

第33巻第3号(2020; 33: 183-96) 「二酸化炭素中毒 その6」について

辻川 健治

科学警察研究所法科学第三部化学第一研究室

本誌第33巻第3号に掲載の総説「二酸化炭素中毒 その6」を拝読しました。二酸化炭素中毒の基礎を理解するのに大変有用な総説であり、関心をもって読ませていただきました。

同総説中で、リドカイン、チオペンタール、L-エピネフリンの分子型比率とpHの関係性について議論されている箇所がありましたが、一部に誤りがあると考えられましたので、ご連絡させていただきます。なお、以後の計算では、有効数字の厳密な取り扱いは行っておりません。

同総説では、酸性化合物に対するHenderson-Hasselbalch式

$$pK_a - pH = \log\left(\frac{[HA]}{[A^-]}\right) \quad (\text{総説中 10.3})$$

(ただし、[HA]は分子型濃度、[A⁻]はイオン型濃度)

に基づき、各薬物のpK_aとpHから分子型比率を計算しております。しかしながら、同総説中で例示されているリドカイン、チオペンタール、L-エピネフリンのうち、チオペンタールのみが酸性化合物であり、リドカインは塩基性化合物、L-エピネフリンは塩基性の第二級アミノ基と酸性のフェノール性水酸基を有する両性化合物です。塩基性化合物、あるいは両性化合物のアミノ基に対するHenderson-

Hasselbalch式は式(1)ではなく、下記の式(2)のように表されます。

$$pK_a - pH = \log\left(\frac{[BH^+]}{[B]}\right) \quad (2)$$

(ただし、[B]は分子型濃度、[BH⁺]はイオン型濃度)

式(2)に基づき、リドカイン(pK_a 7.8)のpH 7.4におけるイオン型比率を計算すると以下のとおりになります。

$$\begin{aligned} \log\left(\frac{[BH^+]}{[B]}\right) &= 7.8 - 7.4 = 0.4 \\ \left(\frac{[BH^+]}{[B]}\right) &= 2.512/1 \quad (10 \text{ の } 0.4 \text{ 乗は } 2.512) \\ \left(\frac{[BH^+]}{[BH^+] + [B]}\right) &= 2.512 / (1 + 2.512) = \\ &= 2.512 / 3.512 = 0.715 \end{aligned}$$

上記の計算から、リドカインのpH 7.4におけるイオン型の比率は71.5%、分子型の比率は28.5%となります。同様に、pH 7.2の場合は

$$\begin{aligned} \log\left(\frac{[BH^+]}{[B]}\right) &= 7.8 - 7.2 = 0.6 \\ \left(\frac{[BH^+]}{[B]}\right) &= 3.981/1 \quad (10 \text{ の } 0.6 \text{ 乗は } 3.981) \\ \left(\frac{[BH^+]}{[BH^+] + [B]}\right) &= 3.981 / (1 + 3.981) = \\ &= 3.981 / 4.981 \end{aligned}$$

上記の計算から、リドカインのpH 7.2におけるイオン型の比率は79.9%、分子型の比率は20.1%となります。

塩基性化合物でも酸性化合物と同様にイオン型は生体膜を通過しにくく、分子型は生体膜を通過しやすく活性型であると考えられます。したがって、pHが7.40から7.20に下がると、活性型のリドカインの割合は28.5%から20.1%になり、濃度が8.4%下がったのと同じ状態になります。

一方, エピネフリンは, 化学構造中に第二級アミノ基を 1 個とフェノール性水酸基を 2 個有する化合物であることから, 理論上は 3 個の pK_a を有することになります。それぞれの pK_a は, 文献¹⁾によれば, 第二級アミノ基が 8.66, フェノール性水酸基が 9.95 と約 13 になります。生体内の pH 範囲では, フェノール性水酸基はほぼ解離していない状態と考えられることから, 第二級アミノ基のみを考慮すればよいことになります。リドカインと同様の計算をエピネフリンについて行くと, pH 7.40 の場合の分子型比率は 5.2%, pH 7.20 の場合の分子型比率は

3.4% となります。

以上のとおり, 酸性化合物と塩基性化合物では, pH の変化に対する分子型比率の増減が逆になることに注意が必要です。

[利益相反]

開示すべき利益相反はない。

【文 献】

- 1) Jameson RF, Neillie WFS : Complexes formed by adrenaline and related compounds with transition-metal ions. Part I. Acid dissociation constants of the ligands. J Chem Soc 1965 ; 2391-5.

Reply from the Author

拙著「二酸化炭素中毒 その 6」についてのご指摘とご教示ありがとうございます。ご指摘はまったくそのとおりで, 失態ともいべき私のミスについては, 「その 6」の投稿後に気づき 9 月 27 日に, ページのほぼ半分と差し替える形で訂正文を編集部宛送りましたが雑誌はすでに発送にかかっている状態で, 編集部と相談のうえ, 「その 7」(本号)に訂正を掲載する予定になっていました。

以上のような事情で, 提出済みの訂正文を本号にそのまま, 文献の書誌事項のみ新たに追記し掲載いたします。実際には「その 6」の掲載誌の p186 の左段下から 5 行目以降, 右段下から 11 行目まで削除, 訂正文と差し替えさせていただきます。

内藤 裕史
筑波大学名誉教授