

氏 名（本籍） 佐 々 木 敦 美

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 博 第 1080 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 3 年 3 月 28 日

学 位 授 与 の 条 件 学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当

研 究 科 専 攻 東 北 大 学 大 学 院 医 学 研 究 科
（ 博 士 課 程 ） 外 科 学 系 専 攻

学 位 論 文 題 目 各 種 非 脱 分 極 性 筋 弛 緩 薬 の 赤 血 球 及 び 血 漿 コ リ ン
エ ス テ ラ ー ゼ に 対 す る 効 果

（ 主 査 ）
論 文 審 査 委 員 教 授 橋 本 保 彦 教 授 水 柿 道 直
教 授 渡 邊 建 彦

論文内容要旨

【目 的】

非脱分極性筋弛緩薬は、神経筋接合部に作用して筋弛緩効果をもたらす主作用の他にヒスタミン遊離作用、交感神経節遮断作用、抗コリンエステラーゼ (ChE) 作用、ムスカリン受容体遮断作用など、いくつかの副作用が認められている。

抗ChE作用には、抗アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 作用と抗血漿ChE作用の2種類があり、前者は、その筋弛緩薬自身の主作用を減弱するのみならず、自律神経に対する作用による循環系への有害な副作用を生ずる。後者は、血漿ChEによって分解される薬剤の効果を遷延させるといふ臨床上的不利益を生ずる。このように、非脱分極性筋弛緩薬の抗ChE作用は無視し得ない副作用の1つであるが、文献的報告は少ない。本研究では特に最近開発された非脱分極性筋弛緩薬を中心とし、それらの赤血球及び血漿ChEに対する作用をin vitroで比較検討することを目的とした。

【対象および方法】

全身状態の比較的良好な36例の手術予定患者を対象とし、静脈血を採血した。採血後直ちに3000rpm・10分間・4℃で遠心分離し赤血球及び血漿ChE酵素溶液を作製した。酵素活性の測定には、アセチルチオコリンを基質としたEllmanらの方法を用い、その吸光度変化より活性値を計算した。全ての測定は少なくとも2回行い、その平均値をとった。

Litchfield-Wilcoxonによるlog-probitプロットより各種非脱分極性筋弛緩薬の50%酵素阻害濃度 (IC₅₀) を算出し、阻害効果の指標とした。

非脱分極性筋弛緩薬はd-Tubocurarine, Pipecuronium, Pancuroium, Vecuronium, Atracurium, Alcuroniumの6薬を用いた。

【結 果】

検討した全ての非脱分極性筋弛緩薬は赤血球及び血漿ChEを用量依存性に阻害した。赤血球ChEに対する阻害の程度はVecuronium (7.3 μM) が最も強く、以下Pancuronium (24.9 μM), Pipecuronium (28.2 μM), Atracurium (29.0 μM), Alcuronium (74.1 μM) 及びd-Tubocurarine (141 μM) の順であった。血漿ChEに対する阻害の程度は、Pancuronium (0.3 μM), Vecuronium (1.5 μM), Pipecuronium (29.8 μM), Alcuronium (49.1 μM), Atracurium (347 μM), 及びd-Tubocurarine (803 μM) の順であった。

各筋弛緩薬における赤血球ChEと血漿ChEの IC_{50} の比 (IC_{50} 赤血球ChE/ IC_{50} 血漿ChE) でみると、Pancuroniumは約82.2で、赤血球ChEよりも血漿ChEの阻害作用が強く、以下Vecuronium 5.0, Alcuronium 1.5, Pipecuronium 0.9, d-Tubocurarine 0.2, 及びAtracurium 0.08であった。d-TubocurarineとAtracuriumでは血漿ChEよりも赤血球ChE活性の阻害が強いことが認められた。

【考案および結語】

本研究結果より、非脱分極性筋弛緩薬の赤血球及び血漿ChEに対する阻害作用は、benzylisoquinolinium誘導体であるd-TubocurarineやAtracuriumよりもsteroid構造を持つPancuroniumやVecuroniumの方が強いものと考えられた。この2つの薬剤は、その構造の中にアセチルコリンと同様の化学構造を含んでおり、このような構造上の相違がChE阻害作用に關与する可能性が示唆された。

本研究では、神経筋接合部のAChEの代用として赤血球ChEを使用した。この2つの部位のAChEの酵素反応の同一性についての種々の文献的報告より、赤血球ChEを神経筋接合部AChEの指標として用いることができるものと考えられた。

本研究の IC_{50} 値と非脱分極性筋弛緩薬の臨床使用量における血中濃度とを比較するため、赤血球及び血漿ChEの IC_{50} 値と循環血漿量を体重の5%とした時の、各種非脱分極性筋弛緩薬の臨床常用初回量投与時の推定血漿濃度の比を計算した。比が1であれば IC_{50} 値と推定血漿濃度は等しく、臨床使用量において酵素が50%抑制されることを示す。それらの比が1以下であれば、臨床使用量において酵素活性はさらに抑制される。 IC_{50} 赤血球ChE/推定血漿濃度比では、その値が最小であるVecuroniumでも2.8であり、本薬の臨床使用量では赤血球ChE阻害作用はほとんどないものと思われた。しかし IC_{50} 血漿ChE/推定血漿濃度比では、Pancuroniumが0.1, Vecuroniumが0.6であった。従って、これら2薬では臨床使用量で血漿ChE活性が60~90%ほど抑制される可能性が示唆され、同時に用いられるエステル型局所麻酔薬（プロカイン、テトラカイン）や脱分極性筋弛緩薬であるサクシニルコリンの作用が遷延することが考えられた。

審査結果の要旨

非脱分極性筋弛緩薬は、神経筋接合部に作用して筋弛緩効果をもたらす主作用の他にヒスタミン遊離作用、交感神経節遮断作用、抗コリンエステラーゼ (ChE) 作用、ムスカリン受容体遮断作用など、いくつかの副作用が認められている。

抗ChE作用には、抗アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 作用と抗血漿ChE作用の2種類があり、前者は、その筋弛緩薬自身の主作用を減弱するのみならず、自律神経に対する作用による循環系への有害な副作用を生ずる。後者は、血漿ChEによって分解される薬剤の効果を遷延させるという臨床上の不利益を生ずる。このように、非脱分極性筋弛緩薬の抗ChE作用は無視し得ない副作用の1つであるが、これについての文献的報告は少ない。本研究では特に最近開発された非脱分極性筋弛緩薬を中心とし、それらの赤血球及び血漿ChEに対する作用をin vitroで比較検討することを目的とした。

全身状態の良好な36例の手術予定患者から静脈血の採血を行い、採血直後に遠心分離により赤血球及び血漿ChE酵素溶液を作製した。酵素活性の測定にはアセチルチオコリンを基質としたEllmanらの方法を用い、Litchfield-Wilcoxonによるlog-probitプロットより各種非脱分極性筋弛緩薬の50%酵素阻害濃度 (IC_{50}) を算出し、阻害効果の指標とした。非脱分極性筋弛緩薬はd-Tubocurarine, Pipecuronium, Pancuronium, Vecuronium, Atracurium, Alcuroniumの6薬を用いた。

検討した全ての薬剤は赤血球及び血漿ChEを用量依存性に阻害し、赤血球ChEに対する阻害の程度はVecuronium>Pancuronium>Pipecuronium>Atracurium>Alcuronium>d-Tubocurarineの順に強く、血漿ChEに対する阻害の程度は、Pancuronium>Vecuronium>Pipecuronium>Alcuronium>Atracurium>d-Tubocurarineの順に強かった。各種非脱分極性筋弛緩薬の赤血球及び血漿ChEの IC_{50} 値と臨床常用・初回投与量の推定血漿濃度との比から、PancuroniumとVecuroniumで約60-90%の血漿ChE活性阻害が推測された。したがって、臨床的にはエステル型局所麻酔薬や脱分極性筋弛緩薬が使用された場合、それらの薬物の分解が障害され、効果の持続時間が遷延することが示唆された。

本研究は、最近開発され、臨床で頻回に用いられている非脱分極性筋弛緩薬の赤血球及び血漿ChEに対する効果を比較検討し、それらの抗ChE作用の強さの順を明らかにした。よって本研究は、学位授与に値するものと認められる。