

Uptake and Biotransformation of Sevoflurane in Humans : A Comparative Study of Sevoflurane with Halothane, Enflurane, and Isoflurane

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 白石, 義人 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1372

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 95号	学位授与年月日	平成 3年 1月25日
氏名	白石義人		
論文題目	Uptake and Biotransformation of Sevoflurane in Humans : A Comparative Study of Sevoflurane with Halothane, Enflurane, and Isoflurane (人におけるセボフルレンの摂取と代謝：セボフルレンとハロセン、エンフルレン、イソフルレンの比較研究)		

医学博士 白石 義人

論文題目

Uptake and Biotransformation of Sevoflurane in Humans : A Comparative Study of Sevoflurane with Halothane, Enflurane, and Isoflurane

(人におけるセボフルレンの摂取と代謝 : セボフルレンとハロセン、エンフルレン、イソフルレンの比較研究)

論文の内容の要旨

「はじめに」

新しい吸入麻酔薬セボフルレンは、日本と米国で臨床試験が進められ、日本で世界に先駆けて臨床応用された。セボフルレンの生体内における摂取と代謝に関する詳細な検討を行い、従来よりある吸入麻酔薬のハロセン、エンフルレン、イソフルレンと比較した。

「対象と方法」

全身疾患のない32名の日本人で予定小手術患者を対象とした。全例に気管内挿管による全身麻酔を施行した。患者には、無作為にハロセン、エンフルレン、イソフルレン、セボフルレンの吸入麻酔薬のうちの一つを投与した。各々の吸入麻酔薬は最小肺泡濃度 (MAC : 麻酔薬の効力の指標) の1.1倍相当の吸入濃度で60分間のみ投与した。その後は吸入麻酔薬の排泄を見るためにNLA 変法に麻酔を変更した。実際に投与した吸入濃度は、ハロセン0.85%、エンフルレン1.85%、イソフルレン1.27%、セボフルレン1.88%であった。全例で血清中と尿中のフッ素濃度を測定した。全てのガス濃度と換気量を質量分析装置を中心としたモニタリング装置を用いることにより分離測定した。各々の吸入麻酔薬の一定時間における総摂取量を分時摂取量の積分として計算した。得られた値は体表面積とMAC で補正して比較した。

「結果」

セボフルレン1.1MAC 1時間吸入の結果、体表面積とMACで補正した総摂取量は、490ml/m²/MACであり、見積られた代謝率は3.3%であった。比較の目的で同様に行ったハロセンでは、総摂取量653ml/m²/MAC、代謝率15.7%、エンフルレンでは、1150ml/m²/MAC、1.3%でイソフルレンでは、439ml/m²/MAC、0.6%であった。セボフルレンの血清無機フッ素濃度の最高値は19.3 μmol/lで術後2週間の経過中、肝・腎機能の異常を生じた患者はいなかった。以前の報告同様に肺泡濃度/吸入濃度比 (F_A / F_I) は血液/ガス分配係数に反比例し、この比の値は予想されたとおりセボフルレンで高かった。

「考察」

セボフルレンおよび他の三つの吸入麻酔薬に関する日本人における総摂取量と代謝率の正確な結果が得られた。セボフルレンの比較的高いMAC (1.71%) にもかかわらずセボフルレンはその低い溶解性により総摂取量は少なかった。このことと F_A / F_I 比の高いことは、臨床的には導入・覚醒が早いという大きな利点を意味する。一方、代謝率は3.3%を示し、投与後の血清無機フッ素濃度はイソフルレン、ハロセンそしておそらくエンフルレンよりも高い結果となった。ハロゲン化吸入麻酔薬の代謝産物としての血清無機フッ素イオンは、非乏尿性腎不全の原因となる。セボフルレンに関し、今回の結果では安全域とされる50 μmol/lを越えるものはなく、また血液尿生化学検査でも異常値を示すものはなかった。

以上、人におけるセボフルレンの生体内における摂取と代謝の研究に基づいて臨床使用上の利点と安全性が確認され、日本における臨床使用と販売が許可された。セボフルレンを含めた吸入麻酔薬の摂取と代謝に関する研究をさらに進め、生体に及ぼす様々な影響を明らかにしたい。

論文審査の結果の要旨

本論文は、日本で常用されている吸入麻酔薬ハロセン、エンフルレンに加えて最近製造・販売が認可されたセボフルレン、イソフルレンの4薬について、日本人患者での薬物動態を比較したものである。特にセボフルレンは浜松医科大学、麻酔・蘇生学教室が長年研究を続けてきた薬物でハロゲン元素としてはフッ素のみを有する安定性の高い薬物である。

その結果、導入、覚醒に関しては、質量分析計をリアルタイムで用い、肺胞濃度／吸入濃度比、即ち FA/FI を測定し、セボフルレンが最も導入が早く、覚醒も早いという結果を得た。体内摂取量も $490\text{ml}/\text{m}^2/\text{MAC}$ とイソフルレンに次いで低く、これらの結果は良好な麻酔薬特性を示す位置づけとなった。

一方、副作用については、主として体内で代謝されて発生する無機フッ素イオンが問題であり、非乏尿性腎不全の発生が危惧される。そこで代謝による無機フッ素の発生する代謝率を測定した。セボフルレンは 3.3% でイソフルレン、エンフルレンよりは劣るもののハロセンよりは低かった。これら代謝率、無機フッ素量は安全域内であり、忍容性は高いと結論づけた。

以上の論文内容報告に対して審査員から次のような質問がなされた。

1. 胆汁、糞便中排泄の可能性
2. 骨に取り込まれたフッ素の運命
3. フッ素およびフッ素化合物の腎毒性
4. 腎での代謝の可能性
5. 日本で同時に認可されたイソフルレンとセボフルレンの比較
6. ハロセンの肝機能障害のメカニズム
7. 4種の麻酔薬の構造と副作用
8. 分子構造と代謝
9. 測定精度

以上の質疑を踏まえて論文を審査した結果、日本人でのセボフルレンの薬物動態を初めて測定し 4 麻酔薬中での位置づけを明らかにした点、学位授与に値する論文であると審査委員全員一致で判定した。

論文審査担当者	主査	教授	中島	光好			
	副査	教授	原田	幸雄	副査	教授	藤瀬 裕
	副査	教授	吉見	輝也	副査	助教授	佐藤 一雄