

第7回 日本臨床薬理学会 1986年11月19日～20日 名古屋

Isoflurane, Chloroform による Sevoflurane
代謝の抑制風 間 富 栄*¹ D. A. Holaday*² 池 田 和 之*¹

肝の cytochrom P-450 を介する酸化的代謝は、一般に吸入麻酔薬の代謝に関与している。Sevoflurane (以下 SF と略) は臨床試験が行われており導入覚醒が速く、気道刺激性が少なく、epinephrine による心筋刺激性を高めない等の種々の利点をもった吸入麻酔薬である。2% SF を 2-3 hr 吸入した場合の血清 F⁻濃度は、ヒトで約 20 μ Mol であり、吸入濃度が enflurane より高いにもかかわらず血清 F⁻濃度は、それと同程度である。

本実験の目的は、雄 Sprague-Dawley ラットを使用し、cytochrome P-450 阻害薬を投与した時のその代謝の抑制を、また、低濃度の吸入麻酔薬を 2% SF と併用した時のその代謝抑制を調べた。また phenobarbital で肝酵素誘導を施したラットについても同様の実験を行った。

方法：代謝系の安定状態を得るために 5 日間一定の飲料で飼育し 4 日目より metabolic cage にラットを入れた。Phenobarbital 前処置群では、5% phenobarbital 溶液を飲水として用いた。尿の採取は 4 日目より 24 hr 毎に開始し、6 日目に SF を 1 hr 吸入させた。麻酔薬吸入後の尿の採取は 12 hr 毎で 48 hr まで採取した。P-450 阻害薬としては SKF 525-A 50 mg/kg, metyrapone 60 mg/kg を麻酔 1 hr 前に ip 注射、cimetidine は 180 mg/kg を麻酔前 1 hr と麻酔後 6 hr に ip 注射した。低濃度吸入麻酔薬としては、0.2% isoflu-

rane または、0.15% chloroform を 2% SF と併用して吸入させた。

麻酔吸入は、空気を carrier gas とし SF を気化させ、約 500 l の密閉吸入専用箱を 4 l/min で還流した。箱内の濃度は gas-chromatogram で測定し一定濃度に達した事を確認した後、ラットを入れた。ラットは計 84 匹使用し、コントロール群、P-450 阻害薬群、低濃度吸入麻酔薬群およびそれぞれの群で、phenobarbital 前処置の有無により 14 群に分けた。

尿中の総フッ素濃度は、Tomas Ogg 型燃焼フラスコを使用し無機化して、Orion 社製フッ素イオン専用電極で測定した。有機フッ素濃度は、総フッ素濃度から、無機フッ素濃度をひいて求めた。

各群間の比較は、Dunattes' tes を用いて比較し危険率 0.05 以下を有意とした。

結果：Fig. は 2% SF を 1 hr 吸入した場合、その前後の尿中有機フッ素量を 12 hr 単位で示したものである。麻酔後 12 hr で 87%、24 hr で 97% と殆ど排泄された。

P-450 阻害薬、SKF 525 A, cimetidine, metyrapone は、phenobarbital 前処置の有無にかかわらずコントロール群に比較して有意差はなかった。

低濃度併用吸入麻酔薬群では、0.2% isoflurane の併用では、有機フッ素で 17% (non-pretreated), 22% (phenobarbital-pretreated), 無機フッ素で 25% (phenobarbital-pretreated) の有意な抑制を示した。0.15% chloroform 併用では、有機フッ素で 74% (non-pretreated), 35% (phenobarbital-pretreated) 無機フッ素では 98% (non-

*¹ 浜松医科大学麻酔学教室

〒431-31 浜松市半田町 3600

*² Dept. of Anesth. Vanderbilt Uni. School of Medicine.

Nashvill Tennessee 37232, U. S. A.

Tab. 48 Hour Urine Post-exposure Excess F⁻ and Organic Fluoride (RF) (micro Mol)

	Non-pretreated		Phenobarbital Pretreated	
	F ⁻	RF	F ⁻	RF
Saline 2.5 ml	3.9	58.2	8.7	122.4
+ 2% Sevoflurane (n=6)	± 0.57	± 6.5	± 0.69	± 13.3
SKF 525-A	2.7	46.7	7.8	110.1
+ 2% Sevoflurane (n=6)	± 0.45	± 3.6	± 0.78	± 9.7
Cimetidine	3.8	58.3	7.7	120.6
+ 2% Sevoflurane (n=6)	± 0.57	± 7.3	± 0.37	± 7.4
Metyrapone	2.6	46.5	10.1	136.0
+ 2% Sevoflurane (n=6)	± 0.57	± 3.9	± 0.78	± 6.7
II				
2% Sevoflurane (n=5)	2.8	41.4	8.9	135.5
	± 0.76	± 3.3	± 0.45	± 5.5
2% Sevoflurane	2.5	34.2	6.7*	105.7*
+ 0.2% Isoflurane (n=5)	± 0.31	± 0.63	± 0.22	± 7.4
2% Sevoflurane	0.06*	10.6**	6.3*	87.7**
+ 0.15% Chloroform (n=5)	± 0.54	± 0.76	± 0.36	± 4.4

Mean ± SEM; * p<0.05; ** p<0.001

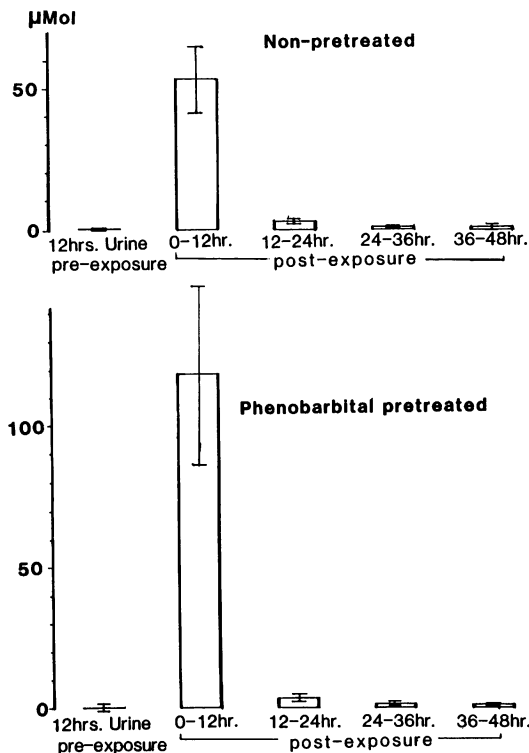


Fig. Urine organic fluoride (1 hour 2% sevoflurane).

pretreated), 30% (phenobarbital pretreated) の有意な抑制を示した。

考察：SKF 525-A, cimetidine, metyrapone は in vitro では、P-450 を介する酸化的代謝を抑制することは調べられているが、今回我々の実験では有意な抑制を示さなかった。これは、生体内では P-450 阻害薬の血中濃度が吸入麻酔薬の代謝を抑制するに足るだけの高い血中濃度を維持できてなかったものと考えられる。

一方吸入麻酔薬の肝における代謝量は、0.02～0.1 MAC を超える濃度ではその濃度には関係ないと Sawyer らは報告している¹⁾。また White らもたとえ MAC-hour が同じでも低濃度 enflurane を長時間麻酔した方が、高濃度を短時間麻酔するよりその代謝量は少ないと報告している²⁾。この事より肝酵素系はかなり低濃度の吸入麻酔薬で飽和されると考えられ、今回我々の実験で使用した 2% SF 1 hr 吸入でもその代謝は、主に麻酔後に行われたと考える。SF は、血液/gas 分配係数が 0.59 で他の吸入麻酔薬と比較して極端に低い。そのために麻酔後の血中濃度の低下は急激であり低濃度の isoflurane 0.2% は麻酔中は SF の 2% に比較して非常に低い割合であるが、麻酔後は、その比率が増加し代謝を抑制したのと考えられる。

結論：SKF 525-A, cimetidine, metyrapone は、SF 代謝を抑制しなかった。低濃度の isoflurane, chloroform は、SF の代謝を有意に抑制した。

文献

- 1) Sawyer, D. C., Eger, E. I. II., Bahlman, S. H. et al.: Concentration dependence of hepatic halothane metabolism. *Anesthesiology*, 34: 230-235 (1971).
- 2) White, A. E., Stevens, W. C., Eger, E. I. II. et al.: Enflurane and methoxyflurane metabolism at anesthetic and at subanesthetic concentrations. *Anesth. Analg.*, 58: 221-224 (1979).