

高濃度セボフルレンと各種炭酸ガス吸収剤との反応について

中 澤 正 博 宮 野 和 子
鳥 海 和 弘 谷 藤 泰 正

麻 酔
第 43 卷 第 8 号 別 刷
克 誠 堂 出 版 株 式 有 限 公 司

高濃度セボフルレンと各種炭酸ガス吸収剤との反応について

中 澤 正 博* 宮 野 和 子*
鳥 海 和 弘* 谷 藤 泰 正*

要 旨

高濃度 (5%) セボフルレンと 3 種類の炭酸ガス吸収剤ソーダライム, ソーダライム A®, パラライム® との反応性を循環式閉鎖回路 (炭酸ガス負荷下) で検討した。

その結果, 各種炭酸ガス吸収剤ともフルオロメチル 2,2-ジフルオロ-1-(トリフルオロメチル) ビニルエーテル (P 1), さらに低濃度 (2%) セボフルレンとの反応ではみられなかったフルオロメチル 2-メトキシ-2,2-ジフルオロ-1-(トリフルオロメチル) エチルエーテル (P 3), フルオロメチル 2-メトキシ-2-フルオロ-1-(トリフルオロメチル) ビニルエーテル (P 5) の 3 種の分解物の生成が認められた。とくにパラライム® 使用時に P 3, P 5 の生成が他の 2 者に比べ著しく多く認められた。

この結果は, 低濃度時のような, 二酸化炭素の吸収による充填容器内の温度上昇による反応性の違いからくるものではなく, 炭酸ガス吸収剤の化学的組成に基づく, セボフルレンとの反応性の違いを示唆しているものと思われた。

すなわち, セボフルレンともっとも反応性の強い水酸化カリウムを除いたソーダライム A® は, もっとも反応生成物が少なく, 逆に水酸化カリウムの多いパラライム® に, 生成物が多く認められた。

セボフルレンは, 従来の揮発性麻酔薬に比して血液/ガス分配係数が小さいことから導入, 覚醒が速く¹⁾, 今後, 小児外来麻酔での使用が期待される麻酔薬である。一般に揮発性吸入麻酔薬は, それ自身に毒性がないことはもちろん, 生体内で代謝されず, 炭酸ガス吸収剤と反応して有害な物

* 東京慈恵会医科大学麻酔学教室

質を作らないことが要求される。しかし, セボフルレンは炭酸ガス吸収剤であるソーダライムとの反応性が他の揮発性麻酔薬より高いとの報告²⁾³⁾がある。その反応生成物についての研究は, これまでにいくつか検討がなされ, すでに苛酷な条件下では 5 種類の物質が生成されることが報告されている⁴⁾。一方, 臨床により近い回路を用いた検討においては, 3% セボフルレンを用いた場合では, 5 種類すべての分解物は生成されないことが報告されている⁵⁾。しかし, 生成されている分解物の数とその量は, 二酸化炭素が負荷されるか否か⁴⁾, セボフルレンの濃度⁴⁾, 炭酸ガス吸収剤の種類⁶⁾, 半閉鎖回路か閉鎖回路か⁴⁾などいろいろな因子が関与している。

そこで今回は, いろいろな条件を, 分解がより促進されるように設定し, 回路内に生成される分解物の種類とその量の経時的变化を検討した。

1. 実験方法

1) 試料と試薬

ソーダライムとソーダライム A® は和光純薬工業より供与されたものを用い, パラライム® は株式会社アイカよりセボフルレンは丸石製薬より購入した。

2) 閉鎖回路におけるセボフルレンと炭酸ガス吸収剤の反応性の比較

実験は以前に試作し報告した閉鎖循環回路を用いて行った⁷⁾。この回路はハーバート型ベンチレータ (五十嵐社製), バック (2 l 容量), ガラス容器と連結チューブで構成されている。ガラス容器の入口と出口には温度計が設置されている。麻酔薬の回路内壁への非特異的吸着を防ぐために, チューブはテフロン製のものを, バックはフッ化ビ

ニール製のものを用いた。また、回路からの気体の漏出を最小限にするため、連結部分をテフロンペーストで固めた。炭酸ガス吸収剤は600 ml容量のガラス容器に約580 g ずつ充填した。セボフルレンは、臨床で使用される最大量5%を、酸素をキャリアとして回路内に流し、回路内のセボフルレン濃度を医用マススペクトロメータ (Perkin Elmer Medical Gas Analyzer) で連続的に測定し、回路内の飽和度をチェックした。回路内飽和後二酸化炭素をほぼ人間の呼気濃度5%相当の濃度で100 ml・min⁻¹で回路内に流入し実験を開始した。

循環時間は、中等度臨床麻酔を想定し、1, 2, 4時間とした。実験開始直前と各時間循環後5 ml採取してガスクロマトグラフィで分析した。さらに、反応の促進は温度により強く影響される³⁾ことが報告されているため、実験開始直前と開始後30分ごとに炭酸ガス吸収剤容器入口と出口の温度を連続的にモニターし記録した。

3) 反応分解物の測定

ガスクロマトグラフ装置は島津製作所のType 4 B-PTFを用いた。カラムはdioctyl phthalate (0.4 cm i.d. ×5 m, 60/80 mesh)を用いた。分析条件は、カラム温度を140°Cに保ち、キャリアガスとして窒素ガスを用い、流量を50 ml・min⁻¹とし、FID法により検出した。定量はインテグレータ (Shimadzu CR-6 A)を用い、ピーク面積より算出した。残存したセボフルレン分解物量は、検出されたピーク面積全体を100%とし、残存したセボフルレンと分解物量をその相対値として表わした。

分解物は、既報⁴⁾により同定されているフルオロメチル2,2-ジフルオロ-1-(トリフルオロメチル)ビニルエーテル、フルオロメチル2-メトキシ-2,2-ジフルオロ-1(ジフルオロメチル)エチルエーテル、フルオロメチル2-メトキシ-2,2-ジフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチルエーテル、フルオロメチル2-メトキシ-2-フルオロ-1-(トリフルオロメチル)ビニルエーテル、フルオロメチル2-メトキシ-2-フルオロ-1-(トリフルオロメチル)ビニルエーテルをそれぞれ、P1, P2, P3, P4, P5とした。

4) 統計処理

統計は、3者の炭酸ガス吸収剤で分散分析を行い、有意差がみられた場合に、Shuffeによる検定を行い、P<0.05を有意とした。

2. 結 果

1) 分解物の生成

(a) P1の生成 (図1)

P1は図1に示すようにソーダライム、ソーダライムA[®]およびバラライム[®]いずれの場合においても実験開始直後より生成が認められ、時間の経過とともに生成量が増加した。1時間循環後では、その量は、ソーダライムで0.266±0.004% (平均±標準偏差, n=5, 以下同様)で、ソーダライムA[®]は0.426±0.069%, バラライム[®]で0.37±0.115%とソーダライムは他の2者に比べ有意に少なかった。2時間後では、1時間後と同様、ソーダライムA[®]とバラライム[®]はソーダライムに対して有意に多かった。4時間後では、ソーダライム、ソーダライムA[®]、バラライム[®]のそれぞれで0.732±0.075%, 0.614±0.124%, 0.854±0.084%でバラライム[®]はソーダライムA[®]に対して有意に多かった。また、ソーダライムおよびバラライム[®]使用時には、P1の生成率が経時的にほぼ一定に増加するのに対して、ソーダライムA[®]ではその生成率が2時間後より横ば

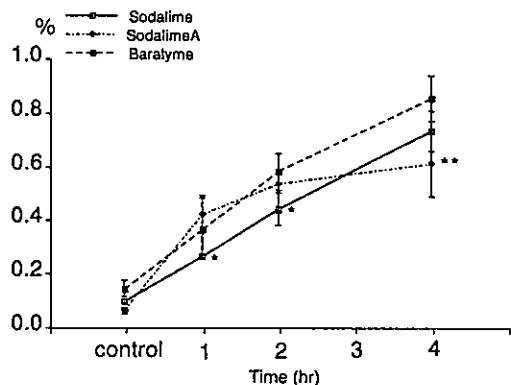


図1 麻酔回路内のP1濃度の経時変化
 おおのの量は検出されたピーク面積全体を100%とし、その相対値として表わした。それぞれ mean±SD (n=5) を示す。
 * : P<0.05 vs. Sodallime A[®] and Baralyme[®]
 ** : P<0.05 vs. Baralyme[®]

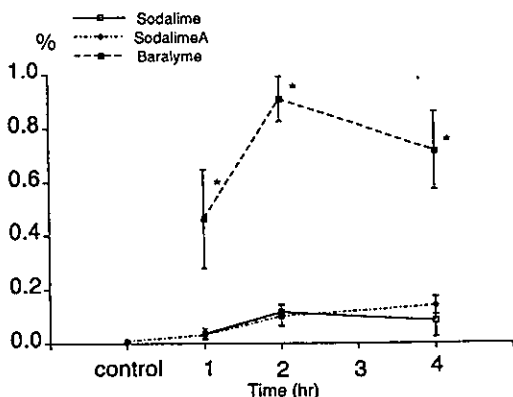


図 2 麻酔回路内の P3 濃度の経時変化

おのおのの量は検出されたピーク面積全体を 100% とし、その相対値として表わした。それぞれ mean ± SD (n=5) を示す。

* : P < 0.05 vs. sodalime and Sodalime A®

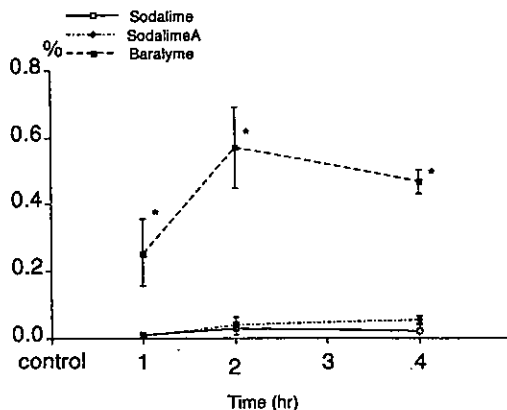


図 3 麻酔回路内の P5 濃度の経時変化

おのおのの量は検出されたピーク面積全体を 100% とし、その相対値として表わした。それぞれ mean ± SD (n=5) を示す。

* : P < 0.05 vs. sodalime and Sodalime A®

い状態を示した。

(b) P2 の生成

P2 については、各吸収剤とも、この実験での感度では他の生成物に比べ定量できるほどの値を示さなかった。

(c) P3 の生成 (図 2)

図 2 から明らかなように、各時間循環後においてもバラライム® 使用時に著明な生成を認めた。1 時間循環後では、ソーダライムで 0.027 ± 0.022%，ソーダライム A® で 0.037 ± 0.055%，バラライム® で 0.452 ± 0.183% で、バラライム® は他の 2 者に比べ有意に多かった。2 時間後、4 時間後とも 1 時間後と同様、バラライム® は他の 2 者に比べ有意に多かった。また、ソーダライムおよびバラライム® 使用時には、2 時間循環後と 4 時間循環後では生成量が減少しているのに対してソーダライム A® 使用時には生成量が増加傾向を示した。

(d) P5 の生成 (図 3)

P5 も P3 同様にバラライム® 使用時に著明な生成が認められた。1 時間循環ではソーダライムで 0.002 ± 0.005% とわずかに検出され、ソーダライム A® では検出されなかったのに対して、バラライム® では 0.248 ± 0.098% 検出され有意に多かった。2 時間後、4 時間後とも 1 時間後と同様、バラライム® は他の 2 者に比して有意に多か

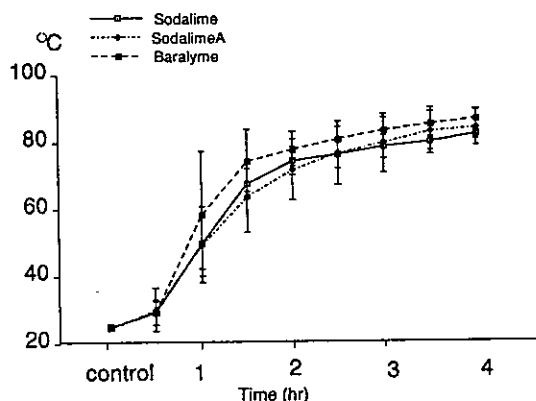


図 4 炭酸ガス吸収剤充填容器内 (出口) の温度それぞれ mean ± SD (n=5) を示す。

った。

(2) 炭酸ガス吸収剤容器の出入口付近温度の経時的変化

(a) 入口付近温度

炭酸ガス吸収剤容器の入口付近の温度は、いずれの場合においても実験開始後 30 分でピークに到達し、それ以後、時間の経過とともに徐々に低下した。しかし、3 者間で有意差はみられなかった。

(b) 出口付近温度

出口付近の温度は、実験開始直後より徐々に上昇し、ピークには達しなかった。温度の上昇は、

30分経過後あたりから90分経過後あたりまで急激に上昇し、それ以後緩やかに上昇した。しかし、入口同様3者間での有意差はみられなかった(図4)。

3. 考 察

セボフルレンと炭酸ガス吸収剤との反応については、Egerら⁹⁾のフラスコ内の実験があるが、より臨床に近い循環回路を用いた藤井ら⁴⁾、片山⁵⁾の報告もある。しかし、彼らの実験では、ゴム製のモデル肺や回路を用いていることからセボフルレンの吸着の問題が残る。そこでわれわれは、麻酔薬(セボフルレン)の回路内への非特異的吸着をできるだけ防ぐため、セボフルレンを吸着しないテフロン製チューブとフッ化ビニール製バックを用いた閉鎖回路によりセボフルレンと各種炭酸ガス吸収剤との反応性について検討してきた⁶⁾。先に2%セボフルレンを使用し、この閉鎖回路を用い今回と同様の3種炭酸ガス吸収剤とセボフルレンの反応を検討し、いずれの炭酸ガス吸収剤についても4時間までP1のみしか検出されず、その量はソーダライムA[®]がもっとも多かった。今回は同様の閉鎖回路を用い、セボフルレンの濃度を5%高濃度とし、さらに炭酸ガスを負荷し、3種類炭酸ガス吸収剤(ソーダライム、ソーダライムA[®]、バラライム[®])とセボフルレンとの反応性について経時的変動および温度変化について検討した。

分解物については、P1が先の2%セボフルレン⁷⁾での実験結果と異なり、5%セボフルレン注入後4時間での結果ではバラライム[®]がもっとも生成量が大きく、次にソーダライム、ソーダライムA[®]の生成量がもっとも少なかった。この相違については、2%セボフルレン、5%セボフルレンともソーダライムとバラライム[®]の時間的経過による生成物の変化ではほぼ同じで、またソーダライムA[®]についても2%と5%セボフルレンでの経時的傾向も同じである。しかし、3者を比べた場合にはその反応速度が異なるため、まったく違う曲線を示したと思われる。その反応速度と生成物について考えれば、P1の量では2%セボフルレン4時間での反応生成物は、5%セボフル

レンの1時間での生成物と同量と考えられる。P3、P5については、2%では痕跡程度にしか認められなかったのに比べ、5%セボフルレンでは各吸収剤とも生成物が定量でき、とくにバラライム[®]でこれらの生成物が有意に多くみられた。しかし、バラライム[®]が他の炭酸ガス吸収剤に比べP1の生成にP3、P5ほどの有意差がみられなかったのは、反応経過を考えれば、P1の生成反応は初反応で容易に進み、次にP3の生成にP1が供される⁸⁾ことを考えれば、P1の生成に有意差がなかったことは反応速度の差異によるものなのかもしれない。前回の2%セボフルレンの実験でみられたソーダライムA[®]は他の2者に比べ炭酸ガス吸収剤充填ガラス容器内・出口付近温度がもっとも高く、生成物も多かった。しかし、今回の5%セボフルレンの実験経過中では、ほとんど3者とも温度差はみられなかった。この点については、炭酸ガス吸収剤の炭酸ガス吸収による反応の温度上昇とこの温度上昇下でのセボフルレンと炭酸ガス吸収剤との反応による温度上昇がさらに温度上昇に関与したと考えられ、3者の吸収剤ではこの2つの反応温度が相殺し、温度差はみられなかったと思われる。

以上より、高濃度(5%)セボフルレンでの各種炭酸ガス吸収剤との反応では、低濃度(2%)セボフルレンでみられた温度上昇による生成物の産生より、炭酸ガス吸収剤の組成に基づくセボフルレンとの反応性の違いを表わしているものと思われる。すなわち、セボフルレンともっとも反応性の強い水酸化カリウムを除いたソーダライムA[®]はもっとも反応生成物が少なく、逆に水酸化カリウムを含んだバラライム[®]が、P3、P5が他の2者に比べ約10倍の産生がみられた。

セボフルレンにおける炭酸ガス吸収剤の安全性は、これまで出されたソーダライムA[®]がソーダライム、バラライム[®]よりもP1の生成量が多く、ソーダライムA[®]が使用にさいしもっとも注意が必要であるという報告⁶⁾は、低濃度使用時のみにいえるものと思われる。一方、今回のように5%セボフルレンのように高濃度を使用する場合には、バラライム[®]の使用には注意が必要であることが示唆された。2%以下のセボフルレンの臨

床使用では、炭酸ガス吸収剤の長時間での反応性に問題が残る。

臨床での麻酔維持濃度 (2% 以下) と高濃度 (5%) を用いた場合では、反応性の違いがみられ、反応生成物の種類、量で大きく異なった。その理由としては、低濃度では炭酸ガス吸収剤と炭酸ガスによる反応熱の違い、また高濃度では各炭酸ガス吸収剤の組成とセボフルレンとの反応による違いと思われる。

引用文献

- 1) Wade JG, Stevens WC: Isoflurane: An anesthetic for the eight? *Anesth Analg* 60: 666, 1981
- 2) Wallin RF, Regan BM, Napoli MD, et al: Sevoflurane: A new inhalational anesthetic agent. *Anesth Analg* 54: 758, 1975
- 3) Strum DP, Johnson BH, Eger EI II: Stability of sevoflurane in soda-lime. *Anesthesiology* 67: 779, 1987
- 4) 藤井宏融, 盛生倫夫, 花木千尋ほか: セボフルレンの安定性に関する研究. *麻酔と蘇生* 23: 87, 1987
- 5) 片山知子: 3 種類の二酸化炭素吸収剤によるセボフルレンの分解に関する研究. *麻酔と蘇生* 26: 353, 1990
- 6) 宮野和子, 中澤正博, 谷藤泰正ほか: セボフルレンと炭酸ガス吸収剤との反応性. *麻酔* 40: 384, 1991
- 7) 張 学 鋒, 宮野和子, 中澤正博ほか: セボフルレンと 3 種類炭酸ガス吸収剤 (ソーダライム, ソーダライム A®, バラライム®) との反応性について. *麻酔* 43: 378, 1994

(1994. 2. 14 —特掲—)

ABSTRACT

Differential Reactivities of Three Kinds of Carbon Dioxide Absorbents with High Concentration of Sevoflurane

Masahiro NAKAZAWA, Kazuko MIYANO,
Kazuhiro TORIUMI and Yasumasa TANIFUZI

*Department of Anesthesiology, The Jikei University
School of Medicine, Tokyo, 105*

The differential reactivities of three kinds of carbon dioxide absorbents, soda-lime, Soda-lime A® and Baralyme® with 5 % sevoflurane were investigated in a closed system under administration of 5 % carbon dioxide. The degradation products in the closed system were determined by gas chromatography and the temperature of the glass container which was filled with each carbon dioxide absorbent was monitored.

The degradation products, P1, P3 and P5 were produced by every carbon dioxide absorbents even after one-hour circulation. Especially P3 and P5 were produced by Baralyme® more than the others after two or four-hour circulation.

The significant differences of the temperature among glass containers were not recognized.

Previously we found that the reactivity of Soda-lime A® is the highest among the three kinds of carbon dioxide absorbents when low concentration of sevoflurane (2 or 3 %) is used.

Possible explanation for this result is that the increasing temperature of glass container filled with each carbon dioxide absorbent is different from each other, and Soda-lime A® is the highest. The reactivity was thought to depend on the temperature of glass container. However, with this high concentration of sevoflurane (5 %), Baralyme® has the highest reactivity. Baralyme® contains higher proportion of KOH which has the highest reactivity with sevoflurane than the other constituents of carbon dioxide absorbents. The reactivity of soda-lime, Soda-lime A® and Baralyme® with 5 % sevoflurane was thought to depend not on their temperature but on their chemical constitutions.

These results suggested that the using high concentration sevoflurane with Baralyme® should be reconsidered.