



# 局所麻酔薬と筋弛緩薬

## 情報伝達機構の

## イオンチャネルの一貫として

- ナトリウムチャネルと局所麻酔薬 (p1-34)

**Na<sup>+</sup> channel & Local anesthetics**

- 骨格筋張力と筋弛緩薬 (p35-66)

**Skeletal muscle tone & Muscle relaxants**

薬理学I 20120921

分子薬理学 柳澤輝行



東北大学

## 4) 設問

- X軸(時間、ms)、Y軸(電位、mV)上に、ヒトのa)神経、b)骨格筋、c)心室筋の活動電位を描きなさい。
- 細胞外 $\text{Na}^+$ 濃度( $[\text{Na}^+]_o$ )が正常値の1/3倍になると神経の活動電位はどうか? その活動電位をa)に重ねて描きなさい。

# Na<sup>+</sup> channel & Local anesthetics

## Na<sup>+</sup> channelの分子薬理学

20130920

## Na<sup>+</sup> channelの関与する病態/中毒

(金) 2講時

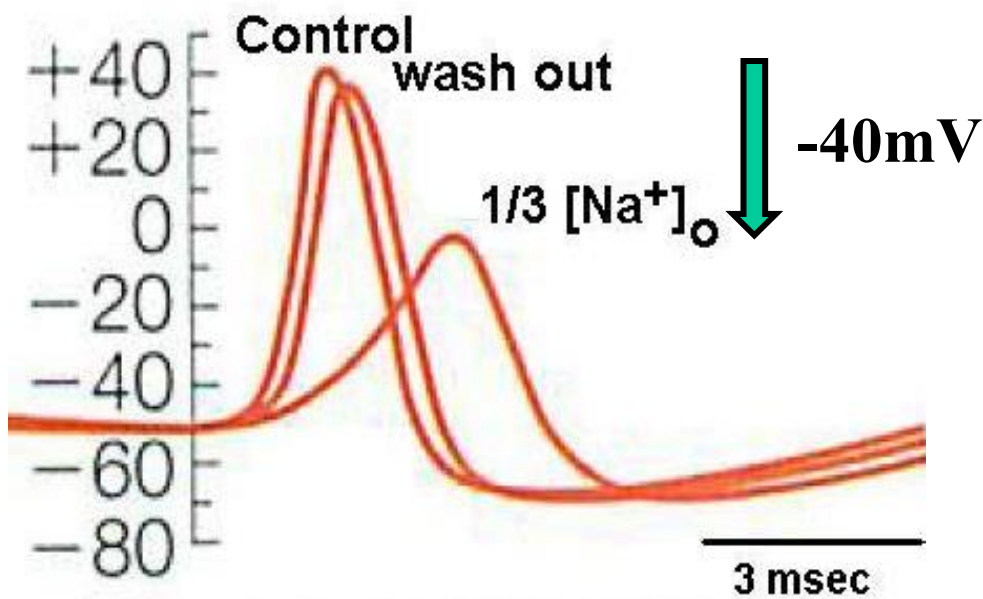
## Local anesthetics局所麻酔薬

薬理学I 20120921

分子薬理学 柳澤輝行

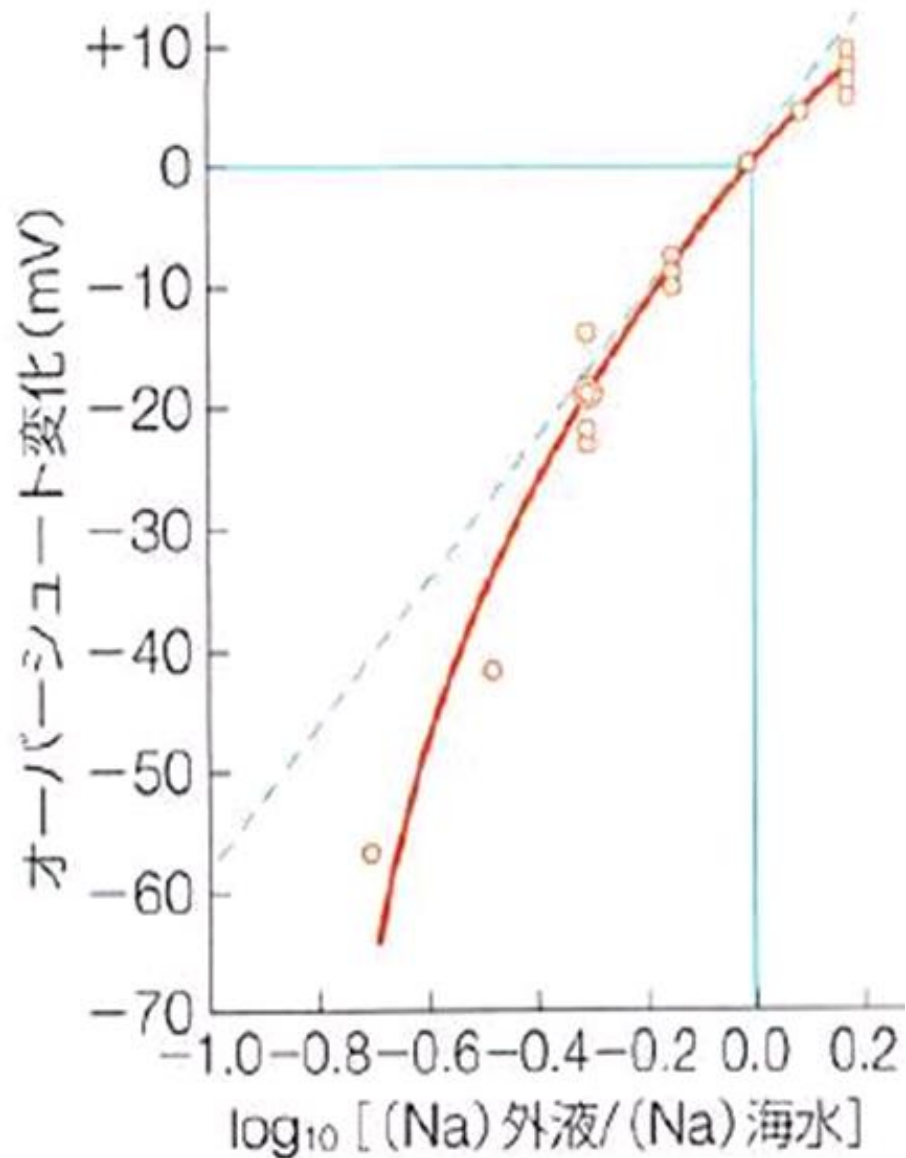


東北大学

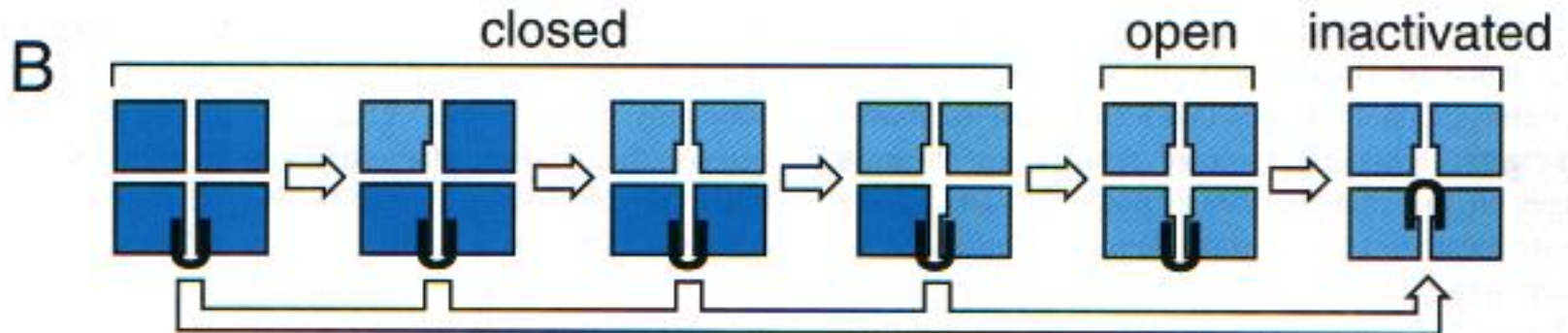
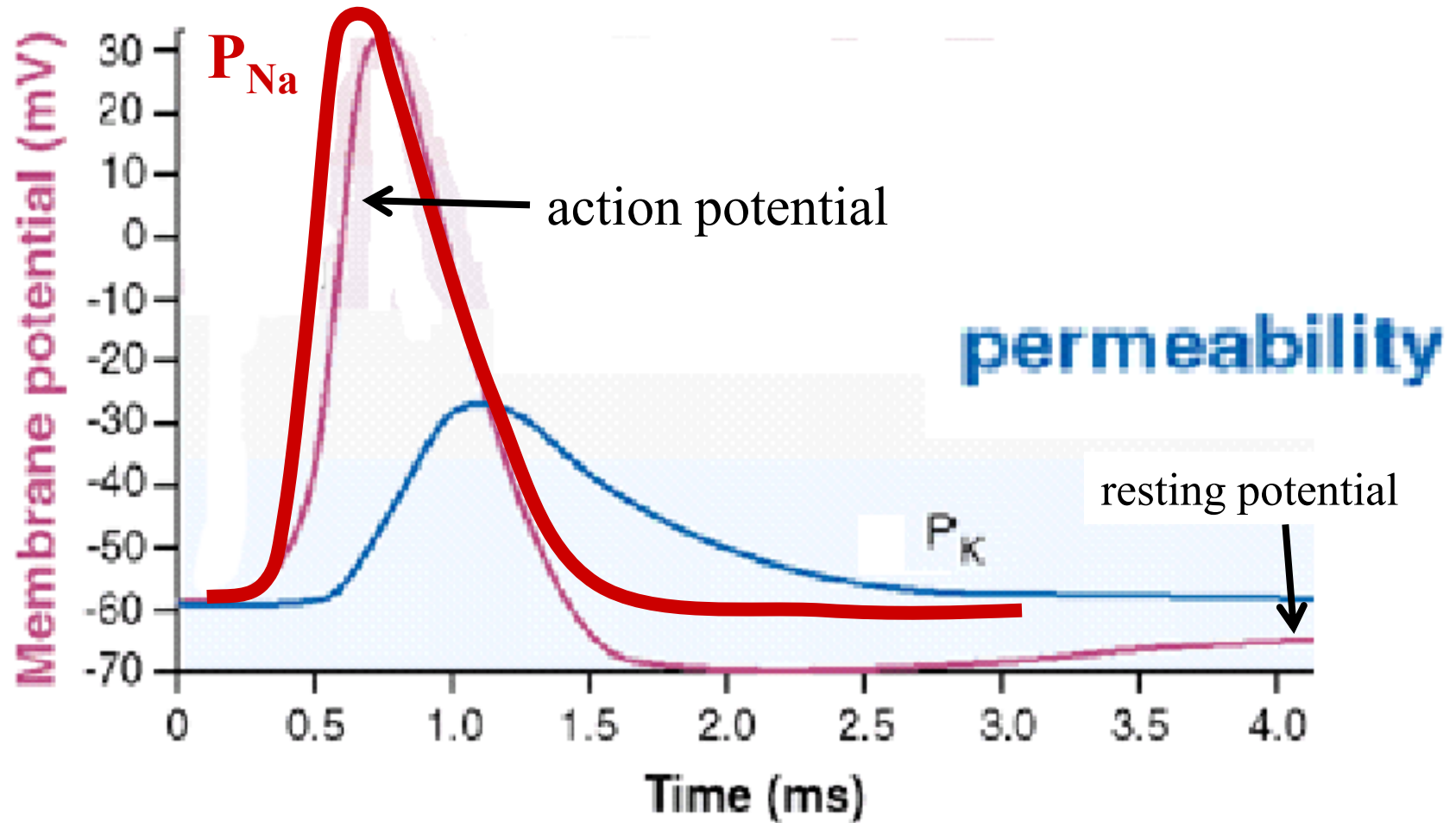


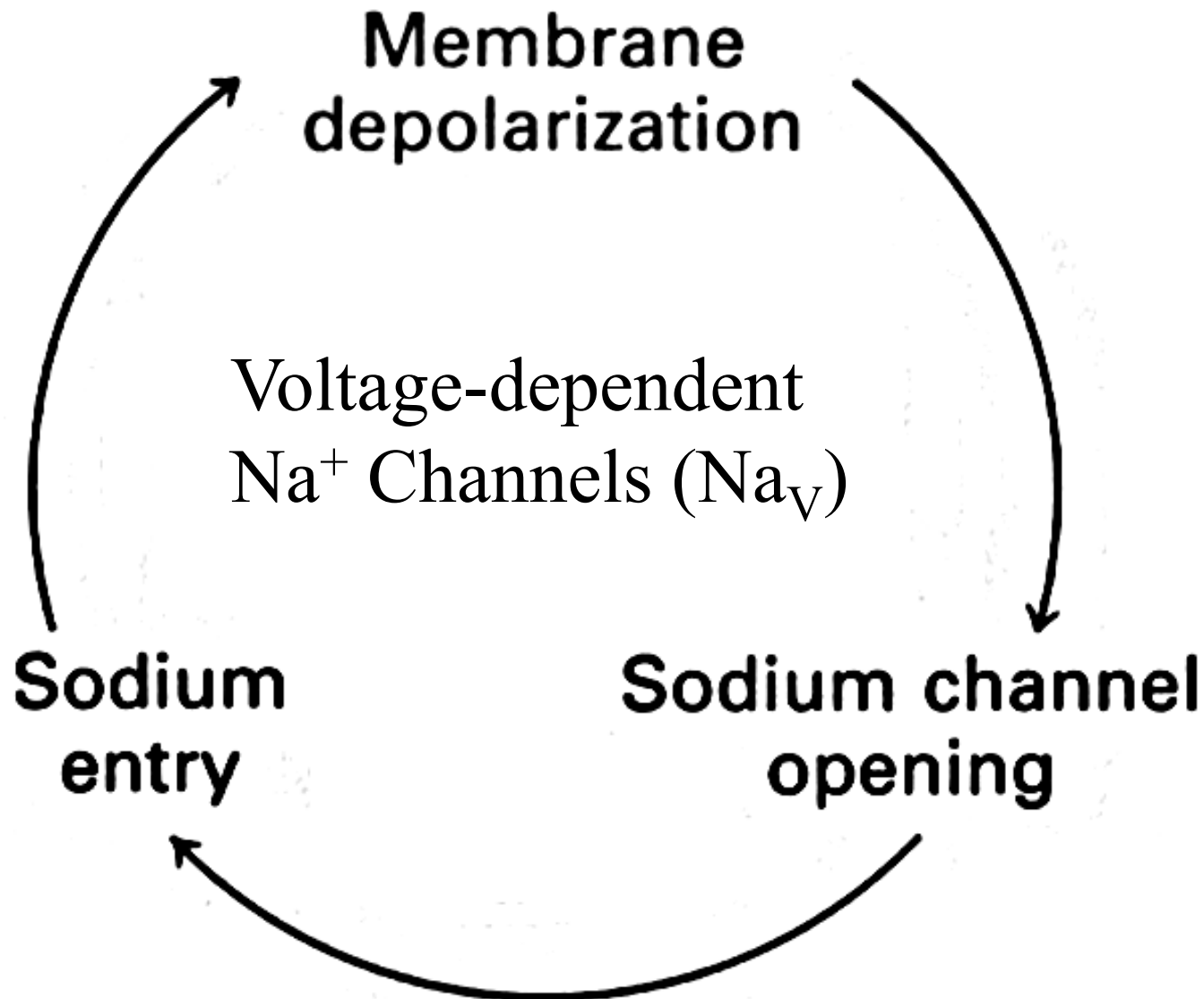
ヤリイカ軸索の活動電位  
と外液の Na 濃度。

『標準生理学』 p67



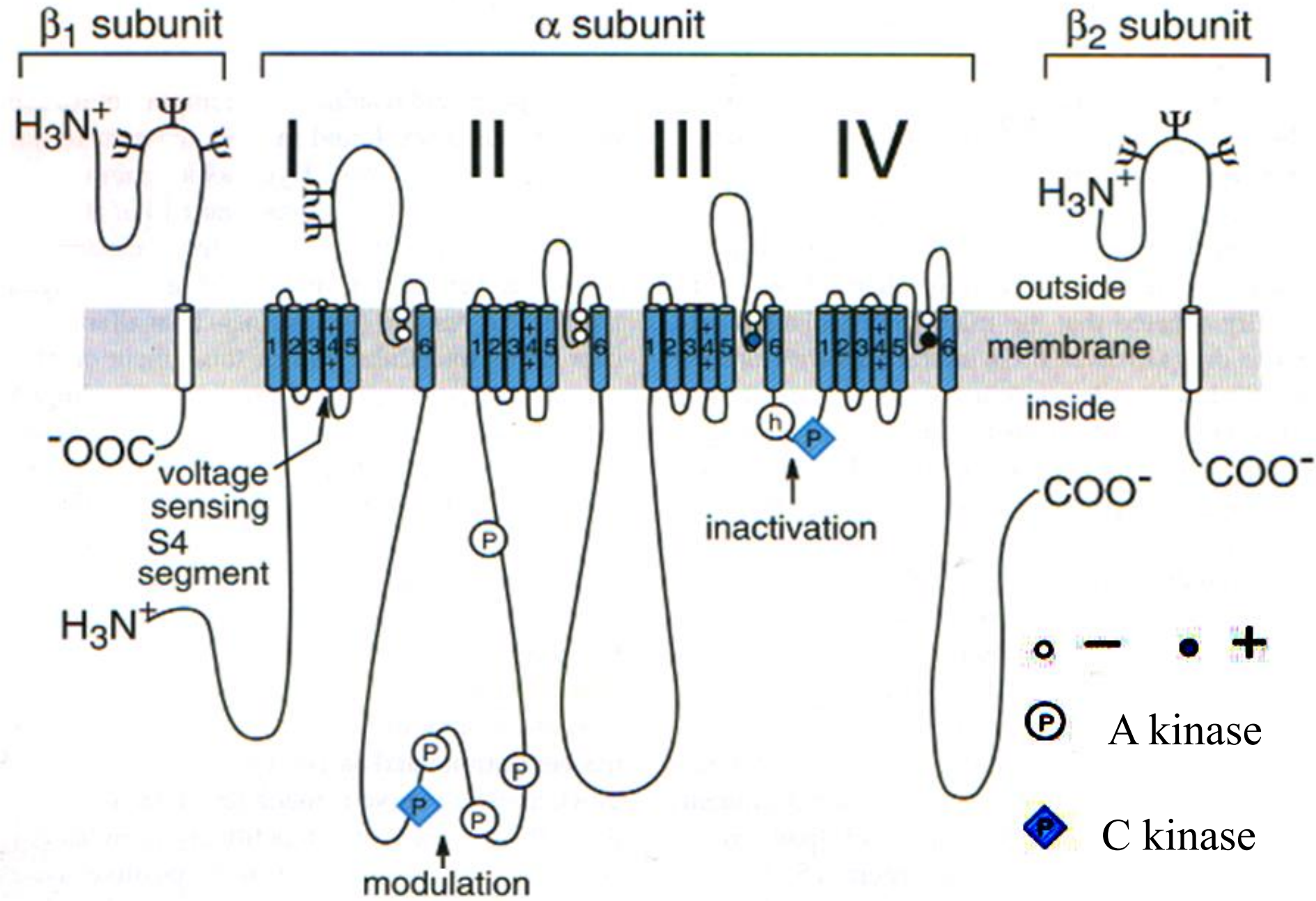
# Sodium ( $\text{Na}^+$ ) permeability & action potential



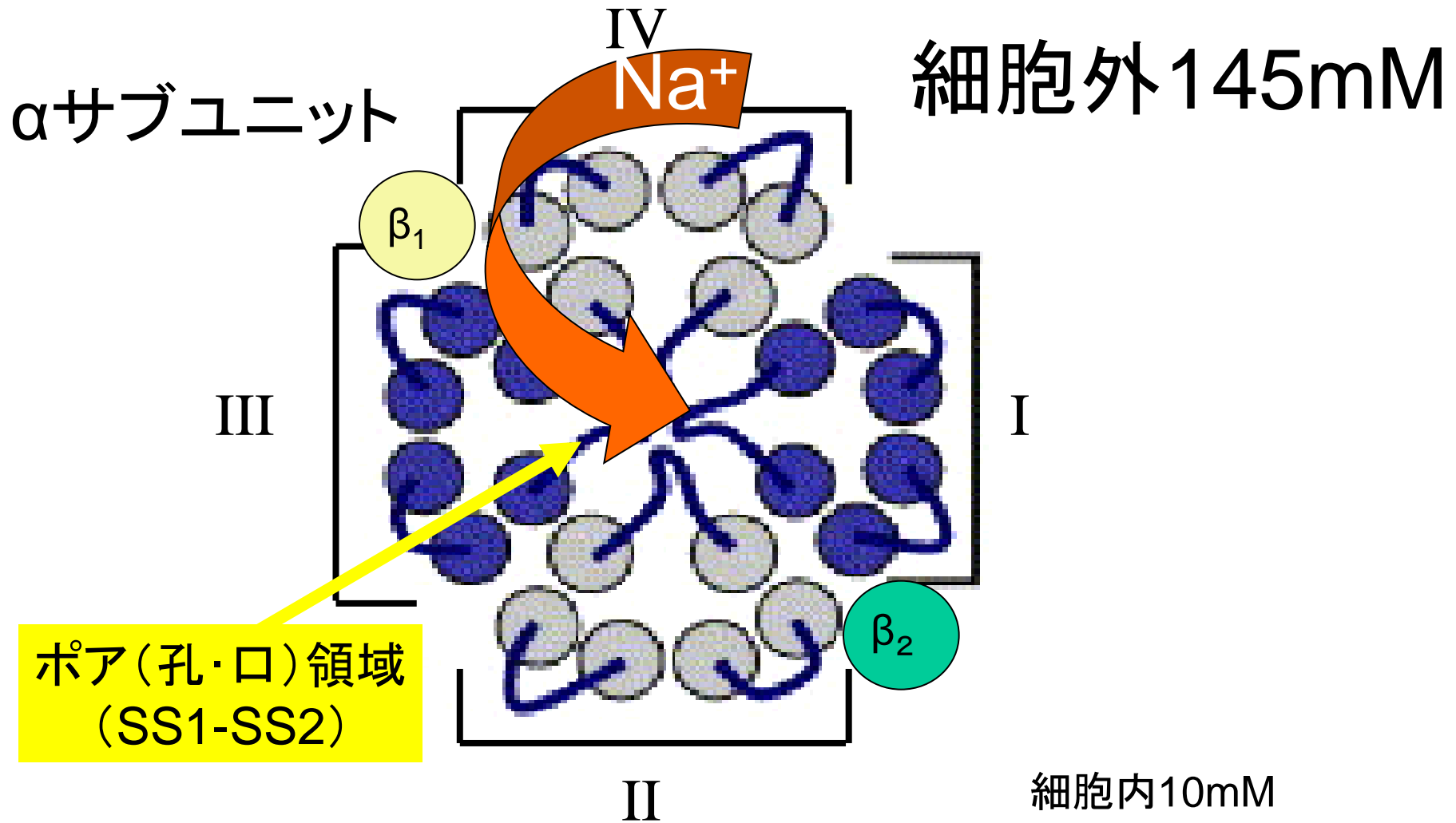


**Positive-feedback loop  
in the generation of an**

# Structure & function of Na<sup>+</sup> channel G&G Fig. 15-2

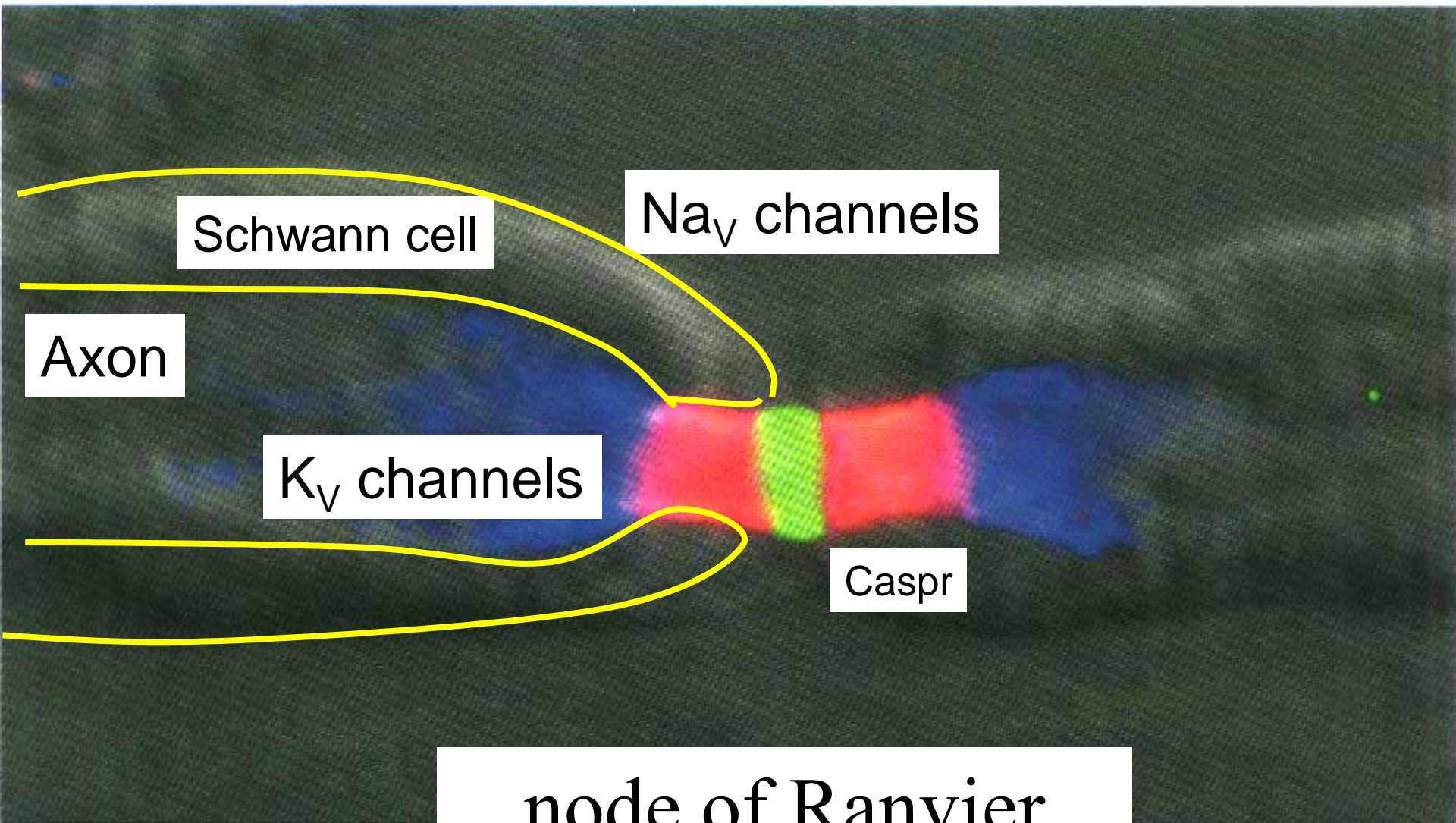


# 細胞外から見たNa<sup>+</sup>チャネル





# Clustering of ion channels in a myelinated nerve fiber



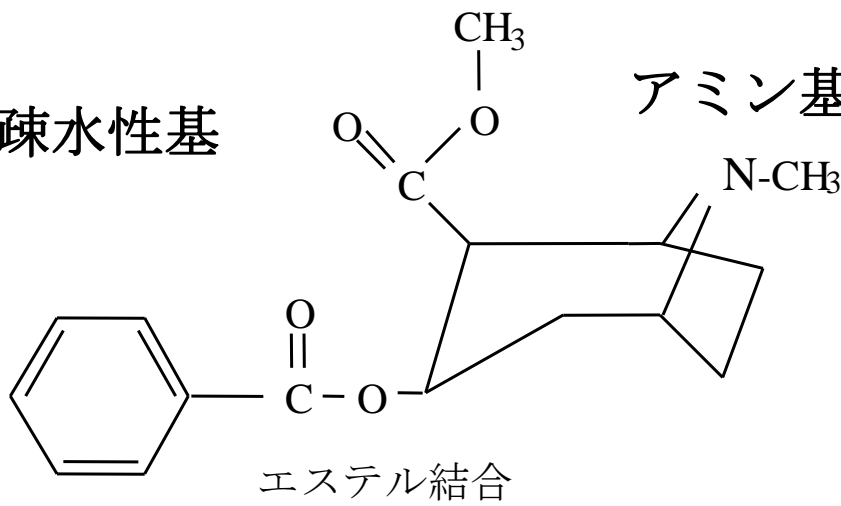
# 神経線維の分類

	名称	伝導速度 (m/sec)	機能	
	<b>A<math>\alpha</math></b>	<b>70-120</b>	<b>運動</b>	
	<b>A<math>\beta</math></b>	<b>30-70</b>	<b>触覚・圧覚</b>	
	<b>A<math>\gamma</math></b>	<b>30-70</b>	<b>固有知覚</b>	
	<b>A<math>\delta</math></b>	<b>12-30</b>	<b>痛覚・温度覚</b>	
	<b>B</b>	<b>10-12</b>	<b>自律神経(節前線維)</b>	
	<b>C 無髓</b>	<b>1-2</b>	<b>痛覚</b>	

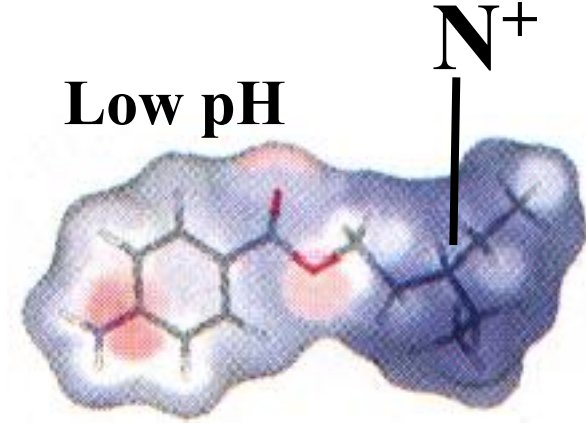
疎水性基

アミン基

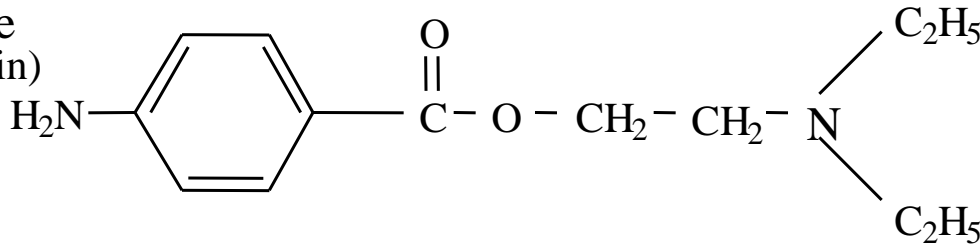
Cocaine



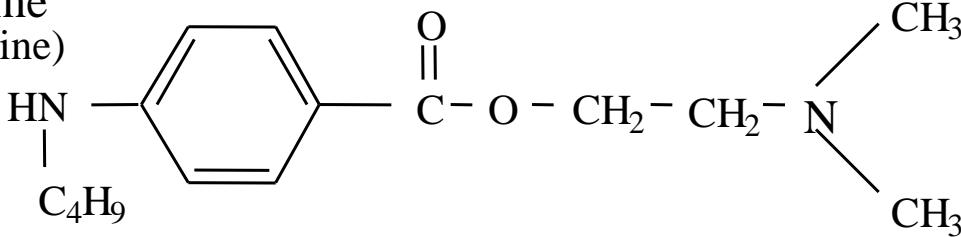
Low pH



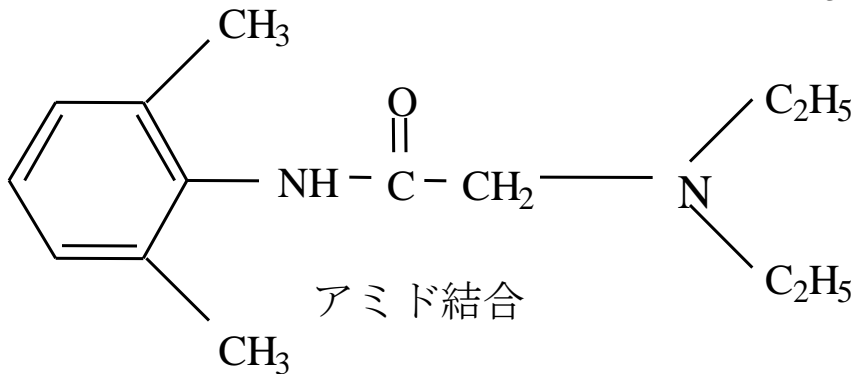
Procaine  
(Novocain)



Tetracaine  
(Pontocaine)



Lidocaine  
(Xylocaine)

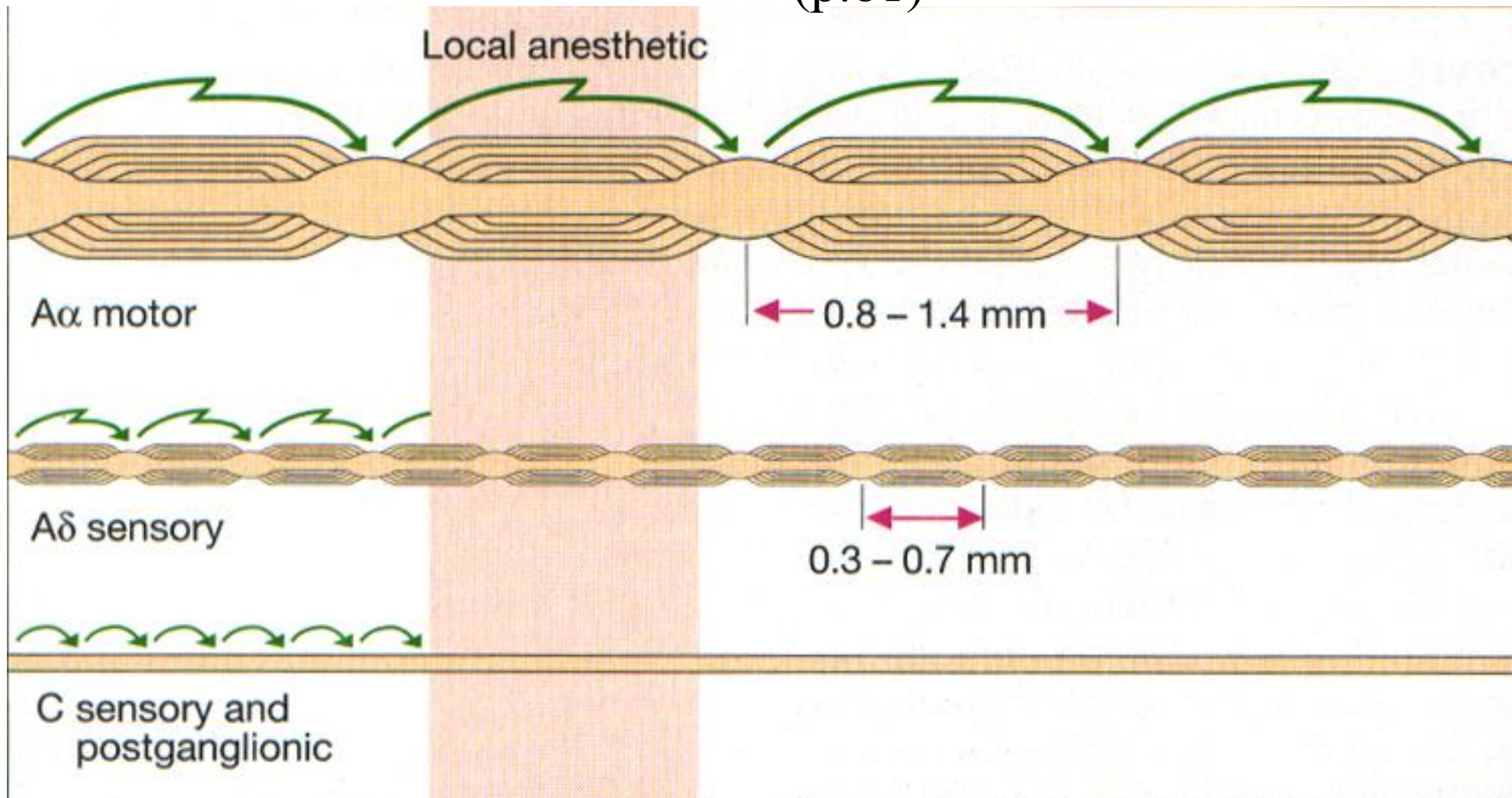


High pH



- 局所麻酔薬は神経細胞膜の安定化作用 (stabilizing action) により、Na<sup>+</sup>イオンの透過性を抑制して、脱分極を阻害する。
- この結果
  - 1 .刺激閾値の上昇 興奮伝達の遮断
  - 2 .興奮伝導の遅延
  - 3 .活動電位の立ち上がり速度の減少

# Inhibition of impulse conduction in different types of nerve fibers (p.81)



## 局所麻酔薬による感覚の消失の順番

痛みpain、

冷感覚cool、温感覚warmth、触感覚touch、圧感覚deep pressure、

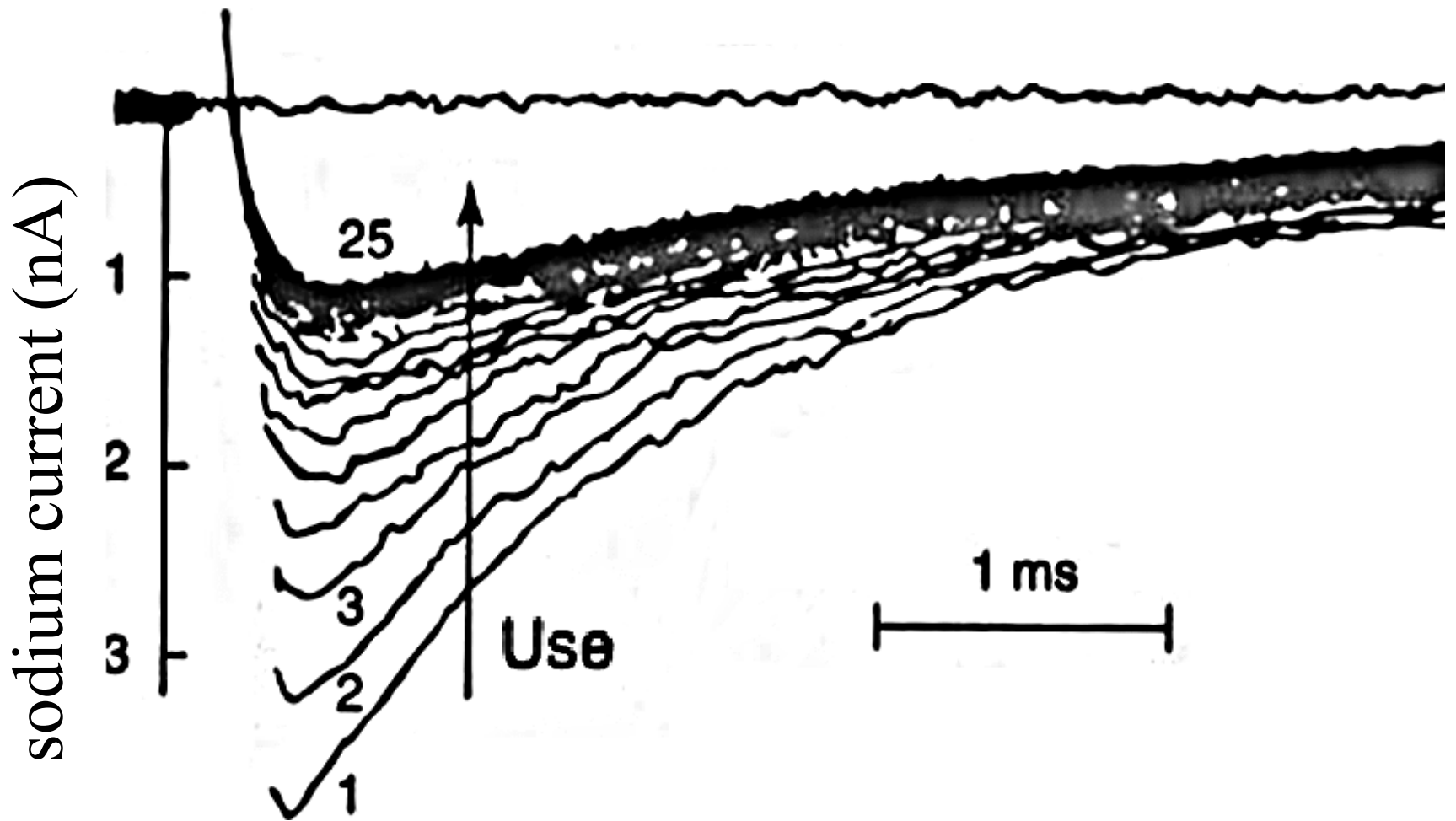


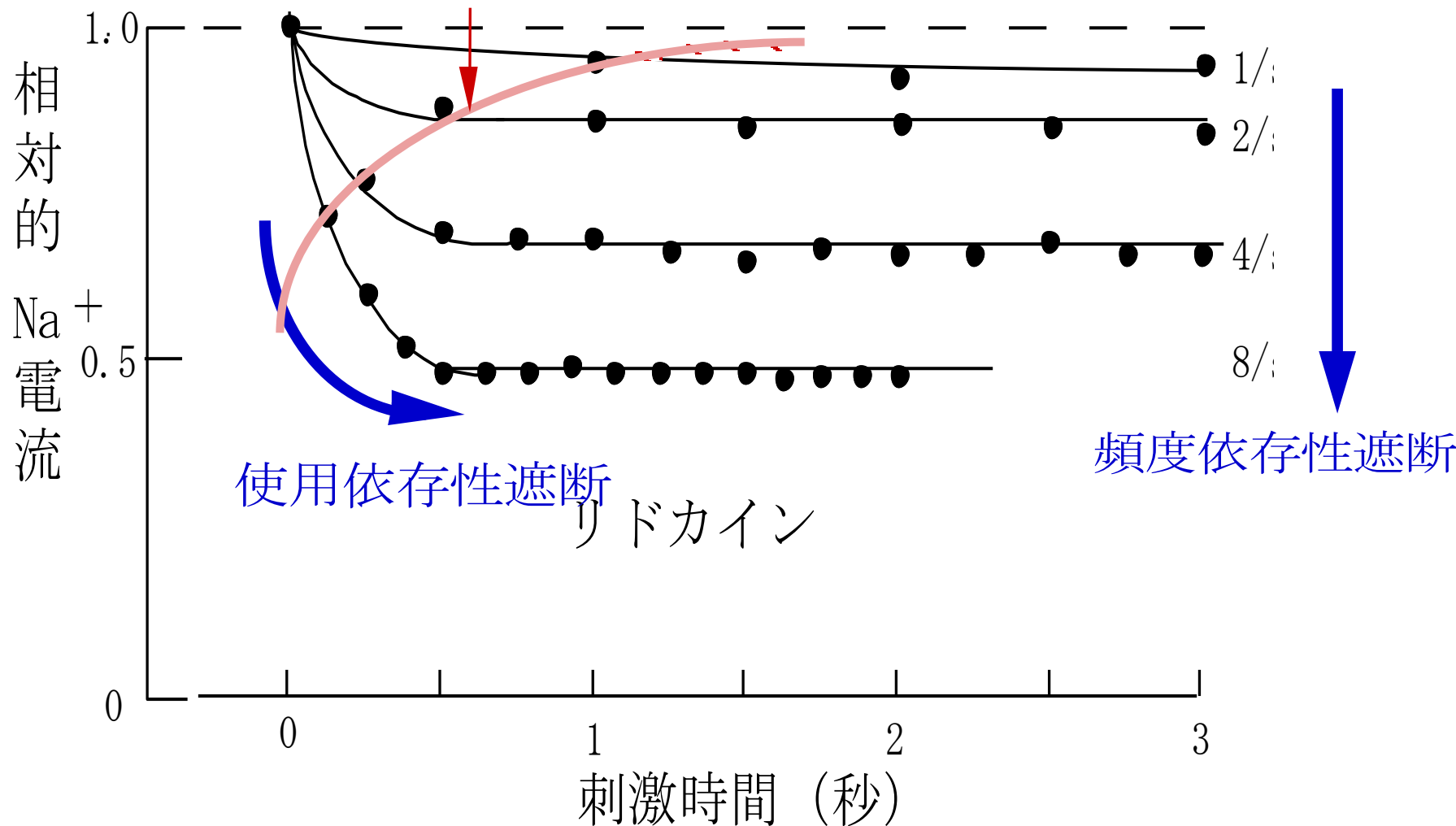
Figure 26-1. Effect of repetitive activity on the block of sodium current produced by a local anesthetic in a myelinated axon.

*Katzung*

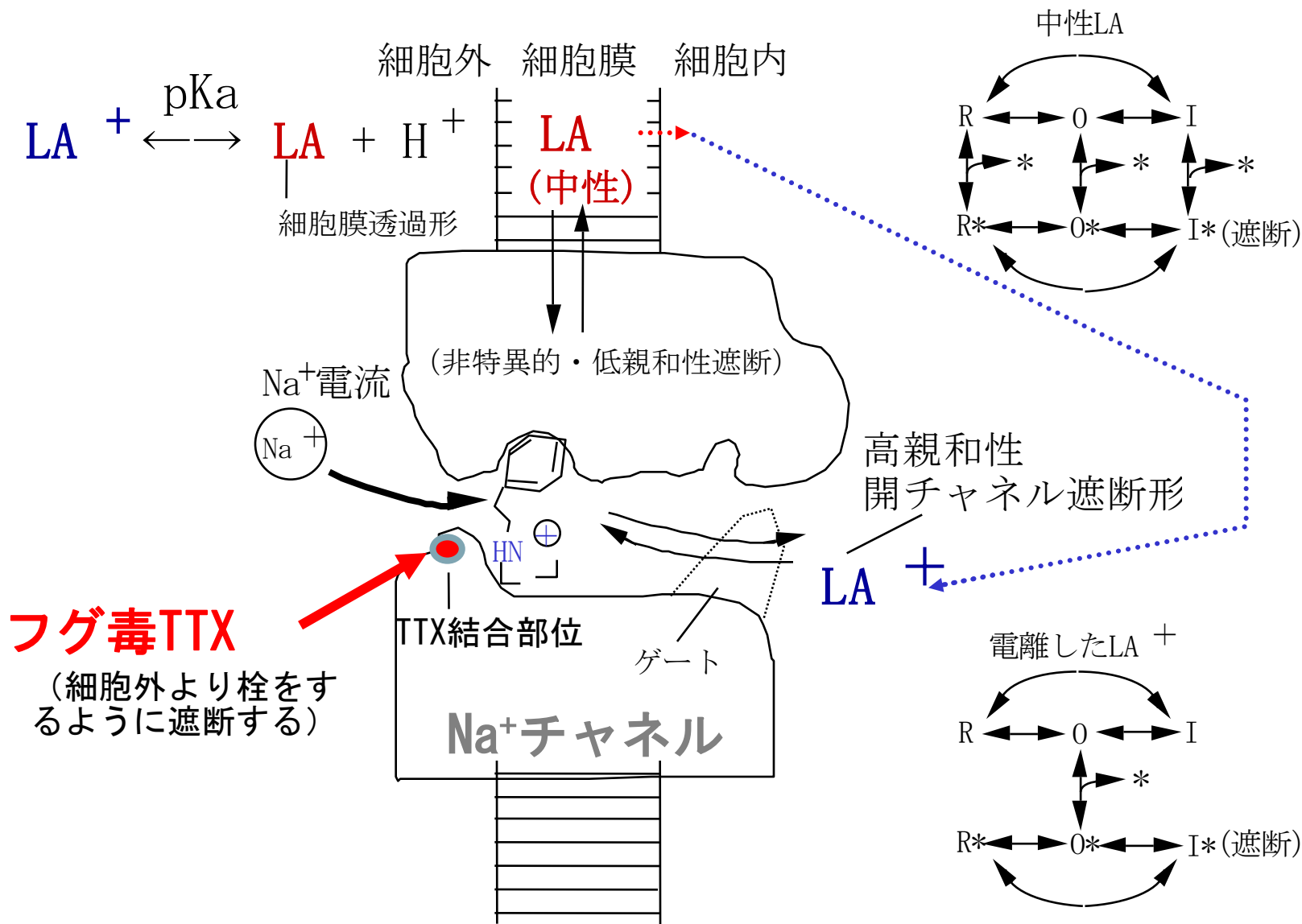
# 局所麻酔薬(リドカイン)の使用・頻度依存性遮断

Na<sup>+</sup>チャンネルからのLAの解離速度

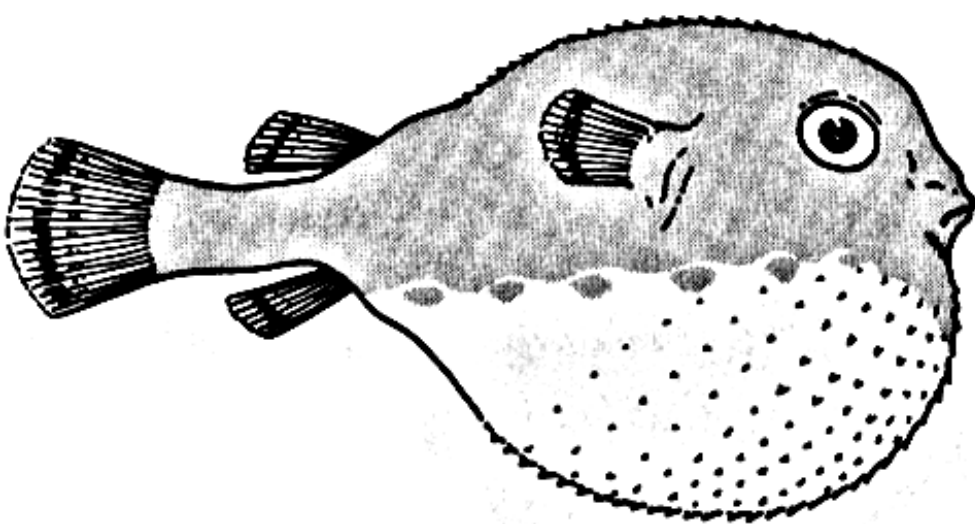
刺激頻度



# 局所麻酔薬 (LA) と TTX の Na<sup>+</sup>チャネル遮断様式

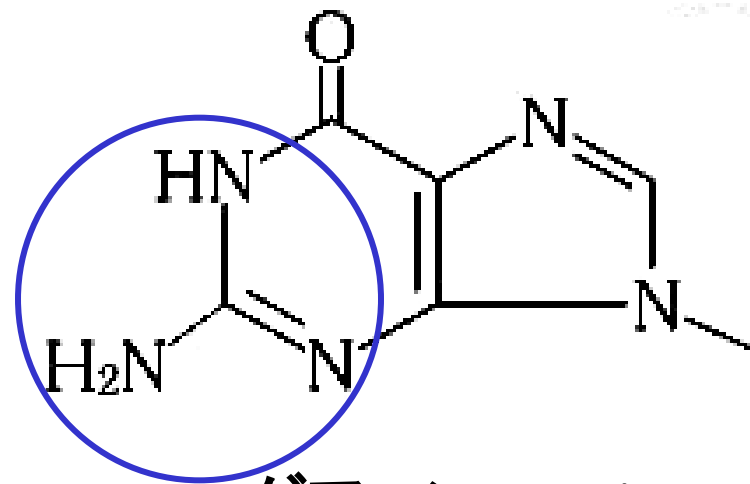






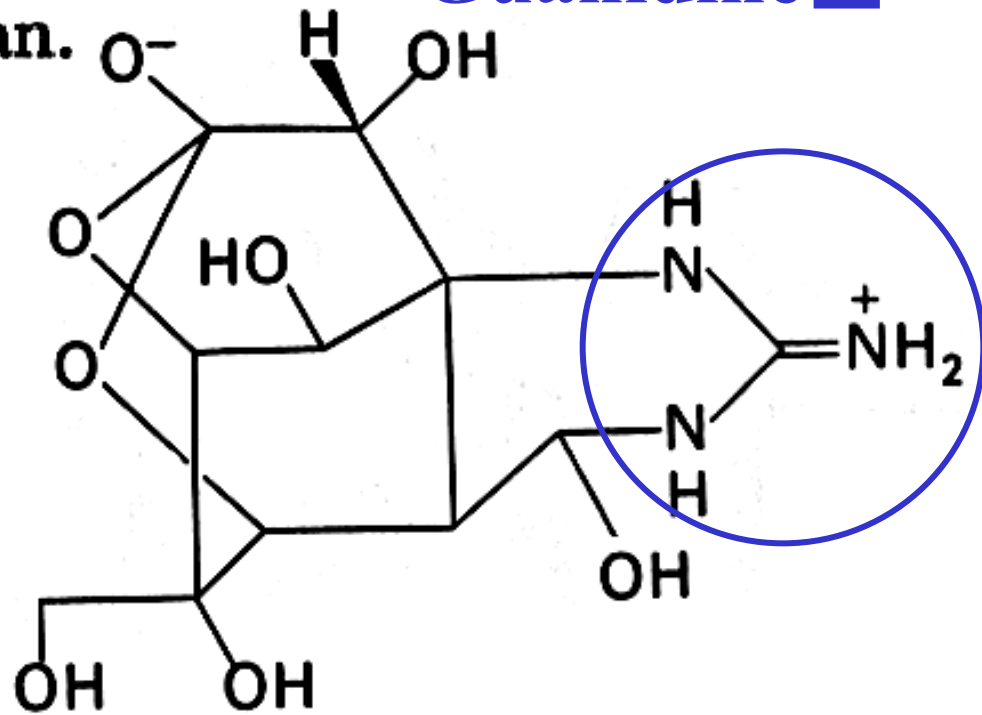
A puffer fish, regarded as a culinary delicacy in Japan.

LD50: 10 $\mu$ g/kg,  
mice i.p.



グアニン guanine

**Guanidine基**





ヤマトリカブト (キンポウゲ科)

<http://aoki2.si.gunma-u.ac.jp/BotanicalGarden/HTMLs/yama>





トリカブト: キンポウゲ科の多年草で、涼しい環境に育つ。暗い森の中にはなく、日当たりがいい場所で群落を作ることもある。毒aconitineがあることで有名。トリカブトの根は附子(ブス、ブシ)とか烏頭と呼ばれる生薬です。毒性がたかく、矢じりにつけて狩猟にも使われた。

西洋トリカブト: 園芸用の多年草。トリカブト同様アコニチンなどを含み、毒性を有す。



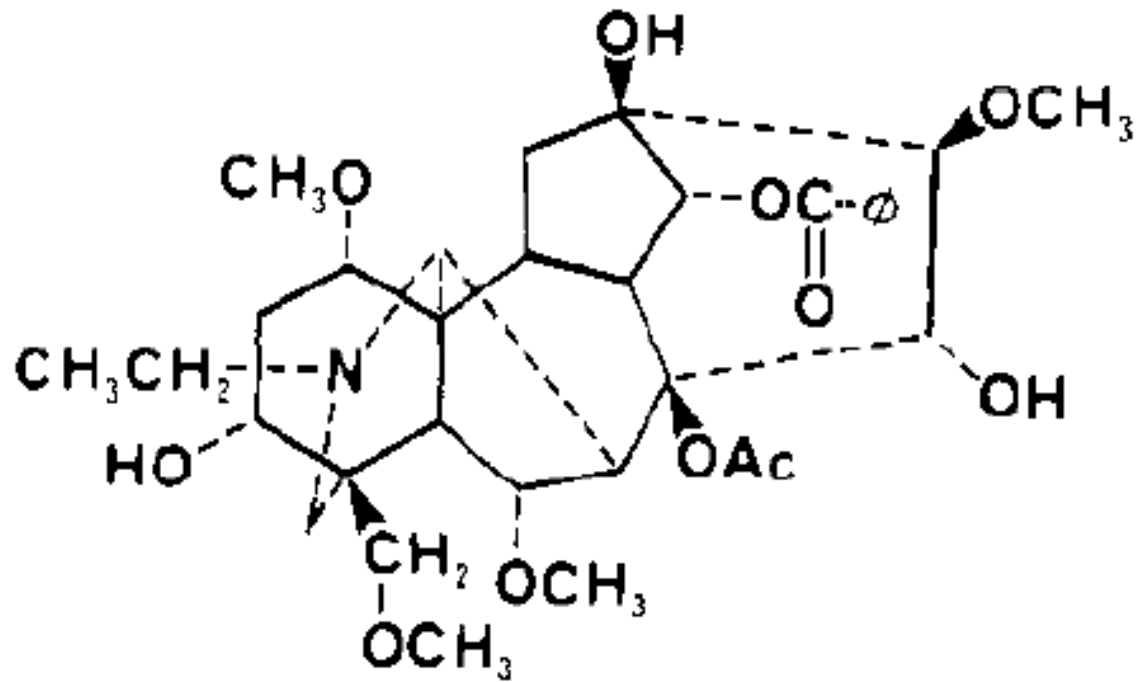
ト (キンポウゲ科)

<http://BotanicalGarden/HTMLs/yama>

# アコニチン

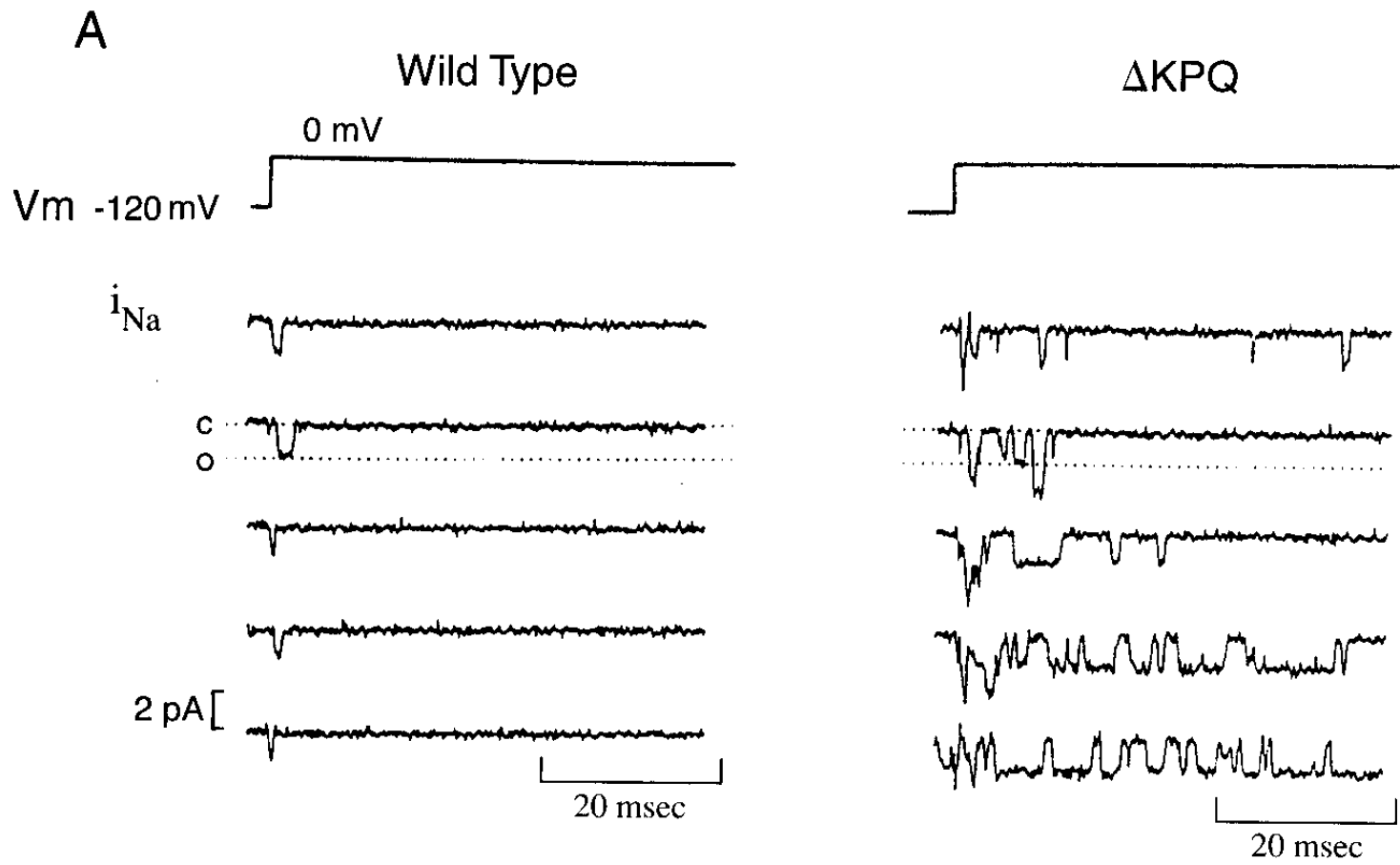
aconitine, p.25

トリカブトの根に含まれるアルカロイド。

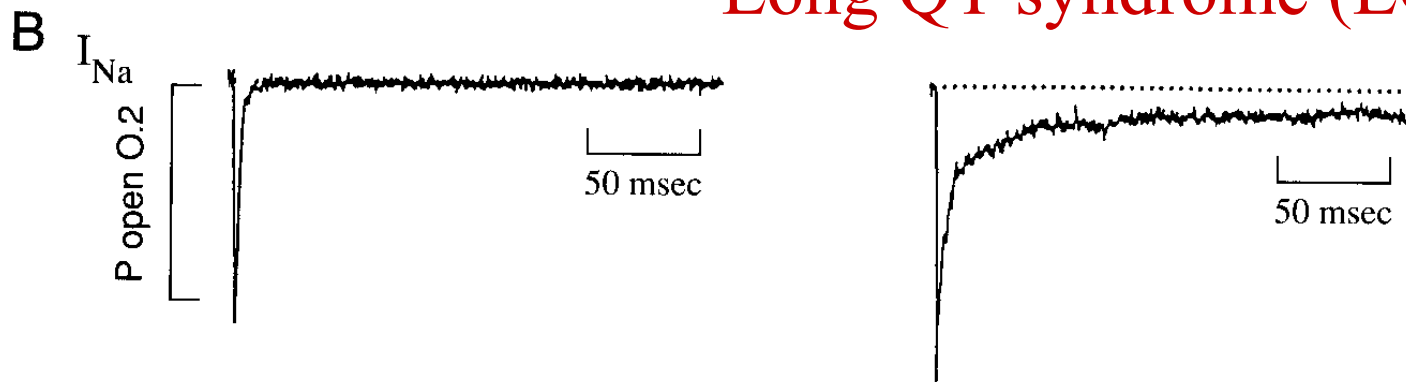


**LD50: 0.4 mg/kg, mice i.p.; human 0.5g p.o.**

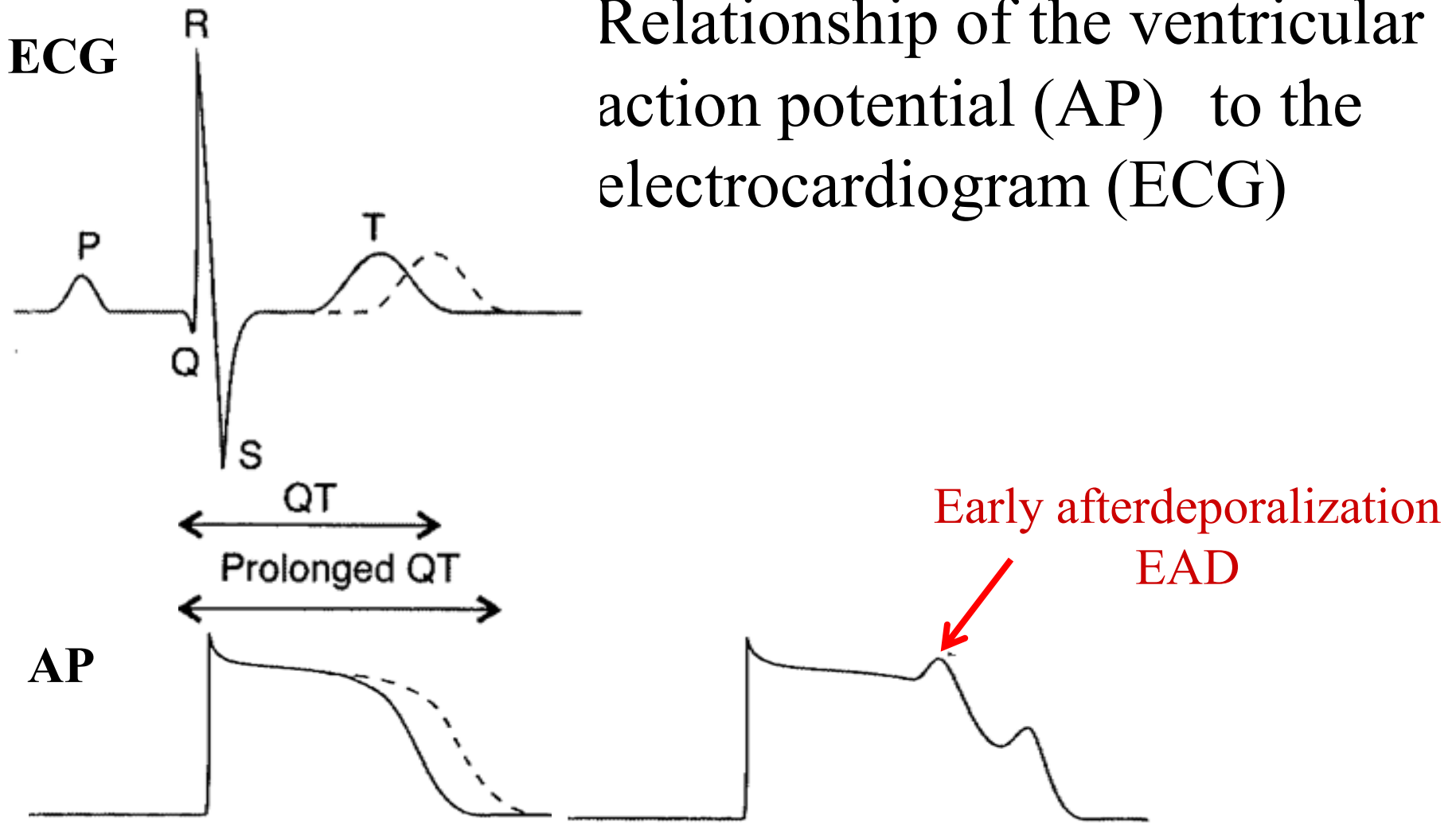
矢毒として、また漢方薬(ブシ)として使用されたが、非常に強い毒性を持つ危険な薬物である。神経・心筋細胞の**ナトリウムチャネルの不活性化抑制作用により繰り返し発火や不整脈を生ずる**。摂取によりしびれ感、呼吸困難、心停止を引き起こす。類似した毒物はキンポウゲ科植物に多く見いだされメサコニチン、リコクトニン、デルフィニンなどが知られている。



## Long QT syndrome (LQT3)



# Relationship of the ventricular action potential (AP) to the electrocardiogram (ECG)

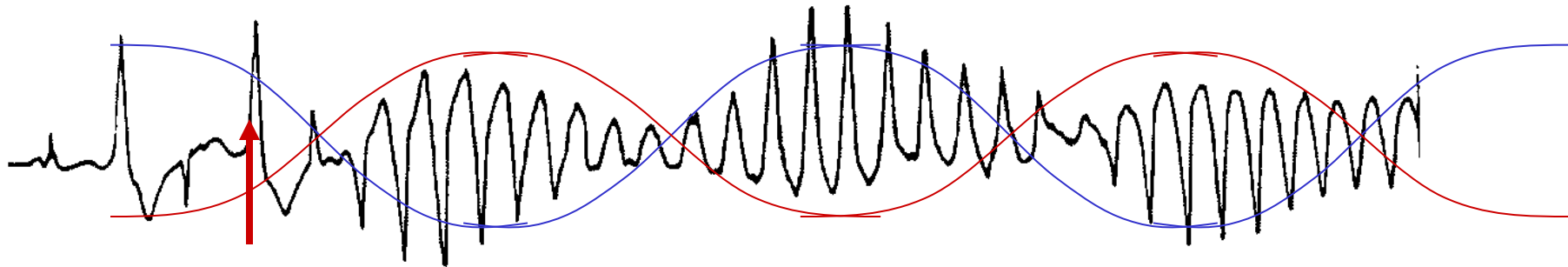


Prolonged **APD** of ventricular muscle → Long QT syndrome

# Torsade de pointes 教科書 p.155

C

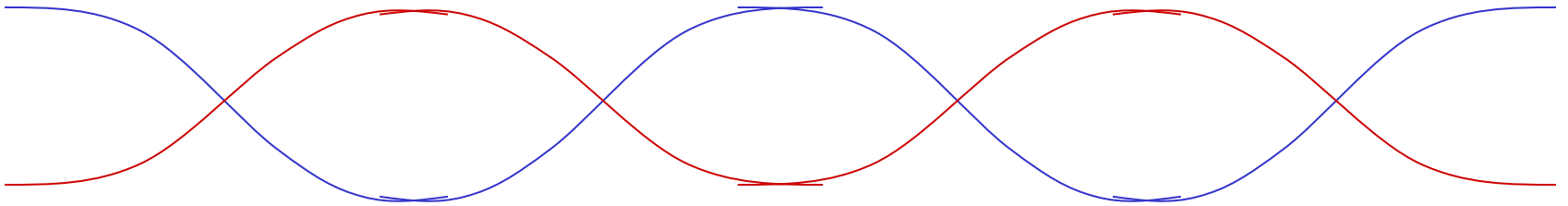
*Torsade de pointes*



期外収縮

多形性心室性頻拍

より総(ふさ) Torsade (仏)



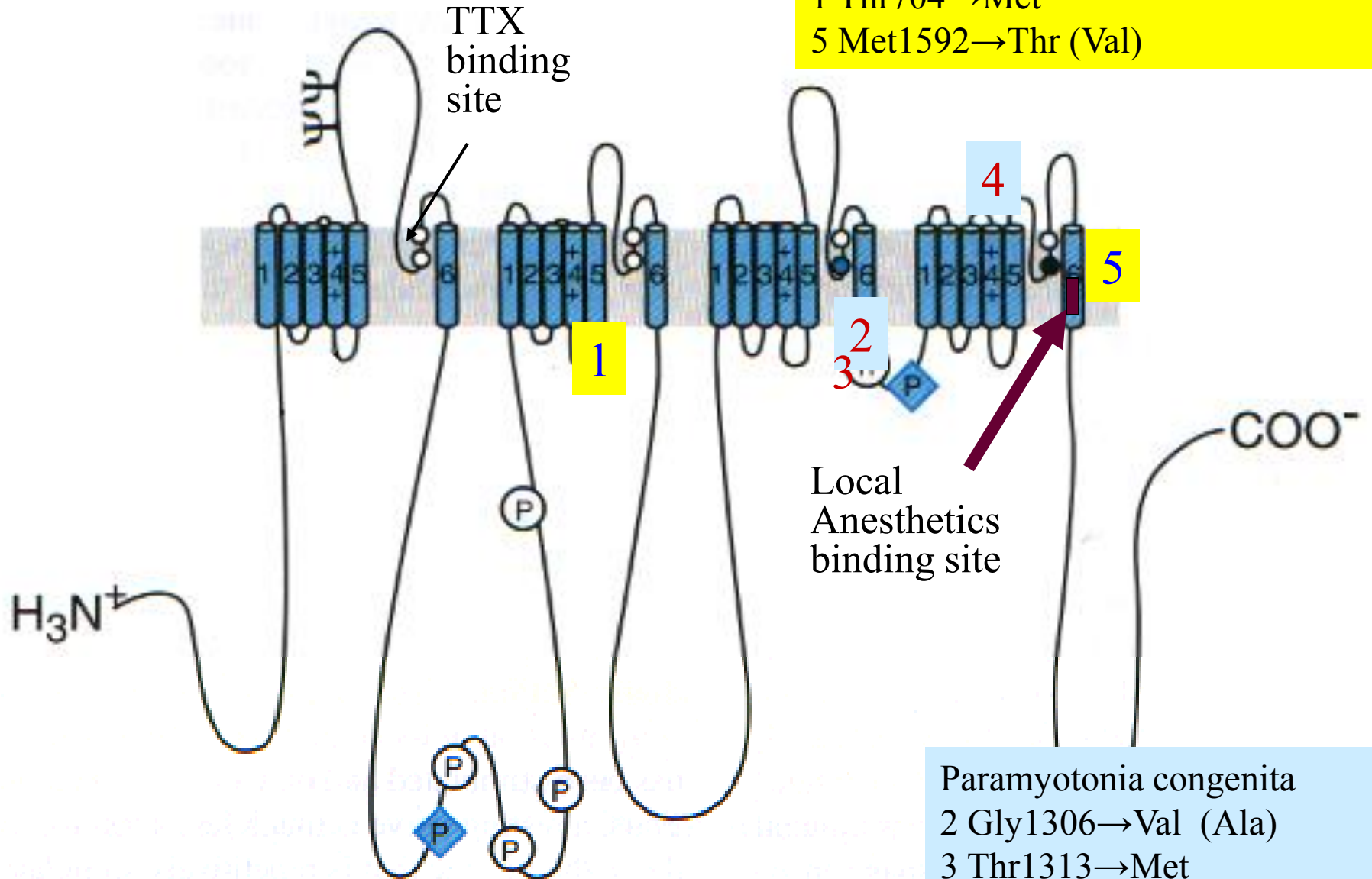
# Na<sup>+</sup> channel blockers/toxins & Channelopathy

## SCN4A (skeletal muscle)

Hyperkalemic Periodic Paralysis

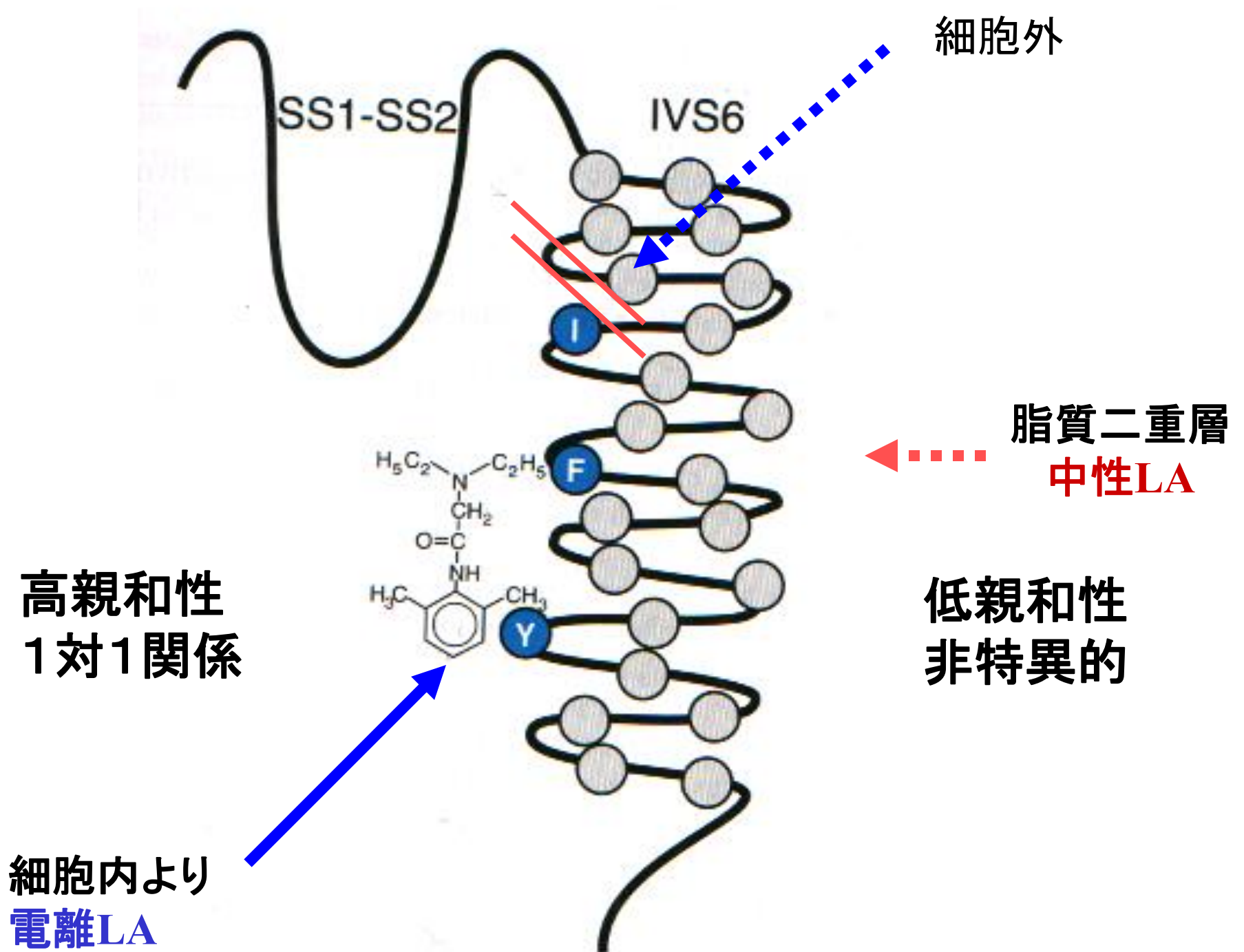
1 Thr704→Met

5 Met1592→Thr (Val)



Paramyotonia congenita  
2 Gly1306→Val (Ala)  
3 Thr1313→Met  
4 Arg1448→Cys (His)





# 局所麻酔薬の構造活性相関

1. **局所麻酔薬の効力** 脂質溶解性により決定される  
親油基、alkyl, aromatic, heterocyclic

procaine + butyl基 ( $C_4H_9$ )  $\rightarrow$  tetracaine (効力 $\uparrow$ )

## 2. 電離性

遊離塩基 free base  $\Leftrightarrow$  陽イオン型 cationic acid

low pKa (7.6-7.8) lidocaine, mepivacaine, prilocaine

pH7.4では、35%が free base  $\rightarrow$  発現が速い

high pKa (8.1-8.6) bupivacaine, tetracaine, procaine

pH7.4では、5-10%が free base  $\rightarrow$  発現が遅い

3. **立体異性体** stereoselectivity effects

ropivacaine (S体) : bupivacaine (ラセミ体) に比べて中枢毒性・心毒性のリスクが低い (on cardiac  $Na^+$  channel)

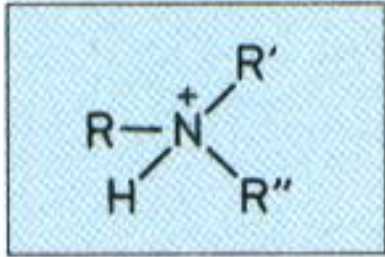
Active form  
cationic-  
amphiphilic

陽イオン型  
cationic acid

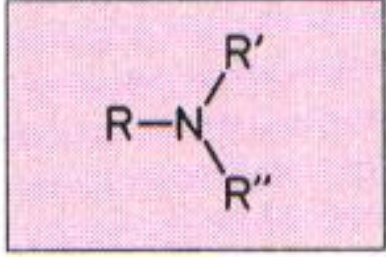


遊離塩基  
free base

Membrane-  
permeable  
form



両親媒性



Poor

Ability to penetrate  
lipophilic  
barriers and  
cell membranes

Good

作用部位で  
の活性型

### Henderson-Hasselbalchの式

神経細胞内  
への透過型

$$pKa = pH - \log \frac{LA}{LA^+}$$

Lidocaine pKa = 7.9  
pH = 7.4

-0.5

X ≐ 1 / 3

# 炎症組織と局所麻酔薬

- 一般に炎症組織では嫌氣的解糖が盛んになるため、組織のpHは酸性に傾いている。

pH 6.5

Lidocaineは

$$7.9 = 6.5 - \log X$$

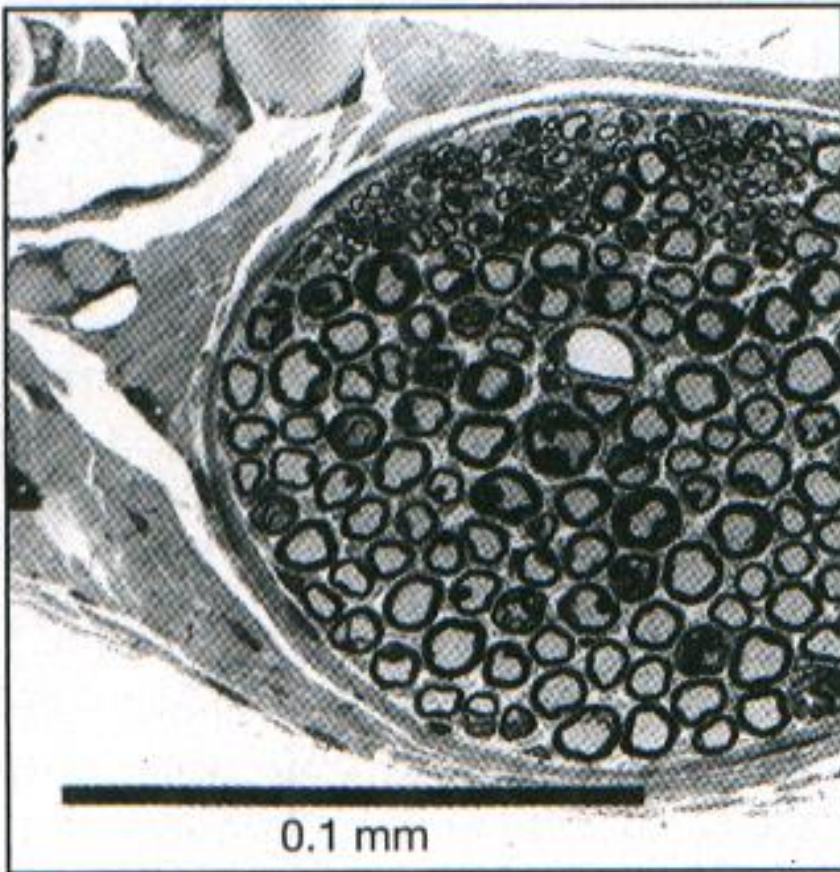
$$X = 0.04$$

$$= 1/24$$

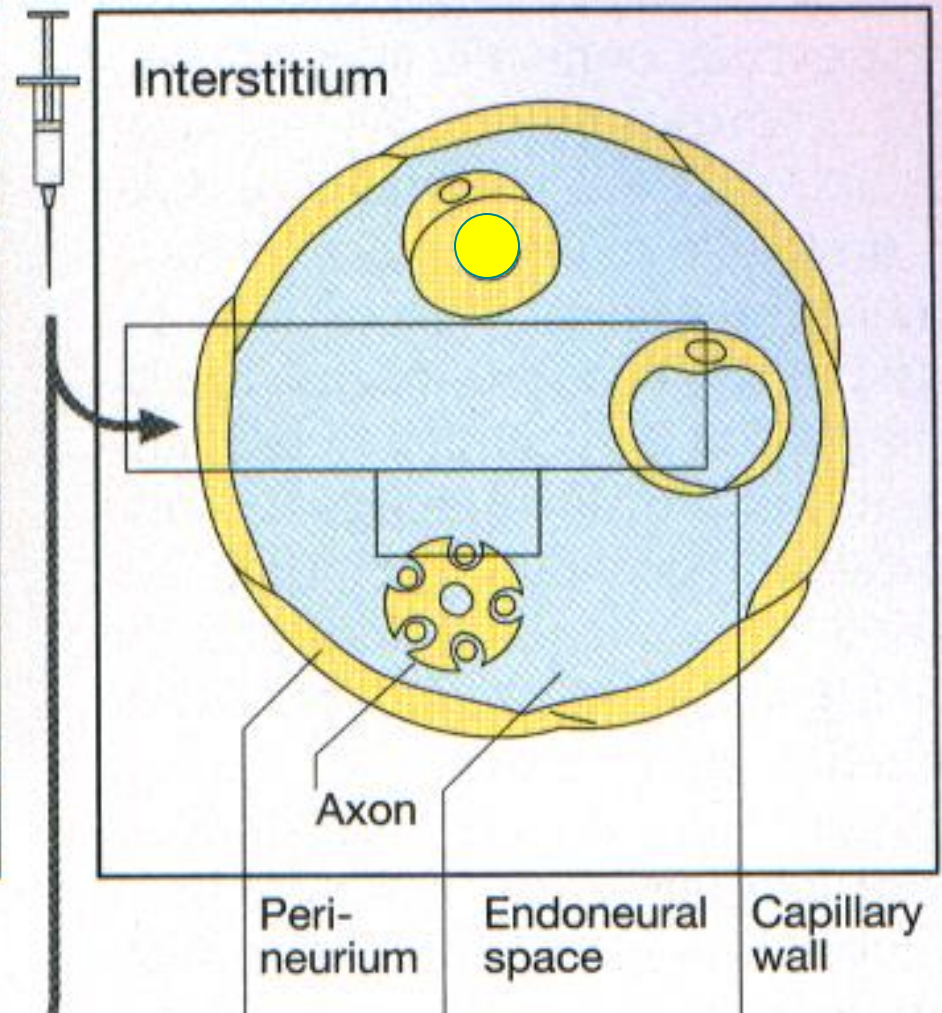
細胞膜透過性に必要な free base (非イオン型)が少なくなり、効果は減少する。

4% free base

96% cationic form



Cross section through peripheral nerve (light microscope)



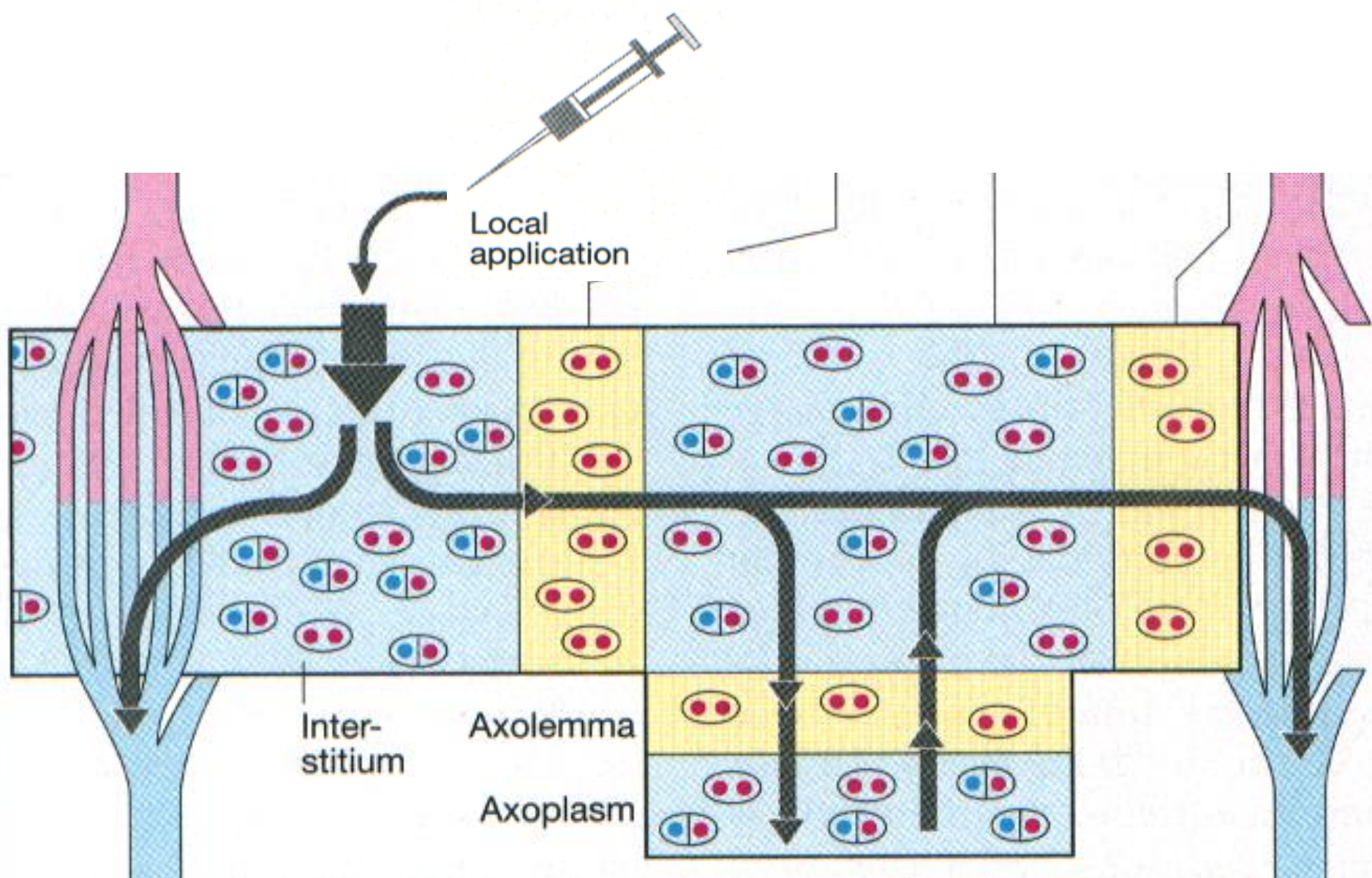
Disposition of local anesthetics in peripheral nerve tissue



**+ Blood stream**

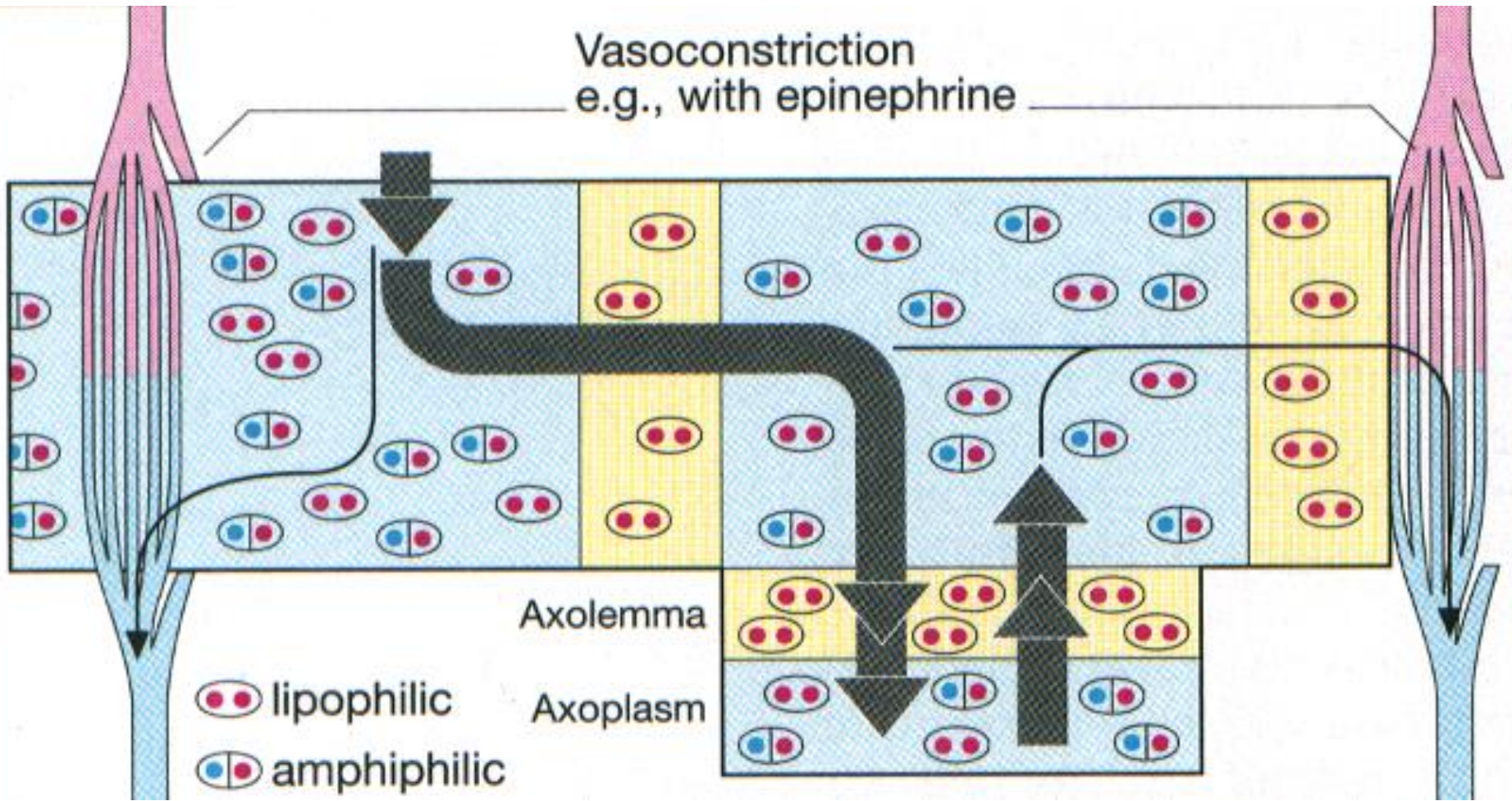
Golan, 3<sup>rd</sup> Ed, 2011

**FIGURE 11-6. Peripheral nerve anatomy.** 1. Local anesthetics (LAs) are injected or otherwise applied outside the peripheral nerve epineurium (the outermost sheath of connective tissue containing blood vessels, adipose tissue, fibroblasts, and mast cells). 2. LA molecules must cross the epineurium to reach the perineurium, another epithelial membrane, which organizes nerve fibers into fascicles. The perineurium is the most difficult layer for local anesthetics to penetrate, because of the tight junctions between its cells. 3. LAs then pass through the endoneurium, which envelops the myelinated and unmyelinated fibers, Schwann cells, and capillaries. Only LAs that have passed through these three sheaths can reach the neuronal membranes where the voltage-gated sodium channels reside. Clinically, a high concentration of local anesthetic must be applied because only a fraction of the molecules reach the target site.



# 局所麻酔薬の作用時間・強度

血管収縮 → 組織からの吸収↓  
(+ adrenaline) 教科書p.82





# 局所麻酔薬と血管収縮薬

1. 局所麻酔薬の吸収遅延、中毒の防止、作用時間の延長。
2. 効果の増強
3. 投与量の減少
4. 出血の防止、局所の貧血帯を形成、手術野の明瞭化

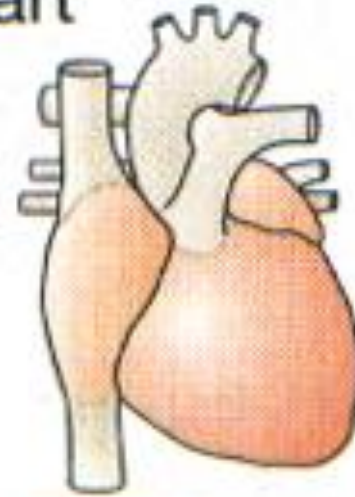
# 局所麻酔薬の有害作用

CNS



Restlessness,  
convulsions,  
respiratory  
paralysis

Heart



Impulse  
conduction ↓  
cardiac arrest

**Diazepam が有効**

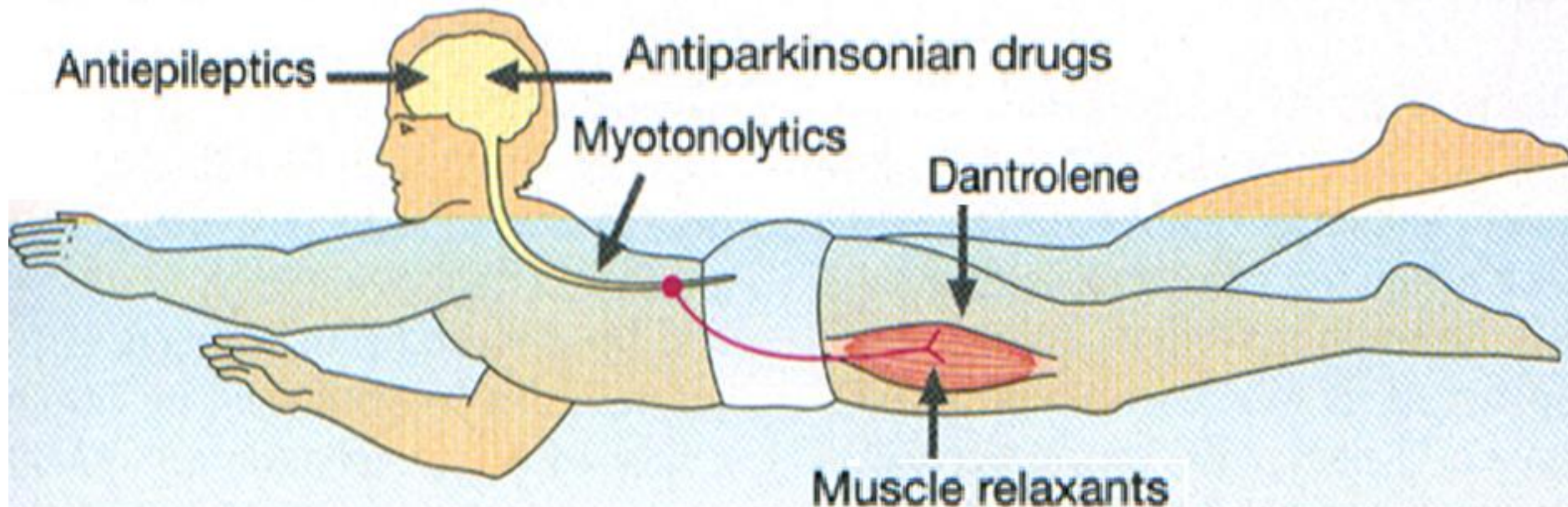
ショック, 意識障害, 振戦, 痙攣, 異常感覚, 知覚・運動障害

筋弛緩薬 muscle relaxants  
痙縮・筋緊張治療薬 myotonolytics



# Skeletal muscle tone

20130920  
(金) 3講時



NMJ Blockers  
Botulinum tx.

# 筋弛緩薬の適応症

- ① 中枢神経障害による痙性麻痺，局所性筋緊張亢進，筋けいれんなど
- ② 運動器疾患に伴う局所性筋緊張亢進（腰痛，頸肩腕症候群，肩関節周囲炎，変形性脊椎症など）
- ③ 麻酔時（気管内挿管など）
- ④ 破傷風，テタヌスtetanusによる著しいけいれん，脱臼整復時の筋弛緩など

① と ②：中枢性筋弛緩薬とダントロレン

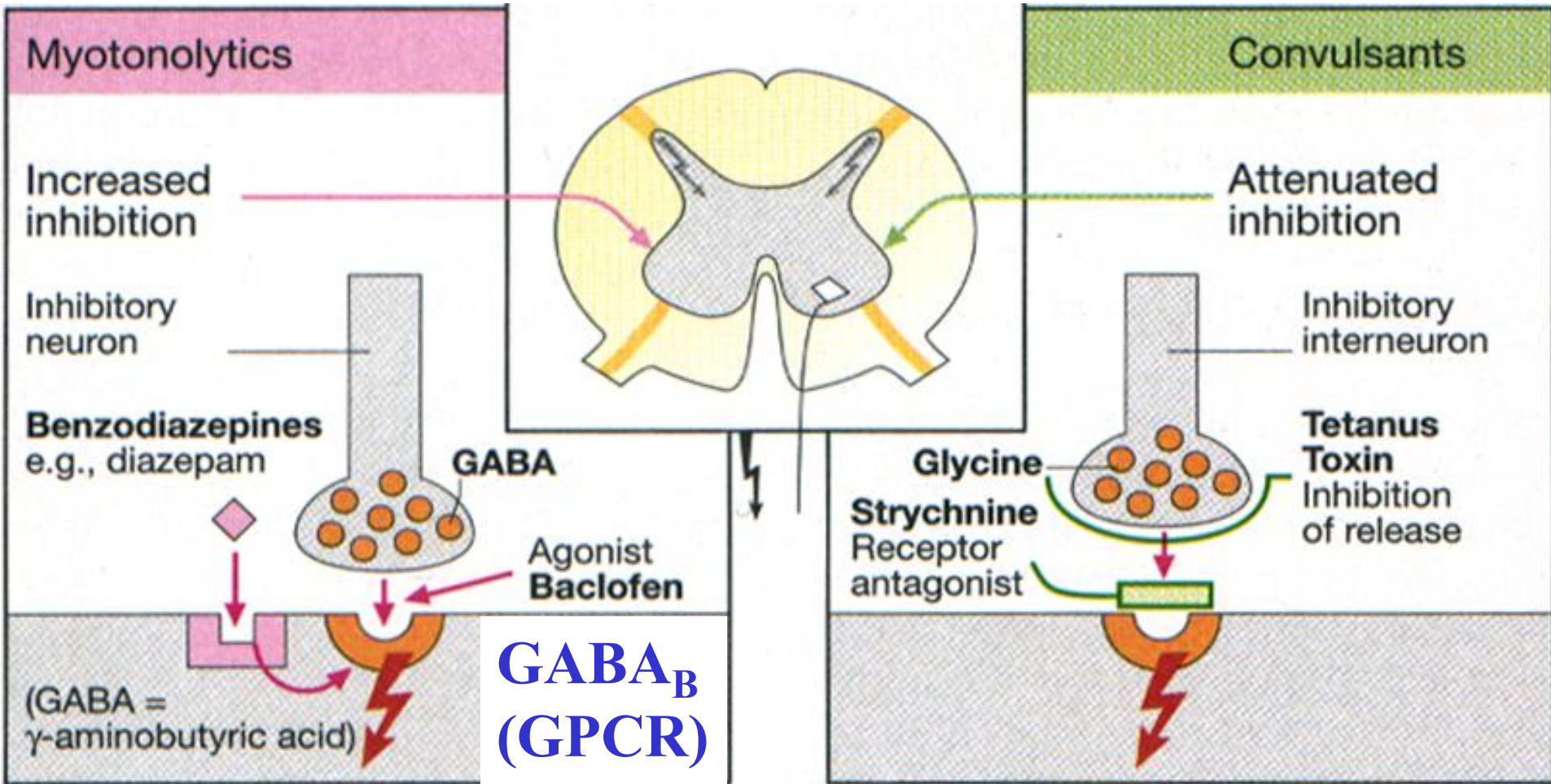
③ と ④：NMJ遮断薬



# 中枢性筋弛緩薬とダントロレン

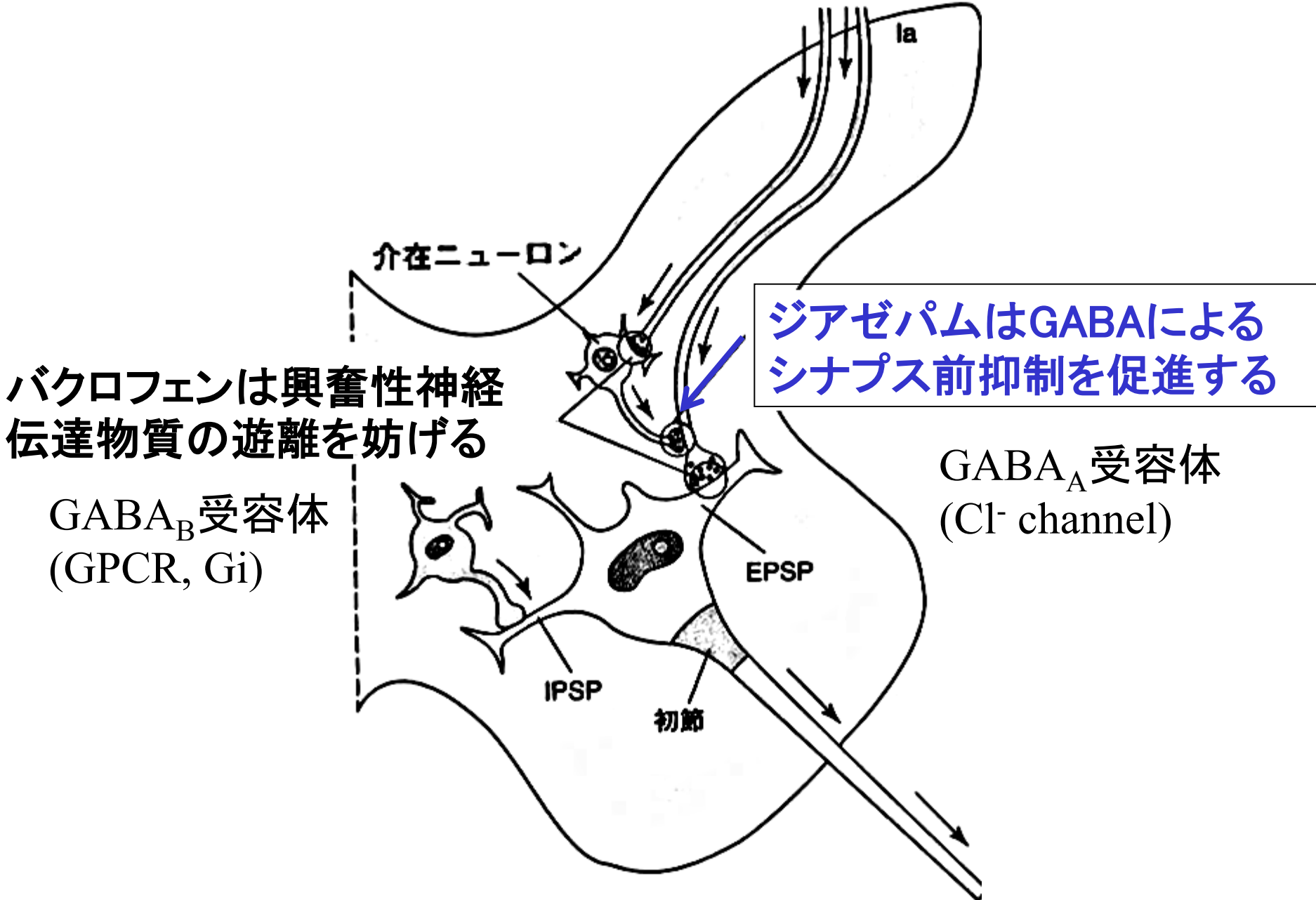
- ベンゾジアゼピン類 (ジアゼパムなど) : GABA<sub>A</sub> ( $\omega_2$ ) 受容体 (Cl<sup>-</sup>イオンチャネル内蔵型) 開口
- バクロフェン : GABA<sub>B</sub> 受容体 (Gタンパク質共役型受容体GPCR; Gi/o)
- メトカルバモール, トルベリゾン
  
- ダントロレン dantrolene : 骨格筋筋小胞体SRにあるリアノジン受容体 (Ca<sup>2+</sup>遊離チャネル) を遮断  
悪性高熱症、悪性症候群

# Mechanisms for influencing skeletal muscle tone



**GABA<sub>A</sub>**  
(Cl<sup>-</sup> channel)

**GABA<sub>B</sub>**  
(GPCR)  
Gi

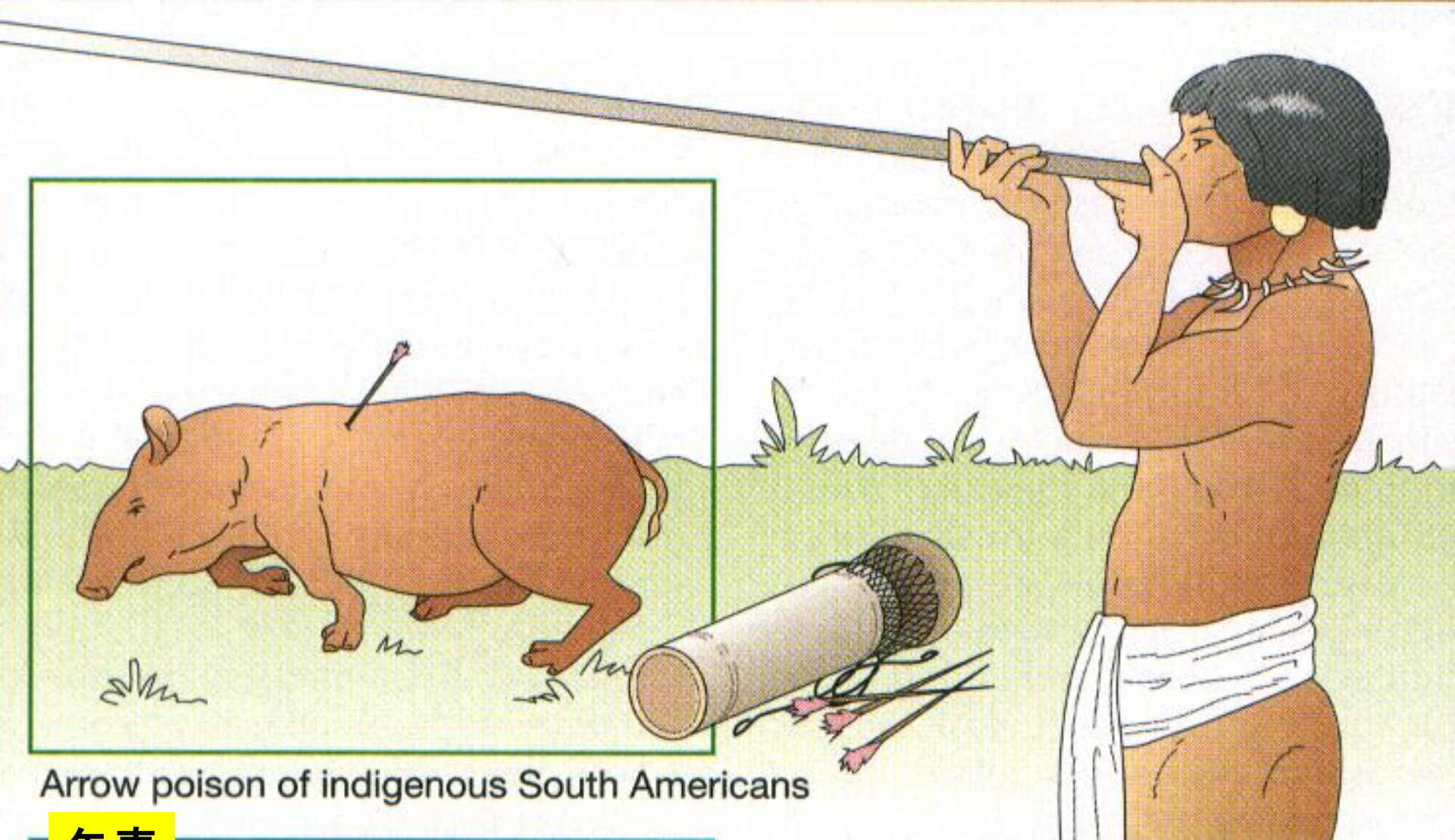


K図27-11 脊髄内でのジアゼパムとバクロフェンの筋緊張弛緩作用

# Nicotinic ACh Channel & Neuromuscular Junction Block

- Claude Bernard の実験 (1850s)  
(1813.7.12. - 1878.2.10.) 実験医学序説
- 筋弛緩薬 (教科書 p.76-79)
- Neuromuscular transmission and EC  
(excitation-contraction) coupling  
(教科書 p.41-50)
- 重症筋無力症の臨床症状



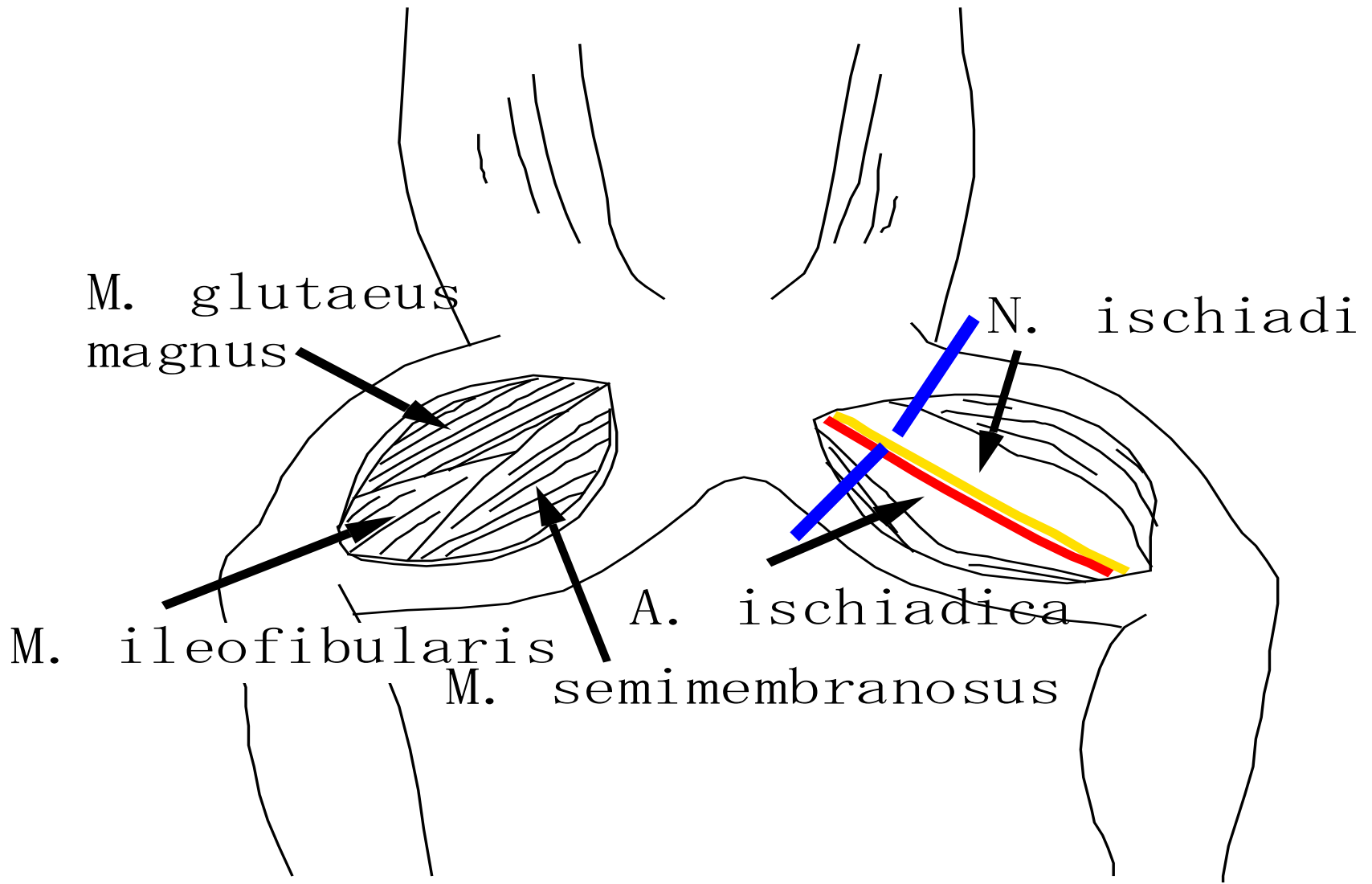


Arrow poison of indigenous South Americans

矢毒

# Non-depolarizing muscle relaxants

# Claude Bernard の実験 カエルの座骨動脈と座骨神経



動物:カエル(大)1匹

薬物:*d*-tubocurarine (dTc, 0.1%)、稀塩酸、Ringer液

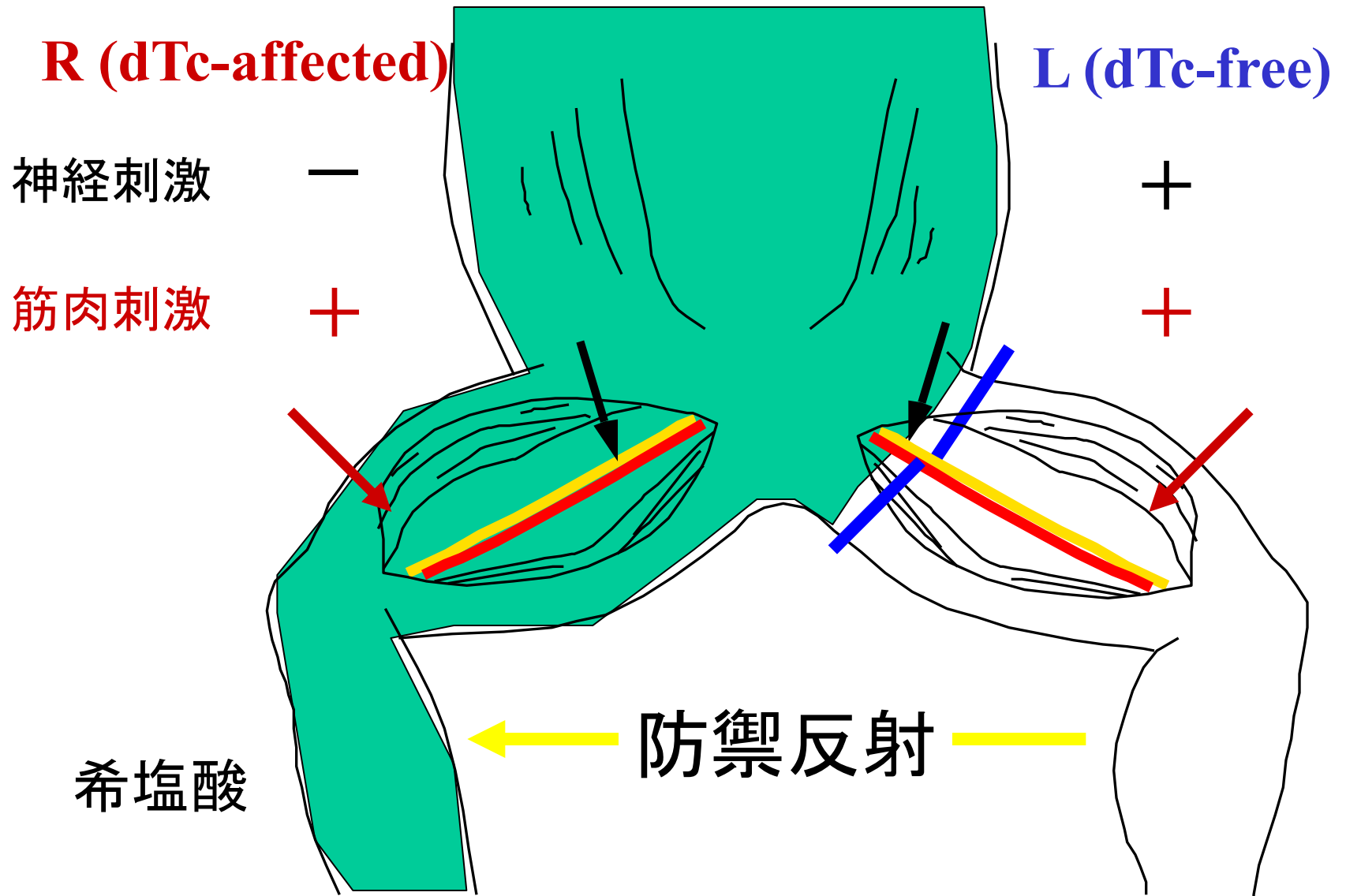
器具:電気刺激装置、カエル固定板、糸、綿、注射器、ハサミ(大)

## 実験法

- 正常または大脳のみを破壊したカエルを腹位に固定し、両側坐骨神経を露出する。
- 一側の下肢は、大腿で坐骨神経だけを残して他は血管と共に強い糸で結紮する。
- カエルの胸部淋巴腔内にdTc 0.1~0.3mgを注射する。
- dTcは吸収されて血流にのって全身に移行するが、結紮した脚に血流がないのでdTcは達しない。

- 薬物が吸収されると**非結紮脚**（薬物が移行し作用している）は、坐骨神経を電気刺激しても、筋収縮を起さない。（骨格筋弛緩）
- しかし筋自身を直接刺激すると収縮が起る。
- **結紮側の脚**（薬物が移行していない）では、坐骨神経刺激によって筋収縮が起る。
- もちろん直接刺激によっても筋収縮は起る。
- 次に**結紮しない側の脚**の皮膚を刺激すると（例えば、稀薄酸性溶液に浸す）、カエルは防禦反射として、**結紮側の脚**を曲げ拭い落そうとする。

# Claude Bernard の実験

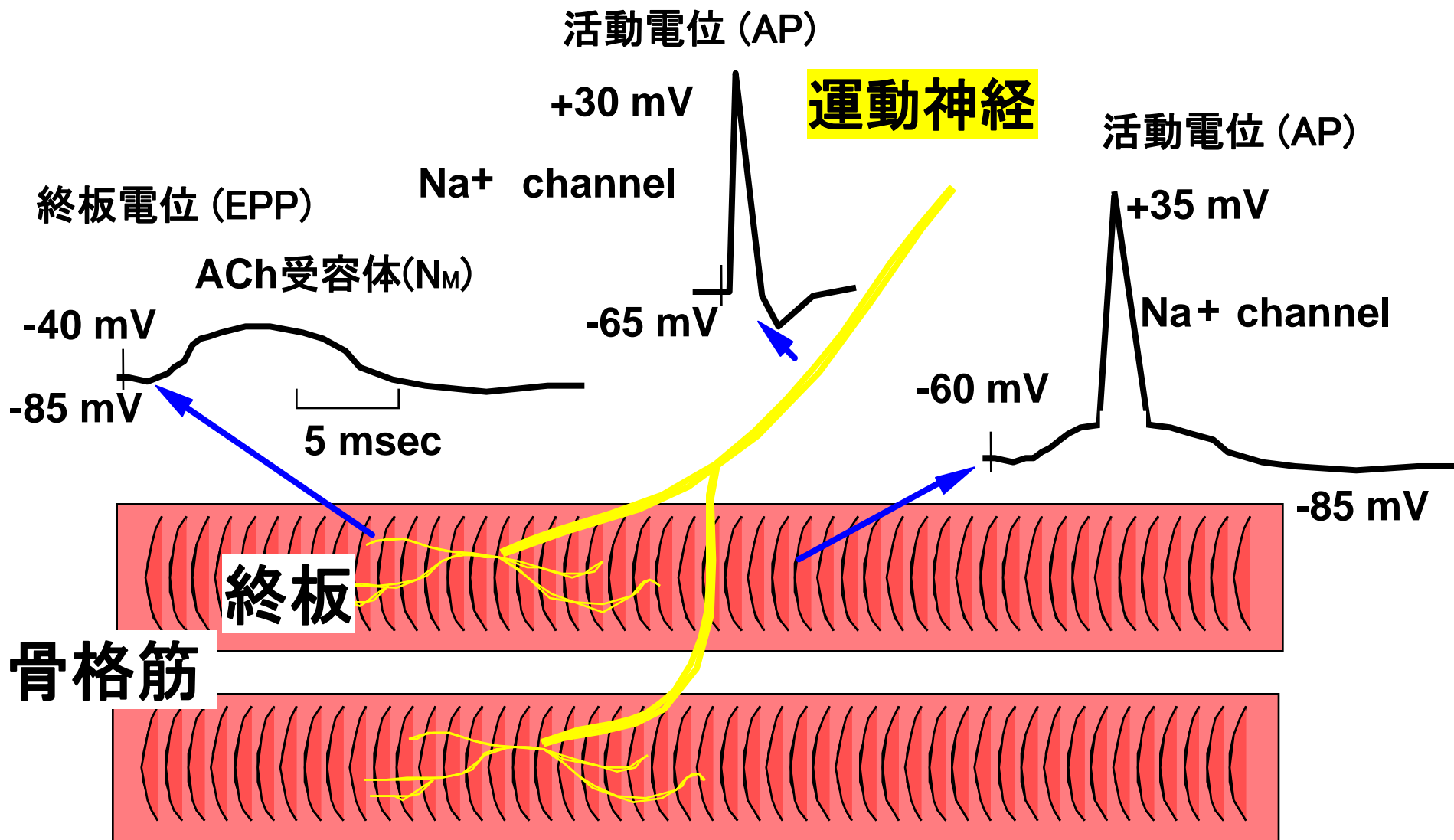


以上の観察から、次の様な事実がわかる。

- dTcには筋弛緩を起すが知覚神経は麻痺しない。
- 中枢神経も麻痺しない。(BBB不透過)
- 運動神経も、脊髄を出て下肢筋に至る途中では麻痺しない。
- 骨格筋自身も麻痺しない。

ゆえにdTc (curare) の作用点は、運動神経終末の神経筋接合部にあることが分る。

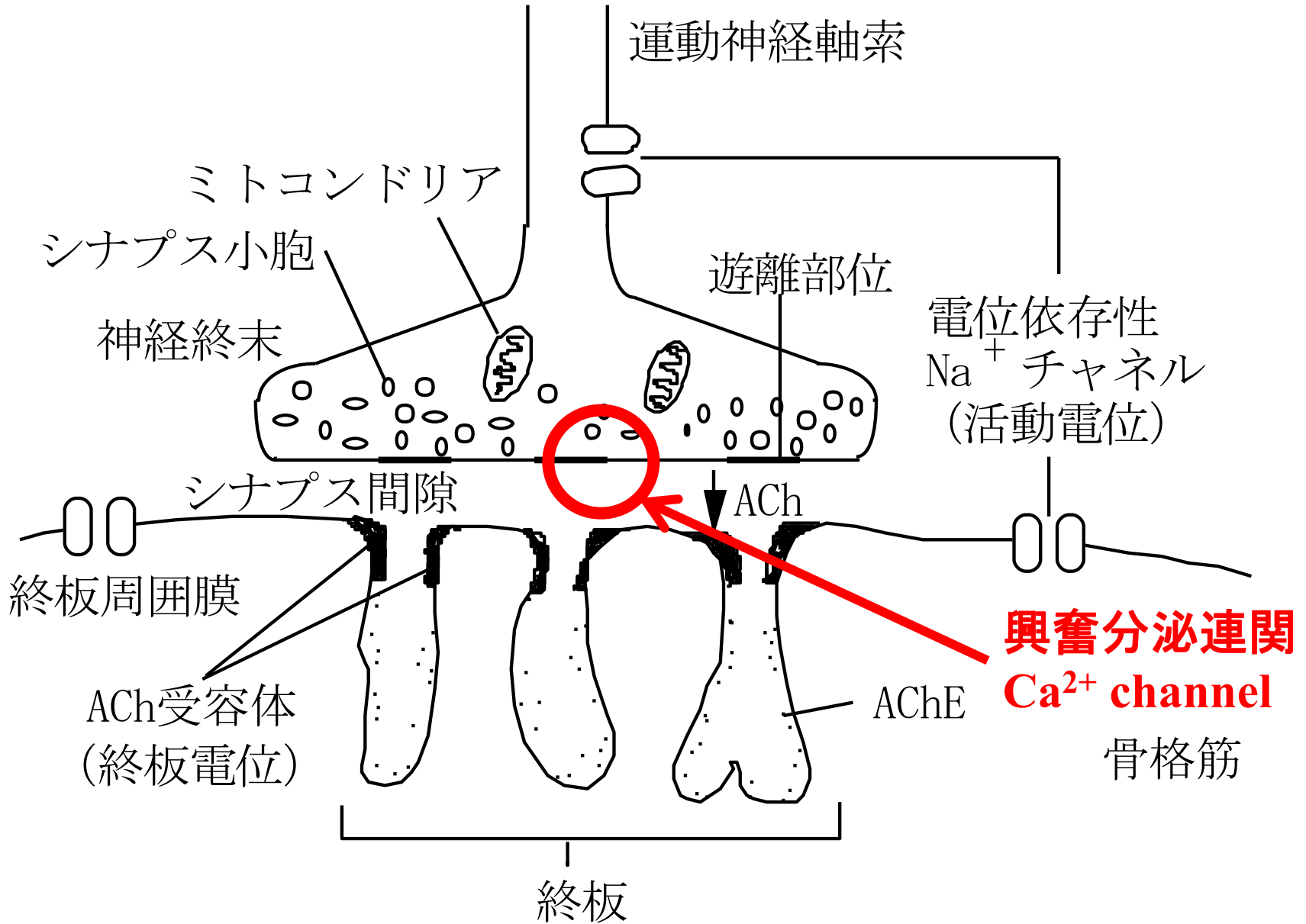
# 骨格筋の終板電位endplate potential (図2-18)



NMJ depolarization →

**電位依存性Naチャンネル: 開**  
**筋細胞膜全体興奮 → 収縮**

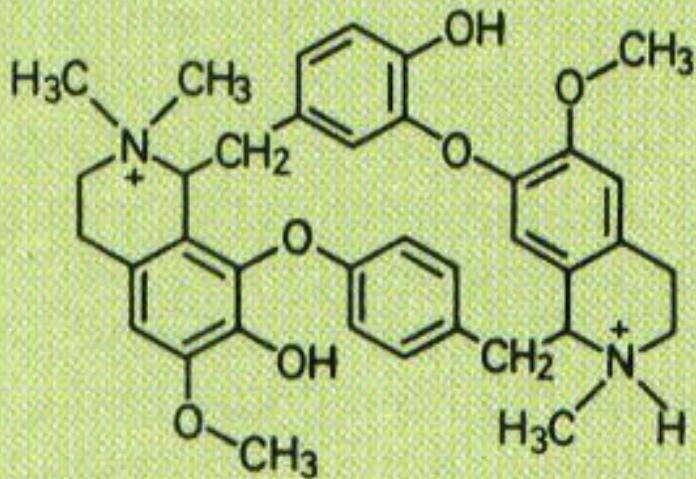
# 神経筋接合部 (NMJ) の構造と機能



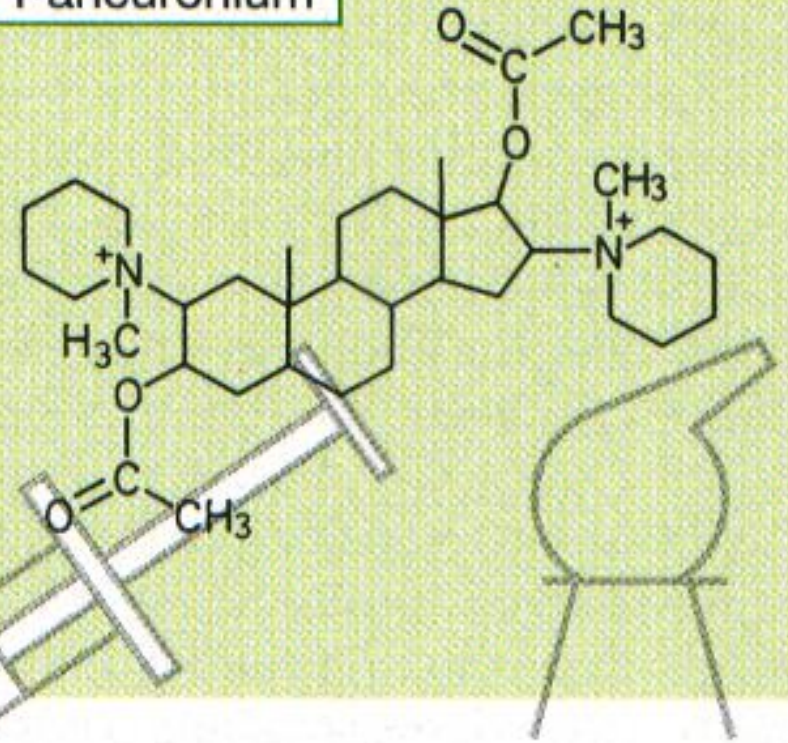


d-Tubocurarine

(no enteral absorption)

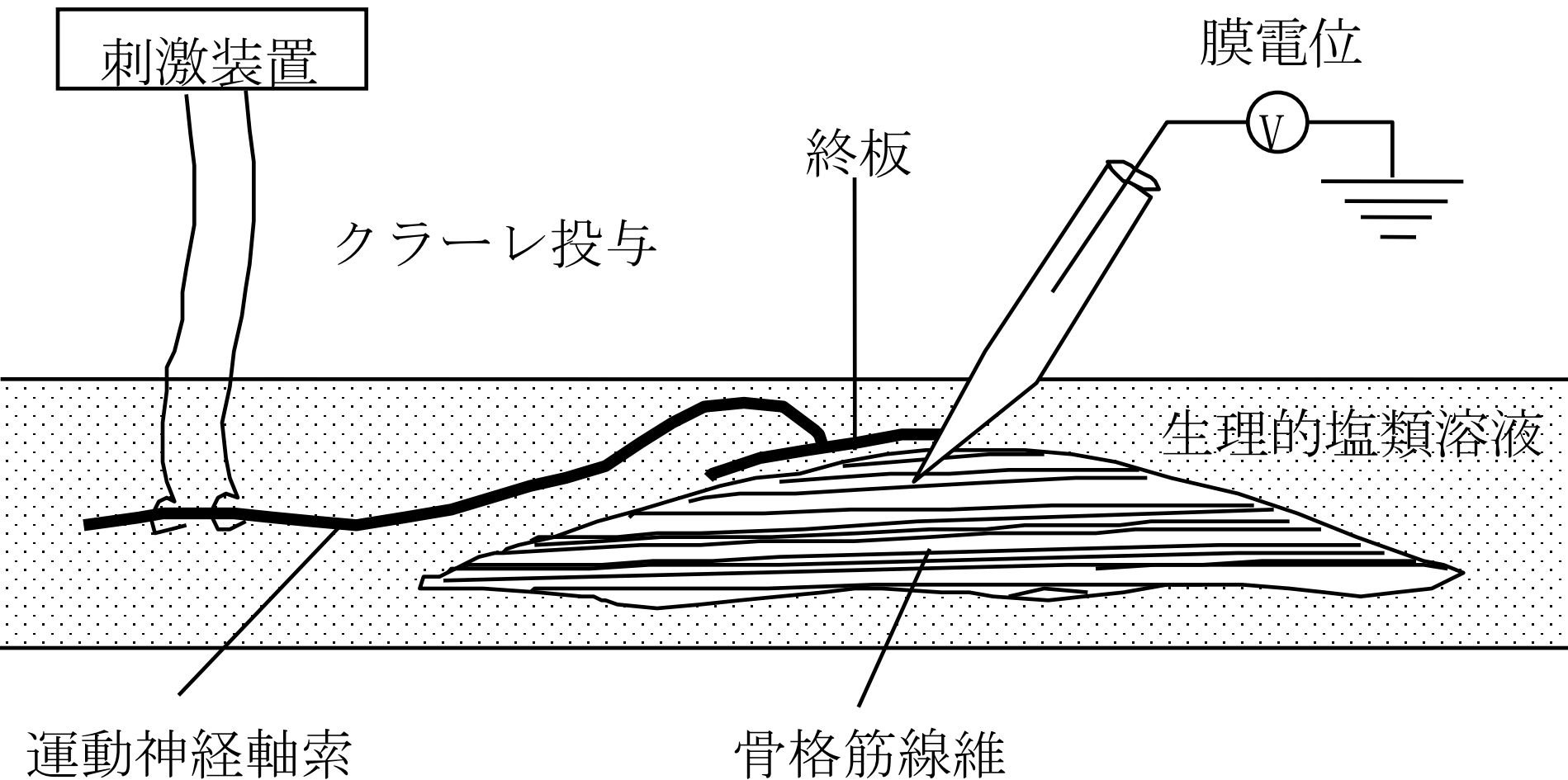


Pancuronium

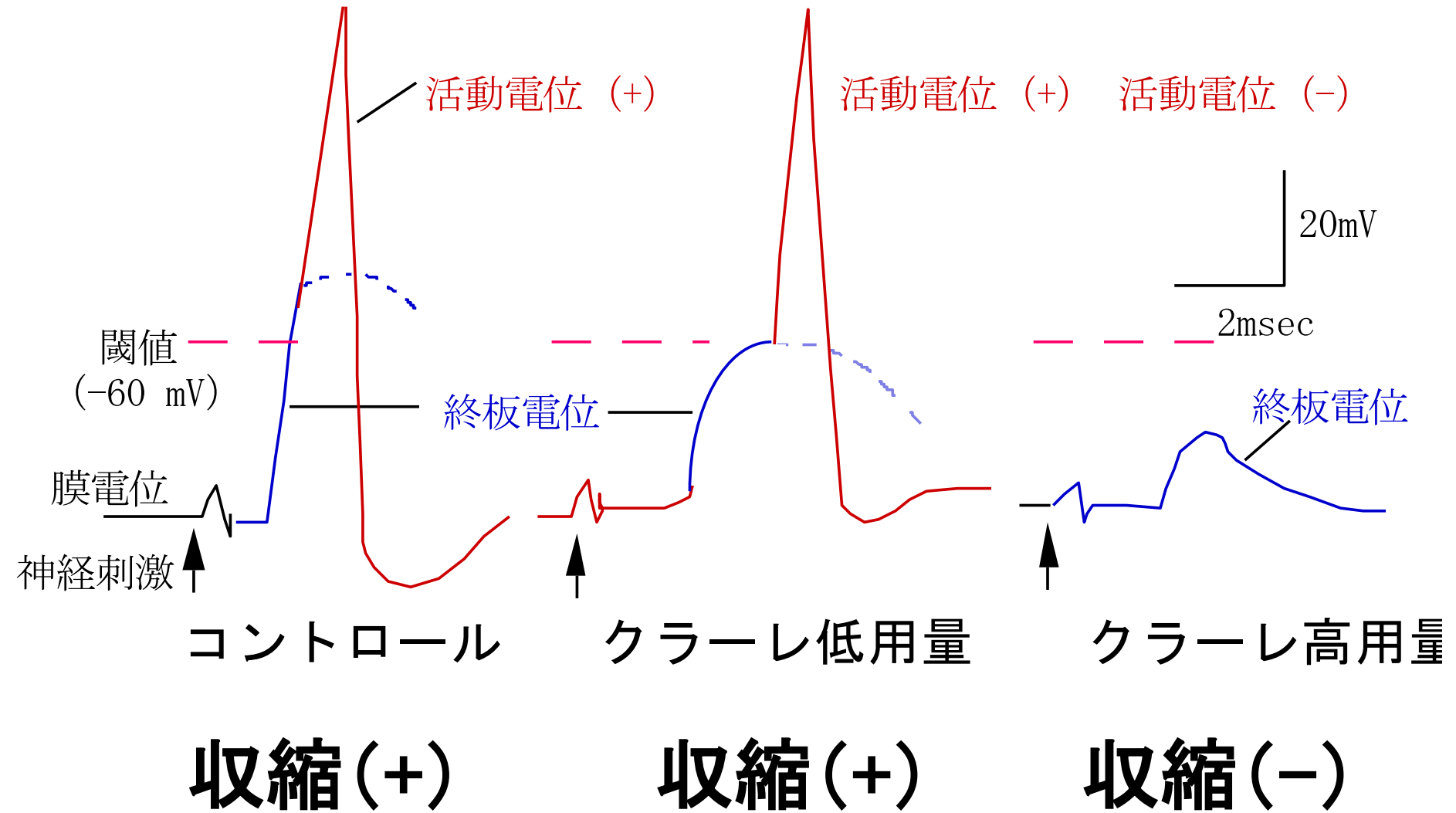


競合的(非脱分極性)弛緩薬の化学構造 (図3-19)

# クラーレの作用機序検討のための実験

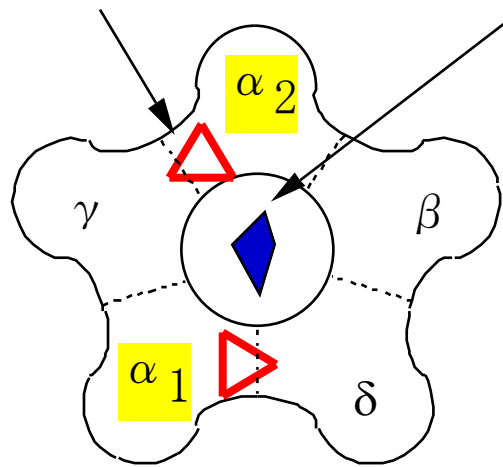


# 神経筋接合部 (NMJ, 終板) とクララーレの作用



# AChチャネル (ニコチン $N_M$ 受容体) の構造と遮断薬

ACh, SCC,  
競合的遮断薬  
(d-Tc)  
結合部位 (2)

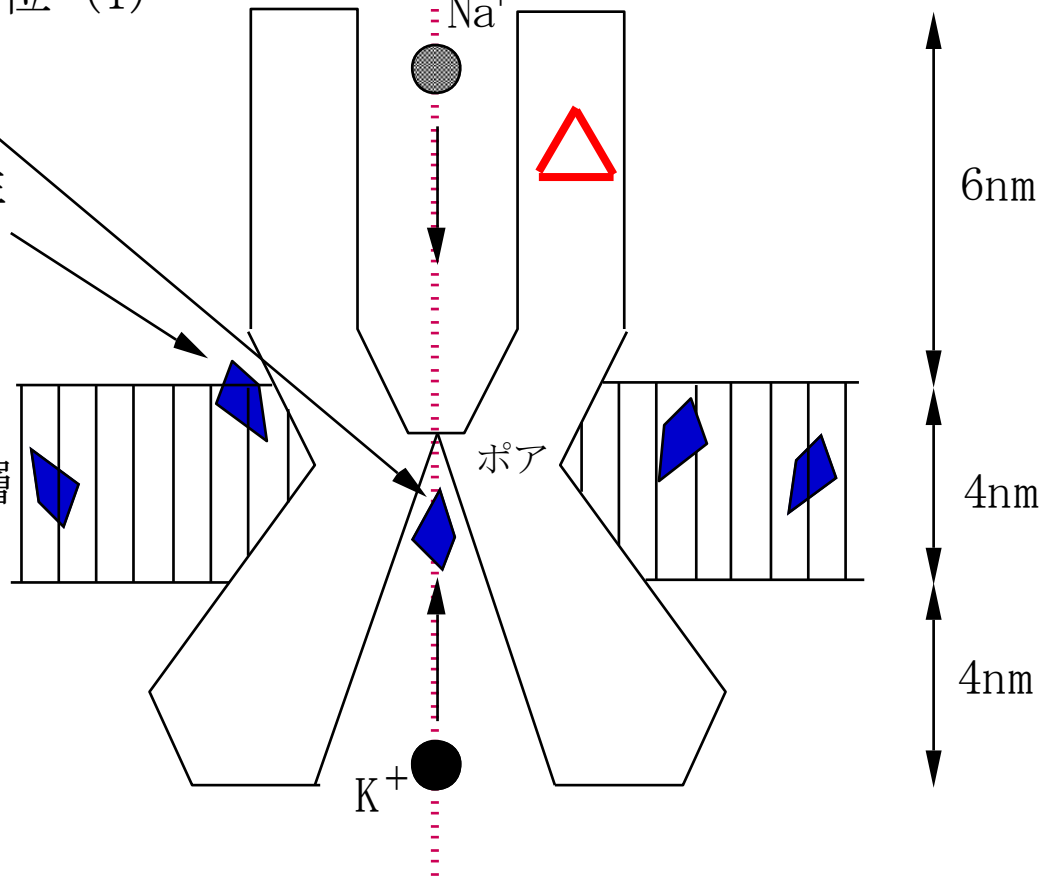


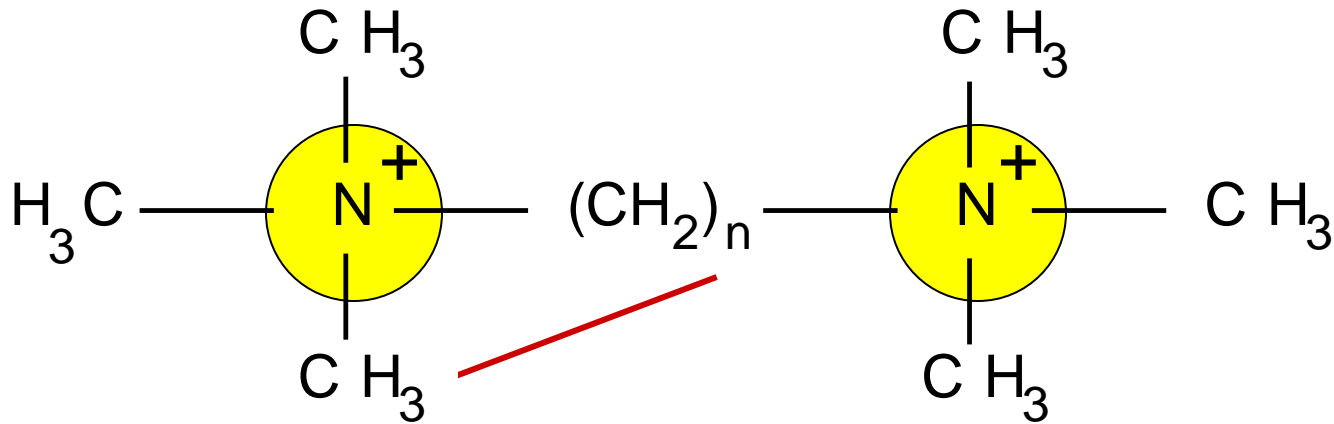
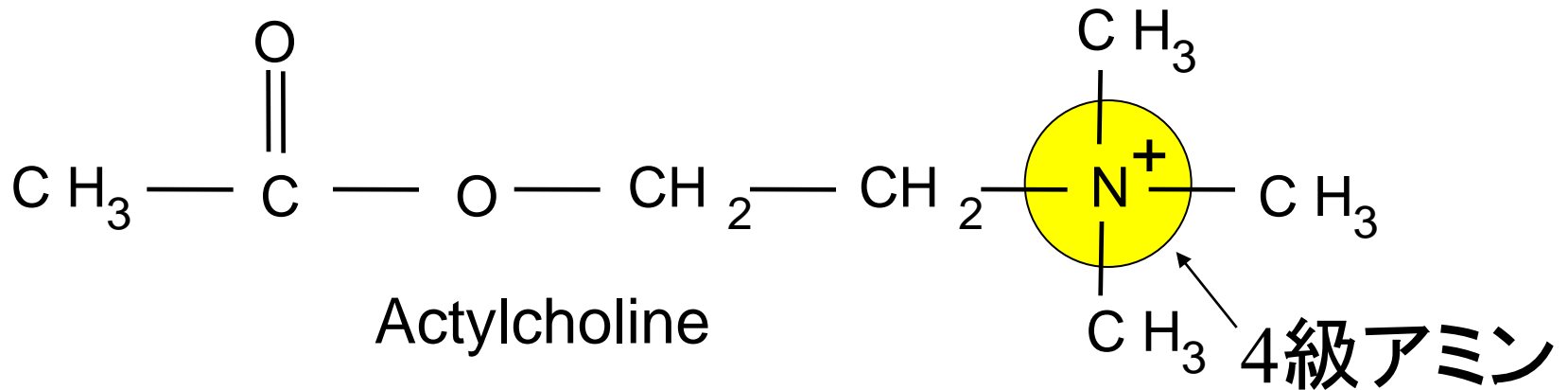
非競合的遮断薬  
高親和性結合部位 (1)

低親和性  
( $\sim 30$ )

脂質二重層

チャネルの軸



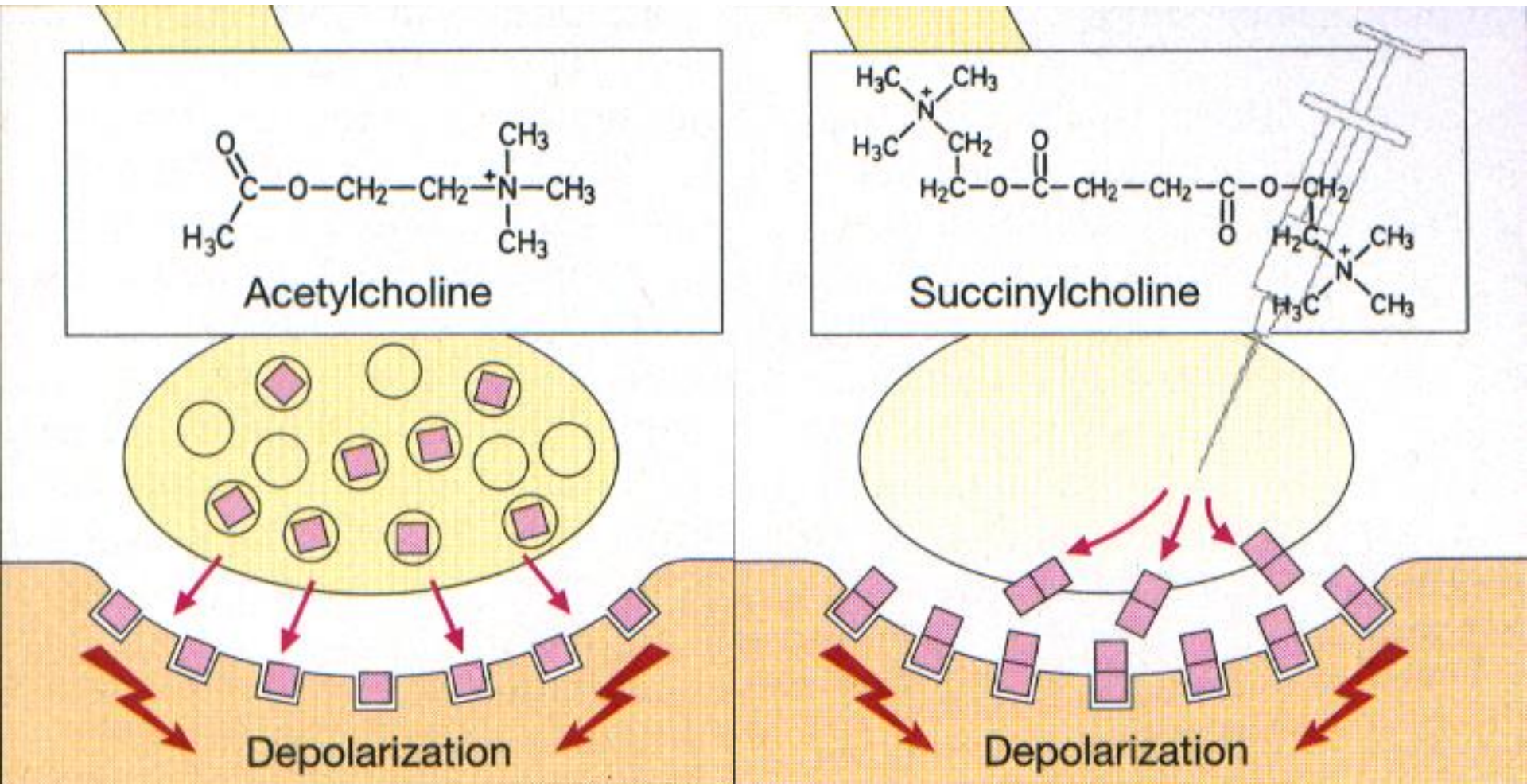


Polymethylenebismethonium

**n=10**, Decamethonium, like Succinylcholine (Depolarizing blocker)

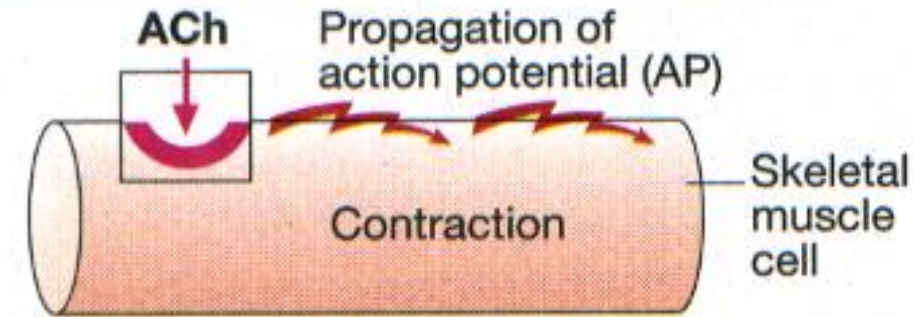
Cf. **n=6**, Hexamethonium (N<sub>N</sub> receptor blocker, ganglion blocker)

# Action of the depolarizing muscle relaxant succinylcholine



筋線維束攣縮(筋束攣縮キンソクレンシュク) muscle fasciculation

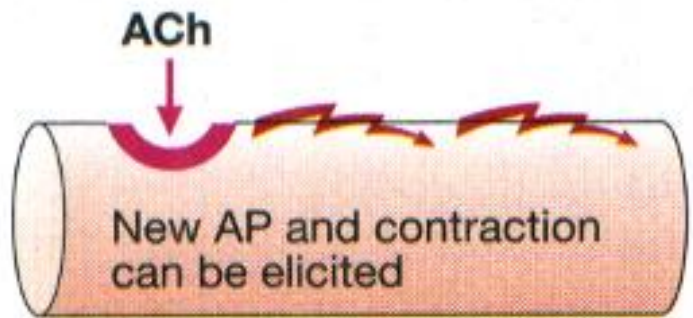
phase I(第一相)ブロック; phase IIブロック  $N_M$  受容体脱感作



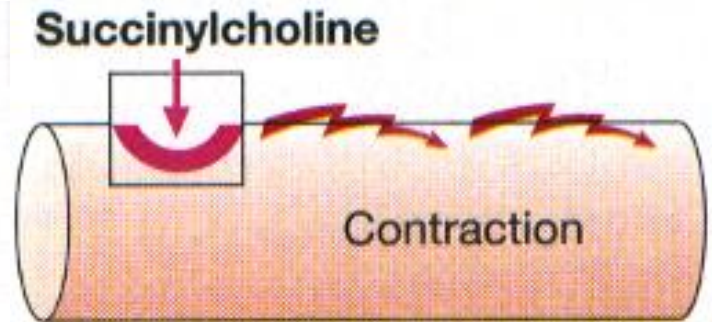
**1** Rapid ACh cleavage by acetylcholinesterases



**2** Repolarization of end plate



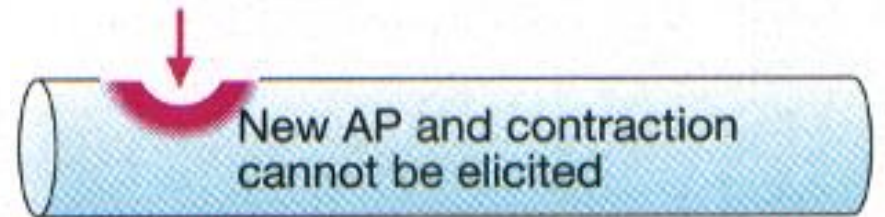
**3**



Succinylcholine not degraded by acetylcholinesterases

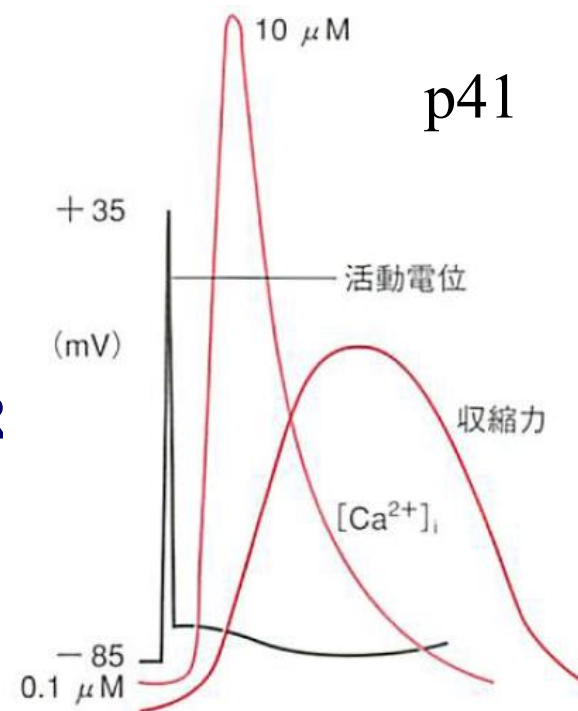


Persistent depolarization of end plate

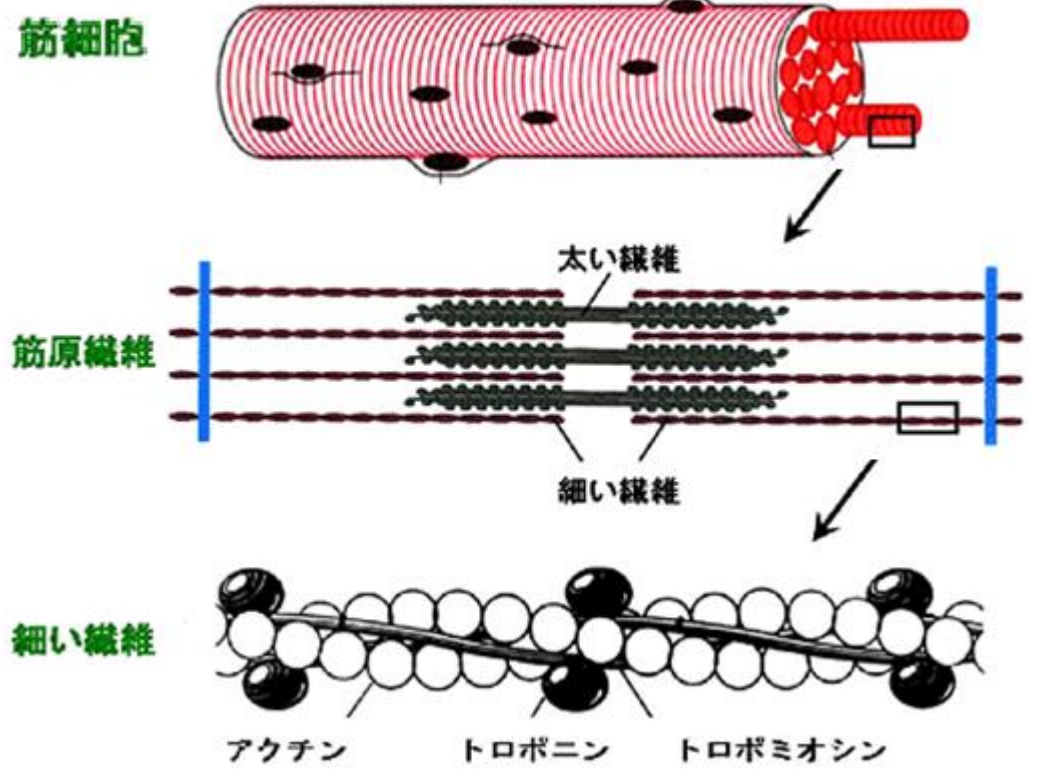


# Neuromuscular transmission and excitation-contraction coupling

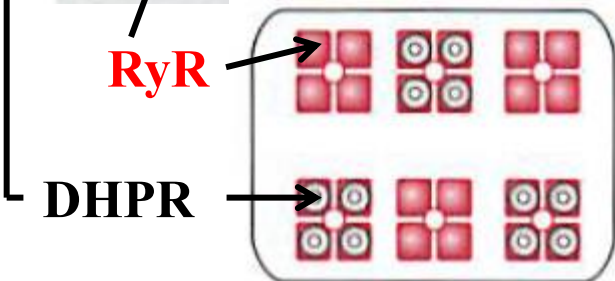
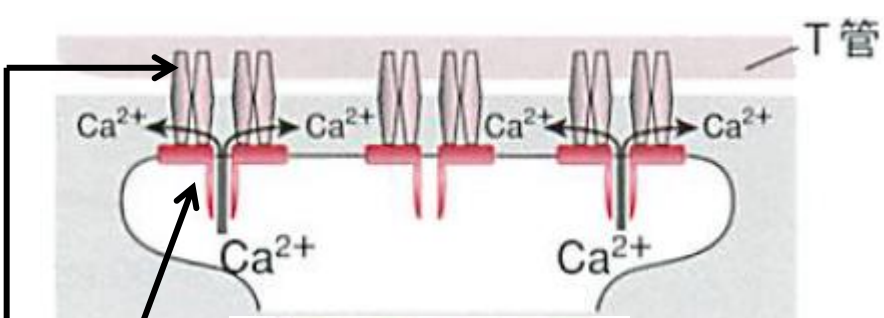
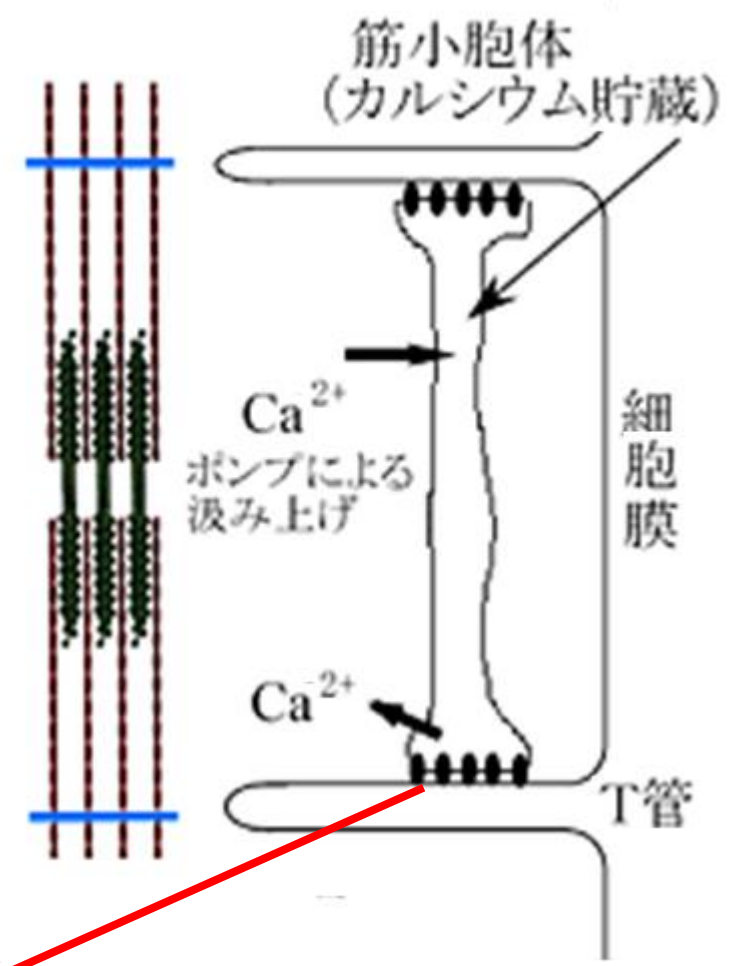
- AP of nerve
- $\text{Ca}^{2+}$  influx in nerve terminal (P/Q型  $\text{Ca}^{2+}$  channel)
- Release of ACh (excitation-secretion coupling)
- **Opening nicotinic ACh channels**
- **End-plate potential (EPP) triggers AP**
- **ACh hydrolysis by AChE**
- AP along entire muscle fiber
- Depolarization of T-tubules
- Charge movement of DHP receptors
- Opening of  $\text{Ca}^{2+}$  release channels (RyR) in SR
- Increase in  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  triggers contraction







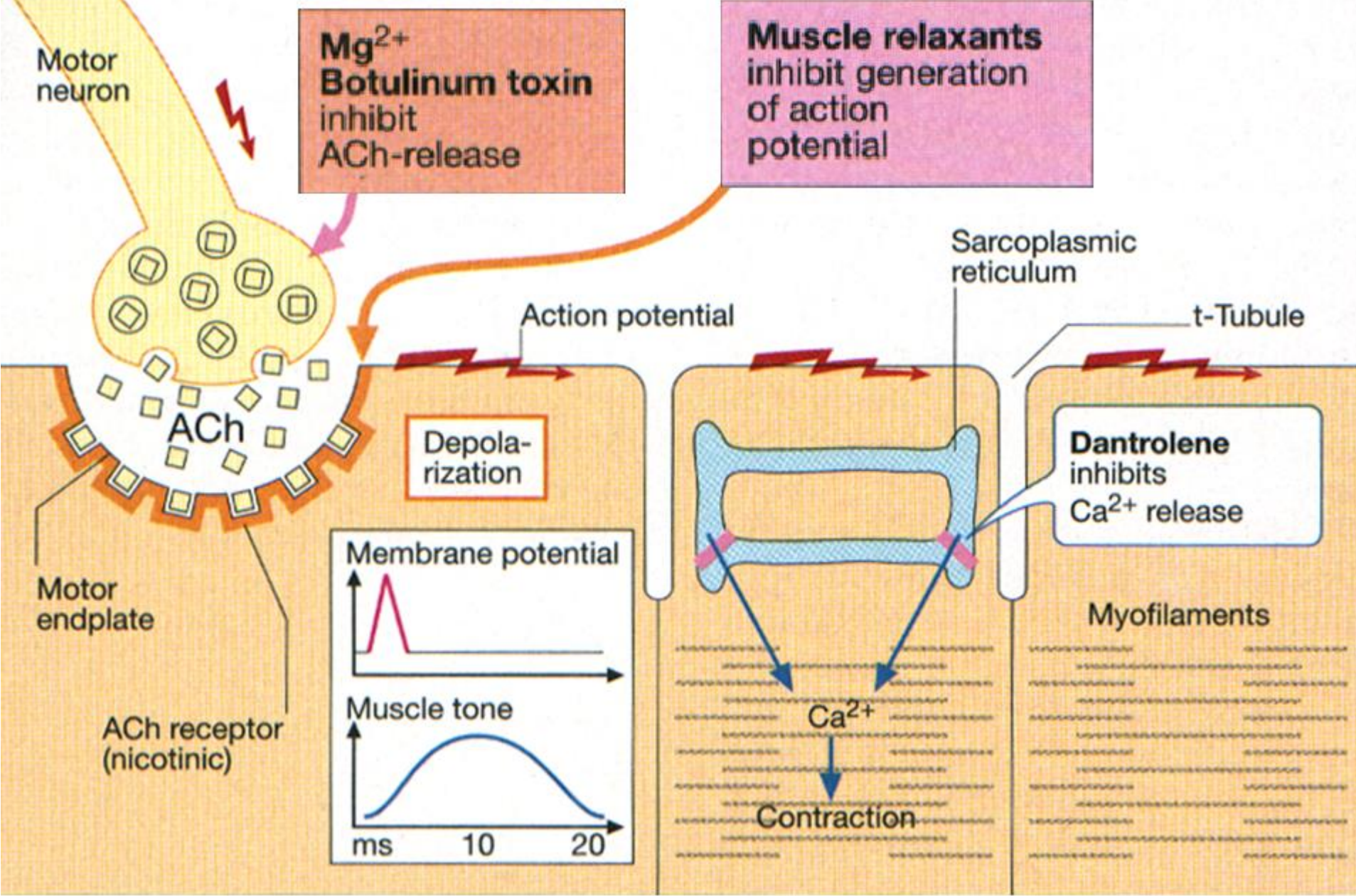
### 筋細胞内部の $\text{Ca}^{2+}$ の動き



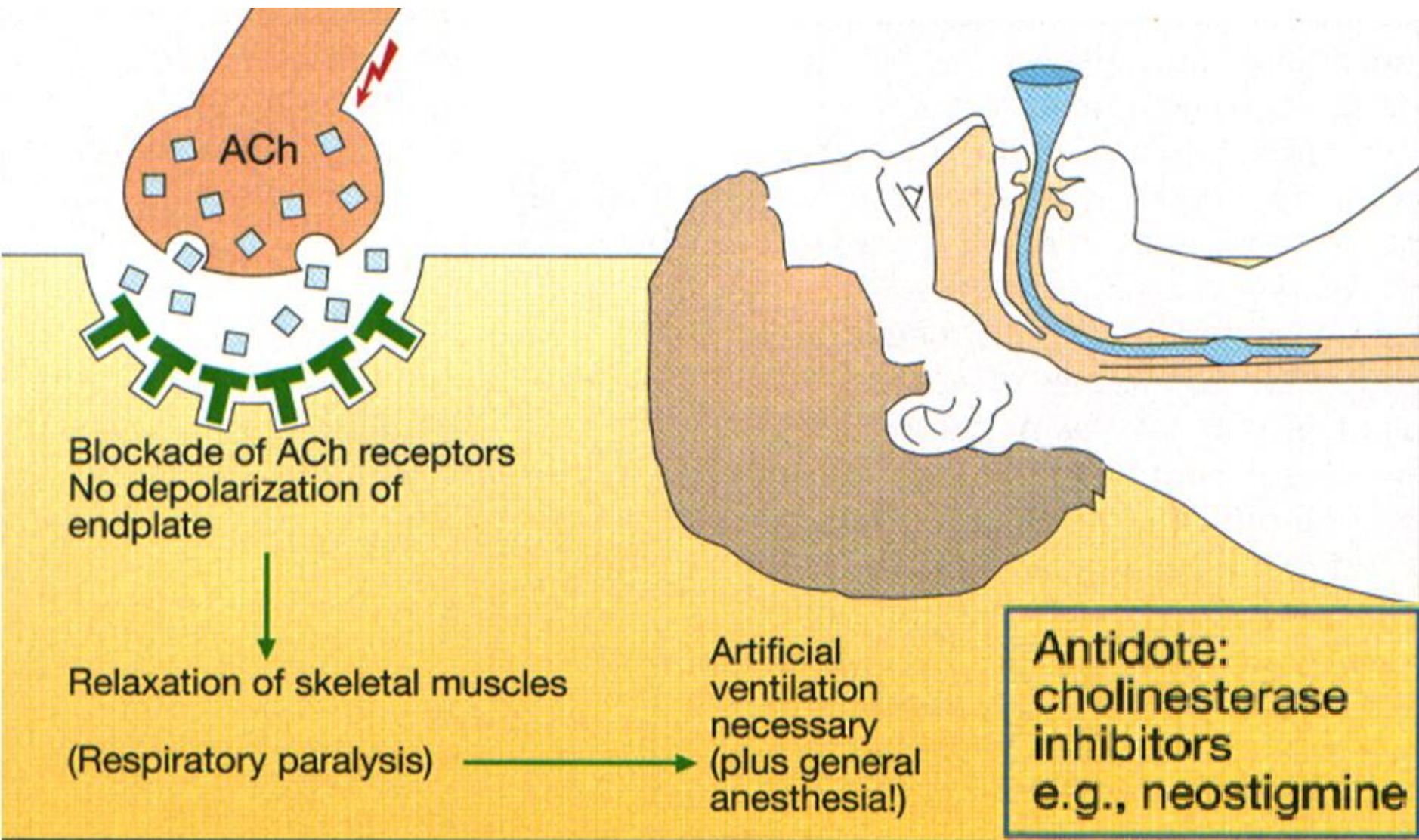
p42

DHP 受容体とリアノジン受容体のタンパク質-タンパク質相互作用により、脱分極性  $\text{Ca}^{2+}$  放出





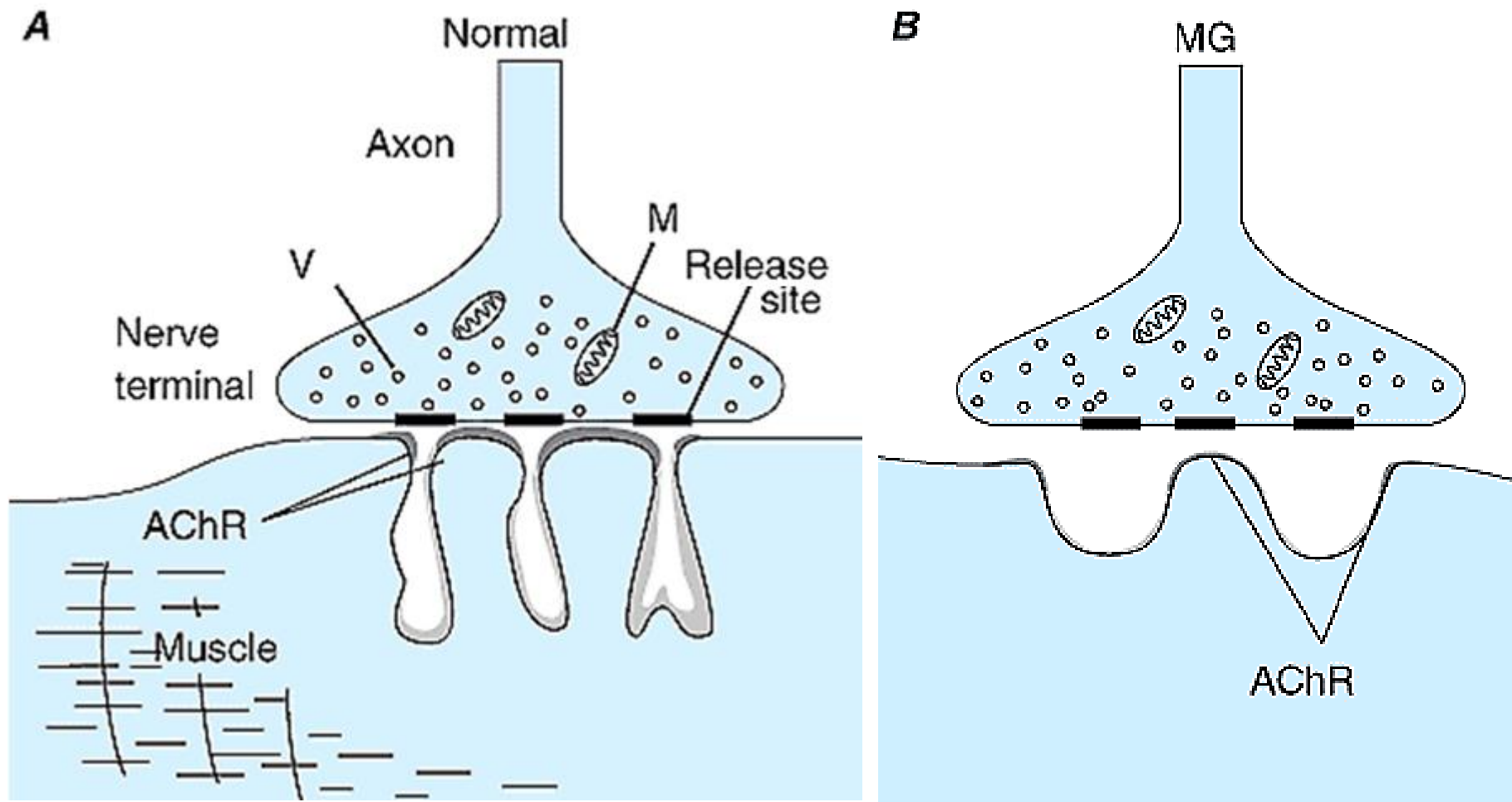
Inhibition of neuromuscular transmission and electromechanical (EC) coupling



ただし、succinylcholineの解毒薬antidoteではない。

# 筋無力症 myasthenia

- 重症筋無力症 myasthenia gravis
  - 神経筋接合部のシナプス後膜上にあるアセチルコリン受容体 (AChR) に対する抗体 (抗AChR抗体) による自己免疫機序によりAChRの破壊。
- ランバート-イートン筋無力症症候群 Lambert-Eaton myasthenic syndrome
  - 運動終板の運動神経終末部側から伝達物質のアセチルコリン (ACh) の放出に関連するカルシウムチャネルが自己抗体により障害され, ACh放出障害。



Diagrams of (A) **normal** and (B) **myasthenic** neuromuscular junctions. V, vesicles; M, mitochondria. The MG junction shows reduced number of AChRs (stippling); flattened, simplified postsynaptic folds; a widened synaptic space; and a normal nerve terminal.

*Harrison* Fig. 382-1.

# myasthenia gravis

初期段階では、  
朝は元気



しかし、時間がたつにつれ  
**複視diplopia**が出現し、  
言語がもつれてくる





顎を胸につけた患者は  
医師が患者の頭を後方  
へ押し上げる力に抗す  
ることができない

# 重症筋無力症の臨床症状

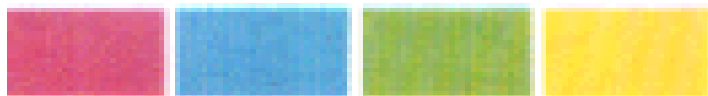


眼瞼下垂と力のない笑いが一般的初期症状である

エドロホニウム静注による改善

筋力低下の局在分布

95% 60% 30% 10%





# テンシロン®試験 Tensilon test

## エドロホニウム試験 edrophonium test

- テンシロンは速効性コリンエステラーゼ阻害薬の塩化エドロホニウムの商品名(®)である。
- 眼瞼下垂, 眼球運動困難や全身の脱力が変動性に出現する重症筋無力症の診断や薬物治療の評価に本試験が行われ, 症状改善度が判定される。
- 逆にコリンクリアーゼ(治療薬過剰)の場合, 症状が悪化する。
  - エドロフォニウム試験は危険である。過剰な薬物は体外に時間経過とともに排泄されるので, コリン作動薬の中止と呼吸管理で問題は解決される。
  - 硫酸アトロピン注0.5~1mgを用意しておく(過敏症患者においては過度のコリン作動性反応が起こりうる)。
- 方法は, ツベルクリン注射器に1アンプル1mLのテンシロンを詰め, 0.3~0.5mLをゆっくり静脈内注入し最大3分まで効果を確認し, 効果不明ならばさらに残量を発汗や唾液分泌亢進の副作用に注意しつつ注入して判定する。



CTでは巨大腫瘍が大動脈弓の前部に存在している(矢印)。

X線写真で巨大な縦隔腫瘍が前縦隔に局在している。

## 重症筋無力症の胸腺異常