

中枢神経抑制剤とリボスタマイシンの併用による 実験的筋弛緩作用について

須野貴美子・堀坂和敬・小枝武美

神戸女子薬科大学薬理学研究室

(昭和 58 年 11 月 21 日受付)

アミノ配糖体系抗生物質である RSM と 3 種の中枢神経抑制剤、即ちメトカルバモール (MC), ジアゼパム (DPM) およびチオペンタールナトリウム (TP) との併用による筋弛緩の増強作用の有無をラットを用い試験した。RSM は臨床投与量, 同 10 倍量ならびに同 50 倍量とし, 3 種の中枢神経抑制剤は, MC では臨床投与量の 5 倍量, 20 倍量ならびに 40 倍量, DPM では臨床投与量, 同 10 倍量ならびに同 50 倍量, TP では臨床投与量, 同 10 倍量ならびに同 30 倍量をそれぞれ併用投与し, 経時的に動物の行動を観察して, 中枢神経抑制剤によって招来される筋弛緩が RSM の併用によって増強されるか否かについて検討した。その結果, RSM の 3 用量と TP 臨床投与量との併用の場合を除き, 筋弛緩を有意 ($P < 0.01$) に増強することが観察された。また, これら 3 種の中枢神経抑制剤の筋弛緩作用に対する RSM の影響度を比較したところ, 中枢神経抑制剤の低用量, 中等用量, 高用量のいずれの場合においても, その増強効果の強さの順は $MC > DPM > TP$ となった。

筋弛緩作用を有する薬剤にアミノ配糖体系抗生物質を併用する際には, それらの作用が相互に協力し呼吸筋麻痺による遅延性呼吸抑制が発現する可能性があるため, 臨床の場合において呼吸管理が要請されている。本実験で使用した中枢神経抑制剤にアミノ配糖体系抗生物質を併用投与する場合にも, 同様に十分な注意を要することを示唆する。

アミノ配糖体系抗生物質の副作用には第 8 脳神経障害, 腎障害などのほかに, 神経-筋接合部遮断による筋弛緩作用が知られている¹⁾。

桑原ら²⁾は, 手術中に抗生物質を腹腔内投与して, 手術後に遅延性呼吸抑制をきたした症例を報告し, 実験的にもベントレン麻酔下の家兎にネオマイシンを腹腔内に, ストレプトマイシンあるいはアクロマイシンを静脈内に投与し, いずれの抗生物質によっても筋弛緩が起こり得ることを確認した。これらの事実より麻酔あるいは手術時の抗生物質の投与方法が問題になると記述している。臨床において, これらの抗生物質は手術中に麻酔剤と, さらには時として筋弛緩剤とも併用される場合があり, これらの各種薬剤の協力作用によって手術後に筋弛緩をきたし, 呼吸麻痺を起こすおそれもあり得る。

そこで著者らは, アミノ配糖体系抗生物質のうちで, 副作用が弱いとされているリボスタマイシンを用い, 中枢性筋弛緩剤およびそれに準ずる薬剤の併用による筋弛緩作用の増強の有無について検討した。

I. 実験材料ならびに実験方法

使用動物として Wistar 系ラット (♂) を用い, 生後

4 週齢で体重 100 ± 5 g のものを 1 群 10 匹とし, 室温 $24 \pm 1^\circ\text{C}$, 湿度 $55 \pm 5\%$ の環境下で飼育, 実験を行なった。動物は静岡県実験動物農協から購入し, ラット・マウス用固型飼料 (ラボ MR ストック: 日本農産工業) と市水を自由に摂らせた。

被験薬剤は, 抗生物質として硫酸リボスタマイシン (明治製薬: 以下 RSM と略す: $693 \mu\text{g}$ 力価/mg), 中枢神経抑制剤として筋弛緩剤メトカルバモール (ロバキシン注, グレラン製薬: 以下 MC と略す), 鎮静剤ジアゼパム (ホリゾン注射液, 山之内製薬: 以下 DPM と略す), 麻酔剤チオペンタールナトリウム (ラボナール, 田辺製薬: 以下 TP と略す) を用いた。投与量は, それぞれの薬剤に添付された効能書に示された成人に対する臨床量を基準とし, 人の体重を 50 kg としてラットの体重に換算し投与した。RSM は生理食塩液に溶解し濾過滅菌後, その投与容量 (0.4 ml) を 2 等分し, 左右大腿部筋肉内に分注した。3 種の中枢神経抑制剤は原液のまま, または注射用蒸留水で希釈し, 濾過滅菌した溶液を 1 ml/30 sec の速さで尾静脈内投与した。RSM では臨床量を低用量とし, わずかに筋弛緩を発現する (score 1)

Table 3 Changes of score—Combined effects of MC and RSM in rats

	5 times the quantity of clinical dose of MC										20 times the quantity of clinical dose of MC										40 times the quantity of clinical dose of MC															
	Time after administration (min.)																																			
	0	5	10	15	20	30	40	50	60	70	80	90	0	5	10	15	20	30	40	50	60	70	80	90	0	5	10	15	20	30	40	50	60	70	80	90
RSM	Clinical dose										Clinical dose										Clinical dose															
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	3	3	2	2	2	1	1	1	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	3	3	2	2	1	1	1	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4	4
	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
RSM	10 times the quantity of clinical dose										10 times the quantity of clinical dose										10 times the quantity of clinical dose															
	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	②	②	②	②	2	2	2	1	1	1	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	②	②	2	2	1	1	1	0	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	②	3	3	2	②	2	2	2	1	1	1	1	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	②	2	2	2	2	2	2	2	1	1	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	3	3	2	2	2	2	1	1	1	1	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	2	1	1	1	1	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2	2	2	3	3	2	2	2	1	2	1	1	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
RSM	50 times the quantity of clinical dose										50 times the quantity of clinical dose										50 times the quantity of clinical dose															
	0	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	③	5	5	5	5	5	4	2	2	2	1	5	5	5	5	5	6	6	6	6	6	6	6
	0	1	2	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	③	5	5	5	5	5	4	4	3	3	2	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4
	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	2	4	4	5	4	3	2	2	1	0	0	0	5	5	5	5	6	6	6	6	6	6	6	6
	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	4	4	4	4	③	2	1	1	0	0	0	5	5	5	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	0	2	3	3	3	2	2	1	0	0	0	0	1	2	2	③	③	2	1	1	1	0	0	0	5	5	5	5	6	6	6	6	6	6	6	6
	0	2	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0	2	③	5	5	5	4	③	1	1	1	0	0	5	5	5	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	0	2	3	3	3	2	1	0	0	0	0	0	3	4	4	4	5	4	2	1	1	0	0	0	5	5	5	5	5	6	6	6	6	6	6	6
	0	1	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	2	4	5	5	5	5	3	2	1	1	0	0	5	5	5	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	5	5	5	5	5	4	③	③	2	1	1	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
0	1	1	2	1	1	1	0	0	0	0	0	2	4	5	4	5	4	4	2	2	2	2	1	5	5	5	5	5	6	6	6	6	6	6	6	

拳上し歩行するが、体がわずかに不安定である。

score 2: 歩行に際し、前肢の状態は score 1 とおおよそ同じであり、後肢はそれ自身を動かすことはできるが、拳上することはできず明らかに床にひきずり、体も score 1 より不安定である。

score 3: 歩行に際し、前肢をひきずり気味となり、後肢のひきずりはひどく後へ残るような歩行をし、体も大きく左右にゆれ不安定であり時として転倒する。しかし、四肢が体を支えることができ、腹部は床から浮いている。一部の個体は斜面順応性が抑制される。(抑制さ

れたものは○で囲み、③として明示した。)

score 4: 四肢による歩行が不能となり、体の移動は腹部を床につけたままで体をくねらせることか、あるいは四肢をばたつかせて行なう。静止時には腹臥位を呈し、体に丸みがなく、伸びている。斜面順応性は抑制されているが、正向反射は消失していない。

score 5: 正向反射が消失している。

score 6: 死亡。

なお、RSM の投与量および濃度は力価で示した。

Table 4 Changes of score Combined effects of DPM and RSM in rats

		Clinical dose of DPM										10 times the quantity of clinical dose of DPM										50 times the quantity of clinical dose of DPM																		
		Time after administration (min.)																																						
		0	5	10	15	20	30	40	50	60	70	80	90	0	5	10	15	20	30	40	50	60	70	80	90	0	5	10	15	20	30	40	50	60	70	80	90			
RSM	Clinical dose	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	5	3	②	3	2	2	2	2	2	1	1	1		
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	5	4	5	5	5	5	4	4	3	3	1			
		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	4	4	4	5	3	3	3	3	3	3	2			
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	5	5	4	4	5	5	5	5	4	②	②	②		
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	4	4	3	③	③	③	③	③	③	③	③	③		
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	5	4	4	5	4	4	4	4	②	②	②	②		
		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	4	4	③	③	③	③	③	③	③	③	③	③		
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	③	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	5	4	4	②	②	②	②	②	②	②	②	②		
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	5	3	3	③	③	③	③	③	③	③	③	③	③	
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	5	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	
	10 times the quantity of clinical dose	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	5	5	5	5	5	4	5	3	2	2	2	2	2		
		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	4	5	5	4	4	4	②	②	②	②	②	②	②		
		1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	1	1	1	1	0	0	0	0	4	5	4	4	4	4	②	②	②	②	②	②	②		
		1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	③	②	1	1	1	1	0	0	0	0	5	5	4	4	5	5	5	5	5	5	5	4	②	②	
		1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	2	2	1	1	1	0	0	0	4	4	③	4	4	3	③	③	③	③	③	③	③	③	
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	5	4	4	4	③	③	③	③	③	③	③	③	③	③	
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	5	5	5	4	4	4	5	5	5	5	5	5	5	5	
		1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	2	1	1	1	0	0	0	0	5	4	4	4	4	4	③	③	③	③	③	③	③	③	
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	2	2	2	1	1	1	1	1	0	0	5	5	4	3	3	3	3	3	5	4	5	4	3	2	
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	0	0	4	4	3	3	③	③	③	③	③	③	③	③	③	③	③
	50 times the quantity of clinical dose	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	③	③	③	③	③	③	③	③	③	③	③	5	4	4	4	4	4	4	3	3	3	2	2	2	2		
		3	3	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	③	③	③	③	③	③	③	③	③	③	③	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
		1	1	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	③	③	③	③	③	③	③	③	③	③	③	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	③	
		1	2	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	③	③	③	③	③	③	③	③	③	③	③	4	4	4	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	3	2	2	2	2	1	1	1	1	0	0	0	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		2	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	3	3	3	2	2	2	2	2	1	1	1	0	4	4	4	4	4	5	4	5	4	5	5	5	4	4	
		2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	③	③	③	③	③	③	③	③	③	③	③	③	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	③	③	③	③	③	③	③	③	③	③	③	③	4	4	4	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
		2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	③	③	③	③	③	③	③	③	③	③	③	③	4	4	4	4	4	5	4	5	5	5	5	5	5	5	
		2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	③	③	③	③	③	③	③	③	③	③	③	③	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	2	2	
2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	3	③	③	③	③	③	③	③	③	③	③	③	4	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5		

II. 実験成績

各薬物を単独および併用投与した際の score の変化を Table 2~5 に示した。

1. RSM の単独作用

臨床量と臨床 10 倍量の投与群では、呼吸抑制や筋弛緩を思わせる状態は認められず、正常に行動していた (score 0)。臨床 50 倍量の投与群では、投与後 5~10 分に歩行時に後肢をひきずったり、体が不安定なものが 7 例認められ、軽度な筋弛緩を思わせたが (score 1)、この筋弛緩は一過性で速やかに正常に復した (score 0)。

2. RSM と中枢神経抑制剤との併用作用

1) MC の単独作用：臨床量および臨床 5 倍量群では呼吸抑制や筋弛緩は認められず、臨床 5 倍量で投与後 5 分前後より軽度な自発運動の低下状態を示した個体があったが、それ以外は両投与群ともに正常に経過した (score 0)。臨床 20 倍量群では投与直後に 3 例が軽度のあるいは中等度の筋弛緩を示し (score 1~3)、他の 7 例はほぼ正常であった (score 0)。5 分後には 7 例が中等度の筋弛緩を呈していた (score 2)。投与後 15 分前後より全例が徐々に回復に向い、投与後 50 分には 7 例が正

Table 5 Changes of score—Combined effects of TP and RSM in rats

	Clinical dose of TP										10 times the quantity of clinical dose of TP										30 times the quantity of clinical dose of TP																	
	Time after administration (min.)																																					
	0	5	10	15	20	30	40	50	60	70	80	90	0	5	10	15	20	30	40	50	60	70	80	90	0	5	10	15	20	30	40	50	60	70	80	90		
RSM	Clinical dose	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	5	5	5	3	3	3	2	2	1	1	1	
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	3	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	5	5	5	4	3	3	3	2	2	2	2	
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	4	3	3	2	
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	5	5	5	4	4	4	③	3	3	2	2	
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	5	5	5	4	3	3	③	③	2	2	2	
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	5	5	4	4	③	3	2	2	2	1	
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	4	4	③	③	
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	3	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	5	5	5	5	5	5	4	4	③	③	3	3
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	4	3	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	5	5	5	5	5	5	5	4	4	3	3	2
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	3	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	4	4	4	4	3
RSM	Clinical dose	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	4	4	3	2	1	1	1	1	1	1	1	5	5	5	5	5	5	4	4	③	③	3	3		
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	5	5	5	4	③	3	3	2	2	2	1	1		
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	4	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	5	5	5	5	③	③	③	③	2	1	1	1		
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	5	5	5	5	4	4	4	4	③	3	3	2		
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5		
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	5	5	5	5	5	4	4	4	③	3	③	2		
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	2	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	3	3	2	2		
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4	3	
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	3	2	2	1	1	1	1	0	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4	③	③	
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	3	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4	③	③	
RSM	10 times the quantity of clinical dose	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	3	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	5	5	5	5	5	4	4	③	3	2	2	2			
		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	5	4	3	2	2	1	1	1	1	0	0	0	5	5	5	5	5	5	4	4	③	3	2	2	1		
		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	4	3	3	2	1	2	1	1	1	1	0	0	5	5	5	5	5	4	③	③	3	③	2	1	1		
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	③	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	5	5	5	5	5	4	4	3	3	3	3	3	3		
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	3	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	5	5	5	5	5	5	4	4	③	3	3	2	2		
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	③	2	2	2	2	1	1	1	1	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	4	4	③	3	2		
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	3	2	2	1	1	1	1	1	0	0	0	5	5	5	5	5	4	4	③	4	③	3	3	3		
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	3	3	2	2	2	1	1	1	1	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4	③	③	
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	③	2	2	2	1	1	1	1	1	0	0	5	5	5	5	5	4	4	4	4	③	2	2	2		
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	③	2	2	2	2	2	1	1	1	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	4	4	③	4	③	3		
RSM	50 times the quantity of clinical dose	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	3	3	2	1	1	1	1	0	0	0	5	5	5	5	5	4	3	3	3	2	2	2				
		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	4	4	4	4	2	2	1	2	2	1	1	1	5	5	5	5	4	4	4	4	③	③	③	③			
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	4	4	4	2	2	1	2	2	1	1	1	5	5	5	4	4	4	4	③	③	3	2	2			
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	3	3	2	2	2	2	2	2	1	1	1	5	5	5	5	5	4	4	③	③	3	3	③			
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	3	3	2	2	2	2	2	2	2	1	1	5	5	5	4	4	4	③	③	2	2	2	2			
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	4	3	3	3	2	2	2	2	2	1	1	5	5	5	5	5	5	4	4	4	4	4	4	5		
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	4	3	3	2	2	2	2	2	2	1	1	5	5	5	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3		
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	4	4	③	2	2	2	2	1	1	1	1	5	5	5	4	4	4	4	4	4	4	4	③	③		
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	4	4	3	2	1	1	1	1	1	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4	4	4	4	
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	③	3	4	3	2	1	1	1	1	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	

常状態を示し (score 0), 3例に軽度の歩行異常を残したが (score 1~2), 90分後には全例が正常に復していた (score 0)。臨床40倍量群では、投与後1分には全例で正向反射が消失し (score 5), 呼吸数は減少する傾向を示した。正向反射は最も早い個体で投与後70分で再現し, 90分後において反射が回復していたものは4例で, そのうち3例は四肢による歩行は不能であり (score 4), 残りの1例は中等度の筋弛緩を示した (score ③)。

2) RSMとMCの併用作用: MC臨床量とRSMの臨床量および臨床10倍量を併用した場合の一般状態

は, MC単独時に比べ大差を認めなかった。RSM臨床50倍量の併用での軽度の筋弛緩の発現は, RSMの単独時における筋弛緩と比較し作用の増強を認めなかった。

MC臨床5倍量とRSMの臨床量との併用では筋弛緩の発現はなく, RSM臨床10倍量との併用は, 単独では両薬剤とも無作用量であったにもかかわらず, 10例中8例において軽度ながら筋弛緩を発現したが (score 1), 投与後40分には全例が正常であった (score 0)。RSM臨床50倍量との併用では, RSM単独での作用 (score 0~1) に比べ作用の増強傾向が認められた (score 1~

3)。

MC 臨床 20 倍量と RSM 臨床量の併用では、歩行異常の発現とその推移には、MC 単独時と比較して大差が認められなかったが (score 1~3), MC 単独では斜面順応性の抑制が認められなかったのに対し、併用により 2 例に抑制をみた (score 3)。RSM 臨床 10 倍量の併用では、斜面順応性が 4 例で抑制された (score 3) が歩行の状態に大きな変化は認められず、筋弛緩の持続時間がわずかに延長された。RSM 臨床 50 倍量の併用では多数例に正向反射の消失を認め (score 5), 筋弛緩は明らかに増強された。

MC 臨床 40 倍量と RSM 臨床量、臨床 10 倍量の併用では、全例において呼吸数が減少し腹式呼吸がめだつた。RSM 臨床 50 倍量の併用では投与直後より正向反射は消失し (score 5), 呼吸は腹式となり、減数し、早いものでは投与後 15 分前後に (5 例), 遅いものでは投与後 30 分前後に (1 例), 計 8 例が呼吸停止の後に心臓停止という経過をたどり死亡した (score 6)。

3) DPM の単独作用: 臨床量群では 3 例が歩行の際にわずかに体の動きに不安定を示した程度で (score 1), 他の 7 例には特に変化を認めなかった (score 0)。臨床 10 倍量群では投与直後に全例が軽度ないし中等度の歩行異常を示し、うち 1 例に斜面順応性の抑制を認めた (score 2~3~3)。投与後 30 分には 3 例がほぼ正常となり (score 0), 他の 7 例は軽度な歩行異常を残す程度であった (score 1)。投与後 50 分には全例が正常に復しており (score 0), 観察時間を通じて呼吸抑制は認められなかった。臨床 50 倍量群では投与直後に正向反射が消失したものが 7 例あり (score 5), 他の 3 例は四肢による歩行が不能であった (score 4)。投与後 10 分には 5 例が中等度の筋弛緩を示し、そのうち 2 例は斜面順応性が抑制され (score 3~3), 4 例において四肢による歩行が不能で (score 4), 残りの 1 例は正向反射が消失していた (score 5)。状態の変化は個体によって差があり、投与直後に正向反射の消失 (score 5) や歩行不能 (score 4) を示した後に徐々に回復に向う個体が存在した一方、投与直後に歩行不能を示した後に歩行可能にまで回復したが、再び一時的に正向反射の消失した個体が 4 例あった。投与後 30 分には 1 例が軽度の筋弛緩を (score 2), 6 例が中等度の筋弛緩を示し、そのうち 3 例で斜面順応性が抑制され (score 3~3), 1 例が歩行不能, 2 例で正向反射が消失していたがその後徐々に回復し、投与後 90 分には 5 例が中等度の筋弛緩を示し、そのうち 3 例は斜面順応性が抑制され (score 3~3), 他の 5 例は軽度に筋弛緩を残していた (score 1~2)。

4) RSM と DPM の併用作用: DPM 臨床量と

RSM 臨床量の併用では、作用の明らかな増強は認められなかった。RSM 臨床 10 倍量の併用では、投与直後より全例が軽度あるいは中等度の筋弛緩を示し (score 1~3), 投与後 15 分には 1 例がほぼ正常に回復し (score 0), 他の 9 例も極めて軽度に筋弛緩を示す程度であった (score 1)。投与後 60 分には全例がほぼ正常に復した (score 0)。RSM 臨床 50 倍量の併用では、DPM 単独時と比べ軽度ながら作用は増強し持続時間も延長したが、投与後 50 分で 3 例がおおよそ正常に復し (score 0), 投与後 90 分においては 1 例のみが極めて軽度な筋弛緩を残していた (score 1)。

DPM 臨床 10 倍量と RSM 臨床量の併用では筋弛緩の持続時間がわずかに延長し、RSM 臨床 10 倍量の併用では斜面順応性の抑制例数が増加し、その持続時間も延長した (score 3)。RSM 臨床 50 倍量の併用では 9 例が四肢による歩行が不能となり (score 4), 明らかに筋弛緩が増強した。

DPM 臨床 50 倍量と RSM 臨床量の併用では、正向反射の消失例数が増加し消失持続時間も延長された (score 5)。RSM 臨床 10 倍量の併用では、DPM 単独時あるいは RSM 臨床量の併用時に比べ筋弛緩の増強を認めた。RSM 臨床 50 倍量の併用でも、DPM 単独時あるいは RSM 臨床量の併用時に比べ作用の増強を認めたが、RSM 臨床 10 倍量の併用時と大差がなかった。

5) TP の単独作用: 臨床量群では、わずかに自発運動の減少を思わせたが、ほぼ正常に行動した (score 0)。臨床 10 倍量群では、投与直後に 9 例が四肢による歩行が不能となった (score 4) が、速やかに回復に向い、投与後 5 分には 1 例のみ四肢による歩行が不能であり、他の 9 例は軽度、あるいは中等度の筋弛緩を示していた (score 1~3)。投与後 15 分には、1 例が正常に復し (score 0), 他の 9 例は、軽度の筋弛緩を残していた (score 1~2)。投与後 30 分に 2 例, 60 分に 8 例, 90 分には全例が正常に復していた (score 0)。臨床 30 倍量群では、全例が投与直後より正向反射を消失し (score 5), 5 例が投与後 15 分前後で反射を取り戻したが、そのうち 4 例が歩行不能で (score 4), 1 例が中等度の筋弛緩を示した (score 3)。投与後 30 分には 5 例に正向反射が消失し (score 5), 1 例が歩行不能 (score 4), 4 例が中等度の筋弛緩を示していた (score 3~3)。投与後 60 分に正向反射の消失例はなく、4 例が歩行不能 (score 4), 3 例が中等度の筋弛緩 (score 3~3), 残りの 3 例は軽度の筋弛緩を示していた (score 2)。投与後 90 分には 1 例のみ斜面順応性が抑制され (score 3), 他の 9 例は軽度あるいは中等度の筋弛緩を残していた (score 1~3)。

6) RSM と TP との併用作用: TP 臨床量と RSM 臨床量ならびに臨床 10 倍量の併用では、歩行異常を示すこともなく全例がほぼ正常に行動していた (score 0)。RSM 臨床 50 倍量の併用では 1 例のみ不安定な歩行状態を呈した (score 1) が、他の個体はほぼ正常であった (score 0)。RSM 併用による筋弛緩の発現および増強は認められなかった。

TP 臨床 10 倍量と RSM の併用では、TP 単独時と比較して、RSM 臨床量の併用によって投与直後に多数例に一過性に正向反射の消失を認め、筋弛緩が増強されたように見えたが、TP の注射速度のわずかな差異の一般行動への影響、症状の推移、さらに RSM の吸収速度などを勘案し、TP 単独投与時と大差はないと判断した。RSM 臨床 10 倍量の併用では、軽度の筋弛緩 (score 1) の持続時間の延長傾向がうかがわれた。RSM 臨床 50 倍量の併用では斜面順応性の抑制持続時間の延長傾向が認められ、筋弛緩の程度がわずかながら増強された。

TP 臨床 30 倍量と RSM の併用を TP 単独時と比較すると、RSM の臨床量、臨床 10 倍量、臨床 50 倍量の各併用群ともに正向反射の消失持続時間と、斜面順応性の抑制持続時間がわずかに延長した。しかし、これらの 3 併用群の間に大差はなかった。

III. 総括

RSM はアミノ配糖体系抗生物質で、グラム陽性および陰性菌に対し広い抗菌スペクトラムを有し、その抗菌力はカナマイシンと同程度か、やや弱いようである⁵⁾が、毒性の低い抗生物質であるとされている^{6,7,8)}。さらに、他のアミノ配糖体系抗生物質と同様に、神経-筋遮断作用を有することが小枝ら⁹⁾によって報告されている。

今回、中枢神経抑制剤として使用した MC は骨格筋痙攣弛緩剤で、運動疾患を伴う有痛性痙縮など、筋肉の異常緊張を緩解するために、内服、筋肉内又は静脈内投与で使用される。DPM は不安神経症、ヒステリー、アルコール中毒、てんかん重積状態などの種々の疾患、または麻酔前、麻酔導入時、麻酔中、手術後などの不安、緊張および筋緊張の軽減に使用される。TP はバルビツール酸誘導体で、全身麻酔ならびに導入麻酔剤として通常静脈内投与で使われる。

MC の臨床量に RSM の 3 用量を併用しても、呼吸抑制や筋弛緩の発現および増強は認められなかったが、MC の用量の増加に伴い呼吸抑制や筋弛緩が増強され、MC 臨床 40 倍量と RSM 臨床 50 倍量の併用では、呼吸麻痺により 8 例死亡した。猪木ら¹⁰⁾は、MC をマウスに腹腔内投与した場合 600 mg/kg 以上の投与で死亡例

の発現を認め、死亡の経過は呼吸緩徐となり停止し、続いて心拍の停止によったと報告している。DPM の臨床量に RSM 臨床 50 倍量を併用すると筋弛緩の増強が認められ、DPM の用量の増加に伴い RSM 3 用量の併用による筋弛緩は逐次増強され、DPM の臨床 50 倍量に対しては、RSM 臨床量の併用によっても正向反射の消失持続時間の延長が認められた。TP と RSM の併用においては、斜面順応性抑制の持続時間がわずかに延長されるなど、軽度な筋弛緩の増強傾向がうかがわれた。

3 種中枢神経抑制剤の各用量と RSM (臨床量、同 10 倍量、同 50 倍量) との併用による筋弛緩の増強効果について、有意差検定を分散分析で行なった。その結果、TP 臨床量と RSM の併用の場合を除き、MC の各用量 (臨床 5 倍量、同 20 倍量、同 40 倍量) と RSM の併用、DPM の各用量 (臨床量、同 10 倍量、同 50 倍量) と RSM の併用、TP の各用量 (臨床 10 倍量、同 30 倍量) と RSM の併用は、いずれも筋弛緩作用に有意差が認められた (危険率 $P < 0.01$)。また、3 種の中枢神経抑制剤の筋弛緩作用に対する RSM の影響力を比較するために寄与率を求めて検討した。その結果、3 種の中枢神経抑制剤の低用量、中等用量および高用量のいずれにおいても、RSM は MC の作用に対して最も大きく影響し、次いで DPM、TP の順となった。しかし、中等用量において MC に対する RSM の影響度と、DPM に対する RSM の影響度との差はわずかであった (Table 6)。

アミノ配糖体系抗生物質と筋弛緩剤との併用に関して、橋本ら¹¹⁾は、手術患者にリンコマイシンおよびカネンドマイシンの単独では筋弛緩を示さない量を、d-ツボクラリンによる端板遮断回復期に併用すると、両抗生物質ともに d-ツボクラリンの筋弛緩作用を増強したと報告した。また山中ら¹²⁾は、ラット横隔膜神経-筋標本において、フォーティミシン (KW-1070) の筋麻痺作用は d-ツボクラリンおよび $MgCl_2$ と協力作用を示し、マウスにおいて 300 mg/kg のフォーティミシン、カナマイシンまたは RSM の投与は、ハロタン麻酔時間を延長したが、ベントバルビタール睡眠に対しては影響しなかったと報告している。このことは、ベントバルビタールと同じバルビツール酸誘導体である TP を使った本実験において、RSM 併用は正向反射消失の持続時間を含め、筋弛緩の増強が小さかったという結果と類似している。

筋弛緩剤は作用点より末梢性の神経-筋遮断剤と、中枢性の骨格筋弛緩剤に分類されるが、抗生物質と中枢性筋弛緩剤との相互作用については全麻剤を除き殆ど報告がない。しかしながら、抗不安薬ジアゼパムと神経-筋遮断剤の間では、筋弛緩の作用増強が報告されてい

Table 6 Analysis of variance on significant degree of increase of action by combination of 3 central nervous system suppressants with RSM

Analysis of variance

		f	S	V	F	S'	ρ (%)	ρ_n/ρ_h	
Low dose	MC	A	11	20.367	1.8515	9.09**	18.1274	11.48	2.33
		B	3	42.617	14.2723	70.10**	42.2064	26.74	
	DPM	A	11	59.467	5.4061	22.80**	56.8589	21.74	1.60
		B	3	91.892	30.6307	129.19**	91.1807	34.86	
	TP	A	11	0.1063	0.0097	1.57	0.0388	1.30	0.12
		B	3	0.0229	0.0076	1.24	0.0045	0.15	
Middle dose	MC	A	11	399.673	36.3339	57.60**	392.7342	42.89	0.56
		B	3	222.640	74.2133	117.91**	220.7576	24.11	
	DPM	A	11	358.756	32.614	94.34**	354.9533	40.55	0.55
		B	3	196.823	65.608	189.78**	195.7859	27.33	
	TP	A	11	608.217	55.293	172.41**	604.6893	73.58	0.11
		B	3	64.534	21.511	67.06**	63.5719	7.73	
High dose	MC	A	11	3.7729	0.3430	3.76**	2.7686	3.74	9.93
		B	3	29.7727	9.2576	101.40**	27.4988	37.16	
	DPM	A	11	78.023	7.093	9.92**	70.1569	13.48	1.54
		B	3	109.856	36.619	51.21**	107.7107	20.70	
	TP	A	11	358.173	32.561	65.27**	352.6851	58.60	0.03
		B	3	11.740	3.913	7.84**	10.24	1.70	

**...P<0.01

A : Time relation of inherent change of central nervous system suppressants

B : Change caused by increase due to RSM

f : Degree of freedom, S : Sum of square, V : Variance, F : Ratio of variance,

S' : Adapted sum of square, ρ : Ratio of contribution

る¹³⁾。本実験においても、中枢性筋弛緩剤メトカルバモールとの併用時に呼吸麻痺による死亡例を認めた。したがって、中枢神経抑制剤の中でも中枢性筋弛緩作用を有する薬剤の作用が、アミノ配糖体系抗生物質との併用により増強され、呼吸抑制の結果、病態によっては呼吸麻痺に至る場合も予測される。以上の結果より、臨床使用の場合において抗生物質と中枢性筋弛緩剤との併用時には、末梢性筋弛緩剤の場合と同様に呼吸管理に充分な意を用いるべきであることを示唆するものである。

文 献

- 1) 上田 壽 : Aminoglycoside剤の使い方[基礎と臨床]。75~86, 明治製菓株式会社, 1979
- 2) 桑原元雄, 駒崎富士男, 森岡 享, 西邑信男 : 抗生物質に原因する遅延性呼吸抑制。麻酔 14 : 330~336, 1965
- 3) 村田信二郎, 門沢弘行, 庄村知子, 梅村甲子郎 : 医薬品の吸収・分布・代謝・排泄に関する研究(第1報)。薬剤学 31 : 1~7, 1971
- 4) 小枝武美, 柴田右一, 浅岡宏康, 八巻芳夫, 井沢正典 : Fosfomycin-Na 塩に関する一般薬理学的研究。Jap. J. Antibiot. 32 : 180~190, 1979
- 5) 小池聖淳, 永山在明, 飯田恭子, 中島幸一 : Vistamycin の試験管内抗菌力および Kanamycin, Fradiomycin, Streptomycin との比較。Chemotherapy 20 : 280~286, 1972
- 6) 原田好雄 : Vistamycin の耳毒性に関する基礎的研究。Chemotherapy 20 : 255~259, 1972
- 7) 中沢 正, 八巻芳夫, 小枝武美 : Vistamycin の聴器機能におよぼす影響。Clinical Report 5 : 7~12, 1971
- 8) 川岸弘賢, 永松正宇, 中島正裕, 土井康生, 山田武夫, 山本政勝 : Vistamycin の腎におよぼす影響についての実験的研究。Chemotherapy 20 : 122~129, 1972
- 9) 小枝武美, 柴田右一, 中沢 正, 浅岡宏康, 山上清明 : Vistamycin の一般薬理作用に関する研究。Clinical Report 4 : 2489~2501, 1970
- 10) 猪木令三, 大島喜平, 溝口幸三 : Methocarbamol 及び Mephenesin の薬理学的作用比較。奈良医学雑誌 12 : 1048~1056, 1981
- 11) 橋本保彦, 岩月尚文, 嶋 武, 岩月賢一 : リンコマイシンとカネンドマイシンの筋弛緩作用について。麻酔 20 : 407~411, 1971
- 12) 山中康光, 江頭 享, 大森健守 : KW-1070 にかんする薬理学的研究—筋麻痺を中心に—。Chemotherapy 29 : 64~75, 1981
- 13) ДВЕТСЕН, К.; М. М. ГИОНЕИМ & J. P. LONG : The Interaction of Diazepam with myoneural Blocking Agent. Anesthesiology 34 : 463~468, 1971

EXPERIMENTAL MUSCLE RELAXATION BY COMBINATION
EFFECT OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM
SUPPRESSANTS WITH RIBOSTAMYCIN

KIMIKO SUNO, KAZUYOSHI HORISAKA and TAKEMI KOEDA

Department of Pharmacology and Toxicology,
Kobe Woman's College of Pharmacy,
Motoyamakita-machi 4-19-1, Higashinada-ku, Kobe, 658, Japan

There have been experimental and clinical reports that the combined use of muscular relaxants and antibiotics enhances muscular relaxation and development of suppressed respiration. We investigated whether ribostamycin (RSM), an aminoglycoside antibiotic, enhances the relaxing effect of CNS suppressants when they are given concurrently to rats. Three dosage levels of RSM, i. e., the clinical dosage, and 10 and 50 times the clinical dosage, were administered in combination with three CNS suppressants such as methocarbamol (MC), diazepam (DPM) and thiopental sodium (TP). Their doses were: 5, 20 and 40 times the clinical dosage for MC; the clinical dosage, 10 and 50 times the clinical dosage for DPM, and the clinical dosage, and 10 and 30 times the clinical dosage for TP. As a result, all three dosages of RSM significantly ($P < 0.01$) enhanced the muscular relaxing effect of the three CNS drugs except when in combination with the clinical dosage of TP. On the basis of the contribution rate, the degrees of influence of RSM on the actions of the three CNS drugs were compared. It was confirmed that RSM had greatest effect on the action of MC, followed by DPM and then TP at all three test dosages (low, medium and high). Accordingly, careful control of respiration is needed in clinical practice when aminoglycoside antibiotics are used in combination with drugs having muscular relaxing effects. This is because protracted suppression of respiration due to paralysis of the respiratory muscles may occur as a result of their synergistic action.