ハローセンの代謝-1-ハローセン麻酔中における血漿中臭素イオン濃度の変化ならびにハローセンの代謝率について

メタデータ	言語: jpn
	出版者:
	公開日: 2017-10-04
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者:
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8868

金沢大学十全医学会雑誌　第89巻　第6号　760－766（1980）

ハローセンの代謝

Ⅰ．ハローセン麻酔中における血漿中臭素イオン濃度の変化ならびにハローセンの代謝率について

金沢大学医学部麻酔学教室（主任：村上誠一教授）
定　常　雄

（昭和55年11月18日受付）

本論文の要旨は，第2回麻酔薬代謝と肝障害研究会シンポジウム（1980年11月広島）において発表した．

以前には，吸入麻酔薬は生体内で代謝分解されることなく，そのまま呼気から排出されると考えられていた[1]．しかし，1965年 Van Dyke ら[2]が揮発性麻酔薬の代謝に関する研究を発表して以来，この考え方は訂正されるに至った．

現在ひろく臨床に使用されているハローセンも例外ではなく，主代謝産物である trifluoroacetic acid と，分解産物である臭素，塩素などに変化することが知られている[3]．これと関連して，最近ハローセン麻酔後にみられる肝障害や手術室勤務者の健康障害とハローセンの代謝産物との因果関係が注目されている[4)~10)]．

しかし，今日までのハローセン代謝の研究は radioisotope を用いての代謝産物の定性や代謝経路の解明が中心になっており[11)12)13)]，ハローセン麻酔中に代謝されるハローセンの量に関してはほとんど究明がなされていないと言っても過言ではない．この問題の背景には，ハローセンは持続的に吸入されているので投与量の決定が困難であることや代謝産物である trifluoroacetate や臭素の定量が極めてむずかしいという事情があるものと思われる．

著者はかねてからこの点に注目し，血漿中臭素イオン（Br^-）濃度の新しい定量法を考案し，すでに報告した[14]．今回は，それを用いて雑種成犬でのハローセン吸入中における血漿中 Br^- 濃度の測定を行なった．その結果よりハローセンの代謝率を試算し，2,3の知見を得たので報告する．

材料および方法

1．研究材料と実験方法（図1）

体重9－12kgの雑種成犬15頭を5頭ずつ3群に分けて各種濃度のハローセンを吸入させた．

麻酔の導入には硫酸アトロピン0.5mgと塩酸ケタミン15mg／kgを筋肉内投与した．

導入後，鼠径部の動静脈を露出し，それぞれにテフロンカテーテルを留置した．

静脈には，体液バランスを正常に維持するため，10mg／kg／hr の速度で5％ブドウ糖液を点滴投与した．動脈には，血栓によるカテーテルの閉塞を防止するため，Intraflo®を介して2～3 ml／hr の速度でヘパリン化した乳酸加リンゲル液を持続注入した．なお，動

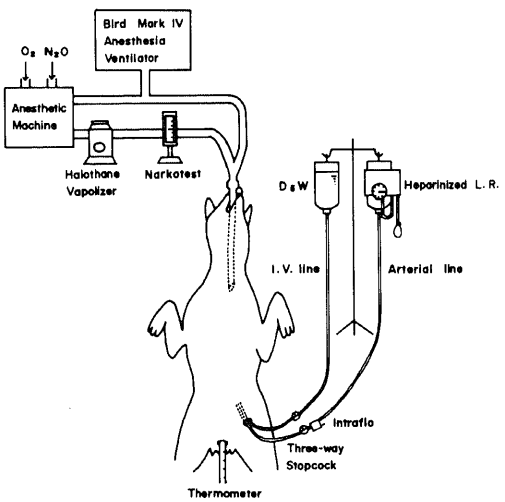

図1　Experimental setup

Halothane Metabolism [Ⅰ] Plasma Bromide Concentrations And Metabolic Rate Of Halothane During Halothane Anesthesia. **Tsuneo Sada,** Department of Anesthesiology (Director: Prof. S. Murakami), School of Medicine, Kanazawa University.

脈ラインから動脈血ガス分析および Br^- 濃度測定のための血液サンプルを採取した．

動静脈にカテーテルを挿入した後，気管内挿管を実施した．

ハローセンの吸入中は，笑気 3 l/min と酸素 2 l/min を total flow とし，第 1 群では anesthetic concentration，すなわち 1.6 % を，第 2 群では anesthetic concentration と subanesthetic concentration の中間として 0.8 % を，第 3 群では subanesthetic concentration として 0.3 % のハローセンをそれぞれ混じた．なお，ハローセン吸入中は Narkotest®[15] で持続的に濃度測定を行ない，吸入ハローセン濃度の一定化を期した．

麻酔中は $PaCO_2$ を 30 ～ 40 torr に保つように Bird respirator Mark Ⅳを使用して換気を行なった．なお，麻酔中，すなわち，40 % 酸素を吸入させている間は，どの時点においても PaO_2 は 100 torr 以上であった．

体温は直腸温を 36.5 ～ 37.5 ℃に維持するように適宜加温した．

また，0.3 % と 0.8 % のハローセン吸入時には，5 % ブドウ糖液で稀釈したガラミン®を静脈路より点滴投与して犬の非動化を計った．

ハローセンの吸入時間は 8 時間とし，吸入前，ならびに吸入開始後 2 時間毎に 8 時間目まで動脈ラインから採血を行なった．

2. 血漿中 Br^- 濃度の測定（図 2）

血漿中 Br^- 濃度は，著者の考案した血漿中 Br^- 濃度の定量法の手順にしたがって，以下のように測定した[14]．

（1）1.0 ml の標準溶液あるいはサンプル血液から得られた 1.0 ml の血漿と 9.0 ml の除蛋白液を遠沈管にとり，よく振盪混和した後 2000 rpm で約 15 分間遠心して蛋白成分を沈澱させる．

（2）遠心した溶液の上清 3.5 ml を耐熱試験管にとり，これに 1.0 ml のリン酸緩衝液を加えてよく混和したのち，さらに 0.5 ml の次亜塩素酸ソーダ溶液を加えて混和する．

（3）上記溶液を dry bath 上で 110 ℃，10 分間加熱する．これにより，臭素イオンは次亜塩素酸ソーダで酸化され臭素酸に変化する．

（4）上記溶液を室温にまで冷却する．

（5）冷却した溶液に，1.0 ml のギ酸ソーダを加えてよく混和する．その後，dry bath 上で再び 100 ℃，10 分間加熱して余分の次亜塩素酸ソーダを分解する．

（6）室温にまで冷却し，この溶液を test solution とする．

（7）2.0 ml の test solution と 2.0 ml の reaction mixture を試験管にとり，よく振盪混和する．この操作により，臭素酸はモリブデン酸アンモニュームの存在下で，添加した臭化カリと反応して臭素を遊離する．この遊離した臭素はロザニリンと反応して，紫色の tetrabromorosaniline を生ずる．

（8）上記溶液に 4.0 ml の三級ブチルアルコールを加えて，紫色の色素を抽出し色調の均一化を計る．

（9）1.5 ml の 7 mol/l 硫酸を上記溶液に加えて色調の安定化を計る．

（10）波長 570 nm における吸光度を測定し，標準溶液の吸光度と比較することにより検体中の Br^- 濃度を決定する．

3. 血漿中 Br^- 濃度の増加率の算定

麻酔前の血漿中 Br^- 濃度とハローセン吸入中の各時点における血漿中 Br^- 濃度との差を求め，これをハローセン吸入による Br^- 濃度の増加分，すなわち △ Plasma Br^- Concentration とした．

麻酔開始より 2 時間目までは導入時の影響がのこっている可能性もあると思われたので，麻酔が安定したと考えられる 2 時間目以降の △ Plasma Br^-

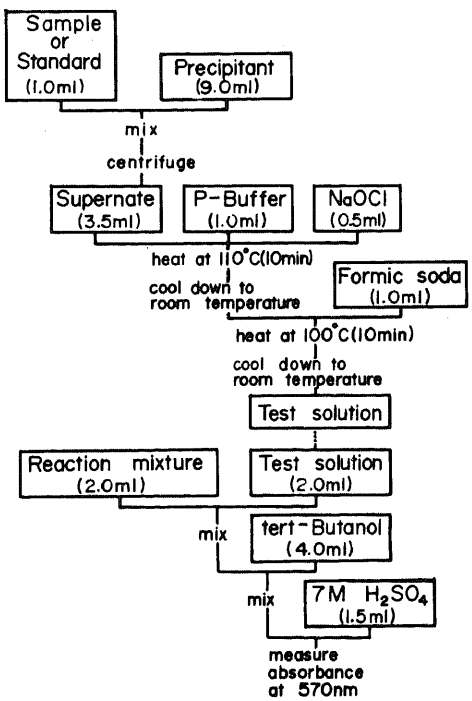

図 2　血漿中 Br^- 濃度定量法

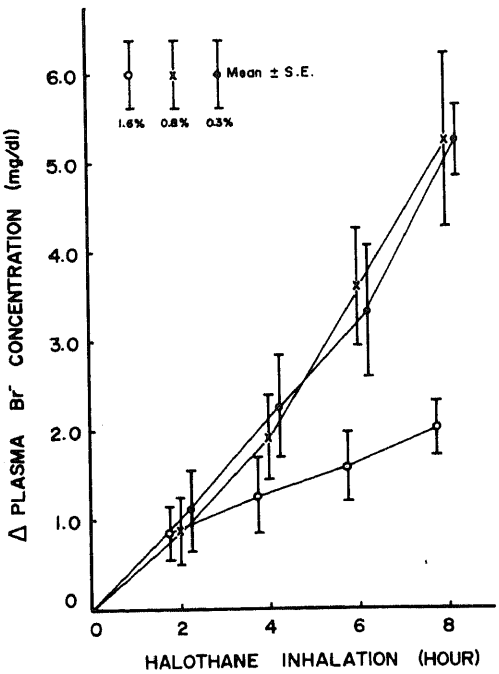

図3 ハローセン吸入による血漿中 Br^- 濃度増加分の推移

Concentration から単位時間あたりの Br^- 濃度の増加率を求めた．すなわち，麻酔開始より，2，4，6，8時間目における△Plasma Br^- Concentration より回帰曲線を求め，その勾配から血漿中 Br^- 濃度の増加率を計算した．

成　　績

ハローセンの吸入時間と血漿中 Br^- 濃度増加分，すなわち△Plasma Br^- Concentration の関係は図3に示した通りである．

また，ハローセン吸入開始より，2，4，6，8時間目における△Plasma Br^- Concentration より求めた血漿中 Br^- 濃度の増加率は，第1群（anesthetic concentration）の1.6％では 0.19 mg/dl/hr，第2群（中間濃度）の0.8％では 0.74 mg/dl/hr，第3群（subanesthetic concentration）の0.3％では0.66 mg/dl/hr であった．

考　　察

吸入麻酔薬の代謝率を求める場合，従来は実験動物に radioisotope でラベルした吸入麻酔薬を腹腔内や静脈内に一定量投与し，呼気や尿中より回収された代謝産物量の投与量に対する割合より計算していた[11)~13)]．しかし，臨床麻酔では，1回投与の場合とは異なり，一定濃度の麻酔ガスが持続的に吸入されており，その濃度および吸入時間によって，代謝産物の量は変化する．したがって，1回投与によって得られた結果から，吸入麻酔中に代謝されるハローセン量を推定することは実情にそくさないものと思われる．著者は，麻酔中の吸入麻酔薬の代謝率は，一定濃度の麻酔ガスを吸入させ，単位時間，単位体重あたりに代謝される麻酔薬の量で表現するのが最も合理的であろうと考えている．すなわち，Brome space を体重の 30％[16)17)]と仮定して，今回の実験で得られた測定値からその代謝率を求めると，1.6％の場合には 1.407 mg/kg/hr，0.8％の場合には 5.481 mg/kg/hr，0.3％の場合には 4.888 mg/kg/hr のハローセンがそれぞれ代謝されたことになる．

Sawyer ら[18)]の miniature swine での実験では，肺胞内のハローセン濃度が1.6％では完全にハローセン代謝が停止したと報告しているが，著者の実験では，1.6％のハローセン吸入では代謝の完全な停止は認められなかった．しかし，0.8％や0.3％のハローセン吸入にくらべて，1.6％のハローセンを吸入させた場合の方が血漿中 Br^- 濃度の増加率は明らかに少なく，代謝の抑制が起こっていることが確かめられた．

Sawyer らと著者の実験成績の差は，miniature swine と犬という種族差によるものか，あるいは，彼らの実験ではハローセン濃度が肺胞内濃度であるのに対して著者の場合は吸入濃度であるため，同じ1.6％でも著者の実験ではやや肺胞内濃度が低かったと考えられ，この吸入濃度差によるもののいずれかと思われる．いずれにしても吸入ハローセン濃度を高くするとより強い抑制が加わることは事実と考えてよい．

C^{14} を標識したハローセンを静脈内投与した Cascorbi[13)] らの実験では，ハローセン吸入を行なっている最中に静脈投与した場合に比べてハローセン吸入をしていない場合に静脈投与した方が尿中のハローセン代謝産物の排泄が多かったという．この報告は，anesthetic concentration のハローセン吸入により，ヒトにおいてもハローセンの代謝が抑制されることを示唆している．

吸入ハローセン濃度が高くなるとハローセン代謝が抑制される機序については次のような可能性が考えられる．

1．ハローセン麻酔により肝血流が減少したために，1）代謝されるべきハローセンの肝への供給が減少した．あるいは，2）肝組織が anoxia に傾き好気的代謝が抑制された．

2. 肝でのハローセン代謝がハローセン自身によって抑制された.

さて，ハローセン麻酔中の肝血流の減少は吸入するハローセン濃度や$PaCO_2$に左右されるが，通常のハローセン麻酔では25～30％の減少が起こるとされている[19)20)]. 一方，1.6％のハローセンを吸入した場合，肝血流中のハローセン濃度は0.8％吸入時の約2倍となる．これに対して肝血流は25～30％の低下であるから，両者を合わせて考えた場合，肝へのハローセン供給量が低下したとは考え難く，むしろ増加したとする方が妥当であろう．事実，肝内ハローセン量を測定してみると0.8％よりも1.6％を吸入させた場合の方がはるかに多い[21)].

また，ハローセン麻酔中の肝のanoxiaについては，Price[19)]は肝血流量の減少にもかかわらず肝動静脈血のexcess lactateに有意の変化がなかったことより，anoxiaは存在しないものと報告している．最近Widger[22)]らによって興味ある実験結果が報告された．すなわち，7％の低酸素条件下でハローセン麻酔を行なった場合，血中の弗素（F^-）濃度が有意に増加したが，40％の酸素吸入を行なっている時には血中のF^-濃度の増加が認められなかった．このことより彼らは，ハローセンの肝における代謝は好気的状態では酸化的代謝が行なわれ，trifluoroaceticacid, Cl^-, Br^-などの代謝産物が生成される．しかし，嫌気的状態では還元的代謝が行なわれ，C－F結合がはずれる結果，F^-や2－bromo－2－chloro－1，1，－di－fluoroethyleneなどが生成されるとしている．今回の実験では40％の酸素を吸入させているので，Widgerらの結果からみても酸化的代謝が抑制され還元的代謝が行なわれたものとは考え難い．また，今回は血漿中のF^-濃度の測定は行なわなかったが，通常のGOF麻酔では血漿中のF^-濃度の増加はないとされている[23)]．したがって，肝血流量低下によって肝組織にanoxiaが生じ，そのためハローセン代謝が抑制されたとする可能性はないものと考えてよいように思われる．次に，ハローセン自身によるハローセン代謝の抑制の可能性については，Brown[24)]らによると，バルビタールなどのtype Iの薬剤は，ハローセンで代謝が抑制されるという．したがって，ハローセンがtype Iの薬剤に属するものならば，ハローセン自身によるハローセン代謝の抑制が起こるものと思われる．

結局，著者は，ハローセンによってmicrosomal-enzymeの活性が抑制され，その結果ハローセン代謝が抑制される可能が最も大きいと考えている．

麻酔剤の投与量を，麻酔剤濃度と吸入時間の積（concentration－hour）で規定をすると，高濃度で短時間の麻酔を行なった場合と低濃度で長時間麻酔を行なった場合では投与量は等しくなるが，その間に代謝されるハローセンの量は同じではない．例えば，今回の実験で得られた血漿中Br^-濃度の増加率を用いて1.6％－hourの場合を単純計算すると，1.6％を1時間吸入させた時，血漿中Br^-濃度は0.19 mg/dl増加するのに対して，0.8％を2時間吸入させた場合には1.48 mg/dl，0.3％を5.3時間吸入させた場合は3.50 mg/dlの増加となる．すなわち，concentration－hourが一定ならば，吸入濃度が低く吸入時間が長びくのにともなって血漿中Br^-濃度の増加は大きくなる傾向にある．Whiteら[25)]もエンフルレーンやメトキシフルレーンで同様な結果を観察している．なお，メトキシフルレーンでは，腎障害[26)~28)]の発生と関連して，総投与量を規制しなければならないとする意見が大勢であるが[29)]，この場合にも低濃度長時間麻酔の危険性についてさらに厳しい考慮を払う必要があると思われる．

吸入麻酔薬の濃度が極端に低くなると代謝されるべき麻酔薬の量が少なくなりすぎて血漿中Br^-濃度の増加率は減少し，一方，濃度がanesthetic concentrationにまで増加すると，今度は抑制が加わるために血漿中Br^-濃度の増加率が減少する．したがって，anesthetic concentrationと低い濃度の間には最も血漿中Br^-濃度が増加すると考えられる濃度，すなわち，最もハローセンが代謝されやすい濃度が必ず存在するはずである．著者は[30)]，かつてラットを用いた実験で0.1％前後が最もハローセンの代謝されやすい濃度であるという結果を得た．今回の成績からみて，犬では最もハローセンが代謝されやすい濃度は0.5％前後ではないかと考えている．

したがって，吸入麻酔中，すなわち，anesthetic concentrationのハローセンが吸入されている間は，ハローセン代謝の抑制により血漿中のBr^-濃度は増加せず，一方，麻酔からの覚醒回復期，すなわち，ハローセンの血中濃度がsubanesthetic concentrationのハローセンを吸入させているときのそれに匹敵するレベルにまで低下してくるとハローセン代謝の抑制がとれて，血漿中Br^-濃度が増加することが予想される．

臭素は鎮静薬として臨床に使用されているが，血漿中Br^-濃度が一定値以上に達するとbromismと呼ばれる精神々経症状をもたらすことが知られている．ハローセン麻酔後に，もし血漿中Br^-濃度が著明に増加するならば，患者の意識水準に影響をおよぼす可能性も考えられ，臨床麻酔の見地からその意義は大きいと

思われる．

したがって，ハローセン麻酔後の血漿中 Br^- 濃度の増加の実態については機会をあらためて究明してみる必要があるものと思われる．

結　　論

雑種成犬に，1.6％,0.8％,0.3％の濃度のハローセンをそれぞれ8時間吸入させ，ハローセン吸入中の血漿中 Br^- 濃度の変化を観察した．得られた結果は次の通りである．

1．血漿中 Br^- 濃度の増加率は，1.6％では0.19 mg/dl/hr，0.8％では0.74 mg/dl/hr，0.3％では0.66 mg/dl/hr であった．

2．この測定値から算出した ハローセンの代謝率は，1.6％で1.407 mg/kg/hr,0.8％で5.481 mg/kg/hr，0.3％で4.888 mg/kg/hr であった．

3．1.6％吸入群の方が0.8％あるいは0.3％吸入群にくらべてハローセンの代謝率が低い原因としては，microsomal enzyme の抑制が関与しているものと考えられた．

4．ハローセン濃度と吸入時間の積を一定にした場合には，低濃度長時間吸入の方が，高濃度短時間吸入よりも代謝されるハローセンの量が多かった．

稿を終るに臨み，御指導，御校閲を賜った村上誠一教授に深謝いたします．また，御助言を戴いた小林勉助教授に感謝の意を表します．

文　　献

1. **Collins VJ, Ed.,** Principles of anesthesiology, p 1048, Lea & Febinger, Phyladelphia, 1966

2. **Van Dyke RA & Chenoweth MB** : Metabolism of volatile anesthetics. Anesthesiology **26** : 348－357, (1965)

3. **Van Dyke RA & Chenoweth MB** : The metabolism of volatile anesthetics. Ⅱ. In vitro metabolism of methoxyflurane and halothane in rat liver slice and fraction. Biochem Pharmacol **14**:603－609, (1965)

4. **Green NM** : Halothane anesthesia and hepatitis in a high－risk population. New Engl J Med **289**:304－307, (1973)

5. **Strunin L & Simpson BR** : Halothane in Britain today. Br J Anaesth **44**:919－924, 1972

6. **Dykes MHM, Gilbert JP & Mc Peek B** : Halothane in the United States. Br J Anaesth **44**:925－934, (1972)

7. **Nicholson JA, Sada T & Aldrete JA** : Residual halothane : Patient and personnel exposure. Anesth Analg **54**:449－454, (1975)

8. **Ad Hoc Committee on the effect of trace anesthetics on the health of operating room personnel. American Society of Anesthesiologists. Occupational disease among operating room personnel** : A national study. Anesthesiology **41**:321－340, (1974)

9. **Editorial** : Anesthesia, pregnancy and pollution. Br J Anaesth **44**:541, (1972)

10. **Rosenberg PH & Wahlström T** : Trifluoroacetic acid and some possible intermediate metabolites of halothane as haptens. Anesthesiology **38**:224－227, (1973)

11. **Cohen EN & Hood N** : Application of low－temperature autoradiography to studies of the uptake and metabolism of volatile anesthetics in the mouse. Anesthesiology **31**:553－559,(1969)

12. **Cohen EN** : Metabolism of halothane－$2C^{14}$ in the mouse. Anesthesiology **31** : 560－565,(1969)

13. **Cascorbi HF** : Differences in the biotransformation of halothane in man. Anesthesiology **32**:119－123,(1970)

14. **定　常雄**：血漿中臭素イオン濃度の測定法（投稿中）

15. **Lowe HJ & Hagler K** : Clinical and laboratory evaluation of an expired anesthetic gas monitor (Narko－test). Anesthesiology **34**:378－382, (1971)

16. **加藤暎一，山内　真**：体液バランスの基礎と臨床 p8－11，文光堂，東京，1970

17. **Goodwin JF** : Colorimetric measurement of serum bromide with bromate－rosaniline method. Clin Chem **17**:544－547, (1971)

18. **Sawyer DC, Eger EI & Bahlman SH** : Concentration dependence of hepatic halothane metabolism. Anesthesiology **34**:230－235, (1971)

19. **Price HL, Deutsh S, Davidson IA, Clement AJ, Behar MG & Epstein RM** : Can general anesthetics produce splanchnic visceral hypoxia by reducing regional blood flow?

Anesthesiology **27**::24－32, (1966)

20. **Epstein RM, Deutsh S, Cooperman LH, Clements AJ & Price HL** : Splanchnic circulation during halothane anesthesia and hypercapnea in normal man. Anesthesiology **27**:654 - 661, (1966)

21. **Sada T**: Unpublished data.

22. **Widger LA, Gandolfi AJ & Van Dyke RA** : Hypoxia and halothane metabolism in vivo ; Release of inorganic fluoride and halothane metabolite binding to cellular constituents. Anesthesiology **44**:197－201, (1976)

23. **Dobkin AB & Levy AA** : Blood serum fluoride levels with methoxyflurane anesthesia. Can Anaesth Soc J **20**:81－93, (1973)

24. **Brown BR** : The diphasic action of halothane on the oxidative metabolism of drugs by the liver ; An in－vitro study in the rat. Anesthesiology **35**:241－246, (1971)

25. **White AE, Stevens WC, Eger EI, Mazze RI & Hitt BA** : Enflurane and methoxyflurane metabolism at anesthetic and at subanesthetic concentrations. Anesth Analg **58**:221 - 224, (1979)

26. **Frascino JA, Vanamee P & Rosen PP** : Renal oxalosis and azotemia after methoxyflurane anesthesia. New Engl J Med **283**:676 - 679, (1970)

27. **Committee on anesthesia** : National academy of sciences－national reserch council. Statement regarding the role of methoxyflurane in the production of renal dysfunction. Anesthesiology **34**:505－509, (1971)

28. **Mazze RI, Trudell JR & Cousins MJ** : Methoxyflurane metabolism and renal dysfunction : Clinical correlation in man. Anesthesiology **35**:247－252, (1971)

29. **Cousins MJ & Mazze RI** : Methoxyflurane nephrotoxicity ; A study of dove response in man. J A M A **225**:1611－1616, (1973)

30. **Sada T, Nicholson JA & Aldrete JA** : Calculation of halothane metabolism in the liver at low concentrations. Anesthesiology Review 26－31, Nov 1977

Halothane Metabolism [I] Plasma Bromide Concentrations And Metabolic Rate Of Halothane During Halothane Anesthesia. Tsuneo Sada, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920, Japan. J. Juzen Med. Soc., **89**, 760–766 (1980).

Abstract Three groups of 5 mongrel dogs were made to inhale 1.6, 0.8 and 0.3% of halothane in a N_2O-O_2 mixture respectively for 8 hours, to estimate the metabolic rate of halothane.

Blood samples were drawn through an arterial line before induction and during the anesthesia.

The plasma bromide concentrations were determined by colorimetry and the following results were obtained:

1. The plasma bromide concentrations were increased at the rates of 0.19, 0.74 and 0.66 mg/dl /hr respectively when 1.6, 0.8 and 0.3% of halothane were inhaled.
2. Assuming that the brome space was 30% of body weight, the metabolic rates of halothane were 1.407, 5.481 and 4.888mg/kg/hr respectively when 1.6, 0.8 and 0.3% of halothane were inhaled.
3. The metabolic rate at 1.6% of halothane was significantly smaller than those at 0.8 and 0.3%. From these results, the inhibition of microsomal enzymes was suggested as a possible cause.
4. When the concentrations and durations of halothane anesthesia were kept the same in the total exposure, the bromide production was greater in low concentration and long duration anesthesia compared to high concentration and short duration anesthesia. These findings suggested that relatively higher metabolism of halothane might occur during recovery from anesthesia than during anesthesia.