

# The Effects of Bromide on the Anesthetic Requirements for Halothane, Enflurane and Isoflurane in Rats

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	<a href="http://hdl.handle.net/2297/8359">http://hdl.handle.net/2297/8359</a>

## 臭素イオンが各種吸入麻酔薬の最小肺胞内濃度に及ぼす影響

金沢大学医学部麻酔・蘇生学講座 (主任: 村上誠一教授)

小林 宏 充

(平成3年9月25日受付)

臭素イオンは、吸入麻酔薬ハロセンの主たる代謝産物の一つであるが、それ自体もハロセンと同様に中枢神経系の抑制作用をもつことが知られている。従って、ハロセン麻酔施行後一定期間は、血漿臭素イオン濃度が上昇するために、各種吸入麻酔薬の最小肺胞内濃度 (minimum alveolar anesthetic concentration, MAC) が低下している可能性がある。臭素イオンが、ハロセン、エンフルレンおよびイソフルレンの3種の吸入麻酔薬のMACに及ぼす影響について、Sprague-Dawley系ラットを用いて検討した。30匹のラットを3群に分け、気管切開の後にハロセン、エルフルレンまたはイソフルレンと酸素を吸入させ、対照値のMACを測定した。その後、血漿臭素イオン濃度を上昇させるため、臭化ナトリウム (natrium bromide, NaBr) を、まず体重100gあたり2.5mg静脈内投与してMACの測定を行ない、つづいて、NaBrをさらに体重100gあたり10mg追加投与して再びMACの測定を行なった。MACの測定にはtail-clamp法を用いた。その結果、NaBrの初回投与後、血漿臭素イオン濃度は投与前値の約10倍に上昇し、これによって、3種の吸入麻酔薬すべてでおよそ10%のMACの低下が観察された。NaBrの追加投与によって、血漿臭素イオン濃度は、投与前値の約50倍に上昇したものの、これに比例したMACの低下はみられず、対照値のMACから15~20%の低下しか起こらなかった。以上より吸入麻酔薬ハロセンの代謝産物である臭素イオンには中枢神経系抑制作用があり、各種吸入麻酔薬のMACを低下させる。その作用は臭素イオン濃度が比較的低いレベルから観察されるが、MAC低下作用は必ずしも濃度依存症ではないと結論された。

---

**Key words** 吸入麻酔薬, ハロセン, 代謝, 臭素イオン, 最小肺胞内濃度

---

吸入麻酔薬のハロセンは、その総投与量の約20%が肝臓で代謝されることが知られている<sup>1)</sup>。ハロセンの主な代謝産物の一つに臭素イオンがあり、ハロセン麻酔を受けた患者では、麻酔終了後数週間にわたって血漿臭素イオン濃度の上昇が観察される<sup>2)</sup>。この臭素イオン濃度の上昇は、ハロセン麻酔を長時間にわたって受けた患者でより高度であるとされている<sup>3-5)</sup>。これは、麻酔が長時間におよぶと、麻酔中に患者の脂肪組織などにより多量のハロセンが蓄積され、これが術後長時間にわたって緩徐に代謝されるためと考えられている<sup>1)</sup>。

一方、臭素イオンには中枢神経系の抑制作用があり、催眠薬や静穏薬、抗痙攣薬などとして汎く臨床に用いられてきた<sup>6)</sup>。ハロセン麻酔後には、他の吸入麻

酔薬と比較して患者の鎮静状態がより長く続くことが多い。この機序として、ハロセン麻酔による血漿臭素イオン濃度の上昇が主因の一つであるとする研究者もいる<sup>4)</sup>。

ところで、各種の鎮静薬、鎮痛薬などのように中枢神経系の抑制作用をもつ薬剤は、その多くが各種吸入麻酔薬の最小肺胞内濃度 (minimum alveolar anesthetic concentration, MAC) を低下させることはよく知られている<sup>9-11)</sup>。一般に、麻酔前投薬として、硫酸アトロピンなどの抗コリン薬と同時に、塩酸ヒドロキシジンなどの鎮静薬が投与されるが、この目的の一つは、吸入麻酔薬のMACを低下させてその総投与量を減らすことにある<sup>12)</sup>。

以上のことから、過去数週間以内に長時間のハロセ

---

Abbreviations: MAC, minimum alveolar anesthetic concentration

ン麻酔をうけた患者や、臭素イオンを大量に含む薬剤を連用している患者においては、血漿臭素イオン濃度の上昇によって各種吸入麻酔薬の MAC が低下している可能性が考えられる。このような患者に不用意に麻酔を行うと、通常よりも深麻酔に陥る危険性も考えられる。しかし、この点について詳細に検討した報告はみあたらない。本研究では、現在臨床で常用されている吸入麻酔薬であるハロセン、エンフルレンおよびイソフルレンの MAC に及ぼす臭素イオンの影響を、ラットを用いて検討した。

### 材料および方法

#### I. 実験動物

体重 250g~350g の Sprague-Dawley 系雌性ラット 30匹を用いた。臭素イオンが、ハロセン、エンフルレンおよびイソフルレンの MAC に及ぼす影響を検討するため、各群10匹づつの3群に無作為に分けた。

#### II. 実験方法

##### 1. 臭素イオンがハロセンの MAC に及ぼす影響の検討

ラットに酸素とハロセンを吸入させて麻酔を行ない、気管切開を行った後、小動物用人工呼吸器(シナノ製作所、東京)に接続した。一回換気量は体重100gあたり1.5mlに固定し、換気回数を毎分40~60回の範囲で調節して、動脈血二酸化炭素分圧(PaCO<sub>2</sub>)が35~45mmHgとなるようにした。

左鼠径動脈にカテーテルを挿入して、観血的動脈圧を持続的にモニターするとともに、動脈血採血用ルートにあてた。また、右鼠径静脈にもカテーテルを挿入し、輸液および薬剤の投与経路とした。針電極を用いて、心電図第II誘導を監視した。観血的動脈圧測定と心電図監視には、フクダ電子製多現象モニター(フクダ電子、東京)を使用した。

終末呼気ハロセン濃度を、アコマ製麻酔ガス濃度モニター(アコマ、東京)を用いて連続的に測定、記録した。また、直腸体温計(YSI-Tele-Thermometer, Simpson Electric Co., Chicago, U.S.A.)で直腸温をモニターし、白熱ランプを使用してラットの体温が37°Cを保つようにした。

ラットの呼吸、循環動態などが安定したのち、まず対照値の MAC を測定した。次いで、臭化ナトリウム(和光純薬、大阪)を、体重100gあたり2.5mg投与し、30分以上経過してから2回目の MAC の測定をおこなった。つづいて、臭化ナトリウムをさらに体重100gあたり10mg追加投与し、再度、MAC の測定をおこなった。

#### 2. MAC の測定方法

MAC の測定は、Waizer ら<sup>13)</sup>の尾鉗搾法(tail-clamp method)によった。すなわち、終末呼気ハロセン濃度が安定した時点で、ラットの尾を止血鉗子で鉗搾し、ラットが頭部や四肢を合目的に動かした場合には反応ありと判定して吸入ハロセン濃度を上げた。止血鉗子による鉗搾に対してラットの反応がみられない場合には、吸入ハロセン濃度を下げた。ハロセン濃度を変えてから、少なくとも20分間かけて終末呼気ハロセン濃度が当該濃度に安定するのをまち、再度止血鉗子でラットの尾を鉗搾しラットの反応を判定した。この操作を数回繰り返すことにより、ラットの反応が認められた終末呼気ハロセン濃度の最高値と、ラットの反応が認められなかった終末呼気ハロセン濃度の最低値の中間値を、そのときのラットの MAC とした。MAC を正確に測定するために、吸入ハロセン濃度の変更は0.1%以内に留めた。また、MAC の測定はすべて午前10時から午後4時までの間に行った。

#### 3. その他の測定項目および測定方法

MAC 測定時に動脈血採血を行って、動脈血ガス分析と血漿ナトリウムイオン及び血漿臭素イオン濃度の測定を行った。動脈血ガス分析と血漿ナトリウムイオン濃度の測定には、Radiometer 社製動脈血ガス分析器と同社の血清電解質測定装置(Radiometer, Copenhagen, Denmark)を使用した。

血漿臭素イオン濃度の測定には、Goodwin の Bromate-Rosalinine 法<sup>14)</sup>を改良した定の方法<sup>15)</sup>により、Hitachi-Perkin-Elmer 社製吸光光度計(日立、東京)を用いて行った。すなわち、

1) 0.5ml のサンプル血漿と、4.5ml の除蛋白液を遠沈管にとり、よく混和したのち、2,000rpm で15分間遠沈して、蛋白成分を沈澱させる。

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

3) 上記溶液をドライバス上で110°C、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て臭素酸に変化する。

4) 上記溶液を室温にまで冷却する。

5) 冷却した溶液に、1.0ml の蟻酸ソーダを加えてよく振盪混和する。その後、ドライバス上で再び100°C、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、この溶液を被検液とする。

7) 0.6g の臭化カリと12g のモリブデン酸アンモ

ニウム結晶を 200ml の 7mol/l 硫酸で溶解した A 液と、120mg のロザニリンを 200ml の 2 mol/l の硫酸で溶解した B 液を作成し、使用時には A 液と B 液を等量混合して、反応液とした。

8) 2.0ml の被検液と 2.0ml の反応液を試験管にとり、よく混和する。この操作により、臭素酸はモリブデン酸アンモニウムの存在下で、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 tetra-bromosanaline を生ずる。

9) 上記溶液に 4.0ml の三級ブチルアルコールを加えて、紫色の色素を抽出し、色調の均一化を図る。

10) 1.5ml の 7mol/l 硫酸を上記溶液に加えて、色調の安定化を図る。

11) 波長 570nm 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臭素イオン濃度を決定する。

なお、薬品類は総て、和光純薬のものを使用した。

4. 臭素イオンがエンフルレンおよびイソフルレンの MAC に及ぼす影響の検討

臭素イオンがエンフルレンおよびイソフルレンの MAC に及ぼす影響について、各 10 匹づつのラットを

用い、ハロセンの場合と同様に、ハロセンのかわりにエンフルレンあるいはイソフルレンを吸入させて検討した。

#### 5. 統計学的検定

測定値はすべて平均値±標準偏差で示し、統計学的検定は、対応のある標本の t 検定により行い、 $p < 0.05$ をもって有意差ありとした。

### 成 績

#### I. 臭素イオンがハロセンの MAC に及ぼす影響

臭化ナトリウム (Natrium Bromide, NaBr) 投与による、血漿ナトリウムイオン濃度および血漿臭素イオン濃度の変化と、ハロセンの MAC の変化を表 1 に示す。血漿ナトリウムイオン濃度に有意な変化は観察されなかった。血漿臭素イオン濃度は、1 回目の NaBr 投与により投与前値の  $0.05 \pm 0.01 \text{ mEq/l}$  から  $0.63 \pm 0.11 \text{ mEq/l}$  へと上昇した。この血漿臭素イオン濃度の上昇にともなって、ハロセンの MAC は対照値の  $1.02 \pm 0.05\%$  から  $0.92 \pm 0.06\%$  へと、有意に低下した。血漿臭素イオン濃度は、2 回目の NaBr 投与後さらに  $3.10 \pm 0.16 \text{ mEq/l}$  へと上昇し、これによりハロセンの MAC はさらに  $0.86 \pm 0.07\%$  へと低下した。これは、

Table 1. Changes in halothane MAC, serum bromide and sodium concentrations after sodium bromide (NaBr) administrations

	control	after 1st NaBr	after 2nd NaBr
MAC (%)	$1.02 \pm 0.05$	$0.92 \pm 0.06^*$	$0.86 \pm 0.07^{**}$
Na (mEq/l)	$135.7 \pm 1.5$	$134.9 \pm 1.4$	$136.0 \pm 1.8$
Br (mEq/l)	$0.05 \pm 0.01$	$0.63 \pm 0.11^*$	$3.10 \pm 0.16^{**}$

Values are expressed as mean±standard deviation.

\* Significant difference from the control values ( $P < 0.05$ ) by Student's paired t-test.

\*\*Significant difference from the values after 1st NaBr administration ( $P < 0.05$ ) by Student's paired t-test.

Table 2. Changes in halothane MAC, serum bromide and sodium concentrations after sodium bromide (NaBr) administrations

	control	after 1st NaBr	after 2nd NaBr
MAC (%)	$1.95 \pm 0.06$	$1.72 \pm 0.08^*$	$1.59 \pm 0.07^{**}$
Na (mEq/l)	$136.6 \pm 2.1$	$136.1 \pm 2.0$	$136.8 \pm 2.5$
Br (mEq/l)	$0.04 \pm 0.02$	$0.65 \pm 0.07^*$	$3.14 \pm 0.05^{**}$

Values are expressed as mean±standard deviation.

\* Significant difference from the control values ( $P < 0.05$ ) by Student's paired t-test.

\*\*Significant difference from the values after 1st NaBr administration ( $P < 0.05$ ) by Student's paired t-test.

対照値や1回目のNaBr投与後のMACよりも有意に低かった。

## II. 臭素イオンがエンフルレンのMACに及ぼす影響

NaBr投与前後の、血漿ナトリウムイオン濃度および血漿臭素イオン濃度の変化と、エンフルレンのMACの変化を表2に示す。血漿ナトリウムイオン濃度には有意な変化は観察されなかった。血漿臭素イオン濃度は、1回目のNaBr投与により投与前値の $0.04 \pm 0.02 \text{mEq/l}$ から $0.65 \pm 0.07 \text{mEq/l}$ へと上昇した。これともなつて、エンフルレンのMACは対照値の $1.95 \pm 0.06\%$ から $1.72 \pm 0.08\%$ へと、有意に低下し

た。血漿臭素イオン濃度は、2回目のNaBr投与により、さらに $3.14 \pm 0.05 \text{mEq/l}$ へと上昇し、これによりエンフルレンのMACはさらに $1.59 \pm 0.07\%$ にまで低下した。これは、対照値や1回目のNaBr投与後のMACよりも有意に低い値であった。

## III. 臭素イオンがイソフルレンのMACに及ぼす影響

この実験でも、表3に示すように、NaBr投与による血漿ナトリウムイオン濃度の変化は観察されなかった。血漿臭素イオン濃度は、投与前値の $0.04 \pm 0.01 \text{mEq/l}$ から、1回目のNaBr投与によって $0.65 \pm 0.10 \text{mEq/l}$ へと上昇した。この臭素イオン濃度の上昇

Table 3. Changes in isoflurane MAC, serum bromide and sodium concentrations after sodium bromide (NaBr) administrations

	control	after 1st NaBr	after 2nd NaBr
MAC (%)	$1.18 \pm 0.08$	$1.01 \pm 0.10^*$	$0.93 \pm 0.10^{**}$
Na (mEq/l)	$137.8 \pm 2.9$	$135.7 \pm 1.5$	$135.0 \pm 2.7$
Br (mEq/l)	$0.04 \pm 0.01$	$0.65 \pm 0.10^*$	$3.06 \pm 0.16^{**}$

Values are expressed as mean  $\pm$  standard deviation.

\* Significant difference from the control values ( $P < 0.05$ ) by Student's paired t-test.

\*\* Significant difference from the values after 1st NaBr administration ( $P < 0.05$ ) by Student's paired t-test.

Table 4. Mean blood pressure (mBP), heart rate (HR), arterial pH and oxygen tensions ( $\text{PaO}_2$ ) at the time the MAC of halothane were determined

	control	after 1st NaBr	after 2nd NaBr
mBP (mmHg)	$109 \pm 17$	$114 \pm 23$	$85 \pm 21$
HR (bpm)	$326 \pm 9$	$330 \pm 6$	$330 \pm 8$
pH	$7.43 \pm 0.06$	$7.40 \pm 0.05$	$7.41 \pm 0.07$
$\text{PaO}_2$ (mmHg)	$460 \pm 87$	$476 \pm 64$	$474 \pm 78$

Values are expressed as mean  $\pm$  standard deviation. No significant differences were found in these parameters during the study.

Table 5. Mean blood pressure (mBP), heart rate (HR), arterial pH and oxygen tensions ( $\text{PaO}_2$ ) at the time the MAC of enflurane were determined

	control	after 1st NaBr	after 2nd NaBr
mBP (mmHg)	$92 \pm 15$	$104 \pm 32$	$97 \pm 22$
HR (bpm)	$331 \pm 16$	$333 \pm 14$	$338 \pm 8$
pH	$7.47 \pm 0.06$	$7.45 \pm 0.07$	$7.44 \pm 0.06$
$\text{PaO}_2$ (mmHg)	$507 \pm 94$	$527 \pm 70$	$499 \pm 61$

Values are expressed as mean  $\pm$  standard deviation. No significant differences were found in these parameters during the study.

により、イソフルレンの MAC は対照値の  $1.18 \pm 0.08\%$  から  $1.01 \pm 0.10\%$  へと、有意に低下した。2 回目の NaBr 投与により、血漿臭素イオン濃度は  $3.06 \pm 0.16 \text{mEq/l}$  にまで上昇し、イソフルレンの MAC はさらに  $0.93 \pm 0.10\%$  まで低下した。これは、対照値や 1 回目の NaBr 投与後の値よりも有意に低値であった。

なお、MAC 測定時の、平均血圧、心拍数、動脈血 pH および動脈血酸素分圧 ( $\text{PaO}_2$ ) を表 4～6 に示す。実験を通じて、これらのパラメーターには、特に有意な変化がみられなかった。

### 考 察

MAC は、1965年に Eger ら<sup>16)</sup>の提唱した概念である。すなわち、ヒトにおいては皮膚切開、動物においては尾の止血鉗子による箝搾などの侵害刺激を加えた時に、これらの侵害刺激に対し合目的な体動で反応する。これを、50%のヒトあるいは動物で抑制し得る吸入麻酔薬の肺胞内濃度と定義されている。肺胞内濃度は、それと平衡状態にあると考えられる脳内濃度を反映する。従って、MAC とは、吸入という特殊な方法で投与される吸入麻酔薬が、標的器官で作用 (麻酔効果) をもたらすのに必要とされる最小投与量 (麻酔薬の吸入濃度) なのである。この概念の導入によって、それまでは困難であった各種吸入麻酔薬の麻酔作用の強さの比較が可能になった。また、実地臨床上でも、患者に吸入麻酔薬を投与する際、吸入至適濃度決定のための有用な目安となり、MAC の考え方は急速に普及した。

その後の研究により、MAC は、患者側の様々の要因によって影響を受けることが明らかになった。現在広く認められている要因のうち、MAC を上昇させるものとしては、高体温、高ナトリウム血症、三環系抗うつ剤の投与、コカイン、アンフェタミン等の覚醒剤の常用、アルコール中毒などがある<sup>17)</sup>。逆に MAC を低下させる要因としては、低体温、低ナトリウム血

症、妊娠、極端な低血圧および低酸素血症、各種鎮静薬の投与などがあげられる<sup>17)</sup>。

一方、臭素イオンはハロセンの主な代謝産物の一つである。ハロセン麻酔後、長期間にわたる血漿臭素イオン濃度の上昇が観察されており、 $2.25 \text{mEq/l}$  にまで上昇した例も報告されている<sup>9)</sup>。ハロセンは、麻酔中にはあまり代謝をうけない。そのため、血漿臭素イオン濃度は麻酔中はほとんど上昇せず、麻酔終了と同時に上昇し始め、術後 2～3 日目に最高濃度に達するとされている<sup>20-21)</sup>。最高濃度は、ハロセンの吸入濃度および麻酔時間と良く相関することが知られている<sup>17)</sup>。吸入麻酔薬の吸入濃度を MAC で表し、これに麻酔時間を乗じた値を最小肺胞内濃度・時間積 (MAC-hour) と呼び、各種吸入麻酔薬の総投与量を示す指標として汎く用いられている。ハロセン麻酔後の最高血漿臭素イオン濃度は、この最小肺胞内濃度・時間積にほぼ比例することが明らかにされている<sup>20,21)</sup>。1 最小肺胞内濃度・時間積あたりのハロセン麻酔により血漿臭素イオン濃度がどれだけ上昇するかは、報告者により多少の幅がみられるが、Meldgaard ら<sup>9)</sup>は、 $0.4 \text{mEq/l}$  としている。

臭素イオンは、それ自体が強い中枢神経系の抑制作用をもち、鎮静薬や抗痙攣薬などとして汎く用いられてきた。しかし、血漿臭素イオン濃度が  $6 \text{mEq/l}$  をこえると、易疲労感、幻覚、構語障害、運動失調、筋力低下、腱反射の消失など、様々な中枢神経系症状を呈し、重症者では昏睡にまでいたるとされており、いわゆる臭素中毒症が問題となる<sup>78)</sup>。我々も、1錠あたり  $0.45 \text{mEq}$  という大量の臭素イオンを含むセデス A<sup>R</sup>錠を、鎮痛目的に多量常用し、臭素中毒をきたした 2 例を経験している<sup>19,20)</sup>。ハロセン麻酔後に観察される血漿臭素イオン濃度の上昇は、臭素中毒を引き起こすとされる濃度までにはいたらないものの、ハロセン麻酔後数日間にわたって、鎮静や脳波の徐波化がみられたという報告もある<sup>21)</sup>。ハロセンの体内残留もその一

Table 6. Mean blood pressure (mBP), heart rate (HR), arterial pH and oxygen tensions ( $\text{PaO}_2$ ) at the time the MAC of isoflurane were determined

	control	after 1st NaBr	after 2nd NaBr
mBP (mmHg)	$101 \pm 12$	$102 \pm 16$	$96 \pm 14$
HR (bpm)	$329 \pm 16$	$334 \pm 16$	$333 \pm 9$
pH	$7.43 \pm 0.05$	$7.43 \pm 0.03$	$7.41 \pm 0.06$
$\text{PaO}_2$ (mmHg)	$540 \pm 93$	$530 \pm 92$	$509 \pm 119$

Values are expressed as mean  $\pm$  standard deviation. No significant differences were found in these parameters during the study.

因と考えられるが、Johnstone ら<sup>21)</sup>はハロセンの代謝による血漿臭素イオン濃度の上昇がこの原因であるとしている。

さて、先にも述べたように、各種鎮静薬の前投与によって吸入麻酔薬の MAC が低下すること、ハロセンの主たる代謝産物である臭素イオンが強力な鎮静作用をもつことを考えあわせると、吸入麻酔薬の効果が、その代謝産物によって増強され、MAC が低下するという可能性が考えられる。この点を明らかにすることを目的として行った今回の実験では、血漿臭素イオン濃度の上昇により、ハロセン、エンフルレンおよびイソフルレンの MAC はすべて有意に低下することが確かめられた。しかし、臭素イオン濃度が0.6mEq/l前後から3.0mEq/l前後へと約5倍に上昇しても、これに比例した MAC の低下は観察されなかった。塩酸モルヒネやメペリジン、量依存性に吸入麻酔薬の MAC を低下させるが、ペンタゾシンでは投与量を増しても、MAC 低下作用には上限があるという報告もある<sup>22)</sup>。このことから、臭素イオンは、比較的低濃度から吸入麻酔薬の MAC を低下させる作用を有するものの、この作用には、ペンタゾシン同様ある程度の上限がある、つまり天井効果が存在することを示唆するものと考えられる。この天井効果については、血漿臭素イオン濃度をさらに変化させて MAC の測定を行うなど、さらに詳細な検討を要する。

MAC は生体側の種々の要因によって影響を受けることが知られている。従って、検討すべき因子以外の影響は、すべての実験動物の間で揃えることが大切である。本研究では体温、血圧、動脈血二酸化炭素および酸素分圧など<sup>23)</sup>は、実験経過を通してすべて正常範囲内に保つようにした。また、臭素イオンは NaBr として投与したが、ナトリウム負荷による高ナトリウム血症がおこると、これによって MAC が上昇する可能性がある<sup>24)</sup>。本研究では、NaBr 投与の前で血漿ナトリウムイオン濃度の有意な変化は認められなかった。これにより、本研究での MAC 測定時には、ナトリウムイオンの影響は無視してよいと考えられる。さらに、MAC には極わずかではあるが日内変動があることが知られている。ラットにおいては、昼間より夜間の方が MAC が高いとされている<sup>25)</sup>。この点を考慮して、本研究では日内変動の影響を避け、MAC の測定はすべて午前10時から午後4時までの間に行った。

本研究での血漿臭素イオン濃度は、0.6mEq/l または3.0mEq/l 前後であり、この濃度でハロセン、エンフルレンおよびイソフルレンの最小肺胞内濃度は10から20%低下した。このレベルの血漿臭素イオン濃度

は、数時間のハロセン麻酔後に充分観察される範囲内の濃度である。矢尾ら<sup>26)</sup>は、平均2.63最小肺胞内濃度・時間積のハロセン麻酔を受けた患者10人で、麻酔後の血漿臭素イオン濃度を経時的に測定している。血漿臭素イオン濃度は術後2日目に最高値に達し、その平均は1.21mEq/lであったと報告している。このことから、ヒトにおいても、ハロセン麻酔後に血漿臭素イオン濃度の上昇により、各種吸入麻酔薬の MAC が低下している可能性があり、十分な注意が必要であろう。

また、ヒトでの血中臭素イオンの半減期は12~14日と非常に長いとされている<sup>26)</sup>。定<sup>27)</sup>は、臭素イオンの半減期が長いために、短期間に反復してハロセン麻酔を施行すれば臭素イオンの蓄積がおこり、臭素中毒をも引き起こす危険性があることを示唆した。我々は、ラットに1回あたり1.5最小肺胞内濃度・時間積のハロセン麻酔を4日間隔で計5回行い、ハロセン麻酔の反復によって臭素イオンの蓄積がおこることを報告した<sup>27)</sup>。すなわち、ハロセン麻酔回数増加に伴って血漿臭素イオン濃度のほぼ直線的な増加が観察され、その増加率は1回のハロセン麻酔につき約0.06mEq/lであった。このことから、血漿臭素イオン濃度の上昇による吸入麻酔薬の MAC の低下について、短期間にハロセンの反復麻酔を施行された患者では特に注意を要すると考えられる。

ハロセンは肝の薬物代謝酵素であるチトクローム P-450 によって代謝される。この酵素はポリ塩化ビフェニール、フェノバルビタール、エタノールなど各種の薬剤による誘導をうけることが知られている<sup>28,29)</sup>。我々は、フェノバルビタールで前処置をしたラットにハロセン麻酔を行うと、麻酔後の血漿臭素イオン濃度の上昇は前処置を行わないラットの約2倍におよぶことを報告した<sup>27)</sup>。これは、肝の酵素誘導を起こす薬剤を常用している患者にハロセン麻酔を施行すると、より大量のハロセンが代謝され、術後血漿臭素イオン濃度の上昇が特に大きいことを意味する。従って、このような患者では、たとえ1回のハロセン麻酔後においても、吸入麻酔薬の MAC が低下する可能性が高く、注意を要する。

また、臭素イオンを大量に含む薬剤を常用している患者においても、吸入麻酔薬の MAC が低下している可能性が考えられる。臭素イオンを大量に含む薬剤としては、鎮痛薬として市販されていたセデス A<sup>®</sup>錠が既に販売中止となっている現在では、1g あたりに4.5 mEq の臭素イオンを含有するブロムワレリル尿素(プロバリン<sup>®</sup>) があげられるが、このような症例にも

MAC 低下の可能性があるものと思われる。

### 結 論

Sprague-Dawley 系ラット30匹を用い、ハロセンの主たる代謝産物である臭素イオンが、ハロセン、エンフルレンおよびイソフルレンの3種類の吸入麻酔薬のMACに及ぼす影響を検討し、次の結論を得た。

1. 血漿臭素イオン濃度が0.6mEq/l程度に上昇すると、ハロセン、エンフルレンおよびイソフルレンのMACは、それぞれ、対照値のMACに比べて、10%、12%および14%低下した。

2. 血漿臭素イオン濃度が3.0mEq/l程度まで上昇すると、MACはさらに低下したものの、その低下の程度は、対照値のMACに対し、ハロセン16%、エンフルレン18%およびイソフルレン21%であり、臭素イオン上昇の程度に比較して量依存的ではなかった。

3. 以上より、ハロセンの反復麻酔後など、血漿臭素イオン濃度の上昇が予想される患者においては、吸入麻酔薬のMACが低下している可能性があり、麻酔薬の吸入濃度を減らすなどの対策が必要と考えられる。

### 謝 辞

稿を終えるにあたり、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜った恩師村上誠一教授に深甚なる謝意を表します。また、直接御指導いただいた故定常雄先生に心から感謝致します。

### 文 献

- 1) 定 常雄: ハロセンの代謝. 麻酔と蘇生, 17, 81-91 (1981).
- 2) Rehder, K. F., Alter, H., Hessler, O. & Stier, A.: Halothane biotransformation in man: a quantitative study. *Anesthesiology*, 28, 711-715 (1967).
- 3) Johnstone, R. E., Kennell, E. M., Behar, M. G., Brummund, W., Ebersole, R. C. & Shaw, L. M.: Increased serum bromide concentration after halothane anesthesia in man. *Anesthesiology*, 42, 598-601 (1975).
- 4) Tinker, J. H., Gandolfi, A. J. & Van Dyke, R. A.: Elevation of plasma bromide levels in patients following halothane anesthesia: Time correlation with total halothane dosage. *Anesthesiology*, 44, 194-196 (1976).
- 5) Meldgaard, O. T. & Gold, G. E.: Serum bromide after general anesthesia with halothane. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 23, 513-518 (1979).
- 6) Atallash, M. M. & Geddes, I. C.: Metabolism of halothane during and after anesthesia in man. *Br. J. Anaesth.*, 45, 464-469 (1973).
- 7) Perkins, H. A.: Bromide intoxication. *Arch. Intern. Med.*, 85, 783-794 (1950).
- 8) Trump, D. L. & Hochberg, M. C.: Bromide intoxication. *Johns Hopkins Med. J.*, 138, 119-123 (1976).
- 9) Tsunoda, Y., Hattori, Y., Takatsuka, E., Suwa, T., Hori, T. & Ikezono, E.: Effects of hydroxyzine, diazepam, and pentazocine on halothane minimum alveolar anesthetic concentration. *Anesth. Analg.*, 52, 390-394 (1973).
- 10) Greiner, A. S. & Larach, D. R.: The effect of benzodiazepine receptor antagonism by flumazenil on the MAC of halothane in the rat. *Anesthesiology*, 70, 644-648 (1989).
- 11) Thompson, S. W., Moscicki, J. C. & Difazio, C. A.: The anesthetic contribution of magnesium sulfate and ritodrine hydrochloride in rats. *Anesth. Analg.*, 67, 31-34 (1988).
- 12) Stoelting, R. K.: Psychological preparation and preoperative medication. *In* R. D. Miller (ed.), *Anesthesia*, 2nd ed., p381-397, Churchill Livingstone, New York, 1981.
- 13) Waizer, P. R., Baez, D. & Orkin, L. R.: A method for determining minimum alveolar concentration of anesthetic in the rat. *Anesthesiology*, 39, 394-397 (1973).
- 14) Goodwin, J. F.: Colorimetric measurement of serum bromide with bromate-rosalinine method. *Clin. Chem.*, 17, 544 (1971).
- 15) 定 常雄: 血漿中臭素イオン濃度の測定法. 麻酔, 30, 351-355 (1981).
- 16) Eger, E. I., Saidman, L. J. & Brandstater, B.: Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard anesthetic potency. *Anesthesiology*, 26, 756-763 (1965).
- 17) Quasha, A. L., Eger, E. I. & Tinker, J. H.: Determination and applications of MAC. *Anesthesiology*, 53, 315-334 (1980).
- 18) Duvaldestin, P., Mazze, R. I., Nivoche, Y. & Desmots, J. M.: Can the extent of halothane debromination be predicted preoperatively. *Anesth. Analg.*, 58, 470-474 (1979).



- 19) 定 常雄, 小川 純, 小林宏充, 遠山芳子: セデス A<sup>®</sup>による臭素中毒の2例. 麻酔と蘇生, 21, 11-15 (1986).
- 20) Yamamoto, K., Kobayashi, H., Kobayashi, T. & Murakami, S.: False hyperchloremia in bromism. *J. Anesth.*, 5, 88-91 (1991).
- 21) Burchiel, K. J., Stockard, J. J., Calverley, R. K., Smith, N. T., Scholl, m. L. & Mazze, R. I.: Electroencephalographic abnormalities following halothane anesthesia. *Anesth. Analg.*, 57, 244-251 (1978).
- 22) Hoffmann, J. C. & DiFazio, C. A.: The anesthetic-sparing effect of pentazocine, meperizine, and morphine. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 186, 261-268 (1970).
- 23) Tanifuji, Y. & Eger, E. I.: Brain sodium, potassium, and osmolarity: Effect on anesthetic requirement. *Anesth. Analg.*, 57, 404-410 (1978).
- 24) Munson, E. S., martucci, R. W. & Smith, R. E.: Circadian variations in anesthetic requirement and toxicity in rats. *Anesthesiology*, 32, 507-514 (1970).
- 25) 矢尾光憲, 本田謙一, 長尾博文, 小谷直樹, 松木明知, 尾山 力: ハロセン麻酔および手術侵襲時の血漿臭素イオン濃度の変動. 麻酔, 32, 976-979 (1983).
- 26) Soremark, R.: The biological half-life of bromide ions in human blood. *Acta Physiol. Scand.*, 50, 119-123 (1960).
- 27) 小林宏充, 定 常雄, 林 仙養: ハロセン麻酔の反復による血漿中臭素イオンの蓄積について. 麻酔と蘇生, 20, 1-4 (1985).
- 28) McLain, G. E., Sipes, I. G. & Brown, B. R.: An animal model of halothane hepatotoxicity. *Anesthesiology*, 51, 321-326 (1979).
- 29) Van Dyke, R. A.: Enflurane, isoflurane and methoxyflurane metabolism in rat hepatic microsomes from ethanol treated animals. *Anesthesiology*, 58, 221-224 (1983).

**The Effects of Bromide on the Anesthetic Requirements for Halothane, Enflurane and Isoflurane in Rats** Hiromitsu Kobayashi, Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. *Juzen Med Soc.*, 100, 981—988 (1991)

**Key words** inhalational anesthetics, halothane, metabolism, bromide ion, minimum alveolar anesthetic concentration

#### Abstract

Bromide is one of the major metabolites of halothane. Elevated plasma bromide levels persist for 2 to 3 weeks following halothane anesthesia. Bromide is a psychoactive pharmacologic agent which has sedative and hypnotic effects. As many sedative and hypnotic drugs are known to reduce the minimum alveolar anesthetic concentration (MAC) for inhalational anesthetics, the effects of bromide on the MAC for halothane, enflurane and isoflurane were studied in rats. Thirty rats were randomly divided into three groups and they were anesthetized with one of the three anesthetics in oxygen. After control MAC determination, sodium bromide (NaBr) was administered in divided doses and MAC was determined after each NaBr administration. The tail-clamp technique was utilized to determine the MAC. NaBr in doses of 0.25 mg · Kg<sup>-1</sup> and 1 mg · Kg<sup>-1</sup> resulted in the increase of plasma bromide concentration ten to fifty-fold, and the MAC for the three anesthetics decreased 10% to 20% compared with the control value. These results suggest a significant decrease in the requirement for inhalational anesthetics in patients whose plasma bromide concentration is elevated following repeated halothane anesthesia.