

## サリチル酸によるジブカインの局所麻酔増強効果

鳥取大学医学部生理学第一教室 (主任 日地康武教授)

三好美智夫・井元敏明・日地康武

### The increasing effect of salicylic acid on local anesthetic dibucaine.

Michio MIYOSHI, Toshiaki IMOTO, Yasutake HIJI.

*The First Department of Physiology, Faculty of Medicine,  
Tottori University, Yonago 683, Japan.*

#### ABSTRACT

It is desirable that local anesthetics have a tight potency, rapid onset of action, and long duration. Thus, for many years vasoconstrictors have been added to local anesthetic solution in an attempt to prolong the duration of action. Recently, it was found that the local anesthetic action of procaine was enhanced significantly by addition of some organic acid salt such as sodium salicylate. The present experiment was performed to examine the effect of sodium salicylate on other local anesthetics by measurements of action potentials recorded from giant nerve fibres of the crayfish abdomen. The result showed that the addition of sodium salicylate (0.3%) to dibucaine decreased the onset time of action, prolonged the duration of action, and provided more intense nerve block in the lower concentration of dibucaine. The use of dibucaine combined with 0.3% sodium salicylate would be promising in clinical practice because it would enable one to lower the effective concentration of dibucaine and thus reduce the toxic effect accompanied by the local anesthetics.

(Accepted on May 8, 1996)

**Key words :** dibucaine, sodium salicylate, crayfish, action potential, conduction velocity.

#### はじめに

局所麻酔作用を増強する方法として、臨床的には末梢血管収縮作用を有するエピネフリンの添加が広く行われている。一方、ある種の有機酸塩を局所麻酔剤に添加した場合には、麻酔効果を著しく増強させることが報告されている。例えば、三

好らはザリガニ腹側巨大神経の伝導ブロックに要する時間を指標に研究した結果、添加する有機酸の化学構造上の条件は、疎水基に脂肪族炭化水素や芳香環を持ち、親水基にはカルボキシル基やそのメチルエステルまたは水酸基を持つ有機酸塩であることを見出し、サリチル酸ナトリウムが最も増強効果の大きいことを報告している。

しかし、これらの研究は<sup>3,4)</sup>全て塩酸プロカインについて検討されたものであり、実際に現在、臨床的に広く使用されている局所麻酔剤ジブカインについては全く不明である。従って、これらの薬物がプロカインで見られたような増強作用を果たして発現するものかどうか、サリチル酸塩を添加して今回実験を行ったので報告する。

#### 材料および方法

実験には、笠木ら<sup>1)</sup>の方法を用い体長 $10 \pm 0.5$  cm、体重 $27 \pm 6$  gの冬眠中のアメリカザリガニ約100匹を使用した。その腹側巨大神経線維4本を頭側より6分節で摘出し、摘出神経は直ちにハラベルト (Harreveld) 液に浸し神経鞘と結合組織を除去した4本の巨大神経線維を実験に供した。測定用チャンバーは隔絶された5つのプールからなり、それぞれにハラベルト液を満たし、その中央のプールには各種試験液を注入した。神経束は各プールに詰め込んで各プール間の隔絶部をワセリンでシールして電気的絶縁を行った。左方の2つのプールから5秒に1回の閾値上 (6 V, 0.1 msec) の電気刺激を与え、右方の2つのプールから細胞外誘導法で神経の活動電位を直流増幅器 (RB-5, 日本光電工業K. K) を介してオーシロスコープ (5520G12, 菊水電子工業K. K) でモニターし、デジタルレコーダー (DR-F-1, TEAC CO) で記録した。そして中央プールに試験液を投与してから活動電位の消失までの時間を測定した。ハラベルト液の組成は NaCl 195, KCl 5.4, CaCl<sub>2</sub> 13.5, MgCl<sub>2</sub> 2.6, HEPES 7.5, 各 mM/L で HCl を加えて、pH 6.5 に調節して使用した。使用薬物として、塩酸ジブカイン (Dolder) 塩酸リドカイン (Dolder), 塩酸メピバカイン (Dolder), サリチル酸ナトリウム (吉富製薬), 臭化カルシウム (村部製薬) を用いた。試験液は、ハラベルト液に局所麻酔薬などを溶解し pH を 6.5 に再調節して用いた。

#### 結果と考察

図1には、各種濃度のジブカイン麻酔作用を示したものである。ジブカイン単独投与の場合には0.1%のジブカイン投与後50秒すると伝導ブロックを起こすが0.01%の低濃度ではブロックに60分以上を要することが示されている。ところが、0.01%のジブカインに0.3%のサリチル酸ナトリ

ウムを添加して投与するとブロックに要する時間は約3分と短縮され、その傾向は、ジブカインにサリチル酸と臭化カルシウム0.2%を添加したもので差がない。

ところが、ジブカイン0.0001%という極めて低い濃度においてもサリチル酸を添加した場合には約50分経つと伝導ブロックが見られることに疑問を生じ、各種濃度のサリチル酸単独投与の実験を行った。その結果は、図1の下図にみられるように0.3%のサリチル酸単独投与においても51分経過すると伝導ブロックする。一方、プロカインを用いたHijiら<sup>3)</sup>の実験では、サリチル酸1%を加えて60分以上経過してもブロックは起こっていない。この違いは、使用したハラベルト液におけるpHの違いによるものだということが判明した。即ち、Hijiら<sup>3)</sup>はpH 7.6~7.8で使用しており、今回の実験ではpH 6.5を使っている。このpHの違いがサリチル酸の神経膜に及ぼす異なった作用として現れたものと思われるので、pH 6.5におけるサリチル酸の神経線維に及ぼす影響について、活動電位の大きさと伝導速度を計測し検討した。その結果を図2に示す。活動電位の大きさは $10 \pm 3.3$  mV、その伝導速度は $8.1 \pm 0.6$  m/secであったものが、pH 6.5のサリチル酸ナトリウム単独液に神経線維を浸すことによって複合活動電位の大きさは時間とともに小さくなり伝導速度は延長する。この経過をパーセントで示したものが図2である。0.15%と0.3%のサリチル酸ナトリウムの場合には50分経過すると完全な伝導ブロックを示し、1%と2%の場合だと30分でブロックされている。但し、このブロックは洗滌することにより10分程で完全に回復している。ところが、pH 7.8のサリチル酸ナトリウム0.5%の場合は、同じアメリカザリガニの巨大神経線維を使って細胞内誘導法から得た山崎<sup>5)</sup>の実験では、活動電位の最大立ち上がり速度は $88.6 \pm 4.4$ %, 最大立ち下り速度が $47.0 \pm 5.6$ %に抑制をうけているが、活動電位の大きさも伝導速度もほとんど変化のないことが示されている。このように、サリチル酸ナトリウムの神経線維に対する影響はpHにより異なることが明らかになった。

図3の上図は、ジブカイン、リドカイン、メピバカインをそれぞれ単独投与した時の麻酔発現に要する時間をそれぞれの濃度を変えて比較したものである。これら三者の中では、ジブカインが最

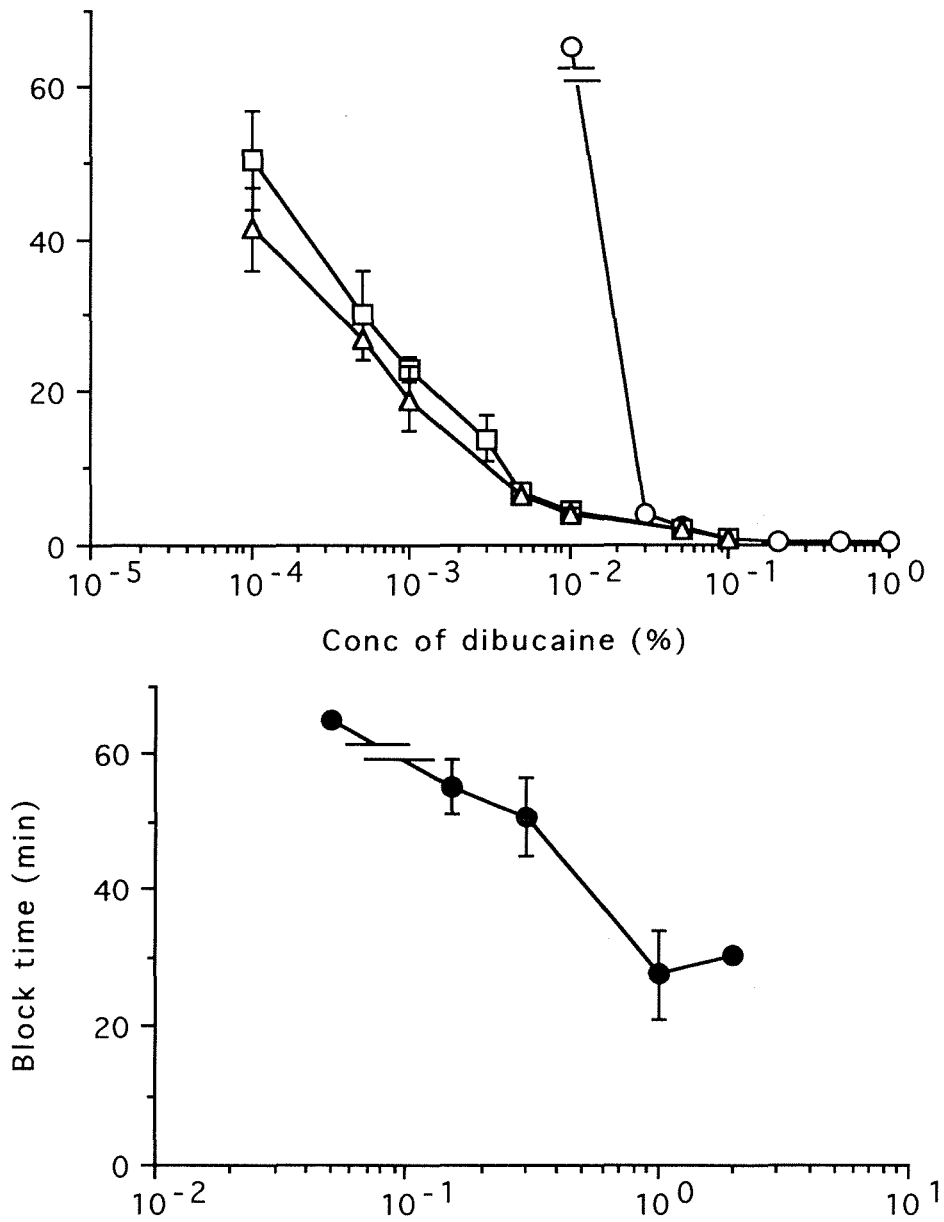


図1. ジブカインにサリチル酸ナトリウム及び臭化カルシウムを添加した場合の麻酔効果の比較 (上図) と各種濃度のサリチル酸ナトリウムによる伝導ブロック (下図).

上図: 縦軸は活動電位消失時間を示し, 横軸はジブカイン濃度である。

○: ジブカイン (n=1~6)

□: ジブカイン+0.3%サリチル酸ナトリウム (n=1~4)

△: ジブカイン+0.3%サリチル酸ナトリウム+0.2%臭化カルシウム (n=1~4)

下図: 縦軸は活動電位消失時間を示し, 横軸はサリチル酸ナトリウム濃度である。pH6.5において, 1%, 2%のサルチル酸ナトリウムは約30分で, 0.3%, 0.15%では約50分で伝導がブロックされるが, 0.05%以下の濃度で60分以上必要である。(n=1~4)

(mean ± S. E)

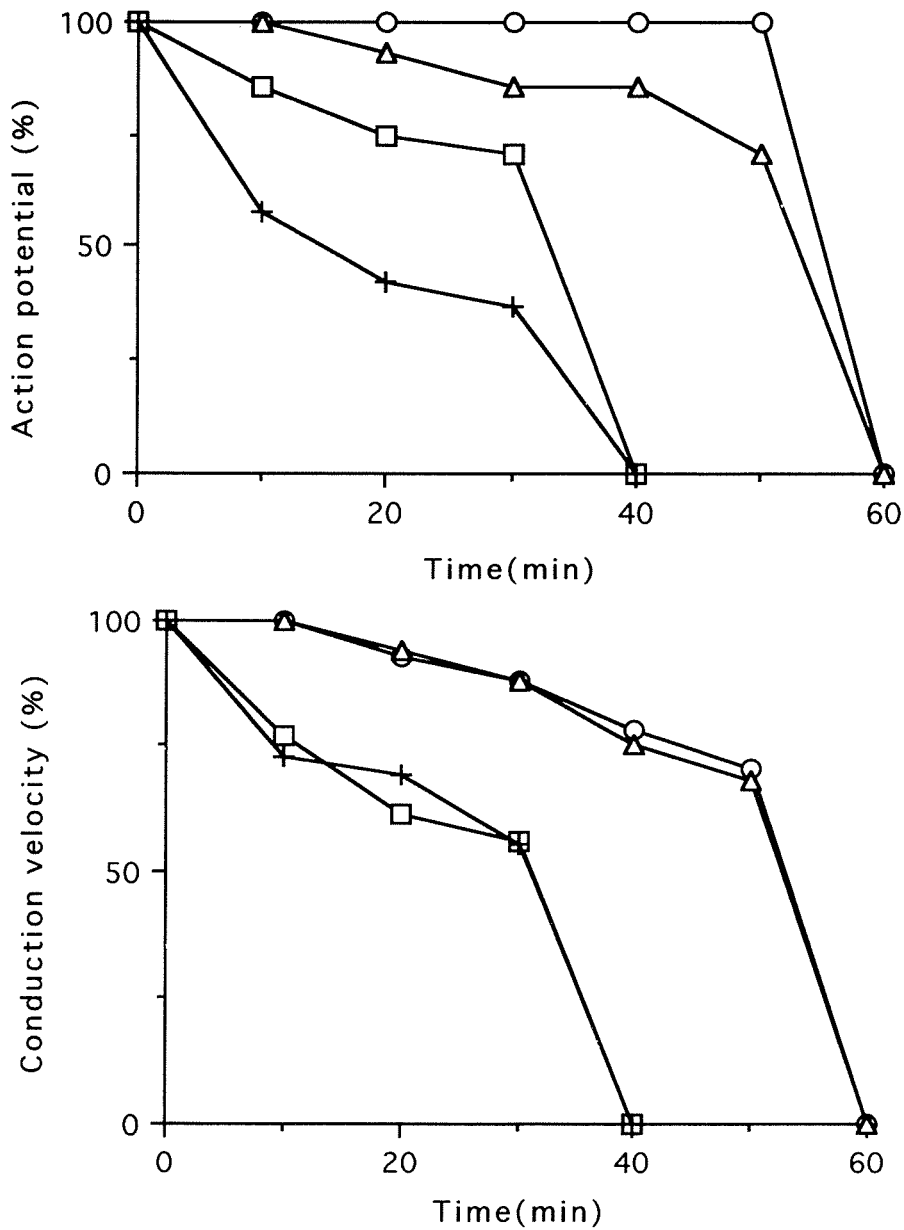


図2. 各種サリチル酸ナトリウム濃度における活動電位と伝導速度の経時的変化.

- : 0.15%サリチル酸ナトリウム
- △ : 0.3%サリチル酸ナトリウム
- : 1%サリチル酸ナトリウム
- ＋ : 2%サリチル酸ナトリウム

典型的な各一例を示したものであり、活動電位変化において、サリチル酸ナトリウムの濃度が高くなるにしたがって、活動電位の大きさが早く減弱する傾向にある。また、伝導速度は、0.15%と0.3%は同じような遅延効果を示し、伝導ブロック時間は共に60分であった。1%と2%の場合の伝導ブロック時間は、共に40分であった。縦軸は0分値を100%とした相対的な活動電位の大きさ（上図）、伝導速度（下図）で、横軸は共に時間（分）である。

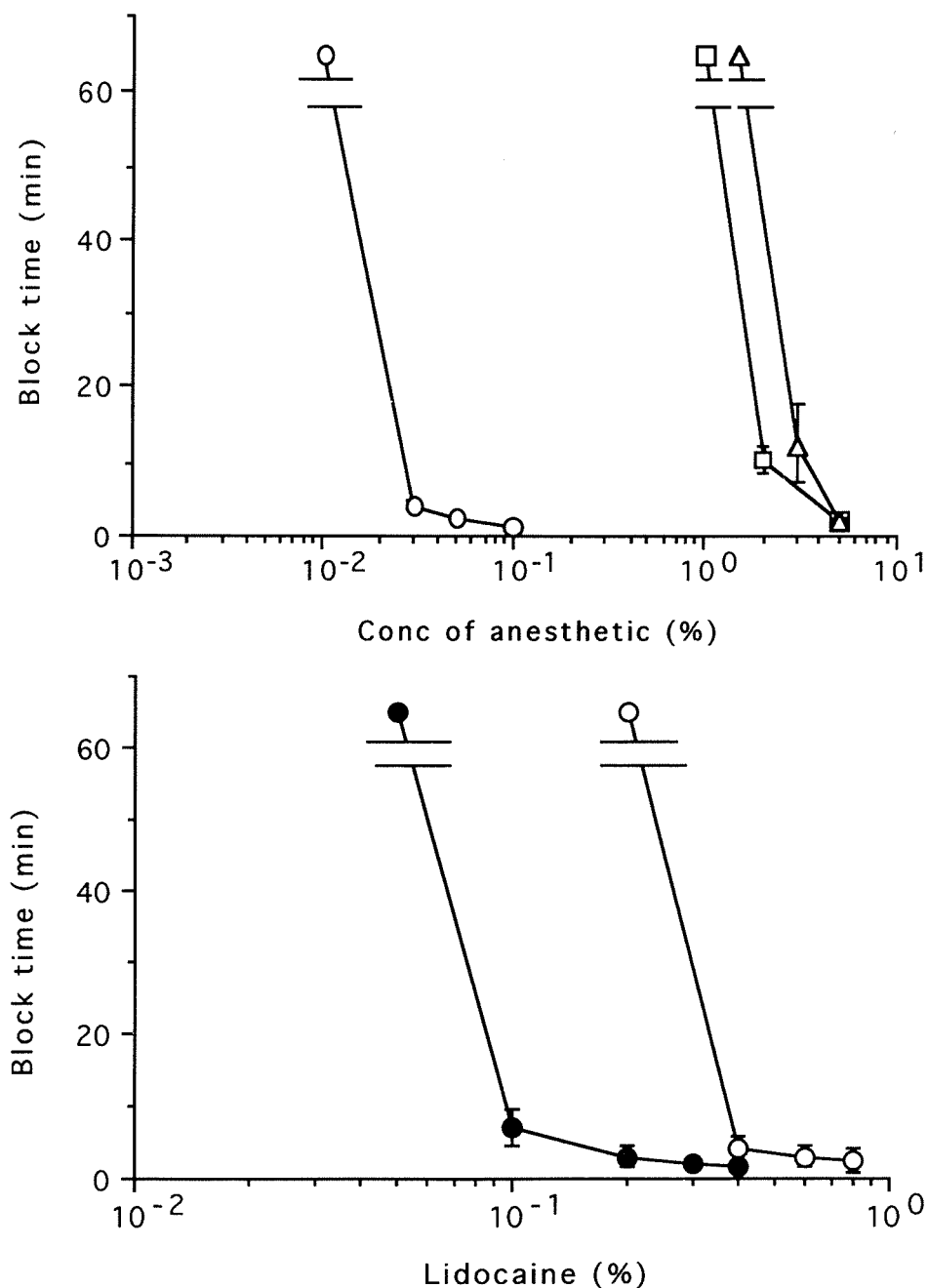


図3. 各種麻酔薬における麻酔効果の比較 (上図pH6.5) とリドカインにサリチル酸ナトリウムを添加したときの麻酔効果 (下図pH7.6~7.8).

上図: pH6.5において, 活動電位消失に60分以上を必要とする濃度はジブカインで 0.01%, リドカイン, メピバカインは各々 1%, 2%であった.

○: ジブカイン (n=1~6)

□: リドカイン (n=1~4)

△: メピバカイン (n=1~4)

下図: pH7.6~7.8において, 活動電位消失に60分以上を必要とする濃度はリドカイン単独で0.2%で, 1%サルチル酸ナトリウムを添加すると, 0.05%と低濃度側にシフトした.

○: リドカイン (n=6)

●: リドカイン+1%サリチル酸ナトリウム (n=6)

(mean±S.E)

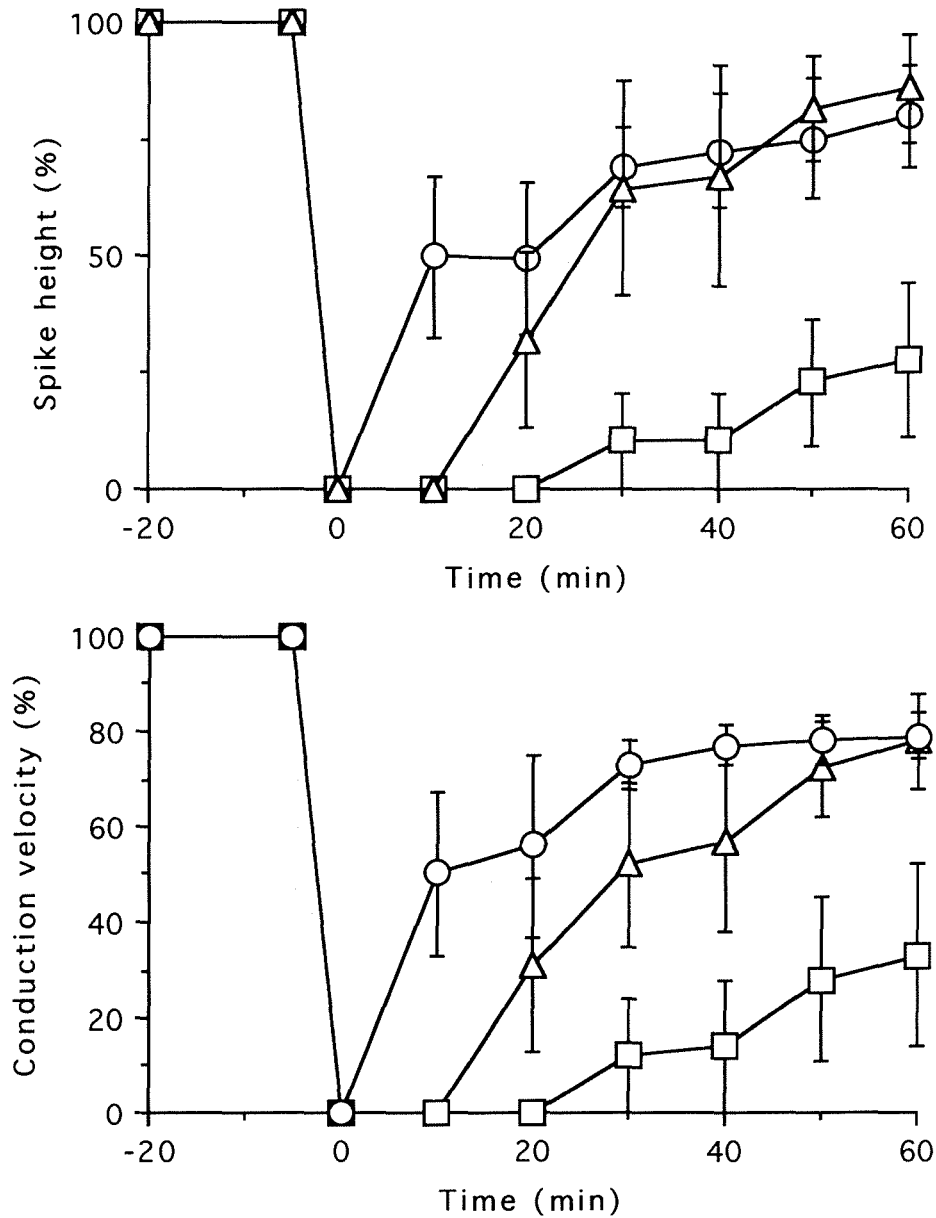


図4. ジブカインにサリチル酸ナトリウム及び臭化カルシウムを添加した場合の活動電位と伝導速度回復経過.

活動電位(上図)と伝導速度(下図)の回復を比較したものであり、-5~0分の5分間、試験液(pH6.5)に浸し、その後ハラベルト液(pH7.8)に戻した。

○: 0.1%ジブカイン (n=4)

□: 0.1%ジブカイン+0.3%サリチル酸ナトリウム (n=4)

△: 0.1%ジブカイン+0.3%サリチル酸ナトリウム+0.2%臭化カルシウム (n=4)

(mean±S.E)

も効力は大で0.1%から0.03%で麻酔効果は4分以内に発現するが、0.03%より低い濃度では急激に麻酔作用は減少し0.01%ではほとんど作用はなくなる。これに対して、リドカイン、メピバカインはジブカイン濃度のほぼ50倍の高濃度5%から作

用が現れる。

図3の下図は、リドカインにサリチル酸を添加した場合の麻酔増強効果をみたものである。図から明らかなようにリドカイン単独投与では、その濃度が0.4%以上であれば約4分経過するとプロ

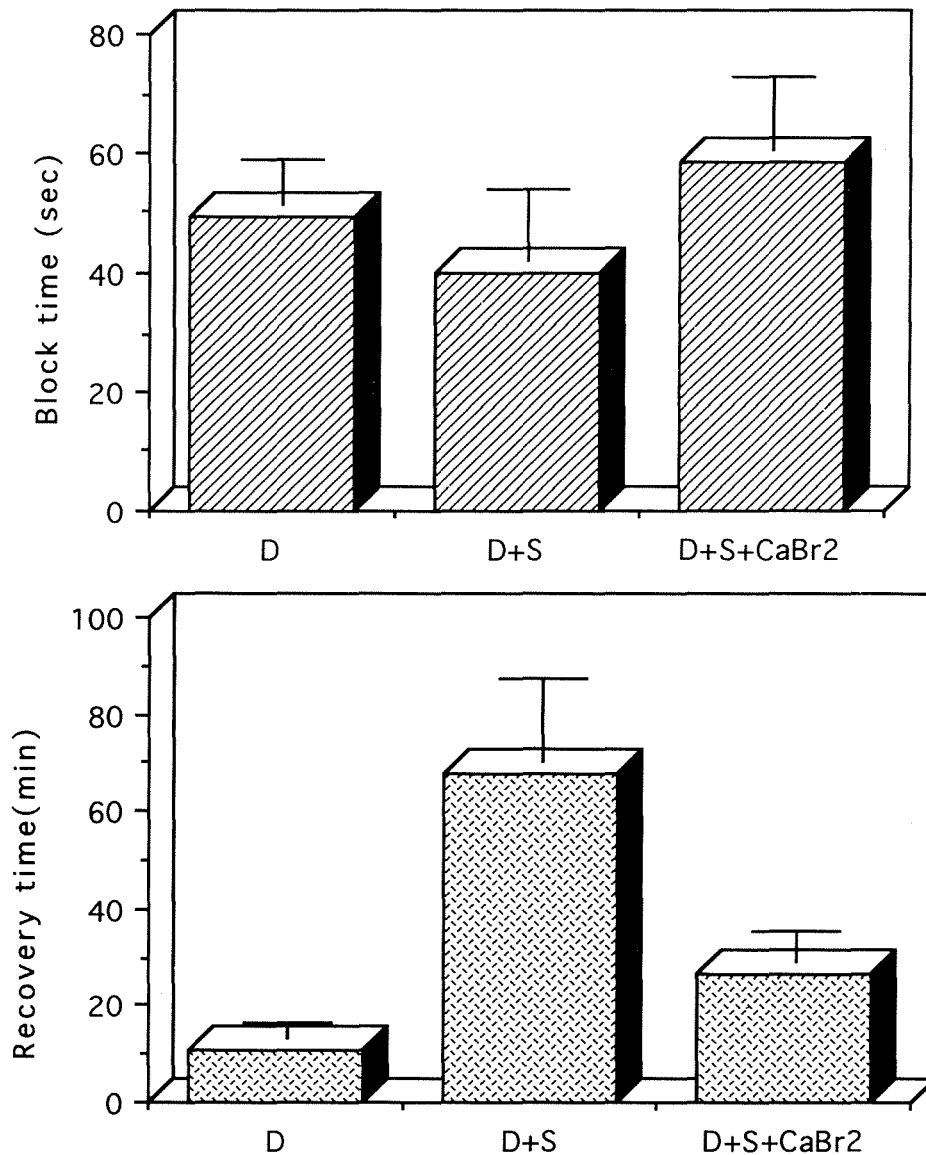


図5. ジブカインにサリチル酸ナトリウム及び臭化カルシウムを添加した場合の活動電位消失時間と回復時間の比較.

上図：活動電位消失時間において、ジブカイン単独に対して、サリチル酸ナトリウムを加えたものは、早くブロックする傾向にあり、サリチル酸ナトリウムと臭化カルシウムを添加したものは、若干遅延傾向にあった。

下図：活動電位回復時間を比較すると、ジブカイン単独に対して、サリチル酸ナトリウムを加えたものは、著名な麻酔持続効果を有し、それに臭化カルシウムを添加すると、半分以下に減弱した。

D:0.1%ジブカイン (n=4)

D+S:0.1%ジブカイン+0.3%サリチル酸ナトリウム (n=4)

D+S+CaBr2:0.1%ジブカイン+0.3%サリチル酸ナトリウム+0.2%臭化カルシウム (n=4)

(mean±S. E)

ックは発現するが、0.2%以下の低濃度では60分以上経過しても活動電位に変化はみられない。ところが、これに1%サリチル酸を添加するとリドカイン濃度が0.1%と低くてもブロックに要する時間は約7分で麻酔作用は見られ増強されていることが判る。図3の上図に示したリドカインの麻酔効果と図3の下図のものとは麻酔発現の濃度が異なっているのは、前者はpH6.5で、後者はpH7.5で使用した違いによるものと思われる。即ち、溶媒液のpHが高い方が局所麻酔効果は大きいことを如実に示していると言える。

図4は、麻酔からの回復時間を示したものである。神経束を5分間試験液に浸し活動電位を消失させた後、ハラベルト液(pH6.5)に戻し、その時の活動電位の大きさを、試験液に浸す前の活動電位の大きさを100として時系列で表わしたものが図4の上図である。図4の下図には、活動電位の伝導速度の変化を上図と同じように%で示し、これを時系列で表わしたものである。活動電位の大きさでも、またその伝導速度の変化においても、ともに0.1%ジブカインに0.3%サリチル酸を添加した試験液の場合の麻酔回復過程は最も顕著に遅延しているが、0.1%ジブカイン、0.3%サリチル酸、0.2%臭化カルシウムの三者を混合したものの回復遅延効果は、0.1%ジブカイン単独投与の場合よりも強いが0.1%ジブカインに0.3%のサリチル酸を加えた場合よりも弱いことが判る。

図5は、これまでの研究結果をまとめて表示したものである。最も速く麻酔される試験液は0.1%ジブカインと0.3%サリチル酸を混合したもの(図のD+S)であって $40 \pm 11$ 秒で麻酔され(図5の上図)、麻酔から回復するには $68 \pm 17$ 分と回復するまでの時間は最も遅い(図5の下図)。ところが、0.1%ジブカイン単独投与(図でD)の麻酔発現時間は $49 \pm 8$ 秒であるが回復時間は最も短く $11 \pm 3$ 分である。三者混合の場合の麻酔発現時間は $59 \pm 13$ 秒で回復時間は $27 \pm 6$ 分であった。

## 結 語

0.1%ジブカインに0.3%サリチル酸ナトリウムを添加して麻酔をすると0.1%ジブカイン単独投与の場合と比較して、麻酔発現に要する時間においても、また麻酔からの回復時間においても、ともに麻酔効果は顕著に増強された。しかし、0.1%ジブカイン、0.3%サリチル酸ナトリウム、0.2%臭化カルシウムの三者を混合した場合の回復時間は0.1%ジブカイン単独の場合より延長するが、0.1%ジブカインに0.3%サリチル酸ナトリウムを加えたものよりも弱かった。

## 文 献

- 1) Kasagi, T., Ichikawa, O., Miyoshi, M., Hiji, Y., Yamada, M. (1979). Effects of Nickel ion on the conduction of action potentials in non-myelinated nerve fibre of crayfish. *Arch Int Physiol Biochim* **87**, 297-310.
- 2) 三好美智夫, 市川 修, 日地康武, 笠木 健 (1982). 局所麻酔効果を増強させるための新しい調剤法に関する基礎的研究. *医学のあゆみ* **122**, 113-115.
- 3) Hiji, Y., Miyoshi, M., Ichikawa, O., Kasagi, T., Imoto, T. (1986). Enhancement of local anaesthesia action by organic acid salts (I) : possible change of excitability in nerve fibre membrane. *Arch Int Physiol Biochim* **95**, 113-120.
- 4) Ichikawa, O. (1986). Enhancement of local anaesthesia action by organic acid salts (II) : aspect of kinetics in the claw nerve membrane of crayfish. *Arch Int Physiol Biochim* **95**, 121-131.
- 5) 山崎純一 (1984). ザリガニ腹側巨大神経線維における各種有機酸塩の局所麻酔増強作用—細胞内電位記録法による研究—. *米子医学雑誌* **35**, 157-170.