

特集

長期連用薬剤：特に麻酔管理にどのような影響を及ぼすか？

福島 和 昭*

統計的データによれば人口の10%に相当する人々が1年間に1回の割合で麻酔と手術をうけており、また入院患者は平均10種類の投薬をうけ、更に麻酔を施行されることになると投薬の種類も6つから10位追加されることになる。10種類位の投薬をうけるとそれら薬剤による有害反応の発生率は7~10%と報告されている。以上の様な簡単な理由からも使用薬剤の相互反応を精通しておくことは正しい治療を行うために必要である。薬剤による有害反応 (Adverse reaction) は次のような因子によって起ると考えられる。1. 免疫反応。2. 特異性反応。3. 代謝障碍。4. 投与量(過剰または過少)。5. 薬剤の相互作用。上記の因子の中で最も重要なものは相互作用である。先づその相互作用の機構を簡単に触れてから、長期連用の薬剤が麻酔管理にどのような影響を及ぼすか述べることにする。

薬物の相互作用を考える場合、薬物側の因子とそれを受ける患者側の2つの因子を考慮する。薬物側の因子は物理的及び化学的性質、摂取及び吸収性、投与量、蛋白結合、受容体結合、体内分布、代謝、排泄などによって決る。患者側の因子は、年齢、性別、体重、身長、体格、栄養状態、遺伝的因子、環境、病歴などが考えられる。

I

1. 物理的及び化学的不適合：多くの薬剤は同一の溶液に混合することは不可能である。それは化合物を作って薬物が不活性化し、沈澱を生ずるためである。例えばオピスタン (pH 3.5) とサイオペンタール (pH 10.8) を混合すると沈澱を生ず

る。またサイオペンタールとパンキユロニウム、サクシニールコリン、モルヒネ、フェノサイアジン、デイフェンハイドラミン、局所麻酔薬、重曹、エフェドリンなどを混合した場合にも化学反応を起し薬剤の効力は減少する。新しい筋弛緩薬アトラキリウム (BW33A) の効力も pH によって左右される。プロタミンは塩基であり、酸性の強いヘパリン分子と結合すると安定性のある塩を作りこのものには抗凝固作用は有しない。抗凝固作用の拮抗の機序は酸塩基反応に基づいている。薬物に対する pH の効果は二つある。1つは血漿蛋白結合を支配しもう一つは結合しない部分に対するイオン化及び非イオンを決定する。また薬物のイオン化の状態は溶液の pH と薬物の pKa に依存している。pKa, pH 及びイオン化の程度との関係は Henderson-Hasselbalch の式で代表される。

酸に対して：
$$pKa - pH = \log \frac{\text{非イオン化酸}}{\text{イオン化した酸}}$$

アルカリに対して：

$$pKa - pH = \log \frac{\text{イオン化したアルカリ}}{\text{非イオン化アルカリ}}$$

例えば弱酸性の薬物は pH が上昇しアルカリ化されるとイオン化が進むことになり、酸性側に傾くと非イオン化が進み、その作用も活性化される。弱アルカリである局所麻酔薬は pH の増加につれてイオン化が減少しその効力は増加することになり、逆に酸性化されればイオン化の状態になり作用は減弱されることになる。サイオペンタールはナトリウム塩であって pH 7.4 の血液に入るとその75%は血漿と結合し残りの25%が質量の法則に従って自由なナトリウム塩はナトリウムイオンと結合塩となり、塩は水素イオンを結合して非イオン化の酸を作る。この場合当然のことながら解離

*防衛医科大学校麻酔学教室

定数が関与することになる。サイオペンタールの pK_a は 7.6 で、このとき半分は非イオン化の酸で半分はイオン化された結合塩で存在することになる。pH 7.4 の状態では約 60% は非イオン化の状態であり、pH が下って酸性化すれば非イオン化が増え、pH が上ってアルカリ化になるとイオン化が進んで薬物の効果も減弱することになる。筋弛緩薬であるクラレレの場合は強酸性の塩酸塩のためサイオペンタールの逆の反応を示す。pH 7.4 の状態では投与されたクラレレの 30% は血漿と結合し、残り 70% が free として存在する。この場合 pH が低下すると不活性の結合したクラレレは減少して、フリーの活性のクラレレが増加する。そして多くのクラレレ分子が膜を透過することになる。以上述べたことから生体の酸塩基平衡の状態がいかに投与された薬物の効果を左右するか理解出来ると同時に pH と薬物の効力の関係の重要性を認識せざるを得ない。

2. 蛋白結合：多くの薬物は血漿蛋白と結合するがそれらは薬理的に不活性であり、結合しない free のものが組織の受容体に結合して作用を示すことになる。若し 2 つの薬剤が血漿蛋白の同一結合部位で競合することになると期待はずれの結果をみることになる。

例えば蛋白に容易に結合するバルビタール剤は像影剤によって簡単に蛋白結合を解かれ、そしてバルビタールの効果は増強される現象が起る。このことは更に局所麻酔薬存在下サクシニールコリンの作用が延長されることも両者が血漿蛋白結合部位で競合の結果と説明されている。血漿蛋白結合も pH に左右される。イオン化した薬物は蛋白とよく結合する。また diphenylhydantoin, barbiturates, chloral hydrate, curare, salicylates, GABA 及び ethacrynic acid などは非常に強く蛋白と結合する薬物である。クラレレは pH 7.4 で約 30~35% が血漿蛋白と結合する。残りの 65~70% はイオン化平衡状態にあり、若し pH が増加すれば結合は高まり、活性な free なものが減少することになり、逆に酸性化に傾けば結合するものが減少してクラレレの作用は増強される。pH の変化が血漿蛋白受容体のイオン化に影響し、その結合を左右し、また蛋白結合能の高い薬物は一般にその薬理作用は種々の因子によって抑制される。

3. 受容体部位（組織）の結合：一つの受容体に 2 つの薬物が競合する可能性があるがまた相加的、相乗的作用もある。前者は拮抗効果として現われ、後者は増強作用として現れることになる。例えば神経筋接合部の受容体においてクラレレとアセチルコリンはお互いに競合し合う。クラレレによる遮断から戻すために抗コリンエステラーゼ剤を投与するがこの場合は受容体部位のアセチルコリンの濃度を高めてクラレレ分子を受容体から追い出すことになる。

4. 体内分布の変化：薬剤の作用及び相互作用はその体内分布に非常に影響をうける。薬剤の分布は体の静的及び動的分布容量、薬物の血漿蛋白結合、生体膜の透過性に支配される。手術直後の薬剤分布量は術前及び術中の輸液、輸出、出血、利尿剤、その他の薬物の使用によって細胞内外液量、局所循環血流量、循環血液量などが変化しているために正常の場合と異なることが多い。薬剤の組織移行は血流量、毛細血管膜透過性、薬物の分子量に左右される。脂溶性薬剤の毛細血管透過性は脂質/水分分配係数によって決まる。水溶性の薬剤は容易に毛細血管膜を通り、その生体膜透過性は毛細血管内外の濃度勾配に比例する。

5. 代謝：多くの薬物は肝臓で代謝されるが、ある種のものには生体反応によって代謝される。薬剤の代謝が他の薬剤の投与により影響をうけて、そしてその作用が変化することは知られている。例えば薬剤のあるものは肝細胞内においてマイクロゾーム（顆粒体）酵素合成を刺激する作用を持っているものがある。

催眠薬及び大量のステロイド薬、アルコール、コーヒー、吸入麻酔薬、麻薬、phenylhydantoin, 多くの精神安定薬などがこれに該当する。抗凝固薬と一緒に酵素誘導作用のある barbiturate を服用している場合に抗凝固薬の代謝が促進し、その半減期も短縮する。逆に barbiturate を中止すると抗凝固薬の代謝が減少して、その効果が増強される現象がみられる。酵素誘導作用のある薬物は交互作用として他の併用薬剤の代謝を変え、同時にその効果にも影響することになる。

barbiturate による酵素誘導作用は吸入麻酔薬であるフローセン及びペントレンを使用した場合にも見られるという報告がある。フローセン肝炎はフローセンの代謝が正常な酸化的経路から異常

な還元的経路に変わるために起ると説明している。ペントレンを使用した場合腎毒性の弗素イオンが代謝の結果排泄されるが、phenobarbital を同時に服用している場合にはペントレンの代謝が促進されて中毒反応を示すような大量の弗素が排泄されると云われている。エンフルレンの場合には弗素は排泄されるが代謝及び腎毒性の危険性を高めることはないようである。

酵素誘導作用に反してある薬剤では他の薬剤の代謝に関する酵素を抑制する作用のあるものがある。例えば縁内症患者で echothiopate (phospholine iodide) を使用しているときは血漿偽性コリンエステラーゼが低下しているためにサクシニールコリンを投与したときその作用が延長する可能性がある。

アルコールは肝臓で代謝され解毒される薬物に関係する酵素に対して抑制作用がある。アルコールを摂取している間は抗凝固薬の血中濃度は高く、中止すると低くなる現象がみられる。monoamine oxidase inhibitor (MAOI) である phenelzine (nardil), nialamide (niamid), isocarboxazid (marplan), pargyline (eutonyl) 等はある種の食物（チーズ）及び交感神経刺激薬と相互作用を来す。典型的な反応は、興奮、動悸、頭痛、発汗、筋硬直、悪心、嘔吐、高血圧、低血圧、洞性徐脈、心房細動、昏睡などである。血管収縮薬や強力な鎮痛薬、特にオピスタンは MAOI の使用中の患者に上記の副作用が起り易い。

消化性潰瘍の治療、嚥下性肺炎の予防に使用されている抗ヒスタミン薬である cimetidine は肝臓の microzomal 酵素系に対して抑制的に作用する。抗凝固薬 (warfarin antipyriue), diazepam (valium), chlordiazepoxide (librium) などの代謝を遅延させる。benzodiazepine と cimetidine の併用により術後の遷延性意識障害がみられる可能性がある。

6. 排泄：薬物の主たる排泄の経路は腎臓、胆道、腸、肺である。ある種の薬物が他の薬物の排泄を変えることはあり得る。尿中の pH に左右される酸性あるいはアルカリ性の薬剤の排泄は尿の pH の変化に影響をうける。phenobarbital 及び salicylate の排泄は尿のアルカリ化によって増加し、酸性尿では排泄は減少する。即ち重曹及び制酸剤の投与によって排泄は促進されることにな

る。amphetamine と meperidine の腎臓がその排泄は尿の酸性化によって増加する。

胆道系から排泄される薬剤は肝機能の障害で影響をうける。例えば 4 級アンモニウム化合物のクラレなども該当する。肺からの排泄を主とする薬剤の排泄は肺の換気に左右される。例えば吸入麻酔薬と麻薬性鎮痛薬を併用した場合に若し麻薬によって換気が抑制されれば吸入麻酔薬の肺からの排泄がおくられて麻酔からの覚醒がおくられることになる。

7. 吸収：ある薬物は他の薬物の摂取あるいは吸収を変えることがある。最も普通にみられる現象は局所麻酔薬にエピネフリン添加した場合で、局所麻酔薬の血中への移行をおくらせると同時に中毒の発生率を減少させ、また局所麻酔薬の効果を延長する作用がある。吸入麻酔薬の場合、2 種類のガスを使用した場合に肺胞内に摂取する割合を変えるような相互作用がある。所謂 second gas 効果といわれている。

II 麻酔科領域での特殊薬剤の相互作用について

1. 抗生物質：アミノグリコシド系の抗生物質である neomycin, streptomycin, paromycin, gentamicin, kanamycin, tobramycin 等は筋弛緩作用があると同時に腎毒性がある。これらはすべて強力に荷電した窒素グループを分子に持っているのでクラレと同様に接合部後部の受容体に反応することが容易に想像出来る。その他 Ca^{++} に反応してアセチルコリンの放出、遊離を抑制し神経筋遮断を来たすという考えもある。抗生物質と筋弛緩薬との相互作用は筋弛緩使用時、抗生物質を静注あるいは腹腔内に投与した場合にその相乗、あるいは相加的效果がみられる。

Polymixin A, B 及び E (colistin), lincomycin, clindamycin も神経筋伝達を阻害する。抗生物質によって起った神経筋遮断は抗コリンエステラーゼ剤及び Ca^{++} を投与しても回復しない場合が多い。しかし 4-aminopyridine 及び germine monoacetate により拮抗されることがある。Tetracycline にも筋弛緩作用があり、そして筋弛緩薬の作用を増強する。神経筋伝達を阻害しない抗生物質としては penicillin G, cephradine, cephaloride などがあげられる。

その他抗生物質の作用として経口的に抗凝固剤

の投与を受けている患者の凝固性の亢進がみられる。Cephalosporin は prothrombin time を延長し、更に経口抗凝固剤と反応して高度の hypoprothrombinemia を来す。

2. 麻薬系、非麻薬系鎮痛薬：麻薬系鎮痛薬と残存吸入麻酔薬との相互作用は既述に述べた。術後疼痛対策としての麻薬はその投与量に十分注意すれば麻薬—麻酔薬の相互作用の心配なく使用出来る。MAOI を服用中の患者にオピスタンを投与すると動悸、頭痛、興奮、筋硬直、高血圧などの反応を示す。他の麻薬（モルヒネ）ではこのような反応を起すことは少ないといわれている。麻薬系鎮痛薬の作用が抗コリンエステラーゼ剤で増強されることがあるので重症筋無力症患者で本剤を使用している場合は麻薬の量を減らすべきである。

鎮静薬の中樞抑制作用が麻薬の作用を増強する。オピスタンと promethazine, chlorpromazine, tritilupromazine の併用は術後疼痛に対して相加的な作用を示す。

非麻薬系鎮痛薬である butorphanol, pentazocine は術後の鎮痛に用いる。しかし麻薬中毒患者に用いると急性禁断症状を急激に来し、不安興奮、苦悶、錯乱、せん妄、悪心、発作、痙攣、幼覚の症状がみられる。重篤の場合には循環虚脱を起して死に至ることもある。

麻薬拮抗薬である naloxane を中毒患者に使用すると禁断症状を来すのでその投与量には十分注意すべきである。naloxane の麻薬に対する拮抗作用はその各々の化学構造と分子量が類似していることから受容体レベルに於ける競合作用によるものと考えられている。

アスピリンは非常に広範囲に利用されている薬であり、特に関節炎のある患者は大量服用するので血液稀釈、酸塩基平衡障害、出血傾向を来すことがある。Salicylates には中枢刺激作用があるので換気過剰による呼吸性アルカロシスを見る。またプロトロンビン時間及び凝固時間を延長し、2 次的血小板減少症を起す。Salicylates は低血糖と血清コルチコイドの抑制作用もあるのでアスピリンを使用する場合には予期せぬ出血やストレスに対する耐性の低下などがみられることがあるので他の薬物を使用する場合には十分それらの相互作用を考慮すべきである。

3. 抗不整脈薬：リドカイン、プロカインアミ

ド、キニジン、ジギタリス、プラプラノール Ca^{++} channel 阻止薬等の抗不整脈の中には筋弛緩薬の作用を増強するものがある。 Ca^{++} channel 阻止薬 (verapamil, nifedipine, diltiazem) は上室性不整脈、心房細動、冠動脈攣縮などの治療に用いられる。

Verapamil と nifedipine は我々の *in vitro* の実験でそれ自体に筋弛緩作用はないが非脱分極性、脱分極性筋弛緩薬の効果を増強し、神経筋接合部位あるいは筋肉細胞内に入ったこれらの薬は洗滌して除くことが難かしく、また抗コリンエステラーゼ薬に対しても遮断からの回復が難しい。従って長期間 Ca^{++} Channel 阻止薬を服用している患者に筋弛緩薬を使用する場合にはその作用が増強されそして 4-aminopyridine を除いては有効な拮抗薬のないことを注意したい。リドカインを抗不整脈薬として治療に用いた強合、血中濃度が 3.0~11.6 $\mu\text{g/ml}$ の範囲でフローセンの使用量は 10~28% 減少するという報告がある。プロプラノール及び Ca^{++} channel 阻止薬には局所麻酔作用があると同時にプロカイン、リドカイン、キニジンにも筋弛緩薬増強作用がある。

4. ジギタリス配糖体：鬱血性心不全や上室性不整脈の治療に有効である。利尿剤による著しい利尿と過換気による低カリウム症はジギタリスによる中毒症の発生頻度を増加する。フローセンはジギタリス製剤による心毒性を減少する。そして quabain による心室性頻脈に対して有効であるといわれている。

フローセンがジギタリスに対する心臓の感受性に対する耐性を増加するという報告があり従ってフローセン麻酔後では術中用いたジギタリスの量が覚醒時には過量になっている可能性がある。酵素誘導を起す barbiturate 麻酔後の患者ではジギタリス代謝が高まって来るので量が不足することがある。サクシニールコリンをジギタリスで飽和された患者に用いると不整脈の発生をみることがあるがこれはサクシニールコリンの脱分極作用により細胞内のカリウムが移行し心筋の被刺激性が増加するために解釈されている。ジギタリスを麻酔時予防的に高令者や心疾患患者に用いて効果的であるかどうかについて賛否両論である。ジギタリスが麻酔薬による心筋抑制を最小限にとどめるという考えもある。

5. **プロプラノール(インデラル)**：狭心症、高血圧、不整脈、甲状腺中毒症、褐色細胞腫などの治療に用いられる。プロプラノールに関連してみられる相互作用で最も一般的なものは降圧剤 (guanethidine, methyl dopa, hydralazine) ジギタリス配糖体、phenothiazine との併用時に起る低血圧である。MAOI と併用すると高血圧発作を来す。糖尿病治療と本薬との相乗作用は長時間の低血糖発作を起す。糖尿病で降圧剤及び血糖降下剤を使用している場合にはプロプラノールの投与は慎重に行うべきである。

吸入麻酔薬の相互作用に関してフローセン、イソフルレン、エンフルレンと併用した場合若干の心筋抑制作用が見られるがベントレンと併用した場合には予想外の副作用がみられるのでベントレンを使用する場合には術前・術中プロプラノールの使用をさけた方がよいと報告されている。プロプラノールは吸収麻酔薬の MAC には影響しない。

6. **エピネフリン(アドレナリン)**：手術中の止血のために用いられるが心筋被刺激性を高める吸入麻酔薬と併用すると心室性不整脈を来し易い、50%の患者に心室性期外収縮を来す ED₅₀ はフローセンで 2.1 µg/kg, イソフルレンで 6.7 µg/kg, エンフルレンで 10.9 µg/kg と報告されている。エンフルレンではフローセン及びイソフルレンに比較してエピネフリンによる不整脈の発生率が低いのは、エンフルレン自体、質的、量的にエピネフリンに対する相互作用が異なるためと考えられる。これら不整脈に対してはリドカイン及びプロプラノールが治療に有効である。

7. **血圧降下薬**：多くの降圧剤はそれぞれ異なった作用機序でその薬理効果を発揮し、他の薬剤と相互作用を示し、その作用を増強したり、拮抗したりする。血圧降下剤 (reserpine, guanethidine, methyl dopa) の降圧作用はプロカインアミド、プロプラノール、キニジン、利尿薬、methotrimeprazine, trimethaphan (arfonad) や sodium nitroprusside (nytride) の短時間作用性の血管拡張薬などによって増強される。降圧剤に対して拮抗的作用するものに血管収縮薬, amphetamine, tricyclic antidepressants がある。MAOI 服用中の患者に reserpine を投与すると興奮、高血圧発作などの症状がみられるが、これは reserpine が

MAOI によって adrenergic neuron に蓄積した norepinephrine が一挙に放出されるためであると解釈されている。Reserpine 及び α-methyl dopa はフローセンの MAC を減少するこれについてこれらの降圧剤は末梢性、中枢性に作用し、中枢ではセロトニンを放出するためにこれによるトランモライザー効果が出現するためと言っている。Guanethidine にはこのような現象はみられないのは中枢性に作用しないからである。Reserpine 投与により当然中枢のカテコールアミン貯蔵が不足し一方 iproniazid を投与した場合には中枢のカテコールアミンが増加するために麻酔薬の必要量は増加すると理解されている。

Thiazine は低カリウム症を来すので不整脈を来したり、ジギタリス中毒を起し易くまた非脱分極性筋弛緩薬の作用を変えたりする。本剤を使用した場合利尿作用に伴って循環血液量の減少に伴い麻酔中低血症を来すことがある。

α-methyl dopa (aldomet) はノルエピネフリンを置換する作用があり全身麻酔薬を併用した場合著しい低血圧を来すことがある。特に体位変換による血圧低下がみられる。中枢抑制作用、パーキンソン氏病様異常運動、肝炎、交叉試験の困難化、浮腫などの副作用がある。

8. **Monoamine Oxidase 阻止薬**：phenelzine (nardil), nialamide (niamid), isocarboxazid (marplan), pargyline (eutonyl) などの MAOI を使用している患者の循環系は不安定なことが多い。本剤は抗抑うつのために用いられることが多い。交感神経刺激薬, tricyclic antidepressants, 降圧剤及び特殊の食物(チーズ)などと相互作用をもたらず barbiturate や麻薬の作用を増強し、延長する作用がある。特にオピスタンと併用すると興奮、発汗、硬直、高血圧、低血圧、昏睡を来す。交感神経刺激薬、昇圧剤に対しても特異的に反応しその作用を増強する。MAOI を服用している患者の手術の場合ブロックはさけた方がよいといわれている。高血圧が起った場合には血管に直接作用する nitroprusside を使用し、低血圧の治療には輪液及び血管に直接作用する収縮薬がよい。

9. **Tricyclic antidepressants**: imipramine (tofranil), amitriptyline (elavil), doxepin (sinegun), despiramine (norpramin), nortriptyline

(aventyl), protriptyline (vivactil) などがある。

本薬服用者は麻酔中、特にフローセン麻酔下不整脈を来し易い。交感神経終末部におけるノルエピネフリンの再摂取を阻害するために循環血液中にノルエピネフリン濃度が高まり不整脈や心血管系の被刺激性が高まる状態となる。フローセン麻酔下ネオスチグミンと併用したとき不整脈を来し易い。肝機能や尿排泄に影響する薬剤と相互作用を起し易いこれは本薬が肝臓のみで代謝され、排泄は尿中 pH に左右されるためである。作用を増強するものとしては抗コリンエステラーゼ剤, acetazolamide (diamox), 重曹, thiazine 系利尿剤, 甲状腺ホルモンなどがある。

Barbiturates は代謝を促進しその作用を弱める。

10. 利尿薬：長時間作用の chlorthalidone, polythiazine, cyclothiazide を使用した場合にはカリウムの喪失により麻酔中、高血圧、不整脈、呼吸麻痺の発生が考えられる。中枢神経抑制剤はその作用がこれら利尿薬の併用により増強される。

11. Disulfiram (antabuse)：アルコール中毒患者に使用する薬物でアセトアルデヒドの酸化を阻止し、エタノール代謝物を蓄積する作用がある。麻酔薬及びアルコールの低血圧作用と中枢神経系抑制作用を増強する作用がある。全身麻酔を行う場合、三日前位から薬剤の投与の中止がのぞまれる。

12. Lithium：アルコール中毒、躁病、躁鬱病の治療に用いられて来た。サクシニールコリン神経筋遮断効果を増強し同時にその時間を延長する。しかしガラミン及びクラレの遮断時間には影響ない。2の作用機序についてははっきりしていないが血漿コリンエステラーゼの活性には関係ないことからアセチルコリンの合成、遊離を抑制するためと考えられている。全身麻酔薬及び barbiturates とも作用してその効果を増強する。

13. Levodopa：パーキンソン氏病の治療に用いられ、blood brain barrier を通って中枢に行き dopamine となる、それ以外の体内の組織では levodopa として不変である。本剤は麻酔薬と反応して特にフローセン、サイクロプロパンでは血圧の変動と不整脈を来す。Butyrophenone 誘導体はドーパミンの作用に拮抗するので haloperidol 及び droperidol の使用はさけた方がよい。levo-

dopa の半減期は短いので麻酔施行前4時間前に投与を中止すればよい。

14. Street drugs: barbiturates, 麻薬, コカイン, amphetamine, phencyclidine などがこれに属する。これら常用者には高血圧、低血圧、禁断症状、耐性、肝炎、麻酔薬の必要量の変化などがみられるので、これらは副作用をさけるために麻酔施行に当っては吸入麻酔がすすめられる。

15. 抗癌剤(化学療法剤)：cyclophosphamide をフローセンと併用した場合その死亡率は100%といわれている。アルキル化剤の治療をうけている人は血漿コリンエステラーゼ活性が著しく抑制されるので、サクシニールコリンを使用した場合遷延性無呼吸がみられることがある。

16. 甲状腺剤：Thyroxine を使用している場合には代謝の亢進に平行して薬物の投与に注意すればよいが、抗甲状腺製剤である thiouracil を使用している場合にはすべての抑制薬に対して感受性が高まり、特にモルヒネに対する耐性はとぼしくなる。Barbiturate の効果も増強される。あらゆる投与薬剤の減量を計ることが望ましい。

17. Tranquilizers (精神安定薬)：本薬は数多くの人に広範囲に使用されているので十分把握しその効果を理解する必要がある。phenothiazine は低血圧と barbiturate の作用を増強すると同時に麻酔及び麻酔薬の作用も増強する。chlorpromazine による低血圧はメトキサミン及びアラミンによって回復しうる。また脱分極性のサクシニールコリンの作用を増強する。Meprobamate は常用量では余り麻酔薬の効果には影響ない。

18. Hyperalimentation：本療法を開始して1~2週間で ChE の活性は約25%減少し、同時に GOT 及び GPT の増加がみられるので肝臓の酵素によって代謝される薬剤の使用に当っては十分な注意を必要とする。この時期にサクシニールコリンを使用した場合、その作用に如何なる影響を及ぼすか正確なデータはない。

19. Alcohol：急性アルコール中毒は必要麻酔量を減少し、慢性アルコール患者は逆に必要麻酔量を増加する。ねづみの腹腔内に2~4 gm/kg のエタノールを注入するとイソフルレンの ED₅₀ は1.23%から0.38%に減少した。慢性実験でねづみに10日間アルコールを与えた場合イソフルレンの ED₅₀ は1.54%であるが、20日間投与した場合に

は1.69%と増加がみられた。そしてアルコール投与を中止してからその効果は55日間続いたと報告されている。アルコールとフローセンとの相互作用に関する研究結果によれば、ねづみを使用してフローセン単独による麻酔時、呼吸停止時及び心不全発生時の血中、心臓、脳のフローセン濃度を測定し、またフローセン麻酔下アルコールを投与したときの麻酔状態時、呼吸停止時及び心不全発生時の血中、脳心臓のフローセン濃度とアルコール濃度を測定した結果、アルコール投与によって非アルコール投与群に較べて少量のフローセン濃度で麻酔状態を得、また心不全及び呼吸停止がみられた。慢性アルコール投与群では非投与群以上に同様な状態を得るのにフローセン濃度を必要とした。この結果について *microsomal ethanol oxidizing system (MEOS)* における酵素誘導によると説明されている。

20. 筋弛緩薬：吸入麻酔薬の濃度が高くなるにつれて神経終末部に於ける脱分極は抑制される傾向がみられる。麻酔薬と dTc との相互作用は MAC に平行する。麻酔薬が存在すれば少量の濃度の dTc で twitch をブロックすることが出来、麻酔薬による脱分極の抑制に直接関係して dTc の必要量が減少して行く。

電解質に関しては Mg^{2+} はアセチルコリンの遊離を減少させるので神経筋遮断を来す。

このことは *eclampsia* に $MgSO_4$ を与えた場合に患者が筋力の低下を来すことから理解出来る。 Ca^{2+} は神経筋伝達に関し多くの作用を果している。 Ca^{2+} の濃度が高くなると神経刺激の時により多くの Ach が遊離されるといわれている一方 Ca^{2+} は Ach による脱分極を減少するとも報告されている。いづれにしろ Ca^{2+} の濃度が増加するとパンキニコニウ、dTc の濃度の増加が必要となる。

Potassium に関しては接合部前部及び後部に作用して Ach の産生を増加し、一方減少するという。 K^{+} の濃度が高ければ神経筋遮断を起すために余計の非脱分極薬が必要である。*hypokalemia* の場合には正常に比較して dTc の量は少量でよいといわれている。

抗生物質と筋弛緩薬についてはすでに述べているので省略する。

局所麻酔薬について高濃度の場合はこれ自体で

神経筋遮断作用があり、リドカインでは約 $100 \mu g/ml$ の濃度で twitch の抑制がみられる。これは中毒量の約 4 倍である。最小限の twitch の抑制を来たす dTc の存在下ではリドカイン $1 \mu g/ml$ の濃度でも神経筋遮断作用がみられこれはリドカイン単独の 1/100 の量である。このような現象は筋弛緩薬をうけている患者の不整脈をリドカインで治療するとき観察される。プロカイン、コカイン、エチドカインは dTc、パンクロニウム、SCC の作用を増強する。

心血管系薬剤との相互作用に関して、プロプラノロールの神経筋接合部位の作用機序については解明されていないが多分局所麻酔薬と同様と理解されている。高濃度では dTc ブロックの *magnitude* と *duration* を増加する。キニジンに関しては筋弛緩薬に協調作用があると理解されている。Bretylium は 4 級アンモニウム塩であるので筋弛緩薬と同様な作用を示すものと考えられる。dTc 存在下 bretylium の遮断効果は増強される。

Trimethaphan は単独あるいは dTc と一緒に用いた場合神経筋遮断を呈する。犬で $85 mg/kg$ 投与した場合完全に神経筋遮断がみられる。Nitroglycerin はパンキニコニウムの作用持続時間は延長するが dTc、SCC には余く影響ない。単に作用持続時間に影響するのみでその機序に関しては解明されていない。静脈麻酔薬との関係については、barbiturates との関係については臨床的には余りはっきりとしていない。Ketamine と相互作用は *in vitro* と *in vivo* では全く逆の作用がみられ *in vitro* では dTc、SCC、PCB の作用を増強する。Diazepam は我々の *in vitro* の実験ではそれ自体に筋弛緩作用があるがその作用機構は不明である。Phenytoin は接合部前部及び後部に作用するが筋弛緩薬との相互作用はみられない。Furosemide 投与直後に神経筋遮断効果の増強がみられるがその理由については *cyclic nucleotide* 系に関係するためと説明されている。Dantrolene は筋弛緩薬の作用を増強するが本剤による遮断効果はネオスチグミンによって拮抗されない。4. アミノピリジンによって拮抗される。その作用機序については骨格筋の興奮収縮機構に直接作用するためと理解されている。

結論：麻酔科領域で使用される各種代表的薬剤の相互作用について、総論的には相互作用の機構

について触れ、各論的には各種薬剤を分類して2種類以上の薬剤の使用によってもたらす相互作用の結果を一つの薬理学的効果として理解し、把握出来るようにまとめてみた。薬物の交互、相互作用を理解しておくことは日常数多くの薬剤を使用する臨床医にとって患者に安全に治療を行うに有意義と思う。

参 考 文 献

- 1) Ngai, S. H., Mark, L. C., Papper, E. M.: pharmacologic and physiologic aspects of Anesthesiology. New England. J.M. 282 : 479~491, 1970.
- 2) Ngai, S. H., Mark, L. C., Papper, E. M.: pharmacologic and physiologic aspects of Anesthesiology. New England. J.M. 282 : 541~556, 1970.
- 3) Gravenstein, J. S.: Drug interaction: physiologic determinants. Refresher courses in anesthesiology 2 : 97~106, 1974.
- 4) Standaert, F. G.: Interactions among neuromuscular blocking agents and other drugs Refresher courses in anesthesiology 6 : 111~123, 1978.
- 5) Brown, B. R. Jr.: Anesthesia and essential hypertension. Refresher course in Anesthesiology 7 : 41~50, 1979.
- 6) Cullen, B. F., Miller, M. G.: Drug interactions and Anesthesia. Anesth. & Analg. 58 : 413~423, 1979.
- 7) Waud, B. E.: Interaction of muscle relaxants and other drugs, Refresher course in anesthesiology, 9 : 213~224, 1981.
- 8) Merin, R. G.: Calcium (slow) channel blocking drugs, Refresher course in anesthesiology 10 : 143-162, 1982.
- 9) Wolfson, B.: Alcohol and Anesthesia, Refresher course in anesthesiology 10 : 213-224, 1982.
- 10) Collins, V. J.: Principles of Anesthesiology. Drug interaction, 196~208, Lea & Febiger, Philadelphia, 1980.
- 11) Nagashima, H.: Drug interactions in the recovery room, International Anesthesiology Clinics 21 : 93-103, 1983.
- 12) 福島和昭, 青木 正: ミダゾラムの神経筋接合部位における作用について. 麻酔 30 : 548~552, 1980.
- 13) 福島和昭, 桐原隆治, 石川順子: 経静脈的高カロリー輸液の血漿コリンエステラーゼ活性値に及ぼす影響. 臨床麻酔 6 : 270~274, 1982.
- 14) 青木 正, 石川順子, 福島和昭: 新アミノ配糖体抗生物質硫酸ソソマイシンの筋弛緩作用について. 埼玉県医学会雑誌 17 : 696~699, 1982.
- 15) 福島和昭, 青木 正, 石川順子: ダントロレンの筋弛緩作用とその拮抗薬について. 麻酔 32 : 559~564, 1982.
- 16) 青木 正, 石川順子, 福島和昭: 抗生物質の筋弛緩作用に関する研究 1. 麻酔 32 : 1065-1069, 1982.
- 17) 福島和昭, 青木 正, 石川順子: カルシウム遮断薬の各種筋弛緩薬に及ぼす影響. 麻酔, 投稿中.
- 18) Griffin, J.P. and D'Arcy, P.F.: A manual of adverse drug inter-action, 3rd. ed. Bristol, Wright, 1984.

*

*

*

**

**

**