

大量フェンタニル麻酔時の溶血に関する研究

— フェンタニル注射液による溶血の機序に関する実験的研究 —

今 泉 均

札幌医科大学麻酔学講座 (主任 高橋長雄 教授)

Studies on Hemolysis due to the Administration of High Dose Fentanyl
— Experimental Studies on Hemolysis due to the Administration of Fentanyl Solution —

Hitoshi IMAIZUMI

Department of Anesthesiology, Sapporo Medical College
(Chief: Prof. T. Takahashi)

High dose fentanyl has been known to produce adequate anesthesia with minimal change in cardiovascular hemodynamics in cardiac patients undergoing surgery. However hemolysis has been recognized after the administration of high dose fentanyl, which has never been reported in detail. The etiologic factors might be due to the effect of the large dose of fentanyl itself or preservatives contained in the ampule. Changes of osmotic pressure caused by a large volume of hypo-osmotic solution also may be a factor of hemolysis.

The author intended to clarify the mechanisms of the hemolysis after the administration of high dose fentanyl.

The results were as follows:

1. Five solutions per 1.1 ml were added to 2.0 ml of the red blood cell in saline. A significant increase in hemoglobin and potassium concentration and a significant decrease in osmotic pressure and sodium concentration in the supernatant of the mixture with fentanyl+saline and hypo-osmotic solution+saline were observed as compared to saline alone, preservatives+saline, and isotonic fentanyl+10%NaCl.
2. Five solutions per 0.55, 0.11 and 0.055 ml were added to the red blood cell in saline. There was a significant increase in hemoglobin and potassium concentration of the supernatant of the mixture with the groups larger than fentanyl solution 0.5 ml in a total volume of 3.1 ml compared to saline alone.

In conclusion: The mechanism of hemolysis was found to be a hypotonic local hemolysis. Therefore, large volumes of fentanyl should be administered in isotonic fluid by the addition of an adequate amount of 10%NaCl solution and the speed of injection should be slowed via the peripheral vein or preferably via the central vein. (Received January 10, 1986 and accepted January 27, 1986)

Key words: Fentanyl solution, Hemolysis, in vitro, Hypo-osmolality

1 緒 言

大量フェンタニル麻酔は、1978年 Stanley and Websterの報告¹⁾以来、血行動態を良好に保ち、麻酔操作や手術侵襲に対する反応が少ないことから¹⁻³⁾、日

本でも大動脈-冠動脈バイパス手術を中心に汎用されている。札幌医科大学麻酔学講座でも1980年以来本法を導入し、小児を含めて開心術のほぼ全症例に用いている。しかし、最近、合併症として、術中覚醒⁴⁾・術中高血圧⁵⁾が問題となり検討されている。また、溶血・血

色素尿のみられることが注目されているが、それに関する臨床報告は著者らを含めても極めて少なく^{6,7)}、その機序も明らかにされていない。しかし、臨床報告症例では、溶血・血色素尿がフェンタニル注射液の末梢静脈からの急速投与によって出現していることから、局所での高濃度のフェンタニル注射液の影響が無視できないと推察される。

フェンタニル注射液は、1966年の Foldes *et al.* の報告⁸⁾以来、日本でも NLA (neuroleptanesthesia) 麻酔に広く用いられており、その際の投与方法として、少量を分割して与える方法が行なわれている。しかし、開心術では、大量フェンタニル注射液の急速投与が行なわれており、しかも弁膜症症例などでは血漿ハプトグロビン濃度が低値であること⁹⁾、または体外循環が用いられるため程度の差はあれ溶血を避けられない状況下にある¹⁰⁾。

従って、開心術における大量フェンタニル麻酔の安全性を確認するためにも、フェンタニル注射液の溶血に関する検討が必要である。

著者は、フェンタニル注射液の溶血に関して、臨床に即した実験モデルを作成して研究を行なった。つまり、臨床で行なっているように、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ のフェンタニル注射液を末梢静脈から15分間で投与した場合の、局所でのフェンタニル濃度を、生理食塩水を用いて血液希釈率から求め、次に *in vitro* でこれに相当する割合で、フェンタニル注射液と洗浄血球液を混合した。この際、フェンタニル注射液の溶血機序を明らかにするため、溶媒の浸透圧の調節及び防腐剤の有無によって、フェンタニル自体の溶血に対する影響については間接的に検討した。また、フェンタニル注射液と洗浄血球液の混合する割合を変えることによって、フェンタニル注射液を末梢静脈から投与する際の速度が、溶血に対してどのように影響するかについても併せて検討した。

2 実験方法

2.1 フェンタニル注射液の溶血の検索

2.1.1 末梢静脈局所での血液希釈率

フェンタニル注射液を末梢静脈から投与した場合の末梢静脈におけるフェンタニル注射液の濃度を、生理食塩水を用いて血液希釈率から求めた。

健康成人8名(24歳-30歳, 60kg-72kg)を対象として、橈側皮静脈に16G針を挿入し、同側の肘静脈に24G針の針先を末梢側に向けて留置した。生理食塩水を橈側皮静脈からIVAC 530[®](IVAC Corporation製)を用いて、2ml/min, 5ml/min, 10ml/min, 15ml/minの速度で投与し、投与前及び投与3分後に同側肘静脈留置の24G針を開放し、自然に流出した血液を採取した。採取した血液の、生理食塩水による希釈率を、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリックの測定値から、生理食塩水投与前の値を100として、百分率で求め、投与速度と希釈率の間の相関関係を検討した。

2.1.2 使用薬品、試薬及び溶液の性状

本研究で使用したフェンタニル注射液(三共製)は、通常臨床に使用されているものである。1アンブル2ml中にフェンタニル100 μg と防腐剤として1,000 μg のparaoxy安息香酸メチル、100 μg のparaoxy安息香酸プロピルが含まれている。性状は、pH 6.936、浸透圧14 mOsm/L、ナトリウム濃度11.5 mEq/L、カリウム濃度0.58 mEq/Lであった。

フェンタニル注射液による溶血の原因を明らかにするため5種類の溶液を作製した。各種溶液の組成をTable 1に示した。

溶液として、I群:生理食塩水(大塚製薬製)、II群:防腐剤(paraoxy安息香酸メチル500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とparaoxy安息香酸プロピル50 $\mu\text{g}/\text{ml}$:ともに片山化学工業製)を生理食塩水で溶解した液、III群:生理食

Table 1 Constituents of the solution.

Solution	Osmotic Pressure (mOsm/L)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)
(I) Saline 1.0 ml + Saline 0.1 ml	286	151	0.20
(II) Preservatives # (Saline) 1.0 ml + Saline 0.1 ml	287	156	0.40
(III) Hypotonic solution 1.0 ml + Saline 0.1 ml	42	28	0.35
(IV) Fentanyl solution 1.0 ml + Saline 0.1 ml	42	27	0.58
(V) Fentanyl solution 1.0 ml + 10% NaCl 0.1 ml	278	149	0.37

#: Preservatives { paraoxy benzoate methyl: 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$
paraoxy benzoate propyl: 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$

塩水と蒸留水（大塚製薬製）を用いて、フェンタニル注射液と等浸透圧した液、IV群：フェンタニル注射液、V群：フェンタニル注射液に10%塩化ナトリウム注射液（大塚製薬製）を添加することによって、生理食塩水とはほぼ等浸透圧になるようにした液、の5種類を用いた。なおI群-IV群には、V群の10%塩化ナトリウム注射液と同量の生理食塩水を添加し、V群と総量及びIV群、V群間でフェンタニルの濃度並びにII群、IV群、V群間で防腐剤の濃度を等しくした溶液を作製した。

2・1・3 検体の作製方法

健康成人7名（24歳-32歳，60kg-72kg）からヘパライズして採取した血液を3,000rpm，5分間で遠心分離した。その血球成分を室温下の生理食塩水で3回洗浄後、ヘモグロビン値が9g/dl-10g/dlと対象の7名間ではほぼ均一になるように生理食塩水を加え、洗浄血球液を作製した。生理食塩水7ml/min-8ml/minの投与速度（臨床的に100μg/kgのフェンタニル注射液を約15分間で投与する速度）で投与した場合の末梢静脈での血液希釈率は、実験結果3.1（Fig. 1）から求めると約33%になる。従って、Table 1に示すごとく、各種薬液1.0mlに、浸透圧を調節するため10%塩化ナトリウム注射液または容量を調節するため生理食塩水0.1mlを添加した後、洗浄血球液2.0mlに混合し、総量を3.1mlとした。

2.2 フェンタニル注射液の濃度差による溶血への影響

2・2・1 検体の作製方法

2・1・3と同一の健康成人7名を対象とし、同一の方法で、洗浄血球液を作製した。洗浄血球液に添加する各種薬液の量は、0.5ml（薬液0.5ml群）、0.1ml（薬液0.1ml群）、並びに0.05ml（薬液0.05ml群）とし、洗浄血球液と混合して総量を3.1mlとした。なお浸透圧または容量を調節のため、2・1・2と同様に、各種

薬液の10分の1の量の10%塩化ナトリウム注射液または生理食塩水を用いた。

2・3 測定項目と測定方法

洗浄血球液と各種溶液の混合液を、10分間37℃振盪しながらincubateし、その後3,000rpmで5分間遠心分離し、上清部分を用いて溶血の検索を行なった。

上清部分のヘモグロビン濃度はオリトリジン法^{11,12)}で比色し吸光度計（Stasar III®:Gilford Instrument製）で測定、定量した。浸透圧は氷点降下法を用いたAdvanced社製の浸透圧計（Advanced Diagnostic Osmometer Model 3 DII®）で、ナトリウム濃度・カリウム濃度はイオン電極法を用いたNOVA 1®(NOVA Biomedical社製)で測定した。

2・4 統計学的処理

数値は平均値±標準偏差で示し、Student's t-testを用い、有意性はt分布表より危険率5%未満とした。また、相関係数の検定はt分布表より危険率5%未満とした。

3 実験結果

3・1 末梢静脈局所での血液希釈率

生理食塩水による血液の希釈率を、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットの測定から求めたところ、赤血球数、ヘマトクリットを用いた場合の相関係数が最も高かった。各測定値から得られた希釈率の回帰直線の式並びに相関係数をTable 2に示した。また、赤血球数を用いた場合の回帰直線をFig. 1に示した。投与速度が15ml/minまでの範囲内において、投与速度と血液希釈率との間の相関係数は、0.928と高い相関が得られた。

3・2 フェンタニル注射液による溶血の機序

3・2・1 上清部分の色調の観察

Fig. 2にI群からV群の上清部分を示した。肉眼的に見ても、III群とIV群の低浸透圧液群、中でもIII群のフェンタニル注射液と等浸透圧にした低浸透圧液群では高度の赤褐色を呈し、溶血の程度が著しいことがうかがえる。

3・2・2 上清部分の浸透圧、電解質、ヘモグロビン濃度

Table 3にI群からV群の上清部分の浸透圧、ナトリウム、カリウム濃度及びヘモグロビン濃度の平均値±標準偏差を示した。浸透圧は、III群、IV群での195mOsm/Lに対し、I群、II群、V群では287mOsm/L-292mOsm/Lの有意に高かった。また、ナトリウム濃度も、III群、IV群での102.8mEq/L、101.9mEq/L

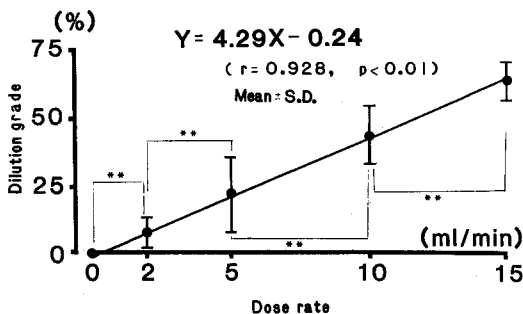


Fig. 1 Correlation of the dilution grade of red blood cells with the amount of saline solution.

** : p < 0.01

Table 2 Correlation of white blood cell, red blood cell, hemoglobin and hematocrit value with the grade of dilution.

Item	Regression Line #	Coefficient of Correlation	Significance
White blood cell value	$Y=5.14 \times +0.97$	$r=0.801$	$p<0.01$
Red blood cell value	$Y=4.29 \times -0.24$	$r=0.928$	$p<0.01$
Hematocrit value	$Y=4.24 \times -0.26$	$r=0.928$	$p<0.01$
Hemoglobin value	$Y=4.20 \times -0.65$	$r=0.924$	$p<0.01$

X: Dose rate(ml/min)
 \ Y: Dilution grade(%)

に対し、I群、II群、V群では154.1 mEq/L-154.3 mEq/Lの有意に高かった。

一方、上清部分のヘモグロビン濃度はIV群での451.8 mg/dlに対して、III群では688.5 mg/dlと有意に高く、I群、II群、V群では12.3 mg/dl-15.8 mg/dlと有意に低かった。また、カリウム濃度はIV群では2.36 mEq/Lに対して、III群では3.13 mEq/Lと有意に高く、I群、II群、V群では0.88 mEq/L-1.10 mEq/Lと有意に低かった。

なお、測定した4項目において、I群、II群、V群の3者間では有意な差はみられなかった。

I群からV群の溶液の浸透圧と、各溶液を洗浄血球液に混合後の上清部分のヘモグロビン濃度及びカリウム濃度の関係をFig. 3に示した。溶液の浸透圧が42 mOsm/Lと低いIII群、IV群では、洗浄血球液混合後の上清部分のヘモグロビン濃度並びにカリウム濃度の著しい増加がみられた。また、上清部分のヘモグロビン濃度とカリウム濃度との間には高度な相関がみられ(Fig. 4)、上清部分のヘモグロビン濃度が約310 mg/dl増加すると、カリウム濃度が1 mEq/L上昇した。

以上から、フェンタニル注射液による溶血の機序について下記のように想定できる。

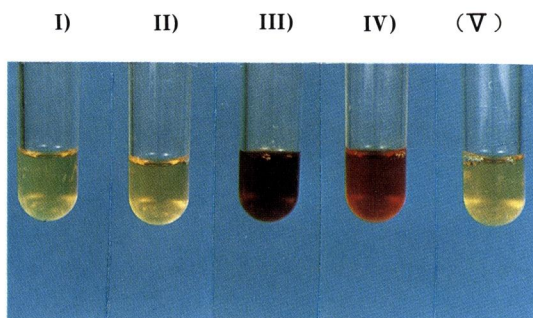


Fig. 2 Photograph of the supernatant of the mixture, consisting of 1.1 ml of the solution and 2.0 ml of the red blood cell in saline.

Red color is shown by hemolysis.

- Group : (I) Saline 1.0 ml + Saline 0.1 ml
 (II) Preservatives(Saline) 1.0 ml + Saline 0.1 ml
 (III) Hypotonic solution 1.0 ml + Saline 0.1 ml
 (IV) Fentanyl solution 1.0 ml + Saline 0.1 ml
 (V) Fentanyl solution 0.1 ml + 10% NaCl 0.1 ml

(1) I群とII群の結果から、防腐剤は単独では溶血の原因とはならない。

(2) IV群とV群の結果から、フェンタニル注射液の溶媒の低浸透圧性によって溶血がおこった。従って、高

Table 3 Concentrations of osmotic pressure, sodium, hemoglobin, potassium of the supernatant of the mixture, consisting of 1.1 ml of the solution and 2.0 ml of the red blood cell in saline.

Group	Osmotic Pressure (mOsm/L)	Na (mEq/L)	Hb (mg/dl)	K (mEq/L)
(I)	287±9.0**	154.3±0.3**	14.2± 8.9**	0.88±0.35**
(II)	292±3.3**	154.1±0.3**	12.3± 7.2**	1.10±0.52**
(III)	159±4.9	102.8±1.4	688.5±300.0**	3.13±0.53*
(IV)	195±2.5	101.9±1.2	451.8±184.0	2.36±0.53
(V)	288±6.0**	154.3±0.3**	15.8± 7.0**	0.95±0.34**

Mean±S.D. *: $p<0.05$, **: $p<0.01$ vs(IV)

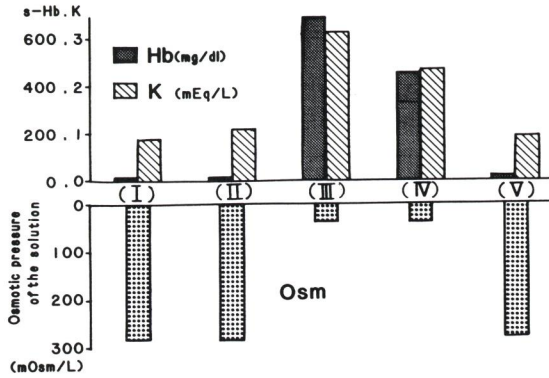


Fig. 3 Correlation of potassium and hemoglobin concentration of the supernatant of the mixture, with the osmotic pressure of five solutions.

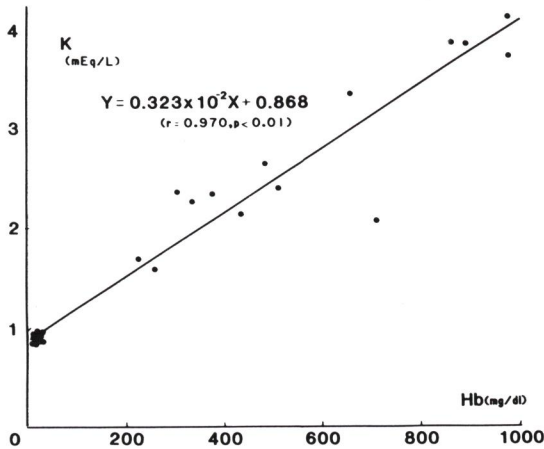


Fig. 4 Correlation of potassium concentration with the hemoglobin concentration of the supernatant of the mixture.

浸透圧液である10%塩化ナトリウム注射液を加えて生理食塩水と等浸透圧にすることによって溶血を防止しえた。

(2)III群とIV群の結果から、ともに低浸透圧性の溶媒によって溶血がおこるが、フェンタニル注射液の入っていないIII群ではより高度な溶血がおきたことから、フェンタニル自体または防腐剤、あるいは両薬物とも低浸透圧性溶血に対して、抗溶血作用を呈した。

3.3 フェンタニル注射液の濃度差による溶血への影響

3.3.1 上清部分の色調の観察

Fig. 5にI群からV群の上清部分を、0.5 ml群、0.1 ml群、0.05 ml群の薬液量別に示した。肉眼的には、薬液0.5 ml群のIII群並びにIV群においてのみ溶血の存在が明らかであった。

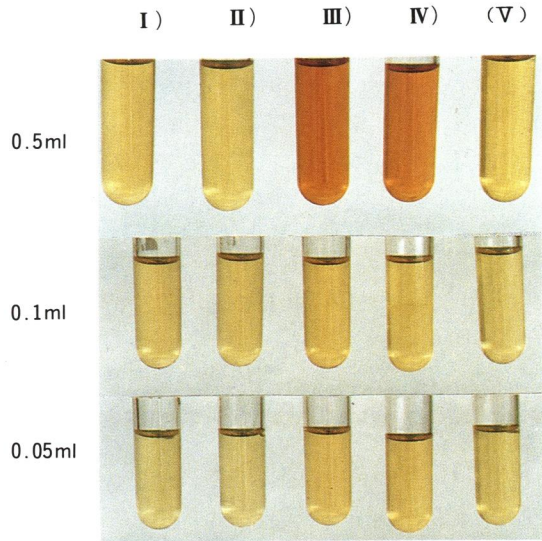


Fig. 5 Photograph of the supernatant of the mixture, consisting of 0.5, 0.1 and 0.05 ml of the drug solution and the red blood cell in saline. Final volume was 3.1 ml. Red color is shown by hemolysis.

- Group: (I) Saline 1.0 ml + Saline 0.1 ml
 (II) Preservatives(Saline) 1.0 ml + Saline 0.1 ml
 (III) Hypotonic solution 1.0 ml + Saline 0.1 ml
 (IV) Fentanyl solution 1.0 ml + Saline 0.1 ml
 (V) Fentanyl solution 1.0 ml + 10%NaCl 0.1 ml

Table 4 Hemoglobin concentration of the supernatant of the mixture.

Group	0.5 ml	0.1 ml	0.05 ml
(I)	11.1 ± 3.8**	16.0 ± 6.2	12.3 ± 2.6
(II)	13.6 ± 4.6**	14.8 ± 4.0	13.3 ± 2.9
(III)	60.4 ± 23.7	22.3 ± 6.8*	12.5 ± 2.8
(IV)	54.4 ± 15.6	19.4 ± 5.0	15.0 ± 3.6
(V)	15.8 ± 3.9**	15.9 ± 4.8	14.9 ± 4.0

Mean ± S. D. *: p < 0.05, **: p < 0.01 vs(IV) (mg/dl)

3.3.2 上清部分のヘモグロビン濃度

溶血の程度を直接反映する上清部分のヘモグロビン濃度の平均値をTable 4に示した。薬液0.5 ml群では、III群、IV群の60.4 mg/dl、54.4 mg/dlに対して、I群、II群、V群の3群では11.1 mg/dl-15.8 mg/dlと有意に低かった。薬液0.1 ml群、0.05 ml群の両群においてはIV群とI群、II群、V群との間には有意な差はなかった。しかし、薬液0.1 ml群のIV群に対してIII群では有意に高かった。

3.3.3 上清部分の浸透圧

Table 5 に I 群から V 群の浸透圧の平均値を示した。薬液 0.5 ml 群においては、III 群と IV 群の浸透圧が 246 mOsm/L であるのに対して、I 群、II 群、V 群では 301 mOsm/L-305 mOsm/L と有意に高く、この傾向は薬液 0.1 ml 群でも同様にみられ、両者の間には有意な関係が存在した。しかし、薬液 0.05 ml 群では 5 群間に有意な差はみられなかった。

3.3.4 上清部分の電解質濃度

Table 6 にナトリウム濃度の平均値を示した。ナトリウム濃度は浸透圧と同様の傾向がみられた。つまり、薬液 0.5 ml 群においては、III 群と IV 群のナトリウム濃度が、124.3 mEq/L、125.4 mEq/L であるのに対して、I 群、II 群、V 群では 152.5 mEq/L-154.4 mEq/L と有意に高くこの傾向は薬液 0.1 ml 群でも同様にみられ、

Table 5 Osmotic pressure of the supernatant of the mixture.

Group	0.5 ml	0.1 ml	0.05 ml
(I)	301±1**	302±2**	306±5
(II)	302±2**	301±2**	304±10
(III)	246±5	290±4	306±8
(IV)	246±2	291±2	308±5
(V)	305±5**	300±2**	313±11

Mean±S.D. *: p<0.05, **: p<0.01 vs(IV)
(mOsm/L)

Table 6 Sodium concentration of the supernatant of the mixture.

Group	0.5 ml	0.1 ml	0.05 ml
(I)	153.8±0.6**	152.2±0.4**	153.8±3.9
(II)	152.5±1.7**	152.0±0.8**	154.3±6.0
(III)	124.3±2.4	147.0±0.8	150.9±4.9
(IV)	125.4±1.0	146.2±0.8	155.2±2.6
(V)	154.4±0.6**	150.6±0.4*	156.7±4.3

Mean±S.D. *: p<0.05, **: p<0.01 vs(IV)
(mEq/L)

Table 7 Potassium concentration of the supernatant of the mixture.

Group	0.5 ml	0.1 ml	0.05 ml
(I)	0.78±0.09**	0.84±0.05	0.81±0.09
(II)	0.83±0.08**	0.88±0.09	0.82±0.06
(III)	1.29±0.19	0.88±0.06	0.82±0.06
(IV)	1.19±0.16	0.91±0.06	0.85±0.07
(V)	0.82±0.07**	0.89±0.06	0.82±0.05

Mean±S.D. *: p<0.05, **: p<0.01 vs(IV)
(mEq/L)

両者の間に有意差が存在した。しかし薬液 0.05 ml 群では 5 群間に有意な差はみられなかった。

Table 7 にカリウム濃度の平均値を示した。カリウム濃度は、薬液 0.5 ml 群では III 群、IV 群の 1.29 mEq/L、1.19 mEq/L に対して、I 群、II 群、V 群では 0.78 mEq/L-0.83 mEq/L と有意に低かったが、薬液 0.1 ml 群、0.05 ml 群においては IV 群と他の群との間に有意な差はみられなかった。

以上、3.2 及び 3.3 の結果を、溶血の程度を直接反映する上清部分のヘモグロビン濃度の測定結果からみていくと、洗浄血球液にフェンタニル注射液を 1.0 ml 混合した群 (3.2 の結果)、0.5 ml 群、0.1 ml 群、0.05 ml 群 (以上 3.3 の結果) のヘモグロビン濃度は各々、451.8±184.0 mg/dl、54.4±15.6 mg/dl、19.4±5.0 mg/dl、15.0±3.8 mg/dl と低浸透液であるフェンタニル注射液の量が少ないほど溶血の程度が少なかったが、0.1 ml 群、0.05 ml 群では、I 群の生理食塩水群との間に有意差はみられなかった。フェンタニル注射液の量とヘモグロビン濃度との間の関係を、Fig. 6 に示した。総量に対してフェンタニル注射液の量が 200 ml/L を超えると急速に上清部分のヘモグロビン濃度が上昇しているが、200 ml/L 以下での上昇は軽度であった。

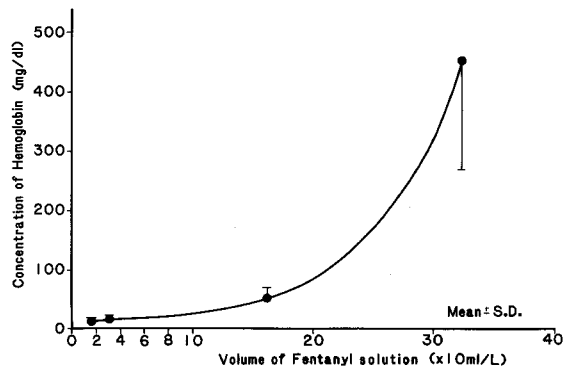


Fig. 6 Correlation of the volume of fentanyl solution with hemoglobin concentration of the supernatant of the mixture, consisting of fentanyl solution and the red blood cell in saline.

4 考 察

4.1 フェンタニル注射液による溶血の機序

フェンタニル注射液による溶血の機序として、フェンタニル自体によるもの、防腐剤によるもの、溶媒の低浸透圧性によるもの、が考えられたが、本研究結果より溶血の原因は溶媒の低浸透圧性による低浸透圧性

溶血であることが明らかになるとともに、フェンタニル自体、あるいは防腐剤には低浸透圧性溶血に対して抗溶血作用が存在することが示唆された。

低浸透圧溶血とは、低浸透圧下において水分が赤血球内に移行して容積が膨張した結果、赤血球膜が破れる現象をいう。溶血が生じる場合には、赤血球の膜が伸展し表面積が2-4%増加した後に破裂することを Evans *et al.*¹³⁾ は報告している。

低浸透圧性溶血はどの位浸透圧が低下したら始まるのかというと、Parpart 法では新鮮血の溶血開始食塩水濃度は0.50% (浸透圧約 162 mOsm/L) であり、100% 完全に溶血させる濃度は0.30% (約 97 mOsm/L) -0.20% (約 65 mOsm/L) である¹⁴⁾。今回使用したフェンタニル注射液の浸透圧が 14 mOsm/L であり、10 分の 1 の量の生理食塩水を加えた溶液の浸透圧も 42 mOsm/L であったことから、上記の 100% 完全に溶血させる浸透圧値 65 mOsm/L 以下の値であった。しかし、フェンタニル注射液に 10 分の 1 の量の 10% 塩化ナトリウム注射液を添加した場合の浸透圧は 278 mOsm/L と溶血開始の浸透圧値より高値を呈していた。

以上よりフェンタニル注射液の溶血の原因が溶媒の低浸透圧性によること、高張の 10% 塩化ナトリウム注射液をフェンタニル注射液の 10 分の 1 の量を添加し、ほぼ生理食塩水の浸透圧に近づけることによって溶血を防止できることが明らかとなった。

4.2 フェンタニル注射液の濃度差による溶血への影響

フェンタニル注射液の浸透圧は、Parpart 法の 100% 溶血値より低い値であるが、3.3 の結果よりフェンタニル注射液の濃度差、つまり低浸透圧性の溶媒の量によって溶血の程度は異なっていた。これは、前述の Parpart 法では低浸透圧溶液 100 に対して被検血液 1 前後の割合で混合した結果から求められた値¹⁴⁾ であるが、本研究では逆に洗浄血液の量の方が低浸透圧液であるフェンタニル注射液の量より著しく多かったために、全赤血球膜が破壊 (溶血) しえなかったことによると考えられる。そのため、総量 3.1 ml のうちフェンタニル注射液の量を、1.0 ml, 0.5 ml, 0.1 ml, 0.05 ml と減少させると、上清部分のヘモグロビン濃度も 451.8 ± 184.0 mg/dl, 54.4 ± 15.6 mg/dl, 19.4 ± 5.0 mg/dl, 15.0 ± 3.6 mg/dl と低下したが、0.1 ml 以下では I 群の生理食塩水群との間に有意差はみられなかった。

4.3 フェンタニル注射液の抗溶血作用

3.2 の結果から、溶液として IV 群のフェンタニル注射液を用いた場合よりも、フェンタニル注射液と等浸透圧 (14 mOsm/L) にした低浸透圧食塩水の III 群におい

て、有意に高度の溶血をきたした。しかし、I 群の生理食塩水を用いた群と、II 群の防腐剤を生理食塩水で溶解させた群、V 群のフェンタニル注射液に 10% 塩化ナトリウム注射液を添加することによってほぼ生理食塩水の浸透圧と等しくした群の 3 群間で有意な溶血現象はみられなかった。この現象は 3.3 の結果 (薬液 0.5 ml 群) においてもみられた。このことは、フェンタニル注射液の溶媒以外の因子、つまりフェンタニル自体あるいは防腐剤に、または両者に、低浸透圧性溶血に対して抗溶血作用を有する可能性を示すものである。

麻酔薬と抗溶血作用との関係については、従来より麻酔作用の機序の面から研究されてきた。Seeman¹⁵⁾ は、ヒト赤血球に対する揮発性吸入麻酔薬の抗溶血作用について検討し、外科麻酔濃度のハロセン、クロロホルム、エーテル及びメトキシフルレンは低浸透圧性溶血を防止した。と報告している。

この抗溶血作用は、麻酔薬が膜の脂質 2 分層の中の脂質部分に溶解すると赤血球の初期容積を変化させることなく、膜は膨張し、表面積を 2%-6% 増すことによって、低浸透圧性溶血に対して膜破綻を起こす容積 (臨界容積) に余裕を与えるといわれている¹⁶⁾。麻酔薬の膜に対する親和性はその脂質溶解度に比例すると考えられているため、この抗溶血作用は揮発性吸入麻酔薬に限らず、局所麻酔薬や、ジアゼパム、クロロプロマジンなどのトランキライザー、アルコール類、静脈麻酔薬のバルビタール類など、脂溶性の麻酔作用のある薬物について見られる¹⁷⁾。

フェンタニル自体あるいは防腐剤として用いられている、パラオキシン安息香酸メチル、パラオキシン安息香酸プロピルに抗溶血作用があるかについて検討した報告はない。しかし、上記のように脂溶性を有する麻酔薬や薬物に抗溶血作用がみられていることから、フェンタニル自体及び防腐剤について文献的考察を加える。

フェンタニルの脂溶性はオクタノールを用いた油/水分係数からみると、モルヒネの 500 倍以上、メペリジンの 20 倍以上と高い脂溶性を有している¹⁸⁾。フェンタニルはメペリジンと同様にフェニルピペリジン誘導体に属しており、局所麻酔薬と構造上類似している¹⁸⁾。またメペリジンには、2%-4% の高濃度で末梢神経遮断作用を有すると報告¹⁹⁾ されていることから、メペリジンと構造上類似し、より高い脂溶性を有しているフェンタニルにも同様の麻酔作用を有する可能性が考えられる。

一方、防腐剤のパラオキシン安息香酸メチルとパラ

オキシシン安息香酸プロピルは両薬物とも脂溶性は高く²⁰⁾、パラオキシシン安息香酸メチル0.1%溶液(フェンタニル注射液中の2倍の濃度)にはプロカイン0.05%溶液と同等の末梢神経遮断作用があると報告されている²¹⁾。パラオキシ安息香酸プロピルに関する報告はないが、構造上及び脂溶性の面より、同様の効果がある可能性が高いものと考えられる。

以上、文献的には、フェンタニル自体及び両防腐剤ともに高い脂溶性を有しており、パラオキシ安息香酸メチルには局所麻酔作用が報告されているなど、これら3薬物とも抗溶血作用を有する可能性が考えられる。

4.4 フェンタニル注射液による溶血の防止法

結果3・2より、フェンタニル注射液の溶媒の浸透圧を生理食塩水の浸透圧に近づけることによって、溶血を防止した。今回使用した溶液は10%塩化ナトリウム注射液であり、この液を用いるとフェンタニル注射液の10分の1の量を添加することでほぼ目的の浸透圧を得ることができる。また、容量は10分の1の量の増加にとどまり循環系への負荷も少なく、電解質の性状も生理食塩水と変わらないことから(Table 1)、薬効に変化をきたす可能性は少なく、安全な臨床使用が可能と考えられる。

結果3・3より、フェンタニル注射液の量が多い方、つまり低浸透圧性の溶媒が大量に洗浄血球液に混合されると高度な溶血がおこる。従って、上清部分のヘモグロビン濃度の有意な増加がおこらないようにするには、総量3.1 mlのうちフェンタニル注射液の量を0.1 ml以下にする必要がある。この割合を臨床的に考えてみると、中心静脈から投与する場合、心拍出量約3,000 ml/min-5,000 ml/minに対してフェンタニル注射液を100 ml/min以下で投与すれば有意な溶血をきたさない可能性が大きい。また、Fig. 1より、末梢静脈から投与する場合の投与速度に換算すると、100 µg/kgの量を最低でも150分以上かけて投与すべきである。しかし、75 µg/kgのフェンタニル注射液を300 µg/minの速度で投与した後の血中濃度の推移を示したLunn *et al.*の報告²⁾によると、15分後には最大値の70%、75分後には50%-60%に低下するなど、急速に組織に吸収され、その後再循環されることなく代謝されることから、150分以上かけて投与する場合麻酔操作や手術侵襲に対する反応を十分に阻止しえるかについては、今後の検討が必要である。

以上、本研究の結果より溶血の機序の面から現時点で臨床応用の可能な方法としては、フェンタニル注射液に10分の1の量の10%塩化ナトリウム注射液を添加

して生理食塩水と等浸透圧にして用いることが溶血防止上最も有用な方法と考えられる。

5 結 語

フェンタニル注射液による溶血に関して、臨床に即した実験モデルを作製して実験的研究を行ない、以下の結論を得た。

(1) 100 µg/kgのフェンタニル注射液を末梢静脈から15分間で投与した際の、末梢静脈局所での溶血に関する実験モデルを作製し、フェンタニル注射液による溶血の機序の解明を行なった。防腐剤、溶媒については直接、フェンタニル自体については間接的に検討した結果、溶媒の低浸透圧性に起因することが明らかとなった。

(2) フェンタニル注射液と洗浄血球液とを混合する割合を変えることによって、溶血に対してどのように影響するかについて検討した。総量3.1 mlに対してフェンタニル注射液0.5 ml以上では上清部分のヘモグロビン濃度の有意な増加がみられたが、0.1 ml以下では有意な変化はみられなかった。

(3) 以上の結果より、臨床フェンタニル注射液による溶血を防止するには、1. フェンタニル注射液に10分の1の量の10%塩化ナトリウム注射液を添加し、浸透圧を生理食塩水と等浸透圧にする。2. 中心静脈から投与する。3. 末梢静脈から投与する際に150分以上かけて投与する、ことが必要であると思われた。

稿を終るにあたり、終始御親切な御指導と御校閲を賜りました札幌医科大学麻酔学講座、高橋長雄教授に深甚なる感謝の意を表します。また、研究に際して御指導をいただいた札幌医科大学麻酔学講座、並木昭義助教授及び種々御協力いただいた教室員各位に深謝いたします。

本論文の要旨の一部は、第32回日本麻酔学会総会(1985年5月、秋田)において発表した。

文 献

1. Stanley, T. H. and Webster, L. R.: Anesthetic requirements and cardiovascular effects of fentanyl-oxygen and fentanyl-diazepam-oxygen anesthesia in man. *Anesth. Analg.* 57, 411-416 (1978).
2. Lunn, J. K., Stanley, T. H., Eisele, J., Webster, L. and Woodward, A.: High dose fentanyl anesthesia for coronary artery surgery: plasma fentanyl concentrations and influence of nitrous

- oxide on cardiovascular responses. *Anesth. Analg.* **58**, 390-395 (1979).
3. Stanley, T. H., Philbin, D. M. and Coggins, C. H.: Fentanyl-oxygen anesthesia for coronary artery surgery: cardiovascular and antidiuretic hormone responses. *Can. Anaesth. Soc. J.* **26**, 168-172 (1979).
 4. Mummaneni, N., Rao, T. L. K. and Montoya, A.: Awareness and recall with high-dose fentanyl-oxygen anesthesia. *Anesth. Analg.* **59**, 948-949 (1980).
 5. Mark, J. B. and Greenberg, L. M.: Intraoperative awareness and hypertensive crisis during high-dose fentanyl-diazepam-oxygen anesthesia. *Anesth. Analg.* **62**, 698-670 (1983).
 6. 古屋 仁: 私信
 7. 今泉 均, 並木昭義, 渡辺明彦, 住田臣造, 高橋長雄: 大量フェンタニル麻酔中に溶血・血色素尿をきたした1症例. *麻酔* **35**, (掲載予定)
 8. Foldes, F. F., Kepes, E. R., Kronfeld, P. P. and Shiffman, H. P.: A rational approach to neuroleptanesthesia. *Anesth. Analg. Curr. Res.* **45**, 642-654 (1966).
 9. Veneziale, C. M., McGuckin, W. F., Hermans, P. E. and Mankin, H. T.: Hypohaptoglobinemia and valvular heart disease: association with hemolysis after insertion of valvular prostheses and in cases in which operation had not been performed. *Mayo Clin. Proc.* **41**, 657-662 (1966).
 10. Bhat, J. G., Gluck, M. C., Lowenstein, J. and Baldwin, D. S.: Renal failure after open heart surgery. *Ann. Int. Med.* **84**, 677-682 (1976).
 11. Dacie, J. V. and Lewis, S. M.: *Practical Haematology*, 178-201. Churchill Livingstone, London and New York (1975).
 12. 木村 潔, 日下千恵子, 岡本 浩, 川西巧躬, 水島淳, 矢切良穂, 石井征文, 上田恭典: オトリジン法による血漿ヘモグロビン測定の評価. *臨床検査* **28**, 841-844 (1984).
 13. Evans, E. A., Waugh, R. and Melnik, L.: Elastic area compressibility modulus of red cell membrane. *Biophys. J.* **16**, 585-595 (1976).
 14. 金井 泉, 金井正光: 臨床検査法提要VI, 110-111, 金原出版, 東京 (1978).
 15. Seeman, P.: The membrane actions of anesthetics and tranquilizers. *Pharmacol. Rev.* **24**, 583-655 (1972).
 16. Roth, S. and Seeman, P.: Anesthetic expand erythrocyte membranes without causing loss of K⁺. *Biochim. Biophys. Acta* **255**, 190-198 (1972).
 17. Roth, S. and Seeman, P.: All lipid-soluble anaesthetics protect red cells. *Nature (New Biol.)* **231**, 284-285 (1971).
 18. Cousins, M. J. and Mather, J. E.: Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology* **61**, 276-310 (1984).
 19. Way, E. L.: Studies on the local anesthetic properties of isonipicaine. *J. Am. Pharmacol. Assoc.* **35**, 44-47 (1976).
 20. 日本薬局方解説書. D 701-704. 第10改正, 廣川書店, 東京 (1981).
 21. Nathan, P. W. and Sears, T. A.: Action of methyl hydroxybenzoate on nervous conduction. *Nature* **192**, 668-669 (1961).

別刷請求先

(〒060) 札幌市中央区南1条西16丁目

札幌医科大学麻酔学講座 今泉 均