

筋肉内投与におけるベクロニウムの薬力学と薬物動態学

—— 静脈内投与法との比較 ——

須 永 宏¹ 金子 仁 久²

¹東京慈恵会医科大学麻酔科学講座

²東京大学大学院医学系研究科医学部標本室

(受付 平成 15 年 7 月 29 日)

PHARMACODYNAMICS AND PHARMACOKINETICS OF VECURONIUM ADMINISTERED VIA THE INTRAMUSCULAR ROUTE —— A COMPARISON WITH THE INTRAVENOUS ROUTE ——

Hiroshi SUNAGA¹ and Masahisa KANEKO²

¹*Department of Anesthesiology, The Jikei University School of Medicine*

²*Medical Museum, Graduate School of Medicine and Faculty of Medicine, The University of Tokyo*

The pharmacodynamics, pharmacokinetics, and efficacy of vecuronium were compared between intramuscular and intravenous administration. For the pharmacodynamics study, 45 rats were anesthetized and intubated, after which mechanical twitch responses of the tibialis anterior muscle due to electrical stimulation of the sciatic nerve were recorded with a force transducer to monitor neuromuscular transmission. Twenty rats received vecuronium through the jugular vein, and 25 rats received vecuronium through the gastrocnemius muscle. The median effective dose, the 95% effective dose, onset time, duration time, and recovery time were significantly greater after intramuscular administration than after intravenous administration. For the pharmacokinetics study, 64 rats received vecuronium through the intravenous or intramuscular routes, after which samples of arterial blood were drawn periodically. Blood concentrations of vecuronium were analyzed with high-performance liquid chromatography and analyzed statistically with the two compartment model. The vecuronium concentration was highest 13.9 minutes after intramuscular administration. These results show that onset time and recovery time of vecuronium blockade are longer with the intramuscular route.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2003; 118: 481-7)

Key words: pharmacodynamics, pharmacokinetics, vecuronium, intravenous, intramuscular

I. 緒 言

麻酔薬、麻酔補助薬の投与は静脈路投与が一般的に行われている。速い薬効が臨床の現場で求められるからである。しかし、小児や乳幼児などで静脈路確保に難渋する場合には、筋弛緩薬の筋肉内投与が試みられてきた。ベクロニウムは現在本邦で最も使われている非脱分極性筋弛緩薬であるが、筋肉内投与の報告はほとんどない。そこで、

ラットを用いて、ベクロニウムの筋肉内投与の薬力学と薬物動態学について静脈内投与と比較検討した。筋肉内投与の作用発現時間、回復時間、投与された薬物の Bioavailability などについての情報を得ることにより、臨床で行われている筋肉内投与の問題点の解明の助けにした。

II. 対象と方法

1. 実験動物

実験動物は Sprague Dawley 系雄性ラット（日本エスエルシー、浜松）、7-8 週齢を使用した。動物の飼育および実験についてはすべて東京慈恵会医科大学動物実験指針に従って行った。

2. 使用薬物

被験薬として、ベクロニウム（オルガノン社、オランダ）を用いた。全身麻酔には Pentobarbital（大日本製薬、東京）、Urethane（東京化成工業、東京）を用いた。分泌物抑制のために Atropine（田辺製薬、大阪）を併用した。

3. 実験方法

Pentobarbital (4 mg/100 g), Urethane (50 mg/100 g), Atropine (0.003 mg/100 g) を混合し、腹腔内投与による麻酔下にラットを固定装置に仰臥位に固定し、静脈留置カテーテル (BD 社製 Insyte 16G) を用いて経口的直視下に気管挿管を行い、Rodent ventilator (Harvard 社製 model 683) により 100% 酸素下に 1 回換気量 1 ml/100 g, 呼吸回数 80 strokes/min の条件で人工換気した。

方法は大きく 2 つに分けられる。

1) 実験 1: ベクロニウムの投与経路の違いによる薬力学の研究

静脈内投与群では頸部正中切開後、頸静脈を露出し、静脈留置カテーテル (24G) を挿入し、薬物投与路とした。

静脈内投与群、筋肉内投与群とも右坐骨神経を露出し、微少スライド電極（ユニークメディカル社製）を装着した。前脛骨筋腱を切断して、フォーストランスデューサー（NEC San-ei Type 45196A）を接続した。神経刺激は電気刺激装置（NIHON KOHDEN 8EN-7203）、アイソレーター（NIHON KOHDEN SS302-J）を用いて、最大上刺激（刺激頻度 0.1 Hz, 刺激幅 300 μ sec）で行った。単収縮反応は張力増幅器（NEC AS1202）、生体増幅器（NIHON KOHDEN AB-621G）で増幅し、ミニポリグラフ（NIHON KOHDEN RM-6100）で記録した。

筋肉内投与群では、26G 注射針で左腓腹筋中央に穿刺し、薬物を投与した。

静脈内投与群はベクロニウム 0.015, 0.020, 0.025, 0.030 mg/100 g 投与各 5 例、筋肉内投与群はベクロニウム 0.1750, 0.1875, 0.2000, 0.2125, 0.2250 mg/0.05 ml/100 g 投与各 5 例とした。

測定は被験薬投与前から開始し、完全な回復が得られるまで連続記録した。

(1) 最大効果 (maximal block)

被験薬投与後、単収縮のブロックが最小になった値を求め、その振幅のコントロールに対する抑制率で表現し、投与量との関係（用量反応関係）を得た。得られた曲線より、50% 有効量 (ED_{50}), 95% 有効量 (ED_{95}) を求めた。

(2) 作用発現時間 (onset time), 作用持続時間 (duration time), 回復時間 (recovery time)

各群とも最大効果の平均値が 90% 以上を示す投与量において、投与から最大遮断に達するまでの時間を作用発現時間 (秒) とした。コントロールの 25% に回復するまでの時間を作用持続時間 (秒) とした。また、コントロールの 25% から 75% に回復するまでの時間を回復時間 (秒) とした。

2) 実験 2: ベクロニウムの投与経路の違いによる薬物動態学の研究

静脈内投与群では頸部正中切開後、頸静脈を露出し、静脈留置カテーテル (24G) を挿入し、薬物投与路とした。

静脈内投与群、筋肉内投与群とも頸動脈を露出し、動脈留置カテーテル (24G) を挿入した。

筋肉内投与群では、26G 注射針で左腓腹筋中央に穿刺し、薬物を投与した。

静脈内投与群、筋肉内投与群とも、実験 1 で得られた用量反応曲線より 50% 有効量の約 2 倍量である、ベクロニウム 0.040 mg/100 g, 0.375 mg/100 g を投与した。投与 0.5, 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64 分後に各 4 例ずつ、3.8% (w/v) Trisodium Citrate 0.1 ml 入りのシリンジに 0.9 ml 採血した。4°C, 3,000 rpm で 10 分間遠心分離し、血漿成分を 400 μ l 採取し、1 M NaH_2PO_4 を 60 μ l 混注した後、冷凍した。実験内対照物質として 17 β -deacetyl-OrgNC45 を使い、Paanakker ら¹⁾の方法にのっとり高速液体クロマトグラフィーにて血中濃度を算定した。カラムは Kaseisorb LC60-5 (4.6 \times 250 mm, 東京化成) を使用した。

得られた血中濃度は2コンパートモデルを用いて解析した。解析にはGraphPad社製ソフトPrismを使用した。

薬物動態パラメーターとして、最高血中濃度(C_{\max})、最高血中濃度到達時間(T_{\max})、濃度時間曲線下面積(AUC)、血漿クリアランス(Cl)、生体内利用率(Bioavailability)を求めた。

静脈内投与群の血中濃度 $C_{iv}(t)$ は、

$$C_{iv}(t) = A \cdot \exp(-\alpha \cdot t) + B \cdot \exp(-\beta \cdot t) \cdots \cdots \textcircled{1}$$

で表した。筋肉内投与群の血中濃度 $C_{im}(t)$ は、

$$C_{im}(t) = A \cdot \exp(-\alpha \cdot t) + B \cdot \exp(-\beta \cdot t) - C \cdot \exp(-\gamma \cdot t) \cdots \cdots \textcircled{2}$$

で表した。

濃度時間曲線下面積(AUC)は、①式または②式の0から無限大までの積分により求めた。

$$AUC_{iv} = A/\alpha + B/\beta \cdots \cdots \textcircled{3}$$

$$AUC_{im} = A/\alpha + B/\beta - C/\gamma \cdots \cdots \textcircled{4}$$

より算出した。

血漿クリアランス(Cl)は、静脈内投与群で得られた濃度時間曲線下面積(AUC_{iv})、単回投与量(X_{iv})を用いて

$$Cl = X_{iv}/AUC_{iv} \cdots \cdots \textcircled{5}$$

より算出した。

筋肉内投与における生体内利用率

(Bioavailability: F)は、濃度時間曲線下面積(AUC_{im})、単回投与量(X_{im})、および⑤式で得られた血漿クリアランス(Cl)を用いて

$$AUC_{im} = F \cdot X_{im}/Cl$$

であることより

$$F = AUC_{im} \cdot Cl / X_{im} \cdots \cdots \textcircled{6}$$

より算出した。

III. 統計学的検討

静脈内投与群と筋肉内投与群における50%有効量(ED_{50})、95%有効量(ED_{95})、作用発現時間(onset time)、作用持続時間(duration time)、回復時間(recovery time)についてスチューデントの t 検定を行った。危険率5%($P < 0.05$)で有意差ありとした。

IV. 結 果

1. 実験1: ベクロニウムの投与経路の違いによる薬力学の研究

静脈内投与群、筋肉内投与群の用量反応曲線はFig.1のようになった。

静脈内投与における50%有効量は0.020 (0.017-0.022)mg/100g (95% Confidence Intervals)、95%有効量は0.034 (0.028-0.042)mg/100gであった。筋肉内投与における50%有効量は0.187 (0.183-0.190)mg/100g (95% Confidence Intervals)、95%有効量は0.215 (0.203-0.227)

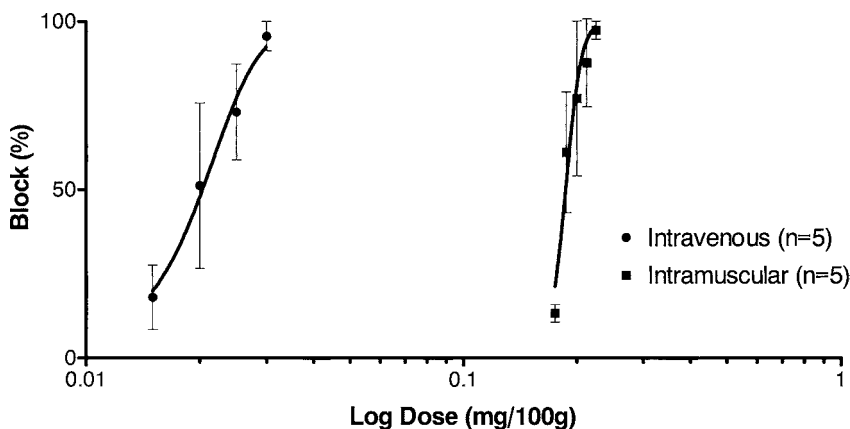


Fig. 1. Dose response curve of vecuronium administered via intravenous and intramuscular route. Data are expressed as mean \pm SD.

Table 1. Dose response data of vecuronium administered via intravenous and intramuscular route.

	Intravenous	Intramuscular
ED ₅₀ (mg/100 g)	0.020 (0.017-0.022)	0.187* (0.183-0.190)
ED ₉₅ (mg/100 g)	0.034 (0.028-0.042)	0.215* (0.203-0.227)

Data are expressed as mean (95% Confidence intervals). ED₅₀: 50% effective dose. ED₉₅: 95% effective dose.

*: values differ significantly ($P < 0.01$) between intravenous and intramuscular group.

Table 2. Pharmacodynamics data of vecuronium administered via intravenous and intramuscular route.

	Intravenous	Intramuscular
Onset time (sec)	52±10	542±289*
Duration time (sec)	101±32	856±267*
Recovery time (sec)	35±12	233±57*

Data are expressed as mean±SD. Onset time: time from injection to maximum block. Duration time: time from injection to 25% recovery of twitch height. Recovery time: time from 25% to 75% recovery of twitch height. *: values differ significantly ($P < 0.01$) between intravenous and intramuscular group.

mg/100 gであった。50%有効量, 95%有効量ともに筋肉内投与群は静脈内投与群と比べて有意 ($P < 0.01$) に大きかった (Table 1)。

作用発現時間は, 静脈内投与群で 52±10 秒 (mean±SD), 筋肉内投与群で 542±289 秒であった (Table 2)。

作用持続時間は, 静脈内投与群で 101±32 秒, 筋肉内投与群で 856±267 秒であった (Table 2)。

回復時間は, 静脈内投与群で 35±12 秒, 筋肉内投与群で 233±57 秒であった (Table 2)。

作用発現時間, 作用持続時間, 回復時間ともに筋肉内投与群は静脈内投与群と比べて有意 ($P < 0.01$) に大きかった (Table 2)。

2. 実験 2: ベクロニウムの投与経路の違いによる薬物動態学の研究

静脈内投与群, 筋肉内投与群の血中濃度の時間経過は 2 コンパートメントモデルによく適合した。

Table 3. Pharmacokinetics data of vecuronium administered via intravenous and intramuscular route.

	Intravenous	Intramuscular
C _{max} (ng/ml)	6,058	3,449.8
T _{max} (min)	0	13.9
AUC (min・ng/ml)	20,548	211,603
Cl (ml/100 g/min)	1.947	—
Bioavailability (%)	—	1.09

C_{max}: maximum plasma concentration of vecuronium. T_{max}: time of maximum plasma concentration of vecuronium. AUC: area under the concentration-time curve. Cl: plasma clearance. —: not determined value.

① 式, ② 式を用いた非線形回帰の結果, 静脈内投与群の血中濃度 $C_{iv}(t)$ は

$$C_{iv}(t) = 1206 \cdot \exp(-0.07178 \cdot t) + 4852 \cdot \exp(-1.295 \cdot t)$$

と表された。この式より, 静脈内投与における最高血中濃度は時間 $t=0$ における 6,058 ng/ml と求められた (Table 3)。また, 筋肉内投与群の血中濃度 $C_{im}(t)$ は

$$C_{im}(t) = 5401 \cdot \exp(-0.02216 \cdot t) + 2540 \cdot \exp(-0.1696 \cdot t) - 7960 \cdot \exp(-0.1690 \cdot t)$$

と表された。この式より, 筋肉内投与における最高血中濃度到達時間は 13.9 分で, 最高血中濃度は 3,449.8 ng/ml と求められた (Table 3)。これらをグラフに表したものが Fig. 2 である。

静脈内投与の濃度時間曲線下面積は, ③ 式から 20,548 min・ng/ml であった。筋肉内投与の濃度時間曲線下面積は, ④ 式から 211,603 min・ng/ml であった (Table 3)。

静脈内投与の濃度時間曲線下面積を用いて, ⑤ 式から血漿クリアランスを算出すると 1.947 ml/100 g/min であった (Table 3)。

筋肉内投与の濃度時間曲線下面積, 血漿クリアランスを用いて, ⑥ 式から筋肉内投与における生体内利用率を算出すると 1.09 であった (Table 3)。

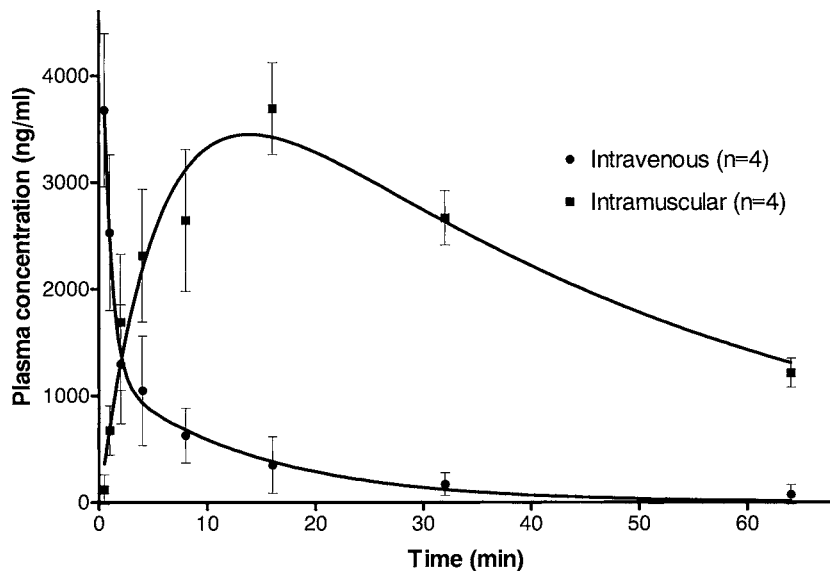


Fig. 2. Time course of plasma concentrations of vecuronium administered via intravenous and intramuscular route. Data are expressed as mean \pm SD.

V. 考 察

本研究は、筋肉内投与におけるベクロニウムの有効性を評価し、臨床においての問題点の解明の助けにすべく行った。

筋肉内投与と静脈内投与によるベクロニウムの薬力学、薬物動態学の大きな違いが示された。Fig. 2 にみられるように静脈内投与群と筋肉内投与群で血中濃度変化の推移は明らかに異なっている。静脈内投与群に比して筋肉内投与群ではゆっくりとした血中濃度の上昇、それに続くゆっくりとした薬物の消退が示されている。薬物動態学のパラメーターでは筋肉内投与の最高血中濃度到達時間が13.9分で表されている。薬力学においては、作用発現時間が筋肉内投与群は静脈内投与群に比べて10倍遅いという結果が出ている。この作用発現時間が筋弛緩薬投与時に最も重要な因子である。筋肉内投与を行わざるを得ない状況では、迅速な筋弛緩効果が求められるからである。この時間を速めるためには投与方法を考慮する必要がある。第一には注入する筋肉の選択である。投与部位を変えることにより、作用発現時間を短縮することが可能になるかもしれない。ヒトにおいては三角筋では吸収がよいと報告されており²⁾、その原因として、投与部位の筋血流の相違による影響が示

唆されている³⁾。今回測定上の関係から腓腹筋に投与したが、ほかの筋肉に投与した際、その作用発現時間が速まる可能性もある。また薬物の種類によってはマッサージの有無による効果の違いも報告されており⁴⁾、血流の因子が働いているのが示唆される。ベクロニウムにおいてこれら因子による影響の有無は定かではないが、今後検討してみる価値はあると思われる。第二には投与量を増やすことである。ヒトにおいて推奨される筋肉内投与の用量はサクシニルコリンでは静脈内投与の約3-4倍⁵⁻⁷⁾、ラバクロニウムでは約1.5倍⁸⁾⁹⁾、ロクロニウムでは約3-6倍であった¹⁰⁾¹¹⁾。ヒトの静脈内投与において、作用発現時間は用量依存的に速まることが報告されており¹²⁾、筋肉内投与においても同じことが言えるであろう。第三には溶解液を変えることである。Naganobuら¹³⁾は、イヌにおいてエピネフリンの気管内投与には生理食塩水よりも蒸留水の方が吸収がよいことを報告している。これは浸透圧が低い蒸留水を用いることにより、吸収が速くなることを意味する。我々も溶解液に蒸留水を用いているが、組織傷害の有無などについても調べる必要がある。

薬力学的パラメーターの作用持続時間と回復時間は筋肉内投与群では静脈内投与群のそれぞれ8.5倍、6.6倍であった。用量反応曲線より求めた

ED₅₀, ED₉₅ は筋肉内投与群では静脈内投与群のそれぞれ 9 倍, 6.3 倍を示している。これらは筋肉から薬物が浸透する難しさを示している。しかし, Bioavailability が 1 であることは, 大量に貯蔵されたベクロニウムが時間をかけて, 血中に完全に吸収されることを意味している。したがって, 吸収を速やかにすることができれば, 投与量を少なくすることができ, すなわち ED₅₀, ED₉₅ も小さくなり, 作用持続時間, 回復時間も短縮することが可能であると考えられる。

同じ非脱分極性筋弛緩薬のラパクロニウム, ロクロニウムの筋肉内投与でその Bioavailability を調べた報告がある。Reynold らの報告¹⁴⁾¹⁵⁾ は, ラパクロニウムの筋肉内投与では 56% で, ロクロニウムでは 86% と, 我々の数値より低い値を示している。この理由として, 第一には筋肉内に投与された薬剤が血中に入る前に不活性化するのはないか, 第 2 には筋肉内に投与されたものが注射穿刺孔より体外に出てしまうのではないか, という二つの原因が考えられる。第一の原因は, 筋肉内に注入された薬剤が注射による内出血の微量の血液, 細胞外液によって不活性化される可能性があるが, これらはステロイド系非脱分極性筋弛緩薬であり, ベンジルイソキノリン系筋弛緩薬のアトラクリウムのようなコリンエステラーゼによる分解などはほとんどみられないためこの可能性は非常に少ないと考えられる。したがって, 主たる原因は人為的な第二の原因によるものと思われる。Reynold ら¹⁴⁾¹⁵⁾ は注射針が太い 21G を用いたために, 穿刺の際に皮膚外に一部が流失したのではないか, また体重当たりの投与量が多いので, 組織内の圧が高く穿刺孔より洩れるのではないかと述べている。我々の実験では 26G の細い針を用いている。また体重当たりの使用量は 0.05 ml/100 g と少量であった。流失の可能性は少ないと思われる。したがって, Bioavailability が約 1 であったと考えられる。

臨床では, 早く効いて, 早く回復する, すなわち調節性のよい薬効が望まれる。しかし筋肉内投与の研究が多い理由は, 筋肉内投与を行わねばならない, やむにやまれぬ事情が臨床の現場ではあるからである。気道確保のために気管内挿管を要することが多く, それには一刻も速い筋弛緩作用

が必要である。しかし, 静脈路確保が難しい状況がある。とくに小児麻酔, 救急の現場の領域が多い。短時間作用性である脱分極性筋弛緩薬のサクシニルコリンはこの目的のために最も研究された筋弛緩薬であるが, 悪性高熱の誘因になるなどからその使用を差し控えるようになった¹⁶⁾¹⁷⁾。そして, 海外ではミバクリウム¹⁸⁾, ロクロニウム, ラパクロニウムなど中間作用性, 短時間作用性の非脱分極性筋弛緩薬の筋肉内投与の研究が行われてきたが, これらの薬物は我が国では市販されておらず, 使用することができない。そこで, ラットを用いて, 現在本邦で最も一般的に使われている非脱分極性筋弛緩薬であるベクロニウムの筋肉内投与の薬力学と薬物動態学について静脈投与と比較検討した。Bioavailability は 1 ではあるが, 筋肉内投与では遅い作用発現時間, 長い回復時間が示された。

VI. 結 語

非脱分極性筋弛緩薬であるベクロニウムの静脈内投与と筋肉内投与の薬力学, 薬物動態学について比較検討を行った。

1) 筋肉内投与の 50% 有効量は静脈投与の約 9 倍, 95% 有効量は約 6 倍であった。作用発現時間は約 10 倍で, 作用持続時間は約 8.5 倍であった。

2) 筋肉内投与における最高血中濃度到達時間は 13.9 分であった。

3) 筋肉内投与では作用発現時間が遅く, 回復時間が長い。これらを改善する方法ならびに組織傷害の有無を追及することが今後の課題である。

稿を終えるにあたり, 直接のご指導を賜りました恩師天木嘉清教授に深甚なる謝意を表します。

文 献

- 1) Paanakker JE, Vandelaar GLM. Determination of Org NC 45 (a myoneural blocking agent) in human plasma using high-performance normal-phase liquid chromatography. J Chromatography 1980; 183: 459-66.
- 2) Zener JC, Kerber RE, Spivack AP, Harrison DC. Blood Lidocaine levels and kinetics following high-dose intramuscular administra-

- tion. *Circulation* 1973; 47: 984-8.
- 3) Evans EF, Proctor JD, Fratkin M, Velandia J, Wasserman AJ. Differences in blood flow to human muscle groups as a possible determinant of drug absorption. *Clin Pharmacol Ther* 1973; 14: 134-5.
 - 4) 能塚隆之, 古澤元之助, 宮崎弘和, 中山友博, 友田博次, 瀬尾洋介 ほか. ネチルミオマイシン筋注射時の吸収・排泄に及ぼす注射部位筋マッサージの影響. *日化療会誌* 1988; 36: 125.
 - 5) Schuh FT. The neuromuscular blocking action of suxamethonium following intravenous and intramuscular administration. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1982; 20: 399-403.
 - 6) Liu LMP, Decook TH, Goudsouzian NG, Ryan JF, Liu PL. Dose response to intramuscular succinylcholine in children. *Anesthesiology* 1981; 55: 599-602.
 - 7) Sutherland GA, Bevan JC, Bevan DR. Neuromuscular blockade in infants following intramuscular succinylcholine in two or five per cent concentration. *Can Anaesth Soc J* 1983; 30: 342-6.
 - 8) Reynolds LM, Infosino A, Brown R, Hsu J, Fisher DM. Intramuscular rapacuronium in infants and children. *Anesthesiology* 1999; 91: 1285-92.
 - 9) Denman WT, Kaplan RF, Goudsouzian NG, Uejima T, Barcelona SL, Cote CJ, et al. Intramuscular rapacuronium in infants and children. *Anesthesiology* 2001; 94: 3-7.
 - 10) Reynolds LM, Lau M, Brown R, Luks A, Fisher DM. Intramuscular rocuronium in infants and children. *Anesthesiology* 1996; 85: 231-9.
 - 11) Kaplan RF, Uejima T, Lobel G, Goudsouzian N, Ginsberg B, Hannallah R, et al. Intramuscular rocuronium in infants and children. *Anesthesiology* 1999; 91: 633-8.
 - 12) Ginsberg B, Glass PS, Quill T, Shafron D, Ossey KD. Onset and duration of neuromuscular blockade following high-dose vecuronium administration. *Anesthesiology* 1989; 71: 201-5.
 - 13) Naganobu K, Hasebe Y, Uchiyama Y, Hagio M, Ogawa H. A comparison of distilled water and normal saline as diluents for endobronchial administration of epinephrine in the dog. *Anesth Analg* 2000; 91: 317-21.
 - 14) Reynolds LM, Infosino A, Brown R, Hsu J, Fisher DM. Pharmacokinetics of rapacuronium in infants and children with intravenous and intramuscular administration. *Anesthesiology* 2000; 92: 376-86.
 - 15) Reynolds LM, Lau M, Brown R, Luks A, Sarma M, Fisher D. M. Bioavailability of intramuscular rocuronium in infants and children. *Anesthesiology* 1997; 87: 1096-105.
 - 16) Rosenberg H, Gronert GA. Intractable cardiac arrest in children given succinylcholine. *Anesthesiology* 1992; 77: 1054.
 - 17) Goudsouzian NG. Recent changes in the package insert for succinylcholine chloride: should this drug be contraindicated for routine use in children and adolescents? *Anesth Analg* 1995; 80: 207-8.
 - 18) Cauldwell CB, Lau M, Fisher DM. Is intramuscular mivacurium an alternative to intramuscular succinylcholine? *Anesthesiology* 1994; 80: 320-5.