

# フェンタニルの脳移行に及ぼすプロポフォールの影響 ラットによる検討

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/4559">http://hdl.handle.net/2297/4559</a>

## フェンタニルの脳移行におよぼすプロポフォールの影響： ラットによる検討

金沢大学大学院医学系研究科がん医科学専攻機能回復学  
(旧講座名：麻酔・蘇生学)  
(主任：小林 勉 教授)  
八 木 俊 浩

フェンタニル(麻薬性鎮痛薬)とプロポフォール(静脈麻酔薬, 溶媒として脂肪乳剤を含む)を同時に単回静注する麻酔導入法や, 両者を持続静注する全静脈麻酔法が施行され始めている。プロポフォールにより, 脂溶性が高いフェンタニルの薬物動態や脳血流や血液-脳関門 (blood-brain barrier, BBB) 透過性が変化して, フェンタニルの脳移行度が変わる可能性がある。この可能性を検証する目的で, Sprague-Dawley系ラットにフェンタニルを単独あるいはプロポフォールと同時に単回静注し, フェンタニルの血中濃度と脳内濃度をガスクロマトグラフ質量分析法で, 脳血流量をカラードマイクロスフェア法で測定した。さらに, フェンタニルを単独で, またはプロポフォールないし脂肪乳剤と併用して60分間持続静注し, 血中濃度と脳内濃度を測定した。単回静注の結果, プロポフォール併用によってフェンタニルの血中濃度は変化しなかったが, 脳内濃度は約2/3に低下した ( $P = 0.030$ )。脳血流量は, プロポフォール併用と非併用で差がなかった。持続静注の結果, フェンタニル血中濃度は, プロポフォールあるいは脂肪乳剤の併用で, 単独投与の場合の約1.5倍に上昇した ( $P = 0.023$  および  $P = 0.004$ )。一方, 脳内濃度は, プロポフォール併用によって, 単独投与の場合の約1/2に低下した ( $P < 0.001$ )。しかし脂肪乳剤のみの併用では, 血中濃度が上昇したにもかかわらず, 脳内濃度は減少傾向を示すにとどまった。以上の結果から, プロポフォールの併用によりフェンタニルの脳移行は抑制されることが明らかとなった。その機序として脳血流変化および溶媒として含まれる脂肪は否定的であり, プロポフォール自体によるBBBの能動輸送低下が関与していると結論された。

**Key words** drug interaction, fentanyl, propofol

近年, 全身麻酔の導入には, 合成麻薬のフェンタニル (1-phenethyl-4-N-propionyl-anilino-piperidine) と静脈麻酔薬のプロポフォール (2,6-diisopropylphenol) を併用することが多く, この2薬剤を持続静注する全静脈麻酔も行なわれ始めている。フェンタニルは, 脂溶性の強い薬物であり, 血液-脳関門 (blood brain barrier, BBB) を速やかに通過して脳のオピオイド受容体に結合し, 鎮痛作用を示す<sup>1)~3)</sup>。また, プロポフォールも脂溶性が強く水に難溶な物質であり, 脂質乳液中に10 mg/mlの濃度で含まれた製剤 (ディプリバン®, アストラゼネカ, 大阪) として使用されている。フェンタニルのような脂溶性の強い薬剤は, 脂質と共に投与された場合, 血中濃度や脳へ移行する度合に変化の生ずる可能性がある<sup>4)5)</sup>。さらに, プロポフォールによって血行動態やBBBの通過性が変化し, フェンタニルの脳への移行が単独投与の場合とは異なる可能性も否定できない。しかし, 現在のところ, これらの可能性を詳細に調査した報告は殆んど見当たらない。

生体に投与されたフェンタニルが脳へ移行する度合とその機序は, 麻酔の安全性を高めるために, ぜひ調査しておく必要が

ある。今回著者は, フェンタニルの薬物動態におよぼすプロポフォールおよび基剤である脂肪乳剤の作用を調査する目的で, ラットを用いた一連の実験を行った。すなわち, 単回静注したフェンタニルの血中濃度と脳内濃度に対するプロポフォールの影響を調査したうえ (実験1), プロポフォール併用による心拍出量と脳血流量の変化を調査した (実験2)。さらに, フェンタニルをプロポフォールあるいは基剤の脂肪乳剤に混合して持続静注した場合におけるフェンタニルの血中濃度と脳内濃度の変化を調査した (実験3)。

### 対象および方法

当実験は, 金沢大学動物実験施設の指針に基づき, 倫理委員会の承認を得て実施した。

#### I. 対象薬物と試験液の調製

対象薬物として, フェンタニルには, クエン酸フェンタニルの粉末 (三共, 東京) を用いた。プロポフォールに関しては, 臨床用の製剤 (ディプリバン) を使用した。本剤は, プロポフォール10 mg/mlを含む等張乳濁液であり, 基剤として約10%

平成13年9月7日受付, 平成13年11月5日受理

Abbreviations : BBB, blood-brain barrier; FO, fentanyl-only; LF, lipid-with-fentanyl; PaCO<sub>2</sub>, arterial carbon-dioxide pressure; PF, propofol-with-fentanyl

の大豆油、少量のグリセリンと精製卵黄レシチンを含有するものである。脂肪乳剤には、プロポフォールの基剤と同等の成分を持つ10%イントラリピッド®(大塚、東京)を用いた。

これらの対象薬物を組み合わせ、ディプリバンにフェンタニルが5 µg/mlの濃度で含まれる試験液(propofol-with-fentanyl試験液, PF)、および10%イントラリピッドにフェンタニルが5 µg/mlの濃度で含まれる試験液(lipid-with-fentanyl試験液, LF)を調製した。さらに、生理食塩水(大塚)にフェンタニルを5 µg/mlの濃度で溶解した試験液(fentanyl-only試験液, FO)を調製した。

## II. 単回静注時のフェンタニルの血中濃度および脳内濃度(実験1)

### 1. 実験動物と手順

体重340~420 gの雄性Sprague-Dawley系ラット(n=14)を塩酸ケタミン(三共)200 mg/kgの筋肉内投与で麻酔し、左大腿静脈に24ゲージのテフロンカテーテル(Jelco®, Critikon, Rome, Italy)を留置したのち、無作為に2群に分けた。フェンタニル単独投与群(n=7)には、FO試験液1 ml/kgを大腿静脈より5秒間で単回静注した。また、プロポフォール併用群(n=7)には、PF試験液を前者と同様に単回静注した。なお、静注直後には、両群とも0.5 mlの生理食塩水で回路内をフラッシュした。

静注終了から60秒後に断頭して、体側断端より噴出する動脈血を2 ml採取し、血中フェンタニル濃度の測定に供した。続いて両大脳半球を摘出し、重量の3倍の生理食塩水を加えて懸濁し、脳内フェンタニル濃度測定用の検体とした。

### 2. フェンタニルの抽出および濃度の測定

フェンタニルの抽出方法は、Chaturvediら<sup>6)</sup>の方法に準じた。なお、血液中のフェンタニルは赤血球にも分布するため<sup>7)</sup>、血中濃度の測定には全血を用いた。全血または脳ホモジネート2 mlを試験管に入れ、ヘパリンナトリウム(ヘキスト・マリオン・ルセル、大阪)500単位と内部標準物質として塩酸パバペリン(大日本製薬、大阪)250 ngを加え、30分間振盪した。さらに、2規定水酸化ナトリウム(和光純薬、大阪)0.5 mlとジエチルエーテル(和光純薬)8 mlを加え十分に混和した。次いで、遠心(3000 rpm, 10分間, 4℃)して、分離した上層の有機層を採取し別の試験管に移した。その有機層に1規定塩酸(和光純薬)2 mlを加え十分に混和振盪後、遠心(3000 rpm, 10分間, 4℃)して上層の有機層を吸引除去した。残った水層に8規定水酸化ナトリウム(和光純薬)0.5 mlとベンゼン(和光純薬)4 mlを加え、ふたたび混和振盪後、遠心して上層の有機層を採取し別の試験管に移した。窒素ガスを吹きつけて乾固させた後、メタノール(和光純薬)20 µlを加えて再溶解した。

メタノールに再溶解した試料1 µlを、ガスクロマトグラフ質量分析装置JMS DX-303(日本電子、東京)に注入し、フェンタニルを定量した。カラムにはメガボアキャピラリーカラムDB-1(長さ15 m×直径0.53 mm×移動相厚1.5 µm)(J&W Scientific, Folsom, Calif, USA)を用いた。分析装置の条件はRooyら<sup>8)</sup>の方法に準じ、キャリアガスのヘリウムの流量は15 ml/分、インジェクターの温度は250℃、セパレーターの温度は260℃、イオン源の温度は250℃に設定し、カラム温度は200℃から16℃/分の割合で300℃まで上昇させた。また、イオン化電圧は70エレクトロンボルト(electron volt, eV)、イオン源電流は300 mA、加速器電圧は3 kVに設定した。まず、全イオン検出

モードでピークを同定して保持時間を確認した後、フェンタニルについては質量数245のピークの面積、内部標準物質であるパバペリンについては質量数338のピークの面積を測定し、両者の比を求めた。

各ラットの血中濃度および脳内濃度は、別のラットから採取した動脈血と脳組織に既知量の試薬(フェンタニルとパバペリン)を加えて検量線を作成し、それに上記の面積比を当てはめて算出した。なお、検量線のフェンタニルの濃度範囲は、血液の場合で5~50 ng/ml、脳組織の場合で10~100 ng/gに設定した。

## III. 単回静注時の心拍出量と脳血流量(実験2)

### 1. 実験動物と手順

体重330~450 gの雄性Sprague-Dawley系ラット(n=14)を塩酸ケタミン200 mg/kgの筋肉内投与で麻酔したのち、大腿静脈および大腿動脈に24ゲージのテフロンカテーテルを留置し、それぞれ静脈路および動脈圧測定に当てた。動脈圧は、圧トランスデューサーDT-XX(日本ベクトン、東京)と血圧測定装置AP-611(日本光電、東京)により持続的に記録した。気管切開を施行後、臭化パンクロニウム(日本オルガノン、東京)を静注してラットを不動化し、小動物用人工呼吸器SN-480-7(シナノ、東京)を用いて調節呼吸を行なった。吸入気には純酸素を用い、3 cm水柱の呼気終末陽圧を付加した。続いて、胸骨左縁より開胸して心臓を露出し、血流測定用のマイクロスフェアーを注入するためのポリエチレンチューブPE-10(夏目製作所、東京)を、心尖部から左心室内へ約5 mm挿入した。以上の外科的処置が終了した時点で、大腿動脈に留置したカテーテルから採血し、pH、酸素分圧(arterial oxygen pressure, PaO<sub>2</sub>)、二酸化炭素分圧(arterial carbon dioxide pressure, PaCO<sub>2</sub>)を自動血液ガス分析装置ABL-510(Radiometer, Copenhagen, Denmark)で測定し、PaCO<sub>2</sub>が35~40 mmHgとなるように換気条件を設定した。

循環動態が安定しているのを確認したのち、カラードマイクロスフェアー(直径15 µm, 1万個/µl, プライムテック、東京)の懸濁液0.2 mlを、左心室内に留置したカテーテルから20秒間で注入した。この際、心拍出量を測定する目的で、マイクロスフェアー注入の10秒前から75秒間、定流量ポンプMasterflex™(Cole-Parmer Instrument, Vernon Hills, Ill, USA)を用いて、大腿動脈から0.8 ml/分の速度で持続的に採血した(総採血量1.0 ml)。また、ポンプ回路に残留する血液は、生理食塩水による洗浄で回収し、先に採取した血液と混合して心拍出量を測定するための検体にした。

再び循環動態が安定していることを確認した後、ラットを無作為に2群に分けた。実験1と同様に、フェンタニル単独投与群(n=7)には、FO試験液1 ml/kgを大腿静脈より急速に注入した。プロポフォール併用群(n=7)には、PF試験液1 ml/kgを前者と同様に急速静注した。注入終了後、初回とは別色のカラードマイクロスフェアーを左心室内に注入し、同様の手順で心拍出量を測定するための採血を行なった。次いで、断頭して両大脳半球を摘出し、脳血流量を測定するための検体とした。

### 2. 心拍出量および脳血流量の測定<sup>9)</sup>

心拍出量測定のための血液処理には、カラードマイクロスフェアー抽出用キット(プライムテック)を用いた。すなわち、採取した血液(1 ml)に溶血試薬5 mlを加えて溶血させた後、組

織・血液分解試薬Ⅰを5 ml加え、80℃で30分間加温して加水分解した。次に、組織・血液分解試薬Ⅱを5 ml加え、3000 rpmで30分間遠心分離し、沈渣をマイクロスフェアー計数試薬に懸濁して総容量0.4 mlの検体を作成した。フックス・ローゼンタール血球計数用プレパラート(荳垣製作所, 東京)に検体を20  $\mu$ l滴下し、光学顕微鏡を用いてマイクロスフェアー数を計測した。なお、この計測は3回行なった。心拍出量(ml/分)は、血液の採取速度(0.8 ml/分)と左心室内に投与したマイクロスフェアー数(2,000,000個)の積を血液中のマイクロスフェアー数(3回計測の平均値)で除して算出した。

脳血流量の測定には、脳組織(1.4 g前後)に組織・血液分解試薬Ⅰを5 ml加え、80℃で2時間加温して組織を破壊した。次いで、血液の場合と同様の方法でマイクロスフェアー数を計測した。脳血流量(ml/分/g)は、上記で求めた心拍出量(ml/分)と検体中のマイクロスフェアー数の積を検体重量(g)と投与したマイクロスフェアー数(2,000,000個)の積で除して算出した。

#### Ⅳ. 持続静注によるフェンタニルの血中濃度と脳内濃度(実験3)

体重330~435 gの雄性Sprague-Dawley系ラット(n=21)を塩酸ケタミン200 mg/kgの筋肉内投与で麻酔した。その後、実験2と同様に、大腿静脈と大腿動脈へのカテーテル留置、気管切開、バンクロニウム投与、および調節呼吸を施行した。これらの処置が終了した時点で、動脈血ガス分析を行い、PaCO<sub>2</sub>が35~40 mmHgとなるように換気条件を設定した。

血行動態が安定した後、ラットを無作為に3群に分けた。フェンタニル単独投与群(n=7)にはFO試験液を、また、プロポフォール併用群(n=7)にはPF試験液をそれぞれ6 ml/kg/時間の速度で大腿静脈より持続投与した。また、脂肪乳剤併用群(n=7)ではLF試験液を前の2者と同様に持続投与した。持続投与開始から60分の時点で、大腿動脈よりフェンタニル濃度測定のための動脈血を採取し、その直後に断頭して両大脳半球を摘出した。採取した血液および脳を実験1と同様に処理し、血中濃度と脳内濃度を測定するとともに、それらの比(脳/血液濃度比)を算出した。

#### Ⅴ. 統計処理

すべての測定値は、 $\bar{X} \pm SD$ で示した。実験1における群間の比較には、対応のないt検定を用いた。実験2および実験3

における群間の比較には一元または二元配置分散分析を行い、有意差のみられた場合には多重比較としてBonferroni法を用いた。また群内の比較には、対応のあるt検定を用いた。いずれの場合も危険率5%未満をもって有意差とした。

### 成 績

#### Ⅰ. ラットの体重と血液ガスおよび検量線

各実験に使用したラットの体重には、群間に有意差を認めなかった。また、人工呼吸を行なった実験2と実験3では、試験液投与前の動脈血ガスの値にも各群間に有意差を認めなかった。

血液中のフェンタニル濃度を算出するための検量線は5~50 ng/mlの範囲、脳内フェンタニル濃度のための検量線は10~100 ng/gの範囲で、それぞれ良好な直線性を示し相関係数(R<sup>2</sup>)は0.98および0.95であった。

#### Ⅱ. 試験液の単回静注時におけるフェンタニル血中濃度と脳内濃度(実験1)

血中濃度は、フェンタニル単独投与群およびプロポフォール併用群ともに7 ng/ml前後であり、群間に有意差はなかった。脳内濃度は、プロポフォール併用群(23.8 $\pm$ 5.5 ng/g)がフェンタニル単独投与群(36.9 $\pm$ 13.0 ng/g)の64%前後の低値を示した(P=0.030)。(表1)

#### Ⅲ. 試験液の単回静注時における心拍出量と脳血流量(実験2)

試験液投与前の心拍出量および脳血流量は、フェンタニル単独投与群とプロポフォール併用群間に有意差がなかった。

Table 1. Fentanyl concentration in blood and brain of rats 60 sec after bolus injection of the test liquid at a dose of 1 ml/kg

Group	Number of Rats	Concentration in blood (ng/ml)	Concentration in brain (ng/g)	Brain/Blood
FO	7	7.6 $\pm$ 4.0	36.9 $\pm$ 13.0	5.2 $\pm$ 1.4
PF	7	7.0 $\pm$ 3.3	23.8 $\pm$ 5.5*	3.5 $\pm$ 0.6*

FO, group receiving the test liquid containing 5  $\mu$ g/ml fentanyl only in normal saline; PF, group receiving the test liquid composed of propofol with 5  $\mu$ g/ml fentanyl. Each value represents  $\bar{x} \pm SD$ . \*P<0.05 vs. FO group.

Table 2. Cardiac output and cerebral blood flow of rats at the baseline period and 60 sec after bolus injection of the test liquid at a dose of 1 ml/kg

Group	Number of rats	CO (ml/min)		CBF (ml/min/g)	
		Baseline	After injection	Baseline	After injection
FO	7	78.9 $\pm$ 28.1	52.2 $\pm$ 30.5†	1.12 $\pm$ 0.36	0.62 $\pm$ 0.20†
PF	7	71.2 $\pm$ 19.1	75.4 $\pm$ 24.8	1.15 $\pm$ 0.51	0.65 $\pm$ 0.18†

CO, cardiac output; CBF, cerebral blood flow; FO, group receiving the test liquid containing 5  $\mu$ g/ml of fentanyl only in normal saline; PF, group receiving the test liquid composed of propofol with 5  $\mu$ g/ml fentanyl.

Each value represents  $\bar{x} \pm SD$ . †P<0.05 vs. corresponding baseline.

Table 3. Heart rate and mean arterial pressure of rats at baseline period and 1 hr after continuous infusion of the test liquid at a rate of 6 ml/kg/hr

Group	Number of rats	HR (beat/min)		MAP (mmHg)	
		Baseline	After infusion	Baseline	After infusion
FO	7	432±48	420±33	125±6.7	115±20
PF	7	384±64	321±59†**#	120±6.4	98±31
LF	7	403±40	402±59	121±11	124±12

FO, group receiving the test liquid containing 5  $\mu$ g/ml fentanyl only in normal saline; HR, heart rate; LF, group receiving the test liquid composed of lipid vehicle with 5  $\mu$ g/ml fentanyl; MAP, mean arterial pressure; PF, group receiving the test liquid composed of propofol with 5  $\mu$ g/ml fentanyl.

Each value represents  $\bar{x}$ ±SD. †P<0.05 vs. Baseline; \*\*P<0.01 vs. FO group; #P<0.05 vs. LF group.

Table 4. Fentanyl concentration in blood and brain of rats 1 hr after continuous infusion of the test liquid at a rate of 6 ml/kg/hr

Group	Number of rats	Concentration in blood (ng/ml)	Concentration in brain (ng/g)	Brain/Blood
FO	7	7.7±2.0	32.0±7.1	4.4±1.4
PF	7	10.8±1.6*	14.5±2.5***##	1.4±0.4***##
LF	7	11.8±3.2**	28.3±8.4	2.5±0.5**

FO, group receiving the test liquid containing 5  $\mu$ g/ml fentanyl only in normal saline; LF, group receiving the test liquid composed of lipid vehicle with 5  $\mu$ g/ml fentanyl; PF, group receiving the test liquid composed of propofol with 5  $\mu$ g/ml fentanyl.

Each value represents  $\bar{x}$ ±SD. \*P<0.05 vs. FO group; \*\*P<0.01 vs. FO group; ##P<0.01 vs. LF group.

フェンタニル単独投与群の心拍出量は、FO試験液の投与によって低下した(P=0.009)。脳血流量は、フェンタニル単独投与群、プロポフォール併用群の両者とも、試験液の投与によって投与前値の56%内外に低下した(それぞれP=0.008およびP=0.043)。しかし、試験液投与後の心拍出量および脳血流量の値には、両群間で有意差が認められなかった。(表2)

#### IV. 試験薬の持続静注による循環動態ならびにフェンタニルの血中濃度と脳内濃度および脳/血液濃度比(実験3)

各試験液を60分間持続静注したときの心拍数は、プロポフォール併用群が、フェンタニル単独投与群および脂肪乳剤併用群に比べて少ない値を示した(それぞれP=0.001およびP=0.002)。平均動脈圧には、群間ならびに群内の有意差を認めなかった。(表3)

試験液を60分間持続静注したときの血中濃度は、プロポフォール併用群(10.7±1.6 ng/ml)がフェンタニル単独投与群(7.7±1.9 ng/ml)の140%前後の高値を示した(P=0.023)。また脂肪乳剤併用群(11.7±3.1 ng/ml)もフェンタニル単独投与群の153%前後の高値を示した(P=0.004)。プロポフォール併用群の脳内濃度(14.5±2.5 ng/g)は、フェンタニル単独投与群(32.0±7.1 ng/g)の45%前後の低値を示した(P<0.001)。なお、プロポフォール併用群の脳内濃度は、脂肪乳剤併用群(28.3±

8.4 ng/g)に比べても低値であった(P=0.001)。プロポフォール併用群におけるフェンタニルの脳/血液濃度比(1.4±0.4)は、フェンタニル単独投与群(4.4±1.3)の32%前後の低値を示した(P<0.001)。また、脂肪乳剤併用群の脳/血液濃度比(2.5±0.5)もフェンタニル単独投与群の57%前後に低下した(P=0.002)。さらに、プロポフォール併用群の脳/血液濃度比は脂肪乳剤併用群よりも低値であった(P=0.002)。(表4)

#### 考 察

今回の単回静注を行った実験1では、プロポフォールの併用により、脳内濃度がフェンタニル単独の場合の64%前後に減少した。また、持続静注を行った実験3では、プロポフォールの併用により、脳内濃度が45%前後に減少した。AとBの2種の薬剤を同時に静注した場合、Bの存在がAの脳内濃度を減少させる機序には、代謝される量または脳以外の臓器に取り込まれる量の増加、血液中に残留するBへの溶解ないし結合、脳血流量の減少、BBBの通過性の低下、などが可能性として考えられる。なお、血液中と脳内の濃度が平衡に達していない状態(非平衡状態)では、上記の機序に時間の因子が加わることになる。

静脈内に投与されたフェンタニルは、先ず肺を通過した後、全身の臓器に分配される。肺毛細血管の内皮細胞は、フェンタニルを能動的に取り込むことが知られている<sup>10)</sup>。フェンタニルの分布組織としては、脂肪組織、筋肉、肺、消化管の順に割合が大きい<sup>11)~13)</sup>。また、フェンタニルはほとんどが肝臓で脱アルキル化と水酸化され<sup>12)</sup>、単独で静注された場合のヒトでの血中濃度の半減期は211~853分<sup>14)~16)</sup>であることが知られている。プロポフォールの存在による脳内濃度の低下が、脳以外の臓器に取り込まれる量や分解される量の増加に原因するものと仮定すれば、先ず血中濃度の低下が見られるであろう。

単回静注した実験1では、フェンタニル単独投与群とプロポフォール併用群の間に血中濃度の差は見られなかった。しかし、この場合は、投与から測定までの時間が60秒と短く、前述した血中濃度の半減期の長さから考えて、取り込みや分解の影響が検出できなかった可能性を考慮する必要がある。一方、持続静注開始から測定までに60分の時間を設けた実験3では、プロポフォール併用群の血中濃度は、フェンタニル単独投与群の140%前後の高い値を示した。今回は、種々の臓器の濃度を個別に測定しなかった。しかし、持続静注での結果は、プロポフ

オールが存在すると組織への取り込みが減少し、血中濃度の半減期が延長することを示唆している。すなわち、脳以外の臓器に取り込まれる量の増加、ないしは分解される量の増加により、脳内濃度が低下したと言う仮説は否定される。

前述したように、プロポフォルは、脂肪乳剤に溶解された製剤である。したがって、プロポフォル併用群で血中濃度が上昇した原因がプロポフォルに由来するのか、脂肪乳剤に由来するのかを判定しておく必要がある。今回の実験3では、プロポフォル併用群と脂肪乳剤併用群の間に、血中濃度の差が見られなかった。この所見から、フェンタニル単独投与群に比べ、プロポフォル併用群で血中濃度が高値を示した原因は、脂肪乳剤に基づく結論できらる。

代謝速度より速く脂肪乳剤が静脈内に持続投与されると、血液中に脂肪が蓄積する。脂肪の投与速度が250 mg/kg/時間を超える場合は確実に血中に蓄積すると考えられるが<sup>17)</sup>、今回のプロポフォル併用群および脂肪乳剤併用群の投与速度は600 mg/kg/時間に相当する。大量の脂肪が血液中に存在すれば、脂溶性のフェンタニルがそれらに吸着・溶解して血液中に留まり、臓器に移行する率が減少する可能性は想定に難くない<sup>18)</sup>。このような脂肪乳剤の併用により、血中濃度が上昇する現象は、他の脂溶性薬物でも認められている<sup>4)5)19)</sup>。また、フェンタニルと似た脂溶性合成麻薬であるアルフェンタニルでも、プロポフォルと併用した場合、血中濃度が上昇することが知られている<sup>20)</sup>。筋肉はフェンタニルを多く取り込む組織の一つであるが<sup>11)~13)</sup>、脂肪乳剤の併用により脂溶性薬物の筋肉への移行は低下する傾向が認められている<sup>4)</sup>。今回の実験で見られたプロポフォル併用群における血中濃度の上昇は、血液中に存在する脂肪乳剤にフェンタニルが吸着・溶解し、種々の組織への移行が抑制されたことに起因すると考えられる。

血液中の濃度と脳へ移行する量の関係は単純でない。事実、実験3のプロポフォル併用群や脂肪乳剤併用群では、フェンタニル単独投与群に比べ、血中濃度が増加したにもかかわらず脳内濃度が低下するという乖離現象が見られた。通常、血液から脳への移行を検討するには、血液中と脳内の濃度が平衡に達した状態（平衡状態）における脳/血液濃度比、すなわち分配係数が用いられる<sup>21)</sup>。分配係数は、薬剤の性状により一定値を示し、薬物濃度や血流量には影響され難い<sup>18)21)22)</sup>。しかし、フェンタニルが平衡状態に達するにはかなりの時間を要し、ラットに持続静注した場合には300分以上が必要である<sup>11)12)</sup>。また、臨床例では、平衡状態に達することが稀であり<sup>14)~16)</sup>、非平衡状態の所見を把握しておくことも重要である。今回の実験では、プロポフォル併用群の脳/血液濃度比は、単回静注後60秒でフェンタニル単独投与群の67%前後、持続静注開始60分後で32%前後の低い値であった。すなわち、プロポフォルは、フェンタニルの脳/血液濃度比を低下させ、しかも非平衡状態ではその程度が時間とともに変化すると考えられた。

分配係数と異なり、非平衡状態での脳/血液濃度比は脳血流量の影響を受ける。したがって、プロポフォル併用群で見られた脳内濃度の低下に対する脳血流量の関与を検討する必要がある。今回の実験では、単回静注の場合、フェンタニル単独投与群とプロポフォル併用群の間で脳血流量に差が見られなかった。一方、持続静注の際には、脳血流量を実測していないことに若干の問題が残されている。実験3では、プロポフォル併用群で心拍数がやや減少し、心拍出量の低下が危惧される。

しかし、心拍出量が低下しても、脳血流量は自動調節能により一定に保たれることが知られている<sup>23)~25)</sup>。さらに、心拍数が減少したプロポフォル併用群と、減少しなかった脂肪乳剤併用群の血中濃度には差が認められなかった。仮に心拍数低下により心拍出量が減少したならば、体組織への取り込みが低下し、血中濃度が上昇するはずである<sup>26)</sup>。これらの事項と単回静注での脳血流量の所見を総合して考察すると、プロポフォルの併用によって脳/血液濃度比が低下したのは、脳血流量の減少によるものとは考え難い。

今回の実験3におけるプロポフォル併用群における脳/血液濃度比の低下は、脂肪乳剤併用群での低下より顕著であり、フェンタニル単独投与群の32%前後に達した。また、プロポフォル併用群の脳内濃度は単独投与群の45%前後に低下した。この顕著な低下に関しては、脂肪乳剤の影響で説明することが困難であり、プロポフォル自体の作用について考察する必要があると思われる。

従来、フェンタニルがBBBを介して血液から脳へ移行する機序は、受動拡散のみであると考えられていた。しかし、近年、Henthornら<sup>27)</sup>は、フェンタニルのBBB細胞への取り込みおよび放出に能動輸送系が関与することを見出し、カルシウム拮抗薬やマグネシウムイオン、および低温などがこの能動輸送を阻害すると報告している。また、この能動輸送は低濃度の場合ほど効果が強く、フェンタニル濃度が10 μM以上では受動拡散のみであるが、1 μM以下の低濃度の場合には能動輸送の効果が強く出現する。今回の実験での血中濃度は10 ng/ml (約0.03 μM) 前後であり、能動輸送の影響が大きい範囲である。このことから、プロポフォル併用によってフェンタニルの脳移行が減少した機序には、BBBにおけるフェンタニルの能動輸送が、プロポフォルにより抑制された可能性を否定できないと考える。

最後に、プロポフォルに含まれる脂肪乳剤のフェンタニル脳移行に対する影響を考察する。脂肪乳剤併用群の脳/血液濃度比は、フェンタニル単独投与群の57%前後に低下した。前述したように、血液中に脂肪乳剤が存在すると、フェンタニルがそれに吸着・溶解し、血液から種々の臓器への移行が抑制される。同様の機序がBBBを介して、血液と脳の間で発生すれば、当然の結果として脳/血液濃度比の低下が生ずるのであろう<sup>4)5)28)</sup>。ところが、フェンタニルの脳移行が能動輸送に依存しているなら、脳/血液濃度比の低下は血中濃度上昇によるものであり、脂肪乳剤による脳移行抑制（受動拡散の低下）とは無関係となる。脂肪乳剤併用群の脳内濃度が単独投与群と差が無かった理由として、脂肪乳剤による血中濃度上昇と脳移行抑制が相殺された可能性も完全には否定できない。しかし、今実験でのフェンタニル濃度が能動輸送の影響が大きい濃度であること、脂肪投与量が少なく血中濃度に差がなかった単回静注モデルにおいてもプロポフォル併用で脳移行が低下していることより、脂肪乳剤がフェンタニルの脳移行におよぼした影響は少なかったと考えられる。

麻酔薬および鎮痛薬の作用は、脳内濃度に左右される。今回の実験結果と考察から、フェンタニルとプロポフォルを併用すると、BBBでの能動輸送の抑制によりフェンタニルの脳移行が減少すると結論された。ラットでの所見をそのままヒトに当てはめることには問題がある。しかし、臨床においても、プロポフォル併用時には、フェンタニルの鎮痛効果が減弱し、

必要量が増加すると考えられる。また、フェンタニルの血中濃度の半減期が延長すること、血中濃度と脳内濃度が乖離すること、その乖離度が時間とともに変化することなどを考慮する必要があり、投与量および投与速度には細心の注意が必要であると結論された。

## 結 論

フェンタニル（合成麻薬）を静脈内に投与する際、プロポフォール（静脈麻酔薬）を併用すると、フェンタニルの脳移行がどのように影響されるかについてラットを用いて検討し、以下の結論を得た。

1. プロポフォールの併用は、フェンタニルの脳移行を抑制する。
2. プロポフォールがBBBにおけるフェンタニルの能動輸送を抑制することがフェンタニルの脳移行抑制に関与している。
3. 脳移行の抑制に脳血流の変化および脂肪乳剤が関与している可能性は否定的である。
4. プロポフォールとフェンタニルを併用する麻酔法では、フェンタニルの血中濃度と脳内濃度は乖離するので、投与量および投与速度には細心の注意が必要である。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御高閣を賜りました金沢大学大学院医学系研究科がん医科学専攻機能回復学講座小林勉教授に深甚なる謝意を申し上げます。本研究の遂行にあたり、直接御指導頂きました金沢大学大学院医学系研究科がん医科学専攻機能回復学講座山本健助教授に深く感謝いたします。またフェンタニル定量にあたり御指導、御協力を頂きました金沢大学大学院医学系研究科環境医科学専攻環境社会医学講座高安達典助教授に厚く御礼申し上げます。最後に、実験の遂行にあたり御支援、御協力いただきました機能回復学講座の諸兄に深く感謝いたします。

なお、本研究の要旨は日本麻酔学会第46回大会（1999、札幌）および第47回大会（2000、東京）において発表した。

## 文 献

- 1) Chen JC, Smith ER, Cahill M, Cohen R, Fishman JB. The opioid receptor binding of dezocine, morphine, fentanyl, butorphanol and nalbuphine. *Life Sci* 52: 389-96, 1993
- 2) Pasternak GW, Snyder SH. Identification of novel high affinity opiate receptor binding in rat brain. *Nature* 253: 563, 1975
- 3) Wolozin BL, Pasternak GW. Classification of multiple morphine and enkephalin binding sites in the central nervous system. *Proc Natl Acad Sci USA* 78: 6181, 1981
- 4) Sakaeda T, Takahashi K, Nishihara Y, Hirano K. O/W lipid emulsions for parenteral drug delivery. I. Pharmacokinetics of the oil particles and incorporated sudan II. *Biol Pharm Bull* 17: 1490-1495, 1994
- 5) Sakaeda T, Takahashi K, Nishihara Y, Hirano K. O/W lipid emulsions for parenteral drug delivery. II. Effect of composition on pharmacokinetics of incorporated drug. *J Drug Target* 3: 221-230, 1995
- 6) Chaturvedi AK, Rao NGS, Baird JR. A death due to self-administered fentanyl. *J Anal Toxicol* 14: 385-387, 1990
- 7) Bower S. The uptake of fentanyl by erythrocytes. *J Pharm Pharmacol* 34: 181-185, 1982
- 8) Van Rooy HH, Vermeulen NPE, Bovill JG. The assay of

fentanyl and its metabolites in plasma of patients using gas chromatography with alkali flame ionization detection and gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr* 223: 85-93, 1981

- 9) Hakkinen JP, Miller MW, Smith AH, Knight DR. Measurement of organ blood flow with coloured microspheres in the rat. *Cardiovasc Res* 29: 74-79, 1995
- 10) Waters CM, Avram MJ, Krejcie TC, Henthorn TK. Uptake of fentanyl in pulmonary endothelium. *J Pharmacol Exp Ther* 288: 157-163, 1999
- 11) Bjorkman S, Stanski DR, Harashima H, Dowrie R, Harapat SR, Wada DR, Ebling WF. Tissue distribution of fentanyl and alfentanil in the rat cannot be described by a blood flow limited model. *J Pharm Biopharm* 21: 255-279, 1993
- 12) Hug CC Jr, Murphy MR. Tissue redistribution of fentanyl and termination of its effects in rats. *Anesthesiology* 55: 369-75, 1981
- 13) Bjorkman S, Stanski DR, Verotta D, Harashima H. Comparative tissue concentration profiles of fentanyl and alfentanil in humans predicted from tissue/blood partition data obtained in rat. *Anesthesiology* 72: 865-873, 1990
- 14) Fung DL, Eisele JH. Fentanyl pharmacokinetics in awake volunteers. *J Clin Pharmacol* 20: 652-658, 1980
- 15) Murphy MR, Hug CC Jr, McClain DA. Dose-independent pharmacokinetics of fentanyl. *Anesthesiology* 59: 537-540, 1983
- 16) Reilly CS, Wood AJ, Wood M. Variability of fentanyl pharmacokinetics in man. Computer predicted plasma concentrations for three intravenous dosage regimens. *Anaesthesia* 40: 837-843, 1985
- 17) Hallberg D. Studies on the elimination of exogenous lipids from the blood stream. *Acta Physiol Scand* 64: 299-305, 1965
- 18) Poulin P, Theil FP. A priori prediction of tissue:plasma partition coefficients of drugs to facilitate the use of physiologically-based pharmacokinetic models in drug discovery. *J Pharm Sci* 89: 16-35, 2000
- 19) Lin SY, Wu WH, Lui WY. In vitro release, pharmacokinetic and tissue distribution studies of doxorubicin hydrochloride (Adriamycin HCl) encapsulated in lipidolized w/o emulsions and w/o/w multiple emulsions. *Pharmazie* 47: 439-443, 1992
- 20) Gepts E, Jonckheer K, Maes V, Sonck W, Camu F. Disposition kinetics of propofol during alfentanil anaesthesia. *Anaesthesia* 43 Suppl: 8-13, 1988
- 21) Lin JH, Sugiyama Y, Awazu S, Hanao M. In vitro and in vivo evaluation of the tissue-to- blood partition coefficient for physiological pharmacokinetic model. *J Pharmacokinetic Biopharm* 10: 637-647, 1982
- 22) Gibaldi M, Koup JR. Pharmacokinetic concepts-drug binding, apparent volume of distribution and clearance. *Eur J Clin Pharmacol* 20: 299-305, 1981
- 23) Madsen PL, Vorstrup S, Schmidt JF, Paulson OB. Effect of acute and prolonged treatment with propranolol on cerebral blood flow and cerebral oxygen metabolism in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 39: 295-297, 1990
- 24) Jensen K, Bunemann L, Riisager S, Thomsen LJ. Cerebral

blood flow during anaesthesia: influence of pretreatment with metoprolol or captopril. *Br J Anaesth* 62: 321-323, 1989

25) Hagedorff A, Dettmers C, Jung W, Hummelgen M, Kolsch C, Hartmann A, Luderitz B, Pfeiffer D. Cardiac pacemaker therapy for optimizing brain circulation. A possible prevention for cerebrovascular disease? *Dtsch Med Wochenschr* 10: 286-289, 2000

26) Bjorkman S, Wada DR, Stanski DR. Application of physiologic models to predict the influence of changes in body

composition and blood flows on the pharmacokinetics of fentanyl and alfentanil in patients. *Anesthesiology* 88: 657-667, 1998

27) Henthorn TK, Liu Y, Mahapatro M, Ka-Yun NG. Active transport of fentanyl by blood-brain barrier. *J Pharmacol Exp Ther* 289: 1084-1089, 1999

28) Wang MD, Wahlstrom G, Gee KW, Backstrom T. Potency of lipid and protein formulation of 5 alpha-pregnanolone at induction of anaesthesia and the corresponding regional brain distribution. *Br J Anaesth* 74: 553-557, 1995

**The effect of propofol on fentanyl disposition to the brain: examination in rats** Toshihiro Yagi, Department of Organ Function Restoratology, Graduate School of Medical Science, Kanazawa University, Kanazawa 920-8640 – J. Juzen *Med Soc.*, **110**, 308 – 314 (2001)

**Key words** drug interaction, fentanyl, propofol

#### Abstract

The combined administration of fentanyl (an opioid analgesic) and propofol (an intravenous anesthesia drug dissolved in a lipid vehicle) has recently been introduced for the induction and maintenance of clinical anesthesia. It is possible that propofol affects fentanyl distribution to the brain as the result of changes in the pharmacokinetics of fentanyl, cerebral blood flow (CBF) or permeability of the blood-brain barrier (BBB). To study these possible interactions between fentanyl and propofol, the author measured the concentrations of fentanyl in blood and brain using gas chromatography-mass spectrometry and CBF using the colored microsphere method after a single-dose intravenous injection of fentanyl with or without propofol in rats. In addition, fentanyl was intravenously infused into rats for one hr with either saline or propofol or just the lipid vehicle, and fentanyl concentration in the blood and brain was then measured. The following results were obtained. Propofol did not influence the fentanyl concentration in the blood after a single-dose injection. In contrast, with propofol the fentanyl concentration in the brain was only two-thirds of that without propofol ( $P = 0.030$ ). CBF after the single-dose injection did not differ with or without propofol. The fentanyl concentration in the blood after a one hr infusion with propofol or lipid vehicle was 1.5-fold as high as that with saline ( $P = 0.023$  and  $0.004$ , respectively). The fentanyl concentration in the brain after a one hr infusion with propofol half of that with saline ( $P < 0.001$ ), but on the other hand the decrease in concentration was minimal when administered with the lipid vehicle alone. These results indicate that propofol has an inhibitory effect on fentanyl disposition to the brain. This inhibitory effect is not due to decreased CBF, nor due to the lipid vehicle in the propofol formula. Propofol itself seems to have an inhibitory effect on active transport of fentanyl across the BBB.