

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月 25日現在

機関番号：11501

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010 ～2011

課題番号：22791413

研究課題名（和文）セボフルラン曝露による麻酔科医師の遺伝毒性影響に関する研究

研究課題名（英文）The genotoxicity of occupational exposure to sevoflurane in anesthesiologists

研究代表者

大瀧 恵 （ OTAKI KEI ）

山形大学・医学部・助教

研究者番号：60572980

研究成果の概要（和文）：コメットアッセイを用いて遺伝毒性影響を評価した結果、麻酔科医師群と事務系職員群で末梢リンパ球における DNA 損傷に有意差は見られなかった。麻酔科医師群において慢性的なセボフルランや吸入麻酔薬への曝露と DNA 損傷に関連は認められなかったが、カフ圧計の使用の有無と DNA 損傷の程度に有意差が見られた。

研究成果の概要（英文）：The alkaline comet assay was performed for detecting genotoxicity. There were no differences in the DNA damage of the peripheral lymphocytes between anesthesiologists and nonexposed control group. We found that endotracheal tube cuff pressure monitoring was decreased DNA damage significantly. However, it wasn't detected that chronic occupational exposure to sevoflurane and inhalation anesthetics caused DNA damage.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	700,000	210,000	910,000
2011年度	100,000	30,000	130,000
年度			
年度			
年度			
総計	800,000	240,000	1,040,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：セボフルラン・コメットアッセイ・麻酔科医師

1. 研究開始当初の背景

麻酔科医師は、他科の医師と比べ薬剤を直接扱うことが多い。その中でも吸入麻酔薬であるセボフルランは、静脈麻酔薬のプロポフォールとともに麻酔の維持薬として広く使用されている。セボフルランは、そのほとんどが未変化体のまま速やかに呼気中に排泄されるため体への蓄積性がなく、また臨床

長期にわたって使用される可能性が全くないことなどから慢性毒性の評価はほとんどされていない。しかしセボフルランを使用する麻酔科医師や、手術部に勤務する看護師、臨床工学士などは慢性的にセボフルランに曝露している可能性があり、産業衛生学的な観点からセボフルランの慢性毒性を評価することは極めて有用であると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では麻酔科医師を対象に、末梢リンパ球のコメットアッセイを用いて遺伝毒性影響について調査を行う。遺伝毒性影響とは慢性毒性の指標のひとつで、微細な染色体の障害を検出し、変異原性、がん原性を示す生物学的影響指標である。遺伝毒性影響を検出する遺伝毒性試験には様々なものがあるが、中でもより簡便かつ鋭敏な試験として「コメットアッセイ」が産業衛生学的に広く使用されている。また、自記式質問票を用いたアンケート調査を行い、麻酔科医師の作業環境・作業管理との関連性を検討し多角的に解析することでセボフルランの遺伝毒性影響を評価し、より適切な作業環境・作業管理を提唱することを目的とする。

3. 研究の方法

対象は山形大学医学部麻酔科及び山形大学医学部麻酔科の関連病院に勤務している麻酔科医師53名とした。また対照群として山形大学医学部に勤務する事務系職員93名を対象とした。このうち研究目的・内容を説明し、書面で同意が得られた90名（麻酔科医師53名、事務系職員37名）を分析対象とした。

上記対象者に対し、血液採取および自記式質問票を用いた調査を行った。遺伝毒性影響については、血液試料中の末梢リンパ球を用いてコメットアッセイを行った。

コメットアッセイは単細胞ゲル電気泳動法ともよばれ、今回は最も頻繁に使用されているアルカリ性条件（ $pH > 13$ ）で電気泳動を行うマイクロゲル法で行った。スライドガラス上で、血液試料から分離した末梢リンパ球をアガロースゲル内に包埋する。ゲルが凝固した後アルカリ溶液（100mM EDTA、2.5M NaCl、1%N-Dodecanoylsarcosinate、10mM Trizma base、1%TritonX100、DMSO、 $pH 10$ ）の中で60分間溶解する。その後、アルカリ性

溶液（1 mM EDTA、300mM NaOH、 $pH 13$ ）内で20分間静置した後、電気泳動（25V、300-400mA、20分）を行う。

中和、脱水を経てエチジウムブロマイドにより染色し、蛍光顕微鏡を用いて観察する。コメットアッセイはDNA損傷の程度を示すと言われる尾の長さ（tail length）を視覚的に5段階（0点一尾がない状態、4点一DNAがほぼ尾の中にある状態）に分類し、各対象でランダムに100個ずつリンパ球を測定してその合計点を算出した。この合計点を以下コメット合計点とする。

自記式質問票調査では、年齢、喫煙歴、化学療法および放射線療法の既往、睡眠時間など健康影響に関する因子と麻酔科医師の作業環境・作業管理に関する因子について調査した。

自記式質問票調査で得られた結果について解析し、コメットアッセイとの関連性を統計学的に分析した。t検定、 χ^2 検定および分散分析を行い、有意水準は $p < 0.05$ とした。解析はすべて解析ソフトSASを用いて行った。

4. 研究成果

表1に対象者90名の背景を示す。喫煙習慣、受動喫煙の頻度が事務系職員群で有意に高かった。1か月以内の予防接種の既往については、麻酔科医師群で有意に高かった。対象者全員が定期的な健康診断を受診しており、また化学療法や放射線療法を受けている対象はいなかった。

表2に対象者のコメット合計点を示す。2群間でコメット合計点に有意差はなかった。表1のうち、2群間で統計学的に有意差が出た喫煙習慣、受動喫煙の頻度、1か月以内の予防接種の有無を独立変数とし、コメット合計点を従属変数とした重回帰分析を行った。決定係数は0.04、自由度調整決定係数は0.01、 $p = 0.27$ 、誤差の標準偏差7.84となり、統計学的に有意ではなかった。

表3-5には麻酔科医師群における年齢、BMI、生活習慣、作業環境・作業管理とコメット合

計点との関連性を示す。表 3、4 については、項目ごとに平均値を境界として 2 群に分類し、比較検討した。カフ圧計の使用の有無によってコメント合計点に有意差がみられた。また有意差は見られなかったが、抜管後にマスクを外す対象者では患者退室後また手術室外でマスクを外す対象者と比べて、コメント合計点が高くなる傾向がみられた。

表 1

	麻酔科医師群 (n=53) 平均値±標準偏差	事務系職員群 (n=37) 平均値±標準偏差
年齢(歳)	39.5±10.6	40.6±10.5
BMI	21.4±2.0	22.6±3.7
就業期間(月)	155.6±18.4	187.7±22.0
紫外線曝露(時間/月)	4.3±8.2	9.2±17.3
睡眠時間(時間/日)	6.1±0.8	6.4±1.1
受動喫煙(日/月)	0.6±2.1	6.7±9.8*
男性 n (%)	25(47.2)	15(40.5)
喫煙習慣 n (%)		
あり	3(0.06)	10(3.7)*
運動習慣 n (%)		
あり	8(0.15)	5(0.14)
1 カ月以内の予防接種 n (%)		
あり	27(50.94)*	0

* p<0.05

表 2

	麻酔科医師群 (n=53) 平均値±標準偏差	事務系職員群 (n=37) 平均値±標準偏差
コメント合計点	6.30±8.26	8.73±7.17

表 3

	人数 (%)	コメント合計点 平均値±標準偏差
年齢(歳)		
41 未満	29(54.7)	5.34±9.66
41 以上	24(45.3)	7.46±6.18
BMI		
21.4 未満	29(54.7)	5.62±6.64
21.4 以上	24(45.3)	7.13±9.98
受動喫煙(日/月)		
0.6 未満	48(90.6)	6.51±8.69
0.6 以上	5(9.4)	4.20±3.56
睡眠時間(時間/日)		
6.1 未満	39(73.6)	6.21±8.60
6.1 以上	14(26.4)	6.57±7.55
業務歴(月)		
156 未満	26(49.1)	4.96±9.33
156 以上	27(50.9)	7.59±7.02
休日勤務(日/月)		
3.4 未満	19(35.8)	5.00±6.19
3.4 以上	34(64.2)	7.03±9.23
時間外労働時間(時間/月)		
45 以下	17(32.1)	6.24±7.46
46 以上	30(56.6)	6.33±9.08
81 以上	3(5.7)	10.00±8.89
1.8 以上	3(5.7)	2.67±3.79

表 4

使用/施行頻度(日/月)	人数(%)	コメント合計点
		平均値±標準偏差
吸入麻酔薬		
8.5 未満(30)	30(56.3)	6.60±6.68
8.5 以上(23)	23(43.4)	5.91±10.11
セボフルラン		
8.4 未満	30(56.3)	6.40±6.76
8.4 以上	23(43.4)	6.17±10.06
笑気		
0.52 未満(47)	47(88.7)	6.38±8.70
0.52 以上(6)	6(11.3)	5.67±3.72
カフなしチューブ		
2.2 未満	33(62.3)	7.30±9.87
2.2 以上	20(37.7)	4.65±4.27
ラリンジアルマスク		
3.4 未満	27(50.9)	5.74±6.38
3.4 以上	26(49.1)	6.88±9.95
片肺換気		
2.6 未満	28(52.8)	4.93±5.36
2.6 以上	25(47.2)	7.84±10.53
マスク換気のみ		
0.8 未満	41(77.4)	7.05±8.86
0.8 以上	12(22.6)	3.75±5.29

表 5

	人数(%)	コメント合計点
		平均値±標準偏差
気化器への麻酔薬充填		
自分で行う	26(49.1)	4.19±5.71
他のスタッフが行う	27(50.9)	8.50±9.91
挿管手技中の流量/麻酔薬濃度		
下げない	38(71.7)	6.71±9.03
下げる	15(28.3)	5.27±6.03
カフ圧計の使用*		
常に/ほとんど	12(22.6)	3.92±3.42
ときどき	19(35.8)	3.79±5.49
常に/ほとんど使用しない	22(41.5)	9.77±10.75
薬液準備時の手袋着用		
常に/ほとんど	8(15.1)	9.75±14.98
ときどき	5(9.4)	9.00±8.72
常に/ほとんど着用しない	40(75.5)	5.28±6.21
薬液投与時の手袋着用		
常に/ほとんど	12(22.6)	9.83±12.47
ときどき	17(32.1)	5.65±6.84
常に/ほとんど着用しない	24(45.3)	5.00±6.24
患者接触時の手袋着用		
常に/ほとんど	33(62.3)	6.33±8.65
ときどき	18(34.0)	5.72±7.46
常に/ほとんど着用しない	2(3.8)	11.00±12.73
薬液付着後の手洗い		
すぐに	29(54.7)	7.69±9.06
しばらくして	15(28.3)	3.73±6.68
手術終了後以降	9(17.0)	6.11±7.70
マスク着用方法		
常に鼻と口両方を覆う	48(90.6)	6.68±8.51
時々口のみを覆う	5(9.4)	2.60±4.22
常に口のみを覆う	0	0
マスク着用開始のタイミング		
手術室に入る時	36(67.9)	5.14±5.81
麻酔導入前	17(32.1)	8.76±11.77
マスク着用終了のタイミング		
手術終了後	4(7.5)	10.50±10.54
抜管後	4(7.5)	15.50±20.29
患者退室後	11(20.8)	6.36±6.93
手術室を出てから	34(64.2)	4.71±5.52

* p<0.05

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計0件)

[学会発表] (計0件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大瀧 恵 (OTAKI KEI)

山形大学・医学部・助教

研究者番号：60572980

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：