

薬理学実習

(8)局所麻酔薬

(9)骨格筋に作用する薬物(その1)

(10)骨格筋に作用する薬物(その2)

2023.6.14

(8)局所麻醉薬

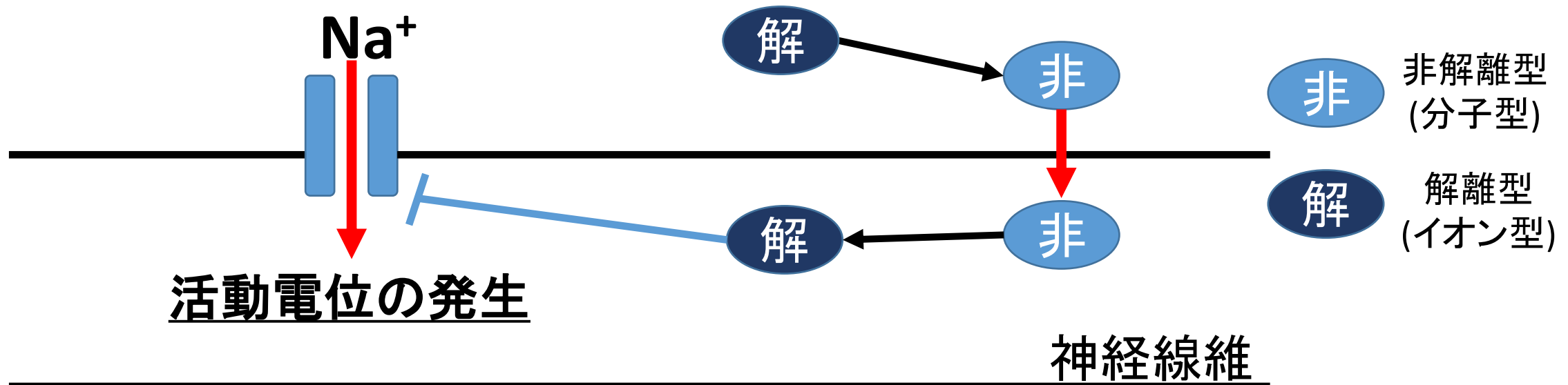
実習書p23

局所麻酔薬

局所の神経に作用して刺激伝導を可逆的に遮断し、
知覚を選択的に麻痺させる薬(痛覚→温度感覚→触覚→深部感覚)

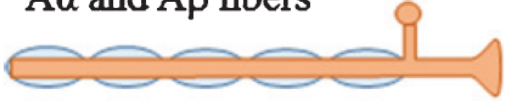


(作用機序)

**神経線維の Na^+ チャネルに細胞内から結合し遮断→活動電位の抑制
→神経伝達の遮断**



局所麻酔の効きやすさ

- 神経の太さ・・・細い>太い
- 神経の種類・・・無髄>有髄
- 神経活動の状態・・・活動中>休止中
- 体液のpH・・・アルカリ性>酸性

Aα and Aβ fibers		<u>Diameter:</u> Aα) 12-20 μm Aβ) 6-12 μm	<u>Velocity:</u> 72-120 m/s 36-72 m/s	<u>Characteristics</u> Myelinated Large fiber Proprioception, light touch	<u>Thermal threshold</u> None
Aδ fiber		<u>Diameter:</u> 1-6 μm	<u>Velocity:</u> 4-36 m/s	Lightly myelinated Medium fiber Nociception (mechanical, thermal, chemical)	~ 53 °C AMH I ~ 43 °C AMH II
C fiber		<u>Diameter:</u> 0.2-1.5 μm	<u>Velocity:</u> 0.4-2.8 m/s	Unmyelinated Small fiber Innocuous temperature, itch Nociception (mechanical, thermal, chemical)	~ 43 °C

局所麻酔薬の適用方法

- 表面麻酔：粘膜、角膜、創傷面などに塗布
- 浸潤麻酔：注射で局所組織に浸潤
- 伝達麻酔：神経幹周囲に注射し、末梢側を麻痺
- 腰椎麻酔(脊髄麻酔)：クモ膜下腔に注射し、脊髄神経根を遮断
- 硬膜外麻酔：脊椎硬膜外に注射し、脊髄神経根を遮断。特定の範囲(胸部、腰部、仙骨麻酔)の麻痺

・・・教科書p87 図5-18参照

リドカイン

(分類)

局所麻酔薬

(作用機序)

電位依存性Na⁺チャネル遮断

(応用)

表面麻酔(今回は角膜に点眼)、浸潤麻酔、伝達麻酔、腰椎麻酔(脊髄麻酔)、硬膜外麻酔

アドレナリン(局所で血管収縮)と併用することにより持続時間が延長

抗不整脈薬(Vaughan-Williams分類における第Ib群): 心室性不整脈を抑制

抗不整脈薬 の分類

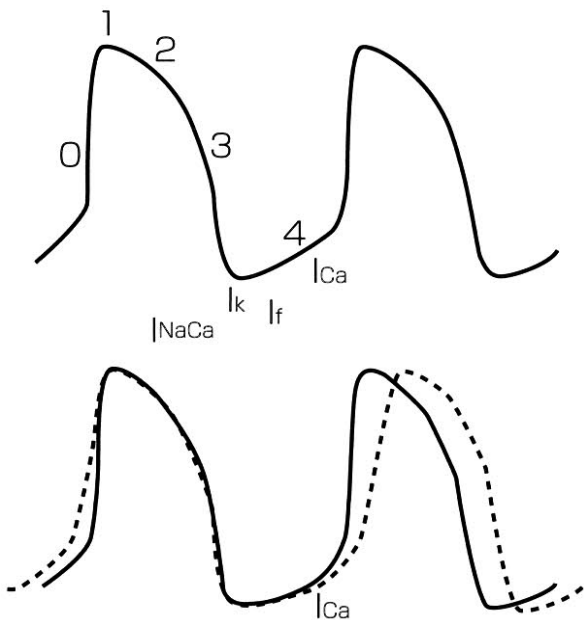


図 1. 結節細胞の活動電位と Ca^{2+} チャンネル遮断薬の影響 (点線)

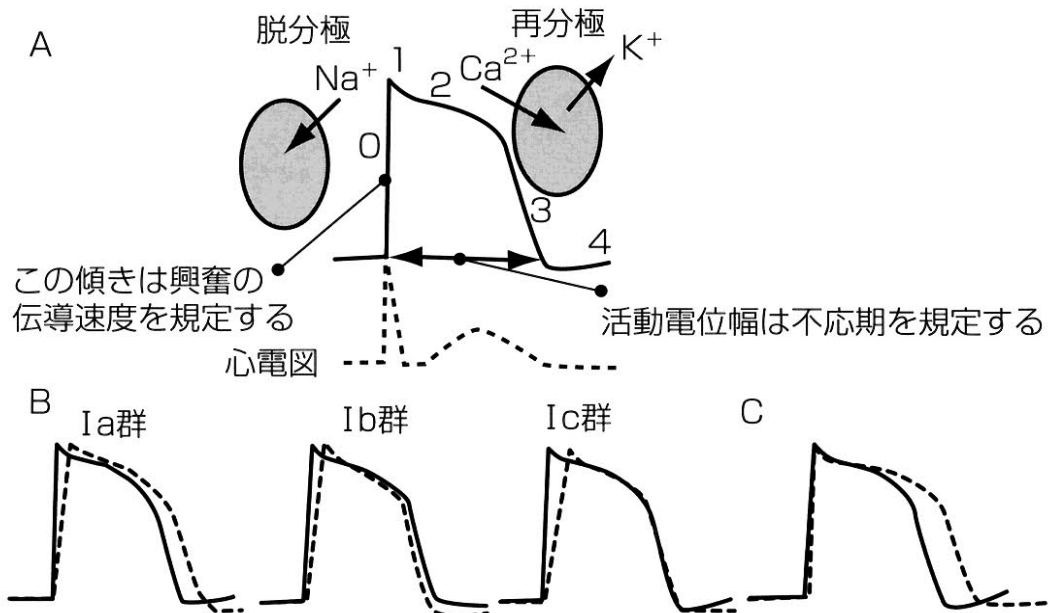


図 2. 心室筋の活動電位 (A) と Na^+ チャンネル遮断薬 (B) および K^+ チャンネル遮断薬 (C) の影響 (点線)

表 1. Vaughan Williams 分類

分類		作用		抗不整脈薬
I 群	I a	Na^+ チャンネル抑制	活動電位幅延長	キニジン, プロカインアミド, ジソピラミド, ピルメノール, シベンゾリン, アジマリン
	I b		活動電位幅短縮	リドカイン, メキシレチン, アプリンジン
	I c		活動電位幅不変	フレカイニド, プロパフェノン, ピルジカイニド
II 群		β 受容体遮断		プロプラノロール, ナドロール, ピンドロール, アセブトロール, メトプロロール, カルベジロール, ビソプロロールなど
III 群		活動電位幅延長 (K^+ チャンネル抑制)		アミオダロン, ソタロール, ニフェカラン
IV 群		Ca^{2+} チャンネル抑制		ベラパミル, ジルチアゼム, ベプリジル

(特徴)

化学構造：**アミド型**であり肝臓で代謝

・・・作用持続時間は**エステル型**のプロカイン(血中エステラーゼで分解)よりも長い

弱塩基性薬物であり、pKaはリドカイン:7.8、プロカイン:8.9

非解離型(体液のpHに近い程)の方が細胞内に浸入しやすく速効性

$\text{pH} - \text{pKa} = \log \frac{\text{非解離型}}{\text{解離型}}$

吸収部位のpHを7.4とすると

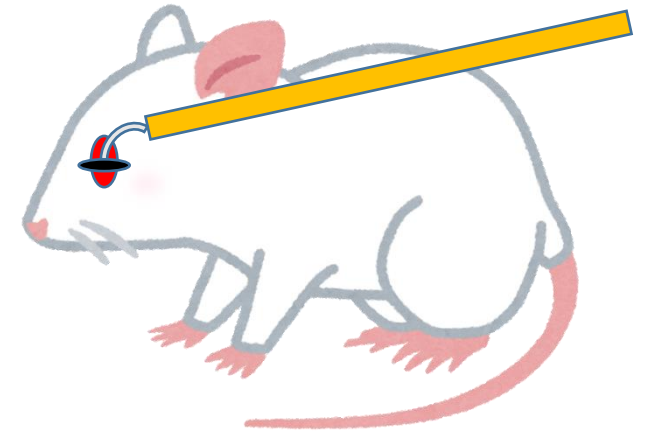
リドカイン: $7.4 - 7.8 = -0.4$

非解離型/解離型 $\doteq 0.4 \cdots \text{約} 1 : 2.5$

プロカイン: $7.4 - 8.9 = -1.5$

非解離型/解離型 $\doteq 0.03 \cdots \text{約} 1 : 33$

・・・炎症部位ではpHが下がり解離型が増える



本日の実習

- 班毎→**テーブル毎**の実習とします
- ラットは各テーブル1匹ずつ
- 全14テーブルの結果(発現時間と持続時間)を黒板に記入
- WebClassにアップロードした結果から、全テーブルの結果の平均値をとってレポートにする。

(9) 骨格筋に作用する薬物(その1)

クロード・ベルナールの実験

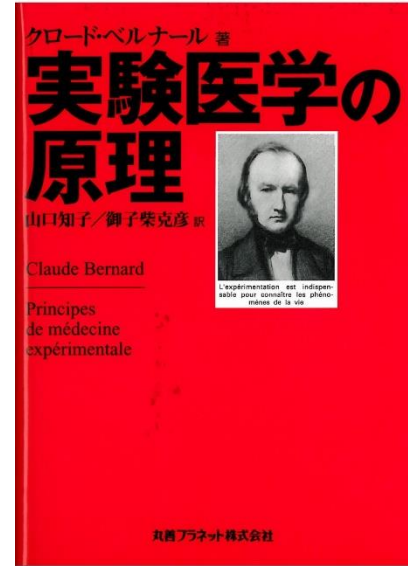
実習書p24-25



クロード・ベルナール (Claude Bernard)

クロード・ベルナールの実験

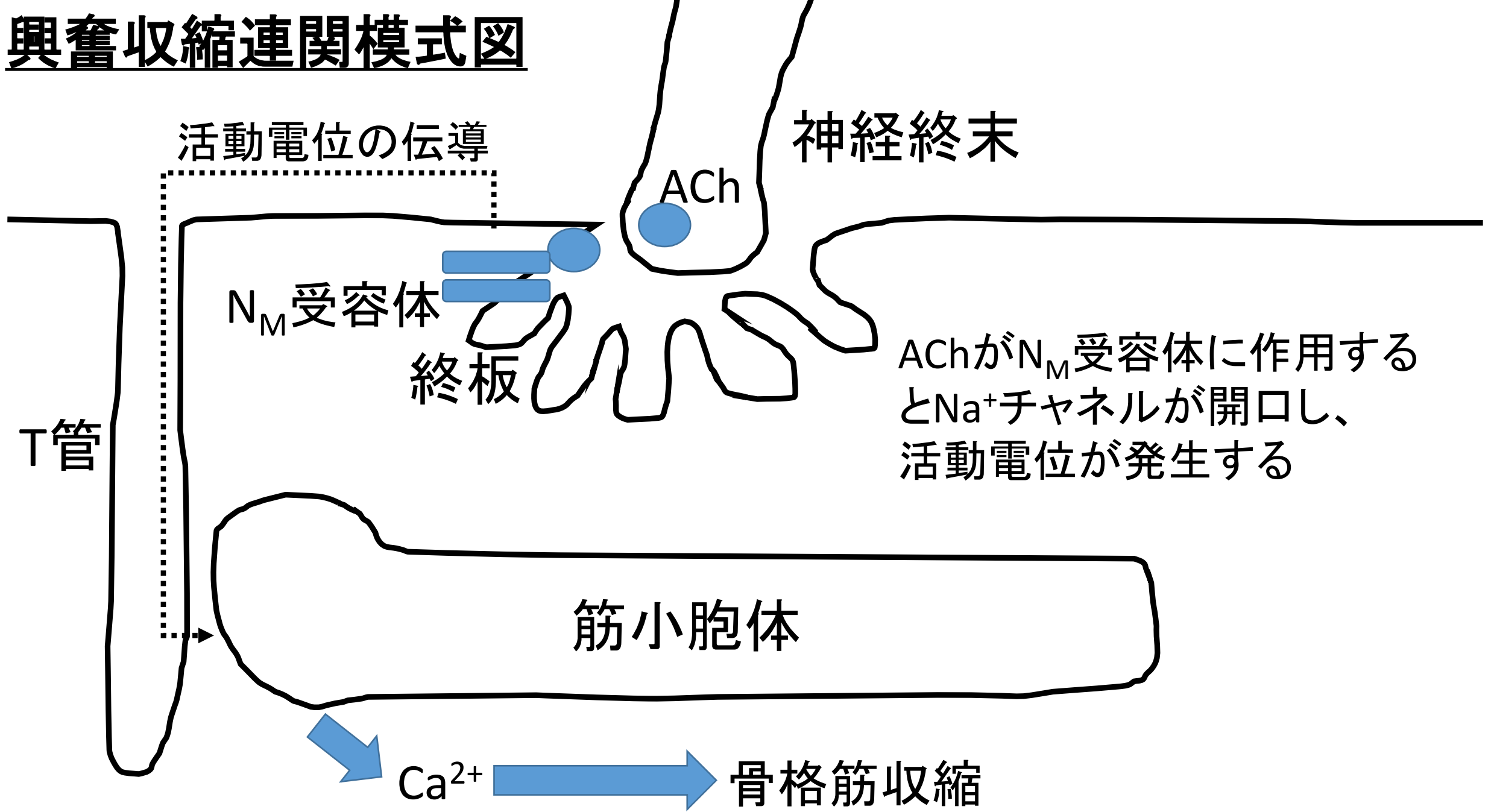
- 1856年にフランスの医師・生理学者であるクロード・ベルナールが行った実験
- d-ツボクラリン(クラーレ)の作用点が神経-筋接合部であることをカエルを用いた実験で証明した。



骨格筋の収縮(興奮収縮連関)

- 運動神経終末からのACh放出→終板(骨格筋)のニコチン N_M 受容体に結合→ Na^+ チャネル開口→活動電位の発生→T管を介した刺激伝導による筋小胞体からの Ca^{2+} 放出→筋収縮

興奮収縮連関模式図



使用薬物

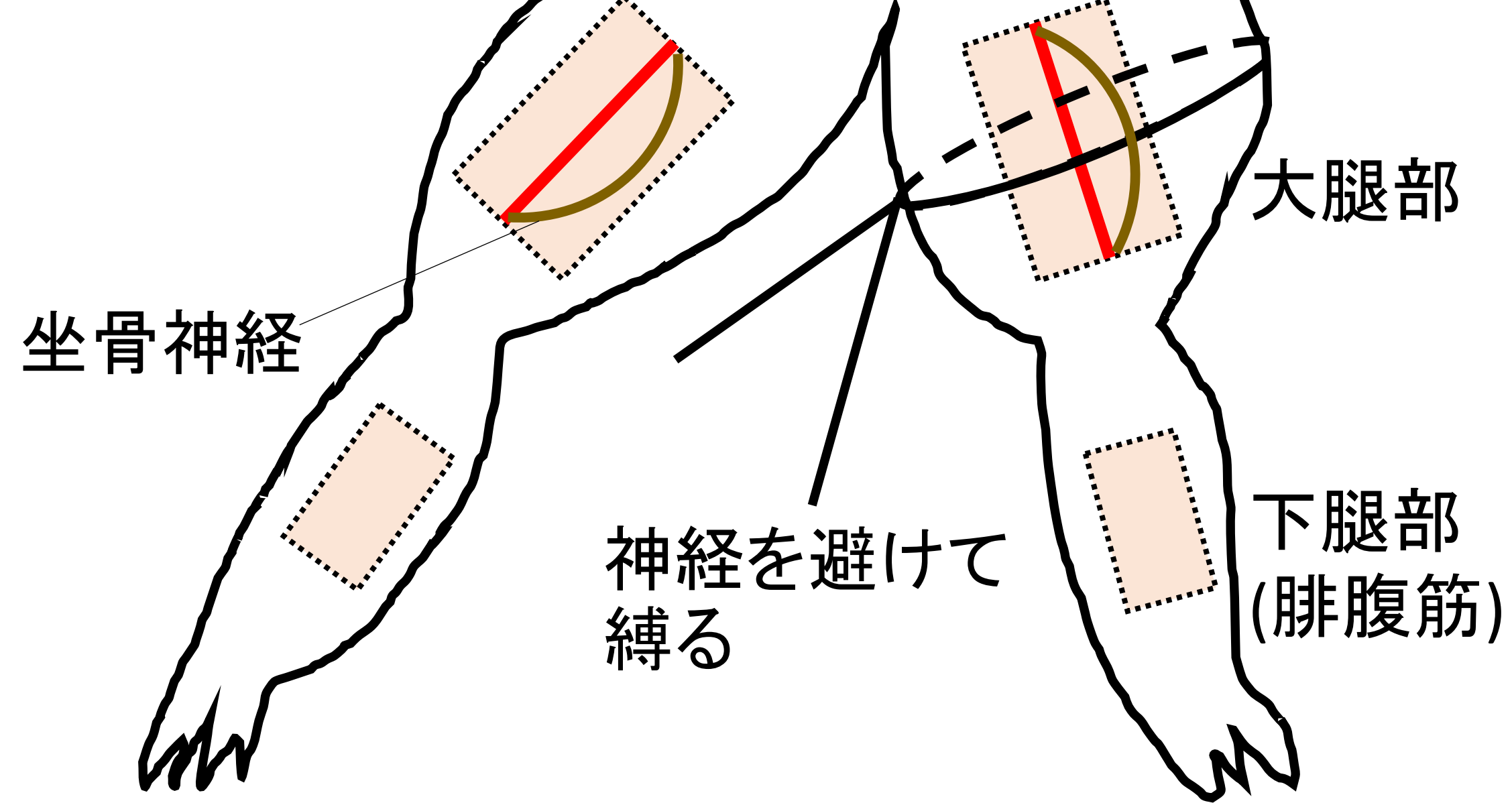
• d-ツボクラリン

(分類)筋弛緩薬(競合性神経筋接合部遮断薬)

(作用機序)運動神経と骨格筋の接合部(終板)でAChを受容するニコチンN_M受容体においてAChと競合拮抗することにより筋収縮を抑制する。

(応用)筋弛緩作用により外科手術を容易にする。

(フィゾスチグミンやネオスチグミンなどの)コリンエステラーゼ阻害薬(AChを増やすこと)により作用が解除される。



クロード・ベルナールの実験標本作製法

カエルの注射法

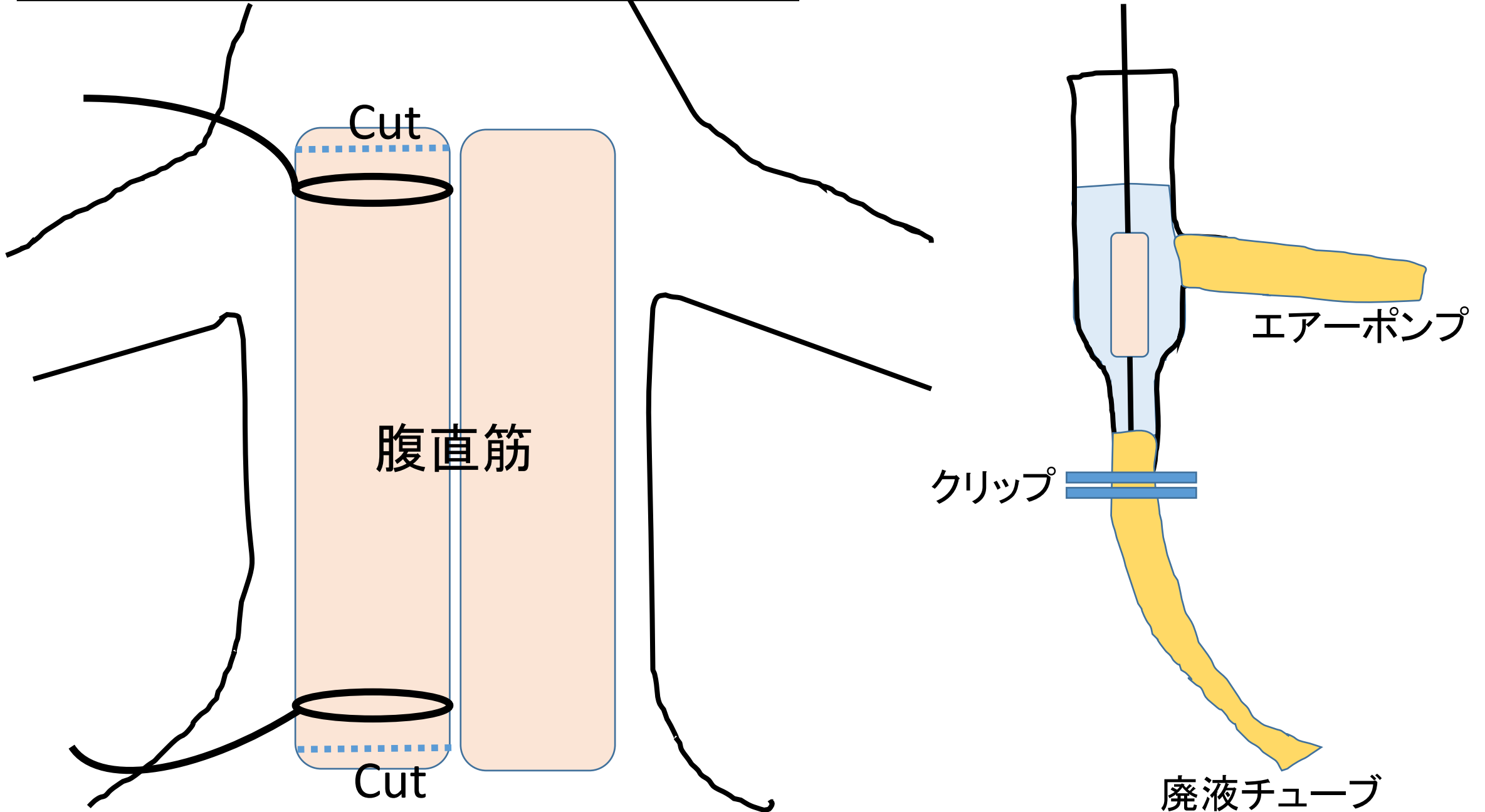


(10)骨格筋に作用する薬物(その2)

腹直筋を用いた実験(ex vivo)

実習書p25-26

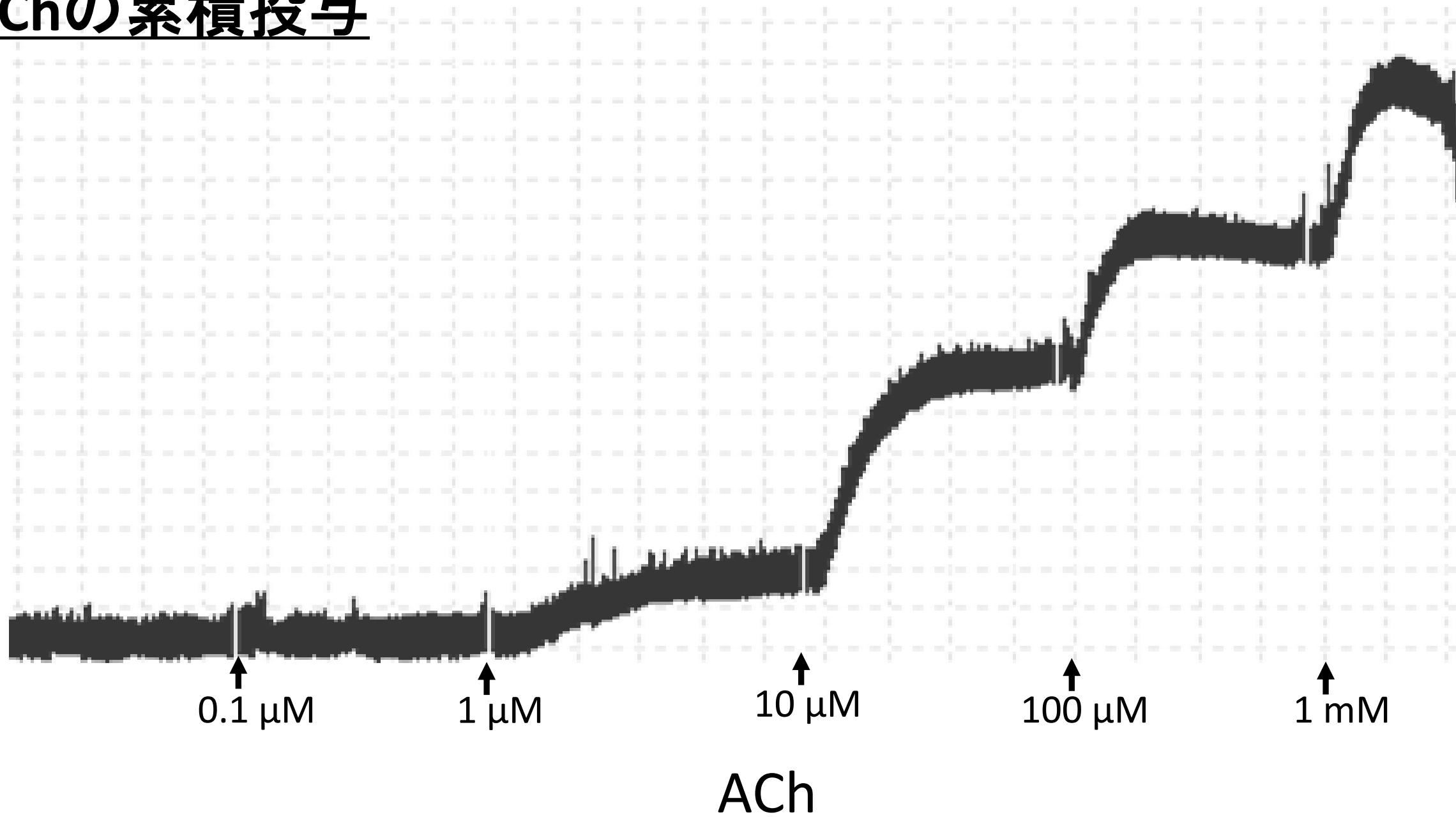
腹直筋標本の作製及び設置法



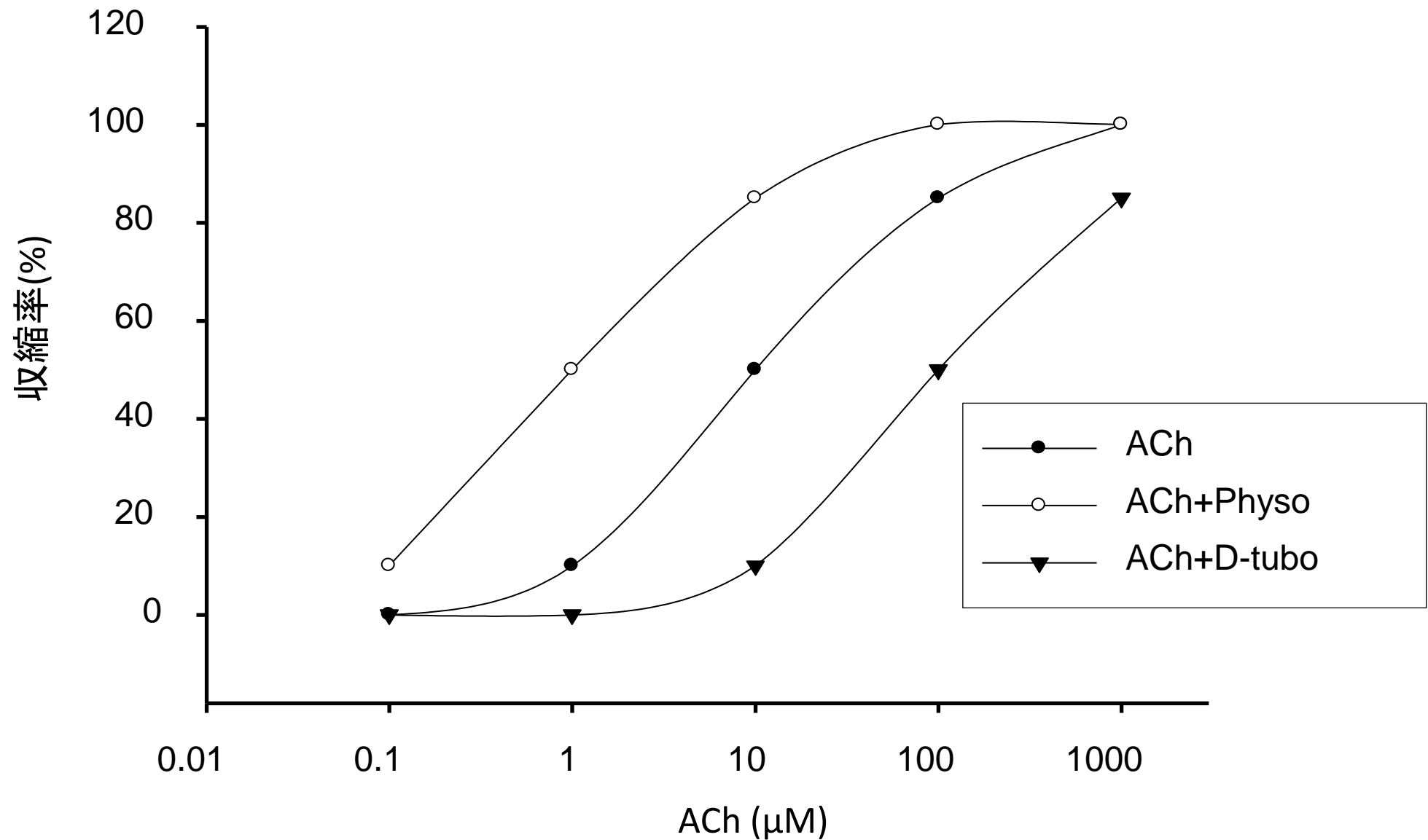
使用薬物

- アセチルコリン・・・ニコチンN_M受容体作動薬
- d-ツボクラリン・・・競合的ニコチンN_M受容体遮断薬
- フィゾスチグミン・・・コリンエステラーゼ阻害薬

AChの累積投与



濃度反應曲線



6/21(水)の実習

- Aグループ(1-14班):実習(9)
班毎の実習
カエルは1班1匹ずつ
- Bグループ(15-28班):実習(10)
テーブル毎の実習
カエルは2テーブルで1匹
採材後にもう1テーブルに渡す

・・・6/28 (水)はAとB入れ替えて実施

実習(9)(10)のレポートに関して

- (9)は各班の結果から考察する・・・上手いかなかった場合は他班の結果を参考にしても良い
- (10)は**濃度反応曲線を各自で作成**(今回は方眼紙を配布しないので各自で用意してください)し、レポートに付けること・・・実習(1)の課題を参考にとすると良い
- 濃度反応曲線から pD_2 や pA_2 などを求めることができればやってみると良い