

## 原 著

マウスの唾液分泌反応および唾液腺内神経伝達物質に  
及ぼす局所麻酔薬リドカインおよびプロカインの作用

桑折 五十八

岩手医科大学歯学部歯科薬理学講座

(主任 : 伊藤 忠信 教授)

(受付 : 1997年6月16日)

(受理 : 1997年7月15日)

**Abstract :** The effects of lidocaine and procaine on sialogogue-induced salivation and the amounts of the principal neurotransmitters, acetylcholine (ACh) and norepinephrine (NE) in the three major salivary glands were examined in male mice. Various local anesthetics (4, 40 or 80 mg/kg) were administered intraperitoneally 60 min before assaying salivation or neurotransmitters. Salivation was measured by the method of Murai et al. using urethane-anesthetized mice, and the neurotransmitter levels were measured by the method of Murai et al. using a high-performance liquid chromatography system coupled with an electrochemical detector. Pilocarpine (0.5 mg/kg)-induced salivation was increased by lidocaine (80 mg/kg), but phenylephrine (5 mg/kg)-induced salivation was decreased by lidocaine (40 and 80 mg/kg). Isoproterenol (0.25 mg/kg)-induced salivation was decreased by a low dose (4 mg/kg) but increased by a large dose (80 mg/kg) of lidocaine. On the other hand, procaine did not influence salivation induced by the three sialogogues at any of the doses tested. Lidocaine (80 mg/kg) slightly increased NE levels only in the submandibular gland, but procaine did not influence NE levels in three glands. Both lidocaine and procaine did not influence ACh levels in any of the three glands.

These results indicate that lidocaine, but not procaine, influences mouse salivation induced by sialogogues. Furthermore, it seems that lidocaine has a dose-dependent diphasic effect on isoproterenol-induced salivation.

**Key words :** mouse, salivary gland, lidocaine, procaine, salivation, neurotransmitter

## 緒 言

局所麻酔薬は、疼痛抑制薬として歯科臨床において最も使用頻度の高い薬物であり、また、医科臨床においても全身麻酔の補助、各種の神経ブロック、不整脈治療などに広く用いられて

いる薬物でもある<sup>1)</sup>。局所麻酔薬の作用機序は、神経軸索膜において、①Na<sup>+</sup>チャネルの遮断、②イオンチャネルの狭窄、いずれかまたは両者が起こり、膜電位を安定化させるためと考えられている<sup>2)</sup>。

各種の細胞機能の調節には細胞内Ca<sup>2+</sup>動態

Effects of local anesthetics, lidocaine and procaine on salivary response and main neurotransmitter amounts in the major salivary glands of mice.

Isohachi KOORI

(Department of Pharmacology, School of Dentistry, Iwate Medical University, Morioka, 020 Japan)

岩手県盛岡市中央通1丁目3-27 (〒020)

Dent. J. Iwate Med. Univ. 22 : 103 - 113, 1997

が重要な役割を演じており、唾液腺においても細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度の上昇により、唾液の分泌や唾液腺内神経伝達物質であるノルエピネフリンの放出が発現する<sup>3-6)</sup>。上記のように、局所麻酔薬の基本的な作用は  $\text{Na}^+$  チャネル阻害薬としての作用であるが、 $\text{Ca}^{2+}$  依存性細胞内情報伝達系である細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  受容タンパクの calmodulin や proteinkinase C の活性化を抑制するなど、 $\text{Ca}^{2+}$  チャネルの阻害作用も有している<sup>7-9)</sup>。最近、染井ら<sup>10-11)</sup>は、唾液腺を含めた各種の外分泌反応の発現機序と関係すると考えられている細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度振動による細胞膜電位振動を、局所麻酔薬が抑制することを報告している。これらの知見は、局所麻酔薬が  $\text{Ca}^{2+}$  チャネルの阻害作用を介して、唾液分泌機構にも影響を及ぼす可能性を示唆している。

局所麻酔薬は、シナプス後膜において神経伝達物質であるアセチルコリンの受容体活性を低下させ、また、交感神経節後膜におけるニコチン性アセチルコリン受容体のアロステリック部位を阻害することが知られている<sup>6, 12-13)</sup>。さらに、局所麻酔薬は中枢神経系においても、アセチルコリンやカテコールアミン含量に影響を及ぼすことが報告されている<sup>14-15)</sup>。最近、小田島<sup>16)</sup>は局所麻酔薬が、中枢アセチルコリン神経系の活性が関与する記憶システムに関して、促進や阻害など投与量に依存する二相性の影響を及ぼすことを明らかにしている。これらの知見は、局所麻酔薬が神経の興奮伝導を単に遮断するばかりでなく、末梢および中枢神経系の活性に対しても、広範な様々な影響を及ぼすことを示している。

しかし、全身投与時の局所麻酔薬が、唾液分泌反応や唾液腺自律神経系の活性に対して影響を及ぼすかどうかについては、現在まで検討は全く行われていない。そこで本研究において、唾液分泌反応と唾液腺内交感および副交感神経伝達物質であるノルエピネフリンとアセチルコリン含量に及ぼす全身投与時の局所麻酔薬の影響について、マウスを用いて検討した。

## 材 料 と 方 法

### 1) 動物

実験には6週齢(体重26 gから28 g)の ddY 系雄性マウス(JSL, 浜松)を1群10匹として用いた。実験動物は、温度 $22 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 10\%$ 、午前7時より午後7時まで人工照明などの条件下に保たれた動物室で、水と餌の自由摂取のもとで飼育した。

### 2) 局所麻酔薬

局所麻酔薬としては、アミド型化合物の塩酸リドカインとエステル型化合物の塩酸プロカインを用いた。

### 3) 投与量

マウスに体重10 g当たり0.1 mlの割合で生理的食塩液(扶桑薬品工業)に溶解した局所麻酔薬(4, 40, 80 mg/kg)を、催唾薬の皮下投与または屠殺の60分前に腹腔内に投与した。対照群には薬物と等量の生理的食塩液を腹腔内に投与した。

### 4) 唾液分泌量の測定

唾液分泌量の測定は、Murai ら<sup>17)</sup>の方法に従った。一群10匹の雄マウスにウレタン(1.0 g/kg, Aldrich 社)を腹腔内に投与して麻酔し、20分後に各種催唾薬を皮下に投与した。催唾薬としては、ムスカリン性受容体作動薬のピロカルピン(0.5 mg/kg, 関東化学)、 $\alpha_1$ -受容体作動薬のフェニレフリン(5 mg/kg, 興和新薬)、 $\beta$ -受容体作動薬のイソプロテレノール(0.25 mg/kg, 日研化薬)を用いた。催唾薬の投与後、直ちにマウスを濾紙(アドバンテック, Na2)上に置き、唾液の採取を開始した。濾紙上のマウスは10分毎に位置を移動させ、各10分間に分泌された唾液によるしみの面積を、NIH image software (Version 1.60) と Macintosh computer system により計測し、唾液分泌量( $\mu\text{l}/10 \text{ min}$ )とした。なお、唾液分泌量の測定は各実験ともに7回行い、その中で最も分泌量の高い値を最大唾液分泌量とした。また、催唾薬の投与直後から70分間に得られたしみの面積値の総和を全唾液分泌量( $\mu\text{l}$ )とした。

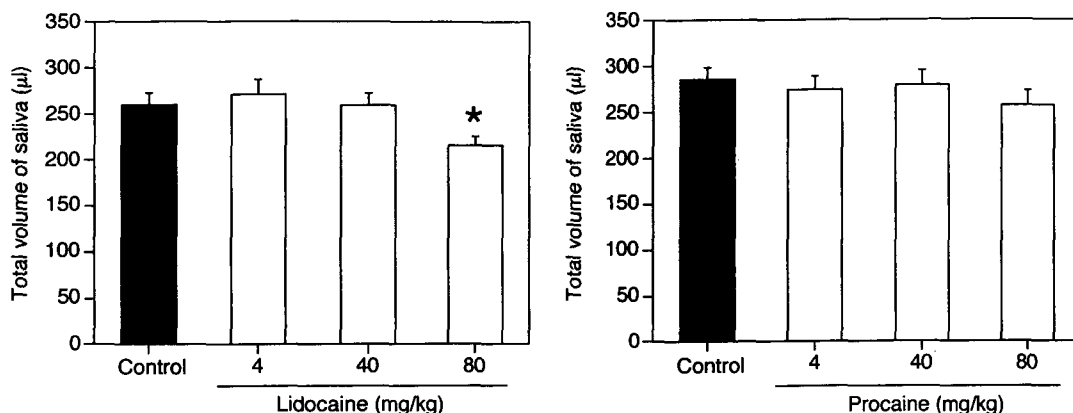


Fig. 1. The effects of lidocaine and procaine on salivation (total volume of saliva) induced by pilocarpine in urethane anesthetized mice. Local anesthetics were intraperitoneally administered 60 min before the subcutaneous injection of pilocarpine (0.5 mg/kg). Data represent means  $\pm$  SEM ( $n = 10$ ). \* $p < 0.05$  vs. control group by Dunnett multiple comparison test.

## 5) 唾液腺の摘出

唾液腺内神経伝達物質の死後変化を防ぐため、マウスはマイクロウェーブ照射装置 (TMW-640, 5 kW, 0.7 秒, 東芝) 内で屠殺した。摘出した顎下腺・耳下腺・舌下腺は、直ちにドライアイス上で凍結し、重量を測定した。その後、各唾液腺は測定サンプル作製まで、 $-80^{\circ}\text{C}$  で凍結保存した。

## 6) 神経伝達物質測定試料の作成

各唾液腺は、ethylhomocholine (アセチルコリン分析用の内部標準物質) を含む 0.1 M 過塩素酸溶液中で、超音波破碎装置 (Model 200, 60 W, 50% pulsed power, Branson Co., CT, USA) により破碎し、除蛋白を促進するため  $-80^{\circ}\text{C}$  の冷凍庫中に一晩放置した。翌日、溶解したホモジネート液は遠心分離 (12,000 g, 30 分間,  $4^{\circ}\text{C}$ ) し、上清を分離した。上清は  $0.45 \mu\text{m}$  のフィルターで濾過後、測定直前まで  $-80^{\circ}\text{C}$  で凍結保存した。

## 7) アセチルコリンおよびノルエピネフリン含量測定条件

両伝達物質含量の測定条件は、HPLC-ECD を用いる Murai ら<sup>18)</sup>の方法により行った。

## 8) 試薬類

塩酸リドカインおよび塩酸プロカインは、

SIGMA 社から購入した。その他の試薬や溶媒は、分析用の特級品を用いた。

## 9) 統計処理

測定結果は平均値  $\pm$  標準誤差で表した。結果の統計学的有意性は、Dunnett の多重比較検定法を用いて判定した。

## 結 果

### 1. 全唾液分泌量に及ぼすリドカインおよびプロカインの影響

#### (1) ピロカルピン誘導唾液分泌反応

ピロカルピン投与による全唾液分泌量に対して、リドカインは、80 mg/kg の用量でのみ有意に減少させた。一方、プロカインは、使用した全ての用量 (4 mg/kg から 80 mg/kg) で、ピロカルピンの全唾液分泌量に対して有意な影響を及ぼさなかった (Fig. 1)。

#### (2) フェニレフリン誘導唾液分泌反応

リドカインは、40 mg/kg と 80 mg/kg の用量で、有意にフェニレフリン投与による全唾液分泌量を増大させた。一方、プロカインは、全ての用量 (4 mg/kg から 80 mg/kg) で、フェニレフリンの全唾液分泌量に対して有意な影響を及ぼさなかった (Fig. 2)。

#### (3) イソプロテレノール誘導唾液分泌反応

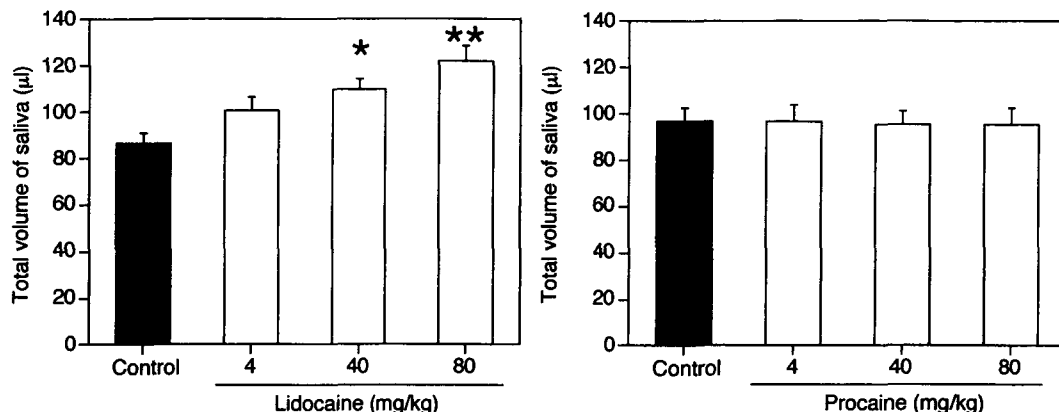


Fig.2. The effects of lidocaine and procaine on salivation (total volume of saliva) induced by phenylephrine in urethane anesthetized mice. Local anesthetics were intraperitoneally administered 60 min before the subcutaneous injection of pilocarpine (5.0 mg/kg). Data represent means  $\pm$  SEM (n = 10). \*p < 0.05 and \*\*p < 0.01 vs. control group by Dunnett multiple comparison test.

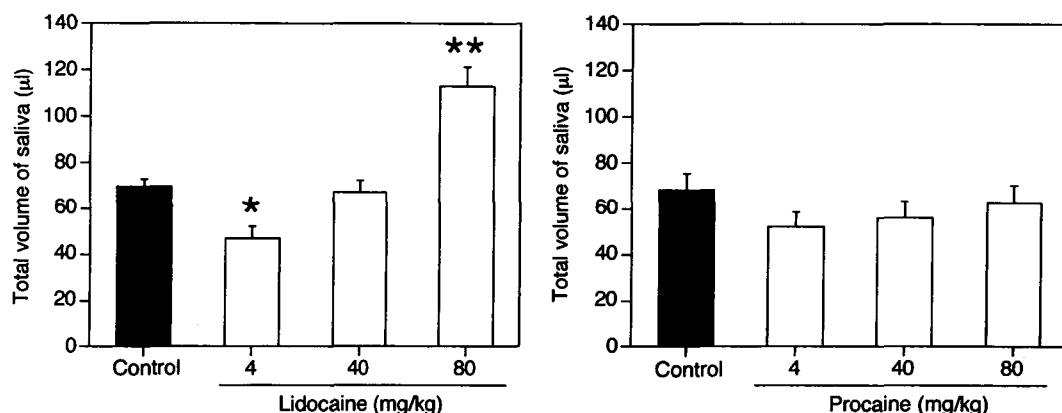


Fig.3. The effects of lidocaine and procaine on salivation (total volume of saliva) induced by isoproterenol in urethane anesthetized mice. Local anesthetics were intraperitoneally administered 60 min before the subcutaneous injection of pilocarpine (0.25 mg/kg). Data represent means  $\pm$  SEM (n = 10). \*p < 0.05 and \*\*p < 0.01 vs. control group by Dunnett multiple comparison test.

イソプロテレノール投与による全唾液分泌量に対して、リドカインは投与量依存性の二相性の影響を及ぼした。すなわち、4 mg/kgでイソプロテレノールの全唾液分泌量を有意に減少させ、80 mg/kgではイソプロテレノールの全唾液分泌量を有意に増大させた。一方、プロカインは、イソプロテレノールの全唾液分泌量に対して、使用した全ての用量（4 mg/kgから80 mg/kg）で有意な影響を及ぼさなかった（Fig.3）。

## 2. 唾液分泌速度に及ぼすリドカインおよびプロカインの影響

### (1) ピロカルピン誘導の唾液分泌速度

ピロカルピン投与によるコントロール群の唾液分泌速度は、20分値（投与10分後より20分までの10分間値）に最大に達し、その後、徐々に減少を示した。リドカイン80 mg/kgは、10分値（投与0分より10分までの10分間値）と20分値におけるピロカルピンの唾液分泌速度を有

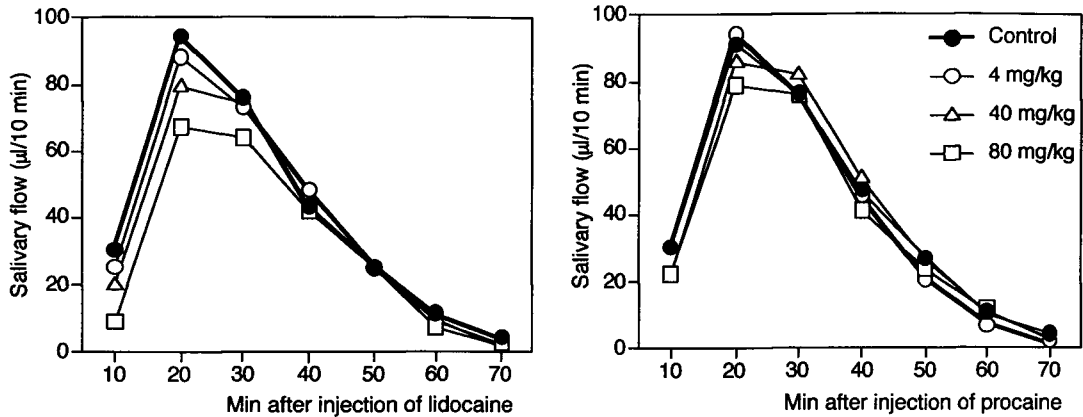


Fig. 4. The effects of lidocaine and procaine on salivation (saliva flow profiles) induced by pilocarpine in urethane anesthetized mice. Local anesthetics were intraperitoneally administered 60 min before the subcutaneous injection of pilocarpine (0.5 mg/kg). The volume of saliva was recorded every 10 min. Circles indicate the mean values obtained from 10 mice.

Table 1. Effects of systemic administration of lidocaine and procaine on maximum salivary flow of salivation-induced by three types of sialogogues in mice.

Experimental group	Maximum salivary flow ( $\mu\text{l}/10\text{min}$ )		
	Pilocarpine-induced salivation	Phenylephrine-induced salivation	Isoproterenol-induced salivation
Lidocaine (mg/kg)			
Control	94.0 $\pm$ 4.4	39.0 $\pm$ 3.5	22.6 $\pm$ 1.4
4	88.1 $\pm$ 6.3	38.1 $\pm$ 2.8	14.0 $\pm$ 1.1*
40	81.1 $\pm$ 6.5	46.7 $\pm$ 2.3	19.6 $\pm$ 1.3
80	69.5 $\pm$ 5.5*	55.7 $\pm$ 3.2**	27.2 $\pm$ 1.5**
Procaine (mg/kg)			
Control	91.6 $\pm$ 4.4	42.2 $\pm$ 2.9	22.5 $\pm$ 1.4
4	94.9 $\pm$ 6.2	43.9 $\pm$ 4.6	18.0 $\pm$ 1.5
40	90.4 $\pm$ 6.5	37.8 $\pm$ 2.6	20.7 $\pm$ 2.0
80	81.1 $\pm$ 5.3	41.5 $\pm$ 2.7	19.9 $\pm$ 1.9

Values are mean  $\pm$  SEM (n = 10).

Pilocarpine (0.5mg/kg), phenylephrine (5mg/kg) or isoproterenol (0.25mg/kg) was administered subcutaneously. Control group was subcutaneously administered with a physiological saline. Local anesthetics were intraperitoneally administered 60 min before administration of sialogogues.

\*p < 0.05 and \*\*p < 0.01 vs. control group by Dunnett multiple comparison test.

意に減少させた。プロカインは、ピロカルピンの唾液分泌速度に対して有意な影響を及ぼさなかった (Fig. 4, Table 1)。

(2) フェニレフリン誘導唾液の唾液分泌速度  
フェニレフリン投与によるコントロール群の

唾液分泌速度は、20分値 (投与10分後より20分までの10分間値) に最大に達し、その後、徐々に減少を示した。リドカイン4 mg/kgは、40分値において、40 mg/kgは30分値と40分値で、フェニレフリンの唾液分泌速度を有意に増加さ

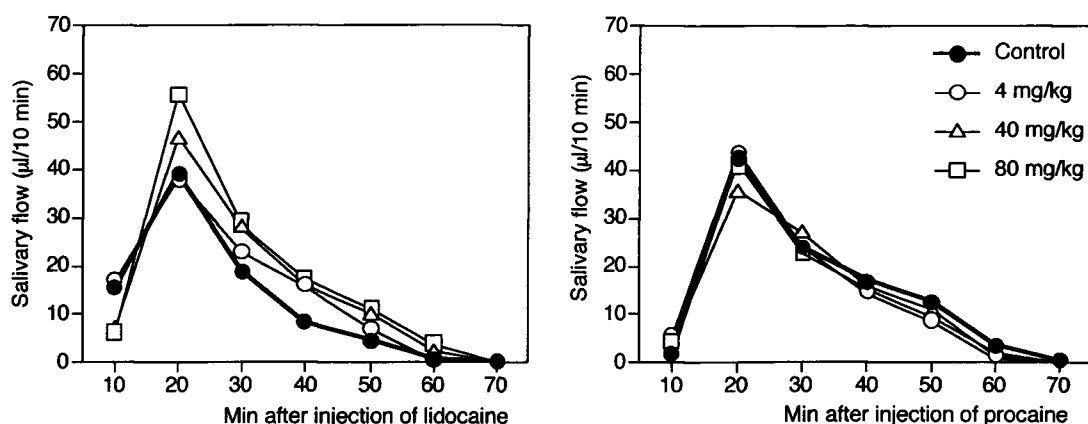


Fig.5. The effects of lidocaine and procaine on salivation (saliva flow profiles) induced by phenylephrine in urethane anesthetized mice. Local anesthetics were intraperitoneally administered 60 min before the subcutaneous injection of phenylephrine (5.0 mg/kg). The volume of saliva was recorded every 10 min. Circles indicate the mean values obtained from 10 mice.

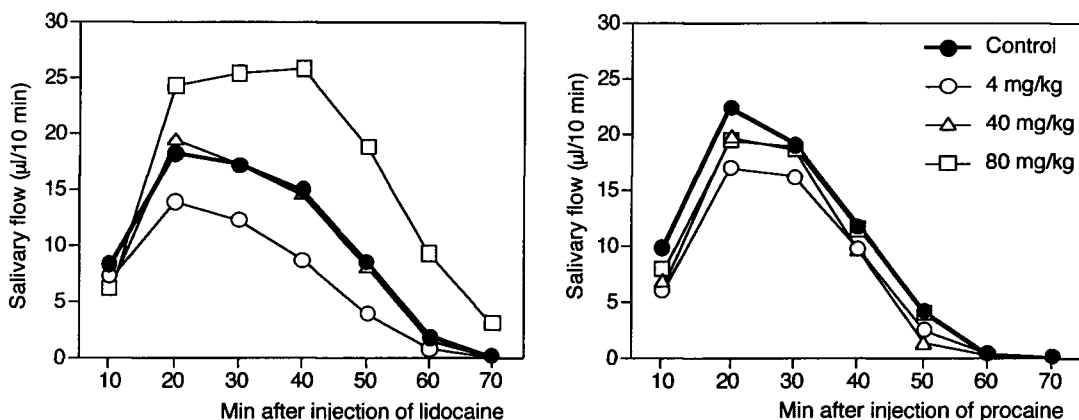


Fig.6. The effects of lidocaine and procaine on salivation (saliva flow profiles) induced by isoproterenol in urethane anesthetized mice. Local anesthetics were intraperitoneally administered 60 min before the subcutaneous injection of isoproterenol (0.25 mg/kg). The volume of saliva was recorded every 10 min. Circles indicate the mean values obtained from 10 mice.

せた。また、80 mg/kgは、20 分値、30 分値、40 分値で、フェニレフリンの唾液分泌速度を有意に増加させた。プロカインは、フェニレフリンの唾液分泌速度に対して有意な影響を及ぼさなかった (Fig.5, Table 1)。

### (3) イソプロテレノール誘導唾液の唾液分泌速度

イソプロテレノール投与による唾液の分泌速度は、20 分値から 30 分値にかけて最大に達し、その後徐々に減少を示した。リドカイン 4 mg/kgは、20 分値から 40 分値にかけて、イソプロ

テレノールの唾液分泌速度を有意に減少させた。一方、80 mg/kgは、20 分値から 60 分値にかけて唾液分泌速度を有意に増加させた。プロカインは、イソプロテレノール投与による唾液分泌速度に対して有意な影響を及ぼさなかった (Fig.6, Table 1)。

### 3. 唾液腺内アセチルコリン含量に及ぼすリドカインおよびプロカインの影響

リドカインおよびプロカインは、顎下腺、耳下腺、舌下腺内アセチルコリン含量に有意な影

**Table 2.** Effects of systemic administration of lidocaine and procaine on the acetylcholine levels in major salivary glands of mice.

Experimental group		Acetylcholine (nmol/g gland weight)		
Lidocaine (mg/kg)		Submandibular	Parotid	Sublingual
Control		19.2±0.4	2.8±0.5	10.4±0.6
4		18.5±0.6	2.4±0.6	10.7±0.7
40		19.6±0.8	2.6±0.5	10.7±0.4
80		19.7±0.8	2.5±0.4	11.2±0.6
Procaine (mg/kg)				
Control		19.2±0.7	3.0±0.5	10.4±0.4
4		19.4±0.9	2.4±0.4	10.7±0.4
40		17.9±0.8	3.1±0.5	10.4±0.7
80		19.5±0.6	3.1±0.3	11.6±0.6

Values are mean ± SEM (n=10).

Mice were killed 60 min after intraperitoneal injection of local anesthetics.

響を及ぼさなかった (Table 2)。

#### 4. 唾液腺内ノルエピネフリン含量に及ぼすリドカインおよびプロカインの影響

リドカインは、80 mg/kgの用量において、顎下腺内ノルエピネフリン含量を有意に増加させたが、耳下腺および舌下腺内ノルエピネフリン含量には、有意な影響を及ぼさなかった。プロカインは、使用したすべての用量において、顎下腺、耳下腺、舌下腺内ノルエピネフリン含量に有意な影響を及ぼさなかった (Table 3)。

### 考 察

局所麻酔薬はその化学構造上エステル型とアミド型に大別され、両者の薬理学的性質には一部相違がある<sup>19)</sup>。例えば、プロカインを代表とするエステル型局所麻酔薬では、中枢興奮作用が顕著であるのに対して、代表的なアミド型局所麻酔薬であるリドカインでは、大量投与でない場合にはむしろ抑制的に作用する。また、筋収縮活性機構において、caffeineによる筋小胞体からの  $Ca^{2+}$  遊離はプロカインにより影響されないが、リドカインにより抑制される。染井ら<sup>10)</sup>も、交感神経節細胞の caffeine-induced RMH (CICR) 機構に対して、プロカインが強

く抑制するのに対して、リドカインはほとんど阻害作用を示さなかったことを報告している。両局所麻酔薬は生体内代謝の場所にも違いがあり、プロカインはおもに血清中の pseudo-cholinesterase により加水分解される。一方、リドカインは肝で分解された後に代謝される。緒言でも述べたように、局所麻酔薬が、唾液腺の唾液分泌反応に対して影響を及ぼすかどうかについてはこれまで全く報告がない。しかし、これまで報告された様々な知見より見て、局所麻酔薬が唾液腺の機能に何らかの影響を及ぼし、また、その作用はエステル型局所麻酔薬とアミド型局所麻酔薬では、相違する可能性が考えられた。そこで本実験では、エステル型局所麻酔薬プロカインとアミド型局所麻酔薬リドカインの両者を用いて、唾液分泌反応と唾液腺内神経伝達物質含量に及ぼす作用の比較実験を行った。

本実験の結果から、リドカインが、催唾薬誘導の唾液分泌反応に対して影響を及ぼすことは明らかである。この唾液分泌反応に対するリドカインの影響は、催唾薬の種類により明らかに相違するものであった。すなわち、リドカインの大量投与 (80 mg/kg) は、ピロカルピン誘導唾

**Table 3.** Effects of systemic administration of lidocaine and procaine on norepinephrine levels in major salivary glands of mice.

Experimental group	Norepinephrine (nmol/g gland weight)		
Lidocaine (mg/kg)	Submandibular	Parotid	Sublingual
Control	16.1±0.6	5.5±0.4	5.6±0.2
4	18.5±0.5	5.3±0.3	6.3±0.4
40	17.9±0.5	5.3±0.4	5.8±0.3
80	18.8±0.7*	5.1±0.3	5.8±0.2
Procaine (mg/kg)			
Control	15.4±0.5	6.1±0.3	6.1±0.2
4	16.0±0.6	6.9±0.3	6.4±0.3
40	14.5±0.5	6.8±0.3	6.7±0.2
80	15.5±0.6	6.4±0.3	6.7±0.2

Values are mean ± SEM (n=10).

Mice were killed 60 min after intraperitoneal injection of local anesthetics.

\*p<0.05 vs. control group by Dunnett multiple comparison test.

液分泌を有意に抑制し、一方、イソプロテレノール誘導唾液分泌とフェニレフリン誘導唾液分泌に対しては逆に亢進させた。これらの結果は、リドカインが副交感神経性唾液の分泌速度に関しては抑制を引き起こし、一方、交感神経性唾液の分泌速度に関しては、促進を引き起こしたことを示している。一方、プロカインはリドカインとは異なり、今回、使用した投与量の範囲では唾液分泌反応に対して有意な影響を及ぼさず、リドカインとは明らかに相違する作用態度を示した。

本実験において認めた最も特徴的な結果は、イソプロテレノール誘導唾液分泌反応に対するリドカインの作用が、投与量に依存する二相性反応であったことである。すなわち、イソプロテレノール誘導唾液分泌反応に対して、リドカインは低用量（4 mg/kg）で抑制し、一方、高用量（80 mg/kg）では著明に亢進させた。このような投与量依存の二相性現象は、ピロカルピンやフェニレフリンのような他の催唾薬を使用したときには認められないものであった。ただし、イソプロテレノールと同じく交感神経作動薬であるフェニレフリンによる唾液分泌反応の場合

でも、40 mg/kg以上の用量において有意な増加が発現したことから、フェニレフリン誘導唾液分泌反応においても、リドカインが二相性効果を発現する可能性は否定できない。従って、本実験で認めた二相性反応がイソプロテレノール誘導唾液分泌反応に特有なものであるか、あるいは交感神経性唾液分泌における共通した反応であるかどうかについては、今後さらに検討が必要である。

局所麻酔薬、とくにリドカインが中枢神経機能に対して、様々な形で二相性タイプの影響を及ぼすことは広く知られている。例えば、リドカインは低用量では抗痙攣作用を発揮するが、高用量では逆に痙攣を誘発する<sup>19)</sup>。脳の代謝と電気活動に関しても、リドカインは二相性の影響を及ぼすことが報告されている<sup>20)</sup>。最近、小田島<sup>15)</sup>は行動薬理学的研究より、リドカインの非痙攣量の投与がマウスにおける記憶固定を促進し、一方、痙攣量の投与は記憶固定を阻害することを報告している。また、青村<sup>14)</sup>はマウス中枢カテコールアミンの代謝に関して、リドカインが投与量と投与時間に依存する二相性変化を発現させたことを報告している。このよう



に、現在までに報告されているリドカインによる二相性反応は、全て中枢神経系が関与したもので、その発現機序としては、局所麻酔薬が中枢神経系の興奮性シナプスよりも抑制性シナプスをより強く抑制する結果、抑制機構の抑制が起こるためと説明されている<sup>21-22)</sup>。しかし、唾液腺機能を調節する交感神経と副交感神経系は互いに協調的調節を行っており、他の自律神経支配臓器に対するような拮抗的二重支配の関係にはない。したがって、今回唾液腺で認められた二相性反応の機序に対して、中枢神経系で説明されているような、抑制機構の抑制による興奮発現という説明を当てはめることは困難である。本実験で認めたリドカインの二相性反応の機序は不明であるが、末梢臓器での反応としては初めて認めた現象であり、今後、さらに検討を進めるべき興味深い知見であると考えられる。

本実験の結果において、アミド型局所麻酔薬とエステル型局所麻酔薬とでは、唾液分泌反応に対する作用態度が全く相違していた。ただし、本実験で検討した局所麻酔薬の数が少ないことから、このような作用の相違が、エステル型とアミド型という化学構造上の相違によるものなのかどうかは結論出来ない。心臓、気管支、その他の末梢臓器に対する局所麻酔薬は、細胞膜電位安定化作用により通常、抑制的に作用する<sup>12)</sup>。したがって、本実験で認めたリドカインによる唾液分泌抑制作用も、この膜電位安定化作用による腺房細胞の唾液分泌機能の抑制によると考えられる。しかし、リドカインによる唾液分泌亢進作用に関しては、現在までに知られている局所麻酔薬の薬理作用に関する諸知見からは説明が困難である。本研究において、リドカインが臨床使用における基準最高量(7 mg/kg)<sup>23)</sup>以下の4 mg/kgの用量において、イソプロテレノールおよびフェニレフリン誘導の唾液分泌速度に影響を与えた結果は、リドカインがヒトの唾液分泌機能にも影響を及ぼす可能性を示唆するものである。今後、他のアミド型局所麻酔薬に関しても、マウスの唾液分泌機能に対して影響を及ぼすかどうかを検討する必要がある

う。

マウスの主要唾液腺である顎下腺、耳下腺、舌下腺は、主として交感神経および副交感神経系の協調的支配を受けており、主要な神経伝達物質は、ノルエピネフリン(交感神経)とアセチルコリン(副交感神経系)である<sup>18, 24-26)</sup>。緒言でも述べたように、局所麻酔薬は、アセチルコリン受容体の活性に影響を及ぼすばかりでなく<sup>6, 12-13)</sup>、中枢神経系において、神経伝達物質であるアセチルコリンやモノアミン(ノルエピネフリン、ドパミン、セロトニン)含量に、影響を及ぼすことが報告されている<sup>14, 16)</sup>。これらの知見は、局所麻酔薬が唾液腺内神経伝達物質含量に対しても影響を及ぼす可能性を示すものであるが、その点に関する検討はこれまで行われていなかった。そこで、本研究において、唾液腺内アセチルコリン含量およびノルエピネフリン含量が、局所麻酔薬の全身的投与により変動するかどうかを検討した。その結果、リドカインおよびプロカインの両局所麻酔薬は、顎下腺、耳下腺、舌下腺のアセチルコリン含量に対して、本研究で使用したすべての用量(4 mg/kgから80 mg/kg)で有意な影響を及ぼさなかった。一方、ノルエピネフリン含量に関しては、リドカインの高用量(80 mg/kg)が、顎下腺のみでの作用とはいえ、その含量を有意に増加させた。プロカインは、アセチルコリン含量に対すると同様に、ノルエピネフリン含量に対しても有意な影響を及ぼさなかった。これらの結果は、リドカインの投与が高用量の場合には、唾液腺交感神経系の活性を軽度とはいえ促進させる方向に作用した可能性を示唆するものであり、高用量(80 mg/kg)のリドカインが、交感神経性催唾薬(フェニレフリンおよびイソプロテレノール)投与による唾液分泌反応を増大させた結果と関連するように推測される。本研究の結果は、中枢神経系伝達物質と自律神経系伝達物質含量に対する局所麻酔薬の効果に著しい差があることを示している。その相違の理由に関しては不明であるが、一つの可能性としては、局所麻酔薬に対する両神経系の感受性に差があ

るのかもしれない。

本実験の結果から、エステル型局所麻酔薬のプロカインは、唾液分泌機能および唾液腺神経系活性に対して、ほとんど影響を及ぼさないと考えられる。一方、唾液分泌反応に対するリドカインの影響をかなり顕著に認めた本実験の結果からみて、今後、リドカインと類似する他のアミド型局所麻酔薬についても、本実験と同様な検討を行う必要があると考えられる。

## 結 論

唾液腺の唾液分泌機能に関して、局所麻酔薬が影響を及ぼすかどうかについては、全く検討が行われていない。そこで本研究において、3種類の催唾薬（ピロカルピン、イソプロテレノール、フェニレフリン）投与によるマウスの唾液分泌反応と唾液腺内神経伝達物質であるアセチルコリンおよびノルエピネフリン含量に及ぼす全身投与時の局所麻酔薬の影響について検討した。

1. ピロカルピン (0.5 mg/kg) 誘導唾液分泌反応は、リドカイン (80 mg/kg) 投与により増加した。

2. フェニレフリン (5 mg/kg) 誘導唾液分泌反応はリドカイン (40 mg/kgおよび80 mg/kg) 投与により減少した。

3. イソプロテレノール (0.25 mg/kg) 誘導唾液分泌反応は、少量のリドカイン (4 mg/kg) の投与により減少し、大量のリドカイン (80 mg/kg) の投与により増加した。

4. 一方、プロカインは3種類の催唾薬投与による唾液分泌反応に、使用した全ての用量 (4 mg/kgから80 mg/kg) において有意な影響を及ぼさなかった。

5. リドカイン (80 mg/kg) は顎下腺のノルエピネフリン含量だけを軽度増加させたが、プロカインは全ての唾液腺ノルエピネフリン含量に影響を及ぼさなかった。

6. 局所麻酔薬は、唾液腺内アセチルコリン含量に影響を及ぼさなかった。

以上の結果より、アミド型局所麻酔薬リドカ

インは、マウスの唾液分泌機能、とくに交感神経性唾液分泌機能に対して、臨床用量の上限よりも低い投与量においても影響を及ぼすが、エステル型局所麻酔薬プロカインは、唾液分泌機能に関して影響を及ぼさないと結論した。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、ご懇篤なる指導と校閲を賜りました本学歯学部歯科薬理学講座伊藤忠信教授、村井繁夫助教、増田義勝講師ならびに歯科薬理学講座の諸先生方に厚く御礼を申し上げます。

## 文 献

- 1) Goodman, L. S. and Gilman, A. : The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed., Macmillan Publishing Co., New York, 1990.
- 2) 古田裕昭 : 局所麻酔薬, 小椋秀亮, 小倉保巳編 : 現代歯科薬理学, 第2版, 医歯薬出版, 東京, 228-238 ページ, 1993.
- 3) Iwatsuki, N., Maruyama, Y., Matsumoto, O., and Nishiyama, A. : Activation of  $Ca^{2+}$ -dependent  $Cl^{-}$  and  $K^{+}$  conductances in rat and mouse parotid acinar cells. *Jpn. J. Physiol.* 35 : 933-944, 1985.
- 4) Blaustein, M. P., Ratzlaff, R. W., and Schweitzer, E. S. : Calcium buffering in presynaptic nerve terminals : II Kinetic properties of the non-mitochondrial Ca sequestration mechanism. *J. Gen. Physiol.* 72 : 43-66, 1978.
- 5) Gromada, J., Jorgensen, T. D., Tritsarlis, K., Nautofte, B., and Dissing, S. :  $Ca^{2+}$  signaling in exocrine acinar cells : the diffusional properties of cellular inositol 1, 4, 5-trisphosphate and its role in the release of  $Ca^{2+}$ . *Cell Calcium*. 14 : 711-723, 1993.
- 6) Schneyer, C. A. : Calcium and norepinephrine levels of rat salivary glands after terbutaline, dopamine or isoproterenol. *J. Auton. Nerv. Syst.* 14 : 191-200, 1985.
- 7) Tanaka, T., and Hidaka, H. : Interaction of local anesthetics with calmodulin. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 101 : 447-453, 1981.
- 8) Mori, T., Takai, Y., Minakuchi, R., Yu, B., and Nishizuka, Y. : Inhibitory action of chlorpromazine, dibucaine, and other phospholipid-interacting drugs on calcium-activated phospholipid-dependent protein kinase. *J. Biol. Chem.* 255 : 8378-8380, 1980.
- 9) Nash-Adler, P., Louis, C. F., Fudejara, G., and Katz, A. M. : The modification of unidirectional

- calcium fluxes by dibucaine in sarcoplasmic reticulum vesicles from rabbit fast skeletal muscle. *Mol. Pharmacol.* 17 : 61-65, 1980.
- 10) 染井宏祐, 依田淳一, 梶内明啓, 染井啓次, 鈴木隆: シナプス伝達に対する局所麻酔剤の阻害効果, 岩医大歯誌, 19 : 192-202, 1994.
  - 11) 染井宏祐, 加藤一郎, Riker, W. K., 依田淳一, 村田広紀, 奈良一彦, 鈴木 隆:  $\text{Ca}^{2+}$ -activated  $\text{GK}^+$  に対する局所麻酔剤の効果, 岩医大歯誌, 20 : 26-33, 1995.
  - 12) Maeno, Y., Edward, C., and Hashimura, S. : Difference in effects on end-plate potentials between procaine and lidocaine as revealed by voltage-clamp experiments. *J. Neurophysiol.* 24 : 32-36, 1971.
  - 13) Steinbach, A. B. : Alteration by xylocaine (lidocaine) and its derivatives of the time course of the endplate potentials. *J. Gen. Physiol.* 52 : 144-161, 1968.
  - 14) 青村 知幸: 局所麻酔薬リドカインの脳内モノアミンとその関連代謝物質に及ぼす影響, 岩医大歯誌, 21 : 164-176, 1996.
  - 15) 小田島潤一: マウスの記憶に及ぼすリドカインの影響—多重迷路実験法による検討, 歯基礎誌, 36 : 486-497, 1994.
  - 16) 小田島潤一: マウスの記憶に及ぼすリドカインの影響(補遺)—マウス脳内アセチルコリン含量に及ぼすリドカインの影響—, 岩医大歯誌, 20 : 183-187, 1995.
  - 17) Murai, S., Saito, H., Masuda, Y., Nakamura, K., Yoshida, H., and Itoh, T. : A modified method for quantitative measurement of cholinergic and adrenergic sialogogue-induced salivation in mice. *Meth. Find. Expl. Clin. Pharmacol.* 17 : 601-608, 1996.
  - 18) Murai, S., Saito, H., Masuda, Y., Itsukaichi, O., and Itoh, T. : Basal levels of noradrenaline, dopamine, 5-hydroxy-tryptamine, and acetylcholine in the submandibular, parotid, and sublingual glands of mice and rats. *Archs Oral Biol.* 40 : 663-668, 1995.
  - 19) De Jong, R. H. : Local anesthetic seizures. *Anesthesiology* 30 : 5-6, 1969.
  - 20) 坂部武史: 局所麻酔剤の中樞作用, 麻酔, 23 : 1161-1169, 1974.
  - 21) Tanaka, K., and Yamasaki, M. : Blocking of cortical inhibitory synapses by intravenous lidocaine. *Nature* 209 : 207-208, 1966.
  - 22) De Jong, R. H., Robles, R., and Corbin, R. W. : Central actions of lidocaine-synaptic transmission. *Anesthesiology* 30 : 19-23, 1969.
  - 23) 森川定雄: 改訂局所麻酔薬反応, 基礎と臨床, 改訂第2版, 診療新社, 大阪, 8-18 ページ, 1988.
  - 24) Baum, B. : Neurotransmitter control of secretion. *J. Dent. Res.* 66 : 628-632, 1987.
  - 25) Garrett, J. R. : The proper role of nerves in salivary secretion. *J. Dent. Res.* 66 : 387-397, 1987.
  - 26) Garrett, J. R., Suleiman, A. M., Anderson, L. C., and Proctor, J. R. : Secretory responses in granular ducts and acini of submandibular glands in vivo to parasympathetic and sympathetic nerve stimulation. *Cell. Tiss. Res.* 264 : 117-126, 1991.