

小児・新生児におけるフェンタニルの用法・容量の確立と、有効性・安全性の評価に関する研究
(主任研究者) 中村秀文(国立成育医療センター治験管理室 室長)

(分担研究課題) 術中小児(新生児以外)における鎮静・鎮痛の有効性・安全性の評価方法についての文献的考察

(分担研究者) 木内恵子(大阪府立母子保健総合医療センター麻酔科 部長)

研究要旨

1972 年の販売開始以来、フェンタニルの使用は急速に広まり、近年手術中の麻酔や集中治療室での鎮痛、鎮静に広く用いられるようになった。しかし国内では小児、新生児における使用ではいまだに有効性、安全性の確立や用法用量の統一がなされておらず、依然として 2 歳以下の小児への投与は禁忌のままである。新生児、低出生体重児を含む小児やさらに重症な症例においても有効かつ安全に使用できるようにするために、フェンタニル投与に伴う効果や血行動態の変化、副作用の発現などを評価して至適投与量を定め、投与方法のガイドラインを定める必要がある。そのためにまず今年度の研究では過去に小児の手術麻酔においてフェンタニルを使用した文献を検索し、その有効性や安全性についての評価方法を検討した。

A.研究目的

フェンタニルの小児、新生児における至適投与量の目安を決めてそれに伴う血行動態の変化や副作用の発現などを評価し、有効かつ安全に使用できるようにガイドラインを定めるために、今年度の研究ではフェンタニルを小児の手術麻酔に使用した場合の術中術後の鎮痛鎮静効果、血行動態の変化、副作用の発現などに関する文献を検索した。さらに各文献におけるその有効性と安全性に関する評価内容と方法を検討して今後の研究におけるプロトコール作成の参考になりそうな点をピックアップし、考察を加えた。

B.研究方法

PubMed で Fentanyl and Pediatric and (anesthesia or analgesia) をキーワードに、小児にフェンタニルを投与した文献を検索したところ 1980 年以降で 125 件の報告があり、そのうち前投薬や術後投与も含め全身麻酔に

随伴する報告は 92 件で、他は局所麻酔による処置時や集中治療室での鎮静、鎮痛目的での使用であった。主に術中に全身麻酔として単独、或いは他の薬剤と併用した文献を選び出し、各文献におけるフェンタニルの投与量や投与経路、併用した麻酔薬との相互作用、持続時間、効果、副作用の頻度と重症度、血行動態に及ぼす影響、薬物動態などについての報告を整理した。小児においてフェンタニルがどのように使用されているのか、フェンタニルの有効性や安全性を知るための指標としてどの点をどの方法で評価したのかをまとめ、今後の研究におけるプロトコール作成の参考とした。

C.研究結果

小児の全身麻酔では一般的に吸入麻酔薬が最も多く用いられているが、術中術後の鎮痛鎮静や、使用する吸入麻酔薬の量を減らす目的でフェンタニルを併用しているケースも

多い。また手術室内環境汚染の問題や経済性の面からも完全静脈麻酔の利点が注目されているが、ケタミンやミダゾラム、ドロペリドール、プロポフォールとの併用により完全静脈麻酔を行った報告もあった。その他の文献の内容としては、硬膜外腔や髄腔内に投与し、その効果や副作用を静脈内投与の場合と比較した報告や、海外の文献ではスフェンタニル、アルフェンタニルと比較した報告がみられた。

1. 有効性の評価

主に有効性を表す指標としては術中術後の鎮痛鎮静の程度とストレス反応の抑制の程度を評価していた。

(1) 鎮痛効果の評価

術中は他の麻酔薬や筋弛緩薬を併用しており、患者の意識も体動もない状態であるため鎮痛効果の評価は非常に困難で、血圧や心拍数の変化で推測するしかない。術後は 15～30 分おきに回復室の医師や看護師らによって痛みの程度をチェックされ、COMFORT score¹⁾、modified Observer Pain Scale (m-OPS)²⁾、Objective Pain-Discomfort score (OPDS)³⁾、Observational Scale of Behavioral Distress-Rrevised (OSBD-R)⁴⁾、Childrens Hospital of Eastern Ontario Pain Scale (CHEOPS scale)¹⁾⁵⁾あるいは modified CHEOPS scale が適用された。さらにある一定の score をこえると鎮痛薬を投与し、術後必要であった鎮痛薬の総量と最初に鎮痛薬を必要とするまでの時間を測定した。成人でよく使用される Visual Analog Scale (VAS) も年長児には有効であったが、年少児の場合は特に痛みの程度の正確な評価が困難で、しばしば過小評価され、十分な術後鎮痛がなされないことがあるので注意が必要である。術後の鎮静の程度は抜管までの時間や回復室での意識状態、agitation の有無、呼吸状態などで評価され、さらに回復室の退室までの時間

や日帰り手術であれば退院までの時間も参考になる。しかしその場合は抜管、回復室の退室、退院などの条件を統一しなくてはならない。

(2) ストレス反応の評価

血糖値やストレスホルモン (cortisol、insulin、norepinephrine、epinephrine) の血中濃度を測定していた報告が 5 件あり、麻酔導入前後と手術開始時、術中、終了時、さらに術後数時間にわたりその上昇の程度を調べていた¹⁾⁵⁾⁶⁾。小金井ら⁶⁾の報告によると吸入麻酔薬単独では手術開始 1 時間後より著明な cortisol、血糖値の上昇がみられたが、10 μ g/kg のフェンタニル併用により cortisol の上昇を有意に抑制することが可能で、この結果は全身麻酔に硬膜外麻酔を併用した場合よりも優れているという結果であった。さらに小金井ら⁶⁾はこの結果は鎮痛効果はともに良好で表面上は循環動態が安定していてもストレス反応が抑制されているとは限らないという事実を示唆するものであると指摘していた。

2. 安全性の評価

主に血行動態に及ぼす影響と、術中術後の副作用を調べていた。

(1) 血行動態への影響

フェンタニル投与前後や手術開始時、さらに術中術後の血圧、心拍数の変化を測定して baseline からの変化をみた文献では、ほぼ全てがフェンタニルは血行動態の変化に及ぼす影響が少ないという結論をだしていた。1981 年の Robinson S と Gregory GA⁷⁾による未熟児の動脈管結紮術で 30～50g/ μ kg のフェンタニル投与により安定した麻酔経過を得たという、おそらく小児に対する最初の大量フェンタニル麻酔の報告を受けて、Hickey PR と Hansen DD⁸⁾は重症先天性心疾患の患者に 50～75 μ g/kg を bolus 投与をし、血行動態の変化を測定した。有意な心拍数、血圧の低下がみられたが臨床的に問題となるほどで

はないという結果であった。また同文献で経皮的酸素飽和度も測定しており、その値は導入時から上昇し、手術開始時にさらに高値を示していた。その理由はいくつか考えられるが、陽圧換気による無気肺部分の改善、相対的な肺血管抵抗の低下による右左シャントの減少と肺血流の増加、麻酔や筋弛緩による酸素消費量の減少などが考えられる。いずれにしてもフェンタニル大量投与は肺循環と体循環のバランスを良好に保つために有用であると思われる。Hickey PR と Hansen DD ら⁹⁾は別の文献で心機能に与える影響を調べていたが、25 μ g/kg のフェンタニルによりわずかに体血管抵抗の低下とそれの伴う平均血圧の低下、右房圧の上昇がみられたがこれも臨床的に問題とならない程度で、心拍出量、心係数は保たれることより、やはり循環抑制は少ないという結論であった。これらの結論は重症な先天性心疾患を持つ患者にも安全に使用できるという意見を支持するものと思われる。

(2) 副作用

嘔気嘔吐、搔痒、呼吸抑制、発汗、不整脈、期外収縮、筋強直、便秘などがあるが頻度が高くよく問題となるのが嘔気嘔吐である。この頻度や重症度は併用する麻酔薬や手術の手法により若干の差があるが、斜視手術に至っては術後患者の88%に発生するという報告があった²⁾。術中使用する吸入麻酔薬も催吐作用を持つため完全に防止することは難しいが、斜視手術においてはオピオイドの使用を避け、アセトアミノフェン坐薬など他の術後鎮痛手段を用いた方が嘔吐の頻度が少ないという報告があった²⁾¹⁰⁾。またオピオイド使用の際にはドロペリドールなど制吐作用を持つ他の薬剤との併用を行っている場合が多い。いずれの副作用も、吸入麻酔薬や他の静脈麻酔薬との併用により各薬剤の使用量を減らすことで発生頻度を低下させることが可能であると思

われる。その他予期していない有害事象が発生した場合には、フェンタニルの副作用かどうか不明でも記録しておくてはならない。

(3) 血中濃度

血中のフェンタニル濃度を測定した論文は9件あり、Singleton MA ら¹¹⁾は年齢に伴う薬物動態の違い調べていた。成人、1-9歳の小児、3-10ヶ月の幼児に体重当たり同量のフェンタニルを投与した場合、投与4分後より240分後まで血中濃度に差があり、幼児で最も低く成人で高値を示した。これは幼児の方が体重にしめる脂肪の割合が高いため組織への移行量が多いことや、体重当たりの肝血流量が多いため薬のクリアランスが高いことなどで説明できる。しかし一方 Koren G ら¹²⁾の報告では心内シャントを持つ先天性心疾患患者の根治術の際に血中濃度を測定し、組織へ移行したあとの血中濃度は成人の3倍も高値であった。その理由として著者らは、対象の患者らが心不全の状態であったため末梢への血流不全や体液区分の変化などにより組織への移行量が少なかったためと考察している。さらに同文献では人工心肺による血中濃度への影響を測定し、開始後の血中濃度は単に希釈により予想される値よりもさらに低く、成人より小児でその低下の程度が大きいこと、低体温中は肝臓の代謝機能の低下により血中濃度は変化しないことを報告している。良好な麻酔効果を提供する血中濃度についてはいくつかの異なる意見があり、Koren G ら¹²⁾や Moldenhauer CC ら¹³⁾によると人工心肺を使用する開心術においては20 \pm 1ng/ml で適度な麻酔効果を発揮し、8.6 \pm 1.1ng/ml で反応が現れ、2.9 \pm 0.1ng/ml で抜管可能であった。一方0.5%のイソフルレンや笑気併用の非心臓手術においては皮切時に適度な麻酔効果を発揮するのは4-7ng/ml であるという報告もあった¹⁴⁾。

D. 考察

(1) 血中濃度測定の必要性

フェンタニルを有効に、安全に使用するためにはその投与量が問題となる。上記の報告では心内シャントを持つ先天性心疾患の患者においては血中濃度が高値を示しているはずであるが、実際我々の麻酔経験では心不全をおこした重症な先天性心疾患患者に対しても少量の投与では不十分で結果として大量投与を必要とすることがよくある。手術時間や出血量によっても影響を受けるが、複数回の手術を経験しフェンタニル投与経験の多い症例においては耐性を獲得していることもあり、特にその傾向がみられる。上記のように適度な麻酔効果を発揮する血中濃度の報告にばらつきがあるように、実際の血中濃度の値とその時点での患者の麻酔深度は必ずしも相関せず、静脈麻酔薬への各患者の感受性には差が大きい。よってフェンタニルの血中濃度を測定することは投与量を決める目安にはなりにくいと考えられる。しかし薬物動態を知る手がかりになるため同意が得られるのであればできるだけ測定した方がいいと思われる。ただ小児の場合、特に低出生体重児や新生児など体重の少ない、或いは日齢の低い症例においては十分に説明しても両親の同意を得るのは難しいだろう。

(2) 今後の研究のプロトコール作成にあたって

多施設にわたる研究の場合、各施設間で麻酔方法や術中管理の方針をほぼ統一させる必要があり、そのためにプロトコール作成が困難となる。

過去の文献における研究では他の薬剤、例えばアルフェンタニルやスフェンタニル、レミフェンタニルとの比較や硬膜外、髄腔内、坐薬など静脈内投与以外の鎮痛手段との比較であった。今後の研究においては他の薬剤と比較してその有効性や安全性を証明する場

合、その対照とする薬剤は小児において有効性と安全性の確立したものでなくてはならない。さらに一般的に最も多く使用されている吸入麻酔薬の場合、コントロール群では術後鎮痛のために何か別の研究に差し支えない手段を考える必要があり、非常に困難である。よって今回の研究は非対称・非盲検試験にした方がよいであろうと思われる。

研究対象の小児は新生児から6歳までの幼児であるが主に今までフェンタニルの使用が禁忌であった2歳以下のデータを多く集めるべきである。新生児や未熟児は薬物動態の違いや呼吸循環機能の未熟性から別のグループとして研究する必要があり、さらに禁忌である2歳を境にグループ分けするのが適当と思われる。症例数に関してはもちろん多い方がいいが、小児の場合採血の必要性の問題からも同意を得られる症例は限られてくるだろう。しかし全てのグループ併せて少なくとも100例以上は必要なのではないか。

フェンタニル以外に使用する麻酔薬の種類やそれらの薬剤の投与量を各施設で統一する必要があり、追加投与する場合の条件や量も決めておかななくてはならない。初回ボーラス投与する量としては症例にもよるが3-5 μ g/kgが適当であろうと思われる。

術後どの程度の検査をしてどのくらいの期間追跡調査すればよいのかは難しい。特に基礎疾患がない小児の小手術の場合退院も早く、術後もあまり検査をしないことが多いのでわざわざ研究のために入院期間を延長したり採血の回数を増やすことになりかねない。

小児における臨床研究では成人と異なり、例えば呼吸回数や痛みの程度など採取しにくいデータもあるし、採血の場合たとえ少量であっても患者に与える影響や精神的な苦痛は成人に比して大きいため保護者の同意を得にくく、症例数の確保に努力を要することが予想される。

参考文献

- 1) Pirat A, Akpek E, Arslan G: Intrathecal versus iv fentanyl in pediatric cardiac anesthesia.: *Anesth Analg* 95: 1207-1214, 2002
- 2) Padda GS, Cruz OA, Krock JL: Comparison of postoperative emesis, recovery profile, and analgesia in pediatric strabismus repair. *Ophthalmology* 104: 419-424, 1997
- 3) Davis PJ, Finkel JC, Orr RJ, Fazi L, Mulroy JJ, Woelfel SK, Haannallah RS, Lynn A M, Kurth CD, Moro M, Henson LG, Goodman DK, Decker MD: A randomized, double-blinded study of remifentanyl versus fentanyl for tonsillectomy and adenoidectomy surgery in pediatric ambulatory surgical patients. *Anesth Analg* 90: 863-871, 2000
- 4) Kennedy RM, Porter FL, Miller JP, Jaffe DM: Comparison of fentanyl/midazolam with ketamine/midazolam for pediatric orthopedic emergencies. *Pediatrics* 102: 956-963, 1998
- 5) Gaitini LA, Somri M, Vaida SJ, Yanovski B, Molinger G, Sabo E, Lischinsky S, Greenberg A, Levy N, Zinger O: Does the addition of fentanyl to bupivacaine in caudal epidural block have an effect on the plasma level of catecholamines in children? *Anesth Analg* 90: 1029-1033, 2000
- 6) 小金井博昭、中大路多佳子、大脇明、鈴木玄一: 小児麻酔とストレス反応. *麻酔* 44: 553-559, 1995
- 7) Robinson S, Gregory GA: Fentanyl-air-oxygen anesthesia for ligation of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Anesth Analg* 60: 331-334, 1981
- 8) Hickey PR, Hansen DD: Fentanyl- and sufentanil-oxygen-pancuronium anesthesia for cardiac surgery in infants. *Anesth Analg* 63: 117-124, 1984
- 9) Hickey PR, Hansen DD, Wessel DL, Jonas RA: Pulmonary and systemic hemodynamic responses to fentanyl in infants. *Anesth Analg* 64: 483-486, 1985
- 10) Mendel HG, Guarnieri KM, Sundt LM, Torjman MC: The effects of ketorolac and fentanyl on postoperative vomiting and analgesic requirements in children undergoing strabismus surgery. *Anesth Analg* 80: 1129-1133, 1995
- 11) Singleton M, Rosen JI, Fisher DM: Plasma concentrations of fentanyl in infants, children and adults. *Can J Anaesth* 34: 152-155, 1987
- 12) Koren G, Goresky G, Crean P, Klein J, MacLeod SM: Pediatric fentanyl dosing based on pharmacokinetics during cardiac surgery. *Anesth Analg* 63: 577-582, 1984
- 13) Moldenhauer CC, Hug CC: Continuous infusion of fentanyl for cardiac surgery. *Anesth Analg* 61: 206, 1982
- 14) Ginsberg B, Howell S, Glass PSA, Margolis JO, Ross AK, Dear GL, Shafer SL : Pharmacokinetic model-driven infusion of fentanyl in children. *Anesthesiology* 85: 1268-1275, 1996

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
平成 14 年度（分担）研究報告書

新生児集中治療領域における鎮痛・鎮静の有効性の評価方法に関する
文献的考察

分担研究者 中村 知夫 国立成育医療センター新生児科医長

研究要旨

1972 年の販売開始以、フェンタニルは、麻酔や集中治療領域では鎮痛、鎮静目的で広く用いられている。しかし国内では小児、新生児における使用の際の至適投与量、有効性、安全性の確立や用法用量の統一がないために新生児を含めた 2 歳以下の小児への投与への投与は禁忌のままである。当分担では、新生児、低出生体重へ有効かつ安全に使用するために、フェンタニル投与に伴う効果や副作用の発現により至適投与量、投与方法を決定する必要がある。今年度の研究では新生児集中治療分野におけるフェンタニルの用法、用量、有効性、安全性について文献的検討を行った。

A. 研究目的

海外では小児分野でも広く使用しされているが、現在日本では安全性が確立していないために小児では使用禁忌となっているフェンタニルを有効かつ安全に使用するために計画された他施設臨床試験ネットワークを行うためのプロトコール作成とガイドラインを立案する必要がある。

今年度の研究では新生児、低出生体重児に安全に使用するために、新生児集中治療分野におけるフェンタニルの用法、用量、有効性、安全性について文献的検討を行い、考察を加えた。

B. 研究方法

Pub. Med.で Fentanyl, Neonate, Intensive Care をキーワードに新生児にフェンタニルを投与した文献を検索したところ 1980 年以降で 80 件の報告が見られ、そのうち鎮痛、鎮静目的で新生児に使用された 12 件を用いて、新生児、未熟児に新生児集中治療領域で投与したフェンタニルの投与量、投与経路、投与時間、効果、副作用、薬物動態、有効性の評価方法をまとめた。これらを今後の研究におけるプロトコール作成の基本情報とした。

C. 研究結果

1) 用法、用量

新生児においては全例持続静脈内投与が行われていた。初期投与に続いて持続投与を行うもの

と、初期投与なしで持続投与を使用した症例が見られた。初期投与を一定時間かけて緩徐に行うことが薦められていたが、人工心肺を用いた症例では短時間の投与が行われていた。

使用量に関しては文献により差が見られたが、初期投与を行うものでは、人工心肺を用いた症例では5から10 μ g/kgの投与後1から6.3 μ g/kgの持続投与を行い、人工心肺を用いない症例では10.5 μ g/kgの投与後1.5 μ g/kgの持続投与の報告がある。初期投与を行わないものでは0.5から2 μ g/kg/h、1.1から5 μ g/kg/h、2.2から6.5 μ g/kg/h、3 μ g/kg/hの持続投与の報告がある。

2) 有効性の検討

言葉による訴えのない新生児ではフェンタニルの鎮静鎮痛効果を評価することは容易ではない。そこで行動の変化、理学所見の変化、呼吸循環の変化、内分泌学的変化を用いて評価している。

(1) 鎮痛効果の評価

臨床の現場で容易に評価できる行動の変化、理学所見の変化、呼吸循環の変化を用いた評価法として

- 1, Behavioural sedation score
- 2, Premature Infant Pain Profile(PIPP)
- 3, CRIES
- 4, Neonatal Infant Pain Scale(NIPS)

などが用いられているが、人工呼吸管理下では評価できないものもあるので注意が必要である。

(2) 内分泌学的評価

血糖値や血中ストレスホルモン(cortisol, growth hormone, lactate, catecholamines, glucagons)尿中ホルモン代謝物(3-methylhistidine/creatinine ratio, metanephrine, normetanephrine)²⁾をフェン

タニル投与前後で測定している報告があり、これらの報告では、フェンタニルの投与後にこれらのホルモン分泌が抑制されていると報告している。

3) 安全性の評価

主に血行動態、呼吸状態に対する影響と、使用後の副作用について検索した。

(1) 血行動態、呼吸への影響

前記に述べた投与量より多い量のフェンタニル使用例では、除脈、呼吸抑制、喉頭麻痺などの副作用の報告があるが、前記に述べた投与量での文献では循環に対する影響は報告されていない。呼吸に関してフェンタニル投与群ではコントロールに比べ機械的人工呼吸の条件が上がっていたとの報告があったが長期的な予後に関してはコントロール群と違いはみられなかったとの報告がある。

(2) 合併症

その他の合併症としては、排尿障害、筋硬直の報告が見られる。特に筋硬直に関しては投与量が少ない症例でもみられることがある。

(3) 成熟度による代謝率の差

新生児では肝臓に存在するフェンタニル代謝酵素であるCYP3Aがまだ発達段階であるために在胎週数や体重により差が見られるとの報告がある。

D. 考察

新生児、低出生児に対するフェンタニルの安全性が文献的に確認された。用法、用量に関しては初期投与を行わずに1から3 μ g/kg/hの持続投与が適当であると考えられた。鎮痛鎮静効果の確認のためには、行動の変化、理学所見の変化、呼吸循環の変化を用いた評価法が適当と考えられた。評価法としての内分泌学的検査は、対照の体重を考えると採血量含め困難な点多

く、尿中代謝物測定は有効であると思われた。効果は個々の患者の在胎週数、体重、基礎疾患により異なる可能性があり、薬物動態を知った上でも、患者の安全を確認する意味でも最小限のフェンタニルの血中濃度測定³⁾が必要と考えられた。

今後、評価者間でばらつきの出ない評価法の検討と、評価者が評価法に精通する必要があると考えられた。容易に貧血、低血圧を引き起こす新生児、低出生体重児の採血に関して検討が必要であると考えられた。これらのことを踏まえ御両親に問題のないプロトコルを作成し、インフォームドコンセントをとる必要がある。

E. 結論

新生児、低出生体重児におけるフェンタニル臨床研究のためのプロトコル作成のための文献的考察を行った。

- 1) 新生児、低出生体重に対するフェンタニスト投与の用法、用量は様々な報告があるが、最も多く使用されているのは初期投与のない1から3 μ g/kg/hの持続投与であった。
- 2) 有効性、安全性の評価は行動の変化、理学所見の変化、呼吸循環の変化を用いた評価法が最適である。
- 3) 使用中の副作用を十分に検討する必要がある。

参考文献

- 11) Charles B et al: Analgesics for the treatment of pain in children. : The New England Journal of Medicine 347: 1094-1103, 2002
- 12) Lago P et al: Randomised controlled trial of low dose fentanyl infusion in preterm infants with hyaline membrane disease: Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 79: F194-197, 1998

- 1) Patricia M Leuschen et al: Plasma fentanyl levels in infants undergoing extracorporeal membrane oxygenation. : The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 105: 885-891, 1993
- 2) Elina S et al: Gestational age and birth weight Effects on plasma clearance of fentanyl in newborn infants: The Journal of Pediatrics 136: 767-770, 2000
- 3) Utpala G. Das et al: Bladder Retention of Urine as a Result of Continuous Intravascular Infusion of fentanyl: 2 Case Reports: Pediatrics 108: 1012-1015, 2001
- 4) Hubert F et al: Fentanyl-induced chest wall rigidity and laryngospasms in preterm and term infants: Critical Care Med 28: 836-839, 2000
- 5) Ruth G et al: Physiological, hormonal, and behavioral to a single fentanyl dose in intubated and ventilated preterm neonates: Journal of Pediatrics 132: 954-959, 1998
- 6) Joseph F. Hagan et al: The Assessment and Management of Acute Pain in Infants, Children, and Adolescent: Pediatrics 108: 1882-1891, 2001
- 7) James A. Lemons et al: Prevention and Management of Pain and Stress in the Neonate: Pediatrics 105: 454-461, 2000
- 8) Lawrence J et al: The development of a tool to assess neonatal pain. Neonatal Network 12: 59-66, 1993
- 9) Stevens B et al: Premature infant pain profile: development and initial validation: Clinical Journal Pain 12: 13-22, 1996
- 10) Krechel SW et al: A new neonatal postoperative pain measurement score: initial Testing of validity and reliability: Pediatric Anesthesia 5: 53-61, 1995

肝薬物代謝酵素分子種特異的な小児および新生児の薬物動態発達変化に関する研究

分担研究者 越前 宏俊 明治薬科大学 教授

研究要旨 小児および新生児の薬物治療は、この時期の薬物動態の発達変化により大きな影響を受ける。本年度の研究では、この問題を肝薬物代謝酵素中でも最も重要なチトクローム P450(CYP)の中でも発現量の多い CYP1A2、CYP2C9、CYP3A4 に対して分子種特異的な発達変化に関する文献的な検討を行い、1才以上の小児における体重で標準化した薬物代謝酵素活性指標である薬物代謝クリアランスが成人値よりも高い理由には、上記3種の CYP 分子種何れも体重と肝重量の発達速度の時間的差異が大きな影響を持つことを明らかとした。しかし、新生児期においてはデータは少ないものの、体重、体表面積、推定肝重量何れで標準化しても明らかな成人値との差異が認められたため、今後の小児における臨床研究が必要であることが示唆された。

A. 研究目的

小児および新生児期における薬物動態の変化は、患児に対する薬物治療の適正化を考える際に大きな問題である。本年度の研究では、この問題を解決する臨床研究プロトコル立案に際して参考になると考えられるチトクローム P450 分子種特異的な発達変化に関する文献的また理論的な検討を行った。

B. 研究方法

1966年から2002年までに報告された小児を対象とする薬物動態の研究を、電子データベースである Medline を用いて網羅的に解析した。検索対象としたのは、薬物代謝に関わる薬物代謝酵素分子種が比較的明確である3種の薬物（テオフィリン:CYP1A2、フェニトイン:CYP2C9、シクロスポリン:CYP3A4）とした。これらの個別薬物名、neonate, infant, children, pharmacokinetics をキーワードとして検索した。採取された論文のなかで、個別患者の動態値と年齢が記載されているものを採択し、各薬物の動態値の中で、特に薬物代謝酵素活性の指標となる全身クリアランスを収集し。各種成長指標との相関関係を検討した。本年度は、臨床試験プロトコル立案

の基礎となる理論的・文献的検討であるため、倫理的な配慮に関わる事項は適応とされなかった。

C. 研究結果

結果を図に示す。それぞれ CYP1A2、CYP2C9、CYP3A4 の活性指標であるテオフィリン、フェニトイン、シクロスポリンの全身クリアランスの絶対値は年齢に伴い有意に増加する傾向が認められた。しかし、この値を患児の体重で標準化すると、むしろ年齢との負の相関関係が出現した。しかし、標準化の指標を推定肝重量または体表面積とすると、この年齢との負の相関は消失し、年齢と3薬物の全身クリアランスで評価した、上記3種の CYP 分子種の活性は年齢によらずほぼ一定であった。しかし、1才以下の新生児のデータを観察すると、文献的なデータは少ないが、CYP1A2 においては生後の急速な発達が推測されるが、CYP2C9 の活性指標ではむしろ生直後から成人値と同等に高い可能性が示唆された。

D. 考察

CYP 分子種活性の発達変化には、活性を標準化する指標に十分な配慮を払うことが必要であり、体重は肝重量の発達変化を正確に表

Clearance of model drugs

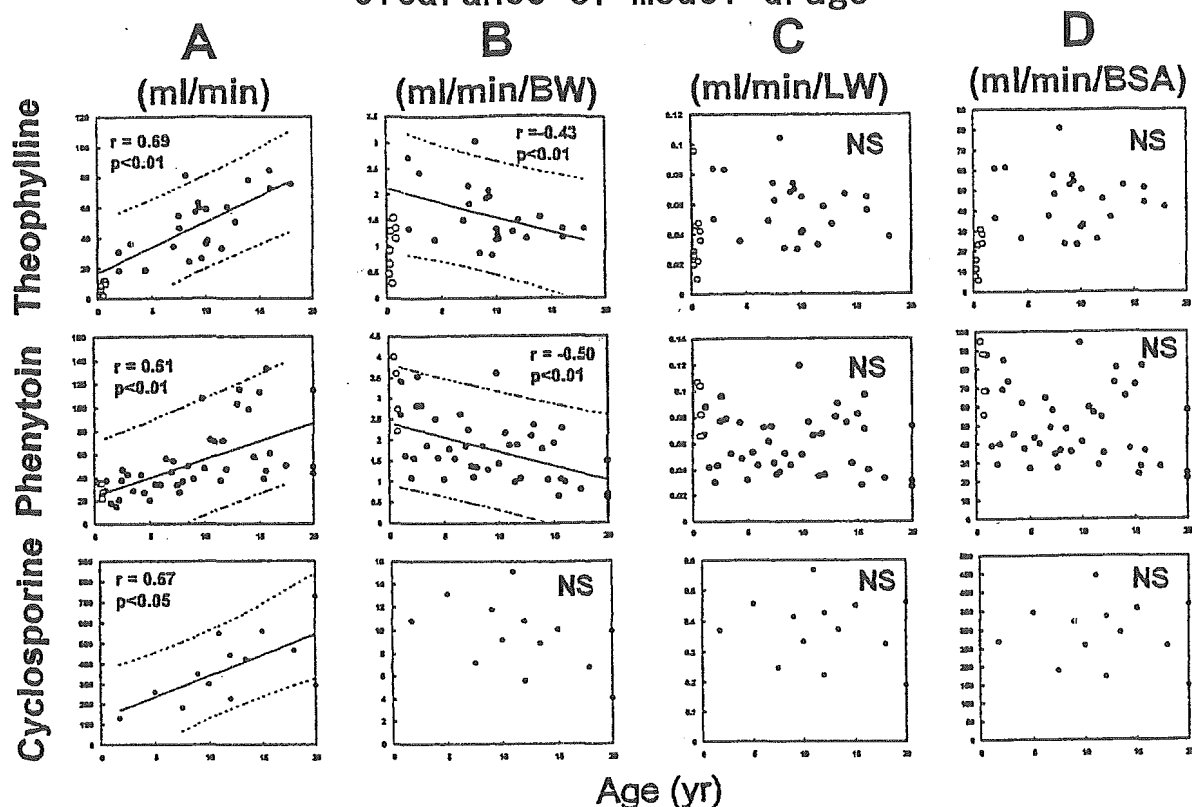


Figure 2. Relationships between age and whole body clearance (column A), body weight-(BW) normalized clearance (column B), liver weight-(LW) normalized clearance (column C) and body surface area-(BSA) normalized clearance (column D) in pediatric patients for theophylline (upper law), phenytoin (middle law) and cyclosporine (lower law). As stated in the text, V_{max}/K_m values were substituted for clearance for phenytoin. The open circles (O) indicate the data obtained from neonates and infancy, and the closed circles (●) indicate those obtained from children at 1 year or older. The regression analysis was performed exclusively on the data obtained from children at 1 year or older. Dotted lines represent 95% confidence intervals. There were significantly ($p < 0.01$ or 0.05) positive correlations between age and whole body clearance or V_{max}/K_m for all model drugs: $Y = 3.39 \cdot X + 16.7$ ($r = 0.69$), $Y = 3.10 \cdot X + 24.3$ ($r = 0.61$) and $Y = 20.7 \cdot X + 132.2$ ($r = 0.67$) for theophylline, phenytoin and cyclosporine, respectively. In addition, there were significantly ($p = 0.01$) negative correlation between age and BW-normalized clearance for theophylline ($Y = -0.0566 \cdot X + 2.12$, $r = -0.43$) and V_{max}/K_m for phenytoin ($Y = -0.0686 \cdot X + 2.42$, $r = -0.50$). Conversely, no significant age-dependencies were observed for LW- and BSA-normalized clearance for all model drugs.

さないため、薬物動態標準化の指標としては不適切であり、小児期における肝薬物代謝活性が成人より増加しているという、誤った解釈を生むことが示唆された。しかし、新生児期においては、肝重量や体表面積で標準化した上でも、分子種特異的な発達変化が示唆されたため、同期における薬物治療を適正化する観点からは、今後この時期の実際の患児を対象とした慎重な薬物動態および感受性の発達変化に関する臨床試験が必要であることが示唆された。

E. 結論

今後、小児の薬物代謝酵素の発達変化を肝消失型薬物の全身クリアランスで評価する際には、推定肝臓器重量により標準化した薬物動態値を用いる必要がある。また、新生児期

の CYP 発達変化は分子種により差異がある可能性があるため、数種のモデル薬物による臨床試験で諸種薬物の適正使用の指針を作成する必要があることが明らかとなった。

F. 健康被害状況

初年度の予備的な理論検討のため、適応されません。

G. 研究発表

1. 論文発表

Kanamori M, Takahashi H, Echizen H: Developmental changes in the liver weight- and body weight-normalized clearance of theophylline, phenytoin and cyclosporine in children. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 40:485-492, 2002.

H. 知的財産権の出願・登録状況

本年度の成果についてはありません。

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

別添6

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
中村秀文	母児の臨床薬理学：2.児と薬	青木康子、加藤尚美、平澤美恵子	助産学体系母児の健康・生活科学	日本看護協会出版会	東京	2002	182-191
中村秀文	臨床試験の留意点：5.新生児・小児	中野重行、安原一、中野眞汎、小林真一	CRC テキストブック	医学書院	東京	2002	236-238
中村秀文、花満 裕	薬の特性と相互作用	横田俊平、田原卓浩、橋本剛太郎	小児の薬の選び方・使い方	南山堂	東京	2003	25-34
宮坂勝之	全身麻酔は麻酔医がかかわることで安全に	香坂隆夫監修	赤ちゃんとおどもを病気から守る本	主婦の友社	東京	2002	268-269
宮坂勝之	セーフキッズセミナーレポートーこどもを事故から守ろうー http://www.jjcc.gr.jp/sk/seminar/part3.html	ジョンソン・エンド・ジョンソン社会貢献委員会		ジョンソン・エンド・ジョンソン社会貢献委員会	東京	2002	

雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻名	ページ	出版年
中村秀文	電子カルテを活用した治験業務	月刊薬事	44(11)	2099 -2105	2002
中村秀文	治験責任医師から薬剤師への期待	月刊薬事	44(6)	1055 -1058	2002
中村秀文	小児用医薬品開発の留意点	医薬品研究	33	248-255	2002
中村秀文	治療の原則。私はこう考える：適応外医薬品の使用。	小児科診療	65(supp 1.)	24-26	2002
Crawley FP, Kurz R, Nakamura H	Testing Medications in Children	N Eng J Med	348	763-6	2003
Miyasaka, K	Pulse oximetry in the management of children in the PICU.	Anesth Analg	94	S44-S46	2002
宮坂勝之	小児救急医療と小児集中治療	医療	56	9-11	2002
Miyasaka K, Suzuki Y	Simpler version of a videolaryngoscope	Paediatr Anaesth	12	288-9	2002
宮坂勝之	臨床医が知っておくべき各種患者モニターの基本事項	LiSA (Life Support and Anesthesia)	9	2-9	2002
宮坂勝之、阪井裕一、清水直樹	我が国における小児救急医療の現状と課題	Prehospital Care	51	2-8	2002
田村高子、林玲子、宮坂勝之	麻酔科医師にたずねたいこと～帝王切開の麻酔法の詳細と合併症、知っておくべき問題、出生時への影響～	Perinatal Care	21	14-21	2002
Miyasaka K, Kondo Y, Asahara S, Tamura T, Suzuki Y	Effect of intravenous of NIK-716 in anesthetized pediatric patients	Methods Find Exp Clin Pharmacol	24(10)	697-701	2002
Kanamori M, Takahashi H, Echizen H	Developmental changes in the liver-weight and body weight-normalized clearance of theophylline, phenytoin and cyclosporine in children	Int J Clin Pharmacol Ther	40	485-492	2002

20020582

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、
P.25－P.26の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。