



## Changes in the plasma protein-binding rate of remifentanil during cardiopulmonary bypass

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2025-05-02 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 植田, 広 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/0002000390">http://hdl.handle.net/10271/0002000390</a>

博士（医学）植田 広

論文題目

Changes in the plasma protein-binding rate of remifentanyl during cardiopulmonary bypass

（人工心肺によるレミフェンタニルのタンパク結合率変化）

論文の内容の要旨

[はじめに]

投与された薬剤は、薬剤ごとに決まった割合で血漿タンパクと結合し、この割合をタンパク結合率という。薬剤はタンパク質と結合していない分画（遊離分画）が薬効を示す。

人工心肺使用下では、全身麻酔時の鎮静に用いられる静脈麻酔薬であるプロポフォールはタンパク結合率が低下し遊離分画の割合が上昇することにより、その薬剤の薬理作用が増加し得ることがわかっている。しかし、全身麻酔時に一般的に用いられる麻酔薬であるレミフェンタニルについては、人工心肺使用下でのタンパク結合率変化が起こるかどうかわかっていない。本研究では、人工心肺中のレミフェンタニルのタンパク結合率変化をプロポフォールと比較して調査した。

[患者ならびに方法]

18 歳以上の男女、人工心肺を用いる心臓・大血管手術を予定された患者で、American Society of Anesthesiologists physical status 1-3、文書による同意を取得できたものを対象とした。

術中の神経モニタリングなどのために吸入麻酔が使用できない場合を除き、麻酔導入から人工心肺開始までに全身麻酔の維持に使用する鎮静薬は吸入麻酔薬であるセボフルランを用い、人工心肺開始後にプロポフォールに切り替えた。吸入麻酔を使用できない症例においては、麻酔導入時からプロポフォールを用いた。レミフェンタニルは麻酔導入時から使用し、患者に加わる侵襲に応じて使用量を調節した。

血漿中のレミフェンタニル、プロポフォール濃度を測定するため、人工心肺開始前（T1）、人工心肺開始 30 分後（T2）、60 分後（T3）、人工心肺終了 30 分後（T4）の時点で患者の動脈血を採取した。血液検体は採取後速やかに遠心分離し、血漿を分離した。薬剤の遊離分画を分離するために、平衡透析を行った。レミフェンタニル、プロポフォールの濃度は液体クロマトグラフィー質量分析法で測定した。測定した薬物総濃度と遊離分画濃度からタンパク結合率を計算した。

本研究は、浜松医科大学臨床研究倫理委員会の承認を受け実施した（承認番号: 15-224、19-039）。

## [結果]

対象患者は 13 人であった。

レミフェンタニルのタンパク結合率は  $27.9\% \pm 11.2\%$  (T1)、 $13.5\% \pm 4.4\%$  (T2)、 $14.0\% \pm 3.3\%$  (T3)、 $24.5\% \pm 6.9\%$  (T4) であった。

プロポフォールとのタンパク結合率は  $97.5\% \pm 0.7\%$  (n = 4; T1)、 $95.8\% \pm 1.4\%$  (T2)、 $95.3\% \pm 1.3\%$  (T3)、 $95.8\% \pm 1.1\%$  (T4) であった。

両薬剤のタンパク結合率は人工心肺中に低下し、人工心肺終了後に回復した。人工心肺中の薬剤遊離分画は、プロポフォールでは 1.7-1.9 倍、レミフェンタニルでは 1.2 倍に増加した。

## [考察]

本研究において、人工心肺使用前のレミフェンタニルのタンパク結合率は約 30% であり、人工心肺使用中は約半分に低下することが分かった。また、人工心肺終了 30 分後には、レミフェンタニルのタンパク結合率は人工心肺開始前の水準に戻ることも分かった。

人工心肺使用前後での麻薬のタンパク結合率を調べた他の研究によると、人工心肺中の遊離分画は人工心肺前と比べて、フェンタニルは 1.48 倍、アルフェンタニルは 2.89 倍に上昇すると報告されている。本研究におけるレミフェンタニルの遊離分画の上昇は人工心肺開始前の約 1.2 倍であり、フェンタニルやアルフェンタニルに関する報告と比較すると変化は軽微である。

タンパク結合率の変化の要因として、人工心肺使用時の血液希釈による血漿中アルブミンおよび  $\alpha 1$  酸性糖タンパク濃度の低下が考えられる。人工心肺中のプロポフォールのタンパク結合率変化を調べた他の研究での報告同様、本研究においてアルブミン、 $\alpha 1$  酸性糖タンパクの血中濃度は人工心肺中に有意に低下した。また、同研究内でタンパク結合部位に競合的に結合する遊離脂肪酸の濃度上昇も人工心肺中の蛋白結合率の変化に寄与する可能性が示唆されている。本研究実施時は遊離脂肪酸の測定が実施できなかったが、遊離脂肪酸についても他報告と同様の変化が起きており、本研究におけるタンパク結合率変化に影響を与えたものと推察する。

本研究におけるレミフェンタニルのタンパク結合率の変化は統計学的に有意ではあるが、薬理作用を及ぼす蛋白非結合分画の上昇は人工心肺使用前後で約 1.2 倍であり、タンパク非結合分画が約 2 倍に上昇するプロポフォールと比較すると上昇の割合は小さい。すなわち、タンパク結合率の変化が薬理作用に及ぼす影響はプロポフォールの場合と比較すると軽微であると考えられる。従って、人工心肺中にはプロポフォールの使用量は減ずる必要があるが、レミフェンタニルでは投与速度を調整する必要性は低いと考える。

## [結論]

プロポフォールと異なり、タンパク結合率の面からはレミフェンタニルの薬

理作用は人工心肺中も大きな増強は認めらず、他の麻薬と比較してもタンパク結合率の変化は軽微であり、その投与速度を調整する必要性は低い。