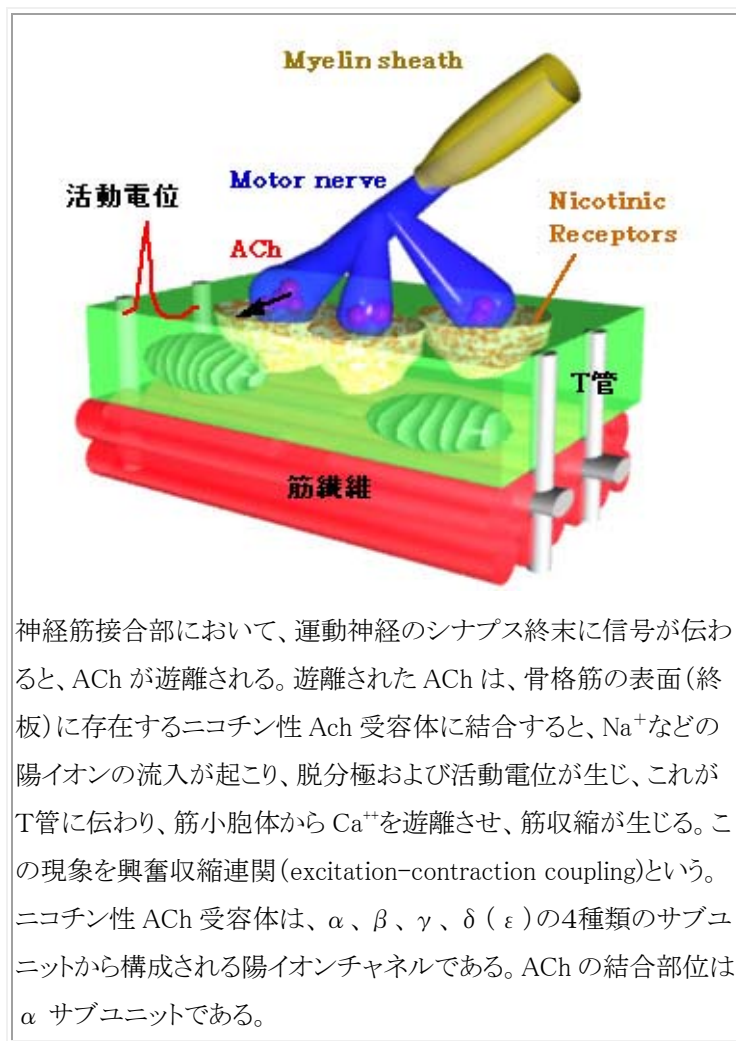


Neuromuscular blocking agents

1、神経筋接合部の模式図



神経筋接合部において、運動神経のシナプス終末に信号が伝わると、AChが遊離される。遊離されたAChは、骨格筋の表面(終板)に存在するニコチン性ACh受容体に結合すると、 Na^+ などの陽イオンの流入が起こり、脱分極および活動電位が生じ、これがT管に伝わり、筋小胞体から Ca^{++} を遊離させ、筋収縮が生じる。この現象を興奮収縮連関(excitation-contraction coupling)という。ニコチン性ACh受容体は、 α 、 β 、 γ 、 δ (ϵ)の4種類のサブユニットから構成される陽イオンチャネルである。AChの結合部位は α サブユニットである。

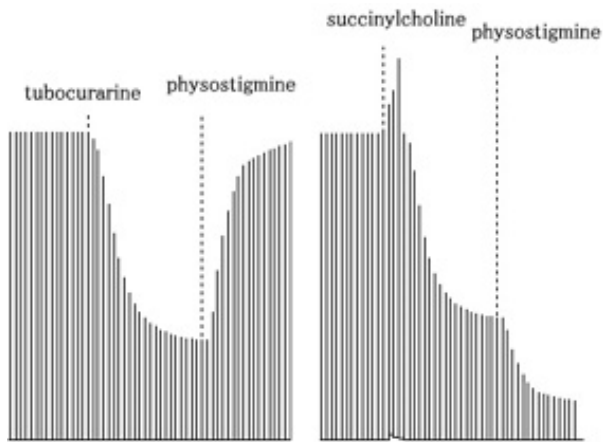
2、神経筋接合部遮断薬

競合的筋弛緩薬と脱分極性筋弛緩薬に分類される。

競合的筋弛緩薬は、ニコチン性ACh受容体に対して、AChと競合することにより、筋収縮を抑制する。テタニック刺激やcholinesterase阻害薬で弛緩作用が拮抗される。

脱分極性筋弛緩薬は、ニコチン性ACh受容体に結合し脱分極(一過性の筋攣縮)を引き起こすが、AChに比べて分解が遅いので、脱分極が2-3分間持続し、Naチャネルが不活性状態になり筋弛緩が生じる(第I相遮断)、さらに数分後に、終板電位は再分極(静止膜電位)となるが、遊離AChに対して脱分極が起こらず(脱感作状態)、弛緩が続く(第II相遮断)。

cholinesterase阻害薬で弛緩作用は拮抗されない。

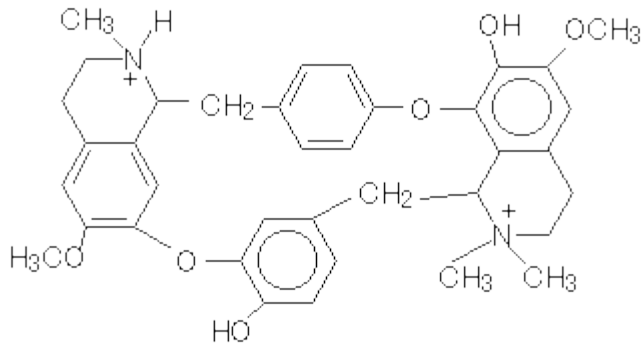


横隔膜神経－筋摘出標品に 0.5Hz の電気刺激を与えると横隔膜筋の収縮が見られる。電気刺激を続けながら、tubocurarine(2 μ M)を与えると、筋弛緩が得られる。この時、physostigmine (0.5 μ M)を与えると tubocurarine の筋弛緩作用に拮抗する。洗浄後、succinylcholine(1.5 μ M)を与えると、一過性の筋収縮の後、弛緩が見られる。この時、physostigmine を投与すると、弛緩作用が増強される。

英国薬理学会作成のシミュレーションソフトを用いた。

作用機作による分類	薬物	副作用など
競合的筋弛緩薬	d-tubocurarine	下記
	vecuronium	最もよく使用されている。心血管への作用なし。 作用時間(20-30分)が短い。
	rocuronium	vecuronium の誘導体であり、作用発現時間がベクロニウムよりも短いのが特徴で、バランス麻酔に用いられる。 ・sugammadex(筋弛緩薬拮抗薬)は、rocuronium と結合して、その筋肉弛緩作用を減弱させる。
	pancronium	tubocurarine より5倍作用が強い。 histamine の遊離作用なし。弱いムスカリン拮抗作用があり、心拍数や拍出量の増加がある。
脱分極性筋弛緩薬	suxamethonium (succinylcholine)	下記
	decamethonium(C10)	

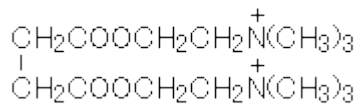
1) tubocurarine



tubocurarine

臓器	薬理作用と副作用
骨格筋	最初に、小さい速い筋肉(外眼筋、眼瞼筋、嚥下筋など)が弛緩し、最後に横隔膜筋麻痺で死亡する。作用時間は 30-60 分間。
肥満細胞	ヒスタミンを遊離させ、血圧低下、気管支収縮を引き起こす。
神経節	神経節遮断がおこり、血管拡張や血圧低下がおこる。

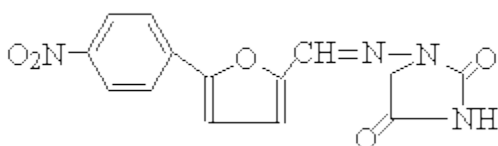
2) suxamethonium (succinylcholine)



臓器	薬理作用と副作用
骨格筋	一過性の筋攣縮の後、弛緩を引き起こす。筋攣縮による疼痛や眼内圧の亢進がおこる。 血漿中および肝臓の pseudocholinesterase により急速に分解されるので、作用時間は5分と短い。halothane 麻酔との併用で malignant hyperthermia をひき起こすことがある。
心臓	ムスカリン様作用があり、徐脈や心停止を引き起こすことがある。

手術時によく用いられている。

3) dantrolene

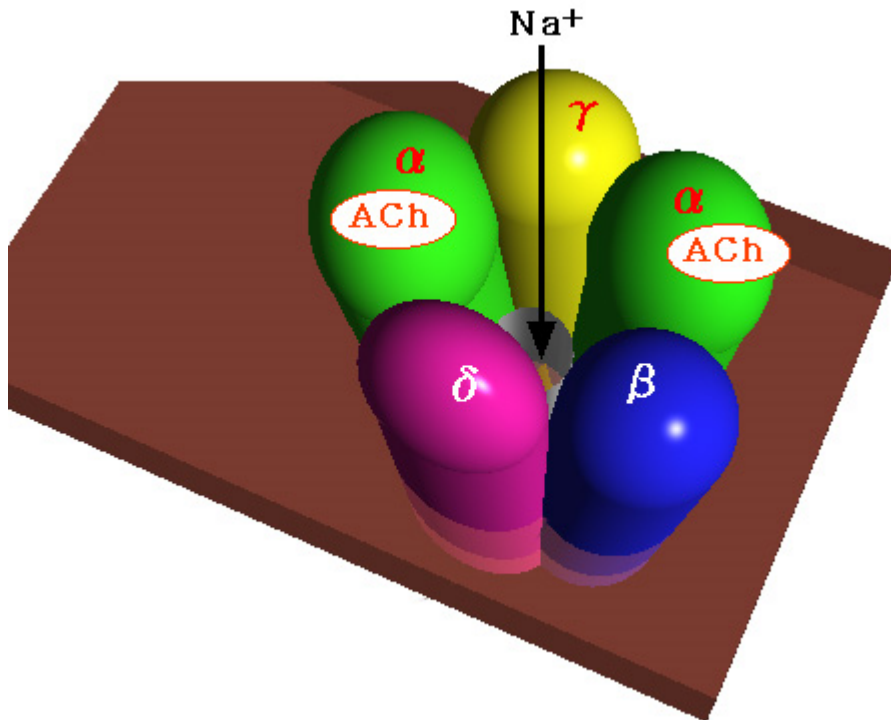


dantrolene

吸入全身麻酔薬で生じる悪性高体温症や精神病治療薬で生じる悪性症候群の治療に用いられる。dantrolene は骨格筋の Ca^{++} 遊離チャネルの ryanodine 受容体に作用して Ca^{++} の遊離を抑えることにより、筋拘縮による発熱を抑える。

3、ニコチン性 ACh 受容体

シビレエイやデンキウナギの発電器官は、ニコチン性 ACh 受容体が豊富に存在し、ここから受容体が精製された。また台湾ウミヘビの毒からニコチン性 ACh 受容体に特異的に結合する α -bungarotoxin が単離され、受容体の精製、受容体の諸性質、さらには重症筋無力症の病態などが明らかにされた。



ニコチン性 ACh 受容体は、 $\alpha 2\beta\gamma\delta$ サブユニットの5量体から形成されている。各サブユニットは、4つの膜貫通セグメント(M1-M4)から構成され、各 M2 セグメントが向き合って疎水性の小孔を作り、Na イオンの通過を妨げている。2分子の ACh が α サブユニットの細胞外N末に結合すると、M2 セグメントが 15 度回転して、ゲートが開口し、Na イオンが流入する。他のセグメント(M1,M3,M4)は、チャネルの外側(脂質側)を形成している。

Nature, 423, 949, 2003.