

Succinylcholine の二相性作用に関する臨床的研究

金沢大学医学部麻酔学講座(主任 赤須文男教授)

村 上 誠 一
 浜 辺 昇
 大 倉 永 央
 木 谷 正 樹

(昭和44年5月2日受付)

本論文の要旨は、昭和44年1月第16回日本麻酔学会関西地方会において発表
 した。また、同年6月第16回日本麻酔学会総会において発表の予定である。

今日、臨床麻酔においては、筋弛緩剤の使用は不可欠のものとされており、とくに調節性に富み、副作用の少ない脱分極性筋弛緩剤が繁用されている。

脱分極性筋弛緩剤については、神経筋接合部における持続的な脱分極にもとずく本来の伝達遮断作用¹⁾⁻³⁾のほかに、投与量の累積に伴って現われてくる非脱分極性の伝達遮断作用が早くから注目されている。このような、作用機序の二相性変化を、Jenden ら⁴⁾⁻⁶⁾は phase II block, Zaimis⁷⁾⁸⁾は dual block と称した。一方、Thesleff⁹⁾⁻¹¹⁾は終板部の transmitter に対する感受性の低下が起こっていることを確認するとともに、desensitization block と名づけた。

臨床で最も広く用いられている脱分極性筋弛緩剤である succinylcholine chloride (S.C.C.) についても、このような作用機序の二相性の変化がみとめられ¹²⁾⁻¹⁶⁾、術後の遷延性無呼吸の大きな原因として注目されている¹⁷⁾⁻²⁰⁾。

筋弛緩剤に関する研究の初期には、S.C.C. の示す二相性作用は、大量使用に原因が求められていたが^{14) 15)}、近年にいたり Katz ら²¹⁾、Crul ら²²⁾あるいは片岡²³⁾は、比較的少量の S.C.C. の投与によっても高率に非脱分極性遮断作用 (phase II block) の発現がみとめられたと報告している。一方、de Jong ら²⁴⁾は、S.C.C. の phase I block の存在に疑問をいだいており、Waltz ら²⁵⁾は、phase II block の発現は投与量よりも作用時間が重要な因子であると主張している。

このように、脱分極性筋弛緩剤の作用態様について

臨床 level でもいまだに見解の一致をみていない。また、二相性変化に対する分類名にしても、depolarization block ならびに desensitization block と称するもの¹⁶⁾²⁶⁾、phase I ならびに phase II block と称するもの²²⁾、あるいは、単に dual block とするもの¹⁵⁾²⁷⁾などがある。また、本来の脱分極性 block に対比して、S.C.C. の非脱分極性作用²¹⁾、あるいは、curare 様作用²³⁾と称する研究者もいる。このような名称上の混乱は、とりもなおさず、脱分極性筋弛緩剤の作用機序に関して、種々の見解が存在していることを示すものであろう。

著者らは、すでに誘発筋反応の記録が、神経筋伝達遮断度の定量的評価に有用であることを報告した²⁸⁾が今回はこの方法を用いて、臨床的に S.C.C. の二相性作用について追求し、諸家の成績と比較、検討を試みた。

研究対象および研究方法

神経筋系統に疾患を有しない、年令12才より80才にわたる29例の患者について、全身麻酔中に検索を行なった。29例の平均麻酔時間は2時間50分である。すべての患者は、塩酸 pethidine 1.0mg/kg、硫酸 atropine 0.5 mg の前投薬下に、N₂O-fluothane で緩徐導入の後、筋弛緩剤を用いずに気管内挿管が行なわれ、1.0~1.5% の fluothane 濃度で維持された。Fluothane は臨床的に用いられる濃度では、神経筋伝達機序に影響を与えないことが確認されている²⁹⁾⁻³¹⁾。麻酔中は適宜用手補助呼吸を行なったが、呼吸気量の

Clinical Studies on the Dual Mode Action of Succinylcholine Seiitsu Murakami, Noboru Hamaba, Tsunehisa Okura & Masaki Kidani. Department of Anesthesiology (Director: Prof. F. Akasu), School of Medicine, Kanazawa University.

測定に際しては自発呼吸に任せた。

誘発筋電図 (M波) の記録にあたっては、前腕を armboard 上に固定したのち、表面型円板刺激電極を尺骨神経溝に沿って密着せしめ、記録電極としては直径 8 mm の銀円板電極 2 コを 15 mm の間隔で固定したものを、手掌の thenar あるいは hypothenar (主として、m. adductor pollicis) の皮膚上に固定した。尺骨神経の刺激は、電子管刺激装置 (日本光電社製、MSE-40型) を用いて、0.5 msec duration の矩形波が、1 cps の標準頻度で極大刺激として加えられた。Tetanus 刺激は標準刺激を 50 cps とし、持続時間は 5 秒間とした。なお、低頻度刺激としては、0.3 cps を用いた。

誘発筋電図は、Polygraph (日本光電社製、RM-150型) の前置増幅器を介して、Braun 管面上で観察しながら、随時 ink 書き記録を行なった。このような M 波の振幅の記録を electrical twitch response とする。

一方、機械的な筋運動 (張力) の記録には、foil strain gauge を手根部掌側皮膚上に密着、固定し、transducer (RP-2 型) を介して、M 波と同様に ink 書き記録した。これを mechanical twitch response とする。

1 回呼吸気量 (tidal volume) の測定は、29 例中の 12 例について行なった。すなわち、呼吸気流速を、integrator (RFJ-2 型) を介して積分を行なわせ、呼吸気量として記録し、Wright の ventilometer も適宜併用した。識別し得る呼吸気流速の変化が発現した時点をもって、呼吸運動の開始時間と規定した。

以上の三種類の検索を終始連続的に平行して行ない、記録にあたっては、いずれも control height を 1~2 cm とした。

術中投与した筋弛緩剤はすべて succinylcholine chloride (S. C. C.) であり、1.0 mg/kg を 1 回量として静脈内に間歇的に反復投与した。29 例の平均投与量は 6.4 mg/kg であり、最低 4.0 mg/kg、最高 14.0 mg/kg であった。このうち、14 例では、8.0 mg/kg

以上の投与が行なわれている。29 例中 12 例では、抗 cholinesterase 剤である edrophonium の投与が、10 mg を 1 回量として行なわれた。Phase II block への移行を判定する基準¹⁵⁾²¹⁾³²⁾としては、従来慣用されている Wedensky の抑制、post-tetanic facilitation (PTF) および edrophonium による拮抗の有無のほか、post-rest facilitation (PRF) ならびに神経筋伝達遮断の発現に先行する twitch response の一過性増大現象²²⁾、すなわち、preparalytic facilitation (PF) を加えた。

研究結果

I. S. C. C. 等量反復投与時の誘発筋反応の変化

1. 完全神経筋伝達遮断時間ならびに誘発筋反応の回復

S. C. C. の等量反復投与時の神経筋伝達遮断の回復過程を、twitch response の完全消失時間と、initial response 発現以後の二期に分けて観察した。

S. C. C. を 1.0 mg/kg ずつ、8 回以上反復投与した 14 例について、各回毎の electrical response の完全消失時間を表 1 に示す。この際、mechanical response も 30 秒内外の時差でこれを平行して消長した。表にみられる如く、体重当りの S. C. C. 投与量が均一であるにもかかわらず、反応の完全消失時間には個人差が大であり、第 1 回投与後において、すでに最短と最長のものでは、完全消失時間の差は 6 分に及んだ。このような個人差は、S. C. C. 投与のくり返しによってさらに著明になる傾向がみとめられた。しかし平均をとってみると、第 1 回投与後の完全消失時間は 5.9 ± 2.3 分であり、第 3 回投与後にいたるまで、とくに著明な変動がみとめられなかった。第 4、5 回投与後において、完全消失時間の平均値に軽度の短縮がうかがわれたが、第 1 回投与後の完全消失時間に比べて有意とされなかった。

14 例のうち 10 例では、第 2 回以後の S. C. C. 投与で 1 分以上に及ぶ完全消失時間の短縮が 2 回以上連続してみとめられた (図 1)。ことに第 4、5 回投与後に、

表 1 S. C. C. 等量反復投与時、完全神経筋伝達遮断時間の各回毎の推移

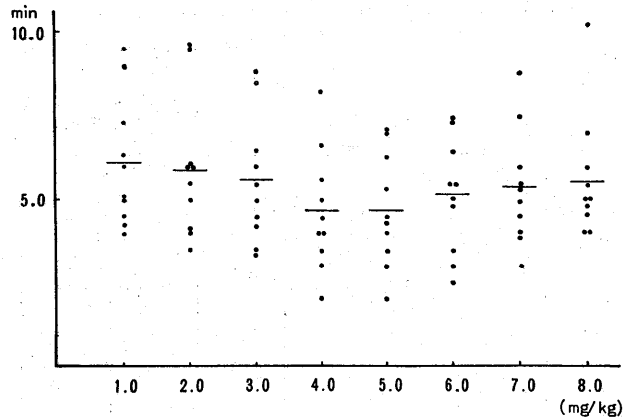
cumulative doses of S. C. C.	1.0 (mg/kg)	2.0	3.0	4.0	5.0	6.0	7.0	8.0
average time (min) (±S.D.)	5.9 ± 2.3	6.0 ± 2.0	6.2 ± 2.9	5.4 ± 1.1	5.5 ± 3.2	6.4 ± 3.7	6.2 ± 3.4	6.2 ± 3.0
maximum	10.0	9.6	15.0	14.0	15.5	18.0	18.4	18.0
minimum	4.0	3.5	3.5	2.0	2.0	2.5	3.0	4.2

この傾向は明らかなようであるが、検定上有意な短縮 (tachyphylaxis) とみなされなかった ($0.10 < P < 0.25$).

一方、twitch response の再現後の回復過程は、S.C.C. の反復投与の累積とともに遷延した (図2).

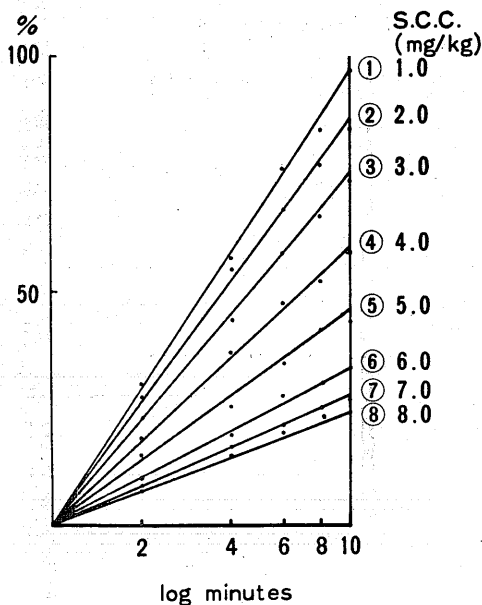
すなわち、twitch response の振幅の平均回復率は、時間の対数値に対して直線的な関係を示した。第3回投与後 (総投与量 3.0 mg/kg) までは、その回復はきわめて速やかであったが、第4回以後、とくに第6回目以降において、著しく遷延するのがみとめられた。

図1 Tachyphylaxis の傾向がみとめられた10例における、完全神経筋伝達遮断時間の変化



縦軸は時間、横軸は S.C.C. の累積投与量を示す。

図2 S.C.C. 反復投与時、twitch response 再現後における回復過程の推移



図中の各点は、14例の平均値を表わす。縦軸には control 値を100%とした場合の twitch response の回復率 (%) を、横軸に時間の対数値をとった。右端に S.C.C. の投与順位と累積投与量を示す。

したがって、S.C.C. 投与後における神経筋伝達遮断の回復過程は、完全遮断の時期と、これに続く部分回復の時期に二分されていることが明らかである。前者は S.C.C. の反復投与によって延長しないので、回復過程の遷延化の主体をなしているのは、後者の延長であると考えられる。

2. Phase II block を示す諸現象とそれぞれの特異性

1) Wedensky の抑制, post-tetanic facilitation (PTF), post-rest facilitation (PRF) ならびに低頻度刺激に対する態様の変化について

29例について、tetanus 刺激ならびに低頻度刺激に対する electrical および mechanical response の変化を観察した (表2)。50 cps の間接 tetanus 刺激中の twitch response の変化をみると、S.C.C. 投与前の control 記録において、70% 以上の tetanus fade (Wedensky の抑制) をみとめたものは29例中2例 (16.8%) のみであった。また、S.C.C. 投与前に120%以上の PTF をみとめた例はなく、2例において post-tetanic inhibition (PTI) をみとめた。

Wedensky の抑制が完全に発現した時点での S.C.C. の投与量は、平均 1.2 mg/kg であり、そのときの経過時間は平均12.3分であった。すなわち、ほとんど全例において、1.0~2.0 mg/kg の投与によって、

このような現象が発現することがみとめられた。この時点で phase II block への移行はみとめられないことは、その他の判定基準から考えても明らかであるから、したがって、Wedensky の抑制は phase II block における特徴とはみなし得ない。一方、tetanus 刺激の頻度を 100 cps 以上に増大すると、S.C.C. 投与前においてもこの現象が発現したので、もっぱら刺激頻度に依存しているものであることが判明した。

S.C.C. の総投与量あるいは投与後の経過時間という点からみて、Wedensky の抑制に引き続いて発現する現象は PTF である。この場合にも、tetanus 刺激の頻度ならびに持続時間を増大するにしたがって、刺激終了直後の促進は著明になっている。また、twitch response の回復が不完全であるほど、PTF は著明にみとめられ、神経筋伝達の回復度に依存している現象とみなされた。

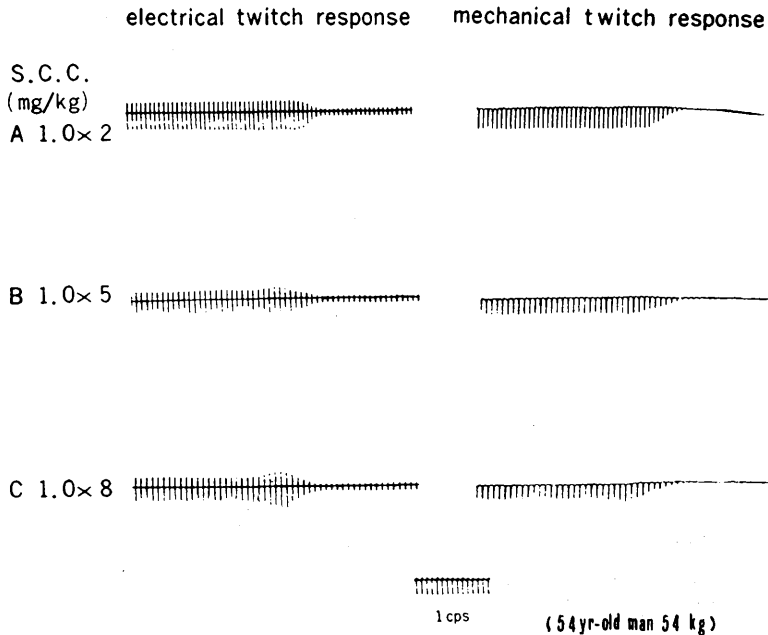
大部分の例では、最少 2.0 mg/kg の S.C.C. の投

表2 S.C.C. 反復投与時にみられる誘発筋反応の諸現象の平均発現時間と平均総投与量との関係

	Wedensky inhibition	PTF (50 cps, 5 sec)				preparalytic facilitation		edr. antagonism	
		120-150%	150-200%	200-250%	>300%	120-150%	150-200%	poor	fair
average time (min) (±S.D.)	12.3 ± 7.3	22.8 ± 9.7	31.6 ±10.3	54.4 ±13.6	64.1 ±10.3	59.5 ±17.1	87.3 ±28.9	59.2 ±15.2	125.4 ±16.5
average dose (mg/kg) (±S.D.)	1.2 ± 0.4	2.0 ± 0.7	2.9 ± 0.9	4.4 ± 1.2	5.1 ± 1.4	5.3 ± 1.5	6.4 ± 1.3	3.9 ± 1.0	7.1 ± 1.7

PTF は4段階に、PF ならびに edrophonium による拮抗効果は2段階に区別してそれぞれ記録した。Wedensky の抑制および PTF は29例、PF は24例、edrophonium による拮抗は12例について観察された。

図3 Phase II block においてみとめられる誘発筋反応の一過性促進現象



Electrical ならびに mechanical response のいずれにおいても、平行して発現しており、S.C.C. の投与量が累積するのにしたがって著明となっている。

与量で、すでに、50 cps の標準 tetanus 刺激に対して PTF が発現するようになり、3.0 mg/kg に達すると全例にその発現が確認された(表2, 図4)。S.C.C. の投与量の累積とともに、PTF は漸次著明になってきたが、この場合 phase II block の判定には何%の促進をもって基準とするかが問題となる。著者らは、300%以上の PTF がみとめられるようになった時点(S.C.C. 平均総投与量 5.1 mg/kg, 投与開始の平均64.1分後)をもって、phase II block が発現したものと規定したが、このことに関しては後述する。

PRF ならびに低頻度刺激に対する反応の変化も PTF と平行して推移した。すなわち、刺激を一時的に中断したあとに発現する twitch response の振幅増大(PRF)は、S.C.C. の総投与量の増加にしたがって著明になったが、その増大率は PTF が300%以上

に達した時点においても150~200%程度にすぎなかった。一方、低頻度刺激時にかかる twitch response の増大現象も、その増大率は最大170%であった。それ故に、PRF や低頻度刺激による変化は、PTF とあわせて、PTF 群として phase II block の評価に用いた方がよいと考えられた。

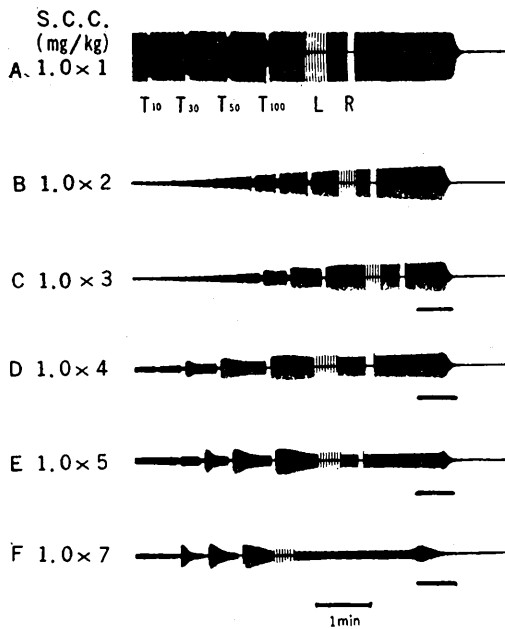
2) 神経筋伝達遮断の発現に先行する preparalytic facilitation (PF) について

29例全例において、S.C.C. の総投与量が一定量に達したのち、S.C.C. の投与によって electrical ならびに mechanical response が消失する直前に一過性の促進が起こることが明らかにされた(図3)。最大の促進がみとめられたときの twitch height と、促進の始まる前のそれとの比を百分率で表わすと、5例においては120%以下であった。このような例を除いて、PFが120%以上に達した24例(82.7%)についてみると、S.C.C. の総投与量が平均 3.3 mg/kg に達すると、120~150%におよぶ PF がみとめられるようになり、その持続時間は最短15秒、最長150秒、平均40.1秒であった(表2)。24例中10例(41.7%)において、PF が150~200%に達したが、そのときの S.C.C. の平均総投与量は 6.4 mg/kg であり、その持続時間は最短19秒、最長390秒で、平均81.6秒であった。なお、200%をこえるような PF を示した例はみとめられなかった。

一般に、さきに述べた PTF 群と同様に、PF の発現は S.C.C. の投与量ならびに経過時間に依存しており、進行性とその持続時間および促進度が増大していくのがみとめられた(図4)。したがって、ある時点以後においては、上に挙げたすべての現象が同時に存在したわけである。PF に影響を与えるものとしてはまず、S.C.C. の静脈内への注入速度がある。注入速度がきわめて速い場合には、その発現が抑えられる傾向を示したが、phase II block へ完全に移行した状態では、注入速度はほとんど影響しなかった。Thiopental sodium の投与は、PF の発現に影響をおよぼさなかったが、d-tubocurarine chloride (dTc) の少量(1~3 mg)を S.C.C. の投与に先行して与えておくと、PF の発現はしばしば抑制された。dTc のこの効果は30~60分にわたって持続した。

PF の発現と PTF との関係を見ると、大部分の例において、PTF が200~250%に達する頃から、PF も発現し始め、PTF が300%をこえるようになると、著明な変化として確認されるようになった(表2)。このように、PTF が著明に発展した状態に至って PF が発現してくるという事実は、両現象の接点

図4 Twitch response の一過性促進現象 (preparalytic facilitation) の推移



1 cps の刺激を加えたときの electrical twitch response の連続記録である。まず、Wedensky の抑制が現われ、S.C.C. 累積投与量の漸増に伴って、PTF, PRF ならびに低頻度刺激による増高などがみとめられるようになった。一過性促進現象はもっともおおくれて発現している。個々の現象は、進行性に著明になるのが特徴的である。図中の T は tetanus 刺激(数字はその頻度)、L は 0.3 cps の低頻度刺激、R は刺激の中断を示す。下線を附してある部分が一過性促進現象。

において、神経筋接合部の S.C.C. に対する反応態様が変化してくることを示唆している。なお、さきにあげた5例では、PTF が 300%以上で進展したにもかかわらず、PF の程度が120%以下にとどまっていた。

3) Edrophonium による拮抗効果について

S.C.C. による phase I block が phase II block に移行した状態では、抗 cholinesterase 剤によって神経筋伝達遮断作用が拮抗されるようになることはよく知られている事実である。

12例において、種々の時間間隔で2回にわたって edrophonium 10 mg 宛を投与し、twitch response の回復過程におよぼす効果を観察した。S.C.C. の平均総投与量 3.8 mg/kg、投与開始後平均 59.2分を経過した時点では、twitch response の振幅増大はわずかで、かつ、効果の持続時間も短かく、edrophonium による拮抗効果不良と考えられた。しかし、この時点では、phase I block でみられるような edrophonium による block の増強も全く起こらなかった。S.C.C. の総投与量がさらに増加して、平均 7.1 mg/kg となり時間経過も125分にいたった時点では、その拮抗効果は良好であった。なお、edrophonium による拮抗の発現にはかなりの個人差がみとめられたが、PTF が300%以上に達し、ことに PF が著明になったのちには、確実に有効であるという結果

が得られた。

これまでに述べたことをまとめると、つぎのようになる。

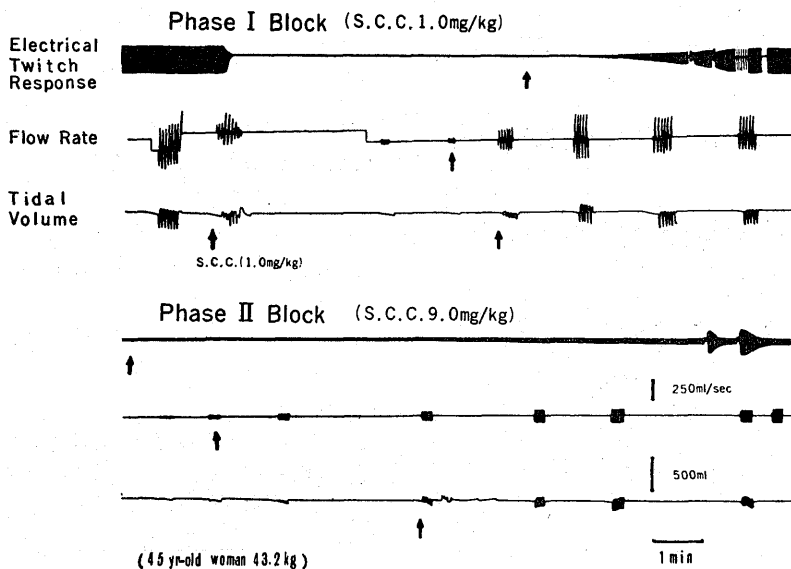
PTF は S.C.C. の総投与量が 2.0 mg/kg をこえると次第に著しくなってくる。一般に、総投与量が 5.0 mg/kg に達すると、PTF は 300%をこえるようになり、さらに PF の発現も加わってくる。一方、twitch response の回復過程もこれと同様に S.C.C. の総投与量が 5.0 mg/kg をこえる時点で明らかに遷延してくるようになる。したがって、phase I から phase II block への移行は、S.C.C. の総投与量が 2.0~4.0 mg/kg の間において漸進的に進行し、5.0 mg/kg をこえる時点で phase II block への移行が確立されるものと結論される。なお、この状態は、S.C.C. の投与量が増加するにしたがってさらに進行し、著明なものへと発展してゆくものと解される。

II. S.C.C. 等量反復投与時の、呼吸機能面の変化

1. Phase II block における呼吸の回復

S.C.C. 反復投与における twitch response と呼吸の関係に関して、その一部はすでに報告した²⁸⁾。一般に、S.C.C. の総投与量が 3.0~4.0 mg/kg に達する以前においては、呼吸運動の開始（識別しうる呼吸気流速の変化）は、twitch response の再現よりも早く起こり、いわゆる respiration sparing effect が

図5 Twitch response と呼吸気流速ならびに1回呼吸気量の同時記録



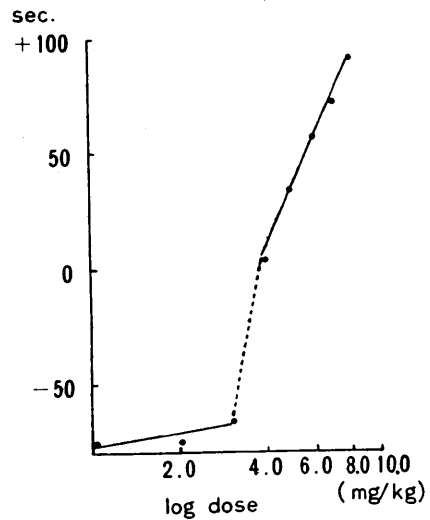
Phase I block においては、呼吸の回復が時間的にも量的にも twitch response の回復に先行している。しかし、phase II block においては、twitch response の開始が先行し、かつ、量的にも両者の相関が密になっている。矢印はそれぞれの反応が最初に再現した時点を示す。

みとめられた (図5). S.C.C. の総投与量が 4.0 mg/kg をこえると, このような, 時間的な sparing effect は消失し, twitch response の回復が呼吸の再開に先行してくるようになる. この関係は, phase II block の進行とともにますます顕著になった (図6).

1 回呼吸気量 (tidal volume) と twitch response との関係を見ると, phase I block の状態では, 1 回呼吸気量の回復がきわめてすみやかであるために, 相関関係に乏しいが, phase II block への移行とともに, 両者の回復過程に相関がみられるようになった (図5). しかし, 回復過程における 1 回呼吸気量の抑圧の度合いは, twitch response のそれに比して, 毎常程度にとどまっており, phase II block に移行した後も量的な respiration sparing effect が温存されていることがみとめられた.

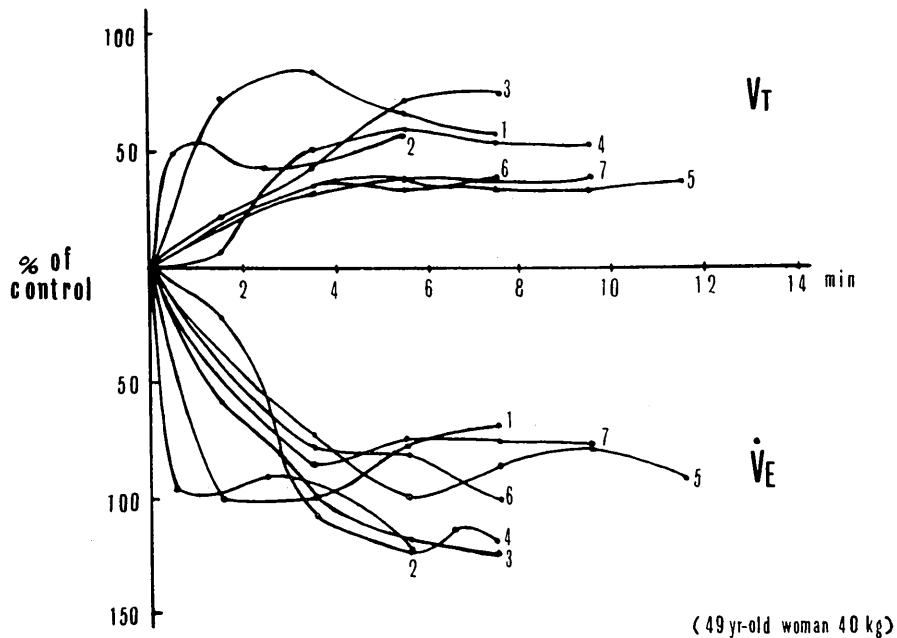
一方, 分時呼吸気量 (minute volume) は, phase II block の状態においてもほとんど減少しなかった (図7). これは呼吸数の著しい増加に代償された結果であり, 1 回呼吸気量が抑圧されている以上, 換気効率の低下は免れがたいものと考えられる. この点に関しては, 麻酔剤の種類とも関係があるので, 今後さらに検討を要する.

図6 S.C.C. の累積投与量と respiration sparing effect との関係



縦軸は twitch response の初発時点を 0 として, それより呼吸の開始が先行する場合をマイナス時間で示し, 逆におくれた場合をプラス時間で示す. 横軸は総投与量の対数値を示す. 図中の各点は 12 例の平均値を表わしている.

図7 1 回呼吸気量 (V_T) と分時呼吸量 (\dot{V}_E) の関係



縦軸は S.C.C. 投与前の V_T と \dot{V}_E の平均値を 100% として, その後の回復率 (%) を示す. 横軸は呼吸活動の再現を起点とした各回毎の時間経過. 図中の数字は S.C.C. の反復投与の順位.

2. 呼吸活動にみられる phase II block の特徴

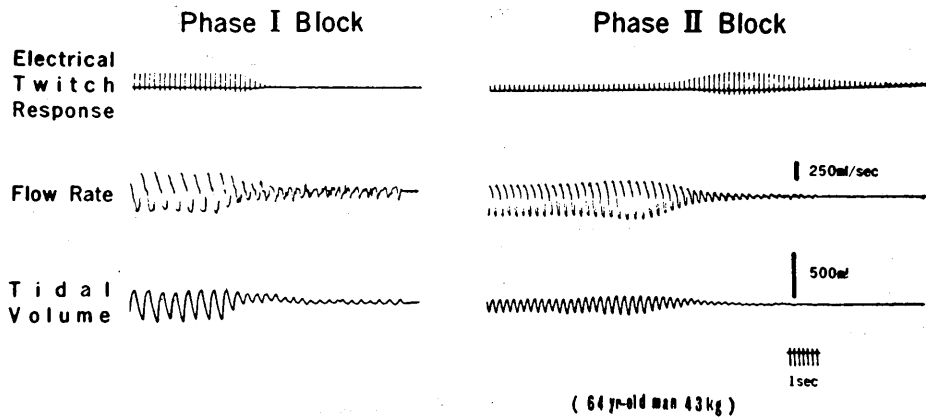
Twitch response に関して、phase II block に移行した際に preparalytic facilitation (PF) が発現することはすでに述べたが、これに匹敵する現象が呼吸活動の面でもみとめられた。

すなわち、1回呼吸気量と呼吸気流速を測定した12例のうち6例(50%)において、S.C.C.の総投与量が4.0~5.0 mg/kg に達したとき、呼吸活動の消失直前に呼吸気流速ならびに1回呼吸気量の増加がみとめられた(図8)。この呼吸性のPF現象は、twitch response のPFに比べて、一般に、S.C.C.の総投

与量が1.0 mg/kg 少ない時点で現われてくるが、各回毎においても、twitch response のPFよりも早く出現し、早く終了している。呼吸性のPFは、数回から10数回の呼吸運動にわたって持続し、いったん発現をみたのちはS.C.C.の投与回数に累積とあいまって進行性に顕著になる傾向がみとめられた。

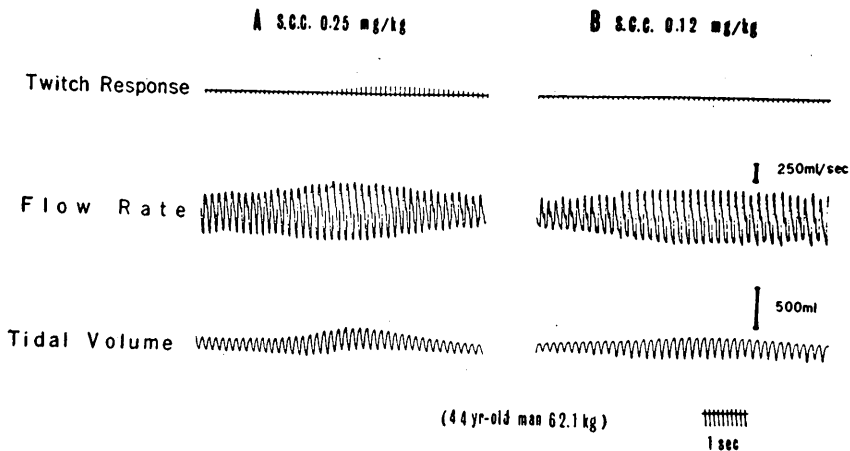
図9は、twitch response ならびに呼吸性のPF現象の、S.C.C. 1回投与量の大小に対する態度を比較した結果である(図9)。すなわち、S.C.C. 0.25 mg/kg の投与では、twitch response および呼吸活動のいずれにおいてもPFが発現したが、その半量

図8 呼吸性の自発的な一過性促進現象



Phase II block においては、twitch response のみならず呼吸気流速ならびに1回呼吸気量においても、自発的な一過性の促進現象がみとめられた。しかも、呼吸性の促進は、twitch response に比して早く始まり、早く終わっているのが特徴的である。

図9 Twitch response ならびに呼吸性の preparalytic facilitation (PF) に及ぼす S.C.C. の1回投与量の影響



Phase II block において、S.C.C. 0.25 mg/kg の投与で twitch response ならびに呼吸活動の一過性促進が起こっているが、その半量の投与では呼吸性の促進のみが軽度に出現した例である。

の投与に際しては、呼吸性の PF のみのみがみとめられた。この結果に限って言えば、**phase II block** においては、呼吸筋の方が骨格筋に比べて S.C.C. に対する感受性が高くなっていることを示唆しているが、一般的な現象か否かはにわかには断定しがたい。

Phase II block における呼吸活動の変化が、誘発筋反応の変化に比較して、定量的に規定しえない多様性を示しているのは、呼吸筋自体の筋弛緩剤に対する反応性が特殊であるということのほか、呼吸活動に影響を与えている因子が複雑多岐にわたっていることによるものと考えられる。

考 察

S.C.C. による **phase II block** を、**phase I block** と鑑別する方法として、1) 異なる筋弛緩剤の相互作用¹²⁾¹³⁾、2) 抗 cholinesterase 剤に対する反応³³⁾、3) 誘発筋反応の変化¹⁴⁾¹⁵⁾²¹⁾⁻²³⁾²⁷⁾³²⁾ などが上げられる。Churchill-Davidson ら¹⁵⁾の報告以来、誘発筋反応における Wedensky の抑制ならびに PTF の発現が、定量的評価法としてもっとも有用であるとされているが、これらの現象は presynaptic な変化を表わすものであり¹⁶⁾³⁴⁾⁻³⁶⁾、synapse 後膜の変化を包含していないと考えられている¹⁶⁾。また、de Jong ら²⁴⁾は、PTF の発現は神経筋伝達遮断度のみ依存しており、S.C.C. の総投与量とは関係がないという観点から、鑑別の根拠にはなり得ないとのべている。しかし、現状ではこれらの現象も含めて、誘発筋反応の経時的な記録によって、神経筋接合部における block の状態の変化がもっとも確実に評価しようとされている²¹⁾。

臨床的に、S.C.C. による **phase I block** から **phase II block** への移行を論ずる場合に、S.C.C. の投与方法による発現頻度の差、総投与量と時間の関係、さらに、tachyphylaxis の有無などが問題となっている。

このうち、S.C.C. の投与方法に関しては、間歇投与の方が、**phase II block** に移行しやすいとするもの²²⁾²⁷⁾がある一方、持続点滴を行なった場合に、より高頻度に発現すると主張するもの²³⁾もある。しかし、Katz ら²¹⁾は投与方法による差異はないと報告している。さらに、Walts ら²⁵⁾は S.C.C. の静脈内投与では **phase II block** は全く発現しなかったが、筋注を行なった場合に、より高率にみとめられたと述べている。投与方法に関するこのような見解の不一致は、検索方法や評価基準の差にもとづくものと考えられるが、今回は、この点に関してとくに追求しなかった。

その理由は、近年、S.C.C. は間歇的に投与される傾向が普遍的になってきており、今回の検索にあたっては、もっぱらこの方法によって S.C.C. の投与を行なったからである。

次に、**phase II block** の発現を招来する S.C.C. の投与量に関しては、Churchill-Davidson ら¹⁴⁾¹⁵⁾は、大量 (500~1500 mg) を要すると述べているが、Katz ら²¹⁾は 3.0 mg/kg の投与量に達すると、例外なく **phase II block** が発現したと述べており、Crul ら²²⁾は、2.0 mg/kg の少量の投与でも 17例中12例にその発現を確認しており、片岡²³⁾は、6.0 mg/kg の投与量で症例の 85% に **phase II block** の発現をみたと報告している。著者らの今回の成績では、総投与量が 5.0 mg/kg をこえると、明らかな **phase II block** への移行が例外なくみとめられた。したがって、S.C.C. による **phase II block** の発現は、従来いわれているように大量投与を必要とするものでなく、日常臨床において使用される量で充分に起こりうる現象であると結論される。

Phase II block への移行に関する時間的因子については、Katz ら²¹⁾はその意義をみとめていないが、一般に、投与量とならんで時間的経過が重視されている¹⁵⁾²²⁾²⁵⁾³⁷⁾。著者らの成績においても、個々の現象は経時的に出現し発展しており、時間的因子もかなりの影響をおよぼしているものと推測される。量や時間に関する研究者の間の意見の不一致は、研究方法の差のみならず **phase I block** から **phase II block** への移行が漸進的であること¹²⁾²¹⁾⁻²³⁾²⁶⁾²⁷⁾にも原因を求めることができよう。

従来、脱分極性筋弛緩剤を反復して投与した場合、tachyphylaxis が発現するとされてきた¹⁾¹²⁾¹⁴⁾³⁸⁾⁻⁴¹⁾。Foldes ら¹²⁾や Churchill-Davidson ら¹⁴⁾は、この現象を **phase II block** に移行する際の特徴的变化であると述べており、最近、Freund⁴⁰⁾も同様の見解を示している。一方、Katz ら²¹⁾、Crul ら²²⁾、片岡²³⁾は、**phase II block** とは関係のない変化であるとみなしている。著者らの成績では、14例中10例 (71.5%) においてその傾向をみとめたが、検定上有意な tachyphylaxis の存在は確認されなかったので、**phase II block** に伴って起こる定常的な現象であるとはみなされないと考えている。

近年、Crul ら²²⁾は、**phase II block** に移行した 12例中10例 (83.3%) において、S.C.C. による新たな block が成立する直前に現われる誘発筋発応の一過性増大現象に注目した。牛腸⁴²⁾も同様の成績を報告している。今回の研究によれば、S.C.C. の総投与

量が 5.0 mg/kg に達すると、29例中24例 (82.7%) において、このような preparalytic facilitation (PF) が明らかにみとめられた。なお、PF 現象は、edrophonium による拮抗作用が出現する時期に合致して発現しているため、著者らは、phase II block に特有な変化であると考えている。

すでに、ある種の哺乳動物において、Zaimis ら⁸⁾や Paton ら⁴³⁾は、脱分極性筋弛緩剤である decamethonium (C₁₀) 投与に際して twitch response の自発的な一過性促進が起こることをみとめている。Standaert ら⁴⁴⁾は、S.C.C. を用いた実験で、このような現象は motor nerve terminal における興奮性の増大にもとづくものであることを示唆したが、加藤⁴⁵⁾も同様な見解に達している。さらに、運動神経終末部が第4級 phenolic ammonium ion や neostigmine に対して反応活性を有していること⁴⁶⁾⁻⁵⁰⁾や、C₁₀ が synapse 前性の作用を示す事実⁵¹⁾ などから帰納すると、一過性の促進現象は、運動神経終末部の興奮性の増大にもとづいて惹起される可能性が大きいようである。

筋弛緩剤は、respiration sparing effect を有していることはよく知られている事実¹⁷⁾²³⁾³⁸⁾⁵²⁾⁻⁵⁴⁾である。

そして、このような呼吸筋に対する温存的な作用は、phase II block の状態で減弱したと報告されている²²⁾²³⁾。著者らは、このような sparing effect は時間的な因子と量的な因子に区別しうることをみいだした。すなわち、phase II block の状態では、前者は消失したが後者は比較的温存された。

著者らは、呼吸活動においても preparalytic facilitation (PF) が発現することをみいだが、この現象は呼吸筋における phase II block の表現であると考えられる。実験的には、すでに、Greese ら⁵⁵⁾によって、人の呼吸筋において二相性変化が起こることが立証されている。

脱分極性筋弛緩剤による phase II block の本態については、いまだに未解決である。すでに、The-sleff⁹⁾⁻¹¹⁾⁵⁶⁾ らによって、synapse 後膜の desensitization がその原因とされているが、近年、Gissen ら³⁴⁾³⁷⁾は、筋張力終板部の膜電位を同時に記録し、張力の二相性変化に伴う膜の再分極をみとめ、phase II block は synapse 後膜の desensitization を伴っていることを実験的に立証した。さらに、phase II block においては、脱分極性筋弛緩剤が終板部をこえて周囲の筋線維内に侵入していることも立証された⁵⁷⁾⁻⁶¹⁾が、これが desensitization の原因をなして

いると考えられる。S.C.C. による神経筋伝達遮断が二期にわたって回復するという事実は、このような現象の反映であるという可能性が示唆される²²⁾。

一方、Standaert ら⁴⁴⁾は、S.C.C. の運動神経終末部への作用を明らかにしたが、さらに、第4級 phenolic ammonium ion や抗 cholinesterase 剤にも同様の作用があることが知られており⁴⁶⁾⁻⁵⁰⁾⁶²⁾、このような事実にもとづいて、運動神経終末部の神経筋伝達におよぼす作用が重視されるようになってきている⁴⁷⁾⁴⁹⁾⁵⁰⁾。したがって、Standaert ら⁴⁴⁾が示唆したごとく、phase II block においては、運動神経終末部も何らかの役割りを果たしている可能性が大きいと考えられる。

結 語

12才より80才にわたる29例の患者について G-O-F による全身麻酔中に、極大尺骨神経刺激による誘発筋反応ならびに呼吸気量の連続同時記録を行ない、脱分極性筋弛緩剤である succinylcholine chloride (S.C.C.) による二相性の変化の発現ならびにその特徴について検索を加えた。その結果は次の如くである。

1. S.C.C. 1.0 mg/kg の反復間歇投与によって、全例に phase II block が発現した。phase I から phase II block への移行は、S.C.C. の総投与量が平均 2.0~4.0 mg/kg の間で漸進的に起こり、総投与量が平均 5.0 mg/kg をこえると、phase II block を示す諸特徴が確立された。

2. 誘発筋反応の記録では、S.C.C. の投与量の累積にしたがって、1) Wedensky の抑制、2) post-tetanic facilitation (PTE) ならびに post-rest facilitation (PRF)、3) preparalytic facilitation (PF)、4) edrophonium による拮抗効果が、この順序で発現するのをみとめた。このうち、phase II block に特有とみなされたものは、3) ならびに 4) の現象であった。PTF はその程度が300%に達した場合のみ、phase II block の特徴であると考えられたが、Wedensky の抑制は phase I block の状態での現象であるともなされた。

3. 被検例の82.7%において、神経筋伝達遮断が成立する直前に起こる誘発反応の一過性増大現象 (preparalytic facilitation) がみとめられた。この現象の出現した後に、edrophonium による拮抗作用が効果的となった。したがって、phase II block においてのみ起こる特徴的な自発現象であると結論された。

4. Tachyphylaxis の有無と phase II block の発現とは、密接な関係がないことが確認された。S.C.

C. の回復投与による完全神経筋伝達遮断時間は、phase II block に移行後も変化しなかったが、誘発筋反応の再現後の回復過程が著明に遅延し、その結果 S.C.C. の作用時間の延長がもたらされることが明らかにされた。

5. Phase I block においては、呼吸活動の回復が誘発筋反応の回復に先行したが、phase II block に移行すると、この関係は逆転し、時間的な respiration sparing effect は消失した。1 回呼吸気量は phase II block において進行性に減少したが、分時呼吸量の変化は僅少であった。

6. Phase II block に移行する際に、S.C.C. 投与によって呼吸気量の一過性増加が観察された。この現象は、骨格筋における PF に匹敵するものと考えられ、呼吸筋における二相性変化を意味するものと結論された。

稿を終るにあたり、終始御協力をいただいた小坂信生博士、佐藤隆吉士、河村允学士ならびに中央手術部中村敬夫氏、麻酔学教室本村京子嬢に深く感謝する。

文 献

- 1) Burns, B. D. & Paton, W. D. M. : *J. Physiol.*, **115**, 41 (1951).
- 2) 稲垣稔・岩月賢一 : *麻酔*, **10**, 506 (1961).
- 3) 竹田昌輝 : *麻酔*, **10**, 761 (1961).
- 4) Jenden, D. J., Kamijo, K. & Taylor, D. B. : *J. Pharmacol. exp. Ther.*, **103**, 348 (1951).
- 5) Jenden, D. J., Kamijo, K. & Taylor, D. B. : *J. Pharmacol. exp. Ther.*, **111**, 229 (1954).
- 6) Jenden, D. J. : *J. Pharmacol. exp. Ther.*, **114**, 398 (1955).
- 7) Zaimis, E. J. : *Nature*, **170**, 617 (1952).
- 8) Zaimis, E. J. : *J. Physiol.*, **122**, 238 (1953).
- 9) Thesleff, S. : *Acta physiol. Scand.*, **34**, 218 (1955).
- 10) Thesleff, S. : *Acta physiol. Scand.*, **34**, 386 (1955).
- 11) Thesleff, S. : *Acta anaesth. Scand.*, **2**, 69 (1958).
- 12) Foldes, F. F., Wnuck, A. L., Hamer-Hodges, R. J. & de Beer, E. J. : *Anesth. Analg.*, **36**, 23 (1957).
- 13) Brennan, H. J. : *Brit. J. Anaesth.*, **28**, 159 (1956).
- 14) Churchill-Davidson, H. C., Christie, T. H. & Wise, R. P. : *Anesthesiology*, **21**, 144 (1960).
- 15) Churchill-Davidson, H. C. & Christie, T. H. : *Brit. J. Anaesth.*, **31**, 290 (1959).
- 16) Katz, R. L. & Katz, G. J. : *Advances in Anesthesiology, Muscle Relaxants*, 1st ed., p 69, New York, Hoeber, 1967.
- 17) Churchill-Davidson, H. C. & Wise, R. P. : *Brit. J. Anaesth.*, **32**, 384 (1960).
- 18) Foldes, F. F., Rendell-Baker, L. & Birch, J. H. : *Anesth. Analg.*, **35**, 609 (1956).
- 19) Hamer-Hodges, R. J. : *Brit. J. Anaesth.*, **27**, 484 (1955).
- 20) Argent, D. E., Dinnick, O. P. & Hobbiger, F. : *Brit. J. Anaesth.*, **27**, 24 (1955).
- 21) Katz, R. L., Wolf, C. E. & Papper, E. M. : *Anesthesiology*, **24**, 784 (1963).
- 22) Crul, J. F., Long, G. F., Brunner, E. A. & Coolen, J. M. W. : *Anesthesiology*, **27**, 729 (1966).
- 23) 片岡敬文 : *東北医誌*, **73**, 295 (1966).
- 24) de Jong, R. H. & Freund, F. G. : *Anesthesiology*, **28**, 583 (1967).
- 25) Walts, L. F. & Dillon, J. B. : *Anesthesiology*, **28**, 372 (1967).
- 26) Gissen, A. J., Katz, R. L., Karis, J. H. & Papper, E. M. : *Anesthesiology*, **27**, 243 (1966).
- 27) Churchill-Davidson, H. C. & Katz, R. L. : *Anesthesiology*, **27**, 536 (1966).
- 28) 村上誠一・浜辺昇・大倉永夫・木谷正樹・小林茂信 : *十全医会誌*, **77**, 459 (1969).
- 29) Ngai, S. H., Hanks, E. C. & Farthie, S. E. : *Anesthesiology*, **26**, 162 (1965).
- 30) Katz, R. L. & Gissen, A. J. : *Anesthesiology*, **28**, 564 (1967).
- 31) Baraka, A. : *Brit. J. Anaesth.*, **40**, 602 (1968).
- 32) Paton, W. D. M. : *Brit. J. Anaesth.*, **28**, 470 (1956).
- 33) Katz, R. L., Gissen, A. J. & Karis, J. H. : *Anesthesiology*, **26**, 154 (1965).
- 34) Gissen, A. J. : *Advances in Anesthesiology, Muscle Relaxants*, 1st ed., p 41, New York, Hoeber, 1967.
- 35) Liley, A. W. & North, K. A. K. : *J. Neurophysiol.*, **16**, 509 (1953).
- 36) Hughes, J. R. : *Physiol. Rev.*, **38**, 91 (1958).
- 37) Gissen, A. J. & Nastuk, W. L. : *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **153**, 184 (1966).
- 38) Thesleff, S. : *Acta physiol. Scand.*, **25**, 348 (1952).
- 39) Poulsen, H. & Hougs, W. : *Acta anaesth. Scand.*, **2**, 107 (1958).
- 40) Freund, F. G. : *Anesthesiology*, **30**, 7 (1969).
- 41) Payne, J. P. & Holmdahl,

- M. H. : Brit. J. Anaesth., 31, 341 (1959).
 42) 牛腸義彦・佐藤光男・中林孔三 : 麻醉, 17, 1043 (1968). 43) Paton, W. D. M. & Zaimis, E. J. : Pharmacol. Rev., 4, 218 (1952). 44) Standaert, F. G. & Adams, J. E. : J. Pharmacol. exp. Ther., 149, 113 (1965). 45) 加藤正道 : 麻醉, 16, 1 (1967).
 46) Riker, W. F., Roberts, J., Standaert, F. G. & Fuzimori, H. : J. Pharmacol. exp. Ther., 121, 286 (1957). 47) Riker, W. F., Werner, G., Roberts, J. & Kuperman, A. : J. Pharmacol. exp. Ther., 125, 150 (1958). 48) Riker, W. F. : Arch. Neurol., 3, 488 (1960). 49) Blaber, L. C. : Brit. J. Pharmacol., 20, 63 (1963). 50) Werner, G. : J. Neurophysiol., 23, 171 (1960).
 51) Roberts, D. V. & Thesleff, S. : Acta anaesth. Scand., 9, 165 (1965). 52) Paton, W. D. M. & Zaimis, E. J. : J. Physiol., 112, 311 (1951). 53) 下地恒毅・武下浩・稲本 晃 : 麻醉, 15, 596 (1966).
 54) Katz, R. L. : Anesthesiology, 28, 327 (1967). 55) Greese, R., Dillon, J. B., Marshall, J., Sabawala, P. B., Schneider, D. J. & Taylor, D. E. : J. Pharmacol. exp. Ther., 119, 485 (1957). 56) Katz, B. & Thesleff, S. : J. Physiol., 138, 63 (1957).
 57) Greese, R., Taylor, D. B. & Tilton, B. : Science, 125, 494 (1957). 58) Greese, R., Taylor, D. B. & Tilton, B. : J. Pharmacol. exp. Ther., 139, 8 (1963). 59) Nedergaard, O. A. & Taylor, D. B. : Fed. Proc., 22, 310 (1963). 60) Wasser, P. G. : J. Pharm. Pharmacol., 12, 577 (1960).
 61) Taylor, D. B. & Nedergaard, O. A. : Physiol. Rev., 45, 523 (1965). 62) Werner, G. : J. Neurophysiol., 24, 401 (1961).

Abstract

29 patients ranging in age from 12 to 80 years were studied during operative procedures under general anesthesia using halothane and nitrous oxide. The electrical and mechanical twitch responses evoked by supramaximal stimulation of the ulnar nerve were continuously recorded to investigate the dual mode action of succinylcholine chloride (S.C.C.). A clinical dose of 1.0 mg/kg of S.C.C. was repeatedly injected in all cases. The results were as follows.

1) The phase II block could be elicited in all cases at the cumulative doses of more than about 5.0 mg/kg of S.C.C.. In the range of 2.0-4.0 mg/kg of S.C.C., the change from phase I to phase II block occurred gradually. The onset of the latter was time and especially dose dependent.

2) As the dose of S.C.C. increased, Wedensky inhibition, post-tetanic facilitation (PTF) as well as post-rest facilitation (PRF), preparalytic facilitation (PF) and edrophonium antagonism were observed in this sequence. Of these phenomena, PF and edrophonium antagonism were considered to be characteristic of the phase II block. However, PTF and PRF were also regarded as characteristics provided they developed markedly. Wedensky inhibition could not be used to determine the nature of the block.

3) The rate of recovery following the return of initial twitch response was progressively delayed in the phase II block. The complete suppression time of twitch response, on the other hand, did not change even in the second phase.

4) In 24 of 29 cases, a marked facilitation of twitch response was observed just before the onset of neuromuscular block induced by S.C.C., This preparalytic facilitation was considered the most characteristic index of the phase II block.

5) The reappearance of twitch response was always preceded by that of respiration in the phase I block. This relation became inverted in the phase II block. The correlation between the depression of tidal volume and twitch response also became significant in the second phase.

In 6 of 12 cases, the same preparalytic facilitation as observed in twitch response occurred in respiration. This phenomenon suggested that the dual mode change might occur also in respiratory muscles.
