

パンクロニウムの筋弛緩作用に対するテオフィリンの拮抗機序について

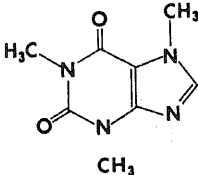
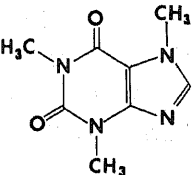
メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/9036

パンクロニウムの筋弛緩作用に対する テオフィリンの拮抗機序について

金沢大学医学部麻酔学講座 (主任: 村上誠一教授)

濱 谷 和 雄

(昭和57年12月14日受付)

誤	正
<p>p. 1068 左欄 5行目 NaHCO₃; 25mM および p. 1069 左欄 11行目 5μg/ml p. 1075 Fig. 9.</p> <div style="text-align: center;">  <p>Caffeine</p> </div>	<p>NaHCO₃; 25mM, <u>KH₂PO₄</u>; 2.5mM および <u>5mg/ml</u></p> <div style="text-align: center;">  <p>Caffeine</p> </div>

編 集 後 記

略語は記号ではない!

最近の論文ではアルファベチカルの略語が多用されるが、次の点は注意して欲しい。特に英文 Abstract を書く時は銘記して欲しい。

結論から先に言えば「Alphabetical abbreviation に際しては、その言葉の順序通りに並べよ」と言う事である。1つの単語から略語を作る場合、例えば、Hypertention を HT と略する順序を狂わす人はまず居ないが、沢山の単語のフレーズを一気に略する場合、例えば Hypertention with asymmetric septal hypertrophy とあれば HTASH と略する。

日本語を書く時、asymmetric septal hypertrophy をもった hypertention という連想から、ともすると ASH-HT 等と書き易い。所がこれを英文の Abstract, Table, Figure に使うと ASH と HT の間で英語の流れが止まる。alphabetical letters の略号はその1つ1つが意義をもつフレーズそのものと考えべきだと思う。

英文を書く時は万事不慣れで略号は極めて便利でやたらと使う傾向がある。そのまま訳して見ると「富士山の山」などと言う事を憶面もなく、略号で書いていて苦笑し反省することが多い。

1983.4. 14 (西田)

十全医学会編集委員

小林 勉,	佐藤 保,	津本 忠治,
中西 功夫,	西田 尚紀(委員長),	根岸 晃六,
波田野 基一,	服部 信,	山本 信二郎

パンクロニウムの筋弛緩作用に対する テオフィリンの拮抗機序について

金沢大学医学部麻酔学講座 (主任: 村上誠一教授)

濱 谷 和 雄

(昭和57年12月14日受付)

パンクロニウムの筋弛緩作用に対するテオフィリンの拮抗作用を、ラット横隔膜神経筋標本を用いて検討した。Modified mammalian Krebs 溶液中に静置した標本に間接ならびに直接電気刺激を加えた際の張力を経時的に記録した。間接刺激は横隔膜神経を介して加え、直接刺激は直接筋を刺激して行った。間接刺激の場合には 0.1 Hz の単刺激と 2 Hz の 4 連続刺激を併用した。なお、4 連続刺激では、1 番目の張力の大きさに対する 4 番目のそれを百分率で表わした train-of-four ratio (以下 TOFR と略) を測定した。TOFR は神経終末から放出されるアセチルコリン (acetylcholine, 以下 Ach と略) の量の変化を反映するため、これによりシナプス前へのテオフィリンの影響を評価した。その結果、2.0 $\mu\text{g/ml}$ のパンクロニウム投与により張力はコントロール値の $43.6 \pm 4.8\%$ に減弱されたが、これに 300 $\mu\text{g/ml}$ のテオフィリンを追加投与することにより $88.5 \pm 7.5\%$ に回復した。また 300 $\mu\text{g/ml}$ のテオフィリンの前投与は、パンクロニウム単独投与時の ED_{50} と ED_{90} を増大させた。これらのことから、テオフィリンにはパンクロニウムの筋弛緩作用に対する拮抗作用のあることが明らかになった。テオフィリンは投与量の増大に伴ない、間接および直接刺激のいずれにおいても張力を増強させたが、刺激方法の違いによってこの増強度には差が生じなかった。これに対して、主に神経終末からの Ach 放出を抑制することによって神経筋伝達に遮断をもたらすとして知られている高濃度の Mg^{2+} では、間接刺激による張力は直接刺激によるそれよりも有意に減弱された。これらのことは、テオフィリンが主として筋で作用を発揮していることを示すものである。パンクロニウム投与による張力の減弱と TOFR の減少の間には高い相関 ($r=0.93$) が認められた。しかし、300 $\mu\text{g/ml}$ のテオフィリン前投与はこの両者の関係を有意に変化させなかった。以上の結果から、パンクロニウムの筋弛緩作用に対するテオフィリンの拮抗作用は、主として筋線維の収縮力の増強によるものと結論された。

Key words drug interactions, pancuronium, theophylline, train-of-four ratio

気管支痙攣の治療にアミノフィリン(テオフィリン・エチレンジアミン)の大量投与を余儀なくされた結果、血中テオフィリン濃度が治療域以上に上昇することも稀ではない。このような場合、非脱分極性筋弛緩薬であるパンクロニウムの筋弛緩作用が著明に抑制され、人工呼吸器による呼吸管理などに支障をきたすという臨床報告¹⁾²⁾が寄せられている。

著者は、テオフィリンがパンクロニウムの筋弛緩作

用に拮抗する機序を解明するために、ラットの横隔膜神経筋標本を用いて以下のような検討を行った。

まず、電気刺激の方法としては、横隔膜神経を介して加える間接刺激ならびに d-ツボクラリン(d-tubocurarine, 以下 dTc と略)で神経筋接合部をあらかじめ遮断した上で筋に直接加える直接刺激を用い、主として神経筋接合部をめぐるパンクロニウムとテオフィリンの相互作用を検討した。また、間接刺激では、刺

The Antagonistic Effect of Theophylline on the Neuromuscular Block Induced by Pancuronium. **Kazuo Hamatani**, Department of Anesthesiology (Director: Prof. S. Murakami), School of Medicine, Kanazawa University.

激頻度 0.1 Hz の単刺激, ならびに 2 Hz の 4 連続刺激 (train-of-four stimuli, 以下 TOFS と略) を併用し, 神経終末からのアセチルコリン (acetylcholine, 以下 Ach と略) 放出に対する両薬物の相互作用を検討した。さらに, 著者が用いた刺激方法や刺激頻度の有用性を確かめるために, 高濃度では非脱分極性筋弛緩薬とは異なった機序で筋弛緩をもたらすとされている Mg^{2+} ³⁾⁻⁵⁾ の濃度を種々に変えて, 2 種類の刺激方法ならびに間接刺激下では 2 種類の頻度で刺激を加えた際の神経筋伝達ならびに筋収縮状態の変化を検討し, パンクロニウムあるいはテオフィリン投与下でのそれらと対比した。

材料および方法

I. 実験材料と実験方法

体重 200~300 g のオス Sprague-Dawley 種ラットから, 左右 2 コの横隔膜神経筋標本を作成, 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, 100 ml の modified mammalian Krebs 溶液で満たした二重壁の実験槽内に静置した。実験槽内の溶液には, 95%酸素と 5%二酸化炭素の混合ガスを連続流入して飽和させるとともに, 二重壁の間隙にはサーモスタットで恒温に保たれた温水を循環させて, 槽内の溶液温度を 37°C に維持した。

Modified mammalian Krebs 溶液の組成は, NaCl; 113 mM, KCl; 4.7 mM, $NaHCO_3$; 25 mM およびブドウ糖; 11.5 mM であり, 基本的には Krebs 溶液に等しい。しかし, 蛋白質を含まない溶液中での Ca^{2+} と Mg^{2+} の濃度を, ヒトあるいはラットの血漿中でのそれらにほぼ等しくするために, $CaCl_2$ は 2.5 から 1.4 mM へ,

$MgSO_4$ は 1.2 から 0.9 mM へとそれぞれ減少させた⁶⁾。

次いで, 実験槽内に静置した横隔膜の腱移行部と ED ピックアップ SB-1 T 型 (日本光電) とを糸で連結した (図 1)。

単刺激としては, 横隔膜神経を介して加える間接刺激の場合は刺激持続時間 0.2 msec で刺激頻度 0.1 Hz の, また, 筋に加える直接刺激の場合は 2.0 msec 幅で 0.1 Hz 頻度の, 最大上矩形波刺激を用いた。なお, 直接刺激の場合には神経接合部からの影響を除去するために, あらかじめ実験槽内に 2.0 μ g/ml の dTc を加えた。なお, 間接刺激下で加える 2 Hz の TOFS での個々の刺激持続時間は, 単刺激と同じく 0.2 msec とした。刺激装置には SEN-7103 (日本光電) を使い, アイソレーター SS-302 J を介して刺激を加えた。すべての標本は実験槽内に静置されたのち, 刺激によって誘発された等尺性筋収縮 (以下張力と略) が安定するのをまつために約 1 時間にわたって間接刺激下で単刺激が加えられた。またこの間に, 安定した張力が得られるための最適な静止張力 (resting tension) も決定された。今回の実験で用いられた resting tension は 3~4 g で, この値は実験中終始保たれた。なお, 張力が 15 g に達しない標本はすべて廃棄された。張力はひずみ圧力用プリアンプ RP-5 (日本光電) で増幅され, レクチコーダー RTG-402 (日本光電) を用いて連続記録された。張力の変化は, 単刺激の場合は薬物投与前の張力の大きさをコントロール値とし, これに対する百分率で表わされた。一方, TOFS では 1 番目の張力の大きさに対する 4 番目のそれを百分率で表わし, これを train-of-four ratio (以下 TOFR と略) とした。

得られたすべての結果を Student t-test で検定し, $p < 0.05$ をもって有意差とみなした。

なお, パンクロニウムと dTc は日本オルガノン KK と吉富製薬 KK よりそれぞれ原末の提供をうけ, 蒸留水に溶解して用いた。また, テオフィリンは SIGMA 社製の原末を, modified mammalian Krebs 溶液に溶解して用いた。

II. パンクロニウムの筋弛緩作用に対するテオフィリンの拮抗作用の検討

パンクロニウムの筋弛緩作用に対するテオフィリンの拮抗作用を検討する目的で, テオフィリン 300 μ g/ml (最終実験槽内濃度) とパンクロニウム 2.0 μ g/ml (最終実験槽内濃度) を, この順序で, あるいは逆の順序で投与し, いずれか 1 つの薬物を投与した後の張力の変化, および, これに他の薬物を追加投与した後の張力の変化をそれぞれ記録した。また, すべての場合について, 張力の変化が安定した後に TOFS を加えて, TOFR の変化も測定した。

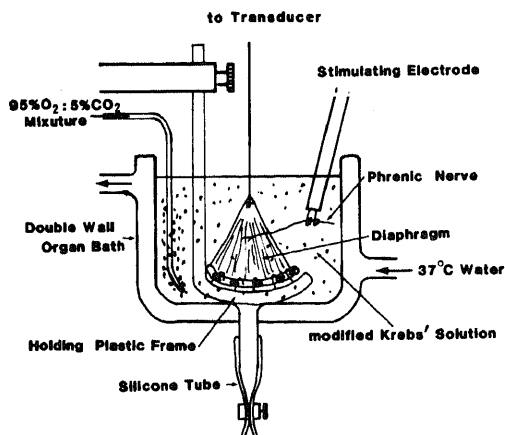


Fig. 1. Schematic representation of experimental set-up.

III. パンクロニウムの筋弛緩作用に対するテオフィリンの拮抗作用の発現部位と機序の検討

1. 間接および直接刺激下でのテオフィリンの用量反応曲線

テオフィリンを最終実験槽内濃度が 100 $\mu\text{g/ml}$ ずつ上昇するように投与し、間接あるいは直接刺激下での張力の変化を記録した。この場合、テオフィリンは溶解度が低いため蒸留水に溶解すると実験槽内の溶液の電解質組成に影響がおよぶため、テオフィリンの溶媒としては modified mammalian Krebs 溶液を用い、5 $\mu\text{g/ml}$ の濃度のテオフィリン溶液を作成して使用した。

2. パンクロニウム単独投与時、およびテオフィリン前投与後のパンクロニウム追加投与時のパンクロニウムの用量反応曲線

すべての標本で、張力がコントロール値の約 10% に減弱されるまでパンクロニウムを漸増的に投与し、各投与量毎に間接刺激下での張力ならびに TOFR を測定した。

張力がコントロール値の 50% と 10% に減弱するような、あるいは TOFR が 50% と 10% に減少するようなパンクロニウムの濃度を単刺激、あるいは TOFR での ED_{50} と ED_{90} とする。各投与量で得られた張力ならびに TOFR の実測値を、コンピューター (Hewlett - Packer-

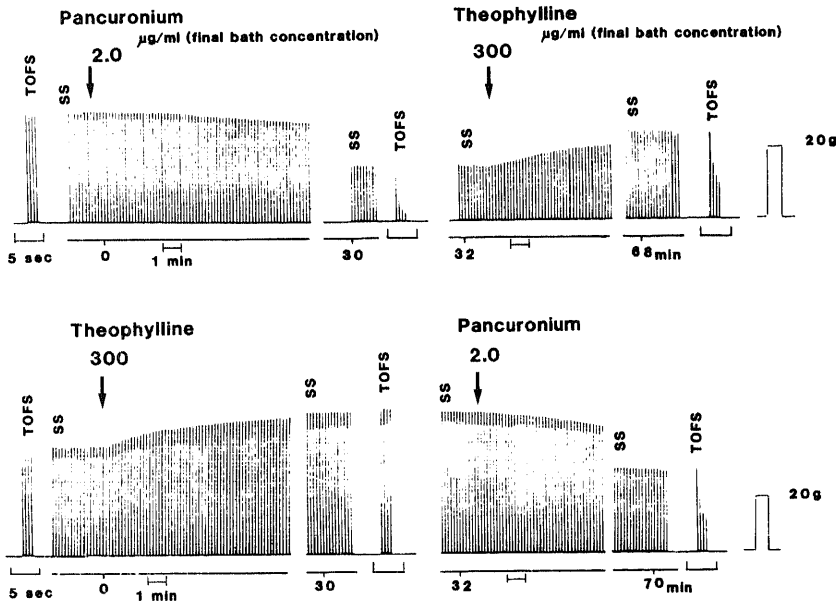


Fig. 2. Antagonistic and depressive effects of theophylline on the neuromuscular block induced by pancuronium. Record shows isometric contraction strength (twitch tension) evoked by 0.1 Hz of single stimulus (SS) delivered to the phrenic nerve (i. e. indirect stimulation). Following the stabilization of twitch tension, 2 Hz of train - of - four stimuli (TOFS) were given to the phrenic nerve. Arrows indicate the points when drugs such as pancuronium and theophylline were added into the bath. Per cent changes of the twitch tension from the control value and train - of - four ratio (TOFR) were calculated. TOFR was defined as the ratio of the 4th twitch height to 1st one evoked by TOFS. Chart speed was 5 mm/min at 0.1 Hz of SS and 100 mm/min at 2 Hz of TOFS.

(Top) Pancuronium depressed the twitch tension as well as the TOFR. Both twitch tension and TOFR were increased after the addition of theophylline. This result demonstrated that the block induced by pancuronium was partially reversed by the theophylline addition.

(Bottom) Theophylline increased the twitch tension, however, TOFR was not changed. Addition of pancuronium decreased not only twitch tension but TOFR. The block induced by pancuronium with theophylline was less potent than that induced by pancuronium alone.

ed lodel 9820 A) を用いて logarithmic curve fit プログラムにより処理し、単刺激あるいは TOFR での ED_{50} と ED_{90} を求めた。

次に、 $300 \mu\text{g/ml}$ (最終実験槽内濃度) のテオフィリンを前投与し、張力の変化が十分に安定するのを待ったのち、これをコントロール値として、これに対する単刺激あるいは TOFR でのパンクロニウムの ED_{50} と ED_{90} を求めた。

3. パンクロニウム単投与時、およびテオフィリン前投与後のパンクロニウム追加投与時の張力の減弱および TOFR の減少の関係

張力の減弱とその時点での TOFR の減少の関係を、パンクロニウム単投与時およびテオフィリン $300 \mu\text{g/ml}$ (最終実験槽内濃度) 前投与後のパンクロニウム追加投与時についてそれぞれ検討した。なお、両者の相関係数や回帰式は、前述のコンピューターを用いて straight lines (linear regression) プログラムにより求めた。

IV. 高濃度 Mg^{2+} による張力の変化、およびこれにおよぼす各種刺激方法ならびに刺激頻度の影響

テオフィリンとパンクロニウムの相互作用を検討す

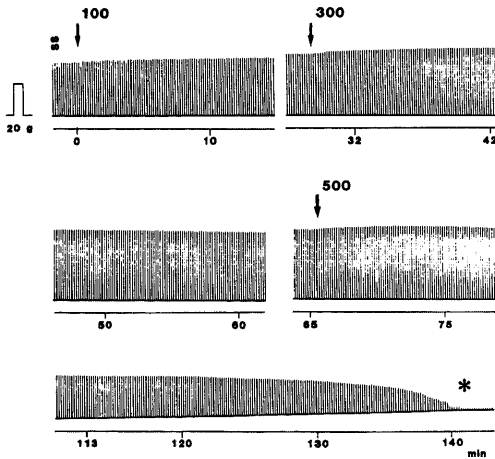


Fig. 3. Effects of theophylline on the twitch tension evoked by single stimulus to the phrenic nerve. Final bath concentrations of theophylline were shown at the (\downarrow) marked points. Theophylline increased the twitch tension in a dose-related fashion until $400 \mu\text{g/ml}$. Higher concentration (over $500 \mu\text{g/ml}$) gradually increased the resting tension and finally muscle contracture occurred. Twitch tension could not be evoked by stimulation once muscle contracture occurred. 3.5 g of resting tension was applied to the muscle before the addition of theophylline, however, it became 8.4 g at the (*) point.

るために用いた刺激方法で、 Mg^{2+} の用量反応曲線を求めるとともに、種々の Mg^{2+} 濃度での張力の変化に対する TOFR の変化の相関関係を検討した。また、パンクロニウムとテオフィリンが相互作用を発現する部位や機序の解明のために、これらの結果をパンクロニウム単投与時、およびテオフィリン前投与後のパンクロニウム追加投与時の結果と対比した。

成 績

I. パンクロニウムの筋弛緩作用に対するテオフィリンの拮抗作用

パンクロニウムを投与して、溶液中の濃度を $2.0 \mu\text{g/ml}$ にすると、張力はコントロール値の $43.6 \pm 4.8\%$ (mean \pm S. D.) に減弱され、TOFR は $13.2 \pm 5.3\%$ に減少された (図 2)。これに $300 \mu\text{g/ml}$ のテオフィリンを加えることにより、それぞれ $88.5 \pm 7.5\%$ と $52.8\% \pm 13.5\%$ に回復した。また、始めにテオフィリンを投与した場合には、張力は $116.5 \pm 5.9\%$ に増強され、このときの TOFR は $102.0 \pm 0.9\%$ であった。これにパンクロニウムを投与すると、張力はテオフィリン投与前のコントロール値の $78.8 \pm 8.6\%$ に減弱され、TOFR も $45.0 \pm 8.0\%$ に減少された。始めにテオフィリンを前投与した場合の TOFR の変化を除き、いずれも有意な変化であった。

II. パンクロニウムの筋弛緩作用に対するテオフィリンの拮抗作用の発現部位と機序

1. 間接および直接刺激下でのテオフィリンの用量反応曲線

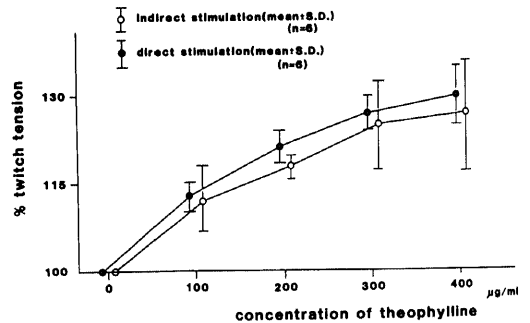


Fig. 4. Dose-response curves for theophylline and per cent twitch tension evoked by indirect and direct stimulations. Theophylline increased twitch tension evoked by both stimulations in a dose-related fashion. The twitch tension at the concentration of $500 \mu\text{g/ml}$ could not be recorded because of the muscle contracture. Statistical difference was not observed between indirect and direct stimulations.

テオフィリン投与により、間接および直接刺激下のいずれにおいても張力は投与量の増大とともに増強された(図3)。すなわち、最終実験槽内濃度が100, 200, 300および400 μg/mlのテオフィリン濃度では、間接刺激下での張力はそれぞれコントロール値の112.3±5.6%, 118.0±2.2%, 125.0±7.5%および126.8±9.7%に増強された。一方、直接刺激下での張力もそれぞれ113.4±2.0%, 121.5±2.7%, 127.0±2.7%および129.6±5.6%に増強された。この増強は、コントロール値に比べていずれも有意であった。なお、間接および直接刺激下での張力の増強度を比べた場合、どの濃度においても両者間に有意差が認められなかった(図4)。テオフィリンの濃度をさらに増やしていくと、静

止張力が次第に上昇するとともに、張力が減弱して筋は拘縮状態に陥った。

2. パンクロニウムの単独投与時、およびテオフィリン前投与後のパンクロニウム追加投与時のパンクロニウムの用量反応曲線

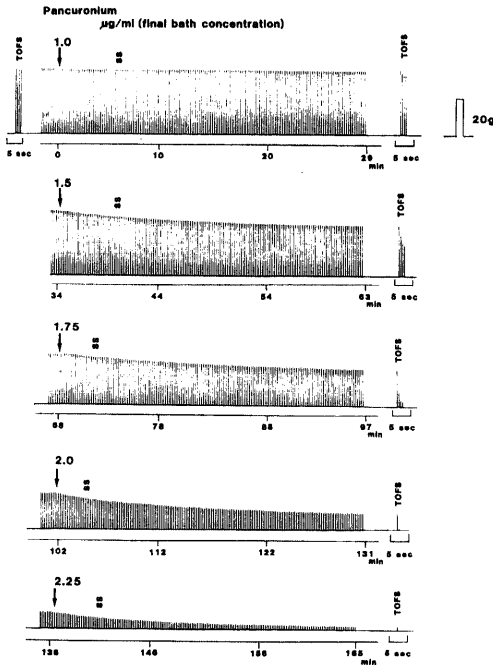


Fig. 5. Effects of pancuronium on the twitch tension evoked by single stimulus (SS) and train-of-four stimuli (TOFS). Final bath concentrations of pancuronium were shown at the (↓) marked points. The preparation was stimulated indirectly with SS at 0.1 Hz until the block was stabilized. Then, TOFS at 2 Hz were delivered to the preparation. Chart speed was 5 mm/min at 0.1 Hz of SS and 100 mm/min at 2 Hz of TOFS. Per cent changes of the twitch tension and the train-of-four ratio were calculated in a same manner described in Fig. 2. As the block became profound, 4th, 3rd and 2nd twitch tensions evoked by TOFS disappeared in this order.

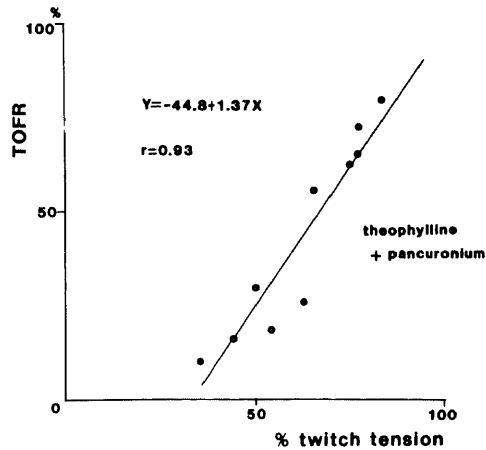
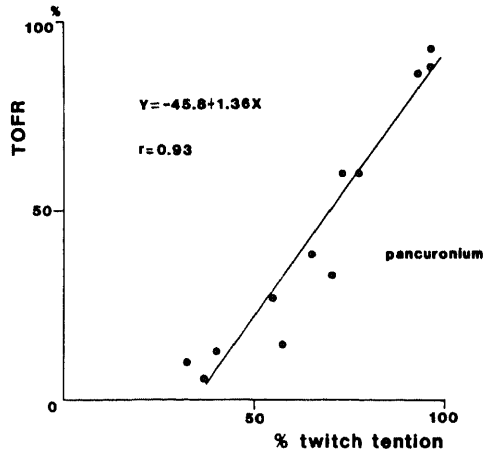


Fig. 6. Relationships between train-of-four ratio (TOFR) and per cent twitch tension.

(Top) Pancuronium alone. There was a highly significant positive relationship between % twitch tension and TOFR.

(Bottom) Pancuronium and theophylline (300 μg/ml). Same relationship was obtained regardless the preliminary addition of theophylline. This result demonstrated that theophylline did not change the relationship between % twitch tension and TOFR. Since this regression line shifted to the right, TOFR was more sensitive than % twitch tension to detect the block induced by pancuronium.

張力がコントロール値の50%と10%に減弱されるパンクロニウムの濃度, すなわち ED_{50} と ED_{90} は, それぞれ $1.71 \pm 0.06 \mu\text{g/ml}$ と $2.36 \pm 0.08 \mu\text{g/ml}$ であり, 同様に TOFR の ED_{50} と ED_{90} は $1.46 \pm 0.05 \mu\text{g/ml}$ と $1.96 \pm 0.09 \mu\text{g/ml}$ であった (図5). すなわち, 単刺激での ED_{50} と ED_{90} は, TOFR でのそれらに比べていずれも有意に大きかった. 一方, テオフィリン前投与後は, 単刺激での ED_{50} と ED_{90} , および TOFR での ED_{50} と ED_{90} はパンクロニウム単独投与時のそれらに比べて有意に増大した. すなわち, 単刺激での ED_{50} と ED_{90} はそれぞれ $1.92 \pm 0.06 \mu\text{g/ml}$ と $2.72 \pm 0.09 \mu\text{g/ml}$ に, および TOFR でのそれらは $1.66 \pm 0.06 \mu\text{g/ml}$ と $2.33 \pm 0.06 \mu\text{g/ml}$ になった. この場合も, TOFR に比べて単刺激での ED_{50} と ED_{90} は有意に大きかった (表1).

3. パンクロニウム単独投与時, およびテオフィリン前投与後のパンクロニウム追加投与時の張力の減弱および TOFR の減少の関係

パンクロニウム単独投与による張力の減弱と TOFR の減少の間には, $r=0.93$ と高い相関が認められた. テオフィリン前投与はこの関係に全く影響をおよぼさなかった. 回帰式にも, テオフィリン前投与の有無による差はみられなかった (図6). TOFR が50%あるいは10%に減少した時点での張力の減弱の程度は, パンクロニウム単独投与時には $70.6 \pm 1.8\%$ あるいは $43.6 \pm 4.1\%$ であった. テオフィリン前投与によりこれらの値は, $66.3 \pm 1.5\%$ あるいは $42.8 \pm 3.3\%$ とわずかに低下したが, いずれも有意とはみなされなかった (表2).

III. 高濃度 Mg^{2+} による張力の変化, およびこれにおよぼす各種刺激方法ならびに刺激頻度の影響

Mg^{2+} 濃度の増大ともなって, 間接および直接刺激のいずれにおいても張力は次第に減弱された. すなわち, Mg^{2+} 濃度が 1.8, 2.7, 3.6, 4.5 および 5.4 mM のとき, 間接刺激ではそれぞれコントロール値の 97.9 ± 1.6 , 92.9 ± 4.6 , 79.2 ± 9.5 , 42.9 ± 15.5 および $13.3 \pm$

Table 1. Influence of theophylline on ED_{50} and ED_{90} values of pancuronium

		ED_{50} ($\mu\text{g/ml}$)	ED_{90} ($\mu\text{g/ml}$)
pancuronium	S T (n=6)	1.71 ± 0.06	2.36 ± 0.08
	TOFR (n=6)	1.46 ± 0.05	1.96 ± 0.09
theophylline + pancuronium	S T (n=6)	$1.92 \pm 0.06^*$	$2.72 \pm 0.09^*$
	TOFR (n=6)	$1.66 \pm 0.06^*$	$2.33 \pm 0.06^*$

mean \pm S. E. * $p < 0.005$

The pancuronium concentrations which depress the single twitch tension (ST) to 50 and 10% of control values were defined as ED_{50} and ED_{90} in the single stimulus. The pancuronium concentrations which depress the train-of-four ratio (TOFR) to 50 and 10% were defined as ED_{50} and ED_{90} in the train-of-four stimuli.

*Significant difference between the values of pancuronium with and without theophylline.

Table 2. Relationships between percent change of twitch tension and train-of-four ratio (TOFR)

		TOFR	
		50%	10%
% twitch tension	Pancuronium (n=6)	70.6 ± 1.8	43.6 ± 4.1
	Theophylline + Pancuronium (n=6)	66.3 ± 1.5	42.8 ± 3.3

mean \pm S. E.

Pancuronium group and pancuronium with theophylline group were compared to investigate the effect of theophylline on the relationship between % twitch tension and TOFR.

There was not a significant difference between 2 groups.

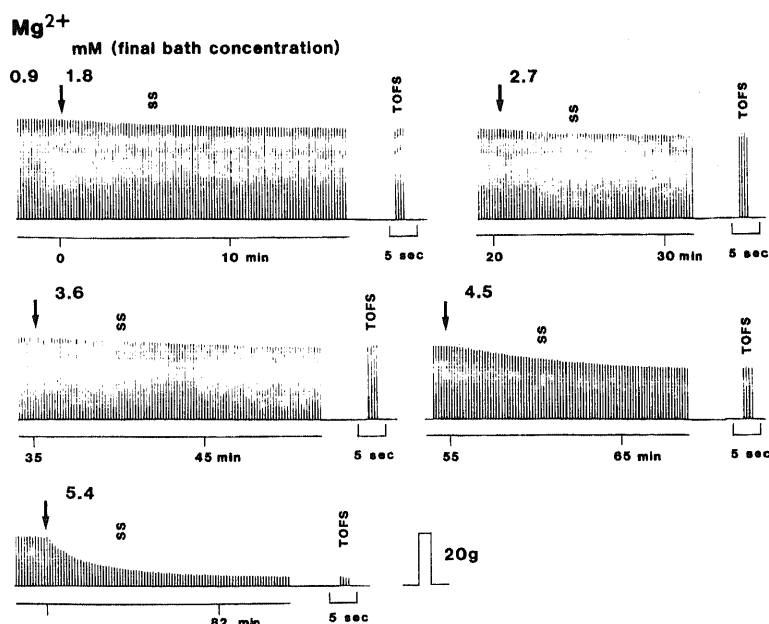


Fig. 7. Effects of magnesium ion (Mg^{2+}) on the twitch tension evoked by indirect stimulation. This experiment was performed in a same manner described in Fig. 5. Final bath concentrations of Mg^{2+} were shown at the (\downarrow) marked points. As Mg^{2+} concentration became higher, the twitch became lower. Train-of-four ratio was not changed by Mg^{2+} concentration.

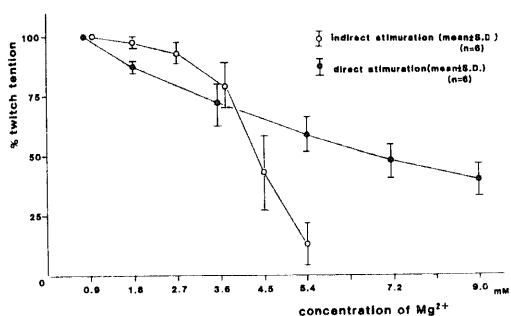


Fig. 8. Dose-response curves for magnesium ion (Mg^{2+}) and the twitch tension evoked by indirect and direct stimulations. Mg^{2+} reduced the twitch tension evoked by both stimulations in a dose-related fashion. When the concentration of Mg^{2+} exceeded over 5.4 mM, the per cent twitch tension evoked by indirect stimulation was more depressed than that evoked by direct stimulation.

8.3%に減弱された(図7)。一方、直接刺激でも1.8, 3.6, 5.4, 7.2および9.0 mMの濃度のとき、張力はそれぞれコントロール値の86.9±1.6, 71.7±8.7, 58.7±7.0, 48.0±6.8および39.7±6.8%に減弱された。標

準溶液の5倍以上の Mg^{2+} 濃度では、間接刺激下の張力の減弱は直接刺激下のそれに比べて有意に大きかった(図8)。なおこの場合、張力の減弱はTOFRの減少を伴わなかった。

考 察

今回の検索により、パンクロニウムの筋弛緩作用がテオフィリンによって拮抗ないし抑制されることが明らかにされた。

すなわち、始めにパンクロニウムを投与し、実験槽溶液中の濃度を2.0 $\mu\text{g/ml}$ にすると、張力はコントロール値の43.6±4.8%に減弱され、TOFRは13.2±5.3%に減少された。これにテオフィリンを追加投与し溶液中の濃度を300 $\mu\text{g/ml}$ にすると、張力は88.5±7.5%に、TOFRは52.8±13.5%に回復した。このことは、パンクロニウムの筋弛緩作用に対するテオフィリンの拮抗作用を示すものである。これと逆に、始めに同濃度のテオフィリンを投与してある場合は、パンクロニウムを追加投与して濃度を2.0 $\mu\text{g/ml}$ にしても張力はテオフィリン投与前のコントロール値の78.8±8.6%に減弱されたにすぎなかった。このことは、パンクロニウムの筋弛緩作用に対するテオフィリンの抑制

作用を示すものである。さらに、パンクロニウムの単独投与時の単刺激での ED_{50} と ED_{90} は $1.71 \pm 0.06 \mu\text{g/ml}$ と $2.36 \pm 0.08 \mu\text{g/ml}$ であったのに対して、テオフィリンの前投与は、これらをそれぞれ $1.92 \pm 0.06 \mu\text{g/ml}$ と $2.72 \pm 0.09 \mu\text{g/ml}$ に増大させた。このことも、パンクロニウムの筋弛緩作用がテオフィリンによって有意に抑制されたことを示すものである。

さて、今回使用した実験モデルで間接刺激を加えた場合、運動神経終末の興奮、ACh による神経筋接合部での刺激の伝達、終板の興奮、筋膜での興奮の伝播、さらに筋線維の収縮に至る一連の過程を全体として把握することができるという利点がある。また、直接刺激を加えた場合には、筋膜での興奮の伝播以降の過程をうかがうことも可能である。今回の検索では、間接刺激を加えた場合はもとより直接刺激を加えた場合にも、テオフィリンは張力の増強をもたらした。これは明らかに筋自体の収縮力が増強したことを示すものである。さらに、直接刺激での張力の増強の程度は、間接刺激でのそれと差はなく、このことからテオフィリンによる張力の増強の主な要因はシナプス後、すなわち筋自体にあるものと考えられた。

次に、今回用いた実験モデルで、溶液中の Mg^{2+} 濃度を増大させると、間接ならびに直接刺激のいずれにおいても張力の減弱が認められた。とくに高濃度 Mg^{2+} では、間接刺激での張力の低下は著明となり直接刺激での張力の減弱との間に明らかな解離が認められた。 Mg^{2+} は、1) 神経の伝達速度、2) 神経終末からの ACh の放出量、3) ACh の脱分極作用に対する終板の感受性、4) 筋細胞膜の興奮性などを低下させる作用をもつとされており⁸⁻⁹⁾、これらのなかでは、2) の神経終末からの ACh の放出量を減少させることが主な作用であるとするのがこれまでの定説となっている⁴⁾⁵⁾。したがって、今回の結果は従来からの知見を支持するものと考えられる。このように、今回用いた実験モデルでは、間接刺激と直接刺激とに対する反応の違いから、薬物の作用機序をうかがうことがある程度まで可能であると考えられた。

筋自体の収縮力増強に関しては、今回の実験で、あらかじめ最大上刺激を加えて平衡状態に安定させていた張力が、テオフィリンの投与によってさらに増強されたことが先ず問題となる。一般に、最大上刺激が加えられていれば、筋張力は誘発されるすべての筋線維の収縮を複合したものから成り、新たな筋線維に収縮が誘発されて張力が増強されることはない⁷⁾。したがって、この前提下で張力がさらに増強されるためには、1) 個々の筋線維に短い間隔で収縮が反復して起こり、単収縮が加重される、あるいは、2)

個々の筋線維の収縮力が増強される、という機序の発生が想定されなければならない。もし、テオフィリンの投与によって、筋線維自体にこのような収縮態様の変化が起こるものならば、神経筋伝達がパンクロニウムによって完全に遮断されていない限り、テオフィリンの投与はパンクロニウムの筋弛緩作用を拮抗ないし抑制して、張力の増強をもたらすという結果になる。

まず、1) の筋線維に短い間隔で収縮が反復して起こり、単収縮が加重されて張力が増強する点については、単一の間接刺激で神経終末に反復した発火が起こることによってもたらされる可能性が大きいと考えられる⁷⁾。これについては、テオフィリンの投与により、運動神経終末に単刺激に引き続く連続した活動電位 (stimulus bound repetitive activity, 以下 SBR と略) が発生するということが明らかにされている⁸⁾。この現象については、テオフィリンが phosphodiesterase 阻害作用を有することに着目して、次のような仮説が提案されている^{8)~11)}。すなわち、運動神経の興奮に伴って発生する活動電位は、神経終末で adenylyl cyclase の活性をたかめて、adenosine 5'-triphosphate (ATP) から adenosine 3'-5'-monophosphate (以下 cyclic AMP と略) への転換を促進する。cyclic AMP は、通常は phosphodiesterase によって速やかに分解されて 5'-AMP となるが、テオフィリンはこの酵素を特異的に抑制する。このために、テオフィリンが投与されると神経終末に cyclic AMP が蓄積される。cyclic AMP は protein kinase を介して phospholipate substrate に作用することにより神経膜のイオンチャンネルを開き、神経終末内への Na^+ や Ca^{2+} の流入をもたらす。これにより、ACh の放出は亢進する。このように、刺激伝達物質である ACh の放出が亢進した状態では、神経筋接合部に存在する ACh 自体が運動神経終末に逆行性に作用して、神経終末を重ねて脱分極させるという説である。この仮説の妥当性を評価するために cyclic AMP の誘導体の 1 つで、脂溶性であるため細胞膜を通過して cyclic AMP と類似した生物活性をあらわす N_6 -2'-O-dibutyryl cyclic AMP (以下 DBcAMP と略) を cyclic AMP の代わりに用いた実験で、DBcAMP も運動神経終末で SBR を起こすことが認められた。また、テオフィリンはこの作用を増幅するということが指摘されている⁷⁾⁸⁾。したがって、テオフィリンは phosphodiesterase 阻害作用を介して神経終末からの ACh 放出を亢進させるというシナプス前作用によって、パンクロニウムの筋弛緩作用に拮抗するとする Standaert ら^{8)~11)}の説は有力なものと思われる。前述したようにパンクロニウム単独投与時の ED_{50} と ED_{90} がテオフィリン前投与により有意な増大を示した。この結果は上に述

べた機序によってテオフィリンがパングロニウムの筋弛緩作用を抑制したことによる可能性を示唆するものかも知れない。

しかし、今回の実験では、テオフィリンによる張力の増強度は比較的小さく、最大でも 30%前後の増強をもたらしたにすぎなかった。一般に、単収縮が融合しながら加重して筋線維が強縮状態になると、張力は単収縮時の 3~4 倍に達するのが通常である¹²⁾。神経に反復した興奮を起こさせて筋の収縮力を増強させ、これによって dTc に拮抗するとされている germin-3-acetate は、数倍に達する張力の増強をもたらす¹³⁾。今回の実験結果で、テオフィリンの張力増強度が小さいことから、神経終末における作用がテオフィリンによる張力増強の主たる機序であるとは考えにくい。

次に、2) の筋線維自体の収縮力の増強について考察をすすめる。筋線維では、筋膜 (sarcolemma) の興奮によって筋小胞体膜 (sarcoplasmic reticular membrane, 以下 L-system) に汲み上げられ終末槽 (terminal cisternae) 内に貯蔵されている Ca²⁺が、筋漿内に大量に遊離され、これが収縮タンパク系に作用することによって筋線維に収縮が起こる¹⁴⁾。L-system からの Ca²⁺の遊離は、L-system の脱分極あるいは筋漿内に大量に遊離された Ca²⁺自体により引き起こされる。カフェインには、Ca²⁺自体による Ca²⁺の遊離を促進する作用があるが、低濃度のカフェインではこの作用が弱いので、筋漿内 Ca²⁺が著しく増加したときだけこの作用が発揮される。したがって、低濃度のカフェインが投与されたときには、刺激が加えられ筋膜に強い興奮が起こったときに限って、これに対応して筋収縮の増強がみられるだけにとどまる。しかし、高濃度のカフェインが投与された場合にはこの作用が顕著となり、筋漿内の Ca²⁺の濃度が生理的な範囲にあっても L-system からの Ca²⁺の遊離が促進され筋は拘縮に陥るものと考えられている¹⁵⁾。テオフィリンはカフェインと同じキサンチン誘導体であり、類似した化学構造をもつ (図 9) とともに、同じような薬理作用を示すこと

が知られている¹⁶⁾。また、カフェインを投与した筋にさらに吸入麻酔薬であるハロセン (halothane) を作用させると、筋拘縮を伴う悪性高熱様の状態を呈する¹⁷⁾が、最近、アミノフィリンとハロセンの相互作用によりラットの横隔膜標本でも悪性高熱様の状態が発生すること¹⁸⁾、ハロセンにより麻酔されたウサギにアミノフィリンを投与することにより悪性高熱が起こること¹⁹⁾なども明らかにされている。筋拘縮を伴う悪性高熱はその発生機序に不明な点が多いが、L-system からの Ca²⁺遊離が異常に促進されて筋拘縮が起こる、さらに解糖系の賦活もからんで熱産性が亢進する¹⁷⁾ことが本態であろうといわれている。以上のような事実から考えても、テオフィリンによる筋張力の増強は、L-system からの Ca²⁺遊離が促進された結果と考えるのが妥当なように思われる。

ところで、運動神経終末からの Ach の放出状態をとらえるためには、2 種類の刺激方法を組み合わせるだけでは充分とはいえない。今回、TOFR の測定を併せて実施したのはこの点を考慮したためであり、Ali ら²⁰⁾はこれにより Ach の放出状態をうかがうことが可能であると述べている。

TOFR とは 2 Hz の 4 連続刺激を与え、1 番目の張力の大きさに対する 4 番目の張力の大きさを百分率で表わしたものである²¹⁾²²⁾。これは、非脱分極性筋弛緩薬による神経筋伝達遮断下では、Ach 受容体の筋弛緩薬による占拠率を知る上で 1 Hz 以下の単刺激あるいは 30 Hz の高頻度刺激に比べてより感度が良い²³⁾とされている。また、コントロール値が測定されていなくても、筋弛緩の程度を量的に表現することができるという点も魅力的である。これらの利点により、臨床的な筋弛緩度の判定、とくに非脱分極性筋弛緩薬による筋弛緩からの回復の判定に有用であるとされている²⁰⁾²⁴⁾。

さて、TOFR の減少も含めて、連続刺激の間に張力が漸減する現象 (以下 fade) について、Bowman²⁵⁾は従来の考え方とは異なった説明をしている。すなわち、100 Hz をこえるような高頻度刺激が加えられると、神経終末からの Ach 放出は速やかに減少する。しかし、正常では、過分の Ach の放出と Ach 受容体の開在に支えられて、神経筋伝達は大きな安全幅を有している²⁶⁾。このために、高頻度刺激を加えても張力の減弱は起こらない。ところが、非脱分極性筋弛緩薬のような抗 Ach 薬が投与されていると、終板の Ach 受容体に部分的な占拠が起こるために安全幅が狭くなる。このような場合には、高頻度刺激によって Ach の放出が減少すれば fade につながるというのが従来の考え方であった。これに対して、最近、非脱分極性筋弛緩薬を用いないで筋の収縮を阻止し、終板電位 (end plate potential,

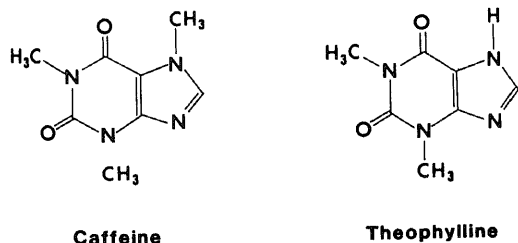


Fig.9. Chemical structures of caffeine and theophylline.

以下 EPP と略) や終板電流 (end plate current, 以下 EPC と略) を測定する方法^{27)~29)}が開発されたが、これを用いて Ach 放出状態を EPP や EPC の変化としてとられると、dTc のような非脱分極性筋弛緩薬が投与されていない場合には、150 Hz という高頻度刺激下でも EPP や EPC に減衰がみられないという知見^{28)~30)}が得られている。したがって、高頻度刺激だけによって Ach 放出が減少して、これが fade につながるということは考えにくくなってきた。一方、非脱分極性筋弛緩薬がシナプス前にも作用をおよぼすことが広く容認されるようになってきている³¹⁾。これらをふまえて、Bowman は、2 Hz くらいの連続刺激でも fade が起こるのは、非脱分極性筋弛緩薬が終板で Ach 受容体を部分的に占拠することに加えて、シナプス前の Ach 放出機序にも作用して、これを減少させるためであろうと説明した。

このことに関連して、Ach の放出はつぎのように考えられている³²⁾³³⁾。まず、Ach は神経終末ではつぎの 3 種類の形で存在する。すなわち、1) 神経終末膜の興奮により素量 (quantam) 単位で放出される the readily releasable store of Ach、2) 素量を構成しており 1) を維持するのに動員される the depot store of Ach、および 3) 素量を構成していない the surplus store of Ach である。もし 1) が放出により減少したときには 2) から 1) への素量の動員 (mobilization) が起こるが、神経筋接合部に放出された Ach は、神経終末に存在すると想定される動員促進のための受容体に逆行性に作用することにより、動員の速度を加速する²⁶⁾。また、1) の形で存在する Ach の素量は、1 つの刺激によってその一部だけが放出されるが、これを確率 (probability) といい通常は 20% くらい³⁴⁾である。しかし、高頻度刺激が加えられた際には確率が增大するという事も明らかにされている³⁵⁾。

Bowman²⁵⁾は、シナプス前にある動員促進のための Ach 受容体にも dTc は結合するために、Ach の逆行性作用は阻止され神経終末での Ach の動員は抑制される。その結果、高頻度刺激下では Ach の放出が維持できなくなり、fade が起こるとする説を提起したのである。今回用いた 2 Hz という刺激頻度は 1) の形の Ach に枯渇を起こさせるが、放出の確率も増大させる程の高頻度ではないという意見²⁰⁾もある。非脱分極性筋弛緩薬の投与により、シナプス前での Ach の動員が抑制されると、神経終末膜から放出される Ach の量に対して、補充される Ach の量が追いつかなくなるために、たとえ放出の確率を増大させない 2 Hz という刺激頻度でも 1) の形の Ach は次第に枯渇してくる。その結果、連続刺激中の Ach 放出量は減衰し、TOFR も減少するものと

考えられる。一方、今回の実験で、 Mg^{2+} 濃度の増大に伴って張力は減弱したが、TOFR には減少がみられなかった。 Mg^{2+} は Ca^{2+} に拮抗して、神経終末膜からの Ach 放出機序を抑制する。つまり、放出の確率を低下させるとされている³⁶⁾。この場合、Ach の動員に抑制がなければ、2 Hz の連続刺激中 1) の形の Ach はそれ程減少しないので、刺激による Ach の放出に十分対応でき、その結果 TOFR も減少しなかったものと理解される。このように、TOFR を測定することにより、神経終末膜から放出される Ach の量と、動員によって補充される Ach の量の間に離解が生じているか否かをうかがうことが可能である。今回の実験に、TOFR の測定を用いた理由はこの点にある。

さて、テオフィリン自体は素量内の Ach の数、放出部位の素量の数を増大させ、さらに動員の過程も促進するなどのシナプス前での作用をもつことが報告されている³⁷⁾。また、先きに述べたように、テオフィリンにより神経終末で反復発火が起きれば、Ach の放出量が増大するために放出部位の素量の数、放出の確率、動員などに影響がおよぶものとも思われる。これらのことから、テオフィリン投与は非脱分極性筋弛緩薬の存在下での連続刺激による張力の漸減現象に変化をもたらすものとも思われる。つまり、パンクロニウム単独投与時と、テオフィリン前投与後のパンクロニウム追加投与時では、張力の減弱と TOFR の減少の関係に差異が表われるものと推測される。

この点を明らかにするために、まず、パンクロニウム単独投与による単収縮の抑制の程度と、それに対する TOFR の関係を検討し、次いでテオフィリン前投与後にパンクロニウムを追加投与して、両者の関係におよぼすテオフィリンの影響を調べた。

その結果、パンクロニウムの単独投与では、張力が抑制されるのに伴って TOFR も低下し、両者の関係には $r=0.93$ という極めて高い相関が認められた。また、パンクロニウムによる筋弛緩の程度を判定するための指標としては、TOFRの方が感度が高かった。すなわち、単刺激での ED_{50} と ED_{90} はそれぞれ $1.71 \pm 0.06 \mu\text{g/ml}$ と $2.36 \pm 0.08 \mu\text{g/ml}$ であるのに対して、TOFR での ED_{50} と ED_{90} は $1.46 \pm 0.05 \mu\text{g/ml}$ と $1.96 \pm 0.09 \mu\text{g/ml}$ というように TOFR での ED_{50} と ED_{90} の方が有意に大きく、このことはこれまでの報告³⁸⁾³⁹⁾と一致する所見である。しかし、テオフィリン前投与後にパンクロニウムを追加投与しても、両者の関係には全く影響が認められなかった。すなわち、TOFR が 50% あるいは 10% に減少した時点での張力の減弱の程度は、パンクロニウム単独投与時ではそれぞれ $70.6 \pm 1.8\%$ あるいは $43.6 \pm 4.1\%$ であったのに対して、テオフィリン

前投与後にパンクロニウムを追加投与してもこれらの値には有意な変化はみられず、それぞれ $66.3 \pm 1.5\%$ あるいは $42.8 \pm 3.3\%$ という結果を示した。このような結果が得られた原因としては、パンクロニウムによって神経終末部の Ach 受容体も占拠されたために、神経終末膜の反復発火が起きにくくなり、テオフィリン投与によっても Ach の放出量などにそれほど大きな変化が起きない、あるいは、Ach の放出量の変化が僅かであり、これを反映するほど TOFR の感度が高くないということが考えられる。いずれにせよ、神経終末あるいは終板での活動電位、あるいは EPP や EPC の測定を行わない限り、この問題に断定を下すことは困難であり、今回の実験からはテオフィリンがシナプス前に作用して Ach の放出を促進するという知見を積極的に支持する結果は得られなかった。

以上の考察から、パンクロニウムに対するテオフィリンの拮抗ないし抑制作用は、筋線維自体の収縮力増強の結果であると考えられた。つまり、神経筋接合部での伝達が完全に遮断されない限り、増強した張力の発生により、総体的にはパンクロニウムの筋弛緩作用が拮抗されるという結果になるものと思われる。

結 論

パンクロニウムの筋弛緩作用に対するテオフィリンの拮抗ないし抑制作用について、ラット横隔膜神経筋標本を用いて検討し、以下の結果を得た。

1. $2.0 \mu\text{g/ml}$ (最終実験槽内濃度) のパンクロニウム投与により張力はコントロール値の $43.6 \pm 4.8\%$ (mean \pm S. D.) に減弱されたが、これに $300 \mu\text{g/ml}$ のテオフィリンを投与することにより張力は $88.5 \pm 7.5\%$ に回復した。

2. $300 \mu\text{g/ml}$ のテオフィリン前投与により、パンクロニウムの ED_{50} と ED_{90} は、単独投与時の $1.71 \pm 0.06 \mu\text{g/ml}$ と $2.36 \pm 0.08 \mu\text{g/ml}$ から $1.92 \pm 0.06 \mu\text{g/ml}$ と $2.72 \pm 0.09 \mu\text{g/ml}$ にそれぞれ有意に増大した。

3. 間接あるいは直接刺激のいずれにおいても、テオフィリン投与量の増大に伴って張力は漸次増強された。なお、いずれの刺激方法を用いても張力の増強度には有意差がみられなかった。これに対して、 5 mM 以上の Mg^{2+} 濃度では、間接刺激での張力のほうが直接刺激でのそれよりも有意に減弱された。なお、テオフィリン投与による張力の増強は最大でもたかだか 30% にとどまった。

4. テオフィリンの最終実験槽内濃度が $500 \mu\text{g/ml}$ 以上になると、筋は拘縮をきたした。

5. パンクロニウム単独投与時の張力の減弱と TOFR の減少の間には、 $r=0.93$ と高い相関が認められた。また、TOFR が 50% あるいは 10% に減少したときの張力はコントロール値の $70.6 \pm 1.8\%$ あるいは 43.6 ± 4.1 であったが、テオフィリン前投与はこれらに有意な変化をもたらさなかった。これに対して、 Mg^{2+} 濃度の増大による張力の減弱は、パンクロニウム投与によるそれと異なり、TOFR の低下を伴わなかった。

以上の結果から、テオフィリンはパンクロニウムの筋弛緩作用に対して、拮抗ないし抑制作用を有するものと結論された。その作用機序は主として筋線維の収縮力の増強によるものと考えられる。なお、終板において、パンクロニウムの作用がテオフィリンによって拮抗されている可能性も示唆されたが、その詳細を明らかにするためには EPP や EPC の測定を含む検討をまたなければならぬ。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜った恩師村上誠一教授に心から感謝致します。また、本研究の技術面について御指導を賜った、アルバート・アインシュタイン医科大学、モンテフィオーレ病院麻酔科研究室主任 Hideo Nagashima 教授ならびに研究室の皆様へ謝意を表します。

本論文内容の要旨は第 28 回日本麻酔学会関西地方会 (1981, 大阪) において発表した。

文 献

- 1) Doll, D. C. & Rosenberg, H.: Antagonism of neuromuscular blockage by theophylline. *Anesth. Analg.*, **58**, 139 - 140 (1979).
- 2) Azar, I., Kumar, D. & Betcher, A. M.: Resistance to pancuronium in an asthmatic patient treated with aminophylline and steroids. *Can. Anaesth. Soc. J.*, **29**, 280 - 282 (1982).
- 3) Del Castillo, J. & Engbaek, L.: The nature of the neuromuscular block produced by magnesium. *J. Physiol.*, **124**, 370 - 384 (1954).
- 4) Skaredoff, M. N., Roaf, E. R. & Datta, S.: Hypermagnesaemia and anaesthetic management. *Can. Anaesth. Soc. J.*, **29**, 35 - 41 (1982).
- 5) Fleming, L., Lenman, J. A. R. & Stewart, W. K.: Effect of magnesium on nerve conduction velocity during regular dialysis treatment. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **35**, 342 - 355 (1972).

- 6) **Brücker, J., Thomas, K. C., Bikhazi, G. B. & Foldes, F. F.**: Neuromuscular drug interactions of clinical importance. *Anesth. Analg.*, **59**, 678 - 682 (1980).
- 7) **Standaert, F. G. & Dretchen, K. L.**: Cyclic nucleotides in neuromuscular transmission. *Fed. Proc.*, **38**, 2183 - 2192 (1978).
- 8) **Standaert, F. G., Dretchen, K. L., Skirboll, L. R. & Morgenroth, V. H.** III: A role of cyclic nucleotides in neuromuscular transmission. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **199**, 553-564 (1976).
- 9) **Standaert, F. G., Dretchen, K. L., Skirboll, L. R. & Morgenroth, V. H.** III: Effects of cyclic nucleotides on mammalian motor nerve terminals. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **199**, 544-552 (1976).
- 10) **Standaert, F. G. & Dretchen, K. L.**: Cyclic nucleotides in neuromuscular transmission. *Anesth. Analg.*, **60**, 91-99 (1981).
- 11) **岩月賢一**: 筋弛緩薬の基礎と臨床, 第3版, 54-74頁, 東京, 克誠堂. 1980.
- 12) **真島英信**: 筋収縮の物理的性質. 新生理学 (問田・内菌編), 第2版, 98-131頁, 東京, 医学書院. 1965.
- 13) **Standaert, F. G. & Detwiler, P. B.**: The neuromuscular pharmacology of germine-3-acetate and germine-3, 16-diacetate. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **171**, 223-241 (1970).
- 14) **村上誠一**: 筋弛緩薬. 新麻酔科学 (稻田編), 第1版, 163-180頁, 東京, 医歯薬出版. 1982.
- 15) **北沢俊雄・遠藤実**: 筋小胞体の“CaによるCa遊離”機構とその薬理. 悪性高熱研究の進歩 (盛生編), 159-166頁, 広島, 広島麻酔医学会. 1977.
- 16) **Stirt, J. A. & Sullivan, S. F.**: Aminophylline. *Anesth. Analg.* **60**, 587-602 (1981).
- 17) **高木昭夫**: 悪性高熱 (筋拘縮を伴った) における筋小胞体の異常. 悪性高熱研究の進歩 (盛生編), 155-158頁, 広島, 広島麻酔医学会. 1977.
- 18) **Varagic, V. M., Prostron, M. & Kenetera, D.**: Interaction of halothane and aminophylline on the isolated hemidiaphragm of the rat. *Eur. J. Pharmacol.*, **61**, 35-45 (1980).
- 19) **Lefever, F. G. & Rosenberg, H.**: Aminophylline, halothane and malignant hyperthermia in the rabbit. *Fed. Proc.*, **39**, 295 (1980).
- 20) **Ali, H. H. & Savarese, J. J.**: Monitoring of neuromuscular function. *Anesthesiology*, **45**, 216-249 (1976).
- 21) **Ali, H. H., Utting, J. E. & Gray, T. C.**: Quantitative assessment of residual antidepolarizing block (part I). *Brit. J. Anaesth.*, **43**, 473-477 (1971).
- 22) **Ali, H. H., Utting, J. E. & Gray, T. C.**: Quantitative assessment of residual antidepolarizing block (part II). *Brit. J. Anaesth.*, **43**, 478-485 (1971).
- 23) **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).
- 24) **Brand, J. B., Cullen, D. J., Wilson, N. E. & Ali, H. H.**: Spontaneous recovery from non-depolarizing neuromuscular blockade: Correlation between clinical and evoked responses. *Anesth. Analg.*, **56**, 55-58 (1977).
- 25) **Bowman, W. C.**: Prejunctional and postjunctional cholinceptors at the neuromuscular junction. *Anesth. Analg.*, **59**, 935-843 (1980).
- 26) **Paton, W. D. M. & Waud, D. R.**: The margin of safety of neuromuscular transmission. *J. Physiol.*, **191**, 59-90 (1967).
- 27) **Barstad, J. A. B. & Lillehei, G.**: Transversely cut diaphragm preparation from rat. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **175**, 373-390 (1968).
- 28) **Galindo, A.**: Prejunctional effect of curare: its relative importance. *J. Neurophysiol.*, **34**, 289-301 (1971).
- 29) **Kurihara, T. & Brooks, J. E.**: The mechanism of neuromuscular fatigue. *Arch. Neurol.*, **32**, 168-174 (1975).
- 30) **Glavinovic, M. I.**: Presynaptic action of curare. *J. Physiol. (Lond.)*, **290**, 499-506 (1979).
- 31) **Foldes, F. F.**: Presynaptic aspects of neuromuscular transmission and block. *Der Anaesthesist*, **20**, 6-19 (1971).
- 32) **Gissen, A. C., Katz, R. E.**: Twitch, tetanus and posttetanic potentiation as indices of neuromuscular block in man. *Anesthesiology*, **30**, 481-487 (1969).
- 33) **Elmqvist, D.**: Neuromuscular transmission with special reference to myasthenia gravis. *Acta. Physiol. Scand.*, **664**, Suppl.1-33 (1965).
- 34) **Martin, A. R.**: Current concepts of pre- and post-junctional mechanism in neuromuscular transmission. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **274**, 3-5 (1976).

- 35) Waud, B. E. & Waud, D. R. : Physiology and pharmacology of neuromuscular blocking agents, p 1-58. In R. Katz (ed.), Muscle relaxants, 1st ed. American Elsevier Publishing Co., New York, 1975.
- 36) Ghoneim, M. M. & Long, J. P. : The interaction between magnesium and other neuromuscular agents. *Anesthesiology*, **32**, 23-27 (1979).
- 37) Wilson, D. F. : The effects of dibutyryl cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate, theophylline and aminophylline on neuromuscular transmission in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **188**, 447-452 (1974).
- 38) Lee, C., Barnes, A. & Katz, R. L. : Neuromuscular sensitivity to tubocurarine. *Brit. J. Anaesth.*, **48**, 1045-1051 (1976).
- 39) 嶋武・橋本保彦・岩月賢一 : 4回連続刺激法 (train-of-four nerve stimulation) によるクラーレ残存効果の判定. *麻酔*, **26**, 155-161頁, (1977).

The Antagonistic Effect of Theophylline on the Neuromuscular Block Induced by Pancuronium
 Kazuo Hamatani, Department of Anesthesiology (Director: Prof. S. Murakami), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920—J. Juzen Med. Soc., **91**, 1067—1080 (1982)

Key words: drug interactions, pancuronium, theophylline, train-of-four ratio.

Abstract

The present study was designed to investigate the antagonistic effect of theophylline on the neuromuscular block induced by pancuronium, employing a rat phrenic nerve-hemidiaphragm preparation suspended in a modified Krebs' solution. Theophylline, pancuronium and magnesium were added and the twitch tension evoked by indirect and direct stimulations were continuously recorded. The indirect stimulation was delivered to the muscle by stimulating the phrenic nerve, and the direct stimulation was given by stimulating the muscle itself. Both single stimulus (0.1 Hz) and train-of-four stimuli (2 Hz) were used when the indirect stimulation was applied. In the train-of-four stimuli, train-of-four ratio (TOFR), which is the ratio of the fourth twitch height to the first one, was calculated. On the basis of the knowledge that TOFR reflects the change of acetylcholine release from the nerve ending, the ratio was used to evaluate the presynaptic effect of theophylline. Twitch tension was reduced to $43.6 \pm 4.8\%$ of the control value by administration of pancuronium to the final concentration of $2.0 \mu\text{g/ml}$; but it was recovered to $88.5 \pm 7.5\%$ by further administration of $300 \mu\text{g/ml}$ theophylline; a preliminary administration of theophylline increased ED₅₀ and ED₉₀ values of pancuronium. These results demonstrated that theophylline had antagonistic effect on the block produced by pancuronium. Theophylline increased the twitch tension evoked by both direct and indirect stimulations in a dose-related fashion, and no significant difference was observed between the two stimulations. This result demonstrated that the augmentation of twitch tension was not influenced by the method of stimulation. On the other hand, excess magnesium ion, which is well known to block the neuromuscular transmission by inhibiting acetylcholine release from the nerve ending, more reduced the twitch tension evoked by indirect stimulation than that by direct stimulation. These findings suggested that the muscle fiber was the main action site of theophylline. Highly signifi-

cant relationship ($r = 0.93$) was observed between per cent changes of the twitch tension reduced by pancuronium and TOFR. Preliminary administration of $300 \mu\text{g/ml}$ theophylline, however, did not change the above-described relationship. In conclusion, it was considered that antagonistic effect of theophylline on the neuromuscular block induced by pancuronium was mainly attributed to the augmentation of the muscle contraction itself.