

学位論文題名

Sevoflurane Anesthesia for Coronary Artery Bypass Graft Surgery Does Not Aggravate Renal Tubular Function in Patients with Preexisting Renal Dysfunction

(セボフルラン麻酔は腎機能低下患者の冠動脈血行再建術時に
尿細管機能を悪化させない)

学位論文内容の要旨

セボフルランは代謝産物として無機フッ素を産生するため腎尿細管を障害する可能性がある。本研究では冠動脈血行再建術(CABG)を受ける患者においてセボフルランの腎毒性を検討した。対象はインフォームドコンセントを得られた待機的冠動脈血行再建術を受ける62名のクレアチニンクリアランス(Ccr) $55\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 以上の患者(正常腎機能群)と24名の Ccr $55\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 未満の患者(低腎機能群)とした。麻酔の維持はフェンタニル $20\mu\text{g}$ とセボフルランまたはイソフルランで行った。これらの吸入麻酔薬を正常腎機能群は4つのグループに分け、セボフルランとイソフルラン各々0.5MACと1.0MAC, 低腎機能群は2つのグループに分け、セボフルランとイソフルラン0.5MACをそれぞれ投与した。人工心肺使用中は人工肺に同濃度の吸入麻酔薬を通気して麻酔を維持した。測定は術前、術中(大動脈カニューレション・大動脈遮断・大動脈遮断30分後・大動脈遮断60分後・大動脈遮断解除・大動脈遮断解除45分後・手術終了時)、術後1日目、および術後3日目に、血中無機フッ素、尿中無機フッ素、血中尿素窒素、血中クレアチニン、血中 β_2 マイクログロブリン、尿中 β_2 マイクログロブリン、およびN-アセチル- β -グルコシダーゼを測定した。統計学的処理はone-way ANOVAとTukey's HSDで行い、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。患者の背景因子、手術内容はグループ間で差はなかった。各麻酔法は十分な麻酔深度に達していた。血中無機フッ素はセボフルラン麻酔でイソフルラン麻酔よりも有意に高かった。血中無機フッ素の最高値は正常腎機能群で $24.2\mu\text{M}$ 、低腎機能群で $48.4\mu\text{M}$ であった。血中尿素窒素、血中クレアチニン、血中 β_2 マイクログロブリン、尿中 β_2 マイクログロブリン、およびN-アセチル- β -グルコシダーゼは各グループ間で差がなかった。血中尿素窒素と血中クレアチニンは腎機能の指標に、血中 β_2 マイクログロブリン、尿中 β_2 マイクログロブリン、およびN-アセチル- β -グルコシダーゼは腎尿細管障害の指標になる。血中無機フッ素は報告されている腎機能障害を起こす可能性のある値の $50\mu\text{M}$ 以下であり、同時に腎機能や腎尿細管障害の指標に異常が見られないことから、腎機能が正常な患者はもちろん、低腎機能の患者においてもセボフルラン0.5MACによる麻酔は腎機能を悪化させることはないと考えられた。セボフルランは調節性に富み、催不整脈性が低く、心機能の抑制性が低く、覚醒が早いことから心臓麻酔に有用な吸入麻酔薬であり、本研究

で腎毒性に対する臨床上的安全性が確認できたことは、腎機能障害を有する患者に対する心臓血管外科麻酔の向上に有益な結果を提供する。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 劔 物 修
副 査 教 授 安 田 慶 秀
副 査 教 授 丸 藤 哲

学 位 論 文 題 名

Sevoflurane Anesthesia for Coronary Artery Bypass Graft Surgery Does Not Aggravate Renal Tubular Function in Patients with Preexisting Renal Dysfunction

(セボフルラン麻酔は腎機能低下患者の冠動脈血行再建術時に尿細管機能を悪化させない)

セボフルランは調節性に富み、催不整脈性が低く、心機能抑制性が低く、覚醒が速いことから心臓麻酔にも有用な吸入麻酔薬である。しかし、セボフルランは代謝により無機フッ素を産生するため腎機能を障害する可能性がある。そこで、冠動脈血行再建術を受ける患者でセボフルランの腎毒性を検討した。

インフォームドコンセントを得られた待機的に人工心肺装置を用いて冠動脈血行再建術を受ける患者を対象とし、術前クレアチンクリアランス 55mL/min 未満を腎機能低下群として 0.5MAC のセボフルランまたはイソフルランで、55mL/min 以上を正常腎機能群として 0.5MAC あるいは 1.0MAC のセボフルランまたはイソフルランで麻酔を維持した。人工心肺中も同じ吸入麻酔薬を同濃度で人工肺に通気して麻酔を維持した。血中ならびに尿中無機フッ素を人工心肺開始前、大動脈遮断時、遮断 30 分と 60 分後、大動脈遮断解除と解除 45 分後、手術終了時ならびに術後 1 日目に検体を採取して測定した。また、血中尿素窒素、血中クレアチン、尿中 N-acetyl- β -glucosidase (NAG)、血中ならびに尿中 β_2 マイクログロブリンを術前、手術終了時、術後 1 日目に測定した。

血中無機フッ素の値は腎機能を障害すると報告されている 50 μ M を超えることはなかった。また、血中尿素窒素、血中クレアチニン、NAG、血中ならびに尿中 β_2 マイクログロブリンの何れも腎機能低下患者のセボフルラン麻酔群と正常腎機能患者のセボフルラン麻酔群あるいはイソフルラン麻酔群との間に有意差は見られなかった。血中無機フッ素濃度と MAC-hour の関係から無機血中フッ素濃度はセボフルランあるいはイソフルランの投与濃度よりも投与時間と関係が深いことが示唆された。セボフルランは P450 2E1 で主に代謝され肝細胞のほか尿細管上皮細胞にこの酵素が多いことが知られている。このため、尿細管上皮細胞では産生されたフッ素により ATPase などのエネルギー産生酵素が阻害さ

れネクロシスに陥ると考えられている。血中無機フッ素の値が障害を起こすとされている値よりも低かったこと、腎機能一般の指標のみならず、腎尿細管機能の特異的指標とされる NAG、血中ならびに尿中 β_2 マイクログロブリンにも腎機能低下患者のセボフルラン麻酔群と他の群との間に有意差が見られなかったことからセボフルラン 0.5MAC は腎機能低下のある患者の心臓麻酔にも安全に用いることが示された。

以上の発表に対して審査委員より質問が行われた。副査の安田慶秀教授からは人工心肺装置の使用が腎機能に与える影響について、また、虚血性心疾患患者の腎機能について質問があった。前者の質問に対して、低体温が腎機能に与える影響について説明した。後者に対しては腎系球体の降下が見られ腎機能の低下が合併することを説明した。副査の丸藤哲教授からは、セボフルラン麻酔群とイソフルラン麻酔群の術前後の腎機能の変化の割合について、また、NAGと β_2 マイクログロブリンについての今日的な意義についての質問があった。前者について、血中尿素窒素、血中クレアチニン、NAG、血中ならびに尿中 β_2 マイクログロブリンの術前値と術後ならびに術後 1 日目の値の比較で麻酔法による差がなかったことを説明した。後者について、尿細管機能に特異的な指標とみなされているが、その他の要因による影響を受けやすいことを説明した。主査の劔物修教授からは、今回の麻酔法での麻酔深度について十分であったのか、また、人工心肺使用手術に吸入麻酔薬を使用することのメリットについて質問があった。前者について脳波を用いた麻酔深度の測定で十分な麻酔深度が得られていることを説明した。後者について、人工心肺使用中の血圧管理に有用であり、術中覚醒を予防できることを説明した。聴衆からはメトキシフルランの代謝によって生じるフッ素による尿細管障害とセボフルランによる尿細管への影響の差異について質問があった。セボフルラン麻酔ではフッ素への暴露時間が短いため尿細管障害を起こさないとする知見があることを説明した。

この論文は、セボフルランが腎機能低下のみられる患者の心臓麻酔においても安全に用いる吸入麻酔薬である可能性を示すものとして高く評価され、今後さらなる知見が集積することで、より質の高い麻酔管理が可能になることが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、これまでの研究歴なども併せ申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。