

機関番号：34519

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007～2009

課題番号：19591826

研究課題名 (和文) 揮発性麻酔薬のヒト胎盤移行性と他剤の移行性への影響

研究課題名 (英文) Human placental transfer of volatile anesthetic and its effect on the transfer of other drugs

研究代表者

下出典子 (SHIMODE NORIKO)

兵庫医科大学・医学部・助教

研究者番号：00351809

研究成果の概要 (和文)：

ヒト胎盤小葉灌流モデルを作成し、セボフルラン(S)とイソフルラン(I)の胎盤移行性を検討した。5例の摘出胎盤で研究を行い、結果をまとめた。母体動脈と胎児静脈のサンプルの濃度比 (F/M比) の平均(SD)はSで0.145 (±0.07)、Iで0.144(±0.06)で有意差を認めなかった(p=0.992)。さらに検討を重ね、7個の胎盤モデルにおいて、アンチピリンクリアランスを出すためのサンプリングに成功し、論文作成中である。

研究成果の概要 (英文)：

We studied placental transfer of Sevoflurane(S) and Isoflurane(I) with human placental cotyledon model. We summarized the study of five extracted placenta. As the result, the average(SD) of concentration ratio between maternal artery and fetal vein was 0.145 (±0.07) in S, 0.144(±0.06) in I, then there was no significant difference(p=0.992). By examination of further study, we succeed getting samples from seven placentas to calculate antipyrine clearance. Now, we are writing the report.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

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：麻酔薬、胎盤移行、還流、産科麻酔、揮発性麻酔薬

## 1. 研究開始当初の背景

胎児への悪影響を恐れて、妊産婦への薬剤投与には躊躇することが多い。しかし、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。これまでもこの領域の検討は長年行われてきている

が、いまだ動物実験などにおける結果が中心で、ヒトにおける胎児移行が十分に検討されていない薬剤もある。とりわけ、ヒトを対象にした研究は特に全身麻酔関連のものでは少ない。妊婦の帝王切開時において全身麻酔となるケースは、胎児仮死などで緊急かつ迅

速な対応が要求されたり、妊婦が凝固障害を抱えるなど特殊なケースに限定され、総数が少なく、計画的な検討が難しい。その一方で、妊産婦の救急対応において、母体および児の安全に可能な限り配慮した迅速かつ的確な対応が要求される現在、これら麻酔関連薬剤、中でも全身麻酔時に使用する薬剤について、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ポイントの濃度比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、必ずしも対象薬物の胎盤通過性を反映しない可能性も考えられる。特に異なる薬物同士で比較する場合は、データの再現性や信頼性、さまざまな研究条件が問題となり、摘出直後のヒト胎盤を用いる胎盤灌流モデルのような *in vivo* に近いデータが有用な指標の一つになると思われる。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の一つと考え、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シングルパスモデルである。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。これに対しては、標準物質（胎盤通過性が高く、タンパク結合しない）としてアンチピリンを付加して灌流実験を行うことで、アンチピリンと測定物質の移行性の比であるアンチピリンクリアランスとして求めることができる。この値を算出できれば、1ポイントでの比較で考えられてきた比率以上に、薬物の胎盤通過性という観点から、他剤との比較を行える指標になると考えられる。

これまで、当科ではこのモデルを用いて、各種の麻酔薬（静脈麻酔薬のプロポフォールや局所麻酔薬）について研究を行ってきた。本研究では、胎児仮死など児娩出を急ぐ、緊急性の高い場合や母体の凝固障害などにより脊椎麻酔が行えない場合に選択される全身麻酔に用いる揮発性麻酔薬に着目し、研究を計画した。

過去の報告では、揮発性麻酔薬の胎盤移行性については、例えばイソフルレンでは胎児母体の濃度比 (Fetal/Maternal ratio) は 0.27-0.7 と研究によってかなりのばらつきが認められる。これに関しては、母体や胎児の血流、麻酔開始から胎児娩出までの時間、

使用された吸入麻酔薬濃度など各種の条件が異なっていた結果と考えられる。

揮発性麻酔薬の胎盤移行性に関して、これまで、アンチピリンクリアランスを求めた研究は認められない。同クリアランスを算出できれば、これまで研究してきた静脈麻酔薬のプロポフォールとの比較に役立つと考えられる。本研究により、全身麻酔で用いる薬剤の中で、鎮静効果を持つ体表的な薬剤として臨床使用されている、揮発性麻酔薬（セボフルラン、イソフルラン）、静脈麻酔薬（プロポフォール）との胎盤移行を比較できる意義のある知見が得られると考えられた。

## 2. 研究の目的

産科麻酔の緊急時も含めた全身麻酔において、一般的によく使用される揮発性麻酔薬（セボフルラン、イソフルラン）の胎盤移行性について比較検討する。

母体血流側と胎児血流側のサンプルの濃度比から算出される胎盤移行率に加え、胎児側の灌流速度を 1, 2, 3ml と変化させ、標準物質として胎盤研究でしばしば用いられるアンチピリンを指標とした、アンチピリンクリアランスを求める。

## 3. 研究の方法

予定の帝王切開で娩出された後の摘出胎盤を対象として、胎盤灌流モデルの作成を行う。本研究の施行に際しては、兵庫医科大学倫理委員会の承認を得て、書面による研究の説明と同意を得られたケースを対象とした。胎盤灌流モデルの作成方法および本研究でこれまで行ってきたプロトコルを以下に示す。

- (1) 帝王切開の胎盤娩出直後に、手術室にて臍帯静脈よりヘパリン添加リンゲル液 500ml で血液の Wash Out およびヘパリン化を行う。その後、速やかに研究室へ胎盤を運び胎盤小葉灌流モデルを作成する。胎児面に対と考えられる胎児動静脈を同定後、それぞれにカテーテル (3Fr) をカニューレションする。母体面において、その動静脈の灌流領域となる対応する胎盤小葉を確認する。
- (2) 胎盤小葉を切り出し、灌流用装置に移動させる。母体面に 20G の金属針を刺入し絨毛間腔に灌流液 (Medium 199 組織培養液) を注入開始 (母体側 15ml/分、胎児側 2ml/分) で前灌流し、持続的に胎児静脈側のサンプリングが行えることを確認し、モデルを安定化させる。

(3) 揮発性麻酔薬はセボフルラン(S)とイソフルラン(I)、それぞれ酸素を2L/分ずつのflowで気化器を通過させ、それぞれS 1.5%、I 1%の濃度となるように、母体灌流液にバブリングして溶解させた。灌流液には生理食塩水と組織灌流液medium199を用いた。母体側の流量は15ml/分、胎児側は2ml/分とした。それぞれ、10分以上経過後に母体動脈側および胎児静脈側の灌流液をサンプリングし麻酔ガス濃度測定を行った。測定には、2007年度に調整をしたガスクロマトグラフィシステム(島津HSS-2Bおよび島津GC14B)を用いた。

(4) さらに、SおよびIのアンチピリンクリアランスを求めるためのプロトコール(アンチピリンを母体側灌流液に加え、胎児側の灌流流速を順に30分以上の間隔を開けて、1, 2, 3ml/分と変化させる)を作成し、それぞれのステージにおいてサンプリングを行い、母体と胎児側それぞれのSおよびIの濃度比とアンチピリンの濃度比を求め、移行率(アンチピリンクリアランス)を検討した。

#### 4. 研究成果

まず初めに、5例の摘出胎盤で研究の方法③に述べた条件により研究を行い、結果をまとめた。

母体動脈と胎児静脈のサンプルの濃度比(F/M比:fetal/maternal ratio)の平均(SD)はSで0.145(±0.07)、Iで0.144(±0.06)で有意差を認めなかった(p=0.992)。

本結果は、シングルパスモデルの実験系(今回のヒト胎盤小葉灌流モデルが該当)における揮発性麻酔薬の胎盤移行の目安として、価値のある結果と考えられ、2009年8月(新型インフルエンザ対応のため5月予定から延期)の日本麻酔科学会第56回学術集會にて発表した。

さらに、SおよびIのアンチピリンクリアランスを求めるためのプロトコールを作成し、研究を継続してきた。すなわち、母体側灌流液にアンチピリンを添加し、さらに胎児側の灌流流速を1, 2, 3ml/分と変化させて、それぞれのステージにおいてサンプリングを行った。これにより、それぞれの胎盤移行率から、これら2種類の揮発性麻酔薬のアンチピリンクリアランスが算出できる。

胎盤小葉モデルは、十分なサンプルが得られる胎盤モデルの作成が難しく、胎盤組織や血管の漏れ増加や胎児静脈側のサンプリングが難しいという問題があったが、これまでの研究の結果、7個の胎盤モデルにおいて必要

なサンプリングに成功しており、現在論文作成中である。

#### 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1件)

- ① 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回学術集會、平成21年8月17日、神戸

[図書] (計1件)

- ① 狩谷伸享、池本進一郎、井手岳、小濱華子、駒澤伸泰、富田有毅彦、山岡樹里、大杉聡宏、長尾嘉晃、井谷基、宮川慈子、植木隆介、下出典子、岡野紫、多田羅恒雄、太城力良  
誌上抄読会 検証責任 エフェドリンかフェニレフリンか  
臨床麻酔、2010、p223-227

[その他]

ホームページ等

<http://www.hyo-med.ac.jp/department/anes/>

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

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

##### (2) 研究分担者

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

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

多田羅 恒雄 (TATARA TSUNEO)  
兵庫医科大学・医学部・准教授  
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