

プロカインエステラーゼの研究

第四篇 各種薬物のプロカインエステラーゼに及ぼす影響

昭和30年10月29日 受付

信州大学医学部第一外科 (指導: 星子教授, 岩月助教授)

百 瀬 滋 男

緒 言

プロカインエステラーゼの本態に就いては、各方面から検討が行われ、コリンエステラーゼ抑制物質により、その活性が阻害される点から、本酵素がコリンエステラーゼと近似しているとの一部の見解がある^{①②}。Richards はビタミンC 欠乏の際にはプロカインに対する中毒を起し易いといっている。ビタミンB₁ については見解が一定していない。ワゴスチグミン、弗化ソーダ、モノヨード醋酸等は何れもコリンエステラーゼの作用を抑制することが報告されている。著者はこれらの薬物がプロカインエステラーゼに、如何なる影響を及ぼすかを検討するため、これらの薬物を添加した後の血液のプロカイン分解能を *in vitro*, 及び *in vivo* で測定した。

実験方法

1) *in vitro* に於ける実験

正常人の蔭酸加新鮮血液 1cc に、150 γ /cc の塩酸プロカイン 1cc, 被検薬品液 1cc を混じて計 3cc とし、(1cc 中には 50 γ の塩酸プロカインを含有) 37°C に 1 時間貯えた後、その 1cc をとり、残存する塩酸プロカインを測定し、血液のプロカインエステラーゼに及ぼす各種薬物の影響を観察した。対照に人血 1cc, 蒸溜水 1cc, 塩酸プロカイン 150 γ /cc を 1cc 加え、37°C に 1 時間放置後、その 1cc 中の塩酸プロカイン濃度を測定した。被検薬物としては、ビタミンB₁ (10mg/cc), ビタミンC (3mg/cc), 青酸ソーダ (3mg/cc), 弗化ソーダ (3mg/cc), モノヨード醋酸 (15mg/cc), ワゴスチグミン (50mg/cc) 等を使用した。ワゴスチグミンは注射用のものを、その他は化学的に純粋なものを使用した。

2) *in vivo* に於ける実験

体重 3kg 前後の家兎にワゴスチグミン (50mg/cc) 1cc を塩酸プロカイン静注10分前に皮下注射し、ビタミンC は塩酸プロカイン静注10分前に 200mg を皮下注射し、塩酸プロカイン静注直前に 100mg を耳静脈より静注。ビタミンB₁ は塩酸プロカイン静注 5 分前に 20 mg を皮下注射し、塩酸プロカイン静注直前に 10mg を耳静脈より静注し、次いで 1% 塩酸プロカインを 20 mg/kg 耳静脈より 30 秒内外にて静注し、家兎頸動脈より時間の経過と共に血液 1cc を採取し、二重蔭酸を加えて薬固を防止した後、速やかに血中の塩酸プロカ

イン濃度を測定した。

in vitro, *in vivo* 共に塩酸プロカインの測定は第一篇に述べた方法によつた。

実験成績

1) *in vitro* に於ける成績

成績は表 (1) に示す如くで、その値は実測値及び減少率を示した。減少率とは加えた塩酸プロカインの量より実測値を減じ、その値を最初に加えた塩酸プロカイン量にて除した百分率である。

表 (1)

		百〇	星〇	大〇	平均
ビタミンB ₁	実測値 γ /cc	21.15	20.58	17.67	19.8
	減少率 %	58	59	65	60
ビタミンC	実測値 γ /cc	27.5	30	72.5	28
	減少率 %	45	40	45	43
青酸ソーダ	実測値 γ /cc	15.7	17.5	12.5	15.2
	減少率 %	68	65	75	72
弗化ソーダ	実測値 γ /cc	43.1	48.7	47.5	46.4
	減少率 %	13.8	2.6	5	7.2
モノヨード醋酸	実測値 γ /cc	42.5	46.9	46.9	45.4
	減少率 %	15	6.2	6.2	9.2
ワゴスチグミン	実測値 γ /cc	46.1	50	50	49
	減少率 %	7.8	0	0	2
対 照	実測値 γ /cc	19.95	25.25	22.2	22.4
	減少率 %	60.2	50	55.6	55

(各種薬品の *in vitro* に於けるプロカイン) エステラーゼ抑制度

即ち対照の人血 (平均減少率55%) に比べ、ワゴスチグミン (平均減少率2%) は最も高度にプロカインエステラーゼを抑制し、次いで弗化ソーダ (平均減少率7.2%), モノヨード醋酸 (平均減少率9.2%) の順となり、ビタミンC (平均減少率33%) は最もその程度が少い。ビタミンB₁ (平均減少率60%) は軽度に進進し、青酸ソーダ (平均減少率72%) は更に進進する事を認めた。

2) *in vivo* に於ける成績

ワゴスチグミン注射群の成績は表 (2), ビタミンC 注射群及びビタミンB₁ 注射群のそれは、夫々表 (3)

及び表(4)に示す。

次に対照として第2篇に述べた何等操作を加えない健康家兎群に1%の塩酸プロカイン20mg/kgを静注した際の平均血中濃度と共に、之等各群の平均塩酸プロカイン血中濃度を図1に示す。

表(2)

家兎番号	体重 kg	5分 (r/cc)	10分 (r/cc)	20分 (r/cc)	40分 (r/cc)	60分 (r/cc)	80分 (r/cc)
1	3.4	16.2	12.5	9.0	8.0	—	5.2
2	3.3	20.0	14.0	11.6	11.6	8.7	8.7
3	2.9	18.5	13.2	11.3	6.5	8.9	7.1
平均		18.2	13.2	10.3	7.7	8.8	7.0

(ワゴスチグミン注射家兎群の塩酸プロカイン血中濃度)

表(3)

家兎番号	体重 kg	5分 (r/cc)	10分 (r/cc)	20分 (r/cc)	40分 (r/cc)	60分 (r/cc)	80分 (r/cc)
4	3.23	8.2	8.0	5.7	5.5	4.8	3.5
5	2.7	12.5	8.2	—	5.2	3.5	0
6	2.8	10.0	8.1	6.1	4.5	3	0
平均		10.2	8.1	5.9	5.1	3.7	0

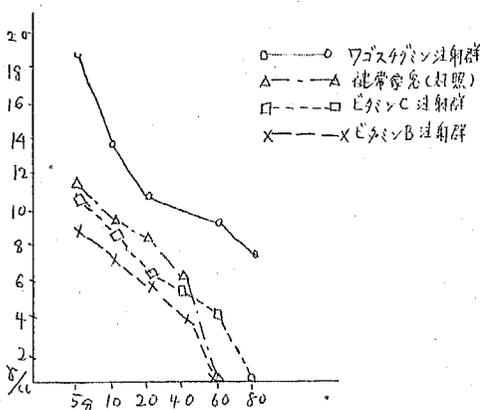
(ビタミンC注射家兎群の塩酸プロカイン血中濃度)

表(4)

家兎番号	体重 kg	5分 (r/cc)	10分 (r/cc)	20分 (r/cc)	40分 (r/cc)	60分 (r/cc)	80分 (r/cc)
7	2.8	8.1	8.0	5.7	3.5	0	0
8	3.0	8.9	6.1	4.9	3.0	0	0
9	2.7	8.3	7.0	5.6	4.0	0	0
平均		8.4	7.0	5.4	3.5	0	0

(ビタミンB₁注射家兎群の塩酸プロカイン血中濃度)

図 1



ワゴスチグミン注射家兎群の血中塩酸プロカイン濃度は健康家兎群に比べて高く、80分に於ても尙血中に塩酸プロカインを認める。ビタミンC注射群の血中濃度は対照に比べ、僅に血中濃度は低いが、消失時間は対照が60分に比し80分で延長している。ビタミンB₁注射群は之等の群中最も塩酸プロカインの血中濃度が低く、且つ60分で消失する。

考 按

Kish等⁽¹⁾⁽²⁾は弗化ソーダの添加はプロカインの分解を抑制し、プロスチグミンもプロカインエステラーゼを強く抑制し、これらの抑制物質はコリンエステラーゼの作用をも抑制する点から言つて、プロカインエステラーゼはコリンエステラーゼに近似していると述べている。Ting等⁽³⁾は200倍のマウスの肝の組織液で、in vitroに於て抗コリンエステラーゼ物質のプロカインエステラーゼに及ぼす影響を観察し、ネオスチグミン、フィゾスチグミンは高度に抑制し、一方ヨード醋酸、弗化ソーダは中等度に抑制し、チアンソーダは抑制しないと述べている。Brodie等⁽⁴⁾は少量の亜硫酸ソーダはプロカインエステラーゼを抑制すると述べているが、西山等⁽⁵⁾は抑制剤としては硫酸エゼリンが最も良く、Brodie等の亜硫酸ソーダは抑制しないと述べている。Sadove等⁽⁶⁾の文献によると、Richardsはその動物実験成績に於て、飢餓、脱水、電解質平衡の乱れ、ビタミンC欠乏はプロカイン注射に際し、その中毒反応を起し易いから、衰弱した患者には術前処置としてビタミンCと葡萄糖の投与をすすめている。

Cullen⁽⁷⁾は静注したプロカインの分解機転として、ビタミンCが利用されるから、ビタミンCの投与は適当であると述べている。Sadove等⁽⁸⁾はサイアミン(ビタミンB₁)と局所麻酔剤との併用は尙未解決の問題であると述べている。Conway等⁽⁹⁾の文献では、Burgen, Keele等は猫に於てネオスチグミン及びフィゾスチグミンは、静注されたプロカインの血中濃度に有意な影響を及ぼさないと述べ、Ting等⁽³⁾は犬及びマウスに於て、予めフィゾスチグミン及びネオスチグミンを皮下注射した時、静注した塩酸プロカインの消失には変化が無いが、ネオスチグミンはフィゾスチグミンに比べ、塩酸プロカインの中毒発現を増すと述べている。長田等⁽¹⁰⁾は、ワゴスチグミン、イミダリンはプロカインエステラーゼを抑制し、アドレナリン、アトロピン、ピロカルピン、テブロンは無影響であると述べている。西山⁽¹¹⁾はエゼリン、プロスチグミンはプロカインエステラーゼを強く抑制し、抗ヒスタミン剤、重金属塩、ペルカミン、ナルカイン、マフアルゾール等によつても抑制作用を受け、高濃度のアミノ酸類並びにMn⁺⁺, Mg⁺⁺, Ca⁺⁺, の2価陽イオンも高濃度で抑制的に作用すると述べている。著者の実験では、

in vitro, in vivo 共にワゴスチグミンはプロカインエステラーゼを抑制し、ビタミンCはin vitroでは軽度抑制し、in vivoでは却つて軽度ではあるが、血中塩酸プロカイン濃度の低下を示した。ビタミンB₁はin vitro, in vivo 共にプロカインエステラーゼの作用を促進する事を示している。靑酸ソーダ、弗化ソーダ、モノヨード醋酸等に就ては、Ting等と略々同様な結果を得た。

結 語

in vitro, in vivo 共に、ワゴスチグミンが最も強くプロカインエステラーゼを抑制する。ビタミンCはin vitroでは軽度抑制するが、in vivoでは逆に軽度の促進を示す。ビタミンB₁はin vitro, in vivo共にプロカインエステラーゼの作用を促進する傾向が見られる。その他のコリンエステラーゼ抑制物質である弗化ソーダ、モノヨード醋酸はin vitroに於て、プロカインエステラーゼの作用を高度に抑制し、靑酸ソーダはその作用を促進する。

参 考 文 献

- ①Kish, B. Koster: The Procaine Esterase, *Exper. Med. and Surg.*, 1: 51~65, 1943. ②Kish, B.: On the Specificity of Procaine Esterase, *Exper. Med. and Surg.*, 1: 278~281, 1943. ③Ting, K. S. & Coon, J. M.: Studies on Procainesterase, *Anesthesia and Analgesia*, 29: 263~272, 1950. ④Brodie, B. B. et al: The Fate of Procaine in Man Following its Intravenous Administration and Methods for the Estimation of Procaine and Diethylaminoethanol, *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, 94: 359~366, 1948.
- ⑤西山他: 入血漿に依る塩酸 Procaine 分解に就て, *阪市医大誌*, 3: 247~254, 昭29. ⑥Sadove, M. S. et al: Classification and Management of Reaction to Lokal Anesthetic Agents, *J. A. M. A.*, 148: 17~22, 1952. ⑦Cullen, S. C.: *Anesthesia in General Practice*, 192~193, 1951. ⑧Conway, A. C. et al: The Effect of Cholinesterase Inhibitors on the Toxicity of Procaine in Mice, *J. Pharmacol. and Exper. Therap.*, 96: 472~476, 1949. ⑨Ting, K. S., Coon, J. M.: Effect of Procaine Esterase Inhibitors on the Toxicity and Rate of Hydrolysis of Procaine, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 86: 80~90, 1951. ⑩長田他: 塩酸プロカインの体内分解及局所麻酔作用時間に関する研究, *日外会誌*, 54: 164~165, 昭28. (会).
- ⑪西山: Procaine に関する薬理学的研究, *日薬理誌*, 51: 274~297, 昭30.

Studies on Procaine Esterase

Part 4: Effects of Certain Drugs on Procaine Esterase Activity

Shigeo Momose

Department of Surgery, Faculty of Medicine,
Shinshu University

(Director: Prof. N. Hoshiko)
(Assistant Prof. K. Iwatsuki)

Cholinesterase inhibitors were reported to have an inhibitory effect on procaine esterase, indicating some similarity of both enzymes. Vitamin B₁, and C showed also a certain effect on the action of procaine. To reaffirm these results, experiments were made in rabbits on the effects of some drugs such as vagostigmine, vitamin B, C and certain cholinesterase inhibitors on the activity of procaine esterase in blood.

The results obtained were as follows:

- 1) Vagostigmine was the strongest inhibitor to procaine esterase in vitro as well as in vivo.
- 2) Vitamin B₁ showed a promoting effect upon the activity of procaine esterase both in vitro and in vivo.
- 3) Vitamin C showed a slight inhibitory effect in vitro, while a slight promoting effect was seen in vivo.
- 4) Sodium fluoride and monoiodo acetic acid inhibited the activity of procaine esterase in vitro as previously reported by other investigators in cholinesterase, while sodium cyanide showed a promoting effect.