

# 臭化パンクロニウムの筋弛緩作用に対する各種吸入麻酔薬の増強効果

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード: isoflurane, sevoflurane, pancuronium bromide, end-plate 作成者: 塗谷, 栄治, Nuriya, Eiji メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://doi.org/10.24517/00017877">https://doi.org/10.24517/00017877</a>

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



## 臭化パンクロニウムの筋弛緩作用に対する 各種吸入麻酔薬の増強効果

金沢大学医学部麻酔・蘇生学講座 (主任: 村上誠一教授)

塗 谷 栄 治

(平成3年11月6日受付)

吸入麻酔薬であるイソフルレンとセボフルレンが非脱分極性筋弛緩薬である臭化パンクロニウム (pancuronium bromide, PB) の筋弛緩作用に及ぼす影響について実験的に検討した。摘出した Sprague-Dawley 系ラットの横隔膜神経筋標本を、95% O<sub>2</sub>と5% CO<sub>2</sub>のキャリアーガスで飽和させた修正クレス液の中に固定した。電気刺激装置を用いて、横隔膜神経に刺激幅0.2msec、刺激頻度2Hzの4連続極大上刺激を12sec毎に加えた。4回連続刺激時の1番目の単収縮反応の高さ (single twitch tension, ST) および1番目と4番目の単収縮の高さの比、4連反応比 (train-of-four ratio, TOFR) を連続観察した。キャリアーガスに吸入麻酔薬を加えない群 (コントロール群, n=8)、イソフルレンを加えた群 (イソフルレン群, n=24) およびセボフルレンを加えた群 (セボフルレン群, n=24) の3群に分けた。吸入麻酔薬を加えた群は、0.5最小肺泡内濃度 (minimum alveolar concentration, MAC), 1.0 MAC および1.5MAC の各濃度についてさらに3群に分けた。各標本について PB の累積投与を行ない、得られた用量反応曲線より ST を50%および90%抑制する PB の濃度である ST-ED<sub>50</sub> および ST-ED<sub>90</sub> を求めた。同様にして、TOFR を50%および90%抑制する PB の濃度である TOFR-ED<sub>50</sub> および TOFR-ED<sub>90</sub> を求めた。その結果、ST-ED<sub>50</sub> はコントロール群で  $2.78 \pm 0.09 \mu\text{M}$  (mean  $\pm$  SD) であり、0.5MAC, 1.0MAC, および1.5MAC のイソフルレン群ではそれぞれコントロール群の68%, 45% および33%であった。0.5MAC, 1.0MAC および1.5MAC セボフルレン群ではそれぞれ73%, 52% および39%であった。いずれの吸入麻酔薬も、濃度依存性に ST-ED<sub>50</sub> を低下させた ( $P < 0.01$ ) が、1.0 MAC および1.5MAC では、イソフルレンが有意に低い値を示した。ST-ED<sub>50</sub> においても同様の結果が示された。TOFR-ED<sub>50</sub> は、コントロール群で  $2.20 \pm 0.09 \mu\text{M}$ , 0.5MAC, 1.0MAC および1.5MAC イソフルレン群でそれぞれコントロール群の76%, 56% および41%であった。0.5MAC, 1.0MAC および1.5MAC セボフルレン群ではそれぞれコントロール群の84%, 58% および45%であった。TOFR-ED<sub>90</sub> も同様の結果を示し、TOFR についても2つの吸入麻酔薬は濃度依存性に有意に低下させた ( $p < 0.01$ )。また、すべての標本で ST と TOFR の抑制度の回帰直線を求め比較した。その結果、回帰直線は吸入麻酔薬を加えることにより右方向へ平行移動し、ST のほうが強く抑制されることが示された。以上の結果よりイソフルレンとセボフルレンは PB の筋弛緩作用を濃度依存性に増強し、その作用はイソフルレンの方が強いことが示された。また、吸入麻酔薬は、神経終末および終板のいずれにも作用するが、終板を含めた筋膜側に対する作用がより強いものと考えられた。

---

**Key words** isoflurane, sevoflurane, pancuronium bromide, end-plate

---

Abbreviations: AchR, acetylcholine receptor; MAC, minimum alveolar concentration; mepp, miniature end-plate potential; PB, pancuronium bromide; PTP, post-tetanic potentiation; ST, single twitch tension; ST-ED<sub>50</sub>, concentration of PB on 50% depression of

各種ハロゲン化吸入麻酔薬が、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はよく知られている<sup>11-13)</sup>。その作用増強の機序については、中枢神経系の抑制<sup>14)</sup>、神経終末や終板への直接作用<sup>15)</sup>、血流の変化にともなう神経筋接合部への分布の偏位<sup>16)</sup>など多くのものが挙げられている。

最近、我が国では新しいハロゲン化吸入麻酔薬としてイソフルレンおよびセボフルレンが臨床応用されはじめた。いずれも、吸入麻酔薬として優れた特性を備えており、今後頻用されていくものと考えられる。他のハロゲン化吸入麻酔薬と同様、この2剤も非脱分極性筋弛緩薬の作用を増強および延長することは、臨床的に知られている。しかし、イソフルレンと非脱分極性筋弛緩薬との相互作用の報告は比較的多いが、セボフルレンについては、未だ報告は非常に少ない。

筋弛緩薬の神経筋接合部の作用の指標として、低頻度連続刺激の一つである4連反応比 (train-of-four ratio, TOFR) が比較的鋭敏な方法<sup>17)</sup>とされ、またベッドサイドでも行なうことができる簡便な方法として採用されている。さらに TOFR は、単収縮反応 (single twitch tension, ST) も同時に測定できるという点でも有用である。

今回、ラットの横隔膜神経筋標本を用い、この2つの吸入麻酔薬が代表的な非脱分極性筋弛緩薬である臭化パンクロニウム (pancuronium bromide, PB) の筋弛緩作用に及ぼす影響について、ST ならびに TOFR の抑制度を指標に検討した。

## 材料および方法

### I. 実験材料 (図1)

体重 250~350g のオスの Sprague-Dawley 系ラットより左右2個の横隔膜神経標本を作成し、これを95% O<sub>2</sub>と5% CO<sub>2</sub>の混合ガスを毎分150mlの流量で飽和させた37°Cの修正クレブス液<sup>18)</sup>100ml中に浸した。次に、それぞれの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トランスデューサー TB-611T (日本光電、東京)とを糸で連結した。横隔膜神経は、神経刺激用に輪状に作られた白金電極の中を通して固定した。横隔膜の安静時張力は5~10gとした。灌流液として用いた修正クレブス液の組成は<sup>19)</sup> NaCl 113.0, KCl 4.7, CaCl<sub>2</sub> 1.4, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2, MgSO<sub>4</sub> 0.9, NaHCO<sub>3</sub> 25.0, ブドウ糖

1.5mM である。

### II. 実験方法

電気刺激装置は SEN-7103 (日本光電) およびアイソレータ SS302J (日本光電) を用い、横隔膜神経に対して12秒毎に刺激持続時間0.2msecの極大上矩形波電流を刺激頻度2Hzで4回連続して加えた。この刺激によって得られる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 PM-6300 (日本光電) を用いて連続記録した。なお、筋弛緩薬投与前の張力が20gに満たない標本は対象から除外した。筋弛緩薬投与前の張力を Tc とし、4回連続刺激の1番目の単収縮反応の高さを T1 とし、これより ST 抑制度  $(Tc - T1) / Tc \times 100$  を求めた。また、T1 と4番目の単収縮の高さ T4 より TOFR 抑制度  $(T1 - T4) / T1 \times 100$  を求めた。

### III. PB とイソフルレンおよびセボフルレンとの相互作用

#### 1. 予備実験

予備実験として、95% O<sub>2</sub>と5% CO<sub>2</sub>のキャリアガスのみを飽和させた灌流液中での4標本について誘発筋張力を3時間記録した。イソフルレン (ダイナボット、東京) およびセボフルレン (小玉、東京) の0.5最小

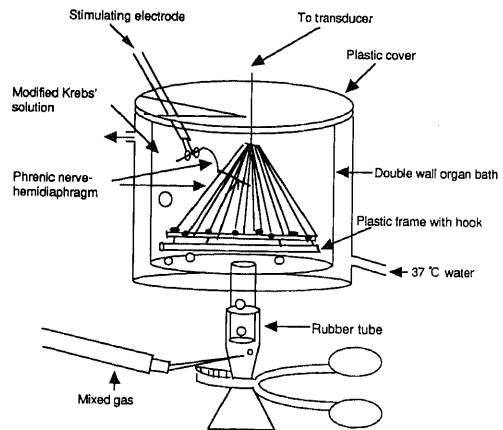


Fig. 1. Experimental setup. A phrenic nerve-hemidiaphragm preparation of rat was suspended in double walled glass organ bath filled with modified Krebs' solution. The solution was kept at 37°C by circulating warmed water from a thermally controlled water bath and bubbled with a mixture of 95% O<sub>2</sub> and 5% CO<sub>2</sub> through a needle at the bottom of the bath.

ST; ST-ED<sub>90</sub>, concentration of PB on 90% depression of ST; TOFR, train-of-four ratio; TOFR-ED<sub>50</sub>, concentration of PB on 50% depression of TOFR; TOFR-ED<sub>90</sub>, concentration of PB on 90% depression of TOFR; VB, vecuronium bromide

肺胞内濃度 (minimum alveolar concentration, MAC), 1.0MAC, 1.5MAC の各濃度を付加した灌流液中でも同様に, それぞれ4標本について誘発筋張力を3時間記録した.

## 2. 本実験

実験はコントロール群 (n=8), 0.5MAC イソフルレン群 (n=8), 1.0MAC イソフルレン群 (n=8), 1.5MAC イソフルレン群 (n=8) および 0.5MAC セボフルレン群 (n=8), 1.0MAC セボフルレン群 (n=8), 1.5MAC セボフルレン群 (n=8) の7群とした. すべての実験で, 付着した血液や組織を取り除く目的で, 電気刺激開始前に灌流液を交換した. また, すべての群において PB による張力反応を記録した後, 灌流液を交換し, 再びキャリアガスのみを流入させて ST および TOFR を測定し実験を終了した. 灌流液交換後の ST が PB 投与前の ST の値の80%以上に復しない標本は除外した.

### 1) コントロール群

キャリアガスのみで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って誘発される筋張力が安定するのを確かめて, 実験槽内へ PB の累積投与を行なった. 各投与による張力反応が安定した時点よりさらに3分後に ST ならびに TOFR 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, これより ST の抑制度が50%となる濃度 (concentration of PB on 50% depression of ST, ST-ED<sub>50</sub>) および90%となる濃度 (concentration of PB on 90% depression of ST, ST-ED<sub>90</sub>) を求めた. TOFR の抑制度についても同様にして, TOFR の抑制度が50%となる濃度 (concentration of PB on 50%

depression of TOFR, TOFR-ED<sub>50</sub>) および90%となる濃度 (concentration of PB on 90% depression of TOFR, TOFR-ED<sub>90</sub>) を求めた.

### 2) イソフルレン群

コントロール群と同様に神経刺激を開始し, 横隔膜の誘発筋張力が安定した時点でキャリアガスをイソフルレンの専用気化器である Forawick (ムラコメディカル, 東京) を通過させ, 各濃度のイソフルレンを実験槽内に30分間流入して飽和させた. そののち PB の累積投与を開始し, その結果得られた用量反応曲線から, それぞれの濃度の ST-ED<sub>50</sub> と ST-ED<sub>90</sub>, および TOFR-ED<sub>50</sub> と TOFR-ED<sub>90</sub> を求めた.

### 3) セボフルレン群

イソフルレン群と同様に誘発筋張力が安定した時点で, セボフルレンの専用気化器である Sevotec 3 (BOC health care, Steeton, England) を用い, 各濃度のセボフルレンを30分間実験槽内に流入させ飽和させたのち PB を累積投与した. その結果より同様にして, ST-ED<sub>50</sub> と ST-ED<sub>90</sub>, および TOFR-ED<sub>50</sub> と TOFR-ED<sub>90</sub> を求めた.

## IV. 吸入麻酔薬の濃度

イソフルレンおよびセボフルレンの濃度は, 実験槽内に流入する直前にサンプリングし, 麻酔ガスモニター (アコマ医科工業, 東京) を用いて連続的に測定し, 実験中正確な濃度を維持するようにした.

## V. 統計学的処理

予備実験のコントロール群および各濃度の吸入麻酔薬投与前後の比較は, 対応のある t 検定を用いた. PB の濃度には対数値を用い各標本の用量反応曲線は最小2乗法により求めた. ST-ED<sub>50</sub> と ST-ED<sub>90</sub>, およ

Table 1. The values of single twitch tension (ST) before and after administration of various concentrations of isoflurane and sevoflurane

Anesthetic administered	Concentration (MAC <sup>a)</sup> )	Number of preparations	Value of ST (mean±SD, g)	
			Before administration	3hr after administration
None (control)		4	25.8±1.0	25.1±3.0
Isoflurane	0.5	4	28.2±3.7	25.0±6.2
	1.0	4	26.0±5.1	25.0±3.9
	1.5	4	28.0±6.2	26.8±5.0
Sevoflurane	0.5	4	30.1±4.8	27.9±3.5
	1.0	4	31.6±3.9	28.6±2.6
	1.5	4	31.9±7.7	28.5±5.1

No significant differences were seen between the values before and after administration in each group.

a), minimum alveolar concentration

び TOFR-ED<sub>50</sub> と TOFR-ED<sub>90</sub> の計算値は平均値±標準偏差 (mean±SD) をもって示した. 各計算値の群間の有意差判定には, 分散分析を行なったうえで Scheffé 法による多重比較テストを行なった. ST と TOFR の抑制度の回帰直線は最小 2 乗法を用いて求めた. 回帰直線の傾きと切片の検定には対応のない t 検定を用いた. いずれも 5% 以下の危険率をもって有意差ありと判定した.

## 成績

## I. 予備実験

キャリアガスのみで飽和させた群では, 刺激開始時と 3 時間後で ST に有意な差を認めなかった. またキャリアガスにイソフルレンあるいはセボフルレンを加えて飽和させた群でもいずれの MAC においても吸入麻酔薬付加前と付加後 3 時間で ST に有意な差を認

Table 2. The effect of various concentrations of isoflurane and sevoflurane on ST-ED<sub>50</sub> and ST-ED<sub>90</sub>

Anesthetic administered	Concentration (MAC)	Number of preparations	ST-ED <sub>50</sub> <sup>a)</sup> (mean±SD, μM)	ST-ED <sub>90</sub> <sup>b)</sup> (mean±SD, μM)
None (control)		8	2.78±0.09	3.69±0.14
Isoflurane	0.5	8	1.88±0.24*+	2.67±0.28*+
	1.0	8	1.26±0.10*▲	1.86±0.29*▲
	1.5	8	0.93±0.06*▲+	1.33±0.10*▲+
Sevoflurane	0.5	8	2.04±0.35*+	2.90±0.45*+
	1.0	8	1.45±0.16*▲	2.25±0.38*▲
	1.5	8	1.08±0.12*▲+	1.58±0.22*▲+

a), Concentration of PB on 50% depression of ST.

b), Concentration of PB on 90% depression of ST.

\*, Significantly different ( $p < 0.01$ ) from control group.

▲, Significantly different ( $p < 0.01$ ) from 0.5 MAC group in each anesthetic.

+, Significantly different ( $p < 0.01$ ) from 1.0 MAC group in each anesthetic.

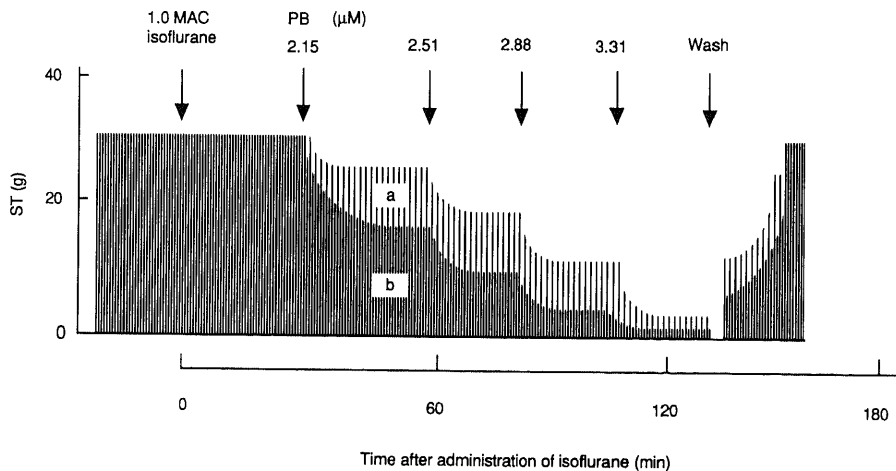


Fig. 2. Diagrammatic illustrations of the effect of pancuronium bromide (PB) on the muscle twitch response bubbling with 1.0 MAC isoflurane. PB was added after a stable response to a train-of-four stimulation with isoflurane was obtained. Cumulative concentrations of PB are indicated above arrows. Upper tracing (a) represents single twitch tension (ST, the height of the first response) and lower tracing (b) represents the height of the fourth response (T<sub>4</sub>). Twitch height returned rapidly to more than 80% of control after washout of PB and isoflurane.

めなかった (表 1).

## II. 本 実 験

代表的な実測記録を模式的に示した (図 2). 累積投与により ST および TOFR の低下がみられる. 4 連続刺激による誘発筋張力が安定した時点よりさらに 3 分間観察したのち次の PB の投与を行なったが, すべての標本で実験に要した時間は 3 時間を超えなかった.

### 1. ST に及ぼす吸入麻酔薬の影響 (表 2)

#### 1) コントロール群

コントロール群における PB の ST-ED<sub>50</sub> と ST-ED<sub>90</sub> は, それぞれ  $2.78 \pm 0.09 \mu\text{M}$  と  $3.69 \pm 0.14 \mu\text{M}$  であった.

#### 2) イソフルレン群

ST-ED<sub>50</sub> と ST-ED<sub>90</sub> は, 0.5MAC で  $1.88 \pm 0.24 \mu\text{M}$  と  $2.67 \pm 0.28 \mu\text{M}$ , 1.0MAC で  $1.26 \pm 0.10 \mu\text{M}$  と  $1.86 \pm 0.29 \mu\text{M}$ , 1.5MAC で  $0.93 \pm 0.06 \mu\text{M}$  と  $1.33 \pm 0.10 \mu\text{M}$  であった. すなわち, ST-ED<sub>50</sub> と ST-ED<sub>90</sub> は, いずれの MAC においてもコントロール群に対して有意な低下を示した ( $p < 0.01$ ). また, イソフルレンは PB による ST の抑制度を濃度依存性に有意に増強した ( $p < 0.01$ ).

#### 3) セボフルレン群

ST-ED<sub>50</sub> と ST-ED<sub>90</sub> は, 0.5MAC で  $2.04 \pm 0.35 \mu\text{M}$  と  $2.90 \pm 0.44 \mu\text{M}$ , 1.0MAC で  $1.45 \pm 0.16 \mu\text{M}$  と  $2.25 \pm 0.38 \mu\text{M}$ , 1.5MAC で  $1.08 \pm 0.12 \mu\text{M}$  と  $1.58 \pm 0.22 \mu\text{M}$  であった. すなわち, ST-ED<sub>50</sub> と ST-ED<sub>90</sub> は, いずれの MAC においてもコントロール群に対して有意な低下を示した ( $p < 0.01$ ). また, セボフルレンは, PB による ST の抑制度を濃度依存性に有

意に増強した ( $p < 0.01$ ).

### 2. TOFR に及ぼす吸入麻酔薬の影響 (表 3)

#### 1) コントロール群

コントロール群における TOFR-ED<sub>50</sub> と TOFR-ED<sub>90</sub> は,  $2.20 \pm 0.09 \mu\text{M}$  と  $2.90 \pm 0.07 \mu\text{M}$  であった.

#### 2) イソフルレン群

TOFR-ED<sub>50</sub> と TOFR-ED<sub>90</sub> は, 0.5MAC で  $1.68 \pm 0.16 \mu\text{M}$  と  $2.20 \pm 0.23 \mu\text{M}$ , 1.0MAC で  $1.24 \pm 0.08 \mu\text{M}$  と  $1.60 \pm 0.18 \mu\text{M}$ , 1.5MAC で  $0.91 \pm 0.05 \mu\text{M}$  と  $1.20 \pm 0.13 \mu\text{M}$  であった. すなわち TOFR-ED<sub>50</sub> と TOFR-ED<sub>90</sub> は, すべての MAC の群においてコントロール群に比べ有意に低い値を示した ( $p < 0.01$ ). また, ST と同様, TOFR の抑制度についてもイソフルレンは濃度依存性に有意な増強を示した ( $p < 0.01$ ).

#### 3) セボフルレン群

TOFR-ED<sub>50</sub> と TOFR-ED<sub>90</sub> は, 0.5MAC で  $1.84 \pm 0.20 \mu\text{M}$  と  $2.41 \pm 0.25 \mu\text{M}$ , 1.0MAC で  $1.27 \pm 0.09 \mu\text{M}$  と  $1.74 \pm 0.14 \mu\text{M}$ , 1.5MAC で  $1.00 \pm 0.09 \mu\text{M}$  と  $1.33 \pm 0.16 \mu\text{M}$  であった. すなわち, TOFR-ED<sub>50</sub> と TOFR-ED<sub>90</sub> は, すべての MAC の群においてコントロール群に比べ有意に低い値を示した ( $p < 0.01$ ). また, ST と同様, TOFR の抑制度についてもセボフルレンは濃度依存性に有意な増強作用を示した ( $p < 0.01$ ).

### 3. イソフルレンとセボフルレンの筋弛緩増強作用の比較

イソフルレンとセボフルレンの各濃度における ST-ED<sub>50</sub> と TOFR-ED<sub>50</sub> を比較した. ST-ED<sub>50</sub> について

Table 3. The effect of various concentrations of isoflurane and sevoflurane on TOFR-ED<sub>50</sub> and TOFR-ED<sub>90</sub>.

Anesthetic administered	Concentration (MAC)	Number of preparations	TOFR-ED <sub>50</sub> <sup>a)</sup> (mean $\pm$ SD, $\mu\text{M}$ )	TOFR-ED <sub>90</sub> <sup>b)</sup> (mean $\pm$ SD, $\mu\text{M}$ )
None (control)		8	$2.20 \pm 0.09$	$2.90 \pm 0.07$
Isoflurane	0.5	8	$1.68 \pm 0.16^{**}$	$2.20 \pm 0.23^{**+}$
	1.0	8	$1.24 \pm 0.08^{\blacktriangle}$	$1.60 \pm 0.18^{\blacktriangle}$
	1.5	8	$0.91 \pm 0.05^{\blacktriangle\blacktriangle+}$	$1.20 \pm 0.13^{\blacktriangle\blacktriangle+}$
Sevoflurane	0.5	8	$1.84 \pm 0.20^{**}$	$2.41 \pm 0.25^{**}$
	1.0	8	$1.27 \pm 0.09^{\blacktriangle}$	$1.74 \pm 0.14^{\blacktriangle}$
	1.5	8	$1.00 \pm 0.09^{\blacktriangle\blacktriangle+}$	$1.33 \pm 0.16^{\blacktriangle\blacktriangle+}$

a), Concentration of PB on 50% depression of TOFR.

b), Concentration of PB on 90% depression of TOFR.

\*, Significantly different ( $p < 0.01$ ) from control group.

▲, Significantly different ( $p < 0.01$ ) from 0.5 MAC group in each anesthetic.

+, Significantly different ( $p < 0.01$ ) from 1.0 MAC group in each anesthetic.

は、1.0MAC と1.5MAC ではイソフルレン群とセボフルレン群のあいだに有意な差 ( $p < 0.05$ ) を認めたが、0.5MAC では有意な差ではなかった (図3). TOFR-ED<sub>50</sub>についても、1.5MAC ではイソフルレン群の方が有意に低値を示した ( $p < 0.05$ ) が、0.5MAC と1.0MAC では有意な差ではなかつた (図4).

4. ST と TOFR の抑制度の相関関係に及ぼすイソフルレンおよびセボフルレンの影響

#### 1) イソフルレン群

イソフルレンの各濃度の群について、それぞれ ST と TOFR の抑制度の相関係数と回帰直線を求め、コントロール群と比較検討した. その結果すべての MAC において ST と TOFR の抑制度には有意な相関が見

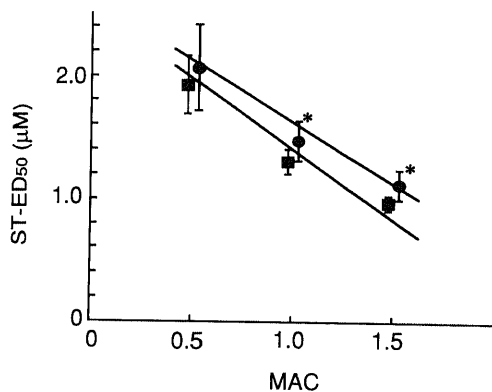


Fig. 3. The effect of various concentrations of inhalation anesthetics on ST-ED<sub>50</sub> values for pancuronium. ■, isoflurane group; ●, sevoflurane group. \*, significantly different from isoflurane group ( $p < 0.05$ )

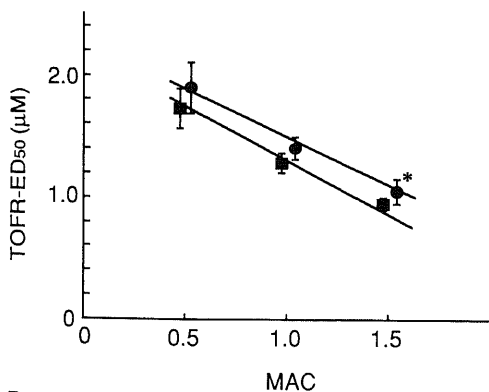


Fig. 4. The effect of various concentration of inhalation anesthetics on TOFR-ED<sub>50</sub> values for pancuronium. ■, isoflurane group; ●, sevoflurane group. \*, significantly different from isoflurane group ( $p < 0.05$ ).

られた (図5). また、回帰直線の傾きは1.0MAC を除き ( $p < 0.05$ ), いずれの MAC の群においてもコントロール群との間に有意な差はなかつた. 切片については、0.5MAC を除きいずれの MAC の群においてもコントロール群との間に有意な差を認めた. イソフルレンを投与した群の回帰直線は、コントロール群の回帰直線の右方向へ平行移動することが示唆された.

#### 2) セボフルレン群

セボフルレンの各濃度の群について、それぞれ ST と TOFR の抑制度の相関係数と回帰直線を求め、コントロール群と比較検討した. その結果すべての MAC において ST と TOFR の抑制度には有意な相関がみられた (図6). また、回帰直線の傾きはいずれの MAC の群においてもコントロール群との間に有意な差はなかつた. 切片については1.0MAC を除き、いずれの MAC の群においてもコントロール群との間に有意な差を認めた. セボフルレンを投与した群の回帰直線は、コントロール群の回帰直線の右方向へ平行移動することが示唆された.

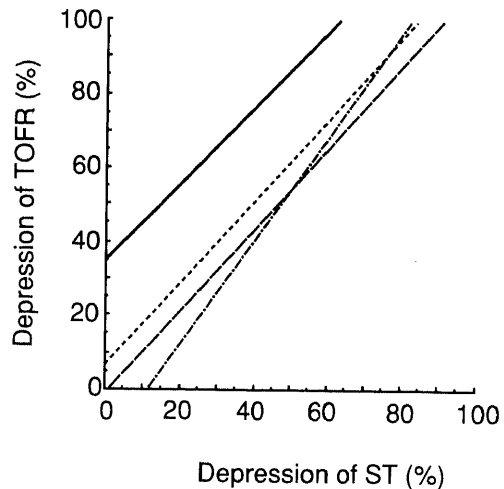


Fig. 5. Correlation between the depressions of ST and TOFR in control group and /or isoflurane group. —, control; the regression equation is  $Y = 1.03X + 35.16$  ( $p < 0.001$ ,  $n = 33$ ). ·····, 0.5MAC isoflurane; the regression equation is  $Y = 1.10X + 6.60$  ( $p < 0.001$ ,  $n = 25$ ). - - -, 1.0MAC isoflurane; the regression equation is  $Y = 1.40X - 15.67$  ( $p < 0.001$ ,  $n = 26$ ). - · - ·, 1.5MAC isoflurane; the regression equation is  $Y = 1.11X - 1.36$  ( $p < 0.001$ ,  $n = 28$ ). Regression lines did not differ in slope of isoflurane except 1.0MAC ( $p < 0.05$ ) compared with control group. Intercepts were significantly lower with isoflurane ( $p < 0.05$ ) except 0.5MAC compared with control group.

## 考 察

本研究では、吸入麻酔薬とPBの相互作用を観察するのにSTとTOFRを用いた。単収縮反応は、筋弛緩薬の効果の測定にもっとも基本的な方法である。この方法を用いる場合は刺激間隔が重要となる。神経刺激により始まり、一連の連関を経てもたらされる筋膜の電氣的興奮は2~3msecで回復するが<sup>13)</sup>、これに伴う神経終末でのCa<sup>2+</sup>の移動はより長く続き、とくに非脱分極性筋弛緩薬を用いた場合、1回の興奮のあと4~5秒も伝達物質放出の減少が続くといわれている<sup>12)13)</sup>。したがって、単収縮反応を見る場合は、先行刺激の影響を除くために少なくとも5秒以上、通常は10秒以上の間隔をおいて刺激を加えることが多い<sup>14)</sup>。本研究では、4連続刺激の間隔を12秒としたので、T1は単収縮反応を正確に反映しているものと考えられる。非脱分極性筋弛緩薬作用時のTOFRは、各種の刺激法による反応の中でも比較的鋭敏な評価方法とされている<sup>9)</sup>。これは、2Hzという低頻度刺激による振幅の減衰の有無を見る方法で、1回の刺激毎に振幅が減少

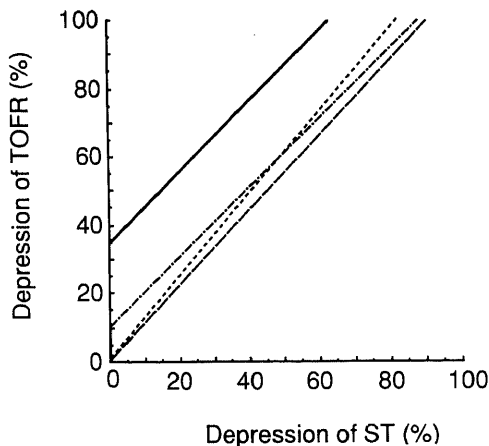


Fig. 6. Correlation between the depressions of ST and TOFR in control group and/or sevoflurane group. —, control; the regression equation is  $Y = 1.03X + 35.16$  ( $p < 0.001$ ,  $n = 33$ ). ·····, 0.5MAC sevoflurane; the regression equation is  $Y = 1.21X + 1.33$  ( $p < 0.001$ ,  $n = 29$ ). - - - - - , 1.0MAC sevoflurane; the regression equation is  $Y = 1.02X + 10.44$  ( $p < 0.001$ ,  $n = 31$ ). - · - · - , 1.5MAC sevoflurane; the regression equation is  $Y = 1.10X + 0.34$  ( $p < 0.001$ ,  $n = 33$ ). Regression lines did not differ in slope of sevoflurane compared with control group. Intercepts were significantly lower with sevoflurane ( $p < 0.05$ ) except 1.0MAC compared with control group.

するが、伝達物質の動員に対する補充と放出の均衡をとれた4~5発目で振幅が安定することを利用したものである<sup>14)</sup>。今回TOFRをSTに加えて用いた理由は、TOFRがSTより感受性が高い<sup>15)</sup>という点に加えて、STは終板のアセチルコリン受容体 (acetylcholine receptor, AchR) への作用を反映するのに対して、TOFRは神経終末からのアセチルコリン放出を反映するといわれているためである<sup>16)</sup>。

吸入麻酔薬自体に筋弛緩作用があることはよく知られている。その機序として、Ngaiら<sup>17)</sup>は吸入麻酔薬投与時の中枢神経、とくに脊髄の多シナプス反射と前脛骨筋の張力を検討し、中枢神経系の抑制作用が筋弛緩の主な原因であると報告した。しかし、吸入麻酔薬が神経筋接合部に直接作用するという報告も増えている。Gissenら<sup>18)</sup>は、カエルの坐骨神経縫工筋標本を用い、微小終板電位 (miniature end-plate potential, mepp) を測定し、ハロセンの終板における作用を検討した。その結果、2%ハロセンはmeppの頻度を変化させないものの振幅を有意に減少させたことより、ハロセンは終板のアセチルコリンに対する感受性を低下させるのであろうと結論した。Karisら<sup>19)</sup>は、同様の標本を用いてエーテルの筋弛緩作用について検討し、meppの振幅の低下と終板のアセチルコリンに対する感受性の低下を認めた。この結果は、レセプターへのアセチルコリンの結合によってもたらされるNa<sup>+</sup>のコンダクタンスの増大をエーテルが妨げることに起因しているのであろうと述べている。これに対し、Poznak<sup>20)</sup>はネコの腓腹筋を用い、サイクロプロペインが神経終末におけるテタヌス刺激後の反復性活動 (post-tetanic repetitive activity) を著明に抑制することから、神経終末へ影響を及ぼしていることを示唆した。Kennedyら<sup>21)22)</sup>はラットの横隔膜筋標本を用いて各種麻酔薬のmeppを測定し、エーテル構造をもっている麻酔薬では終板に対する作用が強いが、エンフルレンは終板と近接する筋膜にも作用することを示した。Waudら<sup>23)</sup>は、ハロセン、メトキシフルレン、イソフルレン、フルロキセンおよびエーテルについて検討し、これらの吸入麻酔薬が、終板の脱分極を50%抑制する濃度において、間接刺激による筋収縮反応を抑制したと報告した。今回、予備実験としてイソフルレンとセボフルレンの単独投与によるSTを観察したが、投与前後で有意な差は認められなかった。KennedyやWaudらの用いた各種吸入麻酔薬の濃度は臨床使用濃度をはるかにこえる濃度であることから、本実験に用いた程度の濃度ではいずれの吸入麻酔薬もSTでとらえられるような強い筋弛緩作用を示さなかったものと

考えられる。

イソフルレンとセボフルレンは、最近ひろく臨床に用いられるはじめたエーテル型のハロゲン化吸入麻酔薬である。これらは血液/ガス分配係数が1.40と0.63というようにこれまでの吸入麻酔薬に比べて小さく、麻酔の導入や覚醒が速やかであり生体内代謝率も小さいなど、吸入麻酔薬としての有用性に富んだ薬剤である。ハロゲン化吸入麻酔薬については、非脱分極性筋弛緩薬の遮断作用を増強することがよく知られている<sup>11)</sup>。しかし、これまでの報告の多くは、臨床症例を対象とした研究結果によるものであり、本研究のようにラットの摘出標本で、4回連続刺激を用いて筋張力の変化を観察した報告は少ない。今回の実験の結果では、STと同様にTOFRもイソフルレンおよびセボフルレンによって有意に抑制され、この2つの吸入麻酔薬は従来のハロゲン化吸入麻酔薬と同様に、PBの筋弛緩作用を濃度依存性に増強することが示された。

各種のハロゲン化吸入麻酔薬を比較した場合、ヒトでの検討では、非脱分極性筋弛緩薬であるPBや臭化ベクロニウム (vecuronium bromide, VB) の筋弛緩作用の増強度はエンフルレンがハロセンにくらべて強く、イソフルレンはエンフルレンよりも弱いかほぼ同等であるという報告が多い<sup>24)~26)</sup>。この点セボフルレンについての報告は極めて少ないが、田井ら<sup>27)</sup>や板垣ら<sup>28)</sup>は、臨床症例での検討でセボフルレンが最も強い増強作用を示したと報告した。また栗田<sup>29)</sup>も、エンフルレンやイソフルレンに比べてわずかにセボフルレンが強い増強作用を有することを示した。今回の実験では、イソフルレンがセボフルレンよりも筋弛緩作用を増強するという結果が得られた。このように、臨床症例での知見と異なる結果が得られた原因の一つとして、ヒトとラットという種差があげられる。さらに、臨床症例の場合には、吸入麻酔薬の中樞神経系抑制による筋弛緩や筋血流量の増大にともなう筋弛緩作用の修飾も加わっている可能性が考えられる。Kobayashiら<sup>30)</sup>は、ラットの摘出標本を用いた実験で、エンフルレンでST-ED<sub>50</sub>が最も小さく、イソフルレン、セボフルレンおよびハロセンはほぼ同じST-ED<sub>50</sub>であったと報告した。これは1%、2%、3%の濃度での結果をラットの1.0MACに換算して得られた結果である。本実験では臨床使用濃度を考慮に入れてヒトのMACを用いて検討した。イソフルレンおよびセボフルレンの1.0MACは、ラットでは1.46および2.33で、ヒトでは1.15および1.71であり、ラットのMACを用いた場合の方が相対的に高濃度のセボフルレンを付加することとなり、このような異なった結果が得られたものと考

えられる。また、STでは0.5MACにおいて、TOFRでは0.5MACと1.0MACにおいて2つの吸入麻酔薬の間に有意な差が認められなかった。東藤ら<sup>31)</sup>は、イソフルレン麻酔下にPBを投与し、高濃度イソフルレンは0.5MAC程度の低濃度イソフルレンよりも筋弛緩増強作用が強いことを示した。このことは、麻酔からの覚醒中のように、吸入麻酔薬の肺胞内濃度が低下してきた場合には、イソフルレンとセボフルレンの間には、筋弛緩増強作用に差がなくなる可能性があることを示唆しており、臨床的に興味ある所見である。

非脱分極性筋弛緩薬の作用部位は一義的には終板のAchRとされている。しかしStandaert<sup>32)</sup>は、ネコのヒラメ筋標本を用いて単一神経刺激を行なうとそれに続いて前根電極で反復する放電が見られ、AchRが神経終末にも存在することを示した。Sohnら<sup>33)</sup>も、同じモデルを用いてPBによるテタヌス刺激後の増強(post-tetanic potentiation, PTP)の抑制を観察し、間接刺激による筋張力を抑制しない濃度でもPBは運動神経終末に作用すると報告した。Suら<sup>34)</sup>は、マウスの横隔膜神経標本を用い、低濃度のPBではみられないが高濃度のPBはmeppの頻度と振幅を減少させることより、PBは終板と神経終末のいずれにも作用すると報告した。Bowman<sup>16)</sup>は、高頻度刺激時でもインパルスあたりのアセチルコリンの放出量が変らないことを実証し、筋メカノグラムでみられるテタヌス減衰は神経終末の機能を反映するものであり、これに対してSTの抑制は終板の機能を反映するものと解釈した。すなわち、TOFRはPBの神経終末への作用すなわちシナプス前作用の、STは終板への作用すなわちシナプス後作用の指標とする考え方である。本実験の結果、STとTOFRはいずれも、イソフルレンあるいはセボフルレンを付加することにより、コントロール群より強く抑制された。このことは、イソフルレンおよびセボフルレンが、神経終末と終板のいずれの部位にも作用してPBの筋弛緩作用を増強していることを示すものである。

イソフルレンおよびセボフルレンの神経終末および終板における筋弛緩増強作用を比較するために、STとTOFRの抑制度の回帰直線を求め検討した。その結果、いずれの吸入麻酔薬の回帰直線もコントロール群の回帰直線を右方向へ平行移動させた形となることがわかった。これは、イソフルレンおよびセボフルレンの付加により、STがTOFRよりも強く抑制されたことを示している。このことより、この2種類の吸入麻酔薬が、臨床使用濃度では神経終末よりも終板に対

してより強く作用し、PBの筋弛緩作用を増強しているものと考えられる。STが強く抑制される機序として、イソフルレンおよびセボフルレンが、神経筋伝達の安全域に影響を及ぼしたことが考えられる。単収縮反応の減弱には、神経終末からの伝達物質放出量が約1/4に減るか、あるいはAchRの約3/4が遮断されることが必要である<sup>35)36)</sup>。Stanskiら<sup>37)</sup>は、ハロセンが筋弛緩薬の作用に対する終板の感受性を高めることをしめた。Waudら<sup>38)</sup>は、エーテル、エンフルレンおよびイソフルレンがクラレ(dTc)とAchRの解離定数を変化させないことより、これらの吸入麻酔薬は、アセチルコリンがAchRに結合した後の反応に影響を及ぼしていると結論した。Gageら<sup>39)</sup>は4種類の吸入麻酔薬でmeppを測定し、低濃度ではシナプス下の膜の流動性(fluidity)に、高濃度では膜の誘電定数(dielectric constant)に変化が生ずることにより、これらの吸入麻酔薬は終板および筋膜のコンダクタンスを変化させると推定した。Youngら<sup>40)</sup>は、ハロセン、クロロホルムおよびエーテルが、AchRの立体配座を変えることによりアゴニストの存在しない状態でAchRを結合型に変化させるために、アセチルコリンに対する脱感作をもたらすあるいはAchRを無反応レセプターにするとし、これらの機序によって、終板および筋膜の脱分極が抑制されると説明した。Brettら<sup>41)</sup>は、AchRのイオンチャンネルにおよぼすイソフルレンの作用について検討し、イオンチャンネルが開いて放電している間にも短時間のチャンネルの閉鎖が繰り返して起こることを示し、これがイソフルレンのクラレ様筋弛緩剤の作用増強のメカニズムであるとした。イソフルレンおよびセボフルレンは、上述したような機序により終板および筋膜に変化を及ぼし、神経筋伝達の安全域を狭くする結果、PBによる単収縮反応の抑制を増強し、早期より筋張力を低下させたものと考えられる。

吸入麻酔薬が筋弛緩薬の作用を増強する可能性のある部位として、筋小胞体もあげられている。Rosenberg<sup>42)</sup>は、ハロセンが筋小胞体からのCa<sup>2+</sup>の遊離を増加させるが、高濃度では遊離される総Ca<sup>2+</sup>量が却って減少し、張力が低下することを報告した。Waudら<sup>20)</sup>はハロセン、メトキシフルレン、イソフルレン、エンフルレン、フルロキセンおよびエーテルで直接刺激による筋収縮の抑制を認めている。今回の実験では、間接刺激による筋収縮のみを記録しており、直接刺激による筋収縮と比較、検討していない。従って、STの抑制に吸入麻酔薬の筋自体への作用が影響しているか否かについては明らかにできない。しかし、TOFRも

コントロール群に比べ抑制されたことや、Waudらの使用した濃度が3MAC以上の高濃度であることより、今回用いた2つの吸入麻酔薬の濃度では筋肉の興奮-収縮連関に及ぼす影響は少ないものと推察される。

イソフルレンおよびセボフルレンは、いずれもその優れた特性により今後さらに普及すると考えられるが、他のハロゲン化吸入麻酔薬と同様、非脱分極性筋弛緩薬の筋弛緩作用を増強する。これは筋弛緩薬の使用量を節減することができるという点では非常に有用である。しかし、相互作用には多くのメカニズムが関与していることから、麻酔の臨床においてはこの点に十分な注意を払う必要がある。

## 結 論

Sprague-Dawley系ラットの横隔膜神経標本を用い、PBの筋弛緩作用に及ぼすイソフルレンおよびセボフルレンの影響について検討し、以下の結果を得た。

1. イソフルレンおよびセボフルレンにより、PBのST-ED<sub>50</sub>、ST-ED<sub>90</sub>、TOFR-ED<sub>50</sub>およびTOFR-ED<sub>90</sub>は濃度依存性に低下した。

2. PBのST-ED<sub>50</sub>およびTOFR-ED<sub>50</sub>は、セボフルレンに比較してイソフルレンにより有意に低下した。

3. STとTOFRの回帰直線は、イソフルレンおよびセボフルレンを加えることにより右方向へ平行移動し、STがTOFRより強く抑制された。

以上より、イソフルレンおよびセボフルレンは、PBの筋弛緩作用を濃度依存性に増強し、その作用はイソフルレンが強い。また、イソフルレンおよびセボフルレンの作用部位は、神経終末および終板の両者であると結論する。さらに、この増強作用には、神経終末の抑制よりも終板および筋膜の機能に対する抑制が強く影響しているものと推定する。

## 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、御指導いただいた小林勉助教授、ならびに有益な御助言をいただきました金沢大学麻酔・蘇生学教室の諸先生方に深く感謝いたします。

## 文 献

- 1) Miller, R. D., Way, W. L., Dolan, W. M., Stevens, W. C. & Egar, E. I.: Comparative neuromuscular effect of pancuronium, gallamine and succinylcholine during Forane and halothane anesthesia in man. *Anesthesiology*, **35**, 509-514 (1971).

- 2) **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).
- 3) **Fogdall, R. P. & Miller, R. D.**: Neuromuscular effects of enflurane, alone and combined with d-tubocurarine, pancuronium, and succinylcholine in man. *Anesthesiology*, **42**, 173-178 (1975).
- 4) **Ali, H. H., Utting, J. E. & Gray, C.**: Stimulus frequency in the detection of neuromuscular block in humans. *Br. J. Anaesth.*, **42**, 967-978 (1970).
- 5) **Lee, C. & Katz, R. L.**: Neuromuscular pharmacology; a clinical update and commentary. *Br. J. Anaesth.*, **52**, 173-188 (1980).
- 6) **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).
- 7) **Miller, R. D., Crique, M. & Egar, E. I.**: Duration of halothane anesthesia and neuromuscular blockade with d-tubocurarine. *Anesthesiology*, **44**, 206-210 (1976).
- 8) **Lee, C., Barnes, A. & Katz, R. L.**: Neuromuscular sensitivity to tubocurarine; a comparison of 10 parameters. *Br. J. Anaesth.*, **48**, 1045-1051 (1976).
- 9) **Bruker, J., Thomas, K. C., Bikuhazi, G. B. & Foldes, F. F.**: Neuromuscular drug interactions of clinical importance. *Anesth. Analg.*, **59**, 678-682 (1980).
- 10) **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).
- 11) **Katz, B. & Miledi, R.**: The binding of acetylcholine to receptors and its removal from the synaptic cleft. *J. Physiol.*, **231**, 549-574 (1973).
- 12) **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).
- 13) **Wilson, D. F.**: Depression, facilitation, and mobilization of transmitter at the rat diaphragm neuromuscular junction. *Am. J. Physiol.*, **237**, C31-37 (1979).
- 14) **Ali, H. H. & Savarese, J. J.**: Stimulus frequency and dose-response curve to d-tubocurarine in man. *Anesthesiology*, **52**, 36-39 (1980).
- 15) **青木 正, 福島和昭**: 神経筋遮断時および回復時の単一刺激, train of four, およびテタヌス刺激に対する筋張力反応の比較. *麻醉*, **16**, 440-445 (1983).
- 16) **Bowman, W. C.**: Prejunctional and post-junctional cholinceptors at the Neuromuscular junction. *Anesth. Analg.*, **59**, 935-943 (1980).
- 17) **Ngai, S. H., Hanks, E. C. & Farhie S. E.**: Effect of anesthetics on neuromuscular transmission and somatic reflexes. *Anesthesiology*, **26**, 162-167 (1965).
- 18) **Gissen, A. J., Karis, J. H. & Nastuk, W. L.**: Effect of halothane on neuromuscular transmission. *J. Am. Med. Assoc.*, **197**, 770-774 (1966).
- 19) **Karis, J. H., Gissen, A. J. & Nastuk, W. L.**: The effect of volatile anesthetic agent on neuromuscular transmission. *Anesthesiology*, **28**, 128-134 (1967).
- 20) **Poznak, A. V.**: The effect of inhalation anesthetics on repetitive activity generated at motor nerve endings. *Anesthesiology*, **28**, 124-127 (1967).
- 21) **Kennedy, R. & Galindo, A. D.**: Comparative site of action of various anesthetic agents at the mammalian myoneural junction. *Br. J. Anaesth.*, **47**, 533-540 (1975).
- 22) **Kennedy, R. & Galindo, A. D.**: Neuromuscular transmission in a mammalian preparation during exposure to enflurane. *Anesthesiology*, **42**, 432-442 (1975).
- 23) **Waud, B. E. & Waud, D. R.**: Effect of volatile anesthetics on directly and indirectly stimulated skeletal muscle. *Anesthesiology*, **50**, 103-110 (1979).
- 24) **Rupp, S. M., Miller, R. D. & Gencarelli, P. J.**: Vecuronium-induced neuromuscular blockade during enflurane, isoflurane, and halothane anesthesia in humans. *Anesthesiology*, **60**, 102-105, (1984).
- 25) **Schuh, F. T.**: Differential increase in potency of neuromuscular blocking agents by enflurane and halothane. *int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, **21**, 383-386 (1983).
- 26) **岡崎止雄, 森岡 享, 田丸倫子, 加納龍彦**: アイ

ソフルレンによるパンクロニウムの筋弛緩増強効果—ハロセン, エンフルレンとの比較—. 臨床麻酔, **10**, 1031-35 (1986).

27) 田井光輝, 鈴木 太, 板垣俊江, 勝又徳一, 中村卓, 山田益義, 白石瑛盛: ベクロニウムとパンクロニウムの筋弛緩効果に対するセボフルレンの作用. 麻酔, **36**, 227-231 (1987).

28) 板垣俊江, 田井光輝, 勝又徳一, 鈴木 太: 吸入麻酔薬セボフルレンの筋弛緩作用増強についての研究. 麻酔, **37**, 943-954 (1988).

29) 栗田正樹: 各種新ハロゲン化吸入麻酔薬によるパンクロニウムの筋弛緩作用増強に関する臨床研究. 麻酔, **36**, 1930-1938 (1987).

30) Kobayashi, O., Ohta, Y. & Kosaka, F.: Interaction of sevoflurane, isoflurane, enflurane and halothane with non-depolarizing muscle relaxants and their prejunctional effects at the neuromuscular junction. Acta Med. Okayama, **44**, 209-215 (1990).

31) 東藤義公, 石田 浩, 山本 健, 村上誠一: イソフルレンの濃度差がパンクロニウムの筋弛緩作用におよぼす影響. 基礎と臨床, **23**, 1219-1222 (1989).

32) Standaert, F. G.: Post-tetanic repetitive activity in the cat soleus nerve, its origin, course, and mechanism of generation. J. Gen. Physiol., **47**, 53-70 (1963).

33) Sohn, Y. J. & Aldrete, J. A.: Pre-junctional effect of pancuronium bromide at the cat soleus neuromuscular junction. Fed. Proc., **30**, 557 (1971).

34) Su, P. C., Su, W. L. & Rosen, A. D.: Pre- and postsynaptic effects of pancuronium at the neuromuscular junction of the mouse. Anesthesiology, **50**, 199-204 (1979).

35) Waud, B. E. & Waud, D. R.: The relation between tetanic fade and receptor occlusion in the presence of competitive neuromuscular block. Anesthesiology, **35**, 456-464 (1971).

36) Waud, D. R. & Waud, B. E.: In vitro measurement of margin of safety of neuromuscular transmission. Am. J. Physiol., **229**, 1632-1634 (1975).

37) Stanski, D. R., Ham, J., Miller, R. D. & Sheiner, L. B.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of d-tubocurarine during nitrous oxide-narcotic and halothane anesthesia in man. Anesthesiology, **51**, 235-241 (1979).

38) Waud, B. E. & Waud, D. R.: The effect of diethyl ether, enflurane, and isoflurane at the neuromuscular junction. Anesthesiology, **42**, 275-280 (1975).

39) Gage, P. W. & Hamil, O. P.: Effect of several inhalation anaesthetics on the kinetics of postsynaptic conductance changes in mouse diaphragm. Br. J. Pharmacol., **57**, 263-272 (1976).

40) Young, A. P. & Sigman, D. S.: Allosteric effects of volatile Anesthetics on the membrane-bound acetylcholine receptor protein. Mol. Pharmacol., **20**, 498-505 (1981).

41) Brett, R. S., Dilger, J. P. & Yland, K. F.: Isoflurane causes "flickering" of the acetylcholine receptor channel: observations using the patch clamp. Anesthesiology, **69**, 161-170 (1988).

42) Rosenberg, H.: Site and mechanisms of action of halothane on skeletal muscle function in vitro. Anesthesiology, **50**, 331-335 (1979).

**Potentiations of Inhalation Anesthetics on Neuromuscular Block Induced by Pancuronium Bromide** Eiji Nuriya, Department of Anesthesiology & Intensive Care Medicine, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Juzen Med Soc., **100**, 1128—1139 (1991)

**Key words** isoflurane, sevoflurane, pancuronium bromide, end-plate

#### Abstract

The influence of isoflurane and sevoflurane on neuromuscular block, induced by pancuronium bromide (PB) were investigated in vitro using Sprague-Dawley rat phrenic nervehemidiaphragm preparations. The preparation was suspended in modified Krebs' solution aerated with mixture gas of 95% O<sub>2</sub> and 5% CO<sub>2</sub>. The phrenic nerve was stimulated by a train-of-four supramaximal square wave impulses of 0.2 msec duration at 2Hz every 12 second. Single twitch tension (ST) which is at the height of the first response, and train-of-four ratio (TOFR) which is a ratio of the fourth to first twitch height, were measured. The preparations were suspended in the solutions aerated with the gas mixture containing no anesthetic (control group, n=8), isoflurane (isoflurane group, n=24), or sevoflurane (sevoflurane group, n=24). Each anesthetic group was divided into three subgroups according to the concentrations corresponding to 0.5, 1.0, and 1.5 minimum alveolar concentration (MAC). The concentrations of PB causing 50% and 90% depression of ST (ST-ED<sub>50</sub> and ST-ED<sub>90</sub>) and TOFR (TOFR-ED<sub>50</sub> and TOFR-ED<sub>90</sub>) were determined in each preparation by the dose response curve based on a cumulative dose response method. Values of ST-ED<sub>50</sub> in the isoflurane group were 68, 45 and 33% of that ( $2.17 \pm 0.09 \mu\text{M}$ , mean  $\pm$  SD) in the control group at 0.5, 1.0 and 1.5 MAC, respectively ( $p < 0.01$  vs. control). Similarly, the values in the sevoflurane group were 73, 52 and 39% at 0.5, 1.0 and 1.5 MAC, respectively ( $p < 0.01$  vs. control). Although both anesthetics reduced dose-dependently ST-ED<sub>50</sub>, the values in the isoflurane group at 1.0 MAC and 1.5MAC were significantly lower than those in the sevoflurane group ( $p < 0.05$ ). Similar results were also obtained in ST-ED<sub>90</sub> between both anesthetics. Values of TOFR-ED<sub>50</sub> in the isoflurane group were 76, 56, and 41% of that ( $2.20 \pm 0.09 \mu\text{M}$ ) in the control at 0.5, 1.0 and 1.5 MAC, respectively. Similarly, the values of the sevoflurane group were 84, 58 and 45% at 0.5, 1.0 and 1.5 MAC, respectively. The findings on TOFR-ED<sub>90</sub> were similar to the above. Thus, both anesthetics also reduced dose-dependently and significantly TOFR ( $p < 0.01$ ). In addition, the regression line between the depression percentages of ST and TOFR shifted toward the right, when both anesthetics were added. This means that the degree of depression in ST became greater than that in TOFR. These data suggest that isoflurane and sevoflurane potentiate significantly the neuromuscular block induced by pancuronium. The potentiating effect of isoflurane is stronger than that of sevoflurane in this model. These results indicate that the site of action of the these anesthetics might be at both a pre- and post-synaptic site at the neuromuscular junction, and the influence might be stronger at post-synaptic site.