

キセノン麻酔 Xenon Anesthesia

横浜市立大学大学院医学研究科
生体制御・麻酔科学 教授

後藤 隆久
Takahisa Goto

キセノンの全身麻酔薬としての作用は50年以上前から知られていたが、高コストのため、長らく実用化しなかった。2005年、ドイツにおいて臨床使用が認可され、新しい時代を迎えたように思われる。キセノンの最大の特徴は低い血液ガス分配係数(0.115)による覚醒の速さであるが、レミフェンタニルやプロポフォール全盛の現代にあっては、昔ほどの利点ではない。本稿ではキセノンの麻酔薬としての特徴を整理し、特に臓器保護の面から今後の可能性を考えてみる。

吸入麻酔におけるキセノンの位置づけ

キセノンの麻酔作用は50年以上前から知られていたが¹⁾、高コストのため、麻酔薬としては忘れ去られていた。しかし、1990年代から主に欧州と本邦で研究が再開され、コスト以外の性質が理想の麻酔薬に近いことがわかってきた。2005年10月にはドイツで臨床使用が認可され、2007年3月からはEU諸国領域でもASA分類IとIIの患者に限って臨床使用が許可された。本邦では、CTによる脳血流測定の際の造影剤としては、すでに薬事認可されている。

キセノン麻酔の薬物コスト

キセノンは現在、1Lあたり1,000円から2,000円と、亜酸化窒素の100~200倍の価格である。この高コストは需要と供給のバランスを反映している。キセノンは不活性ガスであるため、現在、工業的に化学合成することはできず、大気から分離、凝縮している。しかし、キセノン

は大気中に0.086ppmしか存在しないので、ガス会社はキセノンを得る目的のみで空気を分離することはせず、空気から窒素と酸素を分離精製した残りからキセノンを取り出している。この結果、キセノンの生産量は酸素や窒素の需要量に影響され、キセノンの需要量を反映しない。一方、キセノンは、キセノンランプや半導体用のエキシマレーザなど工業用の需要が拡大している。そのため、過去1年で30%程度値上がりしている。

では、実際のキセノン麻酔ほどの程度コストがかかるのだろうか？ 計算結果を表1に示した。体重70kgの成人にキセノンを1MAC(=71%)で投与すると、最初の2時間で約20L必要なので²⁾、価格は30,000円となる。(最初に麻酔回路を満たす分も含む。キセノンの価格を1Lあたり1,500円と仮定。)しかし4時間麻酔を行ったときのキセノン使用量は約23Lとわずか3Lの増加で、価格も34,500円とほとんど増加しない。これは、キセノンの体組織への溶解度が低く(だから血液ガス分配係数が小さ

い)、麻酔時間が長くなると体組織がキセノンで飽和するからである(図1)。

この計算は、キセノンを開鎖循環式麻酔で投与した場合である。キセノンの価格と限られた供給量からいって、これは絶対条件である。ところが閉鎖循環式麻酔は2時間を超えると、患者の体組織に溶解していた窒素が麻酔回路内に蓄積し、キセノンや酸素の濃度を押し下げてしまう。このため、1~2時間ごとに回路に高流量を流して窒素を洗い流す必要がある、このときキセノンも失われる。上記の計算にはこのキセノン喪失分は含まれていない。これをいかに最小限にするかが、キセノン実用化への鍵の1つである。

このように、キセノン麻酔は一般の麻酔法と比べると、4時間の麻酔で3万円程度高くなる。このコスト較差は一般麻酔としては容認できないが、キセノンが特定の高リスク患者に対し、何らかの利点を持ち、費用対効果のバランスが取れば、十分に正当化されると考えられる。

キセノンの麻酔薬としての性質

キセノンは、コスト以外の面では理想の吸入麻酔薬といわれる。それは次のような性質があるからである。

1. MACが64~71%³⁾と亜酸化窒素(MAC=104%)より低く、単独で麻酔がかかる。〔興味深いことに、高齢者(平均年齢約70歳)でのキセノンのMACは、男性で69%、女性51%と性差がある³⁾。〕
2. MAC-awake(呼名に応じて開眼する確率50%の濃度)は33%である⁴⁾。MAC-awake×1.5の濃度で呼名に応じて開眼する確率は5%まで下がるが、キセノンではその濃度は50%となる。したがってキセノンは

十分な催眠作用を持つ。

3. 血液ガス分配係数が現在用いられている吸入麻酔薬のどれよりも低い(0.115)⁵⁾。その結果覚醒が早く⁶⁾、また麻酔時間が長くなっても覚醒時間に影響しない²⁾。
4. 心抑制が少ない^{7,8)}。
5. 肝臓、腎臓、心臓、小腸などの臓器血流を減少させない⁹⁾。
6. 鎮痛作用が強^{10,11)}、外科侵襲に対する血行動態やカテコラミン分泌反応を抑える^{12,13)}。また麻薬と併用した場合、外科侵襲に対する血行動態変化を抑制するのに必要な麻薬量が、亜酸化窒素やセボフルラン使用時に比べてより少なくなる¹⁴⁾。
7. 不活性ガスなので化学反応を極めて起こしにくい。そのため生体に対する毒性が低い。亜酸化窒素と異なり催奇形性も認められていない¹⁵⁾。
8. 悪性過熱症を引き起こさない¹⁶⁾。
9. 亜酸化窒素や揮発性吸入麻酔薬の使用が地球温暖化やオゾン層破壊などの観点から批判をうけつつあるが、キセノンは温室効果もなく、オゾン層も破壊しない。
10. キセノンは50%以上の高濃度で用いられ、血液に対する溶解度が窒素より高いという点で、亜酸化窒素と共通する。したがって、①閉鎖腔の膨張(閉鎖腔へ高濃度になるまで、すなわち大量に、また窒素が抜けるより早く移行する)¹⁷⁾、②diffusion hypoxia(吸入麻酔薬を切った直後、血液中の分圧がまだ高いため、肺胞内に高濃度で漏れ出し酸素濃度を下げる)¹⁸⁾、という2つの危険性がある。ただし、いずれも亜酸化窒素より影響は少ない。

表1 吸入麻酔薬の薬物コスト比較

麻酔時間	2時間	4時間
キセノン	30,000円	34,500円
セボフルラン	1,800円	3,600円
プロポフォール (亜酸化窒素併用)	4,300円 (6,500円)	8,600円 (13,000円)

セボフルラン麻酔のコストは、総流量2L/分、セボフルラン2%と仮定して計算。

プロポフォール持続静注麻酔のコストは、1%ディプリバン注キット500mg(アストラゼネカ、薬価2,569円)を用い、プロポフォール投与速度を6mg/kg/hr、体重70kgで計算。

セボフルラン、プロポフォールともに、後発品を用いれば約7割のコストになる。プロポフォール麻酔で亜酸化窒素併用時の計算では、亜酸化窒素2L/分、酸素1L/分、亜酸化窒素の薬価を4.5円/1gとしている。

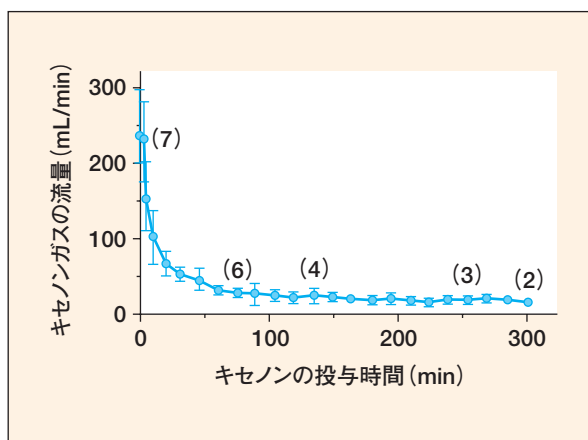


図1 閉鎖循環式麻酔中のキセノンガスの必要流量の経時的変化(文献2より引用・改変)

データは括弧内の患者数に対する平均(標準偏差)。

キセノンの適応

以上のような性質を踏まえ、キセノンの適応を考えてみる。現在までのところ、無作為対照試験で証明された適応はない。以下に挙げるのも、基礎実験で示されたものか理論的なものである。

1. 外来麻酔

キセノンは血液分配係数が非常に低いため⁵⁾、外来麻酔に最も必要な、覚醒の早さにおいて優れている⁶⁾。しかし、この適応には2点で無理があるように思われる。1つは術後の吐き気、嘔吐の問題である。ボランティアを用いた鎮痛効果の実験では、キセノン40%は重酸化窒素60%と同様、過半数の被験者に吐き気、嘔吐を誘発した¹¹⁾。われわれの経験でも、キセノン麻酔から覚醒した婦人科開腹手術の患者は、約半数が強い吐き気を訴えたり嘔吐したりする⁶⁾。もう1つはキセノンの供給量の問題である。外来麻酔を対象にすると、キセノンガスのリサイクリングができない現状では、患者数が多いため大量のキセノンが必要であり、現在の生産能力では絶対的に不足するであろう。

2. 妊婦の全身麻酔

催奇形性のないキセノンは、器官形成中の胎児を妊娠している妊婦にどうしても全身麻酔が必要なとき、有利である可能性がある。しかし、現在の麻酔薬でも催奇形性が低いことから、無作為対照試験で有意差を認めるためには途方もない被検者数が必要で、実施は非現実的である。催奇形性に関する基礎データが十分蓄積された後は、患者個人がどう考えるかにかかっている。

3. 心機能に予備能のない患者、あるいは血行動態が不安定な患者の麻酔

キセノンは、他の多くの麻酔薬と異なり心機能を抑制しないことが、基礎および臨床研究^{7,8)}で示されている。またキセノンは鎮痛作用があり、手術刺激に対する反応をよく抑える。さらに麻酔の鎮痛作用をよく引き出すことから、これらの患者で血行動態を安定させるのに役立つ¹⁹⁾。現状では、このような患者には麻酔を主体とした麻酔が多く行われるが、キセノンは麻酔と異なり催眠作用の強い点が有利である。キセノンが循環機能に予備能のない患者の臨床成績をどれだけ改善するか、証拠の蓄積が今後の課題である。

キセノンは心臓の虚血再灌流障害に対し、少なくともイソフルランと同等のプレコンディショニング効果を有

していることが、基礎実験で確かめられている²⁰⁾。臨床的意義は不明である。

4. 脳保護

キセノンは、NMDA受容体の拮抗作用を有するため²⁰⁾、様々な脳細胞障害モデルで脳保護作用を発揮する²¹⁾。また人工心肺施行ラットによる実験では、キセノンを人工心肺中に投与すると、投与しなかったラットに比べ翌日と3日後で神経学的所見(手足の把握力や歩行バランスなど)が改善し、認知機能(Water Maze)は12日後まで改善した²²⁾。このことより、脳障害の危険性がある様々な手術で、キセノン麻酔は脳保護作用を発揮する可能性がある。

高齢者における非心臓手術後の認知障害に対するキセノン麻酔の効果が、65歳から83歳までの患者101症例で、プロポフォール麻酔を対照薬として調べられた²³⁾。それによると、術後6日目の認知障害がキセノンで12%、プロポフォールで18%、術後30日の認知障害がキセノンで6%、プロポフォールで12%の患者に見られた。この差異には有意差は認められなかったが、これは患者数が少ないためと考えられる。というのも、①術後30日の認知障害がプロポフォール群で12%というのは、過去の大規模研究の結果と一致し、②これをキセノンが半分減らすという仮説を証明するには、有意水準0.05、検出力0.80で各群200症例(全体で400症例)と、この研究の4倍の症例数が必要と計算されるからである。

キセノンの脳血流に対する影響は、研究によってややばらつきがある。経頭蓋ドブラで20%の増加や、¹³³Xeクリアランス法で12%の増加が報告されているが、最近のPETによる研究では、動脈血二酸化炭素分圧を正常に保つと、白質以外の大部分で減少する²⁴⁾。

おわりに

筆者はキセノン麻酔の臨床症例を100以上経験しているが、欧州からの報告と同様、健康成人ばかりを対象にしてきた。そこでの使い心地は率直に言って、閉鎖循環式麻酔をしなければならず、大変なわりに、目立った長所がないということである。やはり健康な患者ではなく、今の麻酔法では、麻酔もためられるような患者や症例での有用性を証明しなければならない。麻酔薬や筋弛緩薬などの麻酔関連薬物で患者のOutcomeを左右することが証明されているものは意外と少ないが、キセノンがその1つになれば、コストや供給量の問題があっても実用化が強力に推進されよう。逆にそうならなければ、キセノンの名は再び、麻酔の歴史の本以外からは消え去るであろう。

- 1) Cullen SC, Gross EG : The anesthetic properties of xenon in animals and human beings, with additional observations on krypton. *Science* 113 : 580-582, 1951
- 2) Goto T, Saito H, Nakata Y, et al. : Emergence times from xenon anaesthesia are independent of the duration of anaesthesia. *Br J Anaesth* 79 : 595-599, 1997
- 3) Goto T, Nakata Y, Morita S : The minimum alveolar concentration of xenon in the elderly is sex-dependent. *Anesthesiology* 97 : 1129-1132, 2002
- 4) Goto T, Nakata Y, Ishiguro Y, et al. : Minimum alveolar concentration-awake of xenon alone and in combination with isoflurane or sevoflurane. *Anesthesiology* 93 : 1188-1193, 2000
- 5) Goto T, Suwa K, Uezono S, et al. : The blood-gas partition coefficient of xenon may be lower than generally accepted. *Br J Anaesth* 80 : 255-256, 1998
- 6) Goto T, Saito H, Shinkai M, et al. : Xenon provides faster emergence from anesthesia than does nitrous oxide-sevoflurane or nitrous oxide-isoflurane. *Anesthesiology* 86 : 1273-1278, 1997
- 7) Hettrick DA, Pagel PS, Kersten JR, et al. : Cardiovascular effects of xenon in isoflurane-anesthetized dogs with dilated cardiomyopathy. *Anesthesiology* 89 : 1166-1173, 1998
- 8) Goto T, Hanne P, Ishiguro Y, et al. : Cardiovascular effects of xenon and nitrous oxide in patients during fentanyl-midazolam anaesthesia. *Anaesthesia* 59 : 1178-1183, 2004
- 9) Reinelt H, Marx T, Kotzerke J, et al. : Hepatic function during xenon anesthesia in pigs. *Acta Anaesthesiol Scand* 46 : 713-716, 2002
- 10) Yagi M, Mashimo T, Kawaguchi T, et al. : Analgesic and hypnotic effects of subanaesthetic concentrations of xenon in human volunteers : comparison with nitrous oxide. *Br J Anaesth* 74 : 670-673, 1995
- 11) Petersen-Felix S, Luginbuhl M, Schnider TW, et al. : Comparison of the analgesic potency of xenon and nitrous oxide in humans evaluated by experimental pain. *Br J Anaesth* 81 : 742-747, 1998
- 12) Nakata Y, Goto T, Morita S : Effects of xenon on hemodynamic responses to skin incision in humans. *Anesthesiology* 90 : 406-410, 1999
- 13) Marx T, Froba G, Wagner D, et al. : Effects on haemodynamics and catecholamine release of xenon anaesthesia compared with total i.v. anaesthesia in the pig. *Br J Anaesth* 78 : 326-327, 1997
- 14) Nakata Y, Goto T, Saito H, et al. : Plasma concentration of fentanyl with xenon to block somatic and hemodynamic responses to surgical incision. *Anesthesiology* 92 : 1043-1048, 2000
- 15) Lane GA, Nahrwold ML, Tait AR, et al. : Anesthetics as teratogens : nitrous oxide is fetotoxic, xenon is not. *Science* 210 : 899-901, 1980
- 16) Froba G, Marx T, Pazhur J, et al. : Xenon does not trigger malignant hyperthermia in susceptible swine. *Anesthesiology* 91 : 1047-1052, 1999
- 17) Reinelt H, Marx T, Schirmer U, et al. : Diffusion of xenon and nitrous oxide into the bowel during mechanical ileus. *Anesthesiology* 96 : 512-513, 2002
- 18) Calzia E, Stahl W, Handschuh T, et al. : Continuous arterial PO₂ and PCO₂ measurements in swine during nitrous oxide and xenon elimination : prevention of diffusion hypoxia. *Anesthesiology* 90 : 829-834, 1999
- 19) Baumert JH, Hein M, Hecker KE, et al. : Xenon or propofol anaesthesia for patients at cardiovascular risk in non-cardiac surgery. *Br J Anaesth* 100 : 605-611, 2008
- 20) Yamakura T, Harris RA : Effects of gaseous anesthetics nitrous oxide and xenon on ligand-gated ion channels : comparison with isoflurane and ethanol. *Anesthesiology* 93 : 1095-1101, 2000
- 21) Preckel B, Weber NC, Sanders RD, et al. : Molecular mechanisms transducing the anesthetic, analgesic, and organ-protective actions of xenon. *Anesthesiology* 105 : 187-197, 2006
- 22) Ma D, Yang H, Lynch J, et al. : Xenon attenuates cardiopulmonary bypass-induced neurologic and neurocognitive dysfunction in the rat. *Anesthesiology* 98 : 690-698, 2003
- 23) Hocker J, Stapelfeldt C, Leiendecker J, et al. : Postoperative neurocognitive dysfunction in elderly patients after xenon versus propofol anesthesia for major noncardiac surgery. A double-blinded randomized controlled pilot study. *Anesthesiology* 110 : 1068-1076, 2009
- 24) Laitio RM, Kaisti KK, Langsjo JW, et al. : Effects of xenon anesthesia on cerebral blood flow in humans. A positron emission tomography study. *Anesthesiology* 106 : 1128-1133, 2007