

(10)

氏名(生年月日) 松 尾 勝 一
マツ オ カツ イチ

本 籍

学位の種類 医学博士

学位授与番号 乙第25号

学位授与の日付 昭和40年9月17日

学位授与の要件 学位規則第5条第2項該当(博士の学位論文提出者)

学位論文題目 歯科用局所麻酔剤の研究

論文審査委員 (主査)教授 村瀬 正雄
(副査)教授 菊地 鎌二, 教授 森崎 直木

論文内容の要旨

歯科に於ては局所麻酔剤の利用は多いが, Desirable Properties を満足しうるものは少ない. そこで, 一助といたく新麻酔剤の合成研究と麻酔性の検索をおこなうと共に市販局所麻酔剤の化学構造上よりの分類と麻酔深度過程の相違を検討した.

第1編, 合成的研究, 局所麻酔剤の麻酔発現因子とし

てエステル $\left[\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{O}- \end{array} (\text{CH}_2)_n-\text{N}-(\text{R}')_2 \right]$ アミド, $\left[\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{NH} \cdot \end{array} (\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}')_2 \right]$, 等に母核と側鎖が結合されている事に着目し, 母核にアルコキシ安息香酸 $\left[\text{RO}-\text{C}_6\text{H}_4-\right]$ のアルコキシ基の改良とハロゲンの導入, 3-ヒドロキシ-3,3-ジフェニルプロピオン酸, 3,3-ジフェニルアクリル酸を製造し, 側鎖にエチレンクロロヒドリンと第1級アミンの縮合でジアルキルアミノエタノールを, ニトリルを酢酸メタノール混合溶媒中で接触還元してジアルキルアミノエチルアミンを製造し, エステル化は各種酸にジアルキルアミノエチルクロリドの塩酸塩の理論量とトリエチルアミンを縮合剤として反応させ容易にエステル化合物を合成した. アミド化は各種酸をチオエーテルクロリドで酸クロリドとし, これにジアルキルアミノエチルアミンを加えて合成した.

第2編, 特にヒドロキシ酸誘導体, アルコキシ安息香酸およびそのハロゲン誘導体のアルカミンエステルならびにアミド類の局所麻酔性について. 前編に於て合成したエステル型48種, アミド型92種を必要濃度に生理

食塩水に溶解してウサギ角膜標本, 人体皮膚標本, ウサギ眼瞼標本を用いて局所麻酔性の有無ならびに持続性について既知のコカイン, プロカインと比較検討し, 中でも効果的な数種を選びその塩を無機酸と有機酸にし急性毒性についても精査した. その結果, 対照薬物より麻酔持続性に於てはより効果的薬物を多数発見できた.

アルコキシ安息香酸誘導体に於てはアルキル基の炭素の増減が作用に大きく影響を示し, またハロゲンの導入も作用が認められる. 塩の改良により有機酸塩は毒性を軽減するも治療係数(毒性×効力)には顕著に表われなかつた.

第3編, 局所麻酔剤の化学的構造による分類ならびに麻酔液の調製について. 市販局所麻酔剤の化学的共通性にもとづいて分類し, 効力との関係を精査した. (1)コカイン類似系 $\left[\text{X}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOR}' \right]$, (2)プロカイン類似系 $\left[\text{R}-\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOR}' \right]$, (3)リドカイン類似系 $\left[\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_3-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}' \\ | \\ \text{X} \end{array} \right]$, (4)ジブカイン類似系 $\left[\begin{array}{c} \text{CO}\cdot\text{NH}\cdot\text{R}' \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_3-\text{N} \\ | \\ \text{X} \end{array} \right]$, の4類似系に分け, ガマの座骨

神経腓腹筋標本を用いて造つた麻酔深度過程模図と対照するに, [I] 短時間で麻酔に達する型にはリドカイン類似系に多く, 母核と側鎖結合がアブリード結合を持つ

類似系 $\left[\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_3-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}' \\ | \\ \text{X} \end{array} \right]$, (4)ジブカイン類似系 $\left[\begin{array}{c} \text{CO}\cdot\text{NH}\cdot\text{R}' \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_3-\text{N} \\ | \\ \text{X} \end{array} \right]$, の4類似系に分け, ガマの座骨

神経腓腹筋標本を用いて造つた麻酔深度過程模図と対照するに, [I] 短時間で麻酔に達する型にはリドカイン類似系に多く, 母核と側鎖結合がアブリード結合を持つ

事が認められる。〔Ⅱ〕或る時間麻酔深度がなく後急速に麻酔に達するのがプロカイン類似系で、これは母核に遊離アミノ基を持つ事が特徴で、そのアミノ基をアルキルで保護する事により麻酔深度過程が変化して、〔Ⅲ〕作用後徐々に一定速度で麻酔に達する過程をとるように

なる。これはコカイン類似系、ジブカイン類似系に認められる。かかる過程を図示すると共に、Desirable Properties を満足するために麻酔液の等張化を容易にすべく食塩量をグラフに示し麻酔液調製の一助とした。

論文審査の要旨

教室の局所麻酔薬および麻酔発現の研究の一環として、第一編に於て従来の優秀なる歯科用局所麻酔剤は麻酔発現因子にエステルとアミドに母核と側鎖が結合されている事から、エステル化合物48種、アミド化合物92種の合成をした。

第二編に於てこれら48種、92種についてウサギ角膜標本、人体皮膚標本、ウサギ眼瞼標本、ガマ座骨神経標本等の方法で麻酔の効力試験および毒性、急性中毒性実験も行なつた。

第三編に於て市販47種の局所麻酔薬の化学構造式を分析して共通性、類似等、4種に分類し、これと第一編に於けるエステル型とアミド型との麻酔効力性格等につき比較研究を行なつた。その結果、麻酔作用は塩類を塩基、塩酸塩、クエン酸塩、酒石酸に変える事により、毒性、局所麻酔に変化を与える事を証明した。以上の研究の局所麻酔薬の麻酔発現作用および麻酔薬の麻酔性格につき、極めて価値ある研究であつて学位に値するものである。

主論文公表誌

歯科用局所麻酔剤の研究

第1編・口腔外科学会雑誌第8巻第1号85頁(1962)

昭和37年4月

第2編・口腔外科学会雑誌第7巻第2号84頁(1961)

昭和36年7月

第3編・口腔外科学会雑誌第8巻第1号97頁(1962)

昭和37年4月

参考論文公表誌

- 1) 局所麻酔剤の研究(第4報) アミジン類の合成。
薬学雑誌 73 (7) 725 (1953)
- 2) γ -アルキルアミノプロパノール類の合成
薬学雑誌 74 (7) 765 (1954)
- 3), 4) 抗菌性ペプチド(コリスチン)の化学的
研究(第1, 第2報)
東北薬大紀要 1号16頁(1954)
- 5) (くさそてつ)葉の成文について。
東北薬大紀要 1号51頁(1954)
- 6) コリスチンの比色定量及び安定性について。
東北薬大紀要 2号26頁(1955)
- 7) 3・3'-ジフェニール・3-ヒドロオキシプロピ
オン酸のアルカミンエステル類の鎮痛性及び局

所麻酔性について

- 東北薬大紀要 2号41頁(1955)
- 8) オリエントマイシンの研究。
東北薬大紀要 3号88頁(1956)
- 9) 2-アルコオキシ安息香酸の塩基性アミド類の合
成及び薬効について
東北薬大紀要 4号158頁(1957)
- 10) ジアルキルアミノアルキレンジアミン類の合成研
究
東北薬大紀要 6号81頁(1959)
- 11) ジフェニルアクリル酸アミド及びアルカミンエス
テルの合成及び薬理作用について。(塩基性ア
ミド類の研究第4報)
東北薬大紀要 7号87頁(1960)
- 12) 局所麻酔発現機序に関する研究。
口腔外科学会誌 7(2)118(1961)
- 13) Baycain-Bayer の麻酔発現過程と効果の比較実験
口腔外科学会誌 8(2)140(1962)
- 14) 局所麻酔薬の麻酔発育機序に関する研究(特にヘ
キシルカインについて)
口腔外科学会誌 8(2)161(1962)