

ハローセンの代謝-2-ハローセン麻酔後における血漿中臭素イオン濃度の変化について

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/2297/8869

ハローセンの代謝

II. ハローセン麻酔後における血漿中臭素イオン濃度の変化について

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)

本論文の要旨の一部は、第27回日本麻酔学会(1980年6月名古屋)において発表した。

ハローセンは生体内で代謝され、分解産物として臭素イオン(Br⁻)を遊離する¹⁾。元来、臭素は鎮静薬や抗痙攣薬として臨床に使用されてきているが、血漿中Br⁻濃度が一定値以上に達すると、いわゆるbromismと呼ばれる精神神経症状をもたらすことが知られている。

著者は、犬を用いての実験で、ハローセン麻酔中には血漿中Br⁻濃度の増加が抑制されることを明らかにするとともに、その機序から考えて麻酔中よりも麻酔終了後に血漿中Br⁻濃度が増加する可能性があることを示唆した²⁾。もし、麻酔終了後に血漿中Br⁻濃度が一定値以上に増加するようなことがあれば、覚醒に向かっている患者の意識レベルを低下させる原因ともなりかねない。

もしもハローセン麻酔終了後に血漿中Br⁻濃度が増加するとすれば、

1. いつ、どの程度の増加が起こるのか。
2. ハローセンの投与量が、その増加にどのように影響するのか。
3. その増加によってbromismや覚醒遅延が起こる危険性はあるのか。などが問題点となる。

以上の3点を解明する目的で、臨床例において麻酔終了後の血漿中Br⁻濃度の測定を行なった。興味ある知見を得たので考察とあわせて報告する。

対象および方法

術前に肝・腎機能や意識に異常がなく、かつ、バルビタールなどの薬剤を服用していないことを前提に、ASA分類でphysical status 1~2の手術患者50例を研究対象とした。

前投薬としては、導入1時間前に1mg/kgのhydroxyzin pamoateと0.5mgのatropine sulfateで筋肉内に投与した。導入には3~5mg/kgのthiopentalを用い、1mg/kgのSCCにより気管内挿管を行なった。

麻酔の維持はGOFとした。すなわち、笑気3 l/minと酸素2 l/minをtotal flowとし原則として1%のハローセンをこれに混じたが、術中は適宜ハローセン濃度の調節を行なった。また、筋弛緩の必要な場合にはpancuronium bromideを投与した。

血漿中Br⁻濃度測定のための採血は、10例については麻酔前、麻酔終了時および麻酔開始より24時間毎に術後7日目まで行なった。

残りの40例については術後3日目までとした。

血漿中のBr⁻濃度は著者の考案した方法³⁾で測定した。

麻酔前の血漿中Br⁻濃度を対照値とし、これと麻酔終了時、麻酔開始より24, 48, 72時間後の各時点における血漿中Br⁻濃度との差を全症例について求め、それらを△C_E、△C₂₄、△C₄₈、△C₇₂とした。また、全症例について、MAC-hourを次の式により計算し、投与ハローセン量の指標とした。

$$\text{MAC-hour} = \frac{\sum (\text{halothane concentration}(\%) \times \text{minutes})}{0.76^* \times 60}$$

(*0.76: halothane MAC)

この両者から、MAC-hourと△Cとの相関々係を求めた。

成 績

麻酔前の平均血漿中Br⁻濃度は0.527±0.569mg/dl (Mean ± S.D.)であった。

Halothane Metabolism [II] Plasma Bromide Concentrations Following Halothane Anesthesia. Tsuneo Sada, Department of Anesthesiology (Director: Prof. S. Murakami), School of Medicine, Kanazawa University.

術後7日目まで追跡した10症例の血漿中 Br^- 濃度の結果は表1の如くである。すなわち、 Br^- 濃度は術後2~3日目に最高値に達し以後漸減した。

また、 $\text{MAC} - \text{hour}$ と ΔC の相関々係は図1~4に示した通りである。

$$\Delta C_E; Y = 0.022X + 0.014 (r = 0.077, P > 0.5)$$

$$\Delta C_{24}; Y = 0.813X + 2.524 (r = 0.539, P < 0.005)$$

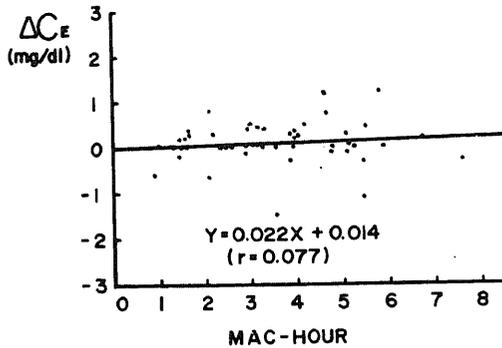


図1 麻酔終了時の血漿中 Br^- 濃度の増加分

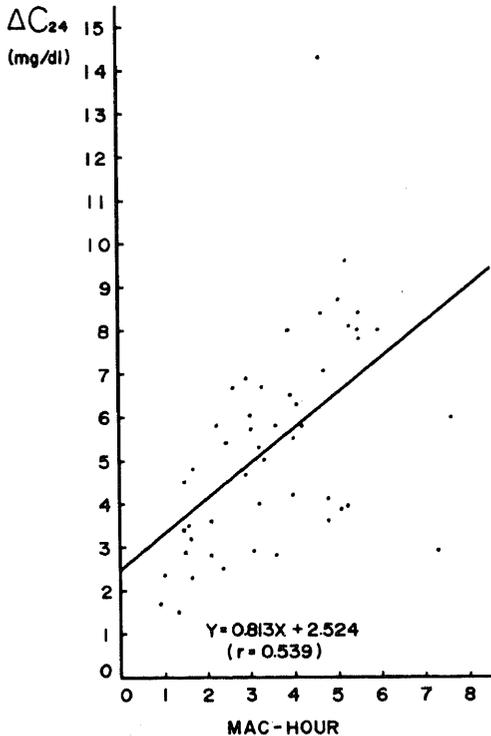


図2 麻酔開始より24時間後の血漿中 Br^- 濃度の増加分

$$\Delta C_{48}; Y = 1.340X + 1.914 (r = 0.617, P < 0.005)$$

$$\Delta C_{72}; Y = 1.381X + 1.801 (r = 0.561, P < 0.005)$$

すなわち、 ΔC_E と $\text{MAC} - \text{hour}$ の間には相関々係は認められなかった ($P > 0.5$) が、 ΔC_{24} 、 ΔC_{48} および ΔC_{72} と $\text{MAC} - \text{hour}$ の間には明らかな相関々係が認められた ($P < 0.005$)。

考 察

今回の実験では、麻酔前の平均血漿中 Br^- 濃度は、 $0.527 \pm 0.569 \text{ mg/dl}$ であった。諸家の報告によるヒトの血漿中 Br^- 濃度の平均値を表2にまとめた^{4)~6)}。測定方法はそれぞれ異なっているが、これらと比べてみると、Johnstoneの報告した値を除いていずれも類似の値を示している。したがって、今回の測定に用いた著者の考案による血漿中 Br^- 濃度の定量法は、充分に臨床に使用しうるものと考えられた。

今回の研究では最高11mgの pancuronium bromide が術中に使用されているが、pancuronium bromide の血漿中 Br^- 濃度に及ぼす影響については、次のような理由から、これを無視しても良いと考えた。すなわち、pancuronium bromide の分子量は732.7で、このうち臭素は21.8%を占める。したがって、いまかりに10mgの pancuronium bromide が投与され、それが完全に分解されて Br^- が遊離したと仮定すると、2.18mgの Br^- が遊離したことになる。通常 Brome space は体重の約30%とされており⁴⁾⁹⁾、体重50kgの患者の場合には、遊離した Br^- は約15l中に均等に分布するものと想定される。これから試算すると血漿中 Br^- 濃度としては0.014mg/dlの増加が起こることになる。しかし、pancuronium bromide は大部分がそのままのかたちで腎から排泄されるとされているので、実際にはこれよりも遥かに少ない濃度増加でしかないものと思われる。この程度の Br^- 濃度の増加は、今回の成績と比べて測定誤差の範囲内であり、無視しうるものと考えられた。

したがって、今回の研究で認められた血漿中 Br^- 濃度の増加は、ハローセンの代謝産物として遊離してきた Br^- によるものとみなしてさしつかえないと思われる。

さて、図1からも明らかなように、麻酔終了時には血漿中 Br^- 濃度の増加はほとんど認められず、 $\text{MAC} - \text{hour}$ とも相関しなかった。今回の研究では原則として1%のハローセンを吸入させているので、 $\text{MAC} - \text{hour}$ はハローセンの吸入時間に比例する。したがって ΔC_E はハローセンの吸入時間とも無関係と考えられる。麻酔中に血漿中 Br^- 濃度の増加をきたさない機

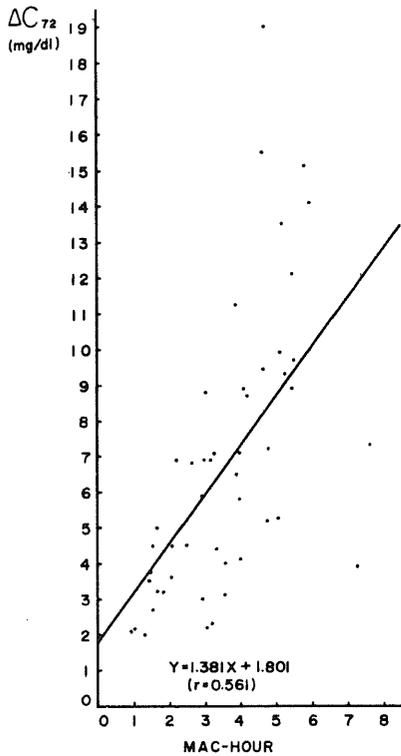


図3 麻酔開始より48時間後の血漿中 Br^- 濃度の増加分

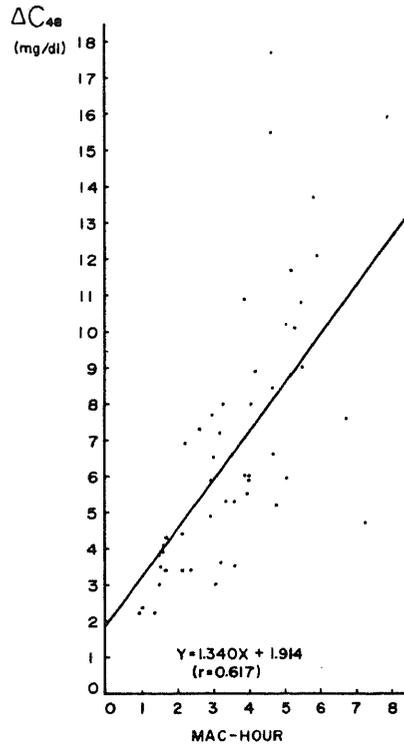


図4 麻酔開始より72時間後の血漿中 Br^- 濃度の増加分

表1 麻酔前, 麻酔終了時および麻酔後1週間の血漿中 Br^- 濃度の変化

Name	Age	Sex	Halothane Conc.	Anes. Hour (min)	MAC Hour	Plasma Br^- Concentration (mg/dl)									
						Cont-rol	End of Anes.	Postoperative Days							
								1	2	3	4	5	6	7	
Y. N	72	M	1.0	350	7.24	0.5	0.7	3.4	5.2*	4.4	4.1	3.5	3.2	2.9	
E. I	36	F	1.0	235	4.66	0.25	1.0	7.8	8.7	9.7*	9.5	9.1	8.5	8.4	
T. S	55	F	0.7	260	4.04	0.4	0.65	6.7	8.4	9.3*	9.2	8.7	8.5	8.4	
M. S	23	F	0.5	90	1.44	0.2	0	3.6	4.0*	3.95	3.7	3.4	3.0	2.8	
K. Z	14	M	1.3	105	2.89	0.5	0.35	5.2	6.4	6.4*	6.1	6.0	5.7	5.5	
S. K	44	M	1.0	140	2.38	0	0	2.5	3.4*	3.2	2.9	2.7	2.6	2.6	
Y. H	52	M	0.8	155	3.03	0.6	0.65	3.5	3.6*	2.8	2.3	2.0	1.8	1.7	
T. S	59	F	0.4	360	3.54	1.5	0.9	4.3	5.0*	4.6	4.5	4.2	4.1	3.8	
K. H	32	F	1.0	225	4.61	0.2	1.4	14.5	17.9	19.2*	18.7	18.4	17.3	16.8	
K. Y	57	M	1.0	220	5.45	1.1	0.7	9.1	11.9	13.2*	13.0	11.8	11.5	11.1	

* Maximum plasma Br^- concentration

序として、術中の失血による Br^- の喪失や輸液による Br^- の稀釈の影響のほか、麻酔中にハローセン代謝の抑制が起こっている可能性が考えられる。このうち、麻酔中におけるハローセン代謝の抑制については、miniature swine¹⁰⁾、ラット¹¹⁾、犬²⁾では anesthetic concentration のハローセン吸入によりハローセンの代謝が抑制されることが知られており、ヒトにおいても同様な現象が起こっていると考えても差しつかえないと思われる。

一方、麻酔終了後には著明な血漿中 Br^- 濃度の増加を認めた。この事実は、anesthetic concentration よりも subanesthetic concentration のハローセンを吸入させた方が血漿中 Br^- 濃度が増加しやすいという、犬での実験成績に合致する²⁾。

術後1週間にわたって血漿中 Br^- 濃度を追跡した10症例では、血漿中 Br^- 濃度は術後2~3日目に最高に達し、以後漸減している。この成績を詳細に検討すると、MAC-hour が小さい症例ほど術後早期に血漿中 Br^- 濃度が最高値に達し、MAC-hour が大きく

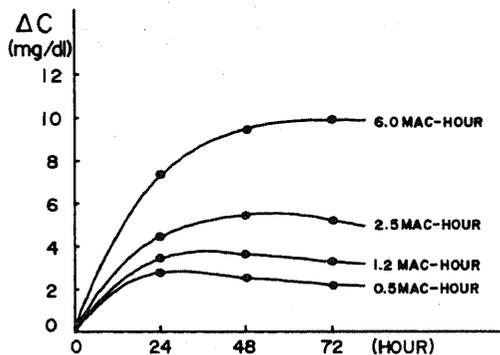


図5 血漿中 Br^- 濃度増加分の経時変化
MAC-hour が増加するにともなって、最高値に至るまでの時間が延長している

なるにつれて最高値に達するまでの時間が延長する傾向が認められる。

ΔC_{24} , ΔC_{48} , ΔC_{72} の回帰直線より、 ΔC_{24} と ΔC_{48} , ΔC_{24} と ΔC_{72} , ΔC_{48} と ΔC_{72} の交叉する点の MAC-hour を求めると、それぞれ 1.16, 1.27, 2.76 となる。したがって、MAC-hour の値によって ΔC_{24} , ΔC_{48} および ΔC_{72} の間には次のような大小関係が成り立つ。

$0 < \text{MAC-hour} < 1.16$ の時、 $\Delta C_{24} > \Delta C_{48} > \Delta C_{72}$

$1.16 < \text{MAC-hour} < 1.27$ の時、 $\Delta C_{48} > \Delta C_{24} > \Delta C_{72}$

$1.27 < \text{MAC-hour} < 2.76$ の時、 $\Delta C_{48} > \Delta C_{72} > \Delta C_{24}$

$2.76 < \text{MAC-hour}$ の時、 $\Delta C_{72} > \Delta C_{48} > \Delta C_{24}$

以上の関係を図示したものが図5である。この図から明らかなように、MAC-hour の値が大きくなるにつれて最高値は右方に移動している。すなわち、MAC-hour が大きくなるにともなって最高値に達するまでの時間が長くなっていることが理解できる。

Duvaldestin¹²⁾ は、ハローセン麻酔後血漿中 Br^- 濃度を測定し、その最高値 C_{max} を MAC-hour の函数として次のように表わしている。

$$C_{\text{max}} = 7.83 \times (\text{MAC-hour})^{0.49} \text{ mg/dl}$$

血漿中 Br^- 濃度が 48 mg/dl をこえると bromism に特徴的な症状、すなわち頭痛、眩暈、振顫などの神経症状が出現しはじめ、さらに増加すると confusion や嗜眠傾向が生ずるとされている¹³⁾⁻¹⁷⁾。Duvaldestin の C_{max} より血漿中 Br^- 濃度が toxic level である 48 mg/dl に達する MAC-hour を求めると 40.5 MAC-hour となり、これは 1% ハローセンを 30 時間吸入させた場合に相当する。著者の得た ΔC_{72} と、術前の平均血漿中 Br^- 濃度より血漿中 Br^- 濃度が 48 mg/dl をこえる MAC-hour を概算すると、

表2 正常人血漿中の Br^- 濃度

	Plasma bromide Concentration (Mean \pm S.D. mg/dl)	Method
Goodwin	0.754 \pm 0.900	Colorimetry
Tinker	0.224 \pm 0.259	Colorimetry
Ttallah	0.630 \pm 0.122	Neutron activation analysis
Johnstone	3.200 \pm (?)	not described
Duvaldestine	0.368 \pm 0.576	X-ray fluorescence spectrometry
Sada	0.527 \pm 0.569	Colorimetry

33MAC-hourとなる。これは1%ハローセンを約25時間吸入させたことに相当する。いずれにしても1%ハローセンを1日以上吸入させなければ bromism は生じないものと考えてよい。

Tinkerら⁷⁾は、ハローセン麻酔後血漿中 Br⁻ 濃度増加のために、術後9日間にわたって昏睡が続いた症例を報告している。しかし、今回の成績では最高血漿中 Br⁻ 濃度は 19.2 mg/dl にすぎず、ハローセン麻酔後に bromism が疑われた症例は 50 例中 1 例も認められていない。したがって、ハローセン麻酔後の bromism は、バルビタールなどの連用により酵素誘導が起こっている場合¹⁰⁾、代謝が異常に亢進している場合、あるいは、1日をこえるような長時間のハローセン麻酔が行なわれた場合以外には問題とはならないと思われる。また、かりに bromism が発生したとしても、それは麻酔終了の数日目に発生するものであり、術後数時間の覚醒回復期における患者の意識水準に影響をおよぼすものではないと思われる。しかし、Br⁻ の半減期は 12～14日¹²⁾¹⁹⁾と非常に長いため、短期間に繰り返しハローセン麻酔が行なわれた場合には代謝された Br⁻ が体内に蓄積し、bromism の発生する危険性は残ると考えられる。

血漿中 Br⁻ 濃度が麻酔終了後も増加し続け、麻酔開始より 48～72時間目頃に最高濃度に達するということは、少なくとも術後2～3日目まではハローセンの代謝が持続していることを意味している。麻酔終了後も数日間にわたってハローセン代謝が持続するという機序については次のようなことが考えられる。

すなわち、ハローセンの脳組織に対するガス分配係数は 4.08～8.22 であり、脂肪組織の 182 に比較して非常に小さい²⁰⁾。これに対し血流量という点では脂肪組織の 2.2 ml/100g/min²¹⁾ にくらべて脳組織は 50～55 ml/100g/min²²⁾ と非常に多い。麻酔導入時には、分配係数が比較的小さいことと血流量が多いことにより、脳においては血液からのハローセンの取り込みが急速に行なわれ、脳内のハローセン濃度はすみやかに一定値に達し麻酔状態がもたらされる。これ以降になると、脳内血液分配係数に従って脳組織内のハローセン濃度は血液の濃度と平衡するに至り、血液から脳内へのハローセンの取り込みはなくなる。一方、脂肪組織では分配係数が大きいことと血流量が少ないことにより、導入が終了した後も、すなわち、脳におけるハローセンの取り込みが終了した後においてもハローセンの取り込みは続行され、脂肪組織のハローセン濃度が脂肪/血液の分配係数に達するまで麻酔中を通じて血液よりのハローセンの取り込みは持続する。次に覚

醒期には、脳においては、血流量が多いことと分配係数が小さいことにより、すみやかにハローセンは洗い出され患者は覚醒する。これに対し、脂肪組織では、脂肪の分配係数が大きいことと血流量が少ないことにより、患者が覚醒した後もかなりのハローセンが残留する。この残留したハローセンは、完全に患者が覚醒した後も徐々に血中に放出され、一部は呼気から直接に体外へ、一部は肝で代謝されたのちそれぞれ排泄されるものと思われる。Corbett²³⁾によると 1.4～8.0 時間のハローセン麻酔を行なった場合、術後 11～20 日間にわたって呼気からハローセンを検出することができたという。したがって、低濃度ではあるが、かなりの長期間にわたってハローセンが体内に残留するものと考えられる。

これに加えて、もう一つの要因が麻酔後の血漿中 Br⁻ 濃度増加に拍車をかけている可能性がある。すなわち、ラットや miniature swine では、肝血流中のハローセン濃度が低ければ低いほどハローセンの肝における分解代謝の割合が大きいことが知られている¹⁰⁾¹¹⁾。ラットでは、1 PPM のハローセンを吸入させた場合、肝血流によって運ばれたハローセンの 85% までが肝を通過する間に代謝され、残り 15% が代謝されずに肝をそのままのかたちで通過するという。同様に、0.1 PPM では約 90% が肝で代謝され 10% がそのままのかたちで肝を通過するとされている。したがって、脂肪組織から徐々に血中に放出された低濃度ハローセンは、肝を通過するたびに、ほとんどが代謝されるものと考えられる。

以上、ハローセンの長期体内残留と低濃度ハローセンの代謝亢進が、麻酔終了後において血漿中 Br⁻ 濃度を著明に増加させている機序と思われる。

血漿中 Br⁻ 濃度の増加の程度と持続は、脂肪組織に分布したハローセン量と脂肪組織への血流量によって決定される。このうち、脂肪組織への血流量は、単位脂肪組織量あたりでは一定である。したがって、麻酔後にみられる血漿中 Br⁻ 濃度の増加は、主として脂肪組織内のハローセン量によって左右されるものと考えられる。脂肪組織内のハローセン量は、脂肪組織内のハローセン濃度と脂肪組織の量で決まる。このうち脂肪組織内のハローセン濃度は、麻酔時間と吸入したハローセン濃度の積、すなわち、MAC-hour に比例する。今回の実験で、血漿中 Br⁻ 濃度の増加と MAC-hour が相関した事実は、この説明が的を射ていることを裏づけているものと思われる。

なお、メトキシフルレンによる腎障害²⁴⁾²⁶⁾やハローセン麻酔後の肝機能障害²⁷⁾が肥満患者に多いとい

う事実は、腎障害の原因とされている弗素イオンや、肝障害の原因と考えられているハローセンの代謝産物が脂肪組織に富む肥満患者では前述した機序により大量に産生されやすいためではないかと思われる。

最後に、ハローセン麻酔後の肝障害と、ハローセンの代謝産物との関係が注目されているが²⁸⁾⁻³¹⁾、今回の研究で明らかとなったように、ハローセンの代謝は麻酔中よりもむしろ麻酔後の方が活発となる。このことは、肝障害の原因と考えられている代謝産物が麻酔後に増加することを意味している。ハローセン麻酔後の肝障害について retrospective な研究をする場合、これまでは麻酔中の経過のみに着目して、麻酔後の経過についてはどちらかといえば軽視されていたきらいがある。今後、麻酔後の経過に焦点を合わせるにより、halothane hepatitis の原因究明に新たな展開がみられることになるかもしれない。

結 論

ハローセン麻酔が行なわれた 50 症例について、麻酔前、麻酔終了時、麻酔開始より 24, 48, 72 時間後の血漿中 Br^- 濃度を測定し、MAC - hour との相関関係を検討し、以下のような結果を得た。

1. ヒトの平均血漿中 Br^- 濃度は 0.527 mg/dl であった。
2. 麻酔終了時の血漿中 Br^- 濃度と麻酔前値との間には差を認めなかった。このことは、麻酔中にはハローセン代謝の抑制が起きていることを示唆するものである。
3. ハローセン投与量が 3 ~ 5MAC - hour という通常のハローセン麻酔では、術後 2 ~ 3 日目に血漿中 Br^- 濃度は最高値に達し以後漸減した。
4. 血漿中 Br^- 濃度の最高値に達するまでの時間は、MAC - hour が大きくなればなるほど延長する傾向が認められた。
5. 血漿中 Br^- 濃度増加による bromism の危険性は、日常の麻酔では問題とならない。また、かりに bromism が発生したとしても、それは麻酔終了の数日後から発生するものであり、少なくとも覚醒期においてはその影響は無視しても良い。
6. 血漿中 Br^- 濃度は、MAC - hour と相関して麻酔終了後に著明に増加した。このように、麻酔終了後に血漿中 Br^- 濃度が増加する機序として、麻酔中に脂肪組織内に分布したハローセンが、麻酔終了後徐々に血中に放出され、低濃度のハローセンが長時間にわたって肝で代謝されるために血漿中 Br^- 濃度が増加するものと考えられた。

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. 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)
2. 定常雄 : ハローセン代謝 [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 (投稿中)
3. 定常雄 : 血漿中臭素イオン濃度の測定法 (投稿中)
4. Goodwin JF : Colorimetric measurement of serum bromide with bromate - rosaniline method. *Clin Chem* 17 : 544-547, (1971)
5. Atallah MH & Geddes IC : Metabolism of halothane during and after anesthesia in man. *Br J Anaesth* 45 : 464-469, (1973)
6. Johnstone RE, Kennell ME Behar MG, Brummund W, Ebersole RC & Shaw LE : Increased serum bromide concentration after halothane anesthesia in man. *Anesthesiology* 42 : 598-601, (1975)
7. Tinker JH, Gandolfi JA & Van Dyke RA : Elevation of plasma bromide levels in patients following halothane anesthesia. *Anesthesiology* 44 : 194-196, (1976)
8. Duvaldestin P, Mazze RI, Hazebrouck J, Nivoche Y, Cohen SE & Desmonths JM : Halothane biotransformation in anesthetists. *Anesthesiology* 51 : 41-46, (1979)
9. 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 (1971)
10. Sawyer DC, Eger EI, Bahlman SH, Cullen BF & Impelman D : Concentration dependence of hepatic halothane metabolism. *Anesthesiology* 34 : 230-235, (1971)
11. Sada T, Nicholson JA & Aldrete JA : Calculation of halothane metabolism in the liver at low concentrations. *Anesthesiology Review* 26-31, Nov, 1977
12. Duvaldestine P, Mazze RI, Nivoche Y & Desmonths JM : Can the extent of halothane

debromation be predicted preoperatively. *Anesth Analg* **58** : 470-474, (1979)

13. **Andrews S** : Blood bromide levels in psychiatric patients taking bromureides. *Med J Aust* **1** : 646-651, (1965)

14. **Wagner CP & Cunbury DE** : Incidence of bromide intoxication among psychiatric patients. *JAMA* **95** : 1725-1728, (1930)

15. **Gaff G, Rand MJ & Diamond J** : A rapid screening test for bromism. *Med J Aust* **1** : 967-969, (1969)

16. **Ewing JA & Grant WJ** : The bromide hazard. *South Med J* **58** : 148-152, (1965)

17. **Carney MWP** : Five cases of bromism. *Lancet* **2**(7723) : 523-524, (1971)

18. **Clauberg G** : Untersuchung über den Einfluß von Innalationnarkose und Operation auf die Leberfunktion. *Der Anesthesist* **19** : 324-328, (1970)

19. **Söremark R** : The biological half-life of bromide ions in human blood. *Acta Physiol Scand* **50** : 119-123, (1960)

20. **Lowe HJ & Hagler K** : Determination of volatile organic anesthetic in blood, gases, tissues and lipid : Partition coefficient. *Ciba symposium on gas chromatography in biology and medicine*. Porter, R., Ed., Churchill Limited p86-103, 1969

21. **Eger EI** : Anesthetic uptake and action. p88, Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, 1974

22. **Guyton Ed.**, Textbook of medical physiology. p373, WB Saunders Co., Philadelphia, 1976

23. **Corbett TH** : Inhalation anesthesia : An occupational hazard. *Hosp. Pract.*, 81-88, Nov, 1974

24. **Young SR, Stoelting RK, Peterson C & Madura JA** : Anesthetic biotransformation and renal function in obese patients during and after methoxyflurane or halothane anesthesia. *Anesthesiology* **42** : 451-457, (1975)

25. **Taves DR, Fry BW, Freeman RB & Gillies AJ** : Toxicity following methoxyflurane anesthesia. II. Fluoride concentrations in nephrotoxicity. *JAMA* **214** : 91-95, (1970)

26. **Samuelson PN, Merin RG, Taves DR, Freeman RB, Calimlin JF & Kumazawa T** : Toxicity following methoxyflurane anesthesia. IV. The role of obesity and the effect of low dose anesthesia. *Can Anaesth Soc J* **23** : 465-479, (1976)

27. **Carney FMT & Van Dyke RA** : Halothane hepatitis ; A Critical review. *Anesth Analg* **51** : 135, (1972)

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

29. **Reves JG & Mc Cracken** : Failure to induce hepatic pathology in animals sensitized to halothane matabolite and subsequently challenged with halothane. *Anesth Analg* **55** : 235-242, (1976)

30. **McLain GE, Sipes IG & Brown BR** : An animal model of halothane hepatotoxicity : Roles of enzyme induction and hypoxia. *Anesthesiology* **51** : 321-326, (1979)

31. **Ross WT, Daggy BP & Cardell RR** : Hepatic necrosis caused by halothane and hypoxia in phenobarbital-treated rats. *Anesthesiology* **51** : 327-333, (1979)

Halothane Metabolism [II] Plasma Bromide Concentrations Following Halothane Anesthesia. Tsuneo Sada, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920, Japan. *J. Juzen Med. Soc.*, **89**, 767-774 (1980).

Abstract Plasma bromide concentrations were measured before induction of anesthesia, at the end of anesthesia and 24, 48 and 72 hours after the beginning of the anesthesia. The relationships between Δ plasma bromide concentrations and MAC-hour were examined and the following results were obtained:

1. The average plasma bromide concentration before anesthesia was 0.527mg/dl which corresponded to the values reported by other investigators.
2. There was not a significant difference in the plasma bromide concentrations before induction of anesthesia and at the end of anesthesia. This result suggested the inhibition of halothane metabolism during anesthesia.
3. When a usual halothane anesthesia was performed, the plasma bromide concentration reached the maximum point on 2nd or 3rd postoperative day and then decreased slowly from there on.
4. As MAC-hour increased, the period which the plasma bromide concentration reached the maximum point was prolonged.
5. Bromism following halothane anesthesia was regarded as an unlikely complication in the usual clinical anesthesia.
6. Plasma bromide concentrations were remarkably increased after halothane anesthesia and correlated to the MAC-hour. The possible mechanism of this phenomenon was speculated as follows; the halothane accumulated in adipose tissues during anesthesia was released slowly after anesthesia and then metabolized causing the plasma bromide concentration to increase.