特集「麻酔と拮抗薬」

犬における非脱分極型筋弛緩薬パンクロニウム ブロマイドに対するネオスチグミンの拮抗効果

多川 政弘*, 織間 博光*, 江島 博康*
黒川 和雄

Antagonistic Effects of Neostigmine against Pancuronium bromide as
Non-depolarizing Muscle Relaxant in Dogs.

Masahiro TAGAWA*, Hiromitsu ORIMA*, Hiroyasu EJIMA*
and Kazuo KUROKAWA*

筋弛緩薬に対する拮抗薬の使用は、特殊な場合を除き自発呼吸を発現させ、早く拔管させることによって気道感染症などの合併を防ぐ面で推奨される。筋弛緩薬は、サクシニルコリンクロライド (SCC) のような脱分極型筋弛緩薬とパンクロニウムブロマイド (PB) のような非脱分極型筋弛緩薬とに大別される。脱分極型筋弛緩薬に対する拮抗薬はとくに無いが、血中コリンエステラーゼ (ChE) によってすみやかに分解されるために、血漿輸血が有効であるとする報告がある。一方、非脱分極型筋弛緩薬は、ネオスチグミン (NS) などのような抗 ChE 薬によって比較的すみやかに拮抗される。そのため PB は、SCC に比べて作用時間が長く、循環器系に対する作用が少ないなどの理由から手術中に筋弛緩を得る目的にかなった薬剤として人医面で多く用いられている。

NS は、methysulphate として用いられ、physostigmine (eserine) の抗 ChE 作用を化学構造の面から解明しようとした基礎的研究から合成されたものである。NS の PB に対する拮抗作

用の機序は、現在まで未だ不明な点が多いが、その機序として特異的および非特異的な ChE 抑制と神経終板に対する直接作用が考えられている³⁾。

本稿では、PB に対する NS の拮抗効果について犬を使用した実験を行い、その効果と安全性についてしらべた。

実験材料および方法

1. 供試犬

供試犬は、おおむね健康な 1～5 才のビーグル 5 頭および雑種犬 9 頭 (雄 4 頭、雌 10 頭、体重 8～14 kg) を用いた。供試犬は、表 1 に示すように手術の実施または拮抗薬投与の有無によって 4 群に分けて使用した。すなわち、I 群は全身麻酔下で大腿動脈へのカテーテル挿入後、PB を投与して自発呼吸を止めたのち犬糸状虫摘出術 (右心

表 1 供試犬一覧

I 群 (開 胸, NS 投与)	5 頭
II 群 (開 胸, NS 非投与)	2 頭
III 群 (非開胸, NS 投与)	5 頭
IV 群 (非開胸, NS 投与) 電気刺激	2 頭

* 日本獣医畜産大学獣医外科学教室

* Department of Surgery, Nippon Veterinary and Zootechnical College.

室穿刺法)を行いNSを投与したもの、Ⅱ群はⅠ群と同様にPBを投与して開胸手術を行い、拮抗薬を投与しないもの、Ⅲ群は手術を行わずにNSを投与したもの、Ⅳ群はPBの筋弛緩効果とNSの拮抗効果を *in situ* の神経標本によって確認するために設けたものである。

2. 麻酔法および拮抗薬の投与

麻酔法は、全例に対してアトロピン (0.05 mg/kg 筋注) およびケタミン (15 mg/kg 筋注) を投与したのち、ハロセン吸入によって導入して挿管し、維持麻酔を行った。PBの投与は、ⅠおよびⅡ群で開胸手術の直前に0.05 mg/kgを静脈内投与し、手術中に必要に応じて0.025 mg/kgを追加投与した。ⅢおよびⅣ群では外科的麻酔期であることを確認した上でPBを投与した。NSの投与は、ⅠおよびⅡ群において手術終了後ハロセン吸入を停止した時点でアトロピン0.05 mg/kg 静注1分後に0.1 mg/kgを1回静脈内投与した。ⅢおよびⅣ群ではPB投与15分後にNS0.1 mg/kgを静脈内投与した。術中の呼吸管理は、用手またはマンレーサーボベントにより調節呼吸を行い、ハロセン吸入終了後は純酸素のみを吸入させた。換気量の調節は、血液ガス分析 (PH, PaO_2 , PaCO_2 など) および Wright の spirometer により行った。

3. 筋弛緩効果および拮抗効果の判定

Ⅰ、ⅡおよびⅢ群におけるPB投与後の筋弛緩効果またはNS投与後の拮抗効果の判定は、自発

呼吸の有無などの所見によって行った。また、拮抗効果は、自発呼吸での tidal volume が10 ml以上になった時点で有効とした。Ⅳ群における効果判定は、末梢神経に対して電気刺激を加えて twitch response をしらべることにより行った。すなわち、前述のような全身麻酔下で腓骨神経を露出して刺激用双極電極を取り付け、一方前脛骨筋遠位部の腱を遊離させて張力用 transducer を取り付けてポリグラフに接続した(図1)。神経刺激は、interval 2秒, duration 10 msec の矩形波で行ない、刺激強度は最大上刺激 supramaximal stimulation とし、電気刺激装置(日本光電製)を用い、アイソレーターを介して行なった。

4. 心拍数および動脈圧の測定

本実験では、PBとNS投与時の循環器系に対する影響をしらべるために、Ⅰ群の5頭について心拍数および動脈圧を測定した。心拍数は、心電図モニターにより算定し、不整脈の発現の有無について併せて観察した。動脈圧は、前述のような全身麻酔下で大腿動脈を露出して動脈用カテーテルを挿入し、ポリグラフにより測定・記録した。

実験成績

1. ネオスチグミンの拮抗効果

PBに対するNSの拮抗効果をⅠ、Ⅱ、Ⅲ群の12頭の犬を用いてしらべた結果を表2および3に示した。ⅠおよびⅡ群での手術時間は、35~47

図1 *In situ* の神経筋標本による実験の模式図

S : 電気刺激装置 I : アイソレーター E : 双極電極
N : 腓骨神経 M : 前脛骨筋 T : 張力トランスデューサー

表 2 犬糸状虫摘出術（右心室穿刺法）におけるパンクロニウム（PB）の使用成績およびネオスチグミン（NS）の拮抗効果

群別	犬番	PB の投与量 (mg/kg)	PB-NS (分)	PB-自発 (分)	NS-自発 (分)	手術時間 (分)	覚 醒 (分)
I	4	0.10 (3)*	45	48	3	43	10
	2	0.05 (1)	40	44	4	47	17
	5	0.05 (1)	50	54	4	47	30
	3	0.075(2)	38	44	6	35	43
	1	0.05 (1)	51	67	16	37	48
II	11	0.075(2)	25	34	—	39	47
	12	0.075(2)	25	77	—	47	80

自発：自発呼吸の発現，* PB の投与回数

表 3 非開胸犬（Ⅲ群）におけるパンクロニウム（PB），ネオスチグミン（NS）投与後の拮抗効果

犬番	PB-NS	拮抗効果発現時間(分)
6	11	2
7	19	2
8	14	2
9	13	2
10	15	10
平均	14.4	3.6

分（平均 42 分）であった。I 群における NS 投与後の拮抗効果は、3～16 分（平均 6.6 分）で有効を示したが、PB の最終投与から自発呼吸開始までの時間はⅡ群にくらべて多少短縮されたのみであった。しかし、覚醒時間は、拮抗薬を使用した I 群の方がⅡ群よりも短縮する傾向が認められた。Ⅲ群すなわち手術を施さないものにおける NS の拮抗効果は、2～10 分（平均 3.6 分）で I 群の平均 6.6 値分にくらべて若干短縮される傾向であった。

2. Twitch response からみた NS の拮抗効果

PB および NS 投与における効果をⅣ群の 2 頭の犬を用いて電気刺激による twitch response（筋肉の収縮反応）でしらべた。表 4 および図 2 に示すように、PB 投与後は 2 頭ともに 1 分後に呼吸停止を認めた。しかし、twitch response の 100% block は投与後 3 分で認められ、呼吸停止がそれよりも 2 分間程先行して発現した。NS の投与による拮抗効果は、13 号犬において 2 分後に自発呼吸が発現しているが、twitch height の

図 2 パンクロニウム，ネオスチグミン投与犬（2 頭）における電気刺激に対する twitch height
PB：パンクロニウム，NS：ネオスチグミン
spon：自発呼吸開始

表 4 パンクロニウム(PB)，ネオスチグミン(NS)投与下での電気刺激に対する twitch response

犬番	PB の投与量 (mg/kg)	PB-NS (分)	拮抗効果 (分)	電気刺激に対する twitch response
13	0.05	15	2	NS から 7 分 30 秒で twitch height 100%
15	0.05	19	4	NS から 27 分で twitch height 98%

100% 回復には 7 分 30 秒間を要した。また, 15 号犬では NS 投与後 4 分で自発呼吸が発現し, そのときの twitch height は 15% であり, 100% の回復には 44 分を要した。

3. パンクロニウムおよびネオスチグミン投与時の心拍数および動脈圧の変化

PB または NS の投与前の値を 100 とした場合の心拍数および動脈圧の変化率を図 3 および 4 に示した。心拍数は, PB 投与によって減少傾向を示し, アトロピン, NS の投与後増加する傾向を示した。動脈圧は, PB 投与後 93~122% の中で変化し, アトロピン, NS の投与後 99~122%

図 3 パンクロニウムおよびネオスチグミン投与犬の心拍数の変化 (太線は 5 頭の平均値)
PB: パンクロニウム, At: アトロピン, NS: ネオスチグミン

図 4 パンクロニウムおよびネオスチグミン投与犬の平均動脈圧の変化 (太線は 5 頭の平均値)
PB: パンクロニウム, At: アトロピン, NS: ネオスチグミン

の中で変化しており, 全例ともにムスカリン様作用である心拍数の減少はアトロピンによって押えられた。また, 心電図上不整脈の発現は認められず, その使用に当り PB, NS ともに循環器系への影響には問題のない薬物であることが示唆された。

4. ネオスチグミン投与後の副作用

NS をアトロピン静脈内投与 1 分後に投与した 12 頭の犬のうち 9 頭に流涎が認められた。

考 察

パンクロニウムブロマイド (PB) は, 神経一筋接合部における postsynaptic membrane の cholinergic receptor で神経伝達物質であるアセチルコリンと競合拮抗する。PB によって終板電位は低下し, これが正常の 1/3 以下に低下するともはや活動電位は発生せず, 神経一筋伝導は遮断される。

PB がアセチルコリンと競合してその作用を発揮するには, (1)筋弛緩薬による postsynaptic cholinergic receptor の占拠 (receptor occlusion) および(2)それに伴う神経筋伝導の遮断 (neuromuscular transmission block) の 2つの過程があり, receptor occlusion に関しては receptor が筋弛緩薬によってどれだけ占拠されるとブロックが起こるかが問題となる。

単一電気刺激に対する twitch response の発生に必要な free receptor は, 全 receptor の 20~25% に過ぎず, 換言すれば全 receptor の 75~80% が筋弛緩薬によって占拠されても単一電気刺激に対しては正常の twitch response が見られ, すべての筋線維への伝導がブロックされるには receptor の 90~95% が占拠される必要がある。

PB の投与は, 臨床応用上手術の目的に合わせ考慮する。必要量以上の PB を投与すれば筋弛緩が手術時間を上まわったり, 拮抗により以上のアトロピンとネオスチグミン (NS) を必要とするばかりでなく, 拮抗は不十分となる。網本ら¹⁾によると, PB は単味使用の場合, 0.02 mg/kg の静脈内投与で呼吸抑制なしに軽度の筋弛緩効果が

得られる。0.05 mg/kg では、軽度の呼吸抑制と十分な筋弛緩効果が約 20 分間程得られ、0.08 mg/kg で完全な呼吸停止が起こる。ケタミン、ハロセン、笑気などの麻酔薬が PB の効果を増強することが臨床で知られており、実際の臨床応用の場合は麻酔薬との相乗または相加効果のために PB の投与量を減らすことができる。これらの点は、本実験で PB 0.05 mg/kg の使用でも呼吸停止と十分な筋弛緩効果が得られたことから理解できる。

NS は、通常拮抗薬として 0.05~0.1 mg/kg を静脈内投与する。その副作用としては、唾液や気道分泌の増加、腸管の蠕動運動の亢進、徐脈などのムスカリン様作用が発現する。これらの副作用は、アトロピンによって拮抗されるために NS 投与に際してアトロピンの投与は必須である。アトロピンと NS の投与は、同時またはアトロピンの投与を先行して行う。同時に投与してもアトロピンは NS よりも血液-脳関門を容易に通過するためにアトロピンの効果が優先する。それらの投与は、1 分間位かけてゆっくりと静注することが必要である。本実験で、アトロピンと NS 投与後に流涎が I, III, IV 群の 12 頭のうち 9 頭に認められた。心拍数の面からはアトロピンの効果が十分に認められた反面、高頻度に流涎が認められたことは一考を要するものと思われる。

NS の拮抗効果は、それが投与される時期、換言すればそのときの PB によるブロックの程度によって影響される。網本ら¹⁾は非麻酔犬に PB 0.05 mg/kg を単独投与し、その 10 分後にアトロピンおよび NS 0.1 mg/kg 投与した場合、拮抗に 20~30 分要している。Katz²⁾は、ヒトで PB の投与後 twitch height が対照の 20% 以上になれば NS 0.05 mg/kg により 3~15 分で twitch height は対照値まで回復し、20% 以下では 8~29 分を要したと報告している。本実験で、神経標本を用いた実験で 100% の twitch re-

sponse の抑制に対して PB を投与した結果、1 頭は比較的早期に 100% の回復を認めたが、他の 1 頭は Katz の報告した成績と一致した成績が得られた。

NS は、静注後の最大効果が 5~7 分以内に現れる。しかし、この時点で拮抗が不十分である場合は、さらに NS 0.05 mg/kg を 10~15 分毎に追加し、注射のたびに tidal volume が増大している間続ける。

要 約

14 頭の犬に対してパンクロニウムを投与してネオスチグミンの拮抗効果について検討を加えた結果、以下のような成績が得られた。

- (1) PB の効果は、ハロセン麻酔下で 0.05 mg/kg の静脈内投与量で十分な筋弛緩効果が得られた。
- (2) NS の拮抗効果は呼吸筋の回復が優先するが、骨格筋の完全な回復はかなり遅れて認められた。
- (3) NS 投与後の副作用のうち循環器系への影響はアトロピンで拮抗されたが、流涎が高頻度に認められたことは一考を要する。

引 用 文 献

- 1) 網本昭輝, 小見清, 相見和宏, 多川政弘, 黒川和雄: 犬における筋弛緩剤 (pancuronium bromide) の応用, 獣医麻酔, 第10号, 51-55, 1979.
- 2) Katz, R.L.: Modification of the action of pancuronium, succinylcholine and halothane. *Anesthesiology*, 35, 602, 1971.
- 3) Riker, W.F. Jr.: Excitatory and anticholinergic properties of acetylcholine and related quaternary ammonium compounds at neuromuscular junctions. *Pharmacol. Rev.* 5, 1, 1953.