

【退任記念講義】

## 矢毒（クラーレ）のアマゾンより手術室への遥かなる旅

天 木 嘉 清

東京慈恵会医科大学麻酔科学講座

### THE LONG JOURNEY OF CURARE FROM THE AMAZON TO THE OPERATING ROOM

Yoshikiyo AMAKI

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

For hundreds of years the neuromuscular blocking agent curare has been produced for use as an arrow poison from the bark of a tree, *Chondodendro tomentosum*, in the Amazon and Orinoco river basins of South America. Muscle relaxants based on curare are essential drugs in general anesthesia. Curare was introduced to Europe by botanists and explorers in the 18th century. Soon after curare was initially marketed as neuromuscular blocking agent, complications, such as postoperative respiratory depression, were reported. These serious complications developed because of unpurified curare or a lack of knowledge of artificial ventilation. In 1942 Griffith successfully used curare as a neuromuscular blocking agent during appendectomy. Since then a new technique, inhalation anesthesia with curare, has become popular.

Why did curare become so popular as an arrow poison among aboriginal tribes over several hundred years?

1. Easy to obtain

*Chondodendro tomentosum* is abundant along the Amazon and Orinoco rivers.

2. Poisoned meat

Curare in consumed meat is digested by strongly acidic gastric juice. Most curare becomes ionized and cannot be absorbed by the gastric mucosa. Therefore, meat from animals killed with curare can be safely eaten.

3. Respiratory-sparing effect

Sensitivity to curare differs between respiratory muscles and limb muscles. The limb muscles of animals shot with curare-tipped arrows are paralyzed, but the respiratory muscles remain active so that the animal's flesh stays fresh until death. This phenomenon provides important advantages for clinical anesthesia. For example, the respiratory muscles recover more quickly than limb muscles from neuromuscular blockade induced by curare. Rapid recovery from neuromuscular blockade is extremely important for protection against postoperative respiratory depression.

Patients in the 21st century have benefited from the ancient discovery of curare, developed hundreds of years ago as an arrow poison.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2004 ; 119 : 221-8)

Key words : curare, neuromuscular blocking agent, arrow poison, respiratory sparing effect

## I. はじめに

最終講義として、私の life work 筋弛緩薬の話を選んでみました。さて、このトレース (Fig. 1) は筋弛緩薬投与後の、手術患者の拇指内転筋の mechanical twitch を記録したものです。

神経筋接合部に血流によって筋弛緩薬が付着し、徐々にブロックが形成された後、付着した筋弛緩薬がリセプタより離脱してブロックが回復していく過程が見事にしめされ、一幅の絵をみるように美しく感動しました。この感動が私を何十年にわたって筋弛緩薬の研究にかりたてたのです。

この薬がニュースとなるのは、安楽死の道具に用いられるとか、殺人の凶器に用いられたとかあまり良い話題ではありません。しかし我々麻酔をかける者にとっては欠くべからざる武器であります。

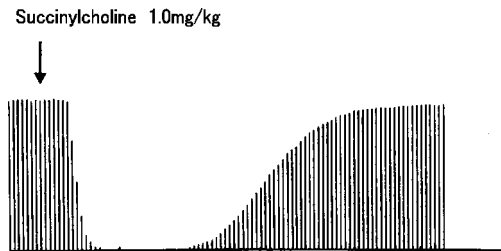


Fig. 1.

## II. 麻酔の歴史

筋弛緩薬の話をする前に、麻酔の歴史に触れねばなりません。この絵は 1828 年英国で催眠術のもと乳癌の手術が行われたのを示しています (Fig. 2)。この当時、催眠術が麻酔に用いられていました<sup>1)</sup>。現代の医学の知識から考えると、想像を絶することが行われ催眠術麻酔の手術は惨めな結果の連続でした。日本では華岡青州が 1804 年に有毒性の朝鮮朝顔を主成分とした全身麻酔を行っています<sup>2)</sup>、現代ではとても用いられない薬で、どれも良い結果が得られませんでした。

近代麻酔のスタートとなったのはエーテル麻酔です。この絵は 1846 年 11 月 10 日、Massachusetts General Hospital のイーサードームで行われた初めての全身麻酔の様子を描いたものです



Fig. 2. In 1828, 64-year-old Madame Plantin felt no pain after being mesmerized for a procedure to remove her right breast. Although the operation was considered a success, she died soon after.



Fig. 3. 1846, 11, 10 MGH Ether doom

(Fig. 3)。これ以前の手術では麻酔としてアルコールが用いられたり、Mesmerism (催眠術) が用いられられました。画面左側のマスクを手にしているのが Morton、患者は 20 歳、顎下部腫瘍摘出術、画面右側にメスを持っているのが外科医 J.C. Warren です。この時 Morton から有名な “Sir, your patient is waiting for you.” が述べられ、執刀が促されています。この有名な公開講義の後、半年間にエーテルに関する論文がランセットになんと 100 以上発表された<sup>3)</sup> ことから分かるように、エーテル登場は外科手術の扉を開きました。

なぜエーテルは良い麻酔薬であったか。なぜ現代では用いられないか。

19世紀の末までは、エーテルは理想的な麻酔薬でありました。意識消失、鎮痛効果、筋弛緩薬、反射の抑制作用など全身麻酔薬として備えていなければならない数々の薬理効果を、エーテルは一剤のなかに有していました。しかし臨床的にみるとエーテルに欠点が出てきました。その1つは引火性と思われそうですが、実は最大の欠点は調節性がなかったことです。調節性とは血中濃度を自由に変わらされること、これによって導入、覚醒がコントロールできます。これは非常に重要な麻酔薬の条件です。エーテル麻酔ではこれができなかったのです。20世紀後半になってからは、一剤の吸入麻酔薬のみで麻酔を深くするのではなく、多くの麻酔補助薬、鎮痛薬、筋弛緩薬などの組み合わせでつくる、調節性のある麻酔法が確立しました。

### III. 筋弛緩薬の手術への導入

筋弛緩薬も、この時点で麻酔補助薬として登場しました。南米のアマゾンから入手したクラレーが1936年Griffithによってはじめて臨床麻酔に用いられたのです<sup>4)</sup>。弛緩薬が手術室に入ってきました。その当時、呼吸を停止させて人工呼吸筋下で麻酔を行うことには非常に勇気がいったのです。初期のころ、製薬会社が作るクラレーは純度が完全ではなく、1ml当たりの含有量が0.15～3.3mgと幅があり、また人工換気の知識などもな

く、多くの患者が術後、呼吸不全で亡くなっています。多くの人々の犠牲によってクラレーが実用化されています。

骨格と骨格にまたがる我々の筋肉は緊張を保っています。麻酔がない状態では手術による筋肉の切断刺激、痛みなどの刺激によって極度の緊張が生じます。開腹手術では腹筋の緊張のため腹腔内圧が上がり、腸管が出てくる状態が生じ、手術がやりづらくなる状況が生じます。筋弛緩薬を用いるなら、筋肉は、搗き立ての餅のような柔らかい状態になります。この状態を作り、全身麻酔が進行します。

### IV. クラレーはどこで生まれたのか

クラレーは化学構造式では、2つ4級アンモニウムを有するアルカロイドです。2つの4級アンモニウムがリセプタにくい込むのです。この構造式が決定し、合成されるまでに長い年月がかかりました。

クラレーの原料は南米に自生する、つる性のコンドデンドロン・トメントースム（マバクレツル）とよばれる大きな灌木の樹皮から取ったものです（Fig. 4）<sup>5)</sup>。クラレーは幹、樹皮が含有されています。

南米のオリノコ川流域で生活している原住民ヤノミ族の人々が、現在でもコンドデンドロン・トメントースムの樹木より樹皮を採取し（Fig. 5）、抽出し煮つめて、矢毒を作成しています。樹皮より



Fig. 4. *Chondodendro tomentosum*



Fig. 5.

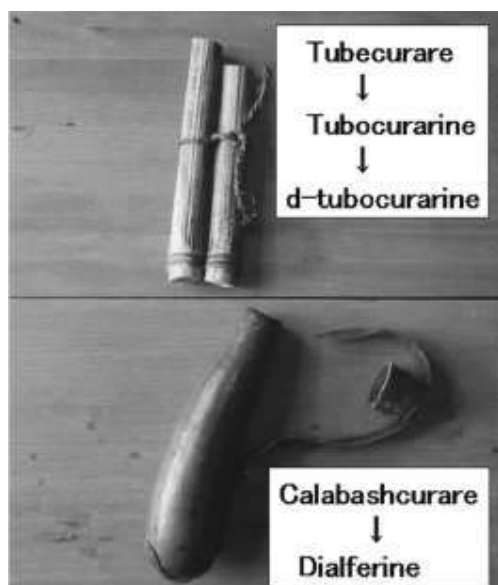


Fig. 6.

作ったクラレーを何層にも塗って作ります。不純物が多く、力価も低いので何層にも塗ります。

狩猟にはこの矢毒を用いてきましたが、スペイン人、いろいろの薬の原料を求めて南米の密林に入ってきた白人が、音もなく飛んでくる毒矢に恐れ慄いたとの記録もあります。

この広い領域で採取されたクラレーは、種族によって異なった貯蔵容器が使われ、それによって名まえが異なります。Tubocurarineとは貯蔵容器であったtube（竹筒）が語源です（Fig. 6）。

#### V. なぜこの矢毒クラレーを何千年にもわたり多くの人たちが用いたのか

この疑問の解決は困難ですが、私の独断と偏見を交えて推論してみたいと思います。

第一の理由は安価に、身近の環境下で入手できる。ギアナ、ベネゼラ、コロンビア、ブラジル、ペルーなどの国にこの灌木は多く自生しています。とくに、アマゾン、オリノコ川の流域に多くみられます。この地図はクラレーが矢毒として用いられた分布図です（Fig. 7）。日本の国土の数倍もある広い領域で何千年の昔から現代までにわたり、クラレーが毒矢として用いられています。現代のような伝達手段がない時代に、いろいろの種族がなぜこの樹木から矢毒を得たのか不思議です。

第二の理由は矢毒で殺傷した動物を経口摂取しても、安全である。この理由は胃内の強酸性下では、ほとんどのクラレーは解離型になり、胃壁、脳血液関門を通過しません。それに対してアイヌが用いた矢毒、ぶっし、鳥かぶとでは、矢毒で射止められた動物の経口摂取で多くの人々が中毒を起こしています。アフリカの原住民は、ストリキキニーネの類を矢毒として用いた時には矢の周囲の肉を取り除いたともいわれています。これは余談になりますが、草食動物では経口摂取でクラレーは毒性を発揮します。草食動物の胃液のphは7.0前後であり、胃内ではクラレーはイオン化が起こらず、非解離型になり、吸収されると思われます。



Fig. 7.

この灌木は草食動物より身を守るために、樹皮の中にクラールを含有させたのではないのでしょうか。

第三の理由として、獲物の肉の新鮮さが保たれたのでないかと推論されます。筋弛緩薬には骨格筋に一樣に効くのではなく、四肢筋には良く効くが呼吸筋には抵抗性があります。これが respira-

tory sparing effect と呼ばれる現象です<sup>6)</sup>。そのためクラールで仕留められた動物も、四肢は動かないが弱い呼吸は最後まで残存しているのではないのでしょうか。突飛な理由と思われませんが、この点が私の研究テーマと不思議と共通点があったのです。

VI. Respiratory sparing effect とは何か

呼吸筋が四肢筋に比べて筋弛緩薬に対する感受性が低いことを意味します。ラットを用いてこの現象を証明しました。呼吸筋として diaphragm,

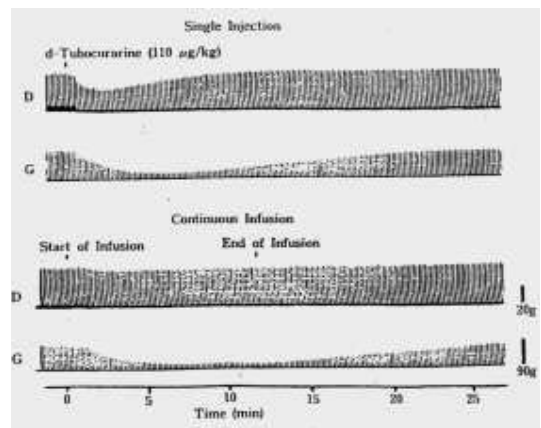


Fig. 8.

Table 1. Neuromuscular blocking effects of muscle relaxants in slow intravenous infusion rats.

Blocking Agent (No. of Cases)	Neuromuscular Block (%) <sup>1)</sup>		Time to Recovery (sec) <sup>2)</sup>		Ratios of the Block (G/D) <sup>3)</sup>	
	G*	D*	G*	D*	Group 1	Group 2
d-Tubocurarine (4)	77.6±1.4	15.6±3.9 <sup>6)</sup>	1,350.0± 95.7	295.0± 71.4 <sup>6)</sup>	1.4	5.0
Pancuronium (4)	75.8±1.9	11.0±3.9 <sup>5)</sup>	1,650.0±206.2	545.0±192.4 <sup>5)</sup>	1.4	6.9
Gallamine (4)	77.6±2.6	11.4±5.1 <sup>5)</sup>	1,233.0±322.6	332.0±133.4 <sup>4)</sup>	2.2	6.8
Alcuronium (4)	77.3±1.6	8.7±4.7 <sup>6)</sup>	998.0±107.2	201.0±156.7 <sup>4)</sup>	1.1	8.9
Toxiferine (4)	78.3±3.3	15.6±5.6 <sup>5)</sup>	3,375.0±671.3	1,125.0±427.0 <sup>4)</sup>	1.9	5.0
Succinylcholine (4)	76.0±0.9	11.6±6.5 <sup>6)</sup>	626.0± 25.0	220.5± 52.4 <sup>5)</sup>	1.1	6.6
Decamethonium (4)	78.5±0.9	23.2±6.5 <sup>5)</sup>	1,956.0±223.74	1,020.0±167.9 <sup>5)</sup>	1.1	3.4

<sup>1)</sup> Mean±SEM, <sup>2)</sup> from end of infusion, <sup>3)</sup> The % block obtained in G divided by % block obtained in D

<sup>4)</sup> p<0.05, <sup>5)</sup> p<0.01, <sup>6)</sup> p<0.001

G\*, gastrocnemius muscle D\*, diaphragm muscle

四肢筋として gastrocnemius より筋弛緩薬によるブロックの同時記録を行いました (Fig. 8)<sup>6)</sup>。

上段は diaphragm, 下段は gastrocnemius の mechanical twitch responses の筋弛緩薬投与後の変化を示しています。上段の Diaphragm のクラールによる抑制に比べ、下段の gastrocnemius ではその抑制が顕著であるのが示されています。この現象は連続投与の時に顕著に表されています。

Table 1 はクラール以外の多くの筋弛緩薬について respiratory sparing effect を調べた結果です<sup>6)</sup>。ここに示されているように 3.4 より 8.9 倍も四肢筋は呼吸筋に比べて、筋弛緩薬の感受性が高い結果が示されています。

## VII. Sparing effect は何故生じるのか

我々の体には毒物から呼吸を守る機構が備わっているのだろうかとか疑問が生じます。

### 1. 血流の問題

呼吸筋は血流が四肢筋に比して豊富であり、リセプタに付着した筋弛緩薬は直ちに wash out されるため、ブロックの程度、回復も早いことが予想されます。しかし持続投与で血中濃度を一定にしても、感受性の差が大きくてしています。血流の違いからのみでは説明できません。筋本来の性質からくるものではないでしょうか。

### 2. 赤筋と白筋

四肢筋のなかにも赤筋と白筋が混じっており、筋肉の種類では説明が難しいのです。

### 3. リセプタの数の違い

通常神経筋接合部はどんなに長い筋肉でも 1 繊維に一個です。しかし、呼吸筋、呼吸補助筋にはあてはまりません。上肋間筋の筋繊維には、一本の筋繊維に 2 つのリセプタが存在しているのが観察されています。

喉頭筋では一本の筋繊維に 3 から 4 個の end-plate が存在することが示されています (Fig. 9)<sup>7)</sup>。リセプタの数が增加するのは病的な状態として、廃用性萎縮筋, denervation の筋がリセプタの upregulation として数が増え、筋弛緩薬に対する感受性が低下することが報告されています。

クラールに対するこのスライドは単位面積あたりのアセチルコリン数とブロック持続時間の関係

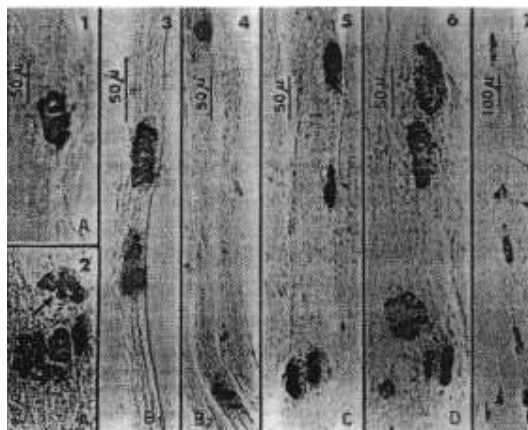


Fig. 9. Laryngeal muscles in man  
3: Muscle fibre with 2 motor end-plates  
5: Muscle fibre with 3 motor end-plates  
6: Muscle fibre with 4 motor end-plates

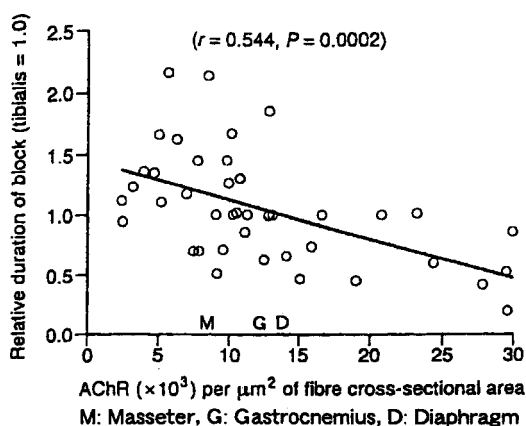


Fig. 10.

を示しています。単位面積あたりのリセプタ数が増加するにつれて筋弛緩薬のブロック時間の延長が見られています (Fig. 10)<sup>8)</sup>。

## VIII. なぜリセプタ数と感受性は反比例するか

なぜ、リセプタ数が増加すると筋弛緩薬に対する感受性が低下するのだろうか。筋弛緩薬はアセチルコリンリセプタの 2 つの  $\alpha$  ユニットに結合して薬理効果をだします。アセチルコリンリセプタの多い筋では 1 つ当りの筋弛緩薬の濃度はリセプタの少ない筋に比べて低下し、ブロック効果は弱くなります。

## IX. Respiratory sparing effect 臨床的な意味

四肢筋が関与する手術，整形外科などの比べ上部肋間筋，横隔膜の関与する上腹部手術ではより多くの筋弛緩薬を必要とします。しかし，我々の生命に必要な呼吸筋は一番速く回復してくれます。これにより，適量筋弛緩薬を用いるなら，術後の呼吸抑制も少なくすむ利点も生まれます。

ここまでの説明でお分かりのように，クラールの矢毒で殺傷された獲物はこの sparing effect で四肢筋は麻痺しているも呼吸は残存していたのではないかと，現代風，現地鮮魚直送の状態とも想像されます。

## X. 結 語

今日のテーマは筋弛緩薬の研究ではいくつかあるテーマの1つにすぎませんが，このテーマを選んだ理由はクラールの矢毒としての特性と薬理学的作用の結びつきの興味，もう1つは太古の昔から人間の知恵が現代まで続いているロマンです。

私が言いたかったのは，第一には太古の昔から文明は延々と続いている。我々はその mile stone，一里塚を通過しているのにすぎない。次なる mile stone に進まねばならない。

第二には医学の進歩の陰には多くの人たちの犠牲がありました。第三には大学は知識，情報の宝

の宝庫です。臨床で研究をしている諸先生方は基礎教室，医学情報センター，総合医学医学研究室，ME 研究室など大いに利用して研究の疑問点を解明してください。第四には退任とは若い人に機会を与える時です。大きな木が倒れる，それによって光が当たらなかった若木に光が当たり，成長が始まります。退任とはまさに若木に光を与える機会です。この光をばねに若い諸先生方は大いに成長してください。

私は進学課程の第一期生であります。この写真は，1960年慈恵に初めて進学課程が樋口学長，中尾分校長のもと創設されたその時の入学式の写真です (Fig. 11)<sup>9)</sup>。慈恵に入学してから今日まで43年の長きになりました。進学課程，学部の諸先生方より多くの教養を受け感謝しています。

麻酔科を専攻したのち，私が影響を受けた先生の現名誉教授小林建一教授，NY Montefiore Hospital の Prof. Francis Foldes，University of Massachusetts Medical Center の Prof. Barbara Waud の諸先生に感謝します。

最後になりましたが，現役の麻酔科の諸先生方，退局された諸先生方，研究補助員の方々，研究生の諸君，海外からの留学生の諸君，皆んなの力でなんとか最終講義が持てたのだと心から感謝しています。長い間有難うございました。



Fig. 11.

## 文 献

- 1) Bernheim H. Suggestive therapeutics: a treatise on the nature and uses of hypnotism. Translation of second and revised French edition by Herter CA. Westport, CT: Associated Booksellers; 1957.
- 2) 上山英明. 華岡青洲先生その業績とひととなり. 那賀町: 医聖・華岡青洲顕彰会; 1999. p. 18.
- 3) Winter A. Mesmerized: powers of mind in Victorian Britain. Chicago: University of Chicago Press; 1988. p. 181.
- 4) Griffith HR, Johnson GE. The use of curare in general anesthesia. *Anesthesiology* 1942; 3: 418-20.
- 5) 石川元助. 毒矢の文化. 東京: 紀伊国屋書店; 1994. p. 185.
- 6) 天木嘉清. ラットの横隔膜筋と腓腹筋に対する各種筋弛緩薬の感受性の差異. *麻酔* 1984; 33: 120-4.
- 7) Ross G, Cortesina G. Morphological study of the laryngeal muscles in man. *Acta Otolaryngol* 1965; 59: 575-89.
- 8) Ibebunjo C, Srikant CB, Donati F. Morphological correlates of the differential responses of muscles to vecuronium. *Br J Anaesth* 1999; 83: 284-91.
- 9) 東京慈恵会医科大学進学課程三十年誌. 東京: 東京慈恵会医科大学発行; 1990. p. 94.