J., Standaert, F. G. & Dretchen, K. L.: Characterization of the train-of-four response in fast and slow muscles: effect of d-tubocurarine, pancuronium, and vecuronium. *Anesthesiology*, **58**, 414-417 (1983).

42) Storella, R. J., Slomowitz, S. A. & Rosenberg, H.: Relationships between block-of-twitch and train-of-four fade in the mouse phrenic nerve-diaphragm preparation. *Can. J. Anaesth.*, **38**, 401-407 (1991).

43) Bartkowski, R. R. & Epstein, R. H.: Relationship between train-of-four ratio and first-twitch depression during neuromuscular blockade: a pharmacokinetic/dynamic explanation. *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, **18**, 335-346 (1990).

44) Shanks, C. A., Somogyi, A. A. & Triggs, E. J.: Dose-response and plasma concentration-response relationships of pancuronium in man. *Anesthesiology*, **51**, 111-118 (1979).

**Relationships between Neuromuscular Block and Train-of-four Ratio in Non-depolarizing Neuromuscular Blocking Agents** Hironori Itoh, Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, School of Medicine, Faculty of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. J. J. Med. Soc., **105**, 154—161 (1996)

**Key words** neuromuscular block, pancuronium bromide, rocuronium bromide, train-of-four ratio, vecuronium bromide

#### Abstract

Rocuronium bromide (RB), a new non-depolarizing neuromuscular blocking agent (NMBA), is expected to be in clinical use in the near future. The relationship between the degree of neuromuscular block and train-of-four ratio (TOFR) is different among various NMBAs, such as vecuronium bromide (VB) and pancuronium bromide (PB). However, the relationship of RB has rarely been reported. In addition, the underlying mechanism to cause differences in the relationship has not been clearly elucidated. In this study, the relationship of RB was examined *in vivo* and *in vitro* experiments. The *in vivo* experiments were performed using sciatic nerve-tibialis anterior muscle preparations in anesthetized rats. The train-of-four (TOF) stimulation was applied to the nerve every 20 seconds. The first and fourth twitch tension of the muscle induced by TOF stimulation (T1 and T4, respectively) and TOFR (percentage of T4 to T1) were measured. The neuromuscular block produced by NMBA was expressed as percentage of T1 to that of the control period (%T1). RB, VB, or PB was intravenously infused until %T1 decreased to a level of 5%, and then the infusion was terminated. At the moment when the %T1 recovered to 60%, the TOFR of RB group (n = 8) was 40.0% (mean), which was similar to the value of VB group (32.6%, n = 8), but was significantly different (P < 0.01) from the value of PB group (14.6%, n = 8). At the moment when the %T1 recovered to 80%, the TOFR of RB group was 60.5%, which was similar to the value of VB group (57.1%), but was significantly different (p < 0.01) from the value of PB group (27.2%). The *in vitro* experiments were performed using phrenic nerve-hemidiaphragm preparations in rats, suspended in organ baths filled with modified Krebs' solution. The same stimulation method as the *in vivo* experiments was used. RB, VB, or PB was given to the solution until %T1 decreased to 80%, and then to 60%. In the *in vitro* experiments, the TOFRs did not differ among the three groups at any %T1. From these results, it was concluded that the relationship between neuromuscular block and TOFR of RB could not be considered as the same with PB during general anesthesia. Furthermore, it was thought that the difference in TOFR among NMBAs may be due to differences in the distribution speed of the drugs within the muscle tissue.