

無機フッ素による家兎腎障害に関する実験的研究

岡山大学医学部麻酔・蘇生学教室 (指導: 平川方久教授)

溝 渕 知 司

(平成 6 年 5 月 27 日受稿)

key words: 血清無機フッ素濃度, 腎障害, β -N-アセチルグルコサミニダーゼ (NAG), 自由水クリアランス (CH_2O), 時間的検討

緒 言

ハロゲン化吸入麻酔薬の中で明らかな腎障害を惹起するものとしてメトキシフルランが知られており, 腎障害の原因としてメトキシフルランの生体内代謝産物のうちとくに無機フッ素が関与されているといわれている¹⁾²⁾. この無機フッ素による腎障害に関し Cousins らは, 人において血清無機フッ素濃度の最高値が, $50\mu\text{M}$ を越えると腎障害発生の危険性が増すと報告している³⁾. 現在臨床使用されているハロゲン化吸入麻酔薬のセボフルランおよびエンフルランを用いた麻酔時においても血清無機フッ素濃度の上昇が認められている^{4)~11)}. しかし, セボフルラン麻酔時に, 血清無機フッ素濃度の最高値が $50\mu\text{M}$ を越えても腎障害は見られなかったとする報告もある⁷⁾⁸⁾. このことは, セボフルランは, メトキシフルランに比し脂肪溶解性が低いため吸入中止後は速やかに血中濃度が低下し, 血中無機フッ素濃度が一過性に高値を示しても, メトキシフルラン麻酔時ほどその高値が持続しないためと考えられる.

一方, セボフルランより脂肪溶解性が高いエンフルランを用いての長時間麻酔時, 血清無機フッ素濃度の最高値が $50\mu\text{M}$ 以下でも腎障害がみられたとの報告もある¹⁰⁾¹¹⁾. このことは, 腎障害の発生に血清無機フッ素濃度の持続時間が関与していることを示唆している¹²⁾.

しかし, これまで, 血清無機フッ素濃度上昇の持続時間と腎障害との関係を明らかにした報告はない. 本研究は, 家兎にフッ化ナトリウム

(NaF) の持続負荷を行い, 血清無機フッ素濃度とその持続時間が腎に及ぼす影響を検討した.

対 象 と 方 法

実験動物は, 体重約 3.0kg の雄性白色家兎を用いた. 家兎は塩酸ケタミン $50\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 筋注後, 耳介中心動脈に血圧測定および採血用カテーテルを挿入し, 対側耳介静脈に輸液用点滴路をとった. さらに, 外尿道口から 8 フレンチ膀胱カテーテルを留置した. この状態で約 1 時間経過観察し膀胱内の尿を排出後, NaF 投与前の採血および採尿を行った. 麻酔は, 上記ケタミン筋注後は実験終了時まで無麻酔とした.

前処置後の家兎は, NaF を負荷せず輸液のみを行った群を対照群 (Control 群, 以下 C 群) とし, 血清無機フッ素濃度を $50\sim 100\mu\text{M}$ に維持する群 (Low dose 群, 以下 L 群) および $200\sim 250\mu\text{M}$ に維持する群 (High dose 群, 以下 H 群) を作成するため, L 群は NaF を $50\mu\text{mol}$ 静注後, $100\sim 150\mu\text{mol}\cdot\text{時間}^{-1}$, H 群は NaF を $150\mu\text{mol}$ 静注後, $200\sim 300\mu\text{mol}\cdot\text{時間}^{-1}$ で持続静注した (各群; $n = 6$).

NaF 投与は, 24 時間とし, その間, 6 時間毎 24 時間後まで経時的に採血, 採尿を行った. 輸液は, ブドウ糖加乳酸リンゲル液を $5\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{時間}^{-1}$ で投与した.

血清無機フッ素濃度は, ラジオメーター社製 PHN 95 を用いたイオン選択性電極法で, NaF 投与開始後 5 分, 1, 6, 12, 18 および 24 時間目の時点で測定し, 血清濃度を一定に保つよう努めた. 生化学的な腎障害の指標としては近位尿細

管障害の指標として、NaF 投与後 6 時間毎の蓄尿にて、尿中 β_2 -ミクログロブリン(β_2 MG)、ロイシニアミノペプチダーゼ(LAP)、 β -N-アセチルグルコサミニダーゼ(NAG)濃度を測定した。また、糸球体濾過および水再吸収障害の指標として、24時間クレアチンクリアランス(CCr)、自由水クリアランス(CH_2O)を算出するため、24時間目の血清と24時間の蓄尿にてクレアチニンおよび浸透圧を測定した。 β_2 MGは、enzyme-immunoassay法(ベリングベル社製測定キット使用)、LAPはL-leucinenitroanilide基質法(東洋紡績社製測定試薬使用)およびNAGはMCP-NAG基質法(シオノギ社製NAGテスト使用)で測定した。

実験終了後の家兎は、24時間目の検体採取後、ケタミン麻酔下に両側腎臓を摘出、ホルマリン固定後パラフィン包埋し、H-EおよびPAS染色を施し光学顕微鏡下に組織学的検討を行った。

統計は、分散分析の後Newman-Keul法で検定を行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。結果は、平均値 $\pm$ 標準偏差で示した。

結 果

NaF 投与前の各群における血清中と尿中の無機フッ素濃度、血清尿素窒素(BUN)および血清クレアチニン(S-Cr)を表1に示す。NaF 投与前の血清・尿中の無機フッ素濃度、BUNおよびS-Crは、各群間に有意差は認められなかった。24時間のNaF 負荷中、各群とも血圧は、80~100 mmHgに保たれ、呼吸循環系に異常を示したものはなかった。

血清無機フッ素濃度のC群、L群およびH群

表1 NaF 投与前の各群における体重、血清・尿中無機フッ素濃度、血清尿素窒素および血清クレアチニン値

	Control群	Low Dose 群	High Dose 群
体重(kg)	2.9 $\pm$ 0.2	2.7 $\pm$ 0.1	2.7 $\pm$ 0.2
血清無機フッ素濃度(μ M)	2.2 $\pm$ 0.6	2.3 $\pm$ 1.1	2.0 $\pm$ 0.8
尿中無機フッ素濃度(μ M)	64.0 $\pm$ 28.0	83.0 $\pm$ 47.8	70.8 $\pm$ 26.9
血清尿素窒素($mg \cdot dl^{-1}$)	15.2 $\pm$ 4.4	15.2 $\pm$ 4.3	15.0 $\pm$ 4.0
血清クレアチニン($mg \cdot dl^{-1}$)	0.8 $\pm$ 0.2	0.9 $\pm$ 0.2	0.9 $\pm$ 0.2

Control, Low dose および High dose 群の各群の設定条件は本文を参照されたい。各群とも $n = 6$ 。数値は平均値 $\pm$ 標準偏差を示す。すべての項目において各群間に有意差は認められなかった。

での24時間の推移を図1に示す。血清無機フッ素濃度は、C群が $1.9 \pm 0.8 \mu$ M、L群が $62.4 \pm 20.4 \mu$ M、H群が $237.7 \pm 83.5 \mu$ Mで経過した。

C群、L群およびH群の24時間尿量を図2に示す。24時間尿量は、C群が 262.2 ± 40.9 ml、L群が 322.3 ± 71.0 mlに対し、H群では 406.3 ± 47.8

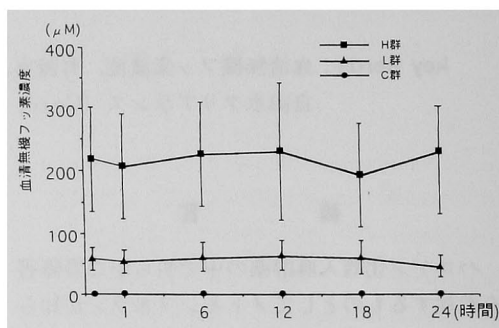


図1 血清無機フッ素濃度の推移

NaF 投与後 5 分、1、6、12、18 および 24 時間の時点で測定した血清無機フッ素濃度である。血清無機フッ素濃度は、C群が $1.9 \pm 0.8 \mu$ M、L群が $62.4 \pm 20.4 \mu$ M、H群が $237.7 \pm 83.5 \mu$ Mで推移した。

各群とも例数は $n = 6$ 。数値は平均値 $\pm$ 標準偏差を示す。C群は Control 群、L群は Low dose 群、H群は High dose 群を示す。

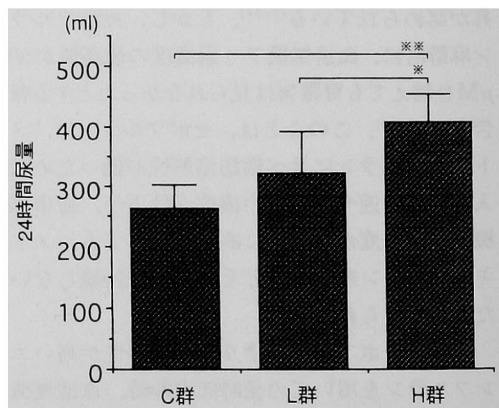


図2 24時間尿量

24時間尿量は、C群とL群に対しH群で有意に増加した。C群とL群の間に有意差はなかった。

各群とも例数は $n = 6$ 。数値は平均値 $\pm$ 標準偏差を示す。C群は Control 群、L群は Low dose 群、H群は High dose 群を示す。
* ; $p < 0.05$, ** ; $p < 0.01$ を示す。

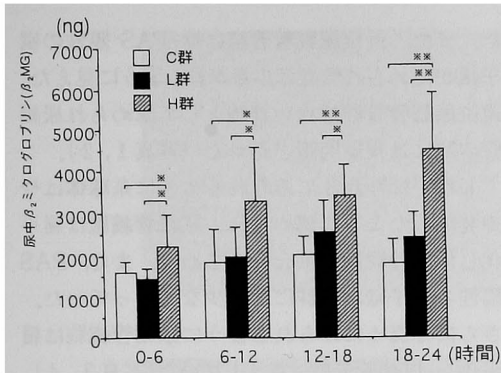


図3 尿中 β_2 ミクログロブリン (β_2 MG) の推移
尿中 β_2 MGは、C群とL群に対しH群で0～6時間の時点より有意な増加を認め、以降24時間目まで同様であった。C群とL群の間には全経過を通じ有意差は認められなかった。
例数は各群ともn=6。数値は平均値+標準偏差を示す。C群は Control 群, L群は Low dose 群, H群は High dose 群を示す。
*: p<0.05, **: p<0.01を示す。

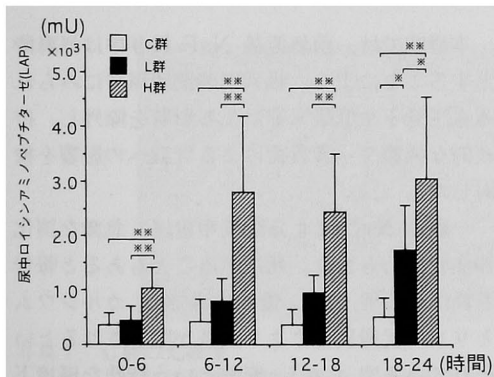


図4 尿中ロイシンアミノペプチダーゼ (LAP) の推移
尿中 LAP は、C群とL群に対しH群では0～6時間、C群に対しL群では18～24時間の時点より有意な増加を認めた。
例数は各群ともn=6。数値は平均値+標準偏差を示す。C群は Control 群, L群は Low dose 群, H群は High dose 群を示す。
*: p<0.05, **: p<0.01を示す。

mlと有意に多かった。

近位尿細管障害の指標とされる尿中 β_2 MG, LAP, NAG の NaF 投与後6時間毎の排泄量を図3～5に示す。尿中 β_2 MGは、0～6時間の時点よりC群とL群に対しH群で有意に増加 (C群: 1602±250ng, L群: 1427±265ng, H群: 2203±761ng) し、以降24時間目まで有意な

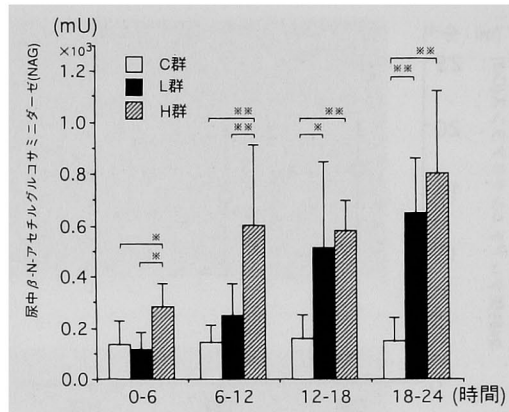


図5 尿中 β -N-アセチルグルコサミニダーゼ (NAG) の推移
尿中 NAG は、C群とL群に対しH群では0～6時間、C群に対しL群では12～18時間の時点より有意な増加を認めた。L群とH群では12～18時間の時点より有意差がなくなった。

例数は各群ともn=6。数値は平均値+標準偏差を示す。C群は Control 群, L群は Low dose 群, H群は High dose 群を示す。
*: p<0.05, **: p<0.01を示す。

増加を認めた。C群とL群の間には全経過を通じ、有意差はなかった (図3)。

尿中 LAP 排泄量は、C群とL群に対しH群で0～6時間 (C群: 345±246mU, L群: 435±280mU, H群: 1023±399mU) より、C群に対してL群で18～24時間 (C群: 398±350mU, L群: 1745±833mU) の時点より有意に増加した (図4)。

尿中 NAG 排泄量は、C群とL群に対しH群で0～6時間 (C群: 134±94mU, L群: 114±68mU, H群: 281±97mU), C群に対してL群で12～18時間 (C群: 143±72mU, L群: 514±337mU) の時点より有意に増加した (図5)。L群とH群では12～18時間の時点より有意差がなくなった。

24時間 CCr を図6に示す。24時間 CCr は、C群が16.5±4.5ml・分⁻¹, L群が14.4±5.3ml・分⁻¹, H群が11.7±4.6ml・分⁻¹の順に低下傾向を示したが、各群間に有意差はなかった。

24時間でのCH₂Oを図7に示す。CH₂Oは、NaF 負荷に伴い正の値を示し、C群とH群の間で有意な差を認めた。C群とL群, L群とH群の間

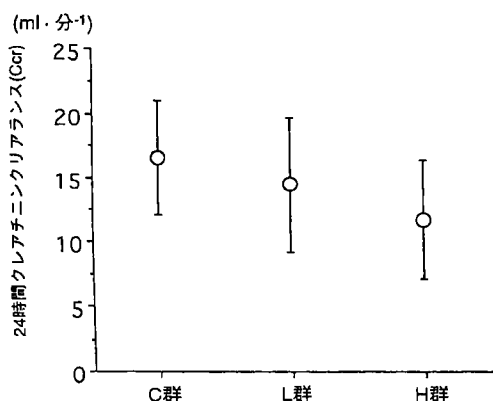


図6 24時間クレアチニンクリアランス (Ccr)
24時間 Ccr は、C群とL群およびH群の群間に有意差は認められなかった。
各群とも例数は $n = 6$ 。数値は平均値 + 標準偏差を示す。C群は Control 群、L群は Low dose 群、H群は High dose 群を示す。

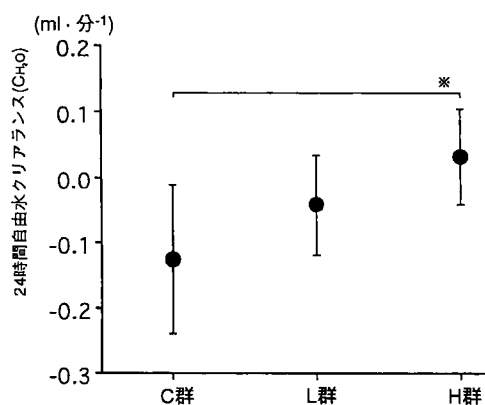


図7 24時間自由水クリアランス (CH_2O)
24時間 CH_2O は、C群とH群の間で有意差は認められたがC群とL群、L群とH群の間に有意差は認めなかった。
各群とも例数は $n = 6$ 。数値は平均値 + 標準偏差を示す。C群は Control 群、L群は Low dose 群、H群は High dose 群を示す。
* ; $p < 0.05$ を示す。

には有意差はなかった (C群: $-0.12 \pm 0.10 \text{ ml} \cdot \text{分}^{-1}$, L群: $-0.04 \pm 0.07 \text{ ml} \cdot \text{分}^{-1}$, H群: $0.03 \pm 0.08 \text{ ml} \cdot \text{分}^{-1}$)。

NaF 負荷24時間後の組織像を写真1~6に示す。NaF を負荷せず輸液のみを行ったC群は写真1, 2にみられるように、糸球体係蹄は鮮明で近位および遠位尿細管はふっくらと丸味があっ

た。また、近位尿細管管腔には PAS 陽性の刷子縁が認められ管腔はふさがれたように見えた。遠位尿細管管腔は狭い管腔として認められ尿細管の間には狭い間隙を認めた (写真1, 2)。

L群では写真3にみられるように糸球体はやや萎縮したように認められ、尿管細胞は扁平化し尿管管腔は拡大しはじめた。また、PAS 陽性の刷子縁はC群に比し少なくなっていた。さらに写真4にみられるように尿管細胞は扁平化し、尿管管腔は拡大していた (写真3, 4)。

H群では写真5にみられるように糸球体係蹄は粗雑になり近位尿細管管腔は PAS 陰性となった。尿管細胞は扁平化し尿管管腔は拡大するとともに尿管間腔もいっそう拡大してみられた。また、核の膨化および核小体が鮮明に見られた (写真5, 6)。

考 察

本研究では、前処置後 NaF 投与中は無麻酔とすることにより、吸入麻酔薬使用時にみられる血圧低下や低酸素等による影響を除外し、持続的な無機フッ素負荷による腎臓への影響を検討した。

一般に NaF による急性中毒は、急激な消化器症状があらわれ、死に至ることもあると報告されている¹³⁾。また、慢性中毒では、カルシウムとリンの代謝異常により成長が阻害されるといわれている¹³⁾。しかし、麻酔という特殊な環境下でみられるような、急激かつ持続的な血清無機フッ素濃度の上昇と腎障害との関係は明らかでない。

Mazze らはメトキシフルランに関する一連の研究結果において、ラットへの NaF の投与がメトキシフルラン麻酔時と同様な多尿性の腎障害をきたすことを報告している¹⁴⁾¹⁵⁾。しかし、これらは、メトキシフルラン麻酔時の尿中無機フッ素排泄量から NaF 投与量を規定し、なおかつ bolus 投与をおこなっており、麻酔中にみられる持続的な血清無機フッ素濃度の上昇で検討されたものではない。

また、Wickstrom らは、犬の実験で血清無機フッ素濃度を60から300 μM の濃度で6時間維持するように NaF を投与し、血清無機フッ素濃

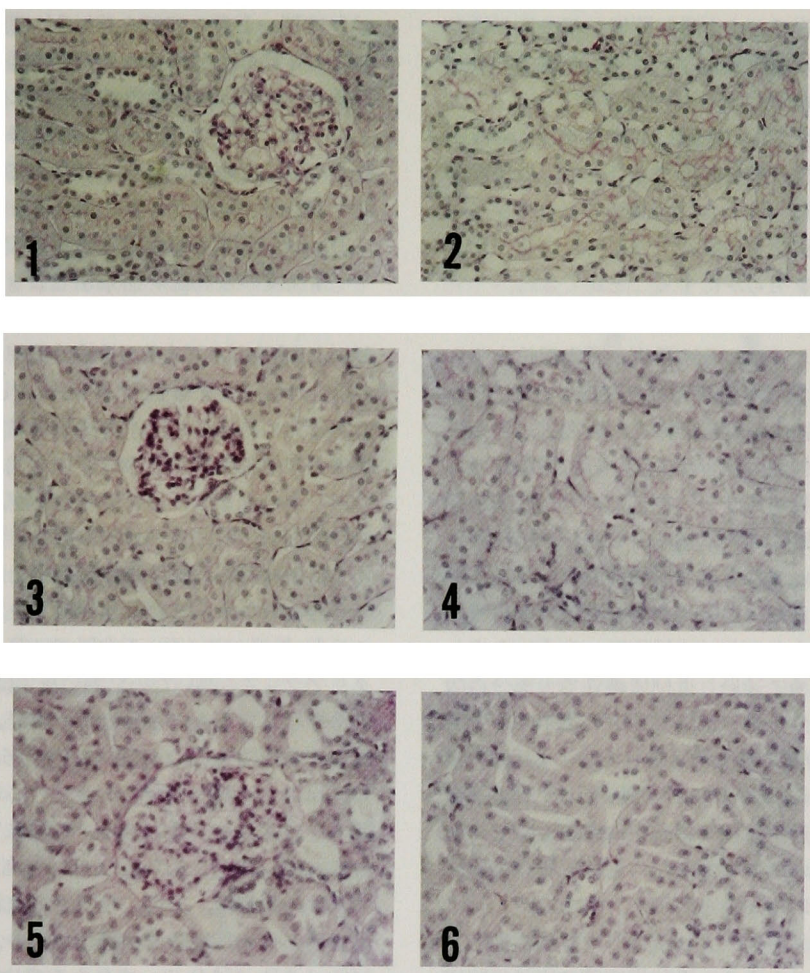


写真1 C群の光顕像

糸球体係蹄は鮮明で近位および遠位尿細管細胞はふっくらと丸みがあった。近位尿細管管腔はPAS陽性の刷子縁でふさがったように、また、遠位尿細管管腔は腔管として見られた。さらに、尿細管の間には狭い間隙を認めた。(PAS 染色×40)

写真2 C群の光顕像

近位および遠位尿細管は丸味があり、近位尿細管管腔には刷子縁がみられ遠位尿細管管腔はなめらかな管腔であった。尿細管と尿細管の間には狭い間隙が認められた。(PAS 染色×40)

写真3 L群の光顕像

糸球体はやや萎縮したように認められ、尿細管細胞は扁平化し尿細管管腔は拡大しはじめた。PAS陽性の刷子縁はC群に比し少なくなっていた。(PAS 染色×40)

写真4 L群の光顕像

近位および遠位尿細管とも扁平化し、特に近位尿細管では管腔の拡大を認めた。近位尿細管の刷子縁はまだ認められる。(PAS 染色×40)

写真5 H群の光顕像

糸球体係蹄は粗雑になり近位尿細管管腔はPAS陰性となった。また、尿細管細胞は扁平化し尿細管管腔は拡大するとともに尿細管間腔も拡大してみられた。(PAS 染色×40)

写真6 H群の光顕像

近位尿細管細胞の刷子縁は脱落しており尿細管細胞は扁平化し、核の膨化が見られ核小体が鮮明に見られた。尿細管管腔は明らかに拡大を認め、尿細管間腔も拡大していた。(PAS 染色×40)

度が高くなるほど水再吸収障害が起こると報告しているが、例数も少なく時間的な因子の検討はしていない¹⁶⁾。

今回の研究では、頻回に血清無機フッ素濃度を測定し、投与量を調節することで、血清無機フッ素濃度を一定レベルに保つことができ(図1)、血清無機フッ素濃度上昇の持続時間と腎障害との関係を明らかにすることができた。

さらに、血液および尿より得られる腎機能障害の指標としては、その程度と障害部位を明らかにすべく、各部位別の指標を選択した¹⁷⁾。特に、吸入麻酔薬による腎機能障害の研究で、無機フッ素による初期の障害部位が、近位尿細管であるという報告があり⁶⁾¹¹⁾、同部での早期障害の指標として β_2 MG、NAG および LAP を測定した。

これらはいずれも近位尿細管障害の早期指標とされているが、各々そのもつ意義は多少異なっている。すなわち、 β_2 MG は、血中に含まれ糸球体を容易に通過し近位尿細管で大部分再吸収される低分子量タンパク(分子量11800)であり¹⁸⁾¹⁹⁾、近位尿細管での再吸収障害により尿中排泄が増加する。NAG は分子量が大きく(分子量13~14万)近位尿細管細胞内に存在するライソゾーム由来の酵素であるため近位尿細管細胞障害時に尿中に増加する²⁰⁾²¹⁾。さらに、LAP はアラニンアミノペプチダーゼの尿中酵素活性とよく相関することより、近位尿細管の刷子縁障害時に上昇するといわれている²²⁾²³⁾。

本研究では、これらの指標の変化を総合的に判断することにより、持続的な血清無機フッ素濃度上昇と腎機能障害出現の時間的因子を検討した。その結果、H群ではC群に対し、 β_2 MG、LAP、NAG とともに6時間の時点より有意に増加したが、L群ではC群に対し、 β_2 MG が24時間目まで有意差を認めず、LAPが24時間、NAG が18時間の時点より有意に増加した。すなわち、H群とL群との間において、 β_2 MG、LAP、NAG を指標とした腎機能障害の出現は、いずれも時間的な差が認められた。

さらに、最も早期より増加したNAGの異常が認められた時点(H群で6時間、L群で18時間)での血清無機フッ素の濃度曲線下面積(area under the curve; AUC) は、H群; 1272 ± 165

$\mu\text{M} \cdot \text{時間}$ 、L群; $1197 \pm 189 \mu\text{M} \cdot \text{時間}$ となり両群間に有意差はなかった。濃度の異なるH群とL群で腎障害出現までのAUCがほぼ同じということは、無機フッ素による腎障害は、血清無機フッ素濃度のみならず、血清濃度の高値が持続する時間が重要であることが示された。

山元は、NaFの単回投与モデルで、血清無機フッ素濃度の最高値が $488 \mu\text{M}$ となったが腎障害は認められず、さらに、血清無機フッ素濃度が $50 \mu\text{M}$ 以上を示してもその持続時間が4時間未満の場合は腎障害を惹起しないと報告している²⁴⁾。

本研究の結果からは、血清無機フッ素濃度およびその持続時間がどの程度以下であれば安全であるということは言及できないが、一過性かつ麻酔薬使用時程度の血清無機フッ素濃度の上昇では持続時間が短ければ腎障害を起こしにくいと考えられる。これは、無機フッ素の体内での分布・排泄が速く²⁵⁾、正常腎では腎でのフッ素クリアランスも高いため早期に尿中に排泄され、異常を示さないものとする。実際、今回の実験で、24時間CCrがH群 $11.7 \pm 4.6 \text{ ml} \cdot \text{分}^{-1}$ 、L群 $14.4 \pm 5.3 \text{ ml} \cdot \text{分}^{-1}$ であったのに対し、24時間のフッ素クリアランスは、H群 $5.7 \pm 0.7 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ 、L群 $9.9 \pm 4.2 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ と高かった。

次に、障害は、L群、H群とも血清無機フッ素濃度上昇の持続時間の増加に伴い、尿中の β_2 MG、LAP、NAGのいずれも有意に上昇し、高濃度では初期より、また比較的低濃度でも時間の経過とともに近位尿細管細胞障害を惹起することが示された。さらに、24時間の時点では、C群に対しH群においてのみ尿量が増加し、 CH_2O が正の値をとることが認められ、水再吸収障害の存在が示された。一方、L群では尿量、 CH_2O とも有意な増加は認めなかった。これらは、腎への総無機フッ素負荷量が増加すると、それに伴い、腎機能障害が進行することを示唆している。

組織学的にも、L群、H群とも近位および遠位尿細管、さらに集合管の細胞変化が認められたが、この変化はH群でより顕著であった。兼松は、ラットを用いたセボフルラン反復投与の実験で、血清無機フッ素濃度が $9.9 \pm 3.7 \mu\text{M}$ に上昇し、電顕観察により近位尿細管の刷子縁の配

列の乱れを認めているが、この変化は可逆的であり、腎機能障害は認められなかったと報告している⁶⁾。近位尿細管細胞の障害のみで、尿細管のそれ以下の部位が障害を受けていなければ、水の再吸収障害は代償され、多尿は呈してこない。今回の実験において、生化学的にH群で認められた水再吸収障害がL群では認められず、組織学的にもH群で障害が強かったということから、無機フッ素は、まず近位尿細管を障害し、さらに負荷量が多くなると水再吸収障害をも来してくるものと考えられた。

無機フッ素による水再吸収障害については、無機フッ素自体がヘンレ上行脚のNaCl再吸収を抑制するという報告²⁶⁾や、メトキシフルランを用いた実験でメトキシフルランが抗利尿ホルモン(ADH)による細胞内Caイオン濃度の増加を抑制するという報告がある²⁷⁾。今回の研究で、 CH_2O がL群、H群でほぼ0であったことはヘレン係蹄の障害、H群でより正の値を示したことはADH作用抑制の可能性を示唆するものであり、これらの報告と一致する。

本研究から、無機フッ素による腎障害は、血清無機フッ素濃度のみならず、持続時間が重要であることが明らかとなった。また、臨床的に多尿として認められなくても、微細な腎機能障害が起こっている可能性があることが示唆された。近年臨床使用の始まったセボフルランは、

現在臨床使用されている吸入麻酔薬の中で導入および覚醒が最も速いことから使いやすい麻酔薬であるが、麻酔開始後比較的早期より血清無機フッ素濃度が上昇し、症例によっては $50\mu\text{M}$ を越えることが報告されている²⁸⁾²⁹⁾。血清無機フッ素濃度の上昇が長時間続くであろう長時間の麻酔症例や、すでに腎機能障害を有している症例などでは、慎重に使用すべきと考える。

結 論

1. 家兎を用いて血清無機フッ素濃度を一定に保つようにNaFの投与を行い、血清無機フッ素濃度とその持続時間が腎に及ぼす影響について検討した。

2. 血清無機フッ素濃度上昇による腎障害の発生には、血清濃度のみならずその持続時間が重要であることが明らかになった。

3. 無機フッ素は近位尿細管をまず障害し、さらに負荷量が多くなると、水再吸収障害をも来してくるものと考えられた。

稿を終えるにあたり、御指導・御校閲を賜った岡山大学医学部麻酔・蘇生学教室平川方久教授に深く感謝致します。また、本研究において御指導を頂いた山田輝夫先生、小坂 誠先生に深く感謝致します。さらに、多大なる御協力を頂いた岡山大学医学部麻酔・蘇生学教室の皆様にお礼申し上げます。

文 献

- 1) Mazze RI and Cousins MJ: Renal toxicity of anesthetics; With special reference to the nephrotoxicity of methoxyflurane. *Can Anaesth Soc J* (1973) **20**, 64—80.
- 2) Desmond JW: Methoxyflurane nephrotoxicity. *Can Anaesth Soc J* (1974) **21**, 294—307.
- 3) Cousins MJ and Mazze RI: Methoxyflurane nephrotoxicity; A study of dose response in man. *JAMA* (1973) **225**, 1611—1616.
- 4) Cook TL, Beppu WJ, Hitt BA, Kosek JC and Mazze RI: Renal effects and metabolism of sevoflurane in Fischer 344 rats; An in-vivo and in-vitro comparison with methoxyflurane. *Anesthesiology* (1975) **43**, 70—77.
- 5) 白石義人, 横山順一郎, 唐澤秀武, 池田和之, 三条芳光, 大村守弘: セボフルレン麻酔下の血清無機フッ素濃度の変化。麻酔と蘇生 (1987) **23**, 93—97.
- 6) 兼松 徹: セボフルレンの腎機能及び腎形態に及ぼす影響。日大医誌 (1990) **49**, 135—143.
- 7) Kobayashi Y, Ochiai R, Takeda J, Sekiguchi H and Fukushima K: Serum and urinary inorganic fluoride concentrations after prolonged inhalation of sevoflurane in human. *Anesth Analg* (1992)

- 74, 753—757.
- 8) Frink EJ, Ghantous H, Malan TP, Morgan S, Fernando J, Gandolfi AJ and Brown BB : Plasma inorganic fluoride with sevoflurane anesthesia : Correlation with indices of hepatic and renal function. *Anesth Analg* (1992) **74**, 231—235.
 - 9) Barr GA, Cousins MI, Mazze RI, Hitt BA and Kosek JC : A comparison of the renal effects and metabolism of enflurane and methoxyflurane in Fischer 344 rats. *J Pharmacol Exp Ther* (1974) **188**, 257—264.
 - 10) Mazze RI, Calverley RK and Smith NT : Inorganic fluoride nephrotoxicity : Prolonged enflurane and halothane anesthesia. *Anesthesiology* (1977) **46**, 265—271.
 - 11) Malan TP, Kodama Y, Mata H, Frink EJ and Brown BR : Renal function after sevoflurane or enflurane anesthesia in Fischer 344 rat. *Anesth Analg* (1993) **77**, 817—821.
 - 12) Mazze RI : Fluorinated anesthetic nephrotoxicity : An update. *Can Anaesth Soc J* (1984) **31**, S16—S22.
 - 13) 国分信英編著 : 生物界におけるフッ素 : フッ素の化学, 裳華房, 東京 (1989) pp99—141.
 - 14) Mazze RI, Cousins MJ and Kosek JC : Strain differences in metabolism and susceptibility to the nephrotoxic effects of methoxyflurane in rats. *J Pharmacol Exp Ther* (1973) **184**, 481—488.
 - 15) Cousins MJ, Mazze RI, Kosek JC, Hitt BA and Love FV : The etiology of methoxyflurane nephrotoxicity. *J Pharmacol Exp Ther* (1974) **190**, 530—541.
 - 16) Wickstrom I and Stefansson T : Effects of prolonged anesthesia with enflurane or halothane on renal function in dogs. *Acta Anaesthesiol Scand* (1981) **25**, 228—234.
 - 17) 小坂二度見 : 腎機能検査法 ; 新臨床麻酔学全書 2A, 山村秀夫, 青地 修, 吉武潤一, 天羽敬祐, 森 健次郎, 諏訪邦夫編, 金原出版, 東京 (1984) pp118—123.
 - 18) 森 三樹雄 : β_2 -ミクログロブリン. *日本臨床* (1989) **47**, 179—182.
 - 19) 竹原好文, 柳田謙一, 新木正剛, 安達 寛, 本松研一 : 尿中 β_2 -ミクログロブリンと酵素より見た術中の腎機能. *麻酔* (1984) **33**, 975—979.
 - 20) 杉田 収, 屋形 稔 : β_2 -N-アセチルグルコサミニダーゼ. *日本臨床* (1989) **47**, 363—365.
 - 21) Gigey R, Dupond JL, Alber D, Floris RL and Henry JC : Predictive value of urinary N-acetyl-beta-D glucosaminidase (NAG), alanine aminopeptidase (AAP) and beta-2-microglobulin (β_2 M) in evaluating nephrotoxicity of gentamicin. *Clin Chim Acta* (1981) **116**, 25—34.
 - 22) 内山一晃, 屋形 稔 : 尿中アラニンアミノペプチダーゼ. *日本臨床* (1989) **47**, 366—368.
 - 23) Motuz DJ, Watson WA, Barlow JC, Velasquez NV and Schentag JJ : The increase in urinary alanine aminopeptidase excretion associated with enflurane anesthesia is increased further by aminoglycosides. *Anesth Analg* (1988) **67**, 770—774.
 - 24) 山元敦也 : 無機フッ素の腎に及ぼす影響に関する実験的研究. *岡山医誌* (1993) **105**, 629—639.
 - 25) Smith GE : Fluoride, the environment and human health. *Perspect Biol Med* (1986) **29**, 560—572.
 - 26) Rush GF and Willis LR : Renal tubular effects of sodium fluoride. *J Pharmacol Exp Ther* (1982) **223**, 275—279.
 - 27) 遠藤 仁 : 薬物動態と腎. *Pharmacoanesthesiology* (1992) **5**, 27—29.
 - 28) 平川方久 : 揮発性麻酔薬の代謝と臓器障害. *日本臨床麻酔学会誌* (1993) **13**, 504—514.
 - 29) Higuchi H, Satoh T, Armura S, Kanno M and Endoh R : Serum inorganic fluoride levels in mildly obese patients during and after sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* (1993) **77**, 1018—1021.

The influence of inorganic fluoride on the renal function in rabbits

Satoshi MIZOBUCHI

Department of Anesthesiology and Resuscitology,

Okayama University Medical School,

Okayama 700, Japan

(Director : Prof. M. Hirakawa)

Some of the halogenated inhalation anesthetics are metabolized partly in the liver to produce inorganic fluoride, and serum inorganic fluoride in continuous high concentration may cause renal dysfunction. In this study, the influence of elevated serum inorganic fluoride concentration and the duration of its action on renal function were studied by continuous infusion of sodium fluoride in rabbits for 24 hours.

The rabbits were divided into Control (*group C*), Low dose (*group L*) and High dose (*group H*) groups with mean serum inorganic fluoride levels of $1.9 \mu\text{M}$, $62.4 \mu\text{M}$ and $237.7 \mu\text{M}$, respectively. Twenty-four hour total urine volume increased in *group H* compared to *group C*. Urinary excretion of β_2 -microglobulin ($\beta_2\text{MG}$), leucine aminopeptidase (LAP) and N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG), collected every 6 hours, increased significantly in *group H* within 0~6 hours, whereas LAP increased within 18~24 hours and NAG within 12~18 hours in *group L*, compared to *group C*. The area under the curve of serum inorganic fluoride concentration, when the increase of NAG (the earliest among $\beta_2\text{MG}$, LAP and NAG) excretion was detected (6 hours in *group H*, 18 hours in *group L*), were similar (*group H* ; $1272 \pm 165 \mu\text{M}\cdot\text{hours}$, *group L* ; $1197 \pm 189 \mu\text{M}\cdot\text{hours}$). Free water clearance over 24 hours increased significantly in *group H* only. Morphological examination showed the absence of the brush border and that cellular damage had occurred in the renal tubules in both *group L* and *group H*. These findings were more apparent in *group H*.

In conclusion, it was revealed that not only the elevated serum inorganic fluoride concentration but also its duration were the factors inducing renal dysfunction, beginning with proximal tubular damage and subsequently developing to decreased water reabsorption.