

Title	局所麻酔剤塩酸ジブカインの裁判化学的研究
Author(s)	五十嵐, 一雄
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36689
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について <a>〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	い が ら し かず お 雄
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 8 4 3 3 号
学位授与の日付	平成元年1月26日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	局所麻酔剤塩酸ジブカインの裁判化学的研究
論文審査委員	(主査) 教 授 近藤 雅臣
	(副査) 教 授 岩田平太郎 教 授 三村 務 教 授 三浦 喜温

論 文 内 容 の 要 旨

医療事故死報告の中に、局所麻酔剤塩酸ジブカインの関連した事例が、現在でも比較的多く見られる。特に外科または産婦人科領域で腰椎麻酔として使用された時に、麻酔事故死やアナフィラキシーショック死が見られている。このような医療事故に際し、投与された薬剤を正しく証明することは裁判化学上重要である。ジブカインの使用量が3～9mgと少なく、これを医療事故死体より証明することは、通常の分析手段では困難な場合が多い。したがってジブカインを正確に検出するためには、特異性及び感度の点で優れた分析法を要する。これまでジブカインの分析法としては、UVや蛍光を利用した測定法、TLCやGCによる分析法等が報告されている。しかし、これらの方法はすべて、その検出感度、特異性及び迅速性等の点で満足すべき方法ではない。そこで著者は、ジブカインの裁判化学的分析法として、窒素やリン含有化合物に特異性を有し、高感度な分析法であるGC-NPD法について検討した。その結果、この方法は、高感度、高特異性を有するGC-MSに匹敵する方法であり、nanogram濃度レベルのジブカインの検出に有用な手段であることを明らかにした。また塩酸ジブカイン10mg/kgを腹腔内投与したラットの生体試料からの検出に、この方法を応用し、ほぼ満足できる結果を得た。薬用量程度の塩酸ジブカイン(10mg)を服用させた健康な志願者尿からの検出にも適応し、極めて微量でも再現性よく、しかも簡便な操作で迅速に検出できることが明らかとなった。

医療事故の際、薬毒物の投与後の体内分布から考えて、裁判化学的分析試料として胃内容物、肝臓、血液等は重要である。しかし、尿試料も重要な分析試料であり、特に麻薬、覚醒剤事犯の様な場合、最も重要な検体試料となっている。著者は、ジブカインの関連した医療事故における裁判化学的分析に、薬毒物の最終的排泄経路であり、また抽出を含めてその取扱いが容易であることから尿試料をその検体

として考えてみた。尿を検体とする場合、未変化体だけでなくその代謝も検出される。そこで、未変化体であるジブカイン及びその代謝物を同時測定するHPLC法について検討した。逆相系のカラムを用い、メタノール-水(60:40)にトリエチルアミン30mMを含みpH7.5に調整した移動相を使用し、320nmによる測定を行った結果、各代謝物を良好に分離することができ、再現性の良い測定が可能であった。しかし、腰椎麻酔患者尿の分析では、他の投与薬剤の影響と思われる多数の妨害ピークが出現し測定不可能なサンプルもみられた。そこでこの妨害ピークを減少させる目的で、ジブカインやその代謝物に特異な蛍光(Ex330nm, Em440nm)を利用した測定法について検討した。その結果、臨床サンプルの分析にも十分応用可能であるという結論を得た。また腰椎麻酔患者尿中のジブカイン及び代謝物を、この方法により定量した。その結果、未代謝のジブカインの測定は非常に微量のため分析困難な試料もみられたが、代謝物に関しては投与後全ての時間及び全ての被検者尿から検出可能であった。したがって、ジブカインの関連した医療事故死体から投与薬剤を立証する際、尿中代謝物の同時測定が可能なこの分析法が役立つものとする。

裁判化学的に医療事故を考える際、投与された薬毒物の生体内分布、代謝及び排泄という生体内動態について知ることは極めて重要なことである。そこで著者は、塩酸ジブカインの代謝及び排泄に重点をおいた生体内運命について検討した。³H標識ジブカインをラットの腹腔内に10mg/kgを投与し、放射活性の体内分布及び排泄に関して調べた。その結果、投与後標識薬物は速やかに全身に分布し、主として腸、肺、脾及び肝に多く集まる傾向を示した。投与後24時間までの尿中及び糞中排泄量は各々投与量の約35%、約46%であり、またこの糞中排泄の大半は胆汁排泄を介していることも判明した。なお、胆汁中排泄量は投与量の約51%であった。次にこの尿中、糞中及び胆汁中代謝物に関して検索した。その結果、ジブカイン以外に計9種の代謝物を遊離型またはグルクロン酸抱合型の代謝物として単離し、その化学構造を同定した。各代謝物の構造は、O-脱アルキル化、N-脱アルキル化、W-1水酸化、キノリン環の水酸化、N-オキシド酸化及びアミド部分の加水分解等により代謝されたものであった。

同様にウサギやヒトにおける尿中塩基性代謝物についての検討も行った。その結果、ウサギ、ヒトの尿中より各々計6種の代謝物を単離し同定した。ラット尿中より検出したものと同じ代謝物4種(N-オキシド酸化体、O-脱アルキル化体、N-脱アルキル化体、W-1水酸化体)以外に、O-ブチル側鎖部分の代謝として珍しい代謝物をみいだした。すなわち、ウサギ尿中よりW-1、W-2dihydroxy体2種(ジオール体)を、ヒト尿中より2-hydroxy-ethoxy体2種(アルコール体)を検出した。これらの新しい代謝物は、中間代謝として考えられるW-1水酸化体を投与したウサギやヒトの尿中からも確認することができた。したがって、これらの代謝物は、W-1水酸化を介して生成されることが明らかとなった。またウサギにおけるジオール体の生成に関しては、肝マイクロゾーム、NADPH、O₂から成る反応系によるin vitroの実験でも確認することができた。これらの新しい代謝様式については、ジブカイン以外のO-ブチル側鎖を有する化合物3種の投与実験でも確認された。以上の結果より、O-アルキル側鎖部分の代謝において、これまで知られているα酸化、W酸化及びW-1酸化からケトンやカルボン酸を生じる代謝経路の中間として、アルコール体やジオール体を生じる経路をみいだした。

論文の審査結果の要旨

塩酸ジブカインの生体内動態ならびに分析法に関する検討を行ない、生体試料中の微量測定法としてGC-NPD法を開発し、又代謝物の測定法として蛍光検出器を使用したHPLC分析法を開発した。これらの分析法の利点を生かし、実際上の裁判化学的分析法としては未代謝のジブカインについてはGC-NPD法を、代謝物分析にはHPLC法を用い、代謝物の確認にはGC-MS法を用いる総合的な分析法を確立した。又、これらの方法を用い、ジブカインを経口的あるいは腹腔内投与したとき、本物検は速やかに全身に分布し、肝臓で代謝された後投与量の約90%が糞中、尿中に排泄されることを明らかにした。そして、この代謝物から13種の物検を単離し、ウサギ尿中からはジオール体を、ヒト尿中からはアルコール体を分離し、ヒトとウサギにおいて代謝経路に種差のあることを認めた。これらの研究は塩酸ジブカインによる中毒死の際の原因究明に適確な証拠を与えるものであり、薬学博士の学位を授与するに値するものと判定した。