

外科領域における塩酸プロカインの定量と 血清プロカイン・エステラーゼ

第 1 編

塩酸プロカインの定量およびプロカイン・エステラーゼに就いて

岡山大学医学部津田外科教室（指導 津田誠次教授）

谷 野 順 造

〔昭和29年11月12日受稿〕

まえがき

吾々外科医が今日局所浸潤および伝達麻酔剤として屢々使用している塩酸プロカインすなわち beta-diethylamino-ethanol para-amino-benzoate の塩酸塩は1904年 Einhorn によつて合成され、その後薬効、毒性に関して多数報告されている。しかしながら生体内の吸収、分解、分布ならびに排泄状態については未だ充分判明していない。なお塩酸プロカインの毒性は極めて少ないとはいえ、時には中毒作用を思わせることがあり、これらを究める為にも塩酸プロカインの極微量測定法を必要とする。

塩酸プロカイン定量法の歴史を顧みるに、Juan A. Sánchez (1932) の反応による方法、Guillaume Valette (1933) の Silicotungstic acid 法、E. Schulek および I. Floderer (1935) のアゾ色素による重曹法は別としても、Harry Koster, Arthur Shapiro および Edna Posen 等 (1936) の脳脊髄液中の塩酸プロカイン微量定量法にても0.2~0.5mg. の塩酸プロカイン（使用定量液0.05~0.5cc）を定量し得るに過ぎない。更に最近に至り Otto Erich Schultz および Gerhard Mayer (1952) の Kalignost 反応に基づく方法、A. Jindra および J. Rentz (1952) のイオン交換による局所麻酔剤の定量法、A. I. Gengrinovich および ya. k. Kadrov (1952) の ICl 法がある。又私の採用したチアゾ反応に基づく定量法

についてみると、Küstner および Eissner (1930) は脊髄液中の塩酸プロカインが脊髄内に浸潤する速度を定量的に測定し、Serafimon (1935) は β -Naphthol を用いて、定性的に脳脊髄液について検出を試みている。最近時スルフォンアミド剤定量法が急速に進歩し Marshall (1939) により種々改良された。この定量法はチアゾ反応によるものである故、塩酸プロカインに限らず芳香性アミン族に共通であり、他のかゝる薬物にても呈色反応を示す。

ところが最近に至り Brodie, B. B ; Lief, P. A. および Poet, R. (1948) 等によりプロカイン・エステラーゼが人血漿中に存在し、プロカインをパラアミノ安息香酸とチエチール・アミノエタノールに分解すると報告された。彼等は同時に塩酸プロカインの定量法を N (1-naphthyl) ethylene diamine dihydrochloride を用いて発表している。又 W. Oelssner (1952) も 1-naphthylamine を用いた比色定量法を発表している。

翻つて本邦における定量法を見るに小林 (1943) の 1-(β -Diethylamino-ethylamino) naphthalene dihydrochloride による方法、又岩月・百瀬・小林等 (1953) の同一方法がある。

私は恩師津田教授の命によりチアゾ反応による塩酸プロカイン定量の一改良法を得て、プロカイン・エステラーゼの問題と共に一考察を試みたので報告し、諸賢の御批判を仰ぎ

たい。

第 1 表

1. 塩酸プロカイン定量法

原理：Brodie, Lief および Poet (1948) 等によるプロカイン・エステラーゼを考慮に入れて、pH によりプロカインとその分解産物であるパラアミノ安息香酸を分離し 1-(β-Diethylamino-ethylamino) naphthalene dihydrochloride (＝津田試薬) によるジアゾ反応を用いてプロカインを比色定量する。

試薬

- 1) 15%三塩化醋酸水溶液
- 2) 重炭酸ソーダ粉末
- 3) 0.8 M 硼酸緩衝液 (pH 9.0)
- 4) エチレン・クロリド
- 5) 1 規定塩酸
- 6) 0.1 % 亜硝酸ソーダ水溶液 (新調)
- 7) 10% 尿素水溶液
- 8) 0.1% 1 (β Diethylamino-ethylamino)-naphthalene dihydrochloride 水溶液

(註) 0.8M 硼酸緩衝液 (pH 9.0) の製法

(a) 0.8M 硼酸水溶液 (結晶 12.405g × 4 を 1l の水に溶かす)

(b) 0.8M 塩化カリ水溶液 (14.912g × 4 を 1l の水に溶かす)

(c) 0.8M 苛性ソーダ水溶液

(a) 液 50cc, (b) 液 50cc, (c) 液 21.3cc を 200cc 入メスコルベンに入れ、水を加えて全量を 200cc とする。これを 0.8 M 硼酸緩衝液として使用に供する。

検量曲線：局方塩酸プロカイン粉末を以て 5r, 10r, 15r, 20r の標準液を作製しこれらを後述の定量法に従つて定量し、検量曲線を作る。

(I) 血液中プロカインの定量法 (表 1 参照)

①プロカインは血液中心にてエステラーゼにより 2 分以内に分解される故、定量に供する血液は速やかに採血をなし、この一定量に直ちに 15% 三塩化醋酸を加えて除蛋白し、適宜水にて稀釈した後、混和、濾過する。除蛋白後はプロカイン・エステラーゼの破壊によりプロカインの加水分解は行われぬ。

血液 (一定量)
+
15% 三塩化醋酸溶液
↓ 混和, 濾過
濾液
+
重曹末 (中和)
↓
中和濾液 5 cc
+
0.8M 硼酸緩衝液 1 cc
+
エチレン・クロリド 20cc
↓ 振盪 (10分間) 遠沈 (5分間)
エチレン・クロリド層 15cc
+
1 N. 塩酸 3cc
↓ 振盪 (5分間) 遠沈 (5分間)
塩酸層
+
0.1 % 亜硝酸ソーダ水溶液 0.05cc
+
10% 尿素水溶液 1cc
+
0.1 % 津田試薬液 1cc
↓
比色定量

②この濾液に重曹末を加え中和する。中和反応の決定にはリトマス試験紙を使用する。

③中和した濾液 5cc を有栓遠沈管に取り、0.8M 硼酸緩衝液を 1cc 加える。

④エチレン・クロリド 20cc を加え、約 10 分間振盪混和する。

⑤ 5 分間遠心沈澱し、水層を毛細管ピペットにて吸取り捨てる。

⑥エチレン・クロリド層 15cc を別の有栓遠沈管に取り、1 規定塩酸 3cc を加え、5 分間振盪混和した後遠心沈澱する。

⑦下層すなわちエチレン・クロリド層を毛細管ピペットにて除く。

⑧残った塩酸層に 0.1 % 亜硝酸ソーダ水溶液 0.05cc を加え混和する。

⑨ 3 分後に 10% 尿素水溶液 1cc を加え、混和する。

⑩ 20分後に0.1%津田試薬1ccを加える。

⑪ 5～6分後に光電比色計を用い、F；540muで比色定量する。

この定量法にて注意すべき点は次の通りである。すなわち④の項で振盪、混和する際に栓を充分にし、塩酸層の消失を防ぐことは加える塩酸の量が3ccで少ない故、特に注意を要する。⑦の項ではエチレン・クロリド層を除去する際、極少量残る程度にして塩酸層を完全に有栓遠沈管に残す様にしなければならない。

(II) 尿中プロカイン定量法

尿は必要に応じて適宜稀釈し、血液中の場合の除蛋白の項を省略する。すなわち血液中プロカイン定量法の①の項で得る中和した濾液と同様に尿の稀釈液5ccを取つて定量すればよい。通常は後述の如く生体内にて塩酸プロカインは加水分解を受ける故、未分解プロカインは少なく稀釈する必要はない。又尿の着色物質はエチレン・クロリド層に移行しない故定量には差支えない。

(註) ①塩酸プロカイン標準曲線は予め5 γ 、10 γ 、15 γ 、20 γ を含有する標準液にて前述の定量法に従つて定める。検量曲線はLambert-Beerの法則に従う故、これによつてプロカイン量を測定し得る。

②津田試薬の至適pHは1.2であり、この点において紫赤色は最も強い。

2. プロカイン・エステラーゼの試験管内分解活性度

手術に際し、吾々が塩酸プロカイン水溶液を局所麻酔、伝達麻酔或は静脈内に用いた時、組織液によつて拡散し、血液中に移行するが、この際塩酸プロカインが如何なる速度で加水分解が行われるか、或は加水分解が見られないものか検討する為に、試験管内においてプロカイン・エステラーゼの活性度を調べた。

(I) 人血液中のプロカイン・エステラーゼの活性度

(a) 人血清中のプロカイン・エステラーゼの問題について

実験方法

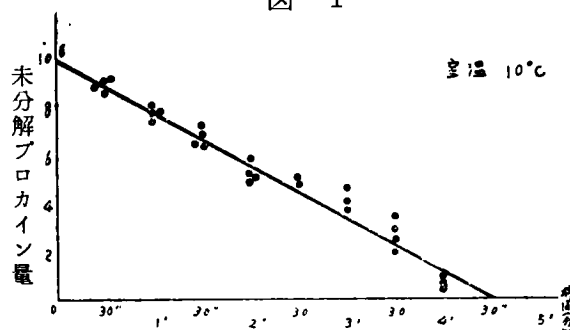
人血清を分離し、8本の各試験管に血清1.0cc宛を入れ、これに塩酸プロカイン水溶液2.0cc(塩酸プロカイン10 γ を含有する)宛を加え、直ちに混和する。なおこの際予めm/15 磷酸緩衝液(pH 7.0) 0.5ccを加えておくともよいが、これは省いてもよい。混和後各試験管に30秒間隔にて順次15%三塩化醋酸水溶液を2cc宛加え、直ちに混和する。すなわち各試験管内において血清中プロカイン・エステラーゼの作用時間を30秒、1分、1分30秒、2分、2分30秒、3分、3分30秒、4分とする。更に各試験管に水5ccを加え全量10ccとし充分に混和した後濾過する。濾液5ccを(I)の項の血液プロカインの定量法に従つて定量する。

(註) 盲検として塩酸プロカイン水溶液2ccの代りに水2ccを使用した。

実験成績

室温10°Cにおける新鮮人血清1ccの塩酸プロカイン10 γ に対する分解度は次の図1の通りである。

図 1



すなわち新鮮人血清1ccは塩酸プロカイン10 γ を4～5分にて殆んど完全に加水分解することを確かめ得た。

次にこのプロカイン・エステラーゼがどの位の期間作用を保持するものであるか見るため保存血について検討することにした。材料として血液銀行の保存血液(1～6°C保存)を使用した。この血漿がいかなる程度にプロカイン・エステラーゼ活性度の減少を来すか測定したところ、5日間保存の血漿では室温5分間作用させた時の未分解プロカイン量は10 γ 中5.5 γ 、7日間保存の血漿では7.0 γ で

あり(表2参照),従つて分解されたプロカイン量は夫々4.5r, 3.0rで分解能力はそれぞれ45%, 30%(10rに対し)である。これは新鮮人血清100%分解に比し, 著明な減少を来していることを証明している。

第 2 表

保存日数	測定番号					平均(γ)
	I	II	III	IV	V	
5日	5.5	5.3	5.6	5.5	5.6	5.5
7日	7.0	7.3	6.8	6.9	7.0	7.0

以上の試験管内実験にて, 保存血がプロカイン・エステラーゼ活性度の低下を生じている結果より, 保存血を大量輸血した際にその個体のプロカイン分解能力を低下せしめることが必然的に考えられるわけである。

この様な観点より手術患者の大量出血に際し行つた保存血の大量輸血した1症例について, 術後直ちに採血し, この血清を分離してプロカイン・エステラーゼ活性度を調べたところ, 未分解プロカイン量は塩酸プロカイン10rに対し3.9rで分解能力は61%を示した。これはプロカイン・エステラーゼを5分間作用させて停止させた時の測定値で, 新鮮人血清が100%分解するのに比べ著明に低下しているのが認められる。

(b) 血液有形成分中のプロカイン・エステラーゼについて

前項において血清中のプロカイン・エステラーゼについて論じたが, 血液有形成分中に分布しているかどうかについて検討するため, 次の実験を行つた。

新鮮人血液5ccを予めヘパリン又は2重碳酸塩にて凝固を阻止して試験管に取り, これを遠心沈澱し血漿層を捨て, 残りの血球層に生理的食塩水を加え, 遠心沈澱し, 食塩水層を捨てる。更にもう一度生理的食塩水にて血球を洗つた後, 血球層を分離し, これにm/15磷酸緩衝液0.5cc, 塩酸プロカイン10r(2cc)を加え, 充分に混和し, 5分後これに血清と同様15%三塩化醋酸2ccを加え, 水を追加して全量10ccとした。この濾液を血清と同様

定量したところ, 未分解塩酸プロカインの含有量は $9.6 \pm 0.2r$ (3例)で略々定量の誤差範囲内であり, 血清に比べてプロカイン・エステラーゼの殆んど存しないことを示している(表3参照)。

第 3 表

症例番号	測定回数				平均(γ)
	I	II	III	IV	
No. 1	9.6	9.5	9.7	9.8	9.7
No. 2	9.4	9.5	9.8	9.6	9.6
No. 3	9.4	9.8	9.9	9.7	9.7

(II) 組織および組織液中のプロカイン・エステラーゼ活性度

(a) 組織液中プロカイン・エステラーゼ実験方法

(I)の項血清と同様にして測定する。なお血清の時も同様であるが, 各組織液を使用した場合は誤差を少なくする為に予め15%三塩化醋酸で組織に含まれる蛋白を沈澱させた後, プロカイン一定量を加えたものを対照とし, これを標準として検量曲線を作る必要がある。

実験成績

第II度火傷患者の大水泡を形成したものより穿刺により滲出液を採取し, これを5, 6分間塩酸プロカイン10rに作用させた時の未分解塩酸プロカイン量を, 3例測定した値は各々 $9.9 \pm 0.3r$ で, 殆んどプロカイン・エステラーゼの作用を認めなかつた(表4参照)。

第 4 表

	症例番号	測定回数				平均(γ)	
		I	II	III	IV		
組 織	火浸	No. 1	9.9	9.8	9.9	10.2	9.9
	傷出	No. 2	9.9	10.0	10.1	10.0	10.0
	水泡液	No. 3	9.7	10.1	9.8	9.7	9.8
液	胸	No. 1	9.1	9.2	9.0	8.9	9.0
	水	No. 2	9.2	9.3	9.4	9.3	9.3

胸腹腔よりの胃全摘および食道下部1部切

除を行つた患者の術後 30 日, 35 日を経過した 2 症例の胸腔内瀦溜黄色透明液の塩酸プロカイン 10 γ に対する未分解プロカイン量は, 5 分間作用させた時, 夫々 9.0 γ , 9.3 γ 値を示した (表 4 参照). 但しこれらの瀦溜液は遠心沈澱に際し少量ながら赤血球の沈降を認めた.

(b) 組織中プロカイン・エステラーゼ

実験方法

組織中のプロカイン・エステラーゼ活性度を見るには, 組織を 2~5g 取り, 粗い小片とし, 血液成分を簡単に生理的食塩水にて洗い, 血液中のエステラーゼを除去する様に努めた. これを乳鉢にて乳糜状となし, 組織と等量の生理的食塩水を加え混和し, 氷室 (1°~5°C) 内に 24 時間入れ浸出する. この組織及び浸出液を組織液と同様に測定する.

実験成績

開腹術の際に 1 部切除した肝組織小片を上記方法にて処理し, この組織及び浸出液を 5 分間塩酸プロカイン 10 γ に作用させたところ, 未分解プロカイン量は 3 例共 $9.4 \pm 0.2\gamma$ で殆んど分解されていない (表 5 参照).

第 5 表

症例番号	測定回数				平均 (%)	
	I	II	III	IV		
肝浸出液	No. 1	9.1	9.4	9.4	9.6	9.4
	No. 2	9.4	9.6	9.2	9.5	9.4
	No. 3	9.2	9.6	9.7	9.3	9.5

なお胸水および組織液のプロカインに対する分解が, 火傷水泡内浸出液および血球浮遊液に比べて, 少々行われているのは恐らく測定液に血液を混じていたためと考えられる. しかし以上の結果より, 組織液がプロカイン・エステラーゼの加水分解作用を全く有しないと断定は出来ないが, 有つても極めて僅少で, 新鮮血液に比べて殆んど問題にならないことはいえる.

3. 総括ならびに考察

(I) 塩酸プロカイン定量法

外科医が臨床に局所麻酔剤として使用する塩酸プロカインは, 1g 以下のことが多く, 従つてこの様な症例における生体内の浸潤, 吸収, 分解, 排泄の状態を調査するには, 極めて鋭敏な定量法を必要とする. ところが重量法では微量の定量は不可能であり, 又比色定量では 1940 年頃迄は芳香性アミン族に共通な反応を利用した定量法も, 非常に鋭敏なアゾ色素が得られず, 生体内プロカイン分布状態の追求も充分でなかつた. 最近津田氏創製の 1-(β -Diethylamino-ethylamino) naphthalene dihydrochloride が得られ, しかも Brodie (1948) 等によるプロカイン・エステラーゼの発見は臨床例におけるプロカインの消長に一進歩をもたらした. 彼等によるプロカイン定量法 (1948) はアゾ色素を生ずる為に Marshall 新試薬の N (1-naphthyl) ethylenediamine を使用しているが, 津田氏試薬の方が鋭敏と思われ, 作製も容易で保存上にも有利である. 又最終反応として一旦呈色させると色調は数時間変色しない故, 多数材料の検査にも適している. 従つて彼等の定量法に比べて, 微量定量の際の誤差を少なくせしめ得ると考えられる. 事実操作上の問題についても, Brodie 等はエチレン・クロリド層に移行させたプロカインを, 更に塩酸に移行させるのに塩酸 1cc を使用しているに過ぎない. 又加える試薬の量 (cc 数) も少い. この点を私は塩酸 3cc として塩酸層の操作上の誤差を僅少にし, 加える試薬量 (cc 数) も多くして最終定量液を多くした. 従つて比色定量にも便利である. 又本邦の最近の塩酸プロカイン定量法を見るに, 小林 (1943) の方法では, プロカイン・エステラーゼの問題は考慮に入れてなく, 塩酸プロカイン注射後体液から検出し得るこの種反応物質が塩酸プロカイン自体であるか, 分解により生ずると思われるアミノフェノールか, 或は両者混合であるか不明と述べている. 岩月, 百瀬, 小林等 (1953) の報告も同様にプロカインおよびその分解により生ずるアミノ安息香酸と一緒にして定量している. その結果人および家兎血

液を塩酸プロカインに室温5分間作用させて殆んど変化を見ないと述べている。吾々の定量法では塩酸プロカインは明らかに分解されているのを認めるが、これは Brodie 等の報告の通りである。これは Brodie 等に従つて Diethylamino-ethanol の-N<に基き、これがアミノフェノールのアミノ基より強い為、溶媒の pH を利用してプロカインおよびパラアミノ安息香酸を分離し得た為である。

私はこの分離が充分に行われているか否かを確かめるために次の様なことを試みた。すなわち前述の如く塩酸プロカイン 10r に新鮮人血清 1cc を5分間充分に作用させ、塩酸プロカインを加水分解させたものを1の項の血液中塩酸プロカイン定量法に従つて測定する時、最終呈色反応は全くあらわれないが、この定量法の途中で得られる⑤の項で捨てる水層 (pH 9.0) を別の試験管に採り、これに適量の濃塩酸を滴下して 0.8M 硼酸緩衝液によるアルカリ性を中和する。この中和液について第2編の方法によつてパラアミノ安息香酸の測定を行つたところ、全くこの水層にパラアミノ安息香酸の移つているのを確認し得た。以上述べたように、この塩酸プロカインの改良定量法は生体内の加水分解を考慮に入れた定量法であり、操作の容易さ、その他上述の点等から優れた方法であり、生体内プロカインの追求に有利であると思われる。

唯この方法もチアゾ反応を応用したものであるだけに芳香性アミン類は総て呈色するわけである。しかしプロカインの-N<の如く、アミノフェノールのアミノ基より強いアミンを分子構造に有するもの以外の薬物は、パラアミノ安息香酸のように pH により分離され、塩酸層に移行しない故問題とならない。又一般に臨床的にも塩酸プロカインを使用する時、スルホンアミド剤、抗結核菌剤であるパス等を同時に用うことは通常ないから、塩酸プロカイン定量法の価値を減ずることはないと考えられる。

(II) プロカイン生体内分解および プロカイン・エステラーゼ

Eggleston および Hatcher (1916, 1919) は猫を使つて実験し、塩酸プロカインの毒性は血中に移行する量に直接比例し、致死量以上でも徐々に持続的に静脈内投与した時は堪え、その分解は主として肝臓にて行われると報告している。その後生体内プロカインの分解については殆んど報告を見ないが、1948年 Brodie 等がプロカイン・エステラーゼの存在を報告し、少くとも人では肝臓はプロカインの分解に対して重要な地位を占めていないと報告している。

私はこの血清中の酵素がプロカインを分解する量を一定時間にて測定し、前述図1の如き結果を得たが、プロカイン・エステラーゼの作用の有無を、他の新鮮組織浸出液および組織液について測定したところ、血清に比し殆んどプロカイン・エステラーゼの作用を認めず、従つてプロカインを局所に使用した場合この分解は血流中に移行して始めて惹起するものと考えられる。唯この根拠となる実験成績を検討する時、火傷水泡の滲出液では塩酸プロカイン加水分解は殆んど行われてないが、術後胸腔内の貯溜液では約10%近く分解されている。これは胸水を遠心沈澱した際血球の沈澱を見た故、手術後の血液が残つていた為、血液中プロカイン・エステラーゼが分解作用を示したのではないかと考えられる。更に組織浸出液の加水分解についても同様で、5~8%のプロカイン加水分解を生じているが、これも簡単に組織の血液を洗つたものの充分に洗えず、乳鉢にて磨砕し、浸出液を作つた際、血液を混じている為か、組織中のプロカイン・エステラーゼによる加水分解が不明である。なお肝組織液の実験成績は組織を予め小片に切り水洗している為プロカイン・エステラーゼの流失も考えられる故組織中のプロカイン・エステラーゼの定量にはならない。

このプロカイン・エステラーゼは新鮮人血清が古くなつてくると活性度が低下することは表4の通りであり、この為手術の出血時保存血を大量輸血した際にプロカインの分解能

力が低下することは前述の症例を見ても肯定される。この点かゝる症例にては塩酸プロカインを大量使用することに対して一応プロカインの毒性と共に注意を払う必要がある。

なお Francis F. Foldes および Manual H. Aven (1952) は脊髄液のプロカイン分解速度は血漿の 0.01 以下であると述べており、又プロカイン加水分解の抑制物質をも報告している。この様に組織液によりプロカインの分解が殆んど起らないことは麻酔作用の効果と関連して意義があり、このことは第 2 編にて述べる。

Eggleston および Hatcher 等の肝臓破壊説に対し、Brodie, Lief は毎分 25~45mg の割で静脈内注射した時は点滴注射の持続如何に拘らず、2 分間で完全にプロカインは血中より消失するといふ、この様なことよりプロカインの変化には肝臓は人においては余り重要な地位を占めないといっている。私もプロカイン・エステラーゼによる麻酔剤として使用したプロカインの加水分解については、肝臓は直接的には余り大きな役割を演じてないと考えるが、これについては第 2 編にて述べる。唯注意しなければならない点は、プロカイン・エステラーゼの生成の臓器と、生体内加水分解の行われる臓器とが同一でなければならないということはないことである。又第 2 編にて述べる塩酸プロカインおよびパラアミノ安息香酸、或はその他の芳香性アミノ基を有するプロカイン分解産物が、アセチル化される状態は、いかなる場所で起るのか、これに肝が関与しているかどうかは別の問題である。又 Diethylaminoethanol の分解についても同様である。なお小林 (1943) はプロカイン分解産物のアセチル化した芳香性アミン (氏は結合体と称している) は肝によると述べている。

R. Pulver および R. Domenzoz (1951) はパラチオン、エゼリンその他 2~3 の薬物が Cholinesterase, Pseudocholinesterase, Novocainesterase 等に対し有する抑制作用の特殊性について報告し、各薬物の各酵素に対する

分解を 5% 抑制するに要する濃度が夫々異つていているという。しかし Werner Kalow (1952) はプロカイン・エステラーゼとヒヨリン・エステラーゼの同一性について述べ、アセチルヒヨリンとプロカインは同一酵素に対し競合的抑制物質として作用するという。ヒヨリン・エステラーゼとプロカイン・エステラーゼの関係はこれらの点よりなお将来に残された問題と思う。

更に又血中プロカイン・エステラーゼ活性度の測定は René Hazard (1949), Emanuele Caviglia および Gina Gorgonio (1952) により肝および中毒性甲状腺疾患に試みられ、高田氏肝機能検査法と比較され、良い結果が得られており、肝機能とプロカイン・エステラーゼが密接な関係があるという。このような点からはエステラーゼ生成に肝が関係していることが想像されるが、塩酸プロカインの加水分解については肝よりも血液中のプロカイン・エステラーゼが主問題となると思われる。エステラーゼ生成の問題と共にこの方面の検討はなお将来残された問題である。又塩酸プロカインの分解と臨床的効果の関係については第 2 編に譲る。

む す び

1) 私の採用した塩酸プロカイン定量法は、生体内分解を考慮に入れた方法であり、生体に投与した時の未分解のプロカイン定量に適用し得る。従つてこの定量法は血清プロカイン・エステラーゼ活性度の測定による臨床診断、例えばプロカイン・エステラーゼによる肝機能検査に応用し得る。

2) アゾ色素を作るのに津田氏試薬を使用し比色定量により 2~5 γ 迄定量し得た。これは Brodie 等の N (1-Naphthyl) ethylene diamine dihydrochloride の使用による方法に比べて同一濃度のプロカイン測定の際、加える 1 規定塩酸量を増量し 3cc とした為、誤差を減少させ得る他、試薬の性状、作製の容易さ、呈色した色調の安定性等も定量に便利である。

3) Brodie 等の報告の如く新鮮人血清には

プロカイン・エステラーゼを認め、これは氷室(1~6°C)保存にても5日間で約半減し、次第に活性度を減ずるものと考えられる。この為保存血を大量輸血した時、流血中のプロカイン・エステラーゼの活性度は低下するから、プロカイン使用に当つては注意を要する。

4) 組織液中にはプロカイン・エステラーゼ活性度を殆んど認めず、これは臨床的に局

所麻酔として塩酸プロカインを使用した際、生体内分解による麻酔作用の減退を起さず、血中投与に比し麻酔効果に対し意義があると考えられる。

稿を終るに当り終始御懇篤なる御指導並びに御校閲を賜つた恩師津田教授に深甚なる謝意を表す。

本論文の内容要旨は第1回日本麻酔学会及び岡山医学会第64回総会にて発表した。

(文 献 後 述)

Department of Surgery, Okayama University, School of Medicine.
(Director : Prof. Dr. Seiji Tsuda)

STUDIES ON THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF PROCAINE, AND SERUM PROCAINE-ESTERASE IN SURGICAL REGION

Chapter I The Method of the Quantitative Determination of Procaine, and the Subsistence of Procaine- Esterase in Man.

By

Jyunzo Tanino

The method of the quantitative determination of procaine that has been adopted here is the colorimetric one which modified Brodie's ; that is, in place of N (1-naphthyl) ethylendiamine in Brodie's method, more excellent Tsuda's reagent, 1-(β-diethyl amino ethylamino) naphthalene dihydrochloride, has been used in ours, and buffer of boric acid (pH 9.0) has been used to separate procaine chemically from p-amino benzoic acid, hydrolyzed product of procaine produced by procaine-esterase in our method as well as in Brodie's. The procaine-esterase in 1 ml. of fresh human serum has the activity to be capable of hydrolyzing almost all the procaine hydrochloride 0.01 mg into p-amino benzoic acid and diethylamino ethanol in 4 to 5 minutes at shade temperature (10°C). The older the serum is in an ice stockroom, the more this activity of procaine-esterase in serum decreases. Procaine-esterase is scarcely existing in blood-corpuses and extracellular fluid, such as fluid in bulla by burns or pleural exudation. Furthermore it is said that the narcotic action of diethylamino ethanol produced by the hydrolysis of procaine is weaker than that of procaine. Therefore it is more suitable for procaine to be used as local anesthesia than intravenous one.
