

## 温度低下が非脱分極性神経筋遮断薬の作用に及ぼす影響に関する研究

岡山大学医学部麻酔・蘇生学教室 (指導: 小坂二度見教授)

木 村 雅 一

(平成2年11月8日受稿)

**Key words:** 低温, 非脱分極性神経筋遮断薬, 酸塩基平衡

### 緒 言

温度低下が非脱分極性神経筋遮断薬(筋弛緩薬)の薬力学的作用に及ぼす影響に関しては、1951年に Holmes ら<sup>1)</sup>が、*in vitro*で温度低下に伴い *d*-tubocurarine の作用が減弱することを報告して以来、多くの研究<sup>2)~12)</sup>がなされている。しかし、それらの結果は必ずしも一致していない。その理由として、*in vivo*の実験の場合、低体温時には薬力学的変化のみならず、筋血流の低下および排泄の遅延など様々な薬物動態学的变化の影響を受けるためと思われる。また *in vitro*の実験では、温度低下により灌流液を通気する CO<sub>2</sub> の溶解度が増加するため、低温時には通気する CO<sub>2</sub> 濃度を低下させなければ、灌流液の pH が低下する。非脱分極性筋弛緩薬の作用は呼吸性、代謝性の pH 変化によって影響を受けることが知られており<sup>13)14)</sup>、従来の *in vitro* の実験では、灌流液を通気する CO<sub>2</sub> 濃度が温度低下時にも対照時と等しいため、実験結果は低温だけでなく、pH の低下による影響も受けていると考えられる。

本研究では、ラットの横隔神経一筋標本<sup>15)</sup>を用い、低温時には通気する CO<sub>2</sub> 濃度を変化させて灌流液の pH を一定に保ち、pH の低下が筋弛緩作用に与える影響を除いて、温度低下が非脱分極性筋弛緩薬の薬力学的作用に与える影響を検討した。

### 実 験 1

〈方 法〉 Rahn ら<sup>16)</sup>は、体温の低下により血液、

筋の pH が水の中性点と平行に移動することを報告している。各温度での pH の正常値は異なるが、それらを同一温度で測定すると等しく、したがって温度の異なる標本の pH を比較する場合、両者を同じ温度(37°C)の設定で測定すればよい。また *in vitro* と O<sub>2</sub> と CO<sub>2</sub> を通気する場合、低温時の溶解度の変化に伴う pH 低下の影響を除くためには通気する CO<sub>2</sub> 濃度を低下させねばならない。そこで27°Cにおける横隔神経一筋標本を灌流する modified Krebs' 液<sup>17)</sup>の pH が、37°Cにおいて 95% O<sub>2</sub> と 5% CO<sub>2</sub> の混合気を通気した場合(対照)と等しくなるように、通気する CO<sub>2</sub> 濃度を決定するために予備実験を行った。

種々の濃度の混合気を通気した27°Cの灌流液と対照の灌流液を恒温槽から採取し、それぞれの pH, Pco<sub>2</sub> を血液ガス分析装置 ABL4 (Radiometer 社製)を用い、37°Cの設定で測定した。その結果、灌流液温が27°Cの時、通気 CO<sub>2</sub> 濃度を 4 % とすると、表 1 に示したように対照の pH, Pco<sub>2</sub> とほぼ等しくなることが明らかになった。

以上の予備実験に続いて以下の実験を行った。

表 1 Modified Krebs' 液の pH, Pco<sub>2</sub>

	pH	Pco <sub>2</sub> (mmHg)
37°C 5% CO <sub>2</sub>	7.337 ± 0.002	45.7 ± 0.3
27°C 4% CO <sub>2</sub>	7.343 ± 0.002	45.3 ± 0.3

数値は平均値 ± 標準誤差, n=16,  
pH, Pco<sub>2</sub> とも両群で有意差なし

生後 7 週の雄の Sprague-Dawley 系ラットを用いて、横隔神経一筋標本を作製した。標本を恒温槽(容量100ml)に固定し、37°Cの modified Krebs' 液で灌流、下端より 95% O<sub>2</sub> と 5% CO<sub>2</sub> の混合気を通気した。灌流液の温度は二重壁の恒温槽の中腔を温水で灌流して維持し、混合気の CO<sub>2</sub> 濃度は、流量計(島津1203フローメーター)を用いて調節した。恒温槽の上端はプラスチック板で覆い、CO<sub>2</sub> の溶解を促進した。各標本の横隔神経を 0.1Hz、持続 0.2msec の矩形波で最大電気刺激し、得られた等尺性筋収縮力をフォースディスプレイスメントトランシスデューサー(日本光電社製 TB611-T)にて測定し、ポリグラフ(日本光電社製 RM6000)にて連続的に記録した。

筋収縮の安定後、標本を対照群(n=120)、低温群(n=120)の二群に分け、以下の操作を行った。対照群では、灌流液温を37°C、通気 CO<sub>2</sub> 濃度を 5% に維持して筋弛緩薬を投与し、低温群では、灌流液温を27°C、通気 CO<sub>2</sub> 濃度を 4% に変化させ、約35分後に筋弛緩薬を投与して部分ブロックを作成した。筋弛緩薬として、pancuronium, vecuronium, pipecuronium, d-tubocurarine(以下 dTc), metocurine, gallamine のいずれかを用いた。40分後のブロックの強さを筋弛緩薬投与前にに対する割合(%)として測定した。この濃度一効果判定を、各筋弛緩薬の 4 種類の濃度についてそれぞれ 5 回ずつ、異なる標本を用いて行ない、計20回の実験から最小自乗法により各筋弛緩薬の用量一反応曲線を求めた。このようにして求めた各筋弛緩薬の用量一反応曲線の傾きと ED<sub>50</sub>を対照群、低温群の両群間で比較した。検定には Student's t-test を用い、p<0.05を有意とした。

〈結 果〉 図 1、表 2 に各種非脱分極性筋弛緩薬の用量一反応曲線と、それぞれの ED<sub>50</sub>を示した。

すべての筋弛緩薬において、対照群、低温群の両群で回帰曲線の傾きに有意差はなかった。ED<sub>50</sub> は、pancuronium, vecuronium, pipecuronium では、低温群で有意な低下(p<0.001)がみられたが、dTc, metocurine では変化がみられなかった。また gallamine では、ED<sub>50</sub> は

表 2 各種非脱分極性筋弛緩薬の ED<sub>50</sub>

	ED <sub>50</sub> (μM)	
	対照群	低温群
pancuronium	2.92 ( 2.78—3.06 )	2.00* ( 1.88—2.12 )
vecuronium	4.92 ( 4.68—5.16 )	2.94* ( 2.80—3.10 )
pipecuronium	1.68 ( 1.61—1.75 )	1.02* ( 0.99—1.06 )
d-tubocurarine	0.704 ( 0.668—0.743 )	0.723 ( 0.685—0.762 )
metocurine	0.227 ( 0.208—0.249 )	0.237 ( 0.213—0.249 )
gallamine	98.1 ( 94.6—101.7 )	126.2* ( 121.4—131.2 )

数値は、平均値(95%信頼区間)、n=20

\*: 対照群に比して p<0.001 の危険率で有意差あり (Student's t-test)

低温群で有意に上昇した(p<0.001)。

のことから pancuronium, vecuronium, pipecuronium では、低温群で用量一反応曲線の有意な左方移動が、また gallamine では有意な右方移動が認められた。dTc, metocurine では両群の曲線で有意な変化はみられなかった。

## 実 驗 2

実験 1 の結果から、pancuronium, vecuronium, pipecuronium の 3 種の筋弛緩薬のみが、低温(27°C)によりその作用が増強した。これらはいずれもステロイド核を持つ類似の薬物である。一方作用が変化しなかった dTc, metocurine はともにベンジルイソキノリン系であり、また作用が減弱した gallamine は、他の薬物とは全く異なる構造を持つ。こうした筋弛緩薬の構造により、低温の影響が異なることが考えられる。そこで、pancuronium, vecuronium と同様にステロイド核を持つそれぞれの代謝産物を用いて、以下の実験を行った。

〈方 法〉 実験 1 と同様にラットの横隔神経一筋標本を用い、灌流液温を37°C、通気 CO<sub>2</sub> 濃度を 5% に維持し、筋収縮が安定した後、筋弛緩薬を投与して部分ブロックを作成した(n=40)。投与薬物としては、pancuronium とその代謝産物である OrgNE35(3-脱アセチル代謝物)、dacomronium(OrgNB68, 17-脱アセチル代謝物)、OrgNA96(3, 17-脱アセチル代謝物)、また

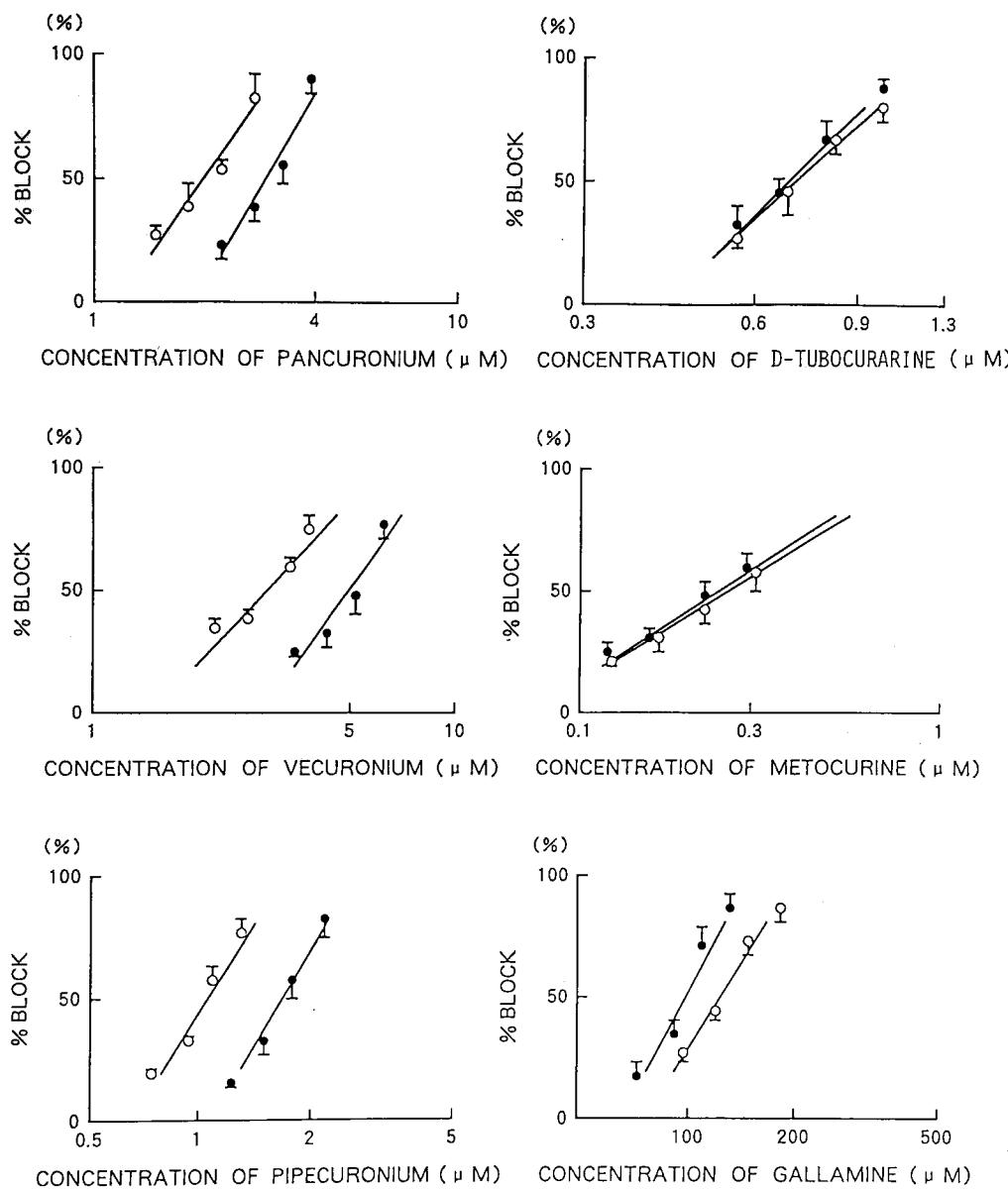


図1 各非脱分極性筋弛緩薬の用量一反応曲線  
縦軸にブロックの強度、横軸に用量(対数)をあらわす。●は対照群、○は低温群を示し、それぞれ平均値  $\pm$  標準誤差、 $n=5$  となす。以下に回帰曲線の傾きを示す。数値は平均値  $\pm$  標準誤差で、いずれも両群間で有意差なし。

pancuronium	対照群 256.6 $\pm$ 30.0	低温群 210.2 $\pm$ 32.4
vecuronium	対照群 217.5 $\pm$ 28.0	低温群 156.7 $\pm$ 20.0
pipecuronium	対照群 252.7 $\pm$ 24.2	低温群 237.3 $\pm$ 20.4
d-tubocurarine	対照群 236.4 $\pm$ 30.1	低温群 219.9 $\pm$ 29.2
metocurine	対照群 93.3 $\pm$ 11.1	低温群 90.7 $\pm$ 12.2
gallamine	対照群 303.7 $\pm$ 27.2	低温群 242.2 $\pm$ 20.4

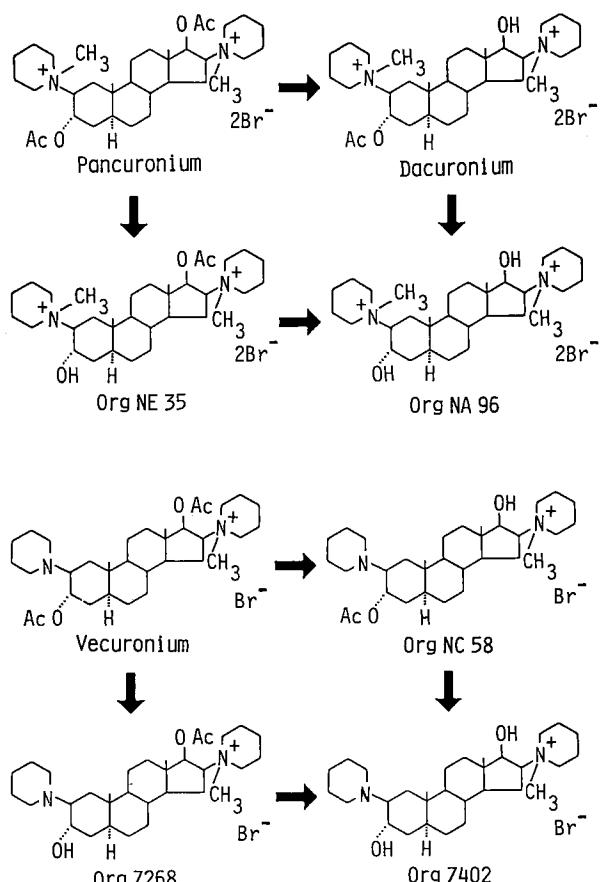


図2 Pancuronium, vecuronium とその代謝産物  
Ac:アセチル基

vecuronium とその代謝産物である Org 7268 (3-脱アセチル代謝物), OrgNC58(17-脱アセチル代謝物), Org 7402 (3, 17-脱アセチル代謝物) の計 8 薬物のいずれかを用いた (図 2).

投与60分後に筋収縮力を測定した後、灌流液温を27°C、通気CO<sub>2</sub>濃度を4%に変化させ、投与100分後に再度測定を行った。それぞれの筋収縮力を、筋弛緩薬投与前に対する割合(%)としてあらわし、一つの薬物について5回の実験を異なる標本を用いて行った。また筋弛緩薬を投与せず、灌流液温と通気CO<sub>2</sub>濃度だけ変化させた対照の筋収縮力も測定した。結果は paired Student's t-test を用いて統計学的に検定し、p<0.05を有意とした。

表3 各薬物の投与量と筋収縮力の変化

投与量 ( $\mu$ M)	筋取縮力(%)	
	37°C	27°C
pancuronium	2.92	57.6 ± 2.9
OrgNE 35	6.00	46.7 ± 4.3
dacuronium	100.0	67.6 ± 5.2
OrgNA 96	140.0	14.3 ± 4.0
vecuronium	4.00	63.2 ± 3.0
Org 7268	8.66	43.0 ± 6.3
OrgNC 58	57.0	37.1 ± 7.9
Org 7402	108.0	28.3 ± 4.5
blank	—	100.7 ± 0.9

筋収縮力の数値は平均値 ± 標準誤差, n = 5

\*、 \*\* : 37°Cに比し、それぞれ  $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$  の危険率で有意差を示す。  
 (paired Student's t-test)

〔結果〕 表3に各薬物の投与量と投与60分後

(37°C), 100分後 (27°C) の筋収縮力 (%) を示した。

Pancuronium, Org NE35, vecuronium, Org 7268の存在下では、60分後 (37°C) に対し100分後 (27°C) では有意に筋収縮力が低下していた。また対照 (blank) と dacomronium, OrgNA 96, OrgNC 58, Org 7402の存在下では、有意に筋収縮力が増加していた。各薬物の典型的なトレースを図3に示す。

### 考 察

本実験1の結果、低温 (27°C, pH一定) により pancuronium, vecuronium, pipecuronium では筋弛緩作用が増強され、gallamine では逆に作用が減弱、また dTc, metocurine では変化が見られなかった。このことから温度低下が

非脱分極性筋弛緩薬に与える影響は、筋弛緩薬によって異なることが確認された。温度低下に伴い、神経終末よりのアセチルコリンの放出量は減少するが、同時にコリンエステラーゼ活性も低下することが知られている<sup>18)</sup>。また運動終板上のアセチルコリン受容体のチャンネルの開口時間も延長するため<sup>19)</sup>、これらの結果として、低温時には筋収縮力が増加する(表3および図3)。しかし、各筋弛緩薬により温度低下が及ぼす影響が異なる現象は、このような神經一筋接合部の生理的変化だけでは説明できず、筋弛緩薬の構造や受容体との親和性の差、また作用機序の違いなどに起因する可能性がある。

そこで実験2では、pancuronium, vecuronium とそれぞれの代謝産物を用いて、温度低下が筋収縮力に与える影響を検討した。その結果、pan-

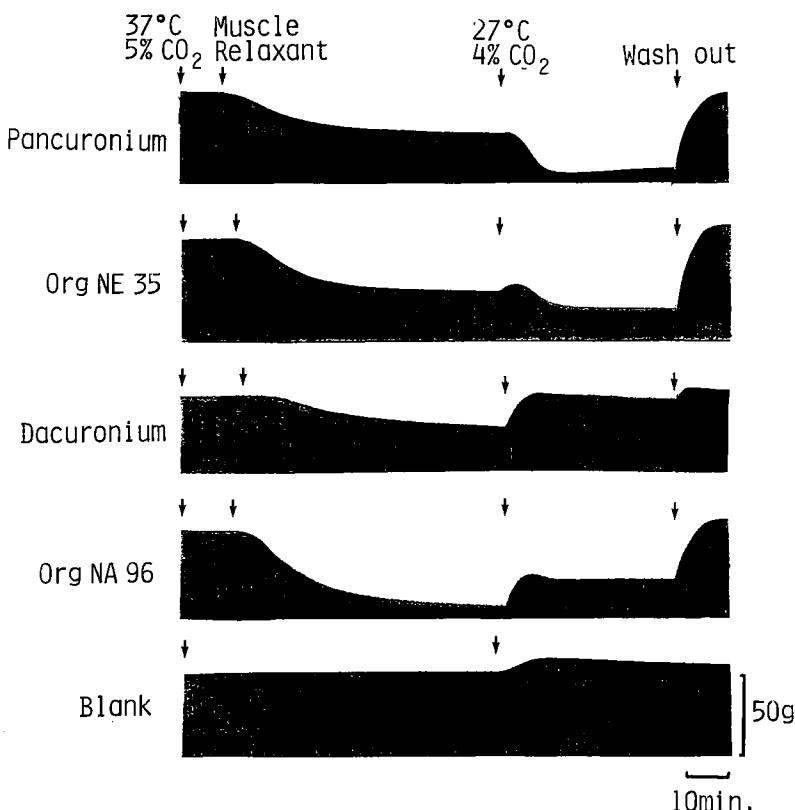


図3-I　温度低下が pancuronium とその代謝産物の部分ブロックに与える影響

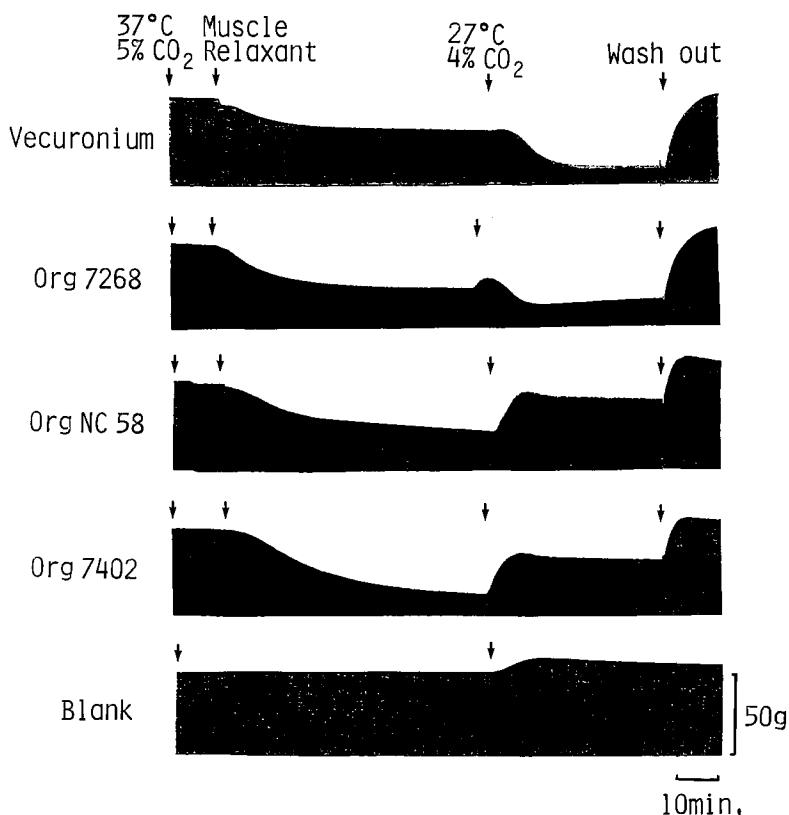


図3-II 溫度低下が vecuronium とその代謝産物の部分ブロックに与える影響

curonium, vecuronium とその 3-脱アセチル代謝物の存在下では、低温により筋収縮力が低下し、17-脱アセチル代謝物、3, 17-脱アセチル代謝物の存在下では、筋収縮力が増加した。このようにステロイド核を有し類似の構造をしても、筋弛緩作用の強い pancuronium, vecuronium 自身およびその 3-脱セチル代謝物と筋弛緩作用の弱い17-脱アセチル代謝物および、3, 17-脱アセチル代謝物では、低温に対する反応が異なる。したがって pancuronium, vecuronium, pipecuronium の筋弛緩作用が低温により増強される原因是、そのステロイド構造に起因しているのではないと考えられた。

非脱分極性筋弛緩薬のように神経-筋接合部に作用し、刺激伝導を抑制する多くの薬物の作用機序としては、受容体でのアセチルコリンと

の競合阻害の他に、チャンネルブロックや神経終末におけるアセチルコリンの動員を抑制することが知られている<sup>20)</sup>。チャンネルブロックは、アセチルコリンにより開かれたイオンチャンネルに薬物が嵌入しブロックするもので、高濃度の筋弛緩薬を投与した際にみられ、neostigmine などの抗コリンエステラーゼ薬により拮抗されない。Gallamine では、競合阻害とチャンネルブロックの両作用が同程度に見られ、また dTc は大量投与で、チャンネルブロックを引き起こす<sup>20)</sup>。17-脱アセチル代謝物および 3, 17-脱アセチル代謝物は、pancuronium, vecuronium 自身およびその 3-脱アセチル代謝物よりも筋弛緩作用が弱く、同程度のブロックを作るのに高濃度を要した。またそのブロックは安定せず、時間の経過とともに徐々に増強する傾向が見られ

た。Ohta<sup>21)</sup>は、vecuronium の17-脱アセチル代謝物および3,17-アセチル代謝物の部分プロックが、1 μM のneostigmine により拮抗されなかったことを報告しており、これらの結果はその作用機序が、チャンネルblockであることを強く示唆している。このように温度低下時に筋弛緩作用が増強されない薬物では、チャンネルblockがその作用に関与している可能性がある。しかし、チャンネルblock作用を有する薬物の筋弛緩作用が温度低下時に増強されない機序については、今回の実験では明らかではない。

また dTc と metocurine は筋弛緩作用が強く、低濃度でblockを生ずるが、その作用は温度変化により影響を受けなかった。これらの薬物は、運動終板上のアセチルコリン受容体を競合拮抗する後シナプス作用以外に、神經終末に働き、アセチルコリンの貯蔵部位から放出部位への移動を阻害する前シナプス作用を有することが報告されている。この前シナプス作用は、Standaert<sup>20)</sup>によると神經終末に存在するとアセ

表4 温度低下が非脱分極性筋弛緩薬の作用に与える影響に関する研究 (*in vitro*)

1951	Holmes <sup>1)</sup>	rat	<i>d</i> -tubocurarine	減弱
		diaphragm		
1974	Foldes <sup>4)</sup>	rat	<i>d</i> -tubocurarine	増強
		diaphragm	pancuronium	増強
1981	Farrell <sup>9)</sup>	mouse	<i>d</i> -tubocurarine	増強
		diaphragm	pancuronium	増強
1983	Horrow <sup>10)</sup>	rat	<i>d</i> -tubocurarine	減弱
		diaphragm	pancuronium	不变
			gallamine	減弱
			metocurine	減弱

チルコリン受容体をチャンネルblockすることにより生じる。したがって低温時には後シナプス作用は促進されるが、このチャンネルblockによる前シナプス作用は抑制されるため、その結果筋弛緩作用が変化しないかもしれない。

温度低下が筋弛緩薬に与える影響については、*in vitro* でいくつかの報告がなされており、表4はその実験結果をまとめたものである<sup>1)4)9)10)</sup>。

Foldes ら<sup>4)</sup>は、ラットの横隔神経一筋標本を用い、27°CでdTc, pancuronium の作用が増強

することを報告している。また Farrell ら<sup>9)</sup>はマウスを用い、25°CでdTc, vecuronium の作用が増強することを報告している。しかし、Foldes や Farrell らの実験では、通気する CO<sub>2</sub> 濃度を低温時にも変化させなかつたため、Bartkowiak ら<sup>22)</sup>が指摘したように、その実験結果は温度低下のみでなく、CO<sub>2</sub> の溶解度の増加などによる pH 低下の影響を受けていると考えられる。Ono ら<sup>14)</sup>は、呼吸性の pH 変化が非脱分極性筋弛緩薬の作用に与える影響について報告している。それによると pH の低下によって、monoquaternary 化合物である dTc, vecuronium では筋弛緩作用が増強し、bisquaternary 化合物である pancuronium, metocurine では減弱している。また pH の上昇では、反対の結果が得られている。彼らはその理由として、monoquaternary 化合物は pH が低下すると 3 級アンモニウム基の電荷が増して pseudo-bisquaternary 化合物として存在する割合が増え、アセチルコリン受容体に対する親和性が増すため作用が増強される、と説明している。本研究では、低温時に通気する CO<sub>2</sub> 濃度を低下させて灌流液の pH を一定にしているが、従来の低温に関する実験の場合には、灌流液の pH はアシドーシスに傾いている。呼吸性アシドーシスにより、dTc の作用は増強し、pancuronium の作用は減弱することから、本研究結果は、Foldes や Farrell らの結果と矛盾していない。また Horrow ら<sup>10)</sup>はラットの横隔神経一筋標本を横隔静脈から灌流した結果、Foldes や Farrell らの結果と異なり、dTc などの作用は変化しなかつたと報告したが、これは温度低下による薬物動態学的な影響を強く受けたためと考えられる。

## 結論

1. ラットの横隔神経一筋標本を用いて、灌流液の pH を一定に保ち、温度低下 (27°C) が非脱分極性筋弛緩薬の薬力学的作用に及ぼす影響を *in vitro* で検討した。
2. Pancuronium, vecuronium, pipecuronium では、筋弛緩作用が対照群に比し低温群で有意に増強したが、gallamine では有意に減弱した。また dTc, metocurine では変化しなかつた。

3. Pancuronium と vecuronium の代謝産物のうち、筋弛緩作用の強い 3-脱アセチル代謝物は、温度低下に伴いその作用が増強したが、筋弛緩作用の弱い 17-脱アセチル代謝物および 3,

17-脱アセチル代謝物では、その作用が減弱した。

4. 温度低下が非脱分極性筋弛緩薬の作用に与える影響は、筋弛緩薬により異なり、温度低下によって筋弛緩作用が増強されない薬物では、

チャンネルブロックがその作用に関与している可能性が示唆された。

稿を終えるにあたり、懇切なる御指導、御校閲を賜りました、岡山大学医学部麻酔・蘇生学教室小坂二度見教授に深く感謝致します。また、終始直接の御指導と御鞭撻をいただいた小野和身講師をはじめ同教室の諸兄姉に謝意を表します。

### 文 献

- 1) Holmes PEB, Jenden DJ and Taylor DB : The analysis of the mode of action of curare on neuromuscular transmission ; the effect of temperature changes. *J Pharmacol Exp Ther* (1951) **103**, 382—402.
- 2) Bigland B, Goetzee B, MacLagan J and Zaimis E : The effect of lowered muscle temperature on the action of neuromuscular blocking drugs. *J Physiol* (1958) **141**, 425—434.
- 3) Cannard TH and Zaimis E : The effect of lowered muscle temperature on the action of neuromuscular blocking drugs in man. *J Physiol* (1959) **149**, 112—119.
- 4) Foldes FF, Kuze S and Erdmann KA : The influence of temperature on the activity of neuromuscular blocking agents. in Abstracts of Scientific Papers 1974 Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists. pp 125—126.
- 5) Miller RD, Van Nyhuis LS and Eger EI II : The effect of temperature on a *d*-tubocurarine neuromuscular blockade and its antagonism by neostigmine. *J Pharmacol Exp Ther* (1975) **195**, 237—241.
- 6) Miller RD and Roderick LL : Pancuronium-induced neuromuscular blockade, and its antagonism by neostigmine, at 29, 37, and 41C. *Anesthesiology* (1977) **46**, 333—335.
- 7) Ham J, Miller RD, Benet LZ, Matteo RS and Roderick LL : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of *d*-tubocurarine during hypothermia in the cat. *Anesthesiology* (1978) **49**, 324—329.
- 8) Park WY and Macnamara TE : Temperature change and neuromuscular blockade by *d*-tubocurarine or pancuronium in man. *Anesthesiology* (1979) **50**, 161—163.
- 9) Farrell L, Dempsey MJ, Waud BE and Waud DR : Temperature and potency of *d*-tubocurarine and pancuronium in vitro. *Anesth Analg* (1981) **60**, 18—20.
- 10) Horow JC and Bartkowski RR : Pancuronium, unlike other nondepolarising relaxants, retains potency at hypothermia. *Anesthesiology* (1983) **58**, 357—361.
- 11) Buzzello W, Schluermann D, Pollmaecher T and Spillner G : Modification of *d*-tubocurarine and alcuronium induced neuromuscular blockade by hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* (1983) **59**, A277.
- 12) Buzzello W, Schluermann D, Schindler M and Spillner G : Hypothermic cardiopulmonary bypass and neuromuscular blockade by pancuronium and vecuronium. *Anesthesiology* (1985) **62**, 201—204.
- 13) Ono K, Ohta Y, Morita K and Kosaka F : The influence of respiratory-induced acid-base changes on the action of non-depolarising muscle relaxants in rats. *Anesthesiology* (1988) **68**, 357—362.
- 14) 長野 修：代謝性酸・塩基平衡の変化ならびに呼吸性酸・塩基平衡の変化が非脱分極性筋弛緩薬の作用に及ぼす影響に関する研究。岡山医誌 (1989) **101**, 387—394.

- 15) Bülbring E : Observations on the isolated phrenic nerve diaphragm preparation of the rat. *Br J Pharmacol* (1946) **1**, 38—61.
- 16) Rahn H, Reeves RB and Howell BJ : Hydrogen ion regulation, temperature, and evolution. *Am Rev Respir Dis* (1975) **112**, 165—172.
- 17) Foldes FF : The significance of physiological  $[Ca^{2+}]$  and  $[Mg^{2+}]$  for in vitro experiments on synaptic transmission. *Life Sci* (1981) **28**, 1585—1590.
- 18) Foldes FF, Kuze S, Vizi ES and Deery A : The influence of temperature on neuromuscular performance. *J Neural Transm* (1978) **43**, 27—45.
- 19) Anderson CR and Stevens CF : Voltage clamp analysis of acetylcholine produced end-plate current fluctuations at frog neuromuscular junction. *J Physiol* (1973) **235**, 655—691.
- 20) Standaert FG : Neuromuscular physiology. in *Anesthesia* 3rd ed, Miller RD ed, Livingstone C., New York (1990) pp 659—684.
- 21) Ohta Y : Paradoxical antagonism of neuromuscular block by vecuronium metabolites. *Acta Med Okayama* (1985) **39**, 471—480.
- 22) Bartkowski RR and Horrow JC : Temperature and the potency of relaxants. *Anesth Analg* (1981) **60**, 455.

The influence of hypothermia on the action of  
nondepolarizing neuromuscular blocking drugs in rats

Masakazu KIMURA

Department of Anesthesiology and Resuscitology,

Okayama University Medical School,

Okayama 700, Japan

(Director : Prof. F. Kosaka)

The influence of hypothermia (27°C) on the action of nondepolarizing neuromuscular blocking drugs was investigated using rat phrenic nerve-hemidiaphragm preparations. The pH of modified Krebs' solution was maintained constant by reducing the concentration of CO<sub>2</sub>, aerating the solution to 4% at 27°C from 5% at 37°C. Log dose-response curves were constructed for pancuronium, vecuronium, pipecuronium, *d*-tubocurarine (*d*-Tc), metocurine and gallamine at 37°C and 27°C, respectively. The slopes were not influenced by temperature. The ED<sub>50</sub> of pancuronium, vecuronium and pipecuronium at 27°C were significantly smaller than that at 37°C. However, the ED<sub>50</sub> of gallamine increased and that of *d*-Tc and metocurine did not change when temperature was lowered. In addition, the effects of lowering temperature (27°C) on the partial neuromuscular blockade produced by pancuronium, vecuronium and their 3-deacetyl, 17-deacetyl and 3, 17-deacetyl metabolites were studied. Neuromuscular blockade produced by pancuronium, vecuronium and their 3-deacetyl metabolites increased, while that by 17-deacetyl and 3, 17-deacetyl metabolites decreased when temperature was lowered. In conclusion, the difference in the influence of hypothermia among the neuromuscular blocking drugs, is not attributed to their steroid structure, but may be due to the differences in their mechanism of action.