

# Effects of Volatile Anesthetics on Neuromuscular Block Induced by Vecuronium Bromide

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: Nomura, Yoshiaki メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://doi.org/10.24517/00017875">https://doi.org/10.24517/00017875</a>

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



## 臭化ベクロニウムの筋弛緩作用に及ぼす各種吸入麻酔薬の影響

金沢大学医学部麻酔・蘇生学講座 (主任: 村上誠一教授)

野村良明

(平成3年11月5日受付)

吸入麻酔薬が、非脱分極性筋弛緩薬の作用を増強することは広く知られている。本研究では、新しい非脱分極性筋弛緩薬である臭化ベクロニウム (vecuronium bromide, VB) の筋弛緩作用に対するハロタンとエンフルランの影響について検討した。摘出したラットの横隔膜神経筋標本を、95% O<sub>2</sub>と5% CO<sub>2</sub>のキャリアガスで飽和させたクレブス液を満たした容器に固定した。横隔膜神経に、20秒毎に2Hzの4連続極大上刺激を加え、第1刺激による筋張力 (single twitch, ST) と、第1刺激によってもたらされた筋張力に対する第4刺激のそれ (T<sub>4</sub>) の比、すなわち4連比 (train-of-four ratio, TOFR, T<sub>4</sub>/ST) を測定した。対照群は95% O<sub>2</sub>と5% CO<sub>2</sub>のみを用いて飽和させ、30分後に VB を累積投与した。ハロタン群とエンフルラン群においては、それぞれ1%および2%の吸入麻酔薬を加えて飽和させ、対照群と同様の方法で VB を投与した。各々の標本から得られた用量反応曲線から、ST-ED<sub>50</sub>およびST-ED<sub>90</sub>(STを50%および90%抑制するのに要する VB の濃度) を求め、各群間で比較した。対照群のST-ED<sub>50</sub>とST-ED<sub>90</sub>の値はそれぞれ3.00±0.25 μg/ml (Mean±SD) と4.74±0.33 μg/ml であった (p<0.01)。一方、1%ハロタン群ではそれぞれ1.91±0.39 μg/ml と3.39±1.14 μg/ml (対照群の63%と72%) であり (p<0.01)、2%ハロタン群ではそれぞれ1.28±0.11 μg/ml と1.87±0.12 μg/ml (対照群の43%および39%) であった (p<0.01)。同様に、1%エンフルラン群でのST-ED<sub>50</sub>とST-ED<sub>90</sub>はそれぞれ1.49±0.19 μg/ml と2.77±0.54 μg/ml (対照群の50%および58%) であり、2%エンフルラン群においては1.06±0.11 μg/ml と1.83±0.28 μg/ml (対照群の35%と39%) であった (p<0.01)。また、対照群のTOFR-ED<sub>50</sub>とTOFR-ED<sub>90</sub>(TOFRが、それぞれ0.5と0.1になる時のVBの濃度)の値はそれぞれ2.61±0.25 μg/ml と2.01±0.38 μg/ml であったのに対し、1%ハロタン群ではそれぞれ1.64±0.18 μg/ml と2.78±0.45 μg/ml (対照群の63%と67%) であり、2%ハロタン群においては0.97±0.15 μg/ml と1.74±0.34 μg/ml (コントロール群の63%と67%) であった。同様に、1%エンフルラン群ではそれぞれ1.51±0.18 μg/ml と2.79±0.62 μg/ml (対照群の58%と68%) であり、2%エンフルラン群では1.09±0.17 μg/ml と2.01±0.38 μg/ml (対照群の42%と49%) であった。これらの結果より、ハロタンとエンフルランはいずれもVBの筋弛緩作用を増強することがわかった。さらに、STの抑制は終板への作用を反映し、TOFRの変化は神経終末への作用の結果であるというこれまでの報告から、これらの吸入麻酔薬は、神経筋接合部においては終板のみならず神経終末にも作用を及ぼすものと結論された。

---

**Key words** ハロタン, エンフルラン, 臭化ベクロニウム, 神経筋伝達

---

従来、非脱分極性筋弛緩薬は神経筋接合部の終板に存在するアセチルコリン (acetylcholine, Ach) 受容体に結合し、その作用を発揮すると考えられてきた。し

かし、詳細な研究の結果から、多くの非脱分極性筋弛緩薬は神経終末にも作用することが明らかになってきた。臭化ベクロニウム (vecuronium bromide, VB)

---

Abbreviations: Ach, acetylcholine; dTc, d-tubocurarine; MAC, minimum alveolar concentration; mepp, miniture endplate potential; ST, single twitch; TOFS, train-of-four stimulation; TOFR, train-of-four ratio; VB, vecuronium bromide

は、作用時間が比較的短く、心血管系に対する副作用の少ない新しい非脱分極性筋弛緩薬として、近年汎用されるようになってきた。なお、VBも、d-tubocurarine (dTc) などと同様に、神経終末にも作用を及ぼす筋弛緩薬の1つと考えられている<sup>12)</sup>。筋弛緩薬の神経終末への作用を確認するには、神経に高頻度刺激を加えた時の誘発筋張力の減衰現象を観察する方法がある。高頻度刺激の一種として、12秒から20秒毎に2Hzの頻度で4回連続して刺激を加える4連続刺激法 (train-of-four stimulation, TOFS) は、簡便な方法として臨床麻酔に常用されている。

一方、非脱分極性筋弛緩薬の作用に影響を及ぼす因子としては、これまで数多くのものが報告されている。その中で、ハロゲン化吸入麻酔薬は、非脱分極性筋弛緩薬の作用を濃度依存性に増強することが知られている<sup>3)-7)</sup>。吸入麻酔薬の作用部位としては、神経終末<sup>8)-10)</sup>、終板のACh受容体<sup>11)</sup>、筋小胞体からのCa<sup>2+</sup>放出の抑制と筋小胞体へのCa<sup>2+</sup>の取り込みの促進<sup>12)13)</sup>、収縮蛋白への直接作用<sup>14)</sup>などが考えられている。しかし、その全貌は明らかではない。

今回、ラットの横隔膜神経筋標本を用い、VBの筋弛緩効果に及ぼす吸入麻酔薬の影響を検討した。神経の刺激方法としては、TOFSを用い、吸入麻酔薬とし

てはハロゲン化吸入麻酔薬であるハロタンとエンフルランを用いた。

### 材料および方法

#### I. 実験材料

体重200~300gのオスのSprague-Dowley系ラットから、左右2個の横隔膜神経筋標本を作成し、流量150ml/minのキャリアガス(95% O<sub>2</sub>+5% CO<sub>2</sub>)を流入して飽和させた37°Cのクレブス液60ml中にこれを浸した。次に、それぞれの横隔膜の肋骨縁をプラスチック製のフレームに糸で固定し、横隔膜の腱移行部とトランスデューサー(FDピックアップ, TB-611T, 日本光電, 金沢)とを糸で連結した。また、神経刺激のため、鉤状の白金電極で横隔膜神経を吊して固定した(図1)。横隔膜の安静時張力は5~10gとした。

#### II. 実験方法

電気刺激の方法は、刺激持続時間0.2msecの極大上矩形波を横隔膜神経に加える間接刺激とした。刺激の種類は、20秒毎に2Hzの4連続刺激を加えるTOFSとした(図2)。測定は、第1刺激により誘発された筋張力(single twitch, ST)と、STに対する第4刺激によって誘発された筋張力(T<sub>4</sub>)の比、すなわち4連比(train-of-four ratio, TOFR, T<sub>4</sub>/ST)を求めた。なお、

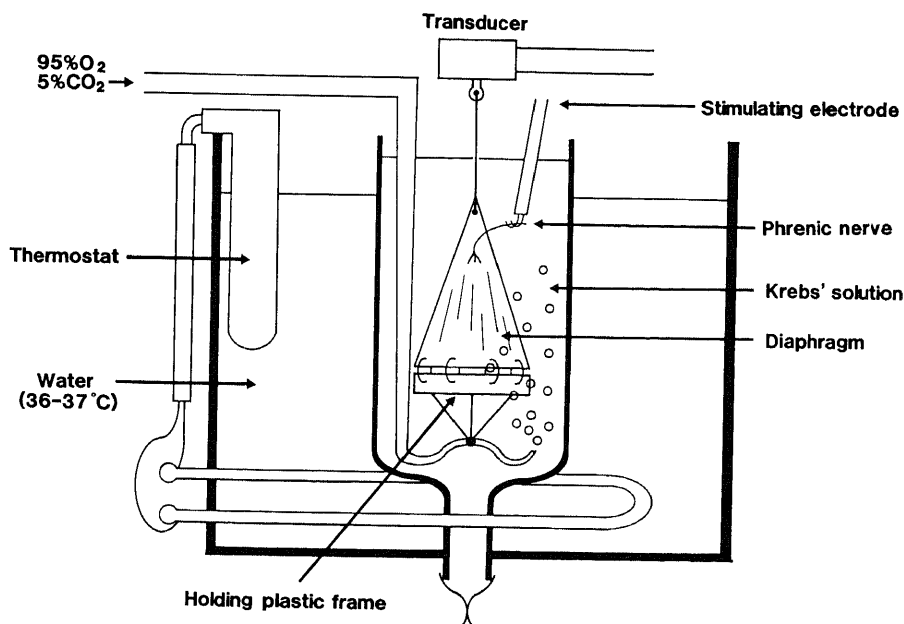


Fig. 1. Experimental setup. The isolated rat phrenic nerve-hemidiaphragm preparation was suspended in the bath filled with Krebs' solution bubbled with carrier gas (95% O<sub>2</sub>+5% CO<sub>2</sub>) and kept at 37°C by warmed water. The phrenic nerve was stimulated every 20 sec in a train-of-four stimulation pattern.

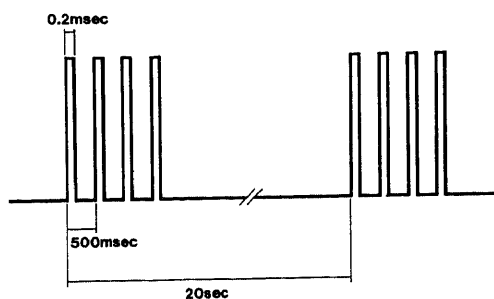


Fig. 2. Stimulation pattern. Phrenic nerve was stimulated every 20 sec with supramaximal four square wave pulses of this patterns.

刺激開始時における筋張力が 20g に満たない標本は除外した。電気刺激装置としては SEN-7103 (日本光電) を、アイソレーターには SS-102J (日本光電) を用いた。横隔膜神経の電気刺激により誘発される横隔膜の等尺性筋収縮張力は、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 PM-6300 (日本光電) で連続記録した。

### III. VB とハロタンまたはエンフルランとの相互作用

予備実験として、キャリアガスに 1% および 2% のハロタン (武田薬品, 東京) もしくはエンフルラン (ダイナボット, 大阪) を加えて灌流液に流入させても、横隔膜神経筋標本の誘発筋張力は少なくとも 3 時間は変化しないことを確認した。

実験は、対照群 (n=8), 1% ハロタン群 (n=8), 2% ハロタン群 (n=8), 1% エンフルラン群 (n=8) および 2% エンフルラン群 (n=8) の 5 群について行った。全ての実験は、標本を取り出す際に付着した血液や組織液を取り除く目的で、電気刺激の開始前に灌流液を 2 度交換した。

#### 1. 対照群

キャリアガスのみを飽和させた灌流液中に、横隔膜神経筋標本を固定した。横隔膜神経への電気刺激による横隔膜の誘発筋張力が安定した時点から、VB を 30 分毎に累積投与することで灌流液中の VB の濃度を上げ、それぞれの濃度での ST と  $T_d/ST$  を測定した。その結果から、各々の標本における用量反応曲線を求め、 $ST-ED_{50}(ST)$  を 50% 抑制するために必要な VB の濃度) と  $ST-ED_{90}(ST)$  を 90% 抑制するために必要な VB の濃度) を算出した。また、 $TOFR-ED_{50}(T_d/ST)$  が 0.5 になる時の VB の濃度) および  $TOFR-ED_{90}(T_d/ST)$  が 0.1 になる時の VB の濃度) も求めた。

#### 2. ハロタン群

灌流液にキャリアガスを飽和させた状態で神経刺激を開始し、横隔膜の誘発筋張力が安定した時点で、キャリアガスをハロタンの専用気化器である Fluotec MARK III (Cyprane, Keighley, England) を通過させて 1% または 2% のハロタンを混入し、これを灌流液中に流入させ飽和させた。ハロタンの投与開始後 30 分を経過した時点で、VB の累積投与を開始し、測定結果より用量反応曲線と  $ST-ED_{50}$ ,  $ST-ED_{90}$ ,  $TOFR-ED_{50}$  および  $TOFR-ED_{90}$  を求めた。

#### 3. エンフルラン群

ハロタン群と同様の時点で、エンフルランの専用気化器である Enflurtec (Cyprane) を用い、1% または 2% のエンフルランで灌流液を飽和させたのち、VB を累積投与した。測定結果より、対照群やハロタン群と同様の項目を求めた。

#### IV. 灌流液の組成

灌流液として用いたクレス液の組成を以下に示す。

NaCl:	118mEq/l
KCl:	3.3mEq/l
MgSO <sub>4</sub> :	0.9mEq/l
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> :	1.1mEq/l
Glucose:	11.1mEq/l
NaHCO <sub>3</sub> :	24.9mEq/l
CaCl <sub>2</sub> :	2.5mEq/l

#### V. 吸入麻酔薬の濃度

ハロタンおよびエンフルランの濃度は、麻酔ガスモニター (Engström Emma, Stockholm, Sweden) を用いて確認した。さらに、灌流液中の吸入麻酔薬が飽和状態であることを確認するために、ガスクロマトグラフィー GC-6AM (島津製作所, 東京) を用いて測定を行った。すなわち、気化器を通過した直後の 5  $\mu$ l のキャリアガスに含まれる吸入麻酔薬の量と、灌流液を通過した後のその量とを比較し、同じ量であれば灌流液は飽和状態であるとした。ガスクロマトグラフィーの測定条件を表 1 に示す。

#### VI. 灌流液の pH および PCO<sub>2</sub>

すべての実験において、筋弛緩薬投与直前と実験終了時に自動ガスアナライザー ABL-2 (Radiometer, Copenhagen, Denmark) を用いて灌流液の pH および PCO<sub>2</sub> を測定した。

#### VII. 統計学的処理

各標本における用量反応曲線は、最小 2 乗法により求めた。 $ST-ED_{50}$ ,  $ST-ED_{90}$ ,  $TOFR-ED_{50}$  および  $TOFR-ED_{90}$  の、各群内での比較と群間比較には分散分析を行ったうえで、Scheffe 法による多重比較テスト

行った。灌流液の pH および  $PCO_2$  の比較のなかで、VB 投与直前の値と終了時の値との比較には対応のある t 検定を用い、群間比較には対応のない t 検定を用いた。いずれも、 $p < 0.05$  にて有意差ありとした。

成 績

対照群と 2% エンフルラン群の代表的な実験記録を図 3 に示した。対照群においては、ほとんどの標本で 2.0  $\mu\text{g/ml}$  の VB の濃度から ST および TOFR の低下が起こり始め、5.0~6.0  $\mu\text{g/ml}$  に達すると誘発筋張力は消失した。これに対し、2% エンフルランを流入させた標本では、灌流液中の VB の濃度が 0.5~1.0  $\mu\text{g/ml}$  の時点で誘発筋張力に変化が起こり始め、2.5  $\mu\text{g/ml}$  前後で誘発筋張力は消失した。なお、2% ハロタン群の記録は示さなかったが、2% エンフルラン群とほぼ同様の VB の濃度で誘発筋張力の抑制開始およ

Table 1. Condition of gas chromatography for measurement of halothane and enflurane

model	: Shimazu GC-6AM
carrier gas	: $N_2$
flow rate	: 30ml/min
detector	: F. I. D.
	$H_2$ 1kg/cm <sup>2</sup>
	Air 1kg/cm <sup>2</sup>
injection temp.	: 150°C
column temp.	: 70°C
detector temp.	: 150°C
column	: Chromosorb W (60-80 mesh)
	coated with 5% SE-30
	column length 1.5m
	I.D. 3mm
sample volume	: 5 $\mu$ l

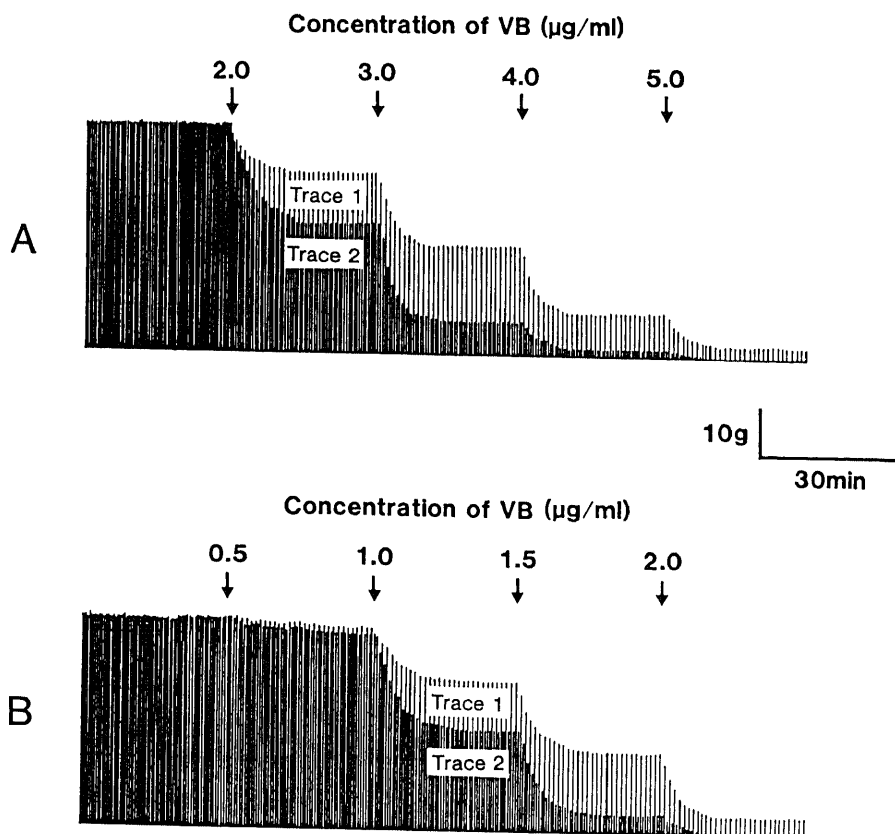


Fig. 3. Representative recordings from two experiments. A, Only carrier gas (95%  $O_2$ +5%  $CO_2$ ) was bubbled for 30min, and VB was added to the bath using cumulative dose method. B, 2% enflurane was added in the carrier gas which was bubbled into the bath through the vaporizer. Trace 1 and trace 2 represent ST (single twitch, height of the first twitch in each train) and T (height of the fourth twitch in each train) in A and B.

び消失が見られた。

I. ST を指標としたときの吸入麻酔薬の影響 (表 2)

1. ハロタンの影響

対照群における ST-ED<sub>50</sub> と ST-ED<sub>90</sub> は、それぞれ 3.00±0.25 μg/ml と 4.74±0.33 μg/ml であった。灌流液に 1% のハロタンを加えると、これらの値はそれぞれ 1.91±0.39 と 3.39±1.14 μg/ml になり、いずれも有意に減少した (p<0.01)。さらに、2% ハロタン群においては、それぞれ 1.28±0.11 と 1.87±0.12 μg/ml であり、ハロタンは濃度依存性に VB の効果を有意に増強した (p<0.01)。

2. エンフルランの影響

灌流液に 1% エンフルランを加えると、ST-ED<sub>50</sub> と ST-ED<sub>90</sub> はそれぞれ 1.49±0.19 と 2.77±0.54 μg/ml になった。これらは対照群に比べると有意な低下であ

る (p<0.01)。2% エンフルラン群では、それぞれ 1.06±0.11 と 1.83±0.28 μg/ml であった。エンフルランも、ハロタンと同様に濃度依存性に VB の筋弛緩作用を増強した (p<0.01)。

3. ハロタンとエンフルランとの比較

同じ濃度のハロタンとエンフルランの間には、有意差がなかった。

II. TOFR を指標としたときの吸入麻酔薬の影響 (表 3)

1. ハロタンの影響

対照群において、TOFR-ED<sub>50</sub> および TOFR-ED<sub>90</sub> の値はそれぞれ 2.61±0.25 μg/ml と 4.12±0.37 μg/ml であったのに対し、1% ハロタン群では 1.64±0.18 μg/ml と 2.78±0.45 μg/ml であり、いずれも有意に低値となった (p<0.01)。2% ハロタン群においても同様に、それぞれ 0.97±0.15 μg/ml と 1.74±0.3

Table 2. The effects of different concentrations of halotane and enflurane on ST-ED<sub>50</sub> and ST-ED<sub>90</sub> (μg/ml)

	ST-ED <sub>50</sub>	ST-ED <sub>90</sub>
control	3.00±0.25	4.74±0.33
halothane		
1 per cent (n=8)	1.91±0.39*	3.39±1.14*
2 per cent (n=8)	1.28±0.11**	1.87±0.12**
enflurane		
1 per cent (n=8)	1.49±0.19*	2.77±0.54*
2 per cent (n=8)	1.06±0.11**	1.83±0.28**

Values are means±SD. n means number of preparations.

\* p<0.01 compared with control value. (ANOVA)

+ p<0.01 compared with the value of 1 per cent group. (ANOVA)

Table 3. The effects of different concentrations of halothane and enflurane on TOFR-ED<sub>50</sub> and TOFR-ED<sub>90</sub> (μg/ml)

	TOFR-ED <sub>50</sub>	TOFR-ED <sub>90</sub>
control	2.61±0.25	4.12±0.37
halothane		
1 per cent (n=8)	1.64±0.18*	2.78±0.45*
1 per cent (n=8)	0.97±0.15**	1.74±0.34**
enflurane		
1 per cent (n=8)	1.51±0.18*	2.79±0.62*
2 per cent (n=8)	1.09±0.17**	2.01±0.38**

Values are means±SD. n means number of preparations.

\* p<0.01 compared with control value. (ANOVA)

+ p<0.01 compared with the value of 1 per cent group. (ANOVA)

4  $\mu$ g/ml であり、対照群に比べ有意に低値であり ( $p < 0.01$ )、かつ、濃度依存性に TOFR が低下した。

2. エンフルランの影響

対照群において、TOFR-ED<sub>50</sub>および TOFR-ED<sub>90</sub>の値はそれぞれ 2.61  $\pm$  0.25  $\mu$ g/ml と 4.12  $\pm$  0.37  $\mu$ g/ml であったのに対し、1%エンフルラン群においては 1.51  $\pm$  0.18  $\mu$ g/ml と 2.79  $\pm$  0.62  $\mu$ g/ml であり、いずれも有意に低値となった ( $p < 0.01$ )。2%エンフルラン群においても同様に、それぞれ 1.09  $\pm$  0.17  $\mu$ g/

ml と 2.01  $\pm$  0.38  $\mu$ g/ml であり、対照群に比べ有意に低値を示すとともに、濃度依存性に TOFR が低下した。

3. ハロタンとエンフルランとの比較

同じ濃度では、ハロタンとエンフルランとの間には有意差がみられなかった。

III. 灌流液中の吸入麻酔薬の濃度

図4および図5では、Aは気化器通過直後の5  $\mu$ lのキャリアガスに含まれる吸入麻酔薬の量を示しており、Bは吸入麻酔薬を灌流液中に投与を開始し、その後2.5分毎に採取した灌流液通過後の5  $\mu$ lのキャリアガ

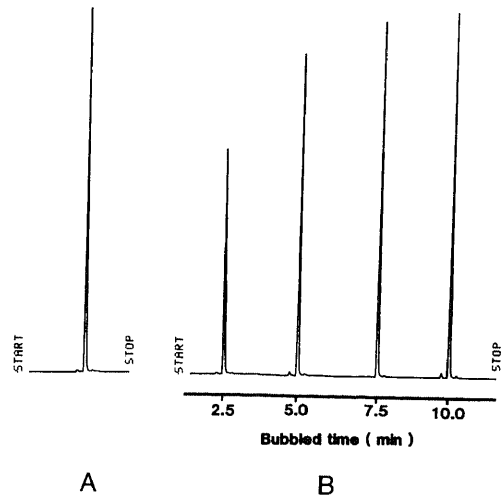
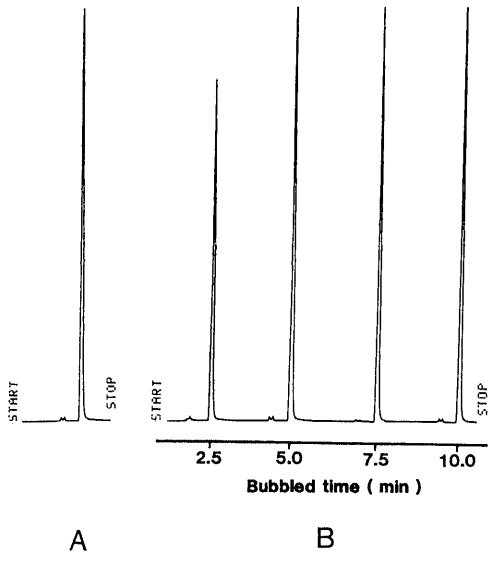


Fig. 4. Gas chromatogram of 1% halothane. A, peak of 1% halothane in carrier gas collected after passing through the vaporizer. B, peaks of 1% halothane in carrier gas collected after bubbling through the bath.

Fig. 5. Gas chromatogram of 1% enflurane. A, peak of 1% enflurane in carrier gas, collected after passing through the vaporizer. B, peaks of 1% enflurane in carrier gas, collected after bubbling through the bath.

Table 4. pH and PCO<sub>2</sub> in Krebs' solution

	pH		PCO <sub>2</sub> (mmHg)	
	pre	post	pre	post
control	7.47 $\pm$ 0.04	7.46 $\pm$ 0.04	34.6 $\pm$ 2.2	34.6 $\pm$ 2.0
halothane				
1 per cent (n=8)	7.47 $\pm$ 0.03	7.47 $\pm$ 0.02	34.4 $\pm$ 2.5	34.5 $\pm$ 1.4
2 per cent (n=8)	7.47 $\pm$ 0.01	7.46 $\pm$ 0.02	34.5 $\pm$ 0.8	34.4 $\pm$ 1.3
enflurane				
1 per cent (n=8)	7.49 $\pm$ 0.06	7.46 $\pm$ 0.02	33.7 $\pm$ 3.4	33.2 $\pm$ 2.2
2 per cent (n=8)	7.45 $\pm$ 0.03	7.44 $\pm$ 0.03	36.3 $\pm$ 0.8	36.9 $\pm$ 2.0

Values are means  $\pm$  SD. n means number of preparations.

pre = pre-experiment. post = post-experiment.

There are no significant differences between pre- and post-experimental values in control and both anesthetic preparations.

スに含まれる吸入麻酔薬の量を示している(図4, 図5). その結果, 図4に示すように, 1%ハロタンでは投与開始の約5分後に灌流液中のハロタンは飽和状態になった. また, 図5にみられるように, 1%エンフルランでは約10分後に飽和状態になった. 図には示さないが, 2%ハロタンおよび2%エンフルランも投与開始12.5分以内にそれぞれ飽和状態になった.

#### IV. 灌流液の pH および $PCO_2$ (表4)

VB を投与する直前と実験の終了時における灌流液の pH および  $PCO_2$  を各標本毎に測定した. 各群での実験前, 後の値には有意差がなく, 全ての群間にも有意差はなかった.

### 考 察

神経刺激によりもたらされる神経終末の脱分極とこれにともなう伝達物質の放出, および終板の脱分極による終板電位上昇が周辺の筋膜を電気的に刺激して発火させ, これによって発性する局所電流が筋膜全体に伝播されるという一連の連関は, 2~3msec で回復する. しかし, 連続刺激を行った場合, 刺激間隔が400msec 以下では, 先行刺激が後発刺激による終板電位に影響を及ぼす可能性がある<sup>15-17</sup>. さらに, 非脱分極性筋弛緩薬が作用している時には, 1回の神経刺激のあと4~5秒も伝達物質放出の減少が続くとされている<sup>10,17</sup>.

したがって, ST を測定する場合は, 少なくとも5秒以上, 通常は10秒に1回の刺激頻度で測定を行わないと, 先行刺激による影響が残存している可能性がある<sup>10</sup>. 今回の研究では, 刺激方法として20秒毎のTOFSを用いたため, この問題は関与しないものと考えてよい. 刺激方法として用いたTOFSは, 臨床で汎用されている刺激方法である. その理由は, 2Hzの頻度で連続刺激を加えた場合には, 振幅が安定していること, 低頻度のため筋収縮反応を正確にとらえることができること, 特別な記録装置なしでもある程度, 減衰の有無を観察できること, さらに筋弛緩薬投与前の誘発筋張力を測定していなくても筋弛緩の程度を随時, 判断できる<sup>10,19</sup>ことなどである. 今回, この刺激方法を用いたもう1つの理由は, STの抑制は薬物の終板への作用を反映し, TOFRは薬物の神経終末への影響を反映しているとするBowman<sup>20</sup>やStandaert<sup>21</sup>の説を参考にして, 吸入麻酔薬の神経終末への影響を観察するためでもある.

吸入麻酔薬の神経筋接合部に及ぼす影響を検討した報告は多く, 影響を及ぼす作用部位としては, 神経終末<sup>8-10</sup>, 終板のAch受容体<sup>11</sup>, 筋小胞体<sup>10,11</sup>および収縮

蛋白<sup>12</sup>までが含まれている. このうち, 神経終末および終板のAch受容体に対する作用を研究する方法として, 細胞内微小電極法がある. この方法を用いることにより, 静止状態の筋肉においても0.5~1.0mV程度の電位変化があることを終板に挿入した微小電極で観察することができる. これを微小終板電位 (miniature endplate potential, mepp) といい, 哺乳類においては1Hz程度の頻度で出現する. 除神経により消失することから, meppは神経終末から自発的に放出される微量のAchによる終板電位の変化とされている. 薬物などの作用で, 神経終末からのAchの放出が減少した場合はmeppの頻度も減少するが, 終板へ薬物の作用が及んだ時にはmeppは振幅は減少するが頻度は影響されない. 従って, 吸入麻酔薬の投与により, meppがどのように変化するかを観察することで, 神経終末への影響と終板への影響とを区別してとらえることができる. Gissenら<sup>8</sup>は, カエルの坐骨神経縫工筋標本を用いて, ハロタンがmeppに及ぼす影響を観察した. その結果, 2%ハロタンはmeppの振幅を有意に減少させたが, 頻度には影響を及ぼさなかった. これより, ハロタンの主な作用部位は, 終板のAch受容体であろうと報告している. Kennedyら<sup>10,11</sup>は, ラットの横隔膜神経筋標本を用いて, meppに対する各種の吸入麻酔薬の影響を観察している. それによると, エーテル構造をもつエンフルラン, エーテルあるいはメトキシフルランは終板への作用が主なものであり, 非エーテル型のハロタンやクロロホルムは終板のみならず神経終末にも作用すると報告している. 今回の研究では, ハロタンとエンフルランのいずれの吸入麻酔薬も, VBの神経終末に対する作用を増強する効果をもっていることが明らかにされた. しかし, ハロタン群とエンフルラン群との間に有意差は見られなかった. この原因としては, Kennedyらが用いたハロタンとエンフルランの濃度が, それぞれ3.5%あるいは6.0%と, 本研究に比べてはるかに高濃度であり, 同じ濃度での比較がなされていないことに起因すると考えられる.

非脱分極性筋弛緩薬を投与し, 高頻度刺激を神経に加えた際にみられる筋張力の減衰は, 神経終末から放出されるAchの量の減少によるものである. Achの放出量が減少する原因について, Standaertら<sup>21</sup>は非脱分極性筋弛緩薬が神経終末のナトリウム ( $Na^+$ ) チャンネルの機能を抑制するためであろうと報告している. すなわち, 神経終末への  $Na^+$  の流入が抑制されることにより, Achの再合成に必要なコリンの神経終末への取り込みが抑制され, Achの再合成が阻止される



ため、放出量が減少するのであろうと述べている。吸入麻酔薬も、 $\text{Na}^+$ チャンネルを抑制することが示唆されており<sup>20</sup>、本研究において、吸入麻酔薬を加えることで TOFR が有意に小さくなった原因としては、吸入麻酔薬による  $\text{Na}^+$ チャンネルの抑制が考えられる。

吸入麻酔薬はそれ自体が筋弛緩作用もたらすこと、あるいは筋弛緩薬の作用を修飾することは早くから知られていた。摘出標本を用いた実験<sup>20)</sup>では、1 MAC (30分間麻酔薬を吸入させて、50%のヒトまたは動物が疼痛刺激に対して反応を示さなくなる最小肺胞濃度、minimum alveolar concentration) のハロタンは、dTc の ST-ED<sub>50</sub> を20~33%減少させ、1 MAC のエンフルランは約70%減少させたと報告されている。本実験では、吸入麻酔薬の使用濃度の基準として MAC ではなくパーセントを用いたため、これらの成績と単純に比較することができない。しかし、本実験で用いた1%のハロタンは1.3 MAC に相当し、この濃度での ST-ED<sub>50</sub> はコントロール群のそれにより36%減少した。また、1.2 MAC に相当する2%エンフルランにおいては65%減少した。この結果は、これまでの報告とほぼ一致していると考えられる。

筋膜全体に伝播された興奮は、横行小管系を介して隣接する筋小胞体に伝わり、これがひき金となって筋小胞体の終末槽に貯蔵されているカルシウムイオン ( $\text{Ca}^{2+}$ ) が放出される。細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度の増大に伴って、トロポニン-トロポミオン複合体のトロポニンと  $\text{Ca}^{2+}$  が結合し、筋収縮が開始される。放出された  $\text{Ca}^{2+}$  は、 $\text{Ca}^{2+}$  ポンプによって再び筋小胞体に取り込まれ、筋は弛緩する。これらの過程において、ハロタンとエンフルランが筋弛緩効果を発揮する部位としては、筋小胞体における  $\text{Ca}^{2+}$  の放出および取り込みの過程と考えられている。Rosenberg<sup>12)</sup> は、高濃度のハロタンは筋小胞体から放出される  $\text{Ca}^{2+}$  の量を減少させ、筋張力が低下すると報告した。エンフルランの影響をみた Nelson ら<sup>13)</sup> の報告は、高濃度のエンフルランでは  $\text{Ca}^{2+}$  の取り込みが促進されることを示している。本実験では、筋を直接刺激したときの吸入麻酔薬の影響について検討していないため詳細は不明であるが、予備実験として行った1~2%のハロタンやエンフルランのみの投与において、筋張力に変化が見られなかったことから、1~2%の吸入麻酔薬では筋の興奮-収縮連関への影響は少ないものと考えられる。

本実験において、筋弛緩薬および吸入麻酔薬以外で神経筋伝達に影響を及ぼす可能性のある因子としては、横隔膜神経筋標本の温度および灌流液の pH と  $\text{PCO}_2$  が考えられる。低温が神経筋伝達に影響を及ぼ

す機序としては、神経終末での Ach の合成や遊離、Ach 受容体の Ach に対する感受性、筋弛緩薬の Ach 受容体に対する親和性などへの影響が考えられている。しかし、これまでの低温の影響に関する研究報告をみると、実験動物の種類、生体実験か摘出標本による実験かの差、あるいは電解質成分や設定温度の違いが関与しており、低温そのものの作用機序については定説が見当たらない<sup>20-22)</sup>。また、これらの報告は、いずれも ST を指標にして検討されたものであり、TOFR に及ぼす影響に関する報告は見られない。本研究においては、サーモスタット付きの恒温槽を用いることで灌流液の温度を36~37°Cという狭い範囲に維持することができた。従って、温度の違いによる影響はないと考えられる。一方、動脈血の pH や  $\text{PCO}_2$  の変化が筋弛緩薬の作用に及ぼす影響については古くから報告がみられる。Kalow<sup>26)</sup> は、蛙の腹直筋標本を用い、HCl および NaOH を用いて灌流液中の pH を6.7から8.7まで変化させたところ、dTc の作用はアシドーシスでは増強され、アルカローシスでは減弱したと報告している。一方、Hughes<sup>27)</sup> は、猫を用いた生体実験で、呼吸性アシドーシスでは dTc の作用は減弱されると報告している。VB を用いた報告は多くないが、Funk ら<sup>28)</sup> は、猫で、呼吸性および代謝性に pH を6.9から7.7まで変化させて検討している。その結果、呼吸性、代謝性の如何をとわず、アシドーシスでは VB の作用が増強され、アルカローシスでは作用を減弱されたと報告している。その機序として、アシドーシスでは VB が代謝されにくく安定であり、アルカローシスにおいてはアルカリ加水分解による VB の代謝率が上昇するためではないかとしている。これらの実験における pH および  $\text{PCO}_2$  は、正常値から大きくかけ離れた値であるのに対し、本実験における pH は7.39から7.51まで、 $\text{PCO}_2$  の値は30.5 mmHg から37.5 mmHg までであり、いずれも狭い範囲の変化にとどまっていた。従って、今回の実験結果に pH および  $\text{PCO}_2$  が大きい影響を及ぼしているとは考えられない。

最後に、吸入麻酔薬はこのように多くの部位において作用を発揮している。今回の結果は、これらの数多くの作用を総括的に評価した結果である。本研究は、臨床麻酔においてこれらの吸入麻酔薬を用いたときには、筋弛緩薬の使用量に配慮すべきあることを強く示唆している。

## 結 論

1. ST を指標としたとき、ハロタンとエンフルランは VB の筋弛緩作用を濃度依存性に抑制した。

2. TOFR を指標としたとき、これらの吸入麻酔薬は TOFR の減衰率を濃度依存性に上昇させた。

3. ハロタンとエンフルランとを比較すると、同じ濃度では VB の筋弛緩作用に及ぼす影響に有意差がなかった。

以上より、神経筋接合部において、ハロタンとエンフルランは神経終末にも終板にも濃度依存性に作用して、VB の筋弛緩作用を増強すると結論する。

### 謝 辞

稿を終えるにあたり、終始御懇篤な御指導と御校閲を賜った恩師村上誠一教授に深甚の謝意を表します。また、御指導いただいた山本健講師、実験に御協力いただいた教室員の皆様に深謝いたします。

### 文 献

- 1) **Standaert, F. G.**: The action of d-tubocurarine on the motor nerve terminal. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **143**, 181-186 (1964).
- 2) **Baker, T., Aguero, A., Stanec, A. & Lowndes, H. E.**: Prejunctional effects of vecuronium in the cat. *Anesthesiology*, **65**, 480-484 (1986).
- 3) **Miller, R. D., Way, W. L., Dolan, W. M., Stevens, W. C. & Egar, E. I.**: The dependence of pancuronium- and d-tubocurarine-induced neuromuscular blockades on alveolar concentrations of halothane and forane. *Anesthesiology*, **37**, 573-581 (1972).
- 4) **Engbaek, J., Ordning, H. & Viby-Mogensen, J.**: Neuromuscular blocking effects of vecuronium and pancuronium during halothane anesthesia. *Br. J. Anaesth.*, **55**, 497-500 (1983).
- 5) **Vitez, T. S., Miller, R. D., Eger, E. I., Nyhuis, L. S. V. & Way, W. L.**: Comparison in vitro of isoflurane and halothane potentiation of d-tubocurarine and succinylcholine neuromuscular blockades. *Anesthesiology*, **41**, 53-56 (1974).
- 6) **Waud, B. E.**: Decrease in dose requirement of d-tubocurarine by volatile anesthetics. *Anesthesiology*, **51**, 298-302 (1979).
- 7) **McIndewar, I. C. & Marshall, R. J.**: Interactions between the neuromuscular blocking drug Org NC 45 and some anaesthetic, analgesic and antimicrobial agents. *Br. J. Anaesth.*, **53**, 785-792 (1981).
- 8) **Gissen, A. J., Karis, J. H. & Nastuk, W. L.**: Effect of halothane on neuromuscular transmission. *J. A. M. A.*, **197**, 770-774 (1966).
- 9) **Kennedy, R. & Galindo, A.**: Neuromuscular transmission in a mammalian preparation during exposure to enflurane. *Anesthesiology*, **42**, 432-442 (1975).
- 10) **Kennedy, R. D. & Galindo, A. D.**: Comparative site of action of various anesthetic agents at the mammalian myoneural junction. *Br. J. Anaesth.*, **47**, 533-540 (1975).
- 11) **Young, A. P. & Sigman, D. S.**: Allosteric effects of volatile anesthetics on the membrane bound acetylcholine receptor protein. *Mol. Pharmacol.*, **20**, 498-505 (1988).
- 12) **Rosenberg, H.**: Sites and mechanisms of action of halothane on skeletal muscle function in vitro. *Anesthesiology*, **50**, 331-335 (1979).
- 13) **Nelson, T. E. & Sweo, T.**:  $Ca^{2+}$  uptake and  $Ca^{2+}$  release by skeletal muscle sarcoplasmic reticulum. *Anesthesiology*, **69**, 571-577 (1988).
- 14) **宮城島俊雄**: エンフルレンの骨格筋収縮機構に及ぼす影響 - 1. 収縮タンパク系への影響 - . 麻酔, **32**, 729-736 (1984).
- 15) **Hubbard, J. I.**: Repetitive stimulation at the mammalian neuromuscular junction, and the mobilization of transmitter. *J. Physiol.*, **169**, 641-662 (1963).
- 16) **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).
- 17) **Wilson, D. F.**: Depression, facilitation, and mobilization of transmitter at the rat diaphragm neuromuscular junction. *Am. J. Physiol.*, **237**, C31-37 (1979).
- 18) **Ali, H. H., Utting, J. E. & Gray, T. C.**: Quantitative assessment of residual antidepolarizing block (Part I). *Br. J. Anaesth.*, **43**, 473-477 (1971).
- 19) **Ali, H. H., Utting, J. E. & Gray, T. C.**: Quantitative assessment of residual antidepolarizing block (Part II). *Br. J. Anaesth.*, **43**, 478-485 (1971).
- 20) **Bowman, W. C.**: Prejunctional and postjunctional cholinergic receptors at the neuromuscular junction. *Anesth. Analg.*, **59**, 935-943 (1980).
- 21) **Standaert, F. G.**: Release of transmitter at the neuromuscular junction. *Br. J. Anaesth.*, **54**, 115-130 (1982).



63% and 67% of the control group ( $p < 0.01$ ), and those of the 2% halothane group to 37% and 43% ( $p < 0.01$ ). Likewise, the TOFR-ED<sub>50</sub> and TOFR-ED<sub>90</sub> of the 1% enflurane group were 58% and 68% of the control group ( $p < 0.01$ ), and those of the 2% enflurane group 42% and 49% ( $p < 0.01$ ). The results indicate that halothane and enflurane enhance the neuromuscular block induced by VB, and furthermore, suggest that the effects of volatile anesthetics might be mediated by both pre- and post-synaptic inhibition.