

## コリンエステラーゼに関する研究

第二編 コリンエステラーゼ活性値に及ぼす各種  
薬剤の影響

昭和34年5月23日受付

信州大学医学部第一外科教室

(指導: 星子直行教授, 岩月賢一教授\*)

小林 正 昭

## Studies on Cholinesterase

## Part 2. Effect of Certain Drugs upon Cholinesterase Activity

Masaaki Kobayashi

Department of Surgery, Faculty of Medicine, Shinshu University

(Directors: Prof. N. Hoshiko &amp; K. Iwatsuki\*)

麻酔の進歩に伴い各種筋弛緩剤が広く用いられる様になつたが、一方筋弛緩剤の効果が麻酔剤やその他の薬剤により影響を受けることが少くない。筋弛緩剤の効果には Acetylcholine (以下 Ach) が極めて重要な影響を及ぼし、例えば Curare 系統の抗脱分極性筋弛緩剤に対しては拮抗的に、Succinylcholine Chloride (以下 S.C.C.) 等の脱分極性筋弛緩剤に対しては増強的に作用することは一般に認められている所である。従つて筋弛緩剤の効果に影響を及ぼすことの推測せられる薬剤につき、これが Cholinesterase (以下 ChE) に如何なる影響を及ぼすかを検討することは、それらの影響の機序を明らかにする意味から重要且つ意義あることと考えられる。

そこで著者は、最近筋弛緩剤に影響を与えることで注目されてきた 2, 3 の抗生物質及び自律神経遮断剤、その他局麻剤の 2, 3 について Ach 及び S.C.C. 分解能への影響を検討した。

## 実験方法

## 材 料

## I) in vitro に於ける実験

## 使用薬剤

## 1) 抗生物質

ペニシリン, クロラムフェニコール, ジヒドロ  
ストレプトマイシン (以下ストマイ), カナマイ  
シン

## 2) 自律神経遮断剤

バンサイン<sup>®</sup>, コントミン<sup>®</sup>, ファイナリン<sup>®</sup>,  
ヒオスマイド<sup>®</sup>, メトプロミン<sup>®</sup>, テブロン<sup>®</sup>,

ワゴスチグミン<sup>®</sup>

## 3) その他の薬剤

スベルカイン, プロカイン, キンロカイン

健康成人の肘静脈より採血, その血漿を使用し,  
Ach 及び S.C.C. を基質として ChE 活性値を測定し  
た。採血には何れも Heparin を使用した。以上の薬  
剤は全部純末を使用し, コントミン, キンロカインの  
み市販注射液を使用した。

## II) in vivo における実験

## 使用薬剤

## 1) 抗生物質

ネオマイシン, ストマイ

## 2) 自律神経遮断剤

バンサイン, ワゴスチグミン

## 3) その他の薬剤

プロカイン, キンロカイン

実験動物として雑種成犬を使用し, これら薬剤投与  
前後において頸静脈より採血, Ach 及び S.C.C. を  
基質として ChE 活性値を測定した。採血には何れも  
Heparin を使用した。一方支配神経に対する電気刺激  
による前脛骨筋の収縮状態をキモグラフィオンに描写  
し、次いで筋弛緩剤を与えてこれらの薬剤の筋弛緩剤  
に及ぼす影響を投与前後において比較した。

## 測定方法及び条件

ChE 活性値測定に当つては第1編と同様な方法及  
び条件によつた。in vitro では, 10分毎に読みを行  
い, 発生した CO<sub>2</sub> 量を血漿 1ml に換算し, 時の経過  
に伴い比較観察した。in vivo では, 30分間の読み  
に依り, 発生した CO<sub>2</sub> 量を第1編同様 CO<sub>2</sub> μl/ml/min.

\* 東北大学医学部麻酔学教室

に換算し、これら薬剤投与前後の変動を観察した。キモグラフィオン描写に際しては、25~30mg/kg ペントバルビタール筋注により麻酔。電圧4~6 Volt, 持続時間0.05秒, 5秒間隔の電気刺激を前脛骨筋の支配神経に加えてその筋の収縮状態を記録し、筋弛緩剤の効果並びに筋弛緩剤の効果に及ぼすこれら薬剤の影響を観察した。

### 実験成績

#### I) in vitro における成績

健康成人3例につき、Ach, S.C.C. を基質として、各薬剤のそれぞれの濃度における基質分解抑制の割合を測定した。以下記載した表及び図は3例の平均である。

##### 1) 抗生物質

ペニシリン(表1 a-b, 図1 a-b)は $2.5 \times 10^{-8}$  MolにおいてAch分解を約16%抑制し、S.C.C.分解を約13%抑制したが $2.5 \times 10^{-4}$  Molでは抑制は認められなかつた。

カナマイシンもペニシリン同様(表2 a-b, 図2 a-b)  $2.5 \times 10^{-8}$  Molで約15%のAch分解抑制を認め、又S.C.C.分解抑制は微か9%にすぎなかつた。

ストマイ、クロラムフェニコールは共に殆ど抑制を認めなかつた。(表3 a-b, 4 a-b, 図3 a-b, 4 a-b)

##### 2) 自律神経遮断剤

バンサインの抑制は表5 a-b, 図5 a-bに示す通り、Achを基質としたものでは $2.5 \times 10^{-8}$ ~ $2.5 \times 10^{-7}$  Molで約42%より8%の抑制を認めるが、S.C.C.を基質とした場合は前者と異り $2.5 \times 10^{-4}$  Molで始めて65%の抑制を認めた。

コントミン(表6 a-b, 図6 a-b)は、バンサインに比べてその抑制は弱く、Achを基質とした場合は $2.5 \times 10^{-8}$  Molで約68%の抑制を認める。S.C.C.を基質とする場合も $2.5 \times 10^{-8}$  Molでは約80%の抑制を認めたが、 $2.5 \times 10^{-4}$  Molではバンサインに劣る。

ファイナリン(表7 a-b, 図7 a-b)は、バンサイン、コントミンに比べて抑制は更に弱く、Achを基質とした場合 $2.5 \times 10^{-4}$  Molで約67%の抑制が得られた。S.C.C.に対してはAchを基質とした場合よりも軽度であつた。

ヒヨスマイド(表8 a-b, 図8 a-b)は、ファイナリンより更に抑制が弱く、Achを基質とした場合は $2.5 \times 10^{-8}$  Molで始めて約38%の抑制を得、S.C.C.を基質とした場合も $2.5 \times 10^{-8}$  Molで約35%の抑制を得た。

メトプロミン(表9 a-b, 図9 a-b)は、Achを基質とした場合でも $2.5 \times 10^{-8}$  Molではヒヨスマイドより劣り、S.C.C.についても同様な事が云へる。

テブロン(表10 a-b, 図10 a-b)は、 $2.5 \times 10^{-8}$  Molにおいては軽度の抑制が認められるにすぎなかつた。

ワゴステグミン(表11 a-b, 図11 a-b)は、 $2.5 \times 10^{-8}$  Molにおいても既に約42%の抑制が認められ、Achを基質とした場合は $2.5 \times 10^{-7}$  Molで約75%の抑制を示し、S.C.C.を基質とした場合でも約70%の抑制を示した。以上自律神経遮断剤のAch, S.C.C.に対する分解抑制はワゴステグミンが最強であり、バンサイン、コントミン、ファイナリン、ヒヨスマイド、メトプロミン、テブロンと順次低下した。

##### 3) 其の他の薬剤

ヌベルカイン(表12 a-b, 図12 a-b)は、Achを基質した場合 $2.5 \times 10^{-7}$  Molで約28%の抑制を認め、S.C.C.を基質とした場合は $2.5 \times 10^{-4}$  Molで約48%の抑制を認めた。

プロカイン(表13 a-b, 図13 a-b)は、Achに対しては $2.5 \times 10^{-4}$  Molで約88%の抑制を示し、S.C.C.に対しては $2.5 \times 10^{-8}$  Molで約67%の抑制を示した。

キシロカイン(表14 a-b, 図14 a-b)は、プロカインに比べ抑制の程度は更に弱かつた。

#### II) in vivo における成績

各々の犬にS.C.C. 0.02~0.05mg/kgを頸静脈より注入し、前脛骨筋の収縮状態を描写したものを対照とした(図15a-18a)

ネオマイシン(図15 a-b)対照となるChE活性値測定の為の採血後、ネオマイシン41.7mg/kgを頸静脈より点滴注入、約30分間筋収縮状態を観察し、然る後S.C.C. 0.2mg投与。筋収縮状態が最低となつた時、再び採血しChE活性値を測定した。ネオマイシンはS.C.C.の効果に対し拮抗的であつたが、血球のAch分解値はネオマイシン投与前33.00 $\mu$ l/ml/min., 投与後33.86 $\mu$ l/ml/min.。血漿Ach分解値は投与前31.24 $\mu$ l/ml/min. 投与後29.63 $\mu$ l/ml/min.で前後に殆ど差を見なかつた。

ストマイ 12.5mg/kgのストマイを頸静脈より注入、3分後S.C.C.0.4mg投与した。採血方法は前回同様に行い、ChE活性値を測定した。ストマイはS.C.C.の効果に対して軽度に拮抗的であつたが、血球Ach分解値はストマイ投与前76.02 $\mu$ l/ml/min., 投与後71.63 $\mu$ l/ml/min.。血漿Ach分解値は投与前48.00 $\mu$ l/ml/min. 投与後47.78 $\mu$ l/ml/min.で殆んど変化を

表1 a ペニシリン 基質 Ach  
3例平均値  $\mu\text{l/ml}$  (%は50分値)

	対 照	Mol $2.5 \times 10^{-5}$	Mol $2.5 \times 10^{-4}$	Mol $2.5 \times 10^{-3}$
10分	577.2	592.7	553.7	523.8
20分	1174.8	1144.6	1121.4	1007.4
30分	1717.3	1675.7	1626.4	1478.4
40分	2316.2	2254.5	2078.4	2062.0
50分	2847.4	2941.8	2694.4	2386.3
60分	3423.0	3256.3	3667.3	3721.0
%	100.0	97.6	94.7	83.8

図1 a

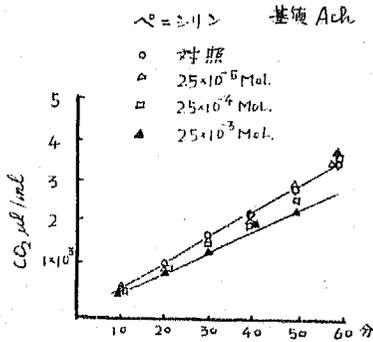


表2 a カナマイシン 基質 Ach  
3例平均値  $\mu\text{l/ml}$  (%は50分値)

	対 照	Mol $2.5 \times 10^{-5}$	Mol $2.5 \times 10^{-4}$	Mol $2.5 \times 10^{-3}$
10分	568.3	524.6	510.5	483.3
20分	1187.9	1056.3	996.4	991.2
30分	1760.2	1559.7	1423.0	1488.6
40分	2352.1	2092.9	1993.6	2339.2
50分	2838.6	2572.2	2573.4	2391.3
60分	3389.2	3120.8	2937.5	2807.3
%	100.0	93.4	93.4	84.5

図2 a

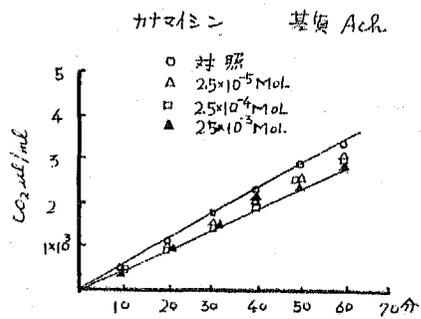


表1 b ペニシリン 基質 S.C.C.  
3例平均値  $\mu\text{l/ml}$  (%は50分値)

	対 照	Mol $2.5 \times 10^{-5}$	Mol $2.5 \times 10^{-4}$	Mol $2.5 \times 10^{-3}$
10分	22.9	21.0	20.7	19.3
20分	41.6	40.4	39.9	36.9
30分	61.9	60.1	59.0	54.0
40分	80.1	78.1	74.9	69.9
50分	96.7	92.9	91.2	83.1
60分	114.9	113.5	111.5	100.0
%	100.0	97.1	95.3	87.2

図1 b

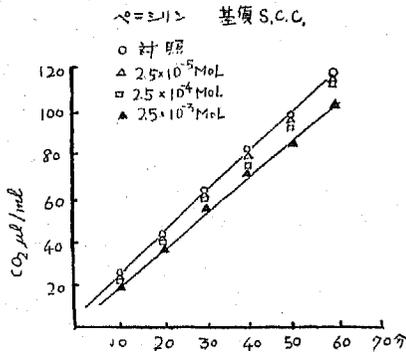


表2 b カナマイシン 基質 S.C.C.  
3例平均値  $\mu\text{l/ml}$  (%は50分値)

	対 照	$2.5 \times 10^{-4}$ Mol	$2.5 \times 10^{-3}$ Mol
10分	19.3	19.9	19.6
20分	40.6	39.3	38.3
30分	63.4	61.1	57.6
40分	78.6	76.1	65.9
50分	93.6	91.8	86.7
60分	107.7	106.5	100.6
%	100.0	96.4	90.9

図2 b

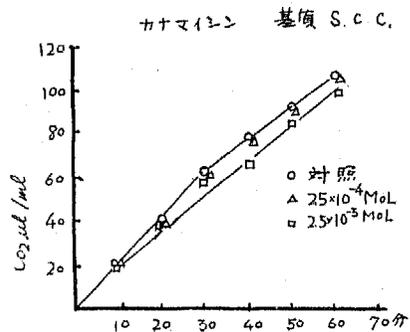


表3 a ストレプトマイシン 基質 Ach  
3例平均値  $\mu\text{l/ml}$  (%は50分値)

	対 照	Mol $2.5 \times 10^{-5}$	Mol $2.5 \times 10^{-4}$	Mol $2.5 \times 10^{-3}$
10分	729.3	701.6	684.6	665.2
20分	1440.0	1378.2	1369.9	1303.6
30分	2085.0	2048.6	2021.0	1963.9
40分	2797.4	2733.5	2733.5	2612.9
50分	3995.0	3350.2	3350.2	3282.3
%	100.0	97.7	97.7	93.3

図3 a

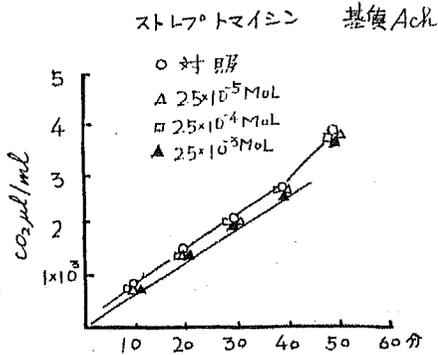


表4 a クロラムフェニコール 基質 Ach  
3例平均値  $\mu\text{l/ml}$  (%は50分値)

	対 照	Mol $2.5 \times 10^{-6}$	Mol $2.5 \times 10^{-4}$	Mol $2.5 \times 10^{-3}$
10分	573.5	545.5	531.2	513.5
20分	1209.1	1163.5	1164.5	1082.7
30分	1709.3	1743.3	1722.6	1616.4
40分	2388.3	2301.1	2306.0	2149.3
50分	2921.7	2841.5	2833.7	2641.1
60分	3426.7	3349.7	3361.1	3050.7
%	100.0	97.3	97.0	90.4

図4 a

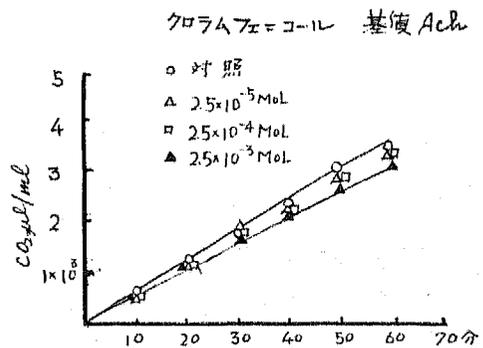


表3 b ストレプトマイシン 基質 S.C.C.  
3例平均値  $\mu\text{l/ml}$  (%は50分値)

	対 照	Mol $2.5 \times 10^{-5}$	Mol $2.5 \times 10^{-4}$	Mol $2.5 \times 10^{-3}$
10分	22.9	22.0	23.2	20.4
20分	44.0	45.8	43.9	40.5
30分	67.3	65.0	63.0	58.2
40分	83.4	85.1	84.3	75.4
50分	100.8	101.9	101.8	92.1
60分	118.9	117.2	114.9	105.2
%	100.0	98.6	96.7	91.2

図3 b

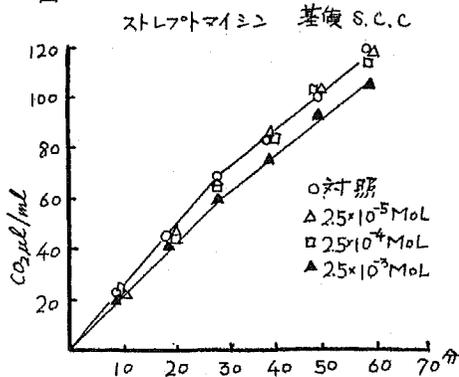


表4 b クロラムフェニコール 基質 S.C.C.  
3例平均値  $\mu\text{l/ml}$  (%は50分値)

	対 照	$2.5 \times 10^{-4}$ Mol	$2.5 \times 10^{-3}$ Mol
10分	19.4	16.4	16.1
20分	35.6	31.8	-
30分	47.2	46.6	44.8
40分	62.1	62.3	62.5
50分	77.7	76.0	76.6
%	100.0	99.6	98.2

図4 b

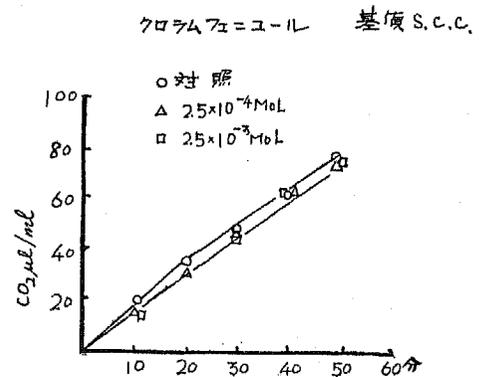


表5 a パンサイン 基質 Ach  
3例平均値  $\mu\text{l/ml}$  (%は40分値)

	対 照	Mol $2.5 \times 10^{-7}$	Mol $2.5 \times 10^{-6}$	Mol $2.5 \times 10^{-5}$
10分	734.5	647.9	417.5	94.2
20分	1416.2	1309.9	698.8	195.9
30分	1966.9	1929.7	1212.7	294.9
40分	2798.2	2583.8	1628.8	407.3
50分	3414.3	3131.1	2019.5	480.6
60分	4045.9	3729.9	2415.6	619.6
%	100.0	92.3	58.2	14.6

図5 a

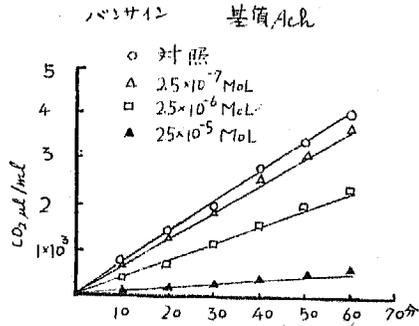


表5 b パンサイン 基質 S.C.C.  
3例平均値  $\mu\text{l/ml}$  (%は40分値)

	対 照	$2.5 \times 10^{-4}$ Mol	$2.5 \times 10^{-5}$ Mol
10分	23.5	6.4	1.1
20分	42.4	17.0	4.7
30分	59.6	21.1	6.6
40分	77.1	27.0	7.4
50分	100.9	31.9	9.2
60分	116.5	39.7	11.4
70分	152.0	46.1	13.4
80分	192.2	52.8	16.1
%	100.0	35.0	9.6

図5 b

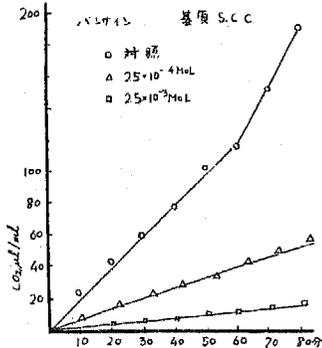


表6 a コントミン 基質 Ach  
3例平均値  $\mu\text{l/ml}$  (%は40分値)

	対 照	$2.5 \times 10^{-6}$ Mol	$2.5 \times 10^{-5}$ Mol
10分	927.9	710.8	241.8
20分	1699.9	1258.0	514.1
30分	2368.2	1918.6	780.3
40分	3249.0	2214.5	1049.6
50分	3786.8	3145.9	1359.5
%	100.0	68.2	32.3

図6 a

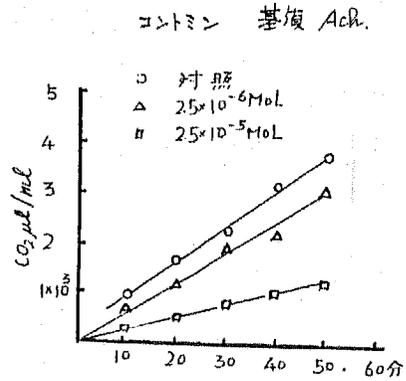


表6 b コントミン 基質 S.C.C.  
3例平均値  $\mu\text{l/ml}$  (%は40分値)

	対 照	$2.5 \times 10^{-4}$ Mol	$2.5 \times 10^{-3}$ Mol
10分	23.4	19.9	4.9
20分	45.3	41.3	9.2
30分	72.3	61.7	15.6
40分	91.8	77.2	17.7
50分	112.3	96.3	22.8
70分	118.4	128.9	32.2
%	100.0	84.1	19.3

図6 b

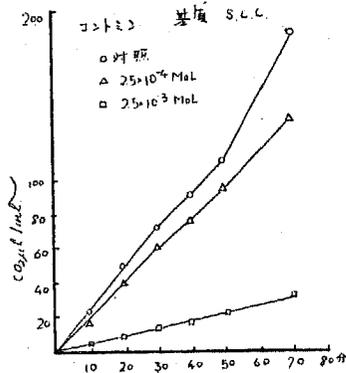


表7 a ファイナリン 基質 Ach  
3例平均値  $\mu\text{l/ml}$  (%は40分値)

	対 照	Mol $2.5 \times 10^{-5}$	Mol $2.5 \times 10^{-4}$	Mol $2.5 \times 10^{-3}$
10分	813.6	568.7	265.2	158.3
20分	1627.9	1066.2	567.2	252.4
30分	2386.2	1701.6	765.6	416.1
40分	3110.1	2193.4	1013.4	549.0
50分	3937.6	2694.4	1338.4	701.4
%	100.0	70.5	32.6	17.7

図7 a

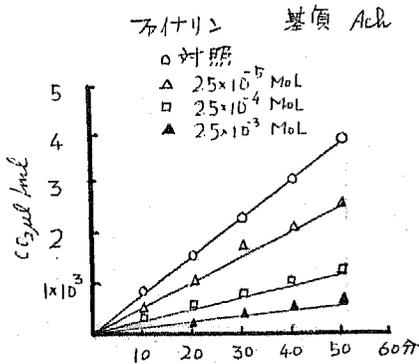


表8 a ヒヨスマイド 基質 Ach  
3例平均値  $\mu\text{l/ml}$  (%は40分値)

	対 照	Mol $2.5 \times 10^{-5}$	Mol $2.5 \times 10^{-4}$	Mol $2.5 \times 10^{-3}$
10分	609.0	699.7	474.9	161.4
20分	1287.4	1305.1	972.4	335.6
30分	1891.8	1913.8	1418.2	522.7
40分	2340.5	2489.7	1866.7	697.8
50分	3105.6	3102.1	2314.8	859.5
60分	3668.3	3754.3	2826.0	1063.3
%	100.0	106.3	79.8	29.8

図8 a

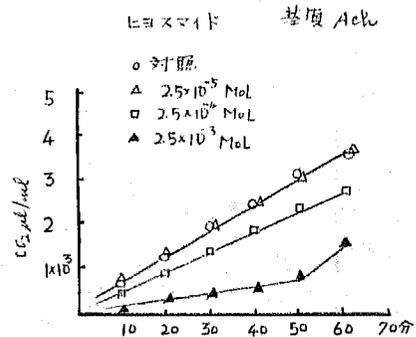


表7 b ファイナリン 基質 S.C.C.  
3例平均値  $\mu\text{l/ml}$  (%は40分値)

	対 照	$2.5 \times 10^{-4}$ Mol	$2.5 \times 10^{-3}$ Mol
10分	23.9	17.8	11.3
20分	41.8	33.6	17.2
30分	63.3	51.9	27.1
40分	101.8	79.2	45.7
60分	118.1	96.5	54.4
70分	131.4	106.9	59.3
%	100.0	77.8	44.9

図7 b

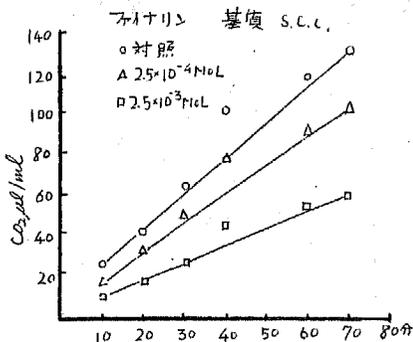


表8 b ヒヨスマイド 基質 S.C.C.  
3例平均値  $\mu\text{l/ml}$  (%は40分値)

	対 照	$2.5 \times 10^{-4}$ Mol	$2.5 \times 10^{-3}$ Mol
10分	20.3	17.6	11.9
20分	43.5	41.1	26.4
30分	62.3	58.6	39.8
40分	82.5	79.6	53.4
50分	101.8	97.1	69.6
60分	115.3	116.2	85.9
%	100.0	96.5	64.7

図8 b

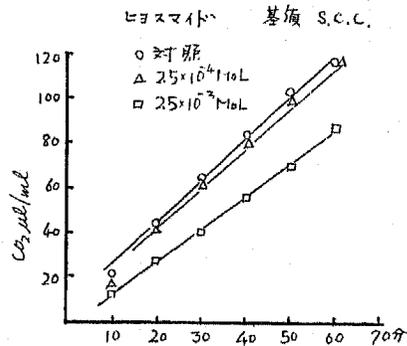


表9 a メトプロミン 基質 Ach  
3例平均値  $\mu\text{l/ml}$  (%は40分値)

	対 照	Mol $2.5 \times 10^{-5}$	Mol $2.5 \times 10^{-4}$	Mol $2.5 \times 10^{-3}$
10分	823.6	782.8	782.2	566.6
20分	1557.7	1547.2	1614.3	1018.1
30分	2396.4	2414.8	2362.1	1503.2
40分	3118.5	3070.0	3058.3	1931.8
50分	3870.8	4661.3	3841.2	2530.7
%	100.0	98.4	98.1	91.9

表10 a テフロン 基質 Ach  
3例平均値  $\mu\text{l/ml}$  (%は30分値)

	対 照	Mol $2.5 \times 10^{-5}$	Mol $2.5 \times 10^{-4}$	Mol $2.5 \times 10^{-3}$
10分	916.2	766.2	818.3	772.1
20分	1617.6	1607.9	1617.7	1534.3
30分	2391.9	2361.0	2348.4	2275.2
40分	3105.0	3021.6	3034.0	2922.5
50分	3875.1	3765.2	3770.3	3660.0
%	100.0	97.3	97.7	94.1

図9 a メトプロミン 基質 Ach

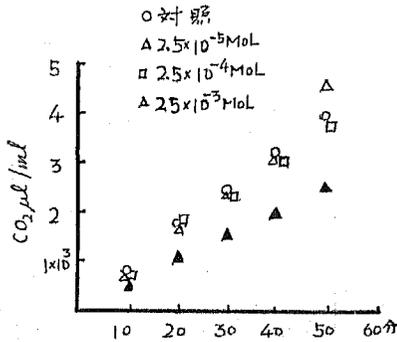


図10 a テフロン 基質 Ach

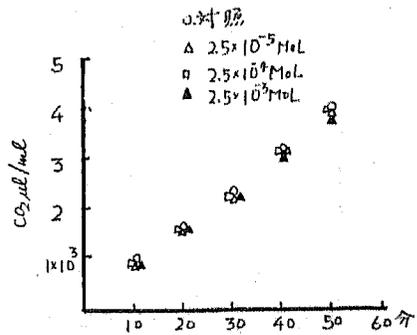


表9 b メトプロミン 基質 S.C.C.  
3例平均値  $\mu\text{l/ml}$  (%は40分値)

	対 照	$2.5 \times 10^{-4}$ Mol	$2.5 \times 10^{-3}$ Mol
10分	24.6	25.9	22.5
20分	48.5	47.9	37.9
30分	65.9	63.5	49.0
40分	85.4	79.8	67.9
50分	102.2	96.6	81.8
60分	119.2	115.4	98.0
%	100.0	93.4	79.5

表11 b テフロン 基質 S.C.C.  
3例平均値  $\mu\text{l/ml}$  (%は40分値)

	対 照	Mol $2.5 \times 10^{-5}$	Mol $2.5 \times 10^{-4}$	Mol $3.5 \times 10^{-3}$
10分	15.4	20.6	16.4	13.7
20分	28.7	32.6	27.4	30.9
30分	51.6	53.9	56.4	54.9
40分	61.6	61.8	61.6	66.3
50分	77.8	74.9	68.4	72.3
60分	88.6	87.2	80.4	86.0
%	100.0	105.3	95.9	100.1

図9 b メトプロミン 基質 S.C.C.

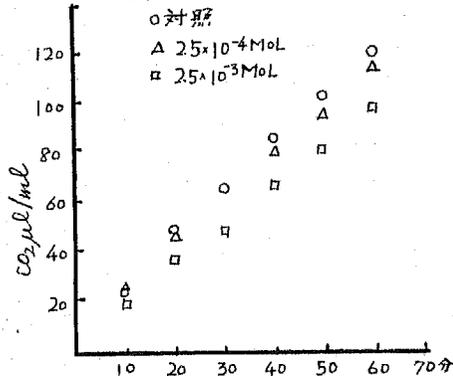


図10 b テフロン 基質 S.C.C.

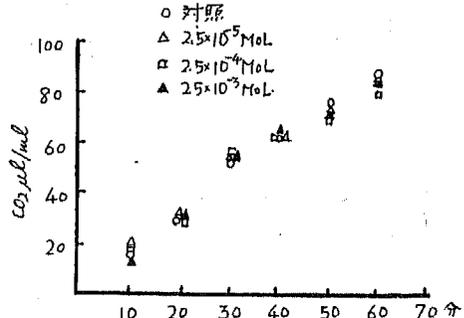


表11 a ワコステグミン 基質 Ach  
3例平均値  $\mu\text{l/ml}$  (%は40分値)

	対 照	$2.5 \times 10^{-8} \text{Mol}$	$2.5 \times 10^{-7} \text{Mol}$
10 分	565.0	293.5	55.6
20 "	1047.8	540.5	159.7
30 "	1600.3	929.6	310.8
40 "	2070.4	1205.8	519.5
50 "	2622.2	1590.0	662.4
60 "	3679.6	1926.3	927.1
%	100.0	58.2	25.1

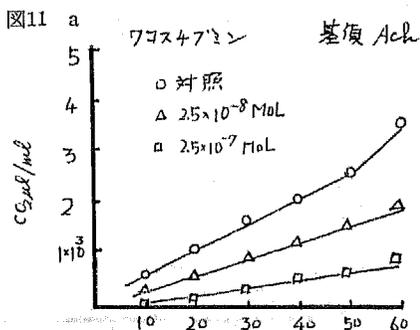


表11 b ワコステグミン 基質 S.C.C.  
3例平均値 ml/ml (%は40分値)

	対 照	$2.5 \times 10^{-7} \text{Mol}$	$2.5 \times 10^{-8} \text{Mol}$
10 分	27.0	12.2	7.7
20 "	45.7	23.7	13.5
30 "	59.3	33.8	17.1
40 "	79.2	46.5	23.7
50 "	90.9	58.1	31.8
60 "	104.9	74.6	38.1
70 "	123.0	80.7	44.5
80 "	134.1	91.2	46.7
90 "	152.2	104.1	54.0
%	100.0	58.7	29.9

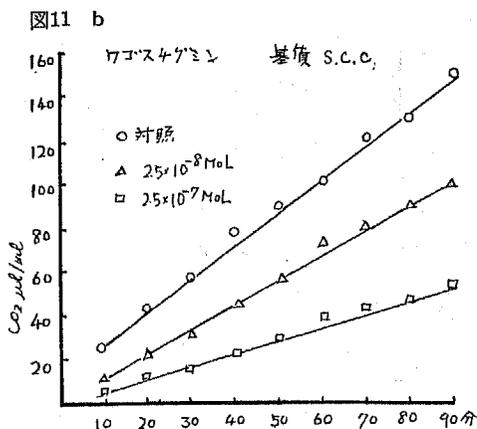


表12 a スベルカイン 基質 Ach  
3例平均値  $\mu\text{l/ml}$  (%は40分値)

	対 照	$2.5 \times 10^{-8} \text{Mol}$	$2.5 \times 10^{-7} \text{Mol}$
10 分	855.3	745.6	629.3
20 "	1668.8	1278.8	1184.8
30 "	2423.2	2110.5	1753.7
40 "	3305.7	2769.4	2366.2
%	100.0	83.8	71.6

図12 a スベルカイン 基質 Ach.

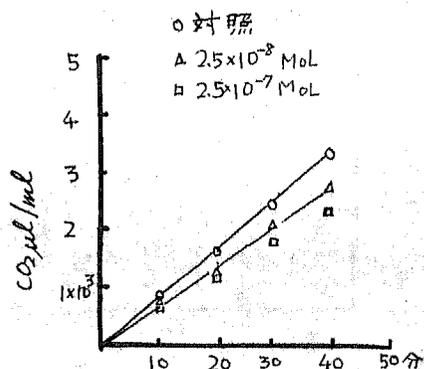


表12 b スベルカイン 基質 S.C.C.  
3例平均値  $\mu\text{l/ml}$  (%は70分値)

	対 照	$2.5 \times 10^{-4} \text{Mol}$	$2.5 \times 10^{-3} \text{Mol}$
10 分	—	9.6	—
20 "	35.8	19.2	—
30 "	56.9	30.4	2.4
40 "	72.6	36.1	—
50 "	90.6	47.4	4.7
60 "	107.2	56.7	6.0
70 "	127.1	66.3	7.2
%	100.0	52.2	5.7

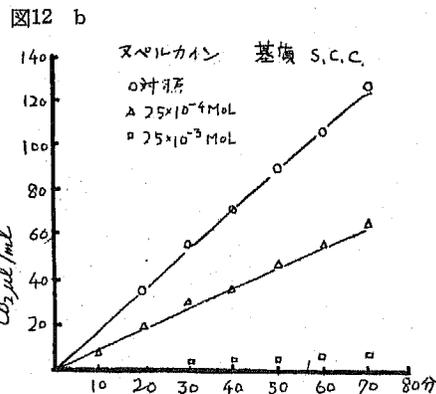


表13 a プロカイン 基質 Ach  
3例平均値  $\mu\text{l/ml}$  (%は30分値)

	対 照	$2.5 \times 10^{-6} \text{Mol}$	$2.5 \times 10^{-4} \text{Mol}$
10 分	597.3	505.3	81.3
20 "	1183.5	1065.7	150.5
30 "	1736.7	1663.1	205.5
40 "	2291.0	2160.4	—
%	100.0	95.8	11.8

表14 a キシロカイン 基質 Ach  
3例平均値  $\mu\text{l/ml}$  (%は40分値)

	対 照	$2.5 \times 10^{-4} \text{Mol}$	$2.5 \times 10^{-3} \text{Mol}$
10 分	860.9	548.3	246.5
20 "	1513.9	1176.2	512.1
30 "	2089.4	1736.9	739.0
40 "	3272.5	2472.7	966.1
50 "	4029.4	3052.9	1209.1
%	100.0	75.6	29.5

図13 a プロカイン 基質 Ach

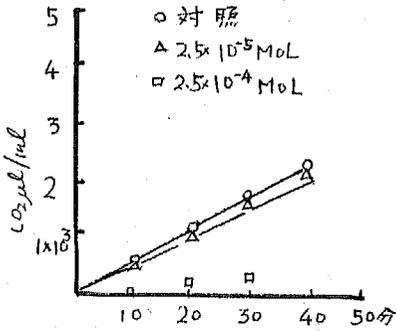


図14 a キシロカイン 基質 Ach

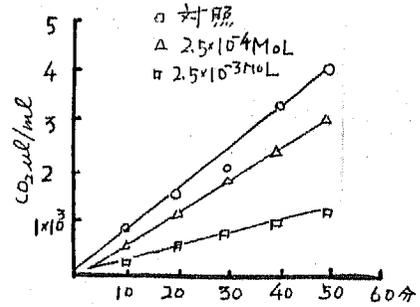


表13 b プロカイン 基質 S.C.C.  
3例平均値  $\mu\text{l/ml}$  (%は40分値)

	対 照	$2.5 \times 10^{-4} \text{Mol}$	$2.5 \times 10^{-3} \text{Mol}$
10 分	17.6	13.1	6.1
20 "	34.6	27.7	10.0
30 "	54.9	41.1	15.3
40 "	66.5	50.3	22.0
50 "	83.6	67.9	26.5
60 "	99.3	79.3	31.7
70 "	117.1	91.4	37.7
%	100.0	75.6	33.1

表14 b キシロカイン 基質 S.C.C.  
3例平均値  $\mu\text{l/ml}$  (%は40分値)

	対 照	$2.5 \times 10^{-4} \text{Mol}$	$2.5 \times 10^{-3} \text{Mol}$
10 分	23.5	17.9	14.9
20 "	46.1	40.3	28.1
30 "	68.3	65.0	43.1
40 "	86.8	74.9	60.4
50 "	111.3	95.0	75.7
60 "	123.5	109.5	94.0
%	100.0	86.3	69.6

図13 b プロカイン 基質 S.C.C.

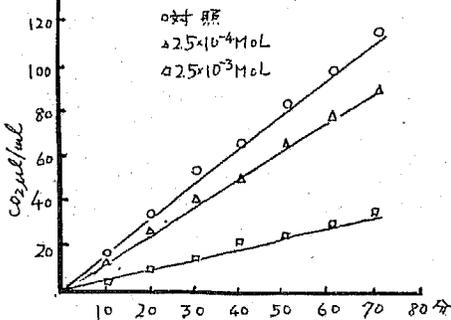


図14 b キシロカイン 基質 S.C.C.

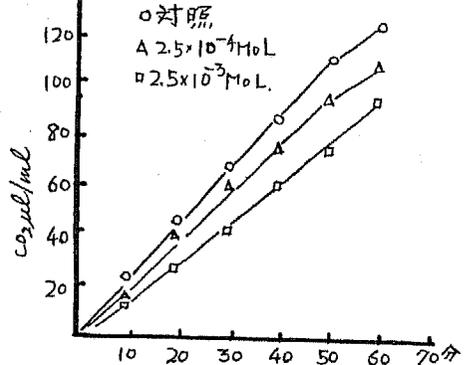


図15 a  
 犬 12kg ♀  
 S.C.C. 0.24mg 投与  
 対照例

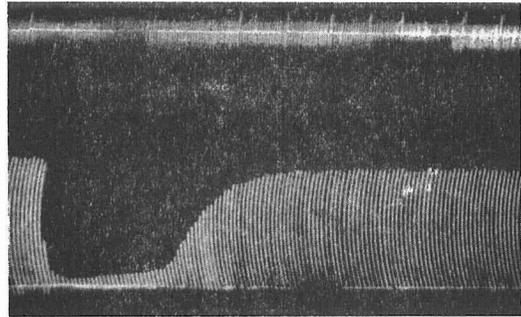


図15 b  
 Neomycin 500mg 25分間点滴投与后  
 S.C.C. 0.24mg 投与  
 血球 Ach 分解値  
 前 33.00 $\mu$ l/ml/min  
 后 33.86 $\mu$ l/ml/min  
 血漿 Ach 分解値  
 前 31.24 $\mu$ l/ml/min  
 后 29.63 $\mu$ l/ml/min

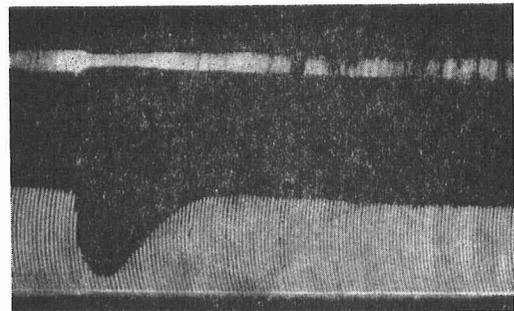


図16 a  
 犬 10.5kg  
 S.C.C 0.4mg 投与  
 対照例

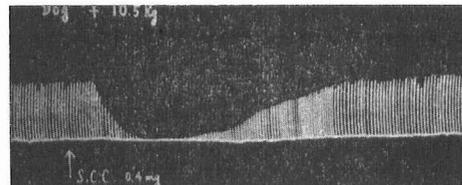
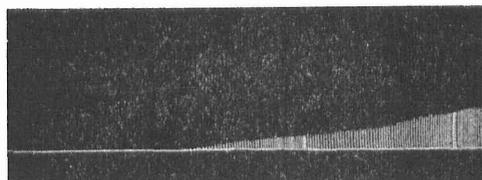
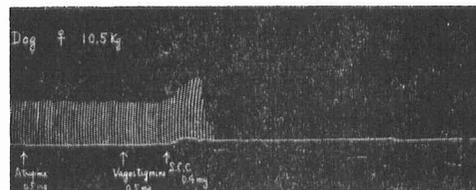


図16 b  
 ワコステグミン 0.5mg 投与后 S.C.C.  
 0.4mg 投与  
 血球 Ach 分解値  
 前 72.68 $\mu$ l/ml/min  
 後 61.30 $\mu$ l/ml/min  
 血漿 Ach 分解値  
 前 28.64 $\mu$ l/ml/min  
 后 8.03 $\mu$ l/ml/min



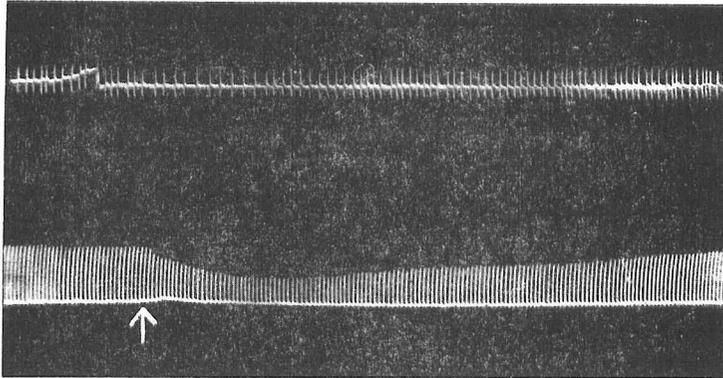


図17 a  
犬 7kg ♂  
S.C.C. 0.12mg 投与  
対照例

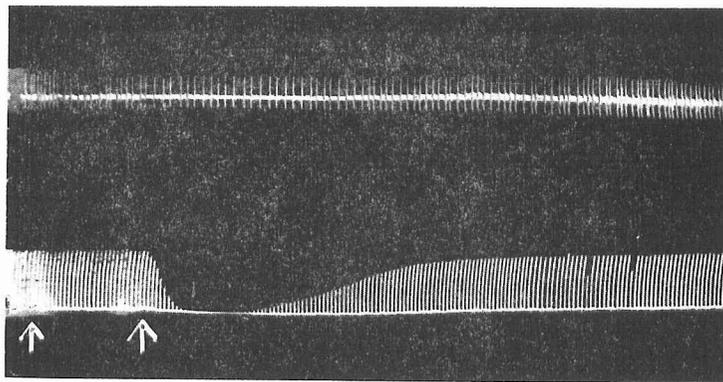


図17 b  
バンサイン 25mg 静注后 S.  
C.C. 0.12mg  
血球 Ach 分解値  
前 75.23 $\mu$ l/ml/min  
后 68.22 $\mu$ l/ml/min  
血漿 Ach 分解値  
前 20.79 $\mu$ l/ml/min  
后 18.18 $\mu$ l/ml/min

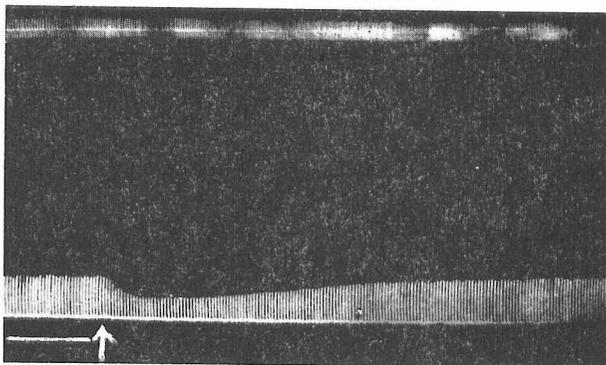


図18 a  
犬 13kg  
S.C.C. 0.24mg 投与后  
対照例

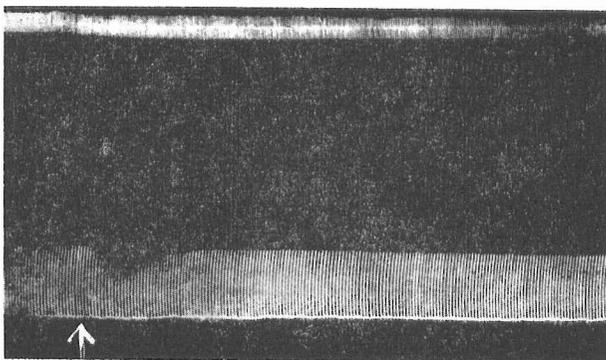


図18 b  
プロカイン 52mg 点滴投  
与后 S.C.C. 0.24mg  
血球分解値  
前 50.22 $\mu$ l/ml/min  
后 51.48 $\mu$ l/ml/min  
血漿分解値  
前 30.69 $\mu$ l/ml/min  
后 30.49 $\mu$ l/ml/min

みなかつた。

ワグスチグミン (図16 a-b) アトロピン 0.5mg 筋注後約45分経てワグスチグミン0.5mg 静注。3分后 S.C.C. 0.4mg 静注し Che 活性値の変動を測定した所、血球 Ach 分解値はワグスチグミン投与前 72.68  $\mu\text{l/ml/min.}$ 、投与后 61.30  $\mu\text{l/ml/min.}$ 、血漿 Ach 分解値は投与前 28.64  $\mu\text{l/ml/min.}$ 、投与后 8.03  $\mu\text{l/ml/min.}$ と低下した。S.C.C. の作用は著明に増強且つ延長した。

バンサイン (図17 a-b) 3.6mg/kg 静注后 3分経て S.C.C. 0.12mg 静注。その結果、血球 Ach 分解値は投与前 75.23  $\mu\text{l/ml/min.}$ 、投与后 68.22  $\mu\text{l/ml/min.}$ 、血漿 Ach 分解値は、投与前 20.79  $\mu\text{l/ml/min.}$ 、投与后 18.18  $\mu\text{l/ml/min.}$  であり変化はなかつたが、S.C.C. の作用はバンサインにより増強された。

プロカイン (図18 a-b) 4mg/kg を30分間にわたり点滴静注した後 S.C.C. 0.24mg を投与。S.C.C. の作用は延長したが血球 Ach 分解値は、投与前 50.22  $\mu\text{l/ml/min.}$ 、投与后 51.48  $\mu\text{l/ml/min.}$ 、血漿 Ach 分解値は投与前 30.69  $\mu\text{l/ml/min.}$ 、投与后 30.49  $\mu\text{l/ml/min.}$  で殆ど変化がなかつた。

キシロカイン 5mg/kg を30分間点滴静注后 S.C.C. 0.16mg 投与。血球 Ach 分解値は投与前 54.45  $\mu\text{l/ml/min.}$ 、投与后 55.74  $\mu\text{l/ml/min.}$ 、血漿 Ach 分解値は投与前 84.77  $\mu\text{l/ml/min.}$ 、投与后 84.68  $\mu\text{l/ml/min.}$  を示し、殆ど前後において差異を認めなかつたが、プロカイン同様 S.C.C. の作用は延長した。

#### 総括及び考按

S.C.C. 分解に対する各種薬剤の影響に関する報告は極めて少い。Wittaker (1952)<sup>①</sup>等はエゼリンによる著明な抑制を報告、又 Tsuji (1955)<sup>②</sup>等はネオスチグミンが血漿 1ml に対し 1.25~2.5 $\mu\text{g}$  で著明な抑制を認めたと述べており、Hohman (1956)<sup>③</sup>は、プロスチグミン、ノボカイン、キシロカイン等により著明に抑制されると報告しているが、それぞれ実験条件が異り、従つて成績を直ちに比較検討する事は困難である。抗生物質の影響としては、表 1 a-b, 4 a-b, 図 1 a-b, 4 a-b に示す様に  $2.5 \times 10^{-9} \text{Mol} \sim 2.5 \times 10^{-4} \text{Mol}$  では、Ach, S.C.C. に対する分解抑制は共に明瞭でなく、ペニシリン、カナマイシンにおいて極めて軽度の抑制が認められたのみである。偶々全身麻酔中ネオマイシンの腹腔内局注后生じた呼吸停止の報告が見られ<sup>④⑤⑥</sup>、此の原因として Pridgeon (1956)<sup>④</sup> 及び Webber (1957)<sup>⑥</sup> は、ネオマイシンの有する毒性によるものであらうと述べている。最近、岩月

(1958)<sup>⑦⑧⑨</sup>等は、各種抗生物質と各種筋弛緩剤との相互作用を犬の脛骨筋について実験を行った所、S.C.C. に対してはネオマイシン、ストマイ、カナマイシン等は軽度に拮抗的に作用し、Curare, Flaxedil<sup>®</sup>、に対しては著明に増強的に作用することを認め、Brazil (1952)<sup>⑩</sup>等はストマイに、又 Pittinger (1958)<sup>⑪</sup>等もネオマイシンにクラレ様の作用が認められたと報告している。著者は抗生物質中で一番強く筋弛緩剤に影響を及ぼすネオマイシンが *in vivo* において ChE 活性値に如何なる影響を与えるものか検討した所 (図 15 a-b) 殆ど影響を認めなかつた。中塚 (1955)<sup>⑫</sup>は抗生物質を治療量を遙かに上回る高濃度で連続投与した時、始めて ChE 活性値の低下が認められたと述べているが、著者の *in vitro* ( $2.5 \times 10^{-4} \sim 2.4 \times 10^{-3} \text{Mol}$ ) 及び *in vivo* (500mg 投与) の実験成績では ChE 活性値の変化は殆ど認められなかつた。このことよりしてネオマイシンの筋弛緩剤に対する影響は、ChE に対する作用とは考えられない。自律神経遮断剤について、*in vitro* の成績では、ワグスチグミン  $2.5 \times 10^{-7} \sim 2.5 \times 10^{-8} \text{Mol}$ 、バンサイン  $2.5 \times 10^{-6} \sim 2.5 \times 10^{-7} \text{Mol}$ 、コントミン  $2.5 \times 10^{-6} \sim 2.5 \times 10^{-6} \text{Mol}$ 、ファイナリン  $2.5 \times 10^{-4} \sim 2.5 \times 10^{-5} \text{Mol}$ 、ヒヨスマイド及びメトプロミン  $2.5 \times 10^{-3} \sim 2.5 \times 10^{-4} \text{Mol}$  でかなり著明な抑制を示し、テブロンにおいては  $2.5 \times 10^{-3} \sim 2.5 \times 10^{-4} \text{Mol}$  でも殆んど影響は認められなかつた (表 5 a-b, 11 a-b, 図 5 a-b, 11 a-b)。以上の薬剤の中で比較的強く抑制を示したバンサインは S.C.C. に対して増強的作用を呈するが、ChE 活性値には著変を認めなかつた。最も強度の抑制を示したワグスチグミン (表 11 a-b, 図 11 a-b) は、その抗 ChE 作用も強く認められ、S.C.C. の作用も著明に増強且つ延長した。自律神経遮断剤に関し、Tewifik (1957)<sup>⑬</sup>は、トリメタフアンの Che に対する影響について報告しているが、彼によると前投薬としてアトロピン及びトリメタフアンを使用して S.C.C. 投与後の無呼吸の時間を比較した所、トリメタフアン使用群に 2 倍の延長が認められたが、これは恐らくトリメタフアンの抗 ChE の作用によるためではないかと述べている。他の薬剤において、表 12 a-b, 14 a-b, 図 12 a-b, 14 a-b に示す様に Ach に対しては、ヌベルカイン  $2.5 \times 10^{-7} \sim 2.5 \times 10^{-8} \text{Mol}$ 、プロカイ  $2.5 \times 10^{-4} \sim 2.5 \times 10^{-5} \text{Mol}$ 、キシロカイン  $2.5 \times 10^{-3} \sim 2.5 \times 10^{-4} \text{Mol}$  にて抑制し、S.C.C. に対しては Ach 分解抑制が強い薬剤程 S.C.C. 分解抑制も強度で、ヌベルカイン、プロカイン、キシロカインの順となつた。*in vivo* におけるプロカインは、図 18 a-b に示

す様に S. C. C. は軽度乍ら増強的に作用したが、投与前後の ChE 活性値には殆んど変化が認められなかつた。著者の実験で *in vitro* では、ワゴスチグミン、バンサイン、ヌベルカイン等強度に ChE を抑制する薬剤が多数認められたが、*in vivo* においても ChE 活性値の変化を認めたのはワゴスチグミンのみであつた。これは一つには濃度の差によるものであろう。以上の薬剤は、S. C. C. に対して共に増強的に作用するが、中でもワゴスチグミンにおいて一番著明であつた。しかし、かかる影響は ChE 抑制の程度にのみ関係するか否かは疑問である。例えばテンジロンは S. C. C. に対しては増強的に作用するが Curare に対してはワゴスチグミンと同様に拮抗的であるのに、抗 ChE 作用はワゴスチグミンの  $1/500 \sim 1/1000$ <sup>④</sup> にすぎないとされている。このことから、ワゴスチグミンの作用は従来通りの抗 ChE 作用よりむしろ神経筋接合部への直接作用ではないかとの意見も見られる<sup>⑤</sup>。ChE 活性値に影響を及ぼす薬剤は、筋弛緩剤にも影響を及ぼすことは、予期されるところで、一般に抗 ChE 作用のあるものは Curare には拮抗的に、S. C. C. には増強的に作用することは考えられるが、しかし筋弛緩剤への影響はかならずしも抗 ChE 作用のみではなく、その他の因子例えば終板への直接的影響も考慮されなければならないであろう。

### 結 論

Ach 分解、S. C. C. 分解に及ぼす各種薬剤の影響を *in vitro* で測定し、その中の主なる薬剤と S. C. C. との関係を *in vivo* で ChE の立場より観察した。

#### *in vitro* における成績

1) 各種抗生物質(ペニシリン、カナマイシン、ストマイ、クロラムフェニコール)の Ach, S. C. C. 分解に対する抑制は著明でなかつた。

2) 自律神経遮断剤では、ワゴスチグミンが最も強く、バンサイン、コントミン、ファイナリン、ヒヨスマイド及びメトプロミン、テブロン順に低下し、Ach 分解抑制と、S. C. C. 分解抑制とは略々平行した。

3) その他、ヌベルカイン、プロカイン、キシロカインにも抑制作用が認められたが、ヌベルカインが最も著明であつた。

#### *in vivo* に於ける成績

1) 抗生物質、特にネオマイシン、ストマイ、カナマイシンは S. C. C. に拮抗的に、Curare には増強的に作用したが ChE 活性値には殆ど影響はなかつた。

2) ワゴスチグミンは S. C. C. に強く増強的に作用

したが ChE 活性値も著明に減少した。バンサインは *in vitro* では抗 ChE 作用が著明であり、又 *in vivo* において S. C. C. に対し増強的に作用したが、ChE 活性値に対しては *in vivo* では著変は認められなかつた。

3) 筋弛緩剤に対する各種薬剤の影響は ChE への影響の面のみからでは論じられない。

### 文 献

- ①Whittaker, V. P. & Wijesundera, S.: The hydrolysis of succinylcholine by cholinesterase, *Biochem. J.* 52: 475-479, 1952. ②Tsuji, F. L. et al.: The hydrolysis of succinylcholine chloride in human plasma, *Arch. Inter. Pharmacol. Therap.* 104: 146-155, 1955. ③Hohman, H.: Medikamentöse Beeinflussung der Succinylcholin-spaltung (Papierchromatographische Untersuchungen), *Anaesthesist* 5: 87-89, 1956. ④Pridgeon, J. E.: Respiratory arrest thought to be due to intraperitoneal neomycin, *Surgery* 40: 571-574, 1956. ⑤Newsletter... American Society of Anesthesiologist, 21: 38-40, 1957. ⑥Webber, B. M.: Respiratory arrest following intraperitoneal administration of neomycin, *Arch. Surg.* 75: 175-176, 1957. ⑦Iwatsuki, et al.: Effect of neomycin on the action of muscle relaxants, *Med. J. Shinshu Univ.* 3: 321-330, 1958. ⑧Iwatsuki, et al.: Effect of streptomycin on the action of muscle relaxants, *Med. J. Shinshu Univ.* 3: 299-310, 1958. ⑨Iwatsuki et al.: Effect of kanamycin on the action of muscle relaxants, *Med. J. Shinshu Univ.* 3: 311-319, 1958. ⑩Brazil, O. V. & Corrado, A. P.: The curariform action of streptomycin, *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* 120: 452-459, 1952. ⑪Pitinger, C. B. et al.: Neuromuscular blocking action of neomycin sulfate, *Anesthesia & Analgesia* 37: 276-282, 1958. ⑫中塚: 抗生物質の Cholinesterase に及ぼす影響, *J. Antibiotics, Ser. B.* 8: 188, 昭30(会). ⑬Tewfik, G. I.: Trimeptaphan (Its effect on the pseudocholinesterase level of man), *Anaesthesia* 12: 326-329, 1957. ⑭Macfarlane, D. W. et al.: Evaluation of curarizing drugs in man, *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* 100: 382-392, 1950. ⑮Ricker, W. F. & Wescoe, W. C.: Studies on the interrelationship

1959, 6

103-(1095)

of certain cholinergic compounds, V. The significance of the action of the 3-hydroxy phenyltrimethylammonium ion on neuromuscular function,

J. Pharmacol. & Exper. Therap. 100: 454-465, 1950. (This Journal 88: 58, 1946).