

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 3 編

外科的疾患における血清プロカイン・エステラーゼについて

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

血清コリンエステラーゼ量が種々の疾患により変動していることは Antopol, Tuchman, Chifrin (1937), McArdle (1940), McCance (1948) 等により報告されている。これと同様に血清プロカイン・エステラーゼ量の変動が種々の疾患にて起り得ることが一応考えられる。血清中のプロカイン・エステラーゼ量が一定の疾患にて変動することは既に諸家により報告されており、これは第 1, 2 編に記した通りである。私は外科的疾患について血清プロカイン・エステラーゼ量を測定し、かゝる症例にプロカインを使用した際、エステラーゼによる分解が重大な支障を来すかどうか、検討を加える根拠を得ようとした。更に血清中のプロカイン・エステラーゼ量の変動について循環血漿量その他との関連性について少々検討を加え、又この酵素が蛋白を結合しているため血清蛋白量との関係についても考察した。

1. 外科的疾患における血清プロカイン・エステラーゼの変動

(I) 測定方法

外科患者の新鮮血清を分離し、これの 1cc を塩酸プロカイン 100 γ に 37°C 孵卵器中に正しく 30 分間作用させ、三塩化醋酸による除蛋白を行つて、エステラーゼを破壊し、第 1 編の定量法に従つて未分解塩酸プロカイン

を定量し、これによつてプロカイン・エステラーゼ活性度を測定した。私はプロカイン・エステラーゼ活性度の低下の有無を対照としたため、作用時間として 30 分値を採用したものである。すなわち健康者 10 人について測定したところ、全例において血清 1cc は完全に 100 γ を分解している。一方 25 分間作用させた時の未分解塩酸プロカイン量は約 25 γ であった。従つて 30 分値で完全に分解するものを正常とし、完全に分解しない例をプロカイン・エステラーゼ活性度の低下せるものとした。なお血清コリン・エステラーゼの場合、甲状腺機能亢進、重症の処置を受けてない糖尿病等でコリン・エステラーゼ量の増加を Antopol 等が指摘しているように、プロカイン・エステラーゼの増加も考えられるが、増加の場合はプロカイン分解の障碍については意義を有しないと考え、正常人で完全分解する 30 分値を標準として採用した。すなわち低下の場合のみを検討の対象とした。

(II) 測定成績

外科的患者として当外科に入院した 50 例について、前記の方法により測定した成績は表 1, 表 2 の通りで血清プロカイン・エステラーゼの低下しているものは主として胃疾患中の胃癌及び巨脾症に認められるが、胆嚢炎及び肝臓性潰瘍にてもみられた。低下している症例でも表 2 の示すように 37°C 30 分値のプロカイン 100 γ に対する血清 1cc の未分解量は略々 30 γ 迄であり、大部分の症例は 25 γ 以

下の値を示している。これは健康人血清の場合の25分値における未分解量約 25γ と比較してみる時、健康人の血清が25分間で分解するプロカイン量と、低下している患者血清の30分間に分解する量がほぼ同じ或は30分以内の分解量と同じであることを示している。

第1表 外科的疾患におけるプロカイン・エステラーゼ活性度(低下=陽性)

		低下 (+)	正常 (-)			低下 (+)	正常 (-)
胃 (十二指腸) 疾患	胃 癌	13例	6例	巨脾性	パンチー氏病	2例	0例
	肝臓性潰瘍	2	0	甲狀腺腫	溶血性黄疸	1	0
	潰瘍	0	4		中毒性	1	5
	胃 炎	0	2		単 純 性	0	3
	ポリーフ	0	1	後腹腔腫瘍		1	1
胆 囊 炎		1	1	其 の 他		0	6

(註) ① 其の他の疾患に腸閉塞、腸結核、腎疾患等。
② 健康人では低下は10例中1例もない。

2 血清プロカイン・エステラーゼと Ht 値及び循環血漿量との関係

(I) Ht 値との関係

私の測定した血清プロカイン・エステラーゼは血清単位容積中のそれを測定したものに過ぎず、これは生体内血清中のプロカイン・エステラーゼ全量のプロカイン分解能力を示すものではないことは明らかである。従つて血清 1cc のプロカイン・エステラーゼ測定値を以てその個体のプロカイン分解能力(但しこゝではプロカイン・エステラーゼによる加水分解のみを対照とする)を判定するのは早計である。こゝにおいてヘマトクリット値乃至循環血漿量との関係について検討しなければならないのである。すでに第1編にて述べた如く、血液中プロカイン・エステラーゼは血漿中に主として含まれており、有核成分には殆んど存在しないものと思われる故、Ht 値とプロカイン・エステラーゼの相関関係の有無について先づ追求した。

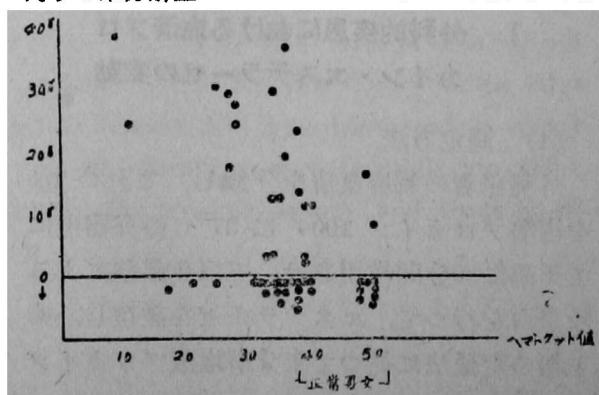
測定成績は図1及び表3の如くで健康人の Ht 値 40~50 を示す症例では、血清プロカイ

第 2 表

姓	年齢及性	病 名	術 式	未分解 プロカ イン量
村○	39 ♀	胃 癌	試験的開腹	16γ
藤○	59 ♀	胃 癌	胃 切 除	30
山○	43 ♂	噴 門 癌	試験的開腹	19
藤○	69 ♂	胃 癌 (IV)	胃 全 剔	0
八○	61 ♂	胃 癌 (II)	胃 切 除	4
武○	68 ♂	胃 癌 (II)	胃 切 除	0
久○	40 ♀	胃 癌 (II)	胃 切 除	0
大○	67 ♂	胃 癌	試験的開腹	11
宝○	55 ♂	胃 癌	試験的開腹	29
横○	26 ♂	胃癌(術前名)		24
元○	65 ♀	胃 癌 (IV)	胃 切 除	0
田○	60 ♂	噴 門 癌	試験的開腹	2
桜○	49 ♂	幽門癌(IV)	胃 切 除	0
朝○	70 ♂	胃 癌 (II)	胃 切 除	26
関○	52 ♂	胃 癌 (II)	胃 切 除	2
鳥○	58 ♂	胃 癌	胃 切 除	0
寺○	58 ♀	胃 癌	胃 切 除	27
高○	59 ♂	肝臓性胃潰瘍	胃 切 除	29
山○	40 ♂	十二指腸潰瘍	胃 切 除	0
板○	32 ♂	胃 炎	試験的開腹	0
片○	37 ♂	胃ポリーフ	胃 切 除	0
奥○	40 ♀	胃 炎	試験的開腹	0
西○	45? ♂	肝臓性十二指腸潰瘍	胃 切 除	23
笠○	55 ♂	消化性潰瘍(術前名)		0
松○	34 ♀	十二指腸潰瘍	胃 切 除	0
戸○	57 ♂	胃 潰 瘍	胃 切 除	0
真○	52 ♀	胆 囊 炎	胆嚢剔出	12
八○	45 ♀	胆 石 症	胆嚢剔出	0
三○	32 ♀	パンチ氏病	脾 剔 出	3
皿○	24 ♂	溶血性黄疸	脾 剔 出	29
佐○	54 ♀	パンチ氏病	脾 剔 出	11

血清 1cc のプロ
カイン 100γ に
対する未分解量

図1 血清プロカイン・エステラーゼと Ht 値との関係(50例)



第3表 血清プロカイン・エステラーゼ低下症例の Ht 値による分類

Ht 値	血清プ・エの低下例数	症例数	比率
40~50	2	10	20%
30~40	14	30	47%
20~30	5	7	71%
10~20	1	2	50%

(註) プ・エはプロカイン・エステラーゼの略。

ン・エステラーゼの低下するものは20%であるに反し、Ht 値が30~40, 20~30と低下するに従つて血清プロカイン・エステラーゼの低下せる症例は漸次増加し夫々47%, 71%となつている。すなわち貧血の増加と共に血清1cc中のプロカイン・エステラーゼ値が低下していることを示している。

(II) 循環血漿量との関係

Ht 値と血清プロカイン・エステラーゼの

関係よりして、ある個体の塩酸プロカインを分解する能力を検討する時、血清プロカイン・エステラーゼを問題とする際には循環血漿量と共に総合的に検討する必要のあることは明らかである。そこで血清プロカイン・エステラーゼの低下せる症例を対象として同時に循環血漿量をも測定した。先に述べた如く外科的疾患中血清プロカイン・エステラーゼ値の低下した疾患は、胃癌で最も屢々見られ、しかも胃癌は単に貧血による Ht 値の低下と共に、循環血漿量の増加を来すことは教室の中邑の測定成績にても明らかであり、従つて単位容積中の血清プロカイン・エステラーゼの低下は、循環血漿量の増加により補われるのではないかと考えて検討を加えた。

胃癌患者についての測定成績は表4の通りである。すなわち循環血漿量は健康人の標準循環血漿量(男 $45 \pm 4 \text{ cc/kg}$, 女 $43 \pm 4 \text{ cc/kg}$)

第4表 胃癌患者の血清プロカイン・エステラーゼと循環血漿量の関係

患者名	年齢性	体重(kg)	プロカイン 100 γ (作用させる) に対する未分解量 (血清量)	循環血漿量 cc	標準循環血漿量 に対する比率
朝倉	70 男	43	26 γ (1.0 cc) 6 γ (1.25cc)	2203	1.1 $\pm$ 0.1
田中	60 男	46	24 γ (1.0 cc) 2 γ (1.25cc)	2780	1.3 $\pm$ 0.1
桜田	49 男	42	12 γ (1.0 cc) 0 γ (1.2 cc)	2500	1.3 $\pm$ 0.1
寺尾	58 女	36	27 γ (1.0 cc) 10 γ (1.2 cc)	1963	1.3 $\pm$ 0.1

標準循環液漿量は {男 $45 \pm 4 \text{ cc/kg}$ }
{女 $43 \pm 4 \text{ cc/kg}$ } として計算した。

より計算した) の約1.1~1.4倍であり、中邑の報告にても胃癌50例中の平均循環血漿量は健康人の約1.25倍である。そこで血清プロカイン・エステラーゼの低下著明な4例の患者を対象とし、血清1ccの時と同様に、1.2~1.25ccの血清をプロカイン100 γ に30分間作用させたところ殆んど分解していることが分かる。しかも対象とした4例は何れも血清プロカイン・エステラーゼ値の著明に低下しているものであるから、胃癌患者にても単位容積中の血清プロカイン・エステラーゼ値は低下していても(単位容積中の血清プロカイン・エステラーゼ値) $\times$ (循環血漿量) はあまり低下していないものと考えられる。

3. 血清プロカイン・エステラーゼと血清蛋白の関係

酵素の構造については一般に2元説が信じられており、これによれば作用に最も重要である低分子部分(活性簇 Agon)と、膠質である高分子部分(担持族 Pheron)とから成る複合体であるといわれている。担持族は主として蛋白で夫々酵素に特異の構造を有し、これがなければ活性簇のみでは酵素の作用は発揮されないといわれる。プロカイン・エステラーゼも蛋白を結合していることは三塩化醋酸の除蛋白により作用を失うことでも明らかであり、従つてプロカイン・エステラーゼ量

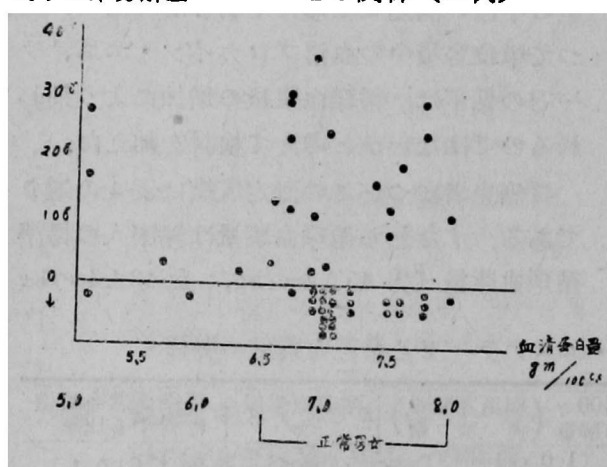
の増減と血清蛋白については一応考えてもよい問題である。

(I) 血清蛋白量との関係

当科に入院した各種外科的疾患50例について、硫酸銅法による血清の比重を測定し、これより血清蛋白量を検算し、血清蛋白量と血清プロカイン・エステラーゼの相関性の有無を調べた。測定成績は図2及び表5に示す通りで、血清蛋白量の著明に低下せる時はやは

血清 1cc のプロ
カイン 100 γ に
対する未分解量

図2 血清プロカイン・エステラーゼと血清蛋白量との関係 (50例)



第5表 血清プロカイン・エステラーゼ低下症例の血清蛋白量による分類

血清蛋白量 gm/dl	血清プ・エの 低下例数	症例数	比率(%)
7.5~8.0	4	10	40
7.0~7.5	3	8	38
6.5~7.0	10	26	38
6.0~6.5	1	1	100
5.5~6.0	1	2	60
5.9~5.5	2	3	67

(註) プ・エはプロカイン・エステラーゼの略。

り血清プロカイン・エステラーゼの低下を見る場合が多いが、正常男女の範囲とされている 6.5~8.0g/dl 血清蛋白量を示す症例では略々同程度に血清プロカイン・エステラーゼの低下を認め、単なる血清蛋白量とは正比例を示していない。すなわち逆説的に考えれば血清蛋白量のみが血清プロカイン・エステラーゼの量を決定するものとは考えられない。従つて各種疾患に於ける低下例は、何等か他の低下因子の作用機序を認めねばならない。

生体に現われた変化にこれを求める時、例えば蛋白の方面より追求すれば如何なる蛋白部分がプロカイン・エステラーゼと関連性を有するかについて検討する必要がある。こゝでは単に血清蛋白量との関係について触れたのみである。

(II) 血清蛋白分屑との関係

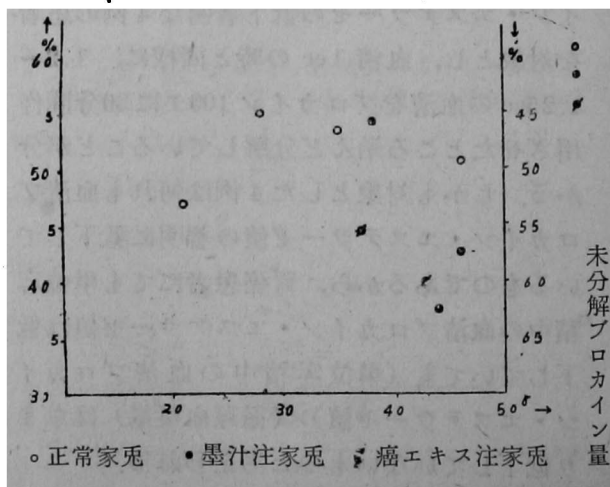
上述の血清蛋白量との関係では、蛋白量の著明な減少と血清プロカイン・エステラーゼ活性度の低下は平行とはいえないが、比較的多くの症例に同時的に起つている。しかし血清蛋白量と血清プロカイン・エステラーゼの pheron と考えられる蛋白とは必ずしも平行するわけではなく、酵素の一部を形成する pheron は夫々特異の構造を有する蛋白である。従つて血清蛋白の分割を行つてこれと血清プロカイン・エステラーゼ活性度と比較検討するのも有意義ではないかと考えた。

測定方法

実験動物として家兎を使用し、正常家兎の測定その他血清蛋白分屑の変動を起すため、墨汁、癌エキスを静脈内注射し、その結果生じた血清蛋白の変動したものについて測定した。墨汁は藤田等の方法と同様にして家兎に静注し、癌エキスを癌組織の10%生理的食塩水浸出液を用いた。

血清蛋白分割は Biuret 法に従いアルブミン、グロブリン、 α 、 β 、 γ 各グロブリンについて測定し、これと血清プロカイン・エステラーゼ測定値との相関性について検討を加えた。

アルブミン分割 図 3 グロブリン分割



アルブミン、グロブリン分屑との比較は図3に示す通りで、アルブミン分屑の低下と血清プロカイン・エステラーゼ活性度の低下について相関性が想像される。

しかしアルブミンとプロカイン・エステラーゼの関係は分割比で検討するより、アルブミン絶対量との関係を調べる必要があるためこれを行つた。表6はこの成績を示すものであり、やゝアルブミン量の減少とプロカイン・エステラーゼ活性度の平行を暗示している。しかしこの成績は少数例の為断定は出来ない。

第 6 表

症例	血清蛋白量 g/dl	アルブミ ン比 %	アルブミン 量 g/dl	未分解プロ カイン量 γ
No. 1	5.5	42.5	2.3	46
No. 2	6.7	53.5	3.6	35
No. 3	6.7	37.7	2.5	44
No. 4	7.5	40.0	3.0	43
No. 5	6.3	46.9	3.0	21
No. 6	5.5	54.1	3.0	38
No. 7	5.5	44.5	2.5	37
No. 8	6.3	55.0	3.4	28

4. 血清プロカイン・エステラーゼと肝機能

血清プロカイン・エステラーゼと高田氏肝機能測定値の関係についてはすでに第1編に述べた如く、数多の研究者によつて報告されており、疾患によつて血清プロカイン・エステラーゼ測定が肝機能検査法として多少の価値があるといわれる。しかし私が測定した50例の外科的疾患において高田氏肝機能検査は多くは陰性であつた。しかもプロカイン・エステラーゼ測定値の低下している症例にても陰性であつたため、これについての比較検討は不充分であり、先人の報告のように肝機能検査として使用出来るような良い結果は得られなかつた。測定成績は省略する。

5. 総括並びに考案

主として外科的疾患を中心に血清プロカイン・エステラーゼについて検討を加えたが、

血清コリン・エステラーゼと同様、疾患によつてコリン・エステラーゼ量の変動が見られることは事実であり、この低下が塩酸プロカイン使用に際して果して障碍となるものであるか否か、外科医に必要な点であると思われる。生体に使用された塩酸プロカインが先ず血漿中に含まれるプロカイン・エステラーゼにより分解することはまぎれもない事実である。このエステラーゼによる加水分解の点より見れば少くとも次のことが言える。すなわち前記実験成績よりして、血清 1cc を塩酸プロカイン 100r に 37°C 30分間作用させた時、正常人では殆んど完全に分解し、25分間では約 20～30r の未分解量を残していること、更に外科的疾患により血清プロカイン・エステラーゼ活性度の低下している症例にても、30分内でこの程度以下の未分解量を示すに過ぎず、従つて時間的に見れば25分を要する分解量に対して低下せる症例でも30分あれば充分分解することを示している。

次に第 1, 2 編にて述べた如く、臨牀上吾々外科医が使用する量は塩酸プロカイン 500～1000 mg 位までであり、この量を一時に使用しても血中移行量は、加水分解したしかもアセチル化したものを含めての総芳香性アミン量は、塩酸プロカインに換算して手術中の最高値で 10r/cc 前後である。又一方塩酸プロカイン 10r に対し血清 1cc は試験管内にて室温 10°C にて数分間に完全に加水分解される。これらの点よりしてこの加水分解に関する限りは、従来主張された肝による分解は云々するまでもない。日常の塩酸プロカイン使用量では血中に移行すると殆んど間もなく分解されるものである。プロカイン毒性に対する分解機序についての問題は、むしろ加水分解によつて生じた Diethylaminoethanol にあるのではなからうか。これは今後に残された問題であり、生体内分解について各臓器の役割は検討されねばならない。

更に又外科的疾患中血清プロカイン・エステラーゼの低下した症例で最も数多い胃癌について循環血漿量を同時的に測定、検討した

結果からしても、プロカイン・エステラーゼによる加水分解は正常人より障害になる程劣っているとは考えられない。

以上の点よりして外科的疾患に塩酸プロカインを使用した際のエステラーゼによる加水分解に対しては、健康人と同様で先ず障害はないものと考えられる。

Ht 値、血清蛋白と血清プロカイン・エステラーゼの関係については前述の通りである。唯血清アルブミンが血清プロカイン・エステラーゼと行動を共にするよう思われる点については、将来プロカイン・エステラーゼの pheron の研究に何らかの手引を与えるかも知れない。血清プロカイン・エステラーゼ測定が肝機能検査に応用される点についての検討は好結果は得られず、むしろ疑問をも抱いたが、肝機能検査として血清高田氏法のみを

対照としたため検討を差控えた。

む す び

津田外科教室に入院せる患者50例を中心として血清プロカイン・エステラーゼ活性度の検討を行った結果は、活性度の低下した症例を認めはしたが、塩酸プロカインのエステラーゼによる加水分解については通常臨牀上の使用量では何等障害とはならないように思われる。又血清プロカイン・エステラーゼ量の検討のために循環血漿量、ヘマトクリット値等との関係及び血清蛋白の問題との関連性についても考察した。

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った恩師津田教授に深甚なる謝意を表する。

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

- 1) Sánchez . Semana méd. II 807 (1932)
- 2) Valette Bull. Sci. pharmacol. 40, 28 (1933)
- 3) Schulek, et al.: Z. anal. chem. 102, 186 (1935)
- 4) Koster, et al.: J. Lab. clin. Med. 21, 1096 (1936)
- 5) Schultz, et al.: Deut. Apoth-Ztg. 92, 358 (1952)
- 6) Jindra, et al.: J. Pharm. Pharmacol. 4, 645 (1952)
- 7) Gengrinovich, et al.: Aptekhnos Delo. 1, No. 1, 46 (1952)
- 8) Küstner, et al.: Münch. m. W., I 622, II 1406 (1930)
- 9) Serafimow . Z. exper. M. 69, 48 (1935)
- 10) 岩月 等・日外雑. 54回, 216, 昭28.
- 11) 小林: 東京医雑. 57巻, 494. 昭18.
- 12) Marshall: J. Biol. Chem. 122, 263 (1937)
- 13) Marshall: Proc. Soc. exper. Biol & Med. 36, 422 (1937)
- 14) Marshall J. Biol. Chem. 128, 537 (1939)
- 15) 山村: 臨床麻酔学. 192~197.
- 16) 津田恭介: 化学綜報. 第2輯, 昭16.
- 17) 津田, 松永: 薬学雑誌. 62, 36, 昭17.
- 18) Oelssner · Pharmazie. 7, 133 (1952)
- 19) Foldes, et al.: J. Pharmacol. Exptl. Therap. 105, 253 (1952)
- 20) Pulver, et al.: Experimentia. 7, 306 (1951)
- 21) Caviglia, et al.: Sez. Clin. Sci. 6, 41 (1952)
- 22) Hazard, et al.: Presse Méd. 57, 1133 (1949)
- 23) 津田誠次・治療及処方. 224, 37~38, 昭13.
- 24) Finsterer · Zbt. f. Chir. Nr. 23, (1930)
- 25) Kalow J. Pharmacol. Exptl. Therap. 104, 122~34 (1952)
- 26) Graubard, et al.: J. A. M. A. 141, 756~761 (1949)
- 27) Edmond, et al.: J. A. M. A. 141, 761~767 (1949)
- 28) Graubard, et al.: N. Y. S. J. Med. 47, 2187, (1947)
- 29) Papper, et al.: N. Y. S. J. Med. 48, 1711, (1948)
- 30) Einhorn . Deut. med. Wochschr. 31, 1668 (1905)
- 31) Hatcher, et al.: J. Pharmacol. & Exper. Therap. 8, 385 (1916), 13, 433 (1919)
- 32) Leray: Arch. Otolaryng. 25, 168~183 (1937)
- 33) Lundy: Philadelphia, W. B. saunders Company. p. 392 (1942)
- 34) Burstein: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.

- 43 : 210 (1940) ; *Anesthesiology*. 1, 167 (1940)
- 35) Heller, Paul . J. *Lab. clin. Med.* 19, 777 (1934)
- 36) Brodie, et al. . *J. Pharmacol & Exper. Therap.* 94, 359, 366 (1948)
- 37) Bittrich, et al. . *Anesth & Analg.* 27, 181~196 (1948)
- 38) W. Antopol, Tuchman, Chifrin : *Proc. Soc. biol. Med.* 36, 46 (1937)
- 39) R. A. McCance, E. M. Widdowson, A. O. Hutchinson *Nat.* 161, 56 (1948)

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 III The Alteration of Procaine-Esterase Activity in Human Serum of Surgical Patients

By

Jyunzo Tanino

Procaine hydrochloride 0.1mg was added to the fresh serum 1ml of a surgical patient. After it was kept in an artificial incubator (37°C) for 30 minutes exactly, the amount of non-hydrolyzed procain in it was determined by the method described above. The 1 ml of normal human serum perfectly hydrolyzed 0.1 mg. of procaine hydrochloride in 30 minutes. On the other hand it was recognized that the activity of serum procaine-esterase decreased in some cases of stomach cancer, gastric ulcer, cholecystitis, splenomegaly and so forth. The amount of non-hydrolyzed procaine in these diseases was less than 0.03mg.. But it is not always proper to say that the lowering of its activity in serum 1 ml suggests that of the total serum procaine-esterase activity of the same individual. On observing the relationship between hematocrit value and the activity of procaine esterase, the degree of anemia was more or less proportional to the activity of procaine-esterase in serum 1 ml. Furthermore investigating the total volume of circulating blood-plasma at the same time, we obtained the results as follows in the cases of gastric cancer patients, in which the activity of procaine-esterase decreased markedly, the plasma volume often increased more than that in normal man. Therefore, in the view-point of the esterase activities of the total circulating plasma volumes, there was little difference between these patients and normal individuals. On the other hand, observing the relation between the amount of serum protein and the activity of procaine-esterase, it was suggested that the more the former decreased, the lower the latter often became, but the both were not always parallel, and also that the lowering of the latter might be related to the decrease of albumin content.
