

機関番号：34519

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2008 ～ 2010

課題番号：20791099

研究課題名 (和文) 局所麻酔薬の胎盤移行に対する蛋白結合および母児アシドーシスの影響

研究課題名 (英文) Effects of protein-binding and maternal and fetal acidosis on placental transfer of local anesthetics

研究代表者 植木 隆介 (UEKI RYUSUKE)
兵庫医科大学・医学部・講師

研究者番号：10340986

研究成果の概要 (和文)：

蛋白フリーの灌流液を用いた 4 種類のアミド型局所麻酔薬 (メピバカイン、リドカイン、ロピバカイン、ブピバカイン) の胎盤移行性の比較とこれらの胎盤移行性に対する母体側および胎児側それぞれにおけるアシドーシスの影響をまとめた論文が *Journal of anesthesia* に掲載された。この研究結果により、アミド型局所麻酔薬の胎盤移行性には、 pK_a で規定される非イオン化型の割合が、大きく影響することがより明らかとなった。しかし、従来考えられてきた母児での pH 較差 (pH -gap) では当初予想したほどの有意な胎盤移行性の増加はみられなかった。

研究成果の概要 (英文)：

Our paper was published in the *Journal of Anesthesia*. We investigated comparing with placental transfer of four amide-type local anesthetics (mepivacaine, lidocaine, ropivacaine, bupivacaine) with protein-free perfusate and effects of maternal and fetal acidosis in this paper. The study showed the basic uncharged concentration that is defined by pK_a mainly influences the placental transfer of each amide-type local anesthetic. But, there were no significant differences between pH -gap of maternal and fetal perfusate and increasing of placental transfer of those anesthetics not according to the conventional theory.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

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：胎盤移行、産科麻酔、局所麻酔薬、蛋白結合、アシドーシス

1. 研究開始当初の背景
帝王切開、無痛分娩、非産科手術の麻酔にお

いて麻酔関連薬剤の投与は不可欠である。なかでも局所麻酔薬 (以下局麻薬) はこれらの

臨床麻酔においてもっとも頻用される薬剤であり、さまざまな条件下における、局麻薬の胎児移行性に関する情報はますます重要なものとなっている。これまでのヒトでの麻酔関連薬剤の胎児移行性の評価は、その多くが出生時の臍帯血中濃度と母体血中濃度の1ポイントにより評価されてきた。しかし、胎児組織への分布や代謝などの因子にも影響されるため、必ずしも薬物の胎盤通過性を反映しない。我々は、薬物の胎盤通過性のみを定量的に評価するにはヒト胎盤灌流実験系が最も有効な方法と考え、研究を行ってきた。研究に用いる胎盤灌流モデルはSchneiderのモデルに基づいたsingle pass modelである。ヒト胎盤小葉には、各種薬物移行が行われるスペースである絨毛間腔周辺の血管走行にバリエーションがあることや、母体および胎児側血管の血流シャントの程度の違い、モデルの完成度などがバイアスとして考えられる。しかし、ヒト摘出胎盤を用いた研究は行える施設が限られており、小規模な研究でも基礎データの蓄積に貢献できると考える。今回我々は、局麻薬の胎盤移行性における母児のアシドーシス、薬剤の解離定数 pKa、蛋白結合率などに条件による移行性の変化を検討すべく研究を計画した。

2. 研究の目的

局麻薬の胎盤移行性が母児のアシドーシスでどのように変化するかについて、ヒト胎盤小葉灌流モデルで検討する。局麻薬の胎盤移行性には解離定数(pKa)で規定される非イオン化型濃度、母児のpHギャップ、蛋白結合率など多様な因子が関与する。アシドーシスでは、胎盤移行しやすい非イオン化型の比率は低下するが、胎盤移行しやすい非蛋白結合の局麻薬濃度は上昇する。蛋白を含む灌流液を用い、母児のpHを変化させ、胎盤移行性の変化を検討する。アルブミン製剤とFFPを比較することで、局麻薬と高親和性を持つ $\alpha 1$ -acid glycoprotein(AAG)の影響について検討する。

3. 研究の方法

ヒト胎盤灌流モデルを作成：
当大学の倫理委員会承認を受け、妊婦から書面で説明と同意を得られた予定帝王切開症例での摘出胎盤を用いる。麻酔リスクの低い帝王切開妊婦から摘出された胎盤を用い、ヘパリン含有細胞外液製剤による前灌流処理の後、Schneider Hらが1972年に雑誌Am J Obstet Gynecolで発表したモデルに準じてヒト胎盤小葉灌流モデルを作成する。このモデルでは、母体面に絨毛間腔を充満させるごとく、らせん動脈に見立てた穿刺針によ

り灌流液を母体面から絨毛間腔に注入する。また胎児面では一つの小葉に灌流する対になる動静脈に3Frのfeeding tubeをカニューレーションし、胎児循環を再現する。母体面から薬物含有灌流液を投与し、胎児側の静脈側灌流サンプリングを行う。母体動脈と胎児静脈の薬物濃度の比率 fetal/maternal ratio(F/M比)により、胎盤移行性を評価する。上記のように作成した胎盤小葉について、胎盤モデルの母体側灌流液(15ml/分)、胎児側灌流液(2ml/分)として、蛋白フリーの灌流液の他、アルブミン、FFPを灌流液として用いる。それぞれの灌流液で母体側に1 μ g/mlの濃度となるようにリドカイン、ロピバカインを添加させ、胎児静脈側のサンプルを採取することで胎盤移行性(F/M比)を調査する。母体、胎児のpHを段階的に変化させて、検討を行う。また、胎児のみのアシドーシスや母児ともにアシドーシスとなった場合の状況も設定して検討を行う。

4. 研究成果

蛋白フリーの灌流液を用いた4種類のアミド型局所麻酔薬(メピバカイン、リドカイン、ロピバカイン、プピバカイン)の胎盤移行性の比較とこれらの胎盤移行性に対する母体側および胎児側それぞれにおけるアシドーシスの影響をまとめた論文がJournal of anesthesiaに掲載された。この研究結果により、局所麻酔薬の胎盤移行性には、pKaで規定される非イオン化型の割合が、大きく影響することがより明らかとなった。ただし、従来考えられてきた母児でのpH較差(pH-gap)では当初予想したほどの有意な胎盤移行性の増加はみられなかった。しかし、有意差はなかったものの移行率の平均値ではpH較差がある場合、平均値自体は高くなったためその影響がやはりヒト胎盤小葉灌流モデルでも認められていることが考えられた。その後、各局所麻酔薬の蛋白結合率とアシドーシスの影響を調査するための研究として蛋白結合率が異なる2種類の局所麻酔薬(リドカイン、ロピバカイン)の胎盤移行性について実験を行ってきた。アルブミン製剤、FFPを灌流液として、蛋白結合(局所麻酔薬が高い結合性を持つとされる $\alpha 1$ -acid glycoproteinがFFPには含有)および、灌流液のpH変化(アシドーシスのステージを作成)に焦点を当てたプロトコールで実験に取り組んできた。しかし、得られる胎盤数の問題と、作成すべきモデルの難易度上昇により、モデル作成に失敗したり、作成できた場合でも灌流を開始してからサン

プリングを行っている際にモデルが目詰まりを起こした結果、サンプリングができなくなることがあり、より多くの時間が必要であることがわかった。つまり、蛋白含有の灌流液(アルブミン, FFP)はそれまでの蛋白フリーのものと比較して、灌流液として粘性が高いためか、実験中に胎児側毛細血管の目詰まりを生じやすい傾向があり、胎児静脈側のサンプル液の回収が可能な成功モデルの作成にはさらに高度なモデル作成技術が必要なことがわかった。残念ながら、未だ論文として報告できるサンプル数に達していないが、現在も粘り強く取り組んでいる。また、並行して行ってきた揮発性麻酔薬の胎盤移行性に関する研究に関しては、データの収集作業がほぼ完了し、論文作成中である。

さらに図書として、麻酔の professional を目指す麻酔科医向けの産科麻酔の教科書として企画された周産期麻酔という本の麻酔薬の胎盤通過性の部分を担当することができた。この原稿において、過去の文献等から得られたさまざまな麻酔薬(局所麻酔薬、静脈麻酔薬、麻薬、筋弛緩薬など)および麻酔関連薬剤の胎盤通過性に関してまとめることができた。

これらの薬剤の胎盤通過性に関しては臨床データや基礎データでさまざまなものがあるが、測定した条件、状況などから報告によって差があり、特に局所麻酔薬に関しては、移行性に幅があると考えられる。従って、今後も比較的新しいロピバカイン、レボピバカインなどの局所麻酔薬については、胎盤移行性に関して、胎盤灌流モデルでの結果などを含めた基礎的データの蓄積が期待される。加えて、我々の教室でこれまで行ってきたヒト胎盤灌流モデルから得られたデータ(プロポフォル、局所麻酔薬など)も含め、その胎盤移行性に影響するさまざまな要因についても記載することができた。

その他、妊娠中の麻酔関連薬を含めた多様な薬剤の催奇形性のリスクに関する情報を、FDA リスク分類と薬剤添付文書の記載から一覧表にまとめることができた。この図書の出版を一つの励みとして、今後も微力ではあるが産科麻酔の発展、進歩に寄与できればと考えている。

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1件)

- ① Ueki R, Tatara T, Kariya N, Shimode

N, Tashiro C, Comparison of placental transfer for local anesthetics in the different perfusate pH in the human cotyledon model

Journal of Anesthesia, 査読有、2009、p526-529

[学会発表] (計2件)

- ① 植木隆介、多田羅恒雄、狩谷伸享、下出典子、太城力良
ヒト胎盤小葉灌流モデルにおける胎児側灌流量変化に対する揮発性麻酔薬移行性の検討
日本麻酔科学会第 59 回学術集会、平成 24 年 6 月 7 日、神戸
- ② 植木隆介、狩谷伸享、大杉聡宏、下出典子、多田羅恒雄、太城力良
ヒト胎盤小葉灌流モデルにおけるセボフルラン、イソフルランの胎盤移行性の検討
日本麻酔科学会第 56 回学術集会、平成 21 年 8 月 17 日、神戸

[図書] (計1件)

- ① 植木隆介、太城力良
3. 周産期薬理学：麻酔薬の胎盤通過性を中心に
周産期麻酔、克誠堂出版、奥富俊之、照井克生編集、2012 年 5 月第 1 版、p29-42

6. 研究組織

(1) 研究代表者

植木 隆介 (UEKI RYUSUKE)
兵庫医科大学・医学部・講師
研究者番号：10340986

(2) 研究協力者

多田羅 恒雄 (TATARA TSUNEO)
兵庫医科大学・医学部・教授
研究者番号：30207039

狩谷 伸享 (KARIYA NOBUTAKA)
兵庫医科大学・医学部・准教授
研究者番号：20305642

下出 典子 (NORIKO SHIMODE)
兵庫医科大学・医学部・講師
研究者番号：00351809

太城 力良 (TASHIRO CHIKARA)
兵庫医科大学・医学部・教授
研究者番号：20107048