

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 26 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592250

研究課題名(和文) 出血性ショック時の静脈麻酔薬の薬物動態力学への影響

研究課題名(英文) Influence of hemorrhagic shock on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous anesthetics

研究代表者

栗田 忠代士(Kurita, Tadayoshi)

浜松医科大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：80303569

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：持続投与されたレミフェンタニル濃度は出血性ショックの進行に伴い上昇し、併用されるプロポフォール濃度の3倍速く上昇する。この結果は術前や術中に大きな出血を伴う症例ではプロポフォールと比較してレミフェンタニルを大きく減じる必要があることを示している。またレミフェンタニル濃度は麻酔深度やカテコラミン投与など術中さまざまな要因で変化する心拍出量に影響を受ける。この程度は出血性ショックでの結果とは異なり、併用されるプロポフォールと同程度であったが、両薬剤ともに心拍出量の上昇時より低下時に大きく影響を受ける。この結果は低心拍出量時には両薬剤とも予想される血液濃度より大きく増加していることを示している。

研究成果の概要(英文)：The remifentanyl concentration during continuous infusion undergoes an increase that is three times higher than that for co-administered propofol with progression of haemorrhage. This result indicates that the remifentanyl dose should be reduced substantially compared with propofol for patients with significant blood loss.

The remifentanyl concentration during continuous infusion is affected by cardiac output, which changes easily in response to anaesthetic depth and/or administration of inotropic agents. The extent of the influence of cardiac output on the remifentanyl concentration is similar to that on coadministered propofol, in contrast to the responses of these two drugs during haemorrhagic shock. The influence of decreased cardiac output on both drug concentrations is greater than that of increased cardiac output. These results indicate that the actual blood concentrations might substantially deviate from the expected concentrations in a low cardiac output state.

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：静脈麻酔薬 薬物動態学 薬力学 出血性ショック

## 1 研究開始当初の背景

出血性ショックは多くの静脈麻酔薬の効果を増強させる。これは血中濃度の上昇（薬物動態学的変化）、および効果部位での薬剤感受性の増加（薬力学的変化）による。よって出血性ショック時は循環抑制や効果遷延を防ぐために投与量を減少させても薬効が増強しやすい。我々はブタを用いた出血性ショックモデルにおいてプロポフォール鎮静効果および体動抑制効果がどのように変化するか検討し、どちらの効果も薬物動態学的変化および薬力学的変化により増強し、その増強の程度は鎮静効果と体動抑制効果で同程度であることを示した。この報告は鎮静効果だけでなく、体動抑制効果（脊髄への効果）を同時に検討したはじめての報告であったが、臨床で出血性ショック時に一般的に行われる輸液や輸血で蘇生した場合の影響を検討していなかった。出血性ショック時のプロポフォールの薬効に関する今までの我々の研究の総括として、この研究期間の前半はまずこれを検討することを計画した。

後半は本邦でも近年認可され、臨床麻酔において頻用されている超短時間作用性麻薬レミフェンタニルについての検討を計画した。レミフェンタニルも他の静脈麻酔薬と同様に出血性ショック時には薬物動態学的変化により血中濃度の上昇を来す。我々は以前、持続投与されたプロポフォールが出血の進行（脱水の進行）に伴い、濃度がどのように変化するか検討したが、この報告では出血が代償期にある場合は濃度の上昇は最小限であるが、非代償期に入ると著しい濃度の上昇を来すことを明らかにした。これは低循環血液量による分布容量の低下に肝臓血流低下によるクリアランスの低下を伴うためと推測された。レミフェンタニルはプロポフォールより分布容量が小さく、また代謝は血液または組織中のエステラーゼによるため、肝血流の影響は受けない。そのため出血の進行に伴う濃度の変化は、プロポフォールと異なる可能性がある。

一方レミフェンタニルの薬力学的変化については唯一、出血性ショックにより薬物動態学的変化を来す

が、効果器感受性は変化しないとする報告がある。しかしこの報告はレミフェンタニルの薬効を脳波で評価しており、麻薬の効果をみるには大脳皮質での反応は適切ではない。我々は以前、出血性ショック時にはイソフルランもプロポフォールも脊髄における感受性は増強する（MACの低下および体動の $EC_{50}$ の低下）ことを侵害刺激に対する体動を判定することにより実際に示している。麻薬も同様に増強する可能性があり、これを検討する計画とした。

## 2 研究の目的

上記の背景より当初の研究目的を、出血性ショック時に増強するプロポフォールの薬効が輸液（膠質液）や輸血で回復するか、また持続投与されたレミフェンタニルの濃度は出血に伴いどのように変化するか、出血性ショックはレミフェンタニルの脊髄における薬剤感受性を変化させるかの3点を明らかにすることとした。しかし昨今の本邦におけるレミフェンタニル使用頻度の上昇（全身麻酔症例のほとんどで使用されている）、また一般的に麻薬の濃度測定はプロポフォールと異なり $ng/ml$ での精度を求められるため測定が難しいとされるが、当施設ではレミフェンタニル濃度の測定可能であり、レミフェンタニルの研究を最優先することを決定した。具体的にプロポフォールの薬効への輸液や輸血の影響を削除し、代わりにレミフェンタニル濃度への心拍出量の影響を加え、本科研期間に具体的に以下の3点を明らかにすることにした（(1)(2)は当初の計画通り、(3)を新たに追加）。

(1) 我々のプロポフォールの持続投与下の脱血実験と同じプロトコルを用い、持続投与されたレミフェンタニルは、低循環血液量（脱水）の進行から出血性ショックが非代償期に至る過程でどのような濃度変化を起こすのか。プロポフォールも同時に持続投与し、両薬剤に濃度変化の違いがあるか

(2) 0.5MACのイソフルラン投与下に体動抑制に必要なレミフェンタニル濃度を決定し、これをコントロール時と出血性ショック時で比較する。必要量（濃

度)は変化するのか

(3) 持続投与されたレミフェンタニル濃度が術中さまざまな要因で変動する心拍出量の変化によってどのように影響を受けるか、その変化は全静脈麻酔においてレミフェンタニルと同時使用されることがきわめて多いプロポフォールと違いがあるのか

### 3 研究の方法

(1)平成 23 年度：出血性ショック時の持続投与レミフェンタニル濃度の変化、プロポフォール濃度との比較

#### ①動物準備

体重 25kg 前後のブタを 10 匹用いた。イソフルラン吸入により麻酔を導入し、気管切開、人工呼吸下にイソフルランを呼気終末濃度 2%で維持した。大腿動脈に観血的動脈測定ライン (および脱血ライン)、右内頸静脈に肺動脈カテーテル (5F)、中心静脈カテーテル (18G) を留置した。

#### ②実験手順

動物準備完了後イソフルランを中止し、プロポフォールを 2 mg/kg ボーラス投与し、以後 6 mg/kg/hr の持続投与した。同時にレミフェンタニルを 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  で持続投与開始した。投与開始から 10 分毎に大腿動脈より採血 (10、20、30、40、50、60 分) し、プロポフォールとレミフェンタニル濃度が 60 分後に pseudo-steady state に達していることを確認した。

60 分後より以後 30 分間隔で大腿動脈より以下の量を段階的に脱血した。60 分後予想循環血液量の 10% (推定全循環血液量体重 $\times$ 70 ml で算定) 脱血、90 分後 10% (合計 20%)、120 分後 10% (30%)、150 分後 5% (35%)、180 分後 5% (40%)、210 分後 5% (45%)、240 分後 5% (50%)、270 分後 5% (55%)、300 分後 5% (60%)。死亡するまで次の脱血を始める直前に採血をして両薬剤の濃度測定をした。

(2)平成 24 年度：出血性ショックは脊髄におけるレミフェンタニル感受性を変化させるか

#### ① 動物準備

体重 25kg 前後のブタを 5 匹(予定では 10 匹以上)用いた。その他動物準備は平成 23 年度と同じ

#### ② 実験手順

まずブタのイソフルランの 1MAC (約 2%) を呼気終末濃度 2%から四肢をクランプし体動の有無を観察し決定した。決定後、0.5MAC のイソフルラン投与下にレミフェンタニルを 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  で持続投与し、2 分毎四肢をクランプ、体動消失までレミフェンタニルを投与した。次にブタを循環血液量 40%の脱血により出血性ショックにして、ショック時の 1MAC<sub>shock</sub> を決定後、その 0.5MAC<sub>shock</sub> 下で 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  のレミフェンタニルを持続投与し 2 分毎四肢をクランプ体動消失までレミフェンタニルを投与した。それぞれクランプ直前にレミフェンタニル濃度採血をした。

(3)平成 24 年度途中から平成 25 年度：レミフェンタニルの薬物動態が術中さまざまな要因で変動する心拍出量の変化によってどのように影響を受けるか

#### ①動物準備

体重 25kg 前後のブタを 10 匹用いた。その他動物準備は平成 23 年度 24 年度と同じ

#### ②実験手順

動物準備完了後、レミフェンタニルを 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  で開始し同時にプロポフォールを 2 mg/kg ボーラス投与後 6 mg/kg/h で持続投与した。安定後に基準値 (基準値 1) を測定完了後、ドブタミン 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  投与およびイソフルラン中止により心拍出量を増加させ 60 分間維持した (高心拍出量状態)。次にドブタミンを中止およびイソフルランを再開し 60 分間維持し基準値に戻した (基準値 2)。最後にイソフルランを 3%に増加させ 60 分間維持し心拍出量を低下させた (低心拍出状態)。それぞれの状態で血行動態およびレミフェンタニル、プロポフォール濃度を測定した。

### 4 研究成果

(1)平成 23 年度結果

913 $\pm$ 82 ml の血液が脱血された。出血性ショックが代償期(体血管抵抗のピークまでと定義、以後を非代

償期とみなした)にある状態ではレミフェンタニルの濃度上昇率(%)=2.1×総脱血量(%循環血液量)、プロポフォールの濃度上昇率(%)=0.7×総脱血量(%)で表され、非代償期ではレミフェンタニルの濃度上昇率(%)=27.4×総脱血量(%)、プロポフォールの濃度上昇率(%)=9.5×総脱血量(%)であった(図2)。進行する脱水から出血性ショックの過程においてレミフェンタニルはプロポフォールの約3倍濃度上昇が速い。またどちらも非代償期になると代償期の約15倍濃度が上昇することが判明した。

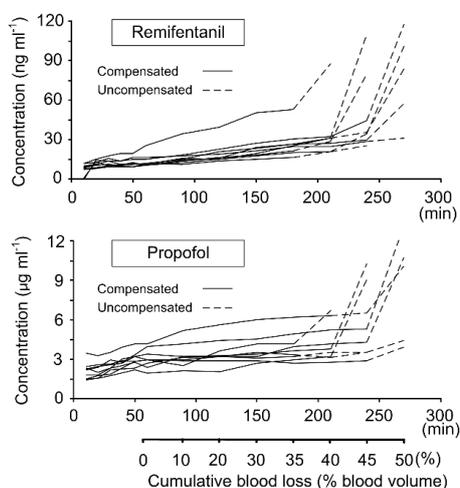


図1, レミフェンタニル、プロポフォール濃度ともに出血性ショックの進行につれてゆっくり濃度が上昇し、非代償期に大きく上昇する

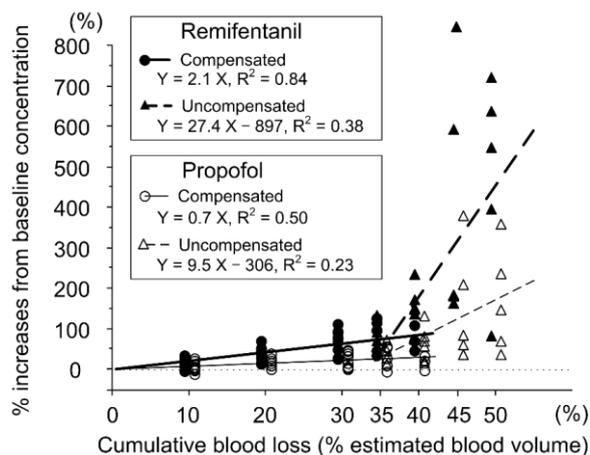


図2. レミフェンタニルがプロポフォールに比べ約3倍濃度の上昇が速いのがよくわかる

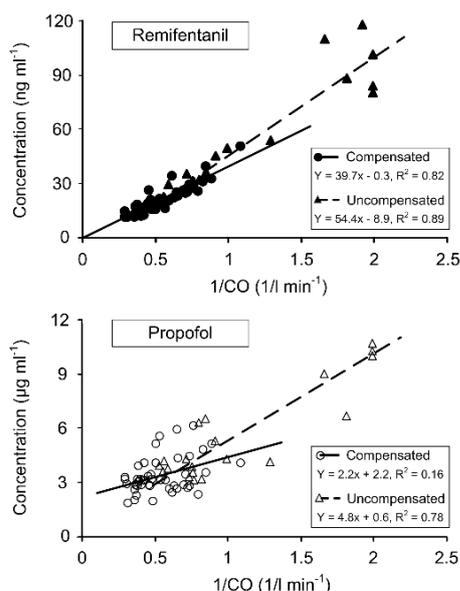


図3. 濃度は心拍出量(CO)の逆数に比例し、出血性ショック代償期(1/COが小さい)より非代償期(1/COが大きい)に心拍出量の影響が大きい

### (2)平成24年度結果

コントロールにおけるイソフルランのMACは $2.2 \pm 0.2\%$ であった。0.5MAC下でレミフェンタニルを $5 \gamma$ で持続投与するも体動消失がみられず。投与量を $20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ まで増加したが、四肢クランプに反応するシバリング様の体動が消失しなかった。また血圧や心拍数の増加もみられ、この投与量では侵害刺激を抑制できていないと考えられた。

5例の実験結果では0.5MAC(約1%)のイソフルラン投与下でレミフェンタニルを大量投与してもクランプによる体動をはっきりと止めることができず実験続行不能と判断、ヒトとブタでは $\mu$ オピオイド受容体の感受性が異なっていると考えられ、今後本実験を行うためにはさらに高量のレミフェンタニルで検討する予定である。

### (3)平成25年度結果

心拍出量の増加または低下に伴いレミフェンタニル、プロポフォール濃度は低下または増加した。それぞれ濃度は以下の式で表された。レミフェンタニル濃度( $\text{ng}/\text{ml}$ ) =  $17.5/\text{心拍出量}(1/\text{min}) + 4.52$ ;プロポフォール濃度( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) =  $3.34/\text{心拍出量}(1/\text{min})$ (図5)。

両薬剤の心拍出量変化に対する濃度変化への影響は同程度であったが、心拍出量低下時に特に濃度への影響が大きかった(図6)。

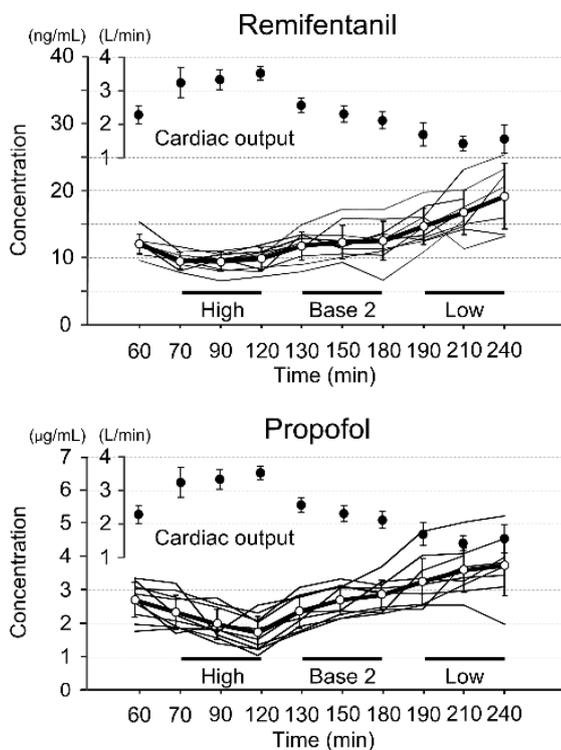


図4. 心拍出量と両薬剤の濃度変化

High:高心拍出量、Base2:基準値、Low:低心拍出量

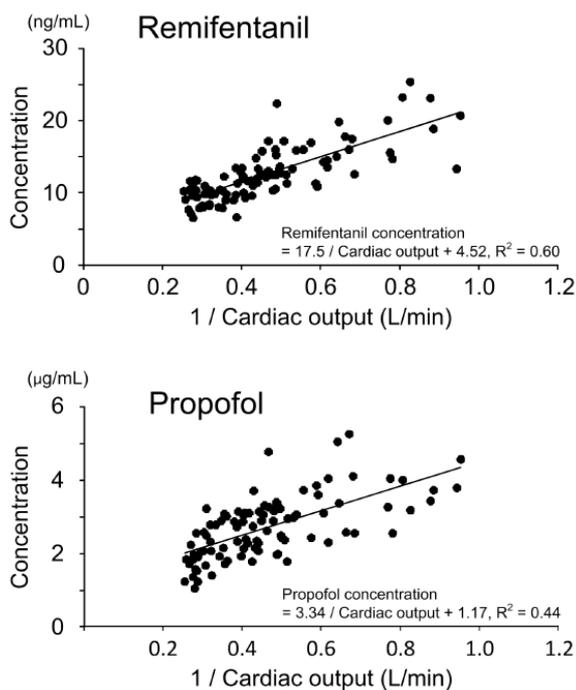


図5.

両薬剤と心拍出量の逆数は比例する

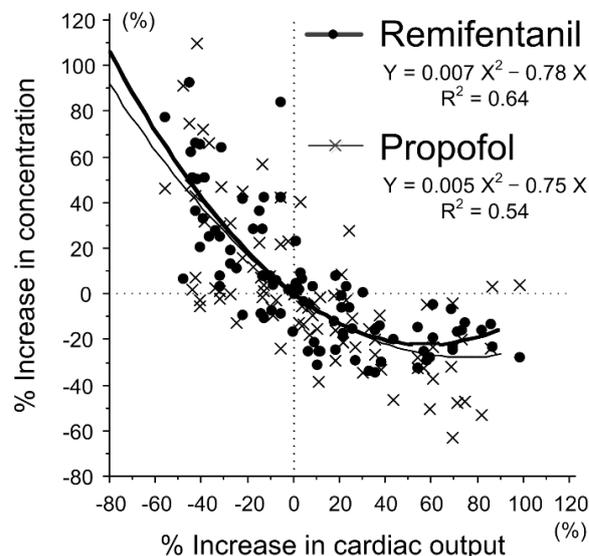


図6. 心拍出量の変化と両薬剤の濃度変化との関係  
両薬剤間の変化はほとんど同じだが、心拍出量の上昇より低下の方が濃度への影響が大きいがわかる

## 5 主な発表論文等

[雑誌論文] (計4件)

① Kurita T, Uraoka M, Morita K, Suzuki M, Morishima Y, Sato S: Influence of haemorrhage on the pseudo-steady-state remifentanyl concentration in a swine model: a comparison with propofol and the effect of haemorrhagic shock stage. *Br J Anaesth* 2011; 107(5): 719-25. doi: 10.1093/bja/aer233

② Kurita T, Uraoka M, Morita K, Sato S. Influence of progressive hemorrhage and subsequent cardiopulmonary resuscitation on the bispectral index during isoflurane anesthesia in a swine model. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 72(6): 1614-9. doi: 10.1097/TA

③ Kurita T, Sato S. Does the bispectral index (BIS) during haemorrhagic shock and resuscitation

reflect a change in cerebral perfusion or simply reflect the anaesthetic depth? Resuscitation 2012; 83(10): e193. doi: 10.1016/j

④Kurita T, Uraoka M, Jiang Q, Suzuki M, Morishima Y, Morita K, Sato S. Influence of cardiac output on the pseudo-steady state remifentanil and propofol concentrations in swine. Acta Anaesth Scand 2013; 57(6):754-60. doi: 10.1111/aas

## 6 研究組織

### (1) 研究代表者

栗田 忠代士 (KURITA, Tadayoshi)

浜松医科大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：80303569