



Do the kidneys contribute to propofol elimination?

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2017-01-18 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 高田, 浩太郎 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/798">http://hdl.handle.net/10271/798</a>

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	医博第 536号	学位授与年月日	平成21年 3月18日
氏名	高田 浩太郎		
論文題目	Do the kidneys contribute to propofol elimination? (プロポフォールの体外除去に腎臓は寄与しているのか?)		

博士(医学) 高田 浩太郎

## 論文題目

Do the kidneys contribute to propofol elimination?

(プロポフォールの体外除去に腎臓は寄与しているのか?)

## 論文内容の要旨

[はじめに]

本邦における全身麻酔は、従来主流であった吸入麻酔から全静脈麻酔に移行しつつある。全静脈麻酔で頻用されるプロポフォールの主要な代謝部位が肝臓であることは明らかで、かつ代謝率は心拍出量の変化にも影響される。プロポフォールの総クリアランスは肝臓でのクリアランスの約 2 倍であること、肝移植術中の無肝期でもプロポフォールが体内から除去されることなどから、肝外代謝が示唆されている。しかし、その代謝部位は未だ明らかになっていない。代謝臓器として有力視されていた肺も主要な部位ではないことが報告されている。

腎臓にもプロポフォールを代謝する酵素が存在するとされ、最近の臨床研究で、プロポフォールの 50%以上が腎臓で排泄されると報告された。しかし、その比率が大きく、疑問であるため我々はブタモデルを使用し、

1. プロポフォールが腎臓で代謝されるとしたら、全体の何%なのか。
2. プロポフォールの腎臓での代謝は心拍出量の増減(総クリアランスの変化)で変化するのか、の 2 点を明らかにするために以下の実験を行った。

[材料ならびに方法]

体重 30 kg 前後のブタ、17 匹を使用した。吸入麻酔薬イソフルランでの麻酔下に気管切開で気道を確保した。その後、イソフルラン 2%(空気 : 酸素 = 3 L : 3 L)で麻酔を維持した。肺動脈カテーテルと中心静脈カテーテルを右内頸静脈より留置し、右大腿動脈に動脈圧ラインを留置した。右側臥位にして、左季肋部で、左腎臓及び腎門部を露出し、腎静脈からのサンプリングが可能な状態にした。

プロポフォールを中心静脈カテーテルから持続投与(2 mg/kg/hr)し、投与開始 180 分後にプロポフォール濃度が安定期に達したと仮定した。全身の総クリアランスを変化させるために、心拍出量を以下の順で変動させた。

1. 基準 1(プロポフォール持続投与開始から、120 分)
2. 高心拍出量状態(ドブタミン 20 mcg/kg/min 持続投与、40 分安定化)
3. 基準 2(ドブタミンの持続投与を中止、40 分安定化)
4. 低心拍出量状態(プロプラノロール 2~4 mg 投与、40 分安定化)

各々の状態の最後に、大腿動脈、腎静脈から血液を採取し、血漿プロポフォール濃度を測定し、腎臓での除去率を測定した。

血漿プロポフォール濃度の測定には、高速液体クロマトグラフィーを使用した。

[結果]

予定された 4 群全てのポイントで大腿動脈及び腎静脈から同時期の血液採取が可能であった。血漿プロポフォールの腎除去率は、大腿動脈と腎静脈の濃度差から算出した。腎臓での除去率は 1)群で  $0.00 \pm 9.03$ 、2) 群で  $-0.38 \pm 7.79\%$ 、3)群で  $7.80 \pm 10.39\%$ 、4)群で  $4.60 \pm 11.58\%$ であり、各群で除去率に有

意差は認められなかった。

なお、各群の心拍出量は 1) 群で  $3.7 \pm 0.8 \text{ L min}^{-1}$ 、2) 群で  $5.3 \pm 1.2 \text{ L min}^{-1}$ 、3) 群で  $3.7 \pm 0.6 \text{ L min}^{-1}$ 、4) 群で  $2.6 \pm 0.6 \text{ L min}^{-1}$  であった。

#### [考察]

本研究の結果は以前報告されたヒトでの結果と異なるものであった。彼らの報告は、腎摘出術の最中の臨床研究であり、腎動脈を結紮した後、腎静脈と橈骨静脈からの血液採取を行っている。つまり腎臓への新たな血液流入がない状態での血液採取であるため、必ずしも信頼できるものとは言えない。そこで我々は、腎静脈血を採取するために、腎血流を保った状態で直視下に腎静脈を穿刺して採血した。その結果、動・静脈間のヘマトクリット値、血漿浸透圧に差を認めないことから、確実に腎静脈血であることが推測できる。さらに、心拍出量を増減させて、総クリアランスを変化させたが、腎臓でのプロポフォール代謝には影響がないことが判明した。

ヒトではプロポフォールを代謝する酵素が腎臓に存在するとされており、これが臨床研究と異なった結果を生じた一因である可能性はある。しかし、前述のように、血液採取の方法の差異が異なった結果となった主要原因と推測される。

#### [結論]

ブタモデルにおいて、血行動態を変化させながらプロポフォールの腎代謝について研究した。本研究から、腎臓はプロポフォールの肝外代謝の主要臓器ではないことが判明した。プロポフォールの肝外代謝の主要臓器について更なる研究が必要である。

### 論文審査の結果の要旨

全身麻酔は、従来主流であった吸入麻酔から全静脈麻酔に移行しつつある。全静脈麻酔で頻用される超短時間作用性麻酔薬であるプロポフォールは、主として肝臓で代謝されることが報告されているが、その総クリアランスは肝臓でのクリアランスの約 2 倍であることや肝移植術中の無肝期でもプロポフォールが体内から除去されることなどから、肝外代謝経路の存在が示唆されてきた。

これまで肝外代謝臓器として有力視されていた肺は、主要部位ではないことが最近明らかにされたが、腎臓にはプロポフォールを代謝する酵素が存在するとされ、最近の臨床研究で、プロポフォールの 50% 以上が腎臓で排泄される可能性が指摘された。しかし、プロポフォール薬物代謝における腎臓の役割については多くの点が不明である。

本研究で申請者らは、ブタモデルを使用し、1) プロポフォールの体外除去における腎臓の寄与度について、2) プロポフォールの腎臓での代謝が心拍出量の増減(総クリアランスの変化)で変化するのか、の二点を明らかにするために以下の実験を行った。

体重 30 kg 前後のブタ、17 匹を使用した。吸入麻酔薬イソフルランでの麻酔下に気管切開で気道を確保した後、イソフルラン 2%(空気 : 酸素 = 3 L : 3 L)で麻酔を維持した。肺動脈カテーテルと中心静脈カテーテルを右内頸静脈より挿入し、右大腿動脈に動脈圧ラインを留置した。右側臥位、左季肋部で腎臓及び腎門部を露出し、腎静脈からの直接サンプリングを可能な状態にした。

プロポフォールを中心静脈カテーテルから持続投与(2 mg/ kg/ hr)し、プロポフォール濃度が安定期に達した投与開始 180 分後に全身の総クリアランスを変化させるために、心拍出量を以下の順で変動させ各

実験群とした。

- 1) 基準1(プロポフォール持続投与開始から、120分)
- 2) 高心拍出量状態(ドブタミン 20 mcg/kg/min 持続投与、40分安定化)
- 3) 基準2(ドブタミンの持続投与を中止、40分安定化)
- 4) 低心拍出量状態(プロプラノロール 2~4 mg 投与、40分安定化)

各々の状態の最後に、大腿動脈、腎静脈から血液を採取し、血漿プロポフォール濃度を測定し、腎臓での除去率を測定した。血漿プロポフォール濃度の測定には、高速液体クロマトグラフィーを使用した。血漿プロポフォールの腎除去率は、大腿動脈と腎静脈の濃度差から算出した。

この結果、各群の心拍出量は 1) 群で  $3.7 \pm 0.8 \text{ L min}^{-1}$ 、2) 群で  $5.3 \pm 1.2 \text{ L min}^{-1}$ 、3) 群で  $3.7 \pm 0.6 \text{ L min}^{-1}$ 、4) 群で  $2.6 \pm 0.6 \text{ L min}^{-1}$  と変化したが、腎臓での除去率は 1) 群で  $0.00 \pm 9.03\%$ 、2) 群で  $-0.38 \pm 7.79\%$ 、3) 群で  $7.80 \pm 10.39\%$ 、4) 群で  $4.60 \pm 11.58\%$  であり、各群の除去率に有意差は認められなかった。

本研究の結果は以前報告されたヒトでの結果と異なるものであった。その理由として、以前の報告は、腎摘出術中に腎動脈を結紮した後、腎臓への新たな血液流入がない状態での腎静脈と橈骨静脈からの血液サンプリングであること、及び種差などが考えられた。

審査委員会は、本研究で申請者が、腎血流を保った状態で直視下に腎静脈サンプリングを実施し、その際、動静脈間のヘマトクリット値、血漿浸透圧に差を認めないことを確認するなど、正確な測定を期した点、さらに薬物負荷を行い心拍出量を増減させた状態での影響を検討している点を高く評価した。本研究は、ブタモデルでは腎臓がプロポフォールの肝外代謝の主要臓器ではないことを明らかにしたものである。一方、種差による相違については未解明であり、審査委員会は、今後ヒトでのプロポフォールの肝外代謝経路の解明に向けた研究の発展を期待した。

審査の過程において、申請者に対して次のような質問を行った。

- 1) 全身麻酔の3要素について
- 2) プロポフォールの特性について
- 3) 麻酔薬の脳内濃度と血液脳関門機能について
- 4) 各種麻酔薬の半減期について
- 5) 腎除去率測定法について
- 6) 肺除去率測定法について
- 7) 尿中へのプロポフォール排泄について
- 8) モデル動物の妥当性について
- 9) 薬物血中濃度の測定法について
- 10) 麻酔薬の代謝経路について

これらの質問に対し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	渡邊 裕司	
	副査	大園 誠一郎	加藤 明彦