

令和 3 年 5 月 24 日現在

機関番号：13802

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K16476

研究課題名(和文) 臨床使用におけるレミフェンタニルの蛋白結合率

研究課題名(英文) protein binding rate of remifentanyl in clinical usage

研究代表者

植田 広 (Ueda, Hiroshi)

浜松医科大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：40748498

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：レミフェンタニルの蛋白結合率は、医薬品添付文書によると約75%とされている。これは、実際の手術中の測定結果ではない。本研究では、臨床使用中(実際に手術を受けている患者)の血液中のレミフェンタニルの蛋白結合率がどの程度であるのかを測定した。平衡透析法により蛋白に結合していない分画(遊離分画)を分離して蛋白結合率を測定すると、臨床使用中の患者血漿中レミフェンタニルの蛋白結合率は約25%であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

薬剤は蛋白に結合していない分画が薬効を示す。試験管内でレミフェンタニルを血漿蛋白に結合させた場合、75%が蛋白に結合し、残る25%が薬効を示すという結果だが、本研究では臨床使用中には血中で蛋白に結合しているのは25%程度であり、残る75%が薬効を示す、という結果となった。これは、レミフェンタニルの薬効が実は想定よりも強いかもしれない、という可能性を示唆するものである。

研究成果の概要(英文)：The protein binding rate of remifentanyl is about 75% according to the drug package insert. This is not the actual measurement result during surgery. In this study, we measured the protein binding rate of remifentanyl in the blood during clinical use (patients who have actually undergone surgery). When the protein binding rate was measured by separating unbound fraction that was not bound to protein by the equilibrium dialysis, the protein binding rate of remifentanyl in the plasma of patients during clinical use was about 25%.

研究分野：麻酔科学

キーワード：蛋白結合率 平衡透析 レミフェンタニル 臨床使用中

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本研究の前に実施していた「人工心肺中のレミフェンタニルの蛋白結合率変化」において、人工心肺を使用する環境下ではレミフェンタニルの蛋白結合率が有意に低下する事を見出した。同時に、人工心肺を使用していない状態において、臨床使用中のレミフェンタニルの蛋白結合率が医薬品添付文書に記載されている蛋白結合率である約 75%よりも低い可能性があることが示唆された。

薬物は血中で蛋白に結合していない分画が薬効を示す。蛋白結合率が低いということは、遊離分画(血中蛋白に結合していない分画)の割合が実は高く、薬効が想定よりも強く出る可能性があるということである。

レミフェンタニルは全身麻酔症例において非常によく使われている麻薬性鎮痛剤である。必要以上の麻薬投与は、鎮痛作用が高まるだけでなく、副作用や有害な作用を強く発現してしまう可能性もある。臨床使用におけるレミフェンタニルの蛋白結合率を明らかにすることは、今後の臨床使用において極めて有益であると考えた。

2. 研究の目的

「臨床使用中のレミフェンタニルの蛋白結合率を明らかにすること」を目的とした。

3. 研究の方法

対象

18歳以上、ASA-PS(American Society of Anesthesiologist Physical Status)1-3、レミフェンタニルを使用する全身麻酔を用いて全身管理を行い、観血的動脈圧ラインを確保する予定手術症例で、本人または代諾者から文書による同意を取得した患者を対象とした。

麻酔方法

レミフェンタニルを使用する全身麻酔。鎮静に使用する薬剤は静脈麻酔薬でも吸入麻酔薬でも良い。手術室入室前に病棟で、もしくは手術室入室後に静脈ラインを確保し、全身麻酔を開始する。気道確保は気管挿管でも声門上器具(ラリンジアルマスクなど)でも良い。麻酔深度の調節、レミフェンタニルの投与量調節は担当麻酔科医の判断に一任する。橈骨動脈圧ラインの確保は、患者の全身状態に合わせて麻酔導入前でも導入後でも良い。中心静脈カテーテル確保の有無は問わない。

採血・検体処理

人工心肺を使用しない症例においては、橈骨動脈に挿入した観血的動脈圧ラインから、以下のタイミングで採血を行う。

(1)麻酔導入完了時、(2)導入完了 30 分後、(3)60 分後、(4)90 分後、(5)120 分後

心臓血管外科症例などで人工心肺を使用する症例は、

(1)人工心肺開始前、(2)人工心肺開始 30 分後、(3)60 分後、(4)人工心肺終了 30 分後

に採血を行う事とした。心臓血管外科症例は、各種カテーテル確保まで含めると導入完了までに 60 分程度かかるため、人工心肺非使用症例における(3)と人工心肺使用症例における(1)を同等として分析する事とした。

各採血時点でレミフェンタニル測定のためにヘパリン採血管に 3ml、また、生化学検査用に血清分離剤入り採血管に 3ml の血液を採取する。プロポフォールを使用する症例ではプロポフォールの蛋白結合率も測定するため、各時点 3ml の採血を追加する。

薬剤の濃度測定用の血液検体は採血後速やかに遠心し、血漿を分離する。分離した血漿の一部は速やかに血漿 1000 μ l あたり 20 μ l の 50%クエン酸を加えて凍結保存し、残りは平衡透析を行う。

平衡透析は HARVARD 社の平衡透析機を用い、カットオフ分子量 10k の透析膜を使用する。平衡透析の条件は、室温、10rpm、2 時間とした。各セルには 800 μ l ずつ検体を充填する。セルは透析膜で隔てられており、一方に 0.067mol/L リン酸バッファーを、もう一方に遠心分離した血漿を充填する。平衡透析後のバッファーと血漿には、検体 1000 μ l あたり 20 μ l の 50%クエン酸を速やかに添加し混和し、凍結保存する。

測定項目

レミフェンタニルおよびプロポフォールの蛋白結合率、総蛋白、アルブミン、1 酸性糖蛋白を各時点で測定する。生化学検査の測定は株式会社エスアールエルに委託する。

レミフェンタニル、プロポフォールの濃度は、浜松医科大学の質量分析器を用い、液体クロマ

トグラフィー質量分析法 (LC/MS) で測定した。

4. 研究成果

本研究では、人工心肺の使用の有無を問わず、臨床使用中のレミフェンタニルの蛋白結合率を測定した。人工心肺を使用する症例の場合、「人工心肺によるレミフェンタニルの蛋白結合率変化」の研究に準じて、人工心肺前後の蛋白結合率変化も測定した。本研究の成果として、人工心肺を使用していない状況下での蛋白結合率に着目して結果を述べる。

本研究で得られた結果を要約すると、(1)「人工心肺非使用下において、レミフェンタニルの臨床使用における蛋白結合率は約 25%である」、(2)「レミフェンタニルの血漿中での分解は緩やかで 2 時間で元の 8 割程度に減少する」である。(2) は本研究の測定条件などを検討する過程において副次的に得られた結果である。

測定の結果、平衡透析法により蛋白に結合していない分画 (遊離分画) を分離して蛋白結合率を測定した場合、臨床使用中 (人工心肺を使用していない状態) の患者血漿中レミフェンタニルの蛋白結合率は約 25% であるという結果であった。この結果は、医薬品添付文書に記載されている蛋白結合率 75% と比較して、明らかに低値である。

蛋白結合率が予想より低いということは、遊離分画の割合が高く、薬効が想定よりも強く発現する可能性がある。すなわち目的とする鎮痛効果だけでなく、副作用などの望まない薬効も強くなる可能性があるということである。レミフェンタニルの力価はフェンタニルと同等とされる。しかし主観ではあるが、少量のレミフェンタニルを投与した場合であってもフェンタニルよりも強い作用を持つ印象を受けることがある。これは受容体への親和性がフェンタニルよりも高く、作用発現までの時間が短いためにそのように感じられる可能性もあるが、もしもレミフェンタニルの蛋白結合率が真に低く、遊離分画が多いのだとすれば、薬効が強く発現することにより力価が強いと感じられる、という論理で説明がつかかもしれない。

蛋白結合率が低値となった理由として考えたことは、他の薬物との相互作用により蛋白結合率が低くなった可能性、そして、遊離分画の分離に用いた平衡透析の影響、である。

本研究及び前述の「人工心肺によるレミフェンタニルの蛋白結合率変化」の中では、プロポフォルを使用する場合はプロポフォルの蛋白結合率も共に測定している。プロポフォルの蛋白結合率は、平岡らの報告と同じく平衡透析を用い、添付文書と差のない測定結果が得られた。レミフェンタニルは血中および組織中の非特異的エステラーゼで速やかに分解され、血中半減期はおよそ 5 分であるという特徴があり、総血中濃度の測定では分解を阻止するために 50% クエン酸を用いるという方法が取られる。平衡透析では、数時間程度、血漿検体を静置する必要があるが、この間にレミフェンタニルが分解されるのを防ぐ目的で、本研究開始当初は血液検体採取時に 50% クエン酸を速やかに添加していた。この方法ではレミフェンタニルの分解は確実に阻止できるようなのであるが、測定したレミフェンタニルの蛋白結合率はゼロという結果となった。一方で、プロポフォルではそのような蛋白結合率の変化は起こらず、クエン酸を添加していない状態での測定と遜色なかった。50% クエン酸の添加は、検体の pH を大きく低下させる。プロポフォルは pH の変化による蛋白結合への影響が少ないが、レミフェンタニルでは影響が大きいのかかもしれない。また、レミフェンタニルの蛋白結合自体が強固なものではなく、pH の変化や血中蛋白に競合的に結合するような他の薬剤・物質の存在により、容易に蛋白結合が外れてしまう可能性があるのかかもしれない。

遊離分画を分離する方法には、今回用いた平衡透析の他にも限外濾過や超遠心などがある。遊離分画を分離する方法によって測定結果が異なる可能性もあるため、今後、分離方法の違いによる測定結果の差を比較する必要があると考える。

本研究では他のレミフェンタニルの分解阻止方法を検討したが最適なものに辿りつかず、可能な限り速やかな血漿分離、平衡透析を実施し、その後にクエン酸を添加する方法とした。平衡透析時は血漿が室温の状態に置かれるため、レミフェンタニルが分解され濃度が低下すると考えられる。そこで、患者血液から分離した血漿を室温静置し、経時的にレミフェンタニルの濃度を測定したところ、「室温静置下におけるレミフェンタニルの血漿中濃度は 2 時間で元の 80% 程度になり、低下は直線的である」という結果が副次的に得られた。この減少速度は、レミフェンタニルの血中半減期約 5 分と比較して明らかに長い。全血中や生体内での挙動と違い、血漿中には非特異的エステラーゼが少ない可能性と、レミフェンタニル自体が環境によっては上記速度で自然に分解されてしまう性質を持つのかかもしれない。後者の場合、生理食塩水で希釈したレミフェンタニルの濃度が、実は時間と共に低下してしまっているという可能性がある。投与量が不正確になってしまう可能性があり、この点については今後検討してゆく。

平衡透析法によるレミフェンタニルの蛋白結合率測定では、蛋白結合率は約 25% であるという結果となったが、今後の課題として遊離分画の分離方法による違いを検討する必要性と、他の薬剤の存在による相互作用を検討する必要性とが残ると考える。レミフェンタニルの蛋白結合の強さが何らかの影響により容易に外れてしまうほどの弱い結合であるとするれば、基本的に多様な薬剤を併用する全身麻酔管理中であれば、その影響は無視できないものとなる。蛋白結合

の強さを検討する必要性も高いかもしれないと考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------