

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591837

研究課題名（和文）周術期に術後鎮痛のために投与されたフェンタニルの乳汁中移行に関する検討

研究課題名（英文）Study on milk secretion of fentanyl was administered during The perioperative period of maternity.

研究代表者

永田 悦朗 (NAGATA ETSURO)

鹿児島大学・医学部・歯学部附属病院・講師

研究者番号：50437977

研究成果の概要（和文）：帝王切開の術後鎮痛のために硬膜外腔にフェンタニル $20\mu\text{g}/\text{時間}$ を投与した妊婦では、開始後1時間において乳汁中フェンタニル濃度は 0.08ng/ml であり、これ以降24時間以内には乳汁中濃度は測定限界以下であった。乳汁中分泌濃度は非常に低いものであり、臨床的に母体に対して良好な鎮痛を目的として投与される $20\mu\text{g}/\text{時間}$ のフェンタニル硬膜外投与は新生児に授乳を行っても問題のない濃度であるといえる。

研究成果の概要（英文）：For pregnant women $20\mu\text{g}/\text{hour}$ fentanyl was administered for epidural analgesia after Caesarean section. Fentanyl concentrations in milk in one hour after the start was 0.08ng/ml . And 4, 6, 12, 24 hours later the concentration was below the detection limit. Concentration in milk secretion is very low, $20\mu\text{g}/\text{hour}$ dose epidural fentanyl concentration and that is safe to do neonatal nursing.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006年度			
2007年度			
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
2009年度	700,000	210,000	910,000
2010年度	100,000	30,000	130,000
総計	1,700,000	510,000	2,210,000

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：薬理学、発生・分化、細胞・組織、

1. 研究開始当初の背景

手術後の疼痛管理を目的とした持続硬膜外麻酔は、一般的に行われている。最近では、硬膜外麻酔のために投与される局所麻酔薬にオピオイドを添加して、鎮痛の質を高める方法も提唱され臨床的にも実施されている。投与される局所麻酔薬の種類、量、投与形式、オピオイドの種類、量については多くの研究

で論じられている。一般的な開腹術後の術後鎮痛にオピオイドが投与される場合、最も注意すべき合併症は遅発性呼吸抑制であり、これは帝王切開後の母体にも同様の影響を及ぼすと考えられる。しかし、実際的には、頻度は非常に少ないため、低酸素血症予防のためのモニタリングを行って症状重篤化を防いでいる。

また、帝王切開後の妊婦に術後鎮痛を目的としてオピオイドを投与する場合に忘れてならないのは、出産後の母体は授乳を行うという点である。

妊娠中の母体に対する薬剤投与は、胎盤移行という点で多く研究されており、新生児への影響も広く認識されている。しかし、出生後の児がオピオイドを経口摂取した場合の血中移行濃度や合併症については論じられていない。すでに、一般的に臨床で投与されているが、母体へのオピオイド投与によって新生児が重篤な呼吸抑制を惹起したと疑うような事象の報告もない。

2. 研究の目的

妊娠中の母体に投与されるオピオイドが、どの程度胎盤移行するかは、明らかにされていない。乳汁中移行するオピオイドの実際的な量を把握することは、母体に対する術後鎮痛の質を高めること、あるいは安心してオピオイドを投与できる根拠を示すものとして臨床的に重要であり有用であると考えられるが、十分な検討はなされていない。その一因としては、オピオイドの極微量定量の困難性が挙げられる。今回、われわれは“LC-MSによるフェンタニルの極微量定量”が可能になったため、帝王切開術後の術後鎮痛目的に投与されるオピオイドの量と乳汁中分泌量について検討する。一時代前の“痛みがあってこそ分娩”という認識に取って代わって、分娩時の疼痛は制御できるものであるという“無痛分娩”が世間一般に認識され始める状況にあるなかで、今回の研究結果は単に帝王切開術後の鎮痛ではなく、周産期における疼痛管理のためにも重要な結果を示すものと思われる。

3. 研究の方法

(1) 対象は、選択的帝王切開を行う妊婦であり全身状態の安定している妊婦とする。帝王切開の麻酔には脊髄くも膜下麻酔および硬膜外麻酔を行い手術後に術後鎮痛のために持続硬膜外麻酔を行うものとする。

(2) 帝王切開術の区域麻酔の手順は以下のように統一して行う。硬膜外麻酔は L2/3 から穿刺して、チュービングを行う。脊髄くも膜下麻酔は、L3/4 から 25G Quincke 針を用いて行う。0.5%高比重マーカイン® 8mg + フェンタニル 10 μ g を投与する。体位は右側臥位で行う。脊髄くも膜下麻酔終了後はすみやかに仰臥位に戻し、右腰に腰枕をあて、マスクにて酸素 5L/min を投与する。血圧測定を、児娩出までの間は 1 分間隔で測定し、低血圧を示せば昇圧剤を血圧開腹までエフェドリン 8mg を静脈投与する。術中に鎮痛のためにフェンタニルを経静脈投与した場合は記録する。

(3) 児娩出後、脊髄くも膜下麻酔開始後一時間の時点で術後持続鎮痛のための硬膜外麻酔を開始する。投与する局所麻酔薬とフェンタニルは、0.2%ロピバカイン 1.5 ml/H とフェンタニル 10 μ g /時間とする群と 0.2%ロピバカイン 1.5 ml/H とフェンタニル 20 μ g /時間とする群に分けて比較する。

(4) 評価項目。対象妊婦のプロフィール(身長、体重、年齢、妊娠週数、肝機能異常の有無) 出生直後の児の状態(臍帯動脈血ガス分析と 1, 5 分の Apgar score)、母体副作用(搔痒感、嘔気・嘔吐)、出生後の児の異常(精神運動障害)

(5) 乳汁中フェンタニル濃度測定。検体採取時間; 術後硬膜外持続鎮痛開始後 1 時間、4 時間、6 時間、12 時間、24 時間。採取方法; 母体乳汁を各 3ml 搾乳する。検体採取後処置; 乳汁を 6ml に希釈し遠心分離して漿液を分離し冷凍保存する。

(6) 測定方法; LC-MS により定量する。

①フェンタニル (FT) の重水素標識体として FT-d₅ を使用した。(図 1)

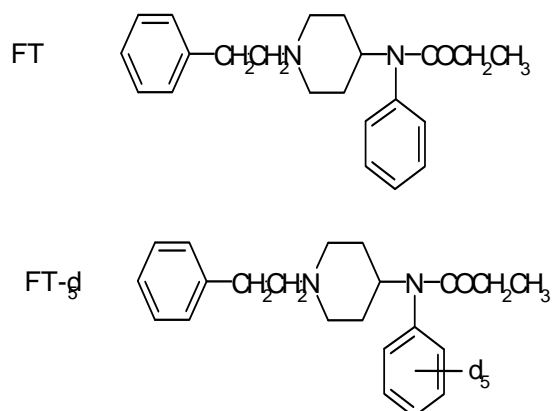


図 1 FT および重水素標識体 FT-d₅ の構造

②HPLC 条件

HPLC 装置は Agilent 製 HP-1100 を使用した。装置の設定条件は下記の通りとした。

MS 条件

・カラム:

東ソー ODS-80Ts (4.6mmI.D.×15cm)

・移動相:

0.02%トリフルオロ酢酸溶液: 0.02%トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液=60:40の混合液

・カラム流量: 1.0 mL/min, カラム温度:

35°C, 注入量: 20 μ L, 検出波長: 245nm

・フラクシオントリガモード: タイムテーブル使用
タイムテーブル

	時間	トリガモード	最大ピーク溶出時間 (min)
1	0.00	off	
2	3.50	ピークベース	0.60
3	4.50	off	

注入後 3.5~4.5 分の流出物を分取した。

③LC-MS 条件

LC-MS 装置は HPLC 部に Agilent 製 HP-1100 を装備した JEOL 製 JMS-LCmate を使用した。各装置の設定条件は下記の通りとした。

LC 条件

・カラム: 東ソー ODS-80Ts (4.6mm I.D. \times 15cm ID)
・移動相: 0.02% トリフルオロ酢酸溶液: 0.02% トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液 = 60:40 の混合液
・カラム流量: 1.0 mL/min, カラム温度: 35°C, 注入量: 20 μ L

イオン化条件

イオン化法: APCI (+), 気化管温度: 400°C, ネブライジングガス: N₂

ニードル電圧: 2.0kV, オリフィス温度: 150°C, オリフィス電圧: 0V

リングレンズ電圧: 30V, イオンガイド電圧: 2.5kV

MS 条件

測定方式: SIM, モニタイオン: m/z 337.3 (FT), m/z 342.4 (FT-d₅)

スキャンスピード: 1sec

④器具のシリル化

FT のガラス器具への吸着を防止するため、試料の調整に用いるガラス器具はすべて表

面にシリル化処理を行う。使用するガラス器具にジクロロジメチルシランを数滴加えて密封後、一晩放置してシリル化し、その後無水トルエン次いで無水メタノールで洗浄する。

⑤母乳からの FT 抽出方法

試験管に FT-d₅ メタノール溶液 (10ng/mL) を 0.3mL 入れ、窒素気流下乾固させ母乳 3mL 加え混合する。これにアセトン 2mL およびアセトニトリル 2mL を添加して混合し、3000rpm で 5 分間遠沈する。上澄を分取し、酢酸エチル 6mL を加えて 5 分振とう後 3000rpm で 5 分遠沈する。有機層をナシ形フラスコに分取し溶媒を減圧留去後、残渣にメタノールを 100 μ L 加えて溶解させインサート入りのバイアルに移し HPLC により FT 流出分画を分取した。分取した溶液を窒素気流下乾固させ、残渣にメタノール 60 μ L 加えて溶解させインサート入りのバイアルに移し LC-MS 試料とする。

(6) 結果解析は時間経過による変化を ANOVA の検定を用いて行う。

4. 研究成果

今回の研究結果として、乳汁中フェンタニル濃度は、術後フェンタニルを 20 μ g/時間 で持続硬膜外投与した群で開始後 1 時間において 0.08ng/ml であり、4、6、12、24 時間の時点では検出限界濃度以下であった。術後フェンタニルを 10 μ g/時間 で持続硬膜外投与した群ではどの時点でも検出できなかった。一般的に、術後鎮痛を目的としてフェンタニルを静脈内投与した場合の血液中効果部位濃度としては、1 ng/ml 以上が必要であり 2 ng/ml 以上では呼吸抑制発現の可能性があるとされている。今回の術後鎮痛のために硬膜外投与されたフェンタニルがどのような血中濃度であったのかは不明であったが、Leuschen らがラジオイムノアッセイによって行った母乳中のフェンタニル濃度は血中フェンタニル濃度が 0.2~0.8ng/ml のとき 0.05ng/ml 以下から 0.14ng/ml であったという報告と比べても大きく相違しないものであった。

加えて、このフェンタニル移行の過程を 1、硬膜外から血液中への移行、2、血液中から

乳汁中への移行として二つに分けて検討する有用性があると思われた。

このため、フェンタニル移行過程の硬膜外から血液中移行について追加的に、硬膜外に投与されたフェンタニルの血中移行について検討を行った。方法として、婦人科手術において、麻酔導入後に $2\mu\text{g/kg}$ のフェンタニルを硬膜外単回投与した後に血中濃度測定を行った。その結果は、フェンタニル投与後 5、10、15、30、60 分後にそれぞれ 0.32 ng/ml 、 0.34 ng/ml 、 0.38 ng/ml 、 0.21 ng/ml 、 0.22 ng/ml という結果であった。TIVAtraneer というフェンタニル血中濃度シミュレーションソフトがあるが、直接フェンタニル $2\mu\text{g/kg}$ を経静脈投与した場合の血中濃度移行を算出してみると、フェンタニル投与後 5、10、15、30、60 分後にそれぞれ 1.8 ng/ml 、 1.2 ng/ml 、 1.0 ng/ml 、 0.7 ng/ml 、 0.4 ng/ml となる。硬膜外単回投与されたフェンタニルは経静脈単回投与に比べて 30 分以内の早期は血中移行は少量だが時間経過によっても急激に低下することはないと考えられた。さらに血液中から乳汁中への移行についての検討を行うべきであったが、検体数と測定精度の問題があり実現できなかった。

今回の研究では、乳汁採取できた検体数が少なかったことと、乳汁が採取できても 1 回あたり採取できる乳汁量が必要とされた 3 ml に満たない検体が多く濃度測定を行うに当たって測定データが不安定となってしまった可能性がある。結果として、今回の臨床的なフェンタニル硬膜外持続投与においては乳汁中に分泌される濃度は非常に低いものであるといえる。今回の研究では LC-MS におけるフェンタニルの極微量定量が可能であることを受けて行ったものであるが、乳汁中分泌濃度は非常に低いものでありフェンタニルが経口摂取された場合に血中に発現するのはさらに低濃度であるということを考えると、臨床的に母体に対して良好な鎮痛を目的として投与される $20\mu\text{g/時間}$ のフェンタニル硬膜外投与は新生児に授乳を行っても問題のない濃度であるといえる。

母体に有効な鎮痛が得られる濃度で呼吸抑制等を起こさない濃度、そして新生時の授乳においても問題のない投与量について検討する余地がある。

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永田悦朗、上村裕一、これだけは知っておきたい！産科麻酔 Q&A 帝王切開の麻酔 各論 多胎. 麻酔科学レクチャー 2010 ; 2(2):279-282

[学会発表] (計 4 件)

①久米村正輝、永田悦朗、手術を必要としたモルヒネ投与患者にフェンタニル 1 剤投与で周術期鎮静を行った 1 例. 九州麻酔科学会第 48 回大会 ; 2010 年 9 月 25 日 (福岡市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

永田 悦朗 (NAGATA ETSURO)

鹿児島大学・医学部・歯学部附属病院・講師

研究者番号 : 50437977