



The effects of prolonged low-flow sevoflurane anesthesia on renal and hepatic function

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-31 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 小幡, 良次 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1632

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 355号	学位授与年月日	平成13年12月27日
氏 名	小 幡 良 次		
論文題目	The effects of prolonged low-flow sevoflurane anesthesia on renal and hepatic function (長時間低流量セボフルラン麻酔の腎臓、肝臓に与える影響)		

博士(医学) 小 幡 良 次

論文題目

The effects of prolonged low-flow sevoflurane anesthesia on renal and hepatic function

(長時間低流量セボフルラン麻酔の腎臓、肝臓に与える影響)

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

セボフルランが二酸化炭素吸収剤と反応して生じるフロロメチル-2, 2-ジフロロ-1-(トリフロロメチル)ビニルエーテル(compound A)は、ラットにおいて、用量依存性に腎毒性を起こすことが知られている。新鮮ガスが低流量であればある程、より高濃度のcompound Aを生じるため低流量麻酔下の患者は高濃度のcompound Aを吸入することになる。今までヒトの短時間手術における低流量セボフルラン麻酔では腎臓、肝臓に対する影響は見られず、問題なく行われているが、依然として長時間手術の麻酔ではその安全性において意見が分かれている。そこでcompound Aに多量に暴露される長時間低流量セボフルラン麻酔における腎臓、肝臓に与える影響を評価するために、低流量セボフルラン麻酔後の腎機能、肝機能検査を行い、高流量セボフルラン麻酔、及び低流量イソフルラン麻酔と比較検討した。また、セボフルランの代謝産物である無機フッ素の腎機能にあたえる影響も調べた。

〔患者ならびに方法〕

対象は10時間以上の頭頸部手術を受ける患者で、全ての患者からインフォームドコンセントを得た。30人の患者は無作為に新鮮ガス流量1L/minの低流量セボフルラン麻酔(n=10)と6-10L/minの高流量セボフルラン麻酔(n=10)と低流量イソフルラン麻酔(n=10)とに分けた。低流量麻酔では、二酸化炭素吸収剤に新鮮なバリウムを使用した。3群とも新鮮ガスは酸素、亜酸化窒素の混合ガスで維持した。Compound Aの回路内濃度は麻酔開始後30分、1、2、3時間、以後2時間ごと、そして麻酔終了時に回路内ガスを採取しガスクロマトグラフィーにて測定した。術前と術後1、2、3、5日目に血液を採取して血液尿素窒素(BUN)、クレアチニン、aspartate aminotransferase(AST)、alanine aminotransferase(ALT)、lactate dehydrogenase(LDH)、alkaline phosphatase(ALP)、ビリルビンを測定し、同時期に24時間蓄尿をして尿中グルコース、アルブミン、蛋白、N-acetyl- β -D-glucosaminidase(NAG)、クレアチニンを測定した。また、術前、麻酔開始後5時間ごと、麻酔終了時、術後1、2、3、24、48、72時間後に血清無機フッ素をフッ素電極を用いて測定した。

〔結果〕

低流量セボフルラン群のcompound Aの吸入量は、 277 ± 120 ppm-hourであった。血清無機フッ素の最大値は低流量セボフルラン群で $53.6 \pm 5.3 \mu\text{mol/L}$ 、高流量セボフルラン群で $47.1 \pm 21.2 \mu\text{mol/L}$ 、低流量イソフルラン群で $7.4 \pm 3.2 \mu\text{mol/L}$ であった。

3群とも術後のBUN、血清クレアチニンは正常値を示し、クレアチニンクリアランスは低下することなく3群間で有意差はなかった。3群とも術後の尿中グルコース、アルブミン、蛋白、NAGは増加したが、3群間で有意差はなかった。

血清AST、ALT、ビリルビンは3群とも術後に増加したが、術後1日目の血清LDH、ALPが高流量セボフルラン群で低流量セボフルラン群より有意に高値を示したのを除き、その他の肝機能検査は3群間で有意差はなかった。

術後の尿中グルコース、アルブミン、蛋白、NAG、血清AST、ALTとcompound Aの吸入量に相関はみられなかった。

〔考察〕

ラットでみられるcompound Aの腎毒性は尿中グルコース、蛋白、酵素尿の増加を示し、用量依存性にBUN、血清クレアチニンの増加を示す。その閾値は、150-342 ppm-hourと考えられている。本研究のcompound A吸入量は、 277 ± 120 ppm-hourでラットで腎毒性をきたす吸入量であったが、BUN、血清クレアチニンの異常をきたした症例はなく、これは従来のヒトの報告と同じ結果であった。現在意見の一致をみない尿中グルコース、アルブミン、蛋白、NAG、血清AST、ALTに関しては3群ともに術後に増加したが3群間では差がみられなかった。さらに、compound Aの吸入量とこれらの間に相関がみられなかったことから、compound Aはこれらの指標の増加に関与していないと考えられた。またcompound Aの腎毒性をきたす閾値には動物種差があり、ヒトの閾値はその代謝経路の酵素活性の違いからラットに比べ高いことが推測される。従って、ヒトの長時間低流量セボフルラン麻酔は、高流量セボフルラン麻酔や低流量イソフルラン麻酔と同様に問題なく安全に行なえると考えられた。またセボフルランの代謝産物である血清無機フッ素においても低流量イソフルラン麻酔と他の2群の腎機能に差がなかったことから、長時間セボフルラン麻酔の無機フッ素と腎障害の因果関係は認められず、安全性が確かめられた。

〔結論〕

長時間手術における低流量セボフルラン麻酔と高流量セボフルラン麻酔と低流量イソフルラン麻酔の腎臓、肝臓に与える影響は、差がなかった。

論文審査の結果の要旨

申請者は長時間にわたるセボフルランの低流量麻酔の安全性について無作為化比較臨床試験により初めて実証した。

セボフルランの低流量麻酔は経済的利点や覚醒の早さなどにより世界的に実施されつつある。しかし、セボフルランは吸入麻酔経路において二酸化炭素吸収剤と反応してCompound Aを生じる。このCompound Aの代謝物であるチオール体がラットにおいて用量依存性に腎毒性を生じると報告されている。しかし、ヒトのCompound Aの代謝酵素活性はラットとは異なるために腎毒性が生じにくいとする意見もある。Compound Aの生成は新鮮ガスの流量が低いほど増加し、患者は高濃度のCompound Aを吸入することになる。今まで短時間手術における低流量セボフルラン麻酔の安全性については確立しているが、長時間にわたる低流量麻酔の安全性については意見が分かれていた。そこで、申請者は長時間低流量セボフルラン麻酔における腎・肝機能への影響について高流量セボフルラン麻酔、及び低流量イソフルラン麻酔を対照として無作為化比較臨床試験を実施した。

本研究は10時間以上の頭頸部手術が予定されており、インフォームド・コンセントが得られた30名の患者を対象として実施した。被験者を無作為に新鮮ガス流量が1L/minの低流量セボフルラン麻酔群(n=

10)、6-10L/minの高流量セボフルラン麻酔群(n=10)と低流量イソフルラン麻酔群(n=10)の3群に分けた。3群間の患者背景は低流量イソフルラン麻酔群において年齢がやや若年であることを除けば差を認めていない。二酸化炭素吸収剤としてバラライムを使用し、新鮮ガスは酸素、亜酸化窒素の混合ガスで維持した。Compound Aの回路内濃度を麻酔終了時まで経時的にgas chromatographyにて測定した。術後5日目まで血清BUN、Cr、AST、ALT、LDH、ALP、ビリルビン及び尿中グルコース、アルブミン、蛋白、NAG(N-acetyl-beta-glucosaminidase)を測定した。また、血清無機フッ素についても経時的に測定した。

3群ともBUN、血清クレアチニンは正常値を示し、尿中グルコース、アルブミン、蛋白、NAGは増加を認めたが3群間に有意の差は認めなかった。また、Compound Aの曲線下面積(AUC)と尿中グルコース、アルブミン、蛋白、NAGいずれも相関を認めなかった。肝機能検査値は術後3群共に軽度の上昇を認めたが、3群間に差は認めなかった。また、血清無機フッ素は低流量セボフルランと高流量セボフルランとの間に差を認めなかった。以上の結果より、本研究におけるCompound AのAUCはラットにて腎機能障害を生じる閾値と一致しているが、本研究で腎機能障害が他の群と差を認めなかったのはCompound Aの代謝過程に係わる酵素活性に種差があるためと推察している。また、長時間セボフルラン麻酔による無機フッ素の腎機能への影響は認められなかった。

申請者が長時間手術における低流量セボフルラン麻酔による腎・肝機能への影響は高流量セボフルラン麻酔と低流量イソフルラン麻酔と同様であり、低流量セボフルラン麻酔の有用性を初めて無作為割付比較臨床試験において明らかにし、低流量セボフルラン麻酔の安全性の根拠を与えたことを審査委員会は高く評価した。

審査の過程において、申請者に対して次のような質問がなされた。

- 1) 流量として1Lを選択した理由
- 2) Compound Aの体内動態について
- 3) セボフルランとイソフルランの相違について
- 4) Compound A生成の個人差の原因について
- 5) 無機フッ素の測定法における特異性について
- 6) 無機フッ素の腎毒性の機序について
- 7) セボフルランの代謝物の種類と種差について
- 8) 二酸化炭素吸収剤の種類とCompound A生成について
- 9) 無作為化割付の手技について
- 10) 統計解析法について

これらの質問に対して申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、博士(医学)の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 大橋 京一
副査 福田 敦夫 副査 米村 克彦