

原 著

有髄神経に対するプロカインならびにカルシウム
イオン濃度変化の相互作用別府穂積 上田五雨
信州大学医学部順応医学研究施設EFFECTS OF VARIOUS CONCENTRATIONS OF
EXTERNAL CALCIUM IONS FOR PROCAINE
TREATED MYELINATED NERVESHozumi BEPPU and Gou UEDA
Institute of Adaptation Medicine, Shinshu University

Key words : 有髄神経 (myelinated nerves), プロカイン (procaine), カルシウム (calcium)

I 緒 言

Bondani ら(1)はネズミの骨格筋をもちい、Thorens (2)は羊の心筋をもちい、Blaustein ら(3)はイカの単一巨大神経線維をもちいて、外液の calcium 濃度と procaine との拮抗作用を記録した。Feinstein (4)は磷脂質の二重膜をもちいて、calcium イオンと局所麻酔薬 (procaine, xylocaine, butacaine, tetracaine) が磷脂質分子に対して拮抗的に結合することを見出した。しかし、procaine をもちいて有髄神経線維をブロックするという実験的な操作のさいに、procaine と calcium イオンとの間に競合現象が現われるか否かは、未だ明らかにされていない。そこで著者らはカエルの有髄神経線維をもちい、procaine による興奮伝導ブロックが calcium 濃度に影響されるか否かを検討した。

II 実験方法

体重280~330gの食用蛙の坐骨神経を、10cmの長さにならって摘出し、アクリル板で作った隔絶箱 (1×2cmの銀塩化銀板を平行にならべ、5mm間隔で仕切ったもの) 内に配置した。(5)(6)隔絶箱には、水分を浸した綿を入れて密閉し、湿性を保った。また、坐骨神経中枢端を、持続時間 0.1~0.3 msec, 強度 1~4 Vの単一矩形波電流で刺激した。(7)そのさい、たがいに35mm離れた2ヶ所から細胞外誘導電極により電位を導出し、増巾ののち、2つのスパイクを二

素子オッシロスコープで観測し、写真撮影した。各標本に対し、まず Normal Ringer (NaCl, 111.1 mM; KCl, 2.7 mM; NaHCO₃, 2.4 mM; CaCl₂, 1.8 mM; NaHCO₃, pH 7.3-7.4) 液内で、伝導速度を1分間隔で測定したのち、5×10⁻³g / 100ml procaine HCl を2つの誘導電極の中央に、10mmにわたって作用させ、(8)興奮伝導速度の変化を、伝導ブロックされるまで1分間隔で記録した。procaine は、次の三種類の Ringer 液にそれぞれ5×10⁻³g / 100mlの濃度で溶かしてもちいた。

(1) Normal Ringer (Ca, 1.8mM)

(2) High calcium Ringer (Ca, 9mM)

(3) Low calcium Ringer (Ca, 0.36mM)

procaine HCl を含まない High calcium Low calcium の Ringer 液の興奮伝導速度に対する影響も同じ方法で調べた。(9)実験はすべて室温にて行なわれた。(10)(11)

III 結 果

1. 興奮性有髄神経線維の伝導速度に対する calcium 濃度の影響

実験にもちいた範囲の外液 calcium 濃度の変化に対しては、興奮性有髄神経線維の伝導速度変化は著明なものではない。ただし、一元配置法及び、二元配置法の統計処理を行うと、列間に有意差があり、calcium 濃度による影響がみとめられた。(表1)

表1 伝導速度に及ぼす外液カルシウム濃度の効果

表中下欄の値は平均値および標準偏差値

標本番号	低カルシウム	正常	高カルシウム
	リンガー液 (0.36mM, Ca ⁺⁺)	リンガー液 (1.8mM, Ca ⁺⁺)	リンガー液 (9mM, Ca ⁺⁺)
1	23.8 _{m/秒}	25.0	26.3
2	24.3	25.0	26.9
3	24.6	25.0	26.3
4	24.5	26.0	26.3
5	24.5	26.0	26.0

平均値及び標準偏差 24.3±0.4 25.4±0.5 26.5±0.3

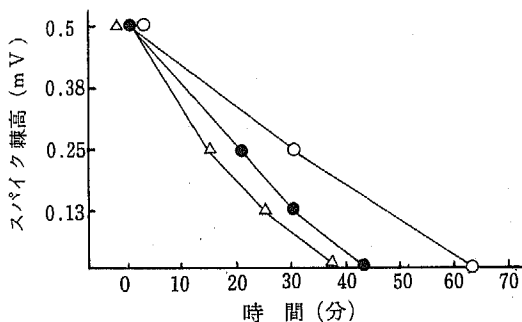


図1 カエル坐骨神経のスパイク棘高に対する塩酸プロカインの効果

△—△; 0.36mM カルシウムリンガー液
●—●; 1.8mM カルシウムリンガー液
○—○; 9mM カルシウムリンガー液

縦軸はスパイク棘高, 横軸はプロカイン作用時間

2. procaine 適用部位の遠位側のスパイク高の変化

各種 calcium 濃度液中で procaine を作用させたさいにみられるスパイク高の時間的変化を図1に示す。Low calcium Ringer に浸した標本では, procaine により速やかに spike height が減少する。

3. 興奮性有髄神経線維の伝導速度に対する procaine の影響

図2は procaine を加えてから30分以内の伝導速度の減少の経過を示したもので, 各点の値は5例の平均値である。Low calcium Ringer 中の神経線維の方が伝導速度の減少は速やかである。30分以降は, 標本によりさまざまな経過をとって, 伝導ブロックの状態いたる。

4. ブロックまでに要する時間

表2 種々の外液カルシウム濃度において5×10⁻³g/100ml塩酸プロカインを作用させた場合の伝導ブロックに到るまでの時間

表中下欄の値は平均値および標準偏差値

標本番号	低カルシウム	正常	高カルシウム
	リンガー液 (0.36mM, Ca ⁺⁺)	リンガー液 (1.8mM, Ca ⁺⁺)	リンガー液 (9mM, Ca ⁺⁺)
1	37 分	44	63
2	37	55	84
3	43	50	60
4	45	62	68
5	42	54	71

平均値及び標準偏差 41±4 53±7 69±9

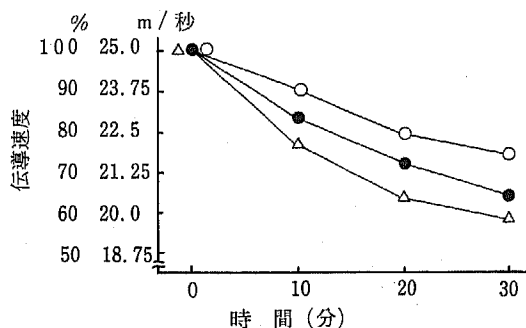


図2 塩酸プロカインによるカエル坐骨神経の伝導速度の変化

△—△; 0.36mM カルシウムリンガー液
●—●; 1.8mM カルシウムリンガー液
○—○; 9mM カルシウムリンガー液

縦軸は伝導速度, 横軸は時間 正常リンガー液 (1.8mM Ca⁺⁺) における伝導速度を100%とした。

種々の calcium 濃度下で procaine を作用させた場合, 伝導ブロックまでに要する時間は, 表2に示すように, calcium 濃度が高いほど延長する。これを一元配置法及び, 二元配置法の統計処理を行うと, 列間に有意の差があった, 即ち, Low calcium Ringer では, procaine の作用が促進され, 伝導ブロックがより早くあらわれることをみとめた,

IV 考 察

procaine が伝導速度を減少させるメカニズムとしては, 二つの原因が考えられる。第一は興奮性有髄神経線維の閾値の上昇, 第二は脱分極時の Na current の減少である。Goldman ら(3)は giant axon に procaine を作用させると, membrane

の活動時 Na 透過性の減少の結果, spike amplitude が減少することを見出した。本実験でも, たしかに図1に示すごとく, procaine によって活動電位のスパイク高の減少がみられた。従って procaine は上記の第二のメカニズム, 即ち, 膜の内向き Na current を抑制し, 伝導を遅延させると考えられる。

Goldmanらは(3) procaine の効果が calcium 濃度を高めると抑制され, 逆に calcium 濃度を減らすと, 増強されることから, procaine と calcium は膜の同一 site に対して拮抗作用があることを主張した。著者らの実験成績では, 本論文の結果に対する解釈は, Goldman らの考えと一致している。

そこで, いま, Goldman ら(3)のいう作用部位単位をRと名付け, Ca イオンがその作用部位と結合して Ca-R を形成すると考えると



が成立し, 解離定数を K_{Ca} で表わすと

$$K_{Ca} = \frac{[\text{Ca}][\text{R}]}{[\text{Ca-R}]} \quad (2)$$

と記されることになる。ただし [] はそれぞれの濃度を示すこととする。さらに procaine を Pr で記すと, Pr は同一作用部位に拮抗的に働くことによって, 阻害作用を示すと考えられているので



が成立し, その解離定数を K_{Pr} とすると

$$K_{Pr} = \frac{[\text{Pr}][\text{R}]}{[\text{Pr-R}]} \quad (4)$$

が定義される。従って(2)を(4)に代入すると

$$[\text{Pr-R}] = \frac{K_{Ca} [\text{Ca-R}][\text{Pr}]}{K_{Pr} [\text{Ca}]} \quad (5)$$

が求められる。

ところが, 作用部位の全体を [R]_T とすると

$$[\text{R}]_T = [\text{R}] + [\text{Ca-R}] + [\text{Pr-R}] \quad (6)$$

であり, この式に(5)を代入すると

$$[\text{R}] = [\text{R}]_T - [\text{Ca-R}] - \frac{K_{Ca} [\text{Ca-R}][\text{Pr}]}{K_{Pr} [\text{Ca}]} \quad (7)$$

が成立する。そこで [Ca-R] が反応速度定数Kで, 作用物質を形成するとし, その速度 v , その最大速度Vとすると

$$v = K [\text{Ca-R}]$$

$$V = K [\text{R}]_T$$

と考えられるので

$$v = \frac{V}{\frac{K_{Ca}}{[\text{Ca}]} + 1 + \frac{K_{Ca} [\text{Pr}]}{K_{Pr} [\text{Ca}]}} \quad (8)$$

が求められる。さらに, これを変形すると

$$\frac{v}{V} = \frac{[\text{Ca}]}{[\text{Ca}] + K_{Ca} \left(1 + \frac{[\text{Pr}]}{K_{Pr}}\right)} \quad (9)$$

となる。生理学的なパラメーターEは $\frac{v}{V}$ の関数であり, $E = f\left(\frac{v}{V}\right)$ であるから, Eが $\frac{v}{V}$ と比例して増減するような場合に, v が大となる時には, その現象は促進的に働き, v が小となる時には抑制されることになる。その影響の度合は(9)式の示す通りである。即ち, Pr の濃度が増すと(9)の分母は大となり, $\frac{v}{V}$ はそれに依じて小さい値をとる。また, K_{Ca} に比し, K_{Pr} の値が大である時にはPrの影響は弱くなる。

本実験にもちいた興奮性有髄神経線維は複合有髄神経線維のため, procaine の浸透は結締織中を浸潤し, 興奮性有髄神経線維に作用することになり, 局所麻酔薬の作用時間は標本によりかなり異なるので, 単一神経線維にprocaineを作用させた実験を行うと結果はさらに明確になると考えられる。

稿を終るに臨み, 御協力下さいました, 東京大学医学部生理学教室, 松原一郎先生に謝意を表します。

V 文 献

- 1) Bondani, A. and Karler, R. : Interaction of calcium and local anesthetics with skeletal muscle microsomes. *J. Cell. Physiol.*, 75: 199~212, 1970
- 2) Thorens, S. : Procaine effects on heart muscle, *Pflugers Arch.*, 34: 56~66, 1971
- 3) Blaustein, M. P. and Goldman, D. E. : Competitive action of calcium and procaine on lobster axon, *J. Gen. Physiol.*, 49: 1043~1063, 1966
- 4) Feinstein, M. B. : Reaction of local anesthetics with phospholipids, *J. Gen. Physiol.*, 48: 357~374, 1964
- 5) 若林勲, 佐藤侑子: 反復刺激における神経の閾変動について, *日本生理誌*, 25: 474~480, 1963
- 6) Konishi, K. : Interaction between myelinated nerve fibres under nearly physiological conditions, *Jap. J. Physiol.*, 5: 93~100, 1955
- 7) 若林勲, 内山孝一編: 興奮伝導の諸問題, PP. 87~101, 医歯薬出版, 東京, 1959
- 8) 田崎一二: 神経線維の生理学, 第一版, P 55,

東京河合商店, 東京, 1944

- 9) Matsubara, I. and Matsuda, K. : Contribution of calcium current to the ventricular action potential of dog, Jap. J. Physiol., 19: 814~823, 1969
- 10) Hodgkin, A. L. : The relation between conduction velocity and the electrical resistance outside a nerve fibre, J. Physiol., 94: 560~570 1939
- 11) Hutchinson, N. A., Koles, Z. J. and Smitih, R. S. : Conduction velocity in myelinated nerve fibres of xenopus laevis, J. Physiol., 208 : 279-289, 1970

(1971. 12. 22 受稿)