

## 薬剤紹介

## スーフェンタニール

仲田 房蔵\* 剣物 修\*\*

## はじめに

冠動脈バイパス術や弁置換術などの開心術の麻酔は非侵襲的麻酔法が望まれ、Lowenstein らの大量モルヒネや Stanley らの大量フェンタニール麻酔が開発された。これらの麻酔法は心循環系の抑制が軽微であり、麻酔導入、手術侵襲などのストレスに対し交感神経緊張をもたらさないとされたが、その後の臨床研究で、①手術侵襲が強い場合には、有害な交感神経緊張を阻止できない、②笑気、ジアゼパムを併用すると心機能が著明に抑制される、③術中の覚醒、④モルヒネのヒスタミン遊離、⑤フェンタニールの胸腹壁の筋硬直、⑥術後呼吸抑制など、種々の合併症が報告された。これらの麻酔の臨床使用に対して疑問を投げ掛ける趨勢もあり、新しい麻酔薬、麻酔方法の開発が望まれている。スーフェンタニールはその一環として1974年に開発され、1980年頃よりヨーロッパ、アメリカで臨床に使用されている合成麻酔である<sup>1)</sup>。

スーフェンタニールの化学的性状、薬理学的特徴、実際の臨床での呼吸、循環、内分泌、中枢神経に及ぼす影響、および問題点につき最近の文献から考察する。

## 1. 化学的性状

構造は図1に示す通りの、N-{4-(methoxymethyl-1-[2-(2-thienyl)ethyl]-4-piperidinyl)-N-phenylpropanamide}で分子量は386.55である。結晶粉末はクエン酸塩として存在し、易水溶性であり、一般の有機溶媒にも溶けやすい。

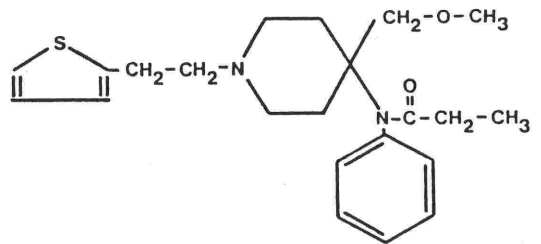


図1 スーフェンタニールの化学構造式

## 2. 薬理学的特徴

実験動物を用いて Niemegeers ら<sup>2)</sup> はスーフェンタニールの力価、安全域、急性中毒閾値、アポモルヒネによる拮抗作用につき詳細な検討を行っている。マウス、ラット、イヌの ED<sub>50</sub> はそれぞれ 0.0028 mg/kg, 0.00071 mg/kg, 0.00028 mg/kg で、いずれもモルヒネの2000~4000倍と力価が高い。安全域 (LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>) はフェンタニール、モルヒネ、ペチジンに比較して高い。蛋白結合能は98%とフェンタニールの84%に比べ高い。脂溶性もフェンタニールよりも高く容易に細胞膜を通過する。脳血液関門も容易に通過し、スーフェンタニールの中枢神経抑制作用が速いことを裏づけている。表1はモルヒネ、メサゾン、メペリジン、アルファプロジン、フェンタニール、スーフェンタニール、アルフェンタニールの吸収、分布、代謝、排泄を比較したものである。スーフェンタニールは t<sub>1/2α</sub> (吸収半減期) が1分と他の麻酔に比べ短く組織への吸収は迅速である。t<sub>1/2β</sub> (排泄半減期) はフェンタニール、メペリジンとアルフェンタニールの中間位をとり、モルヒネと同程度である。t<sub>1/2β</sub> は Vd<sub>ss</sub> (平衡体内

\*北里大学病院救命救急センター

\*\*北海道大学医学部麻酔学教室

表1 各種麻薬(静脈内投与)の薬物動態の比較

	t1/2 $\alpha$ (min)	t1/2 $\beta$ (h)	Vc (L/Kg)	Vdss (L/kg)	Cl (ml/kg/min)	Cp values (ng/ml)
モルヒネ	2	3	0.3	3	14	15-200
メサゾン	4	29	0.5	6	3	25-100
メペリジン	7	4	0.7	4	11	200-2000
アルファプロジン	5	2	N/A	2	10	100-1500
フェンタニール	2	4	0.6	4	13	2-30
スーフェンタニール	1	3	0.1	2.5	11	0.25-5
アルフェンタニール	2	1.5	0.15	0.7	6	50-500

表2 各種麻薬(静脈内投与)の循環動態に及ぼす比較<sup>12)</sup>(一部改変)

	モルヒネ	フェンタニール	スーフェンタニール	アルフェンタニール
導入時の安定性	0	4+	4+	2+
術中異常高血圧				
予防	0	2+	3+	4+
効果	0	1+	2+	3+
回復速度	1+	1+	2+	3+

0:効果なし 4+:最大効果

分布容量)に依存しCl(クリアランス)に逆比例する。スーフェンタニールがフェンタニールに比較して排泄が速いのは、Clは同程度であるがVdssが少ないためである。Vc(有効循環分布容量)が低いのは蛋白結合能が高いことを意味する。Cp(有効血漿濃度)は生体の中枢神経感受性、手術部位、使用薬剤に影響されるが、スーフェンタニールは低い濃度で有効域に達する。排泄は肝で行われるが、肝での代謝よりも血流に依存する<sup>3)</sup>。

### 3. 生体に及ぼす影響

#### A. 循環系

Sebel, Bobil<sup>4)</sup>は定時、緊急の成人心疾患者をスーフェンタニール15 $\mu$ g/kgで麻酔し、心循環動態に及ぼす影響を観察している。麻酔導入、皮膚切開前では血圧(BP)、全末梢血管抵抗(SVR)が低下するが、手術侵襲で対照値に戻り、脈拍(HR)、肺動脈圧(PAP)、肺動脈楔入圧(PAWP)、血圧脈拍積(RPP)は変動しない。他の麻酔薬と麻酔導入、心循環系の変動を比較した報告をみると、スーフェンタニールは麻酔導入が速く、手術侵襲に対する異常高血圧を示さない。de Langeら<sup>5)</sup>冠動脈バイパス37名の患者にスーフェンタニール12.9 $\mu$ g/kg、フェンタニール122 $\mu$ g/kgで麻酔し、両者を比較している。麻酔導入時間は

スーフェンタニール1.3分、フェンタニール4.6分である。フェンタニールの場合には、フェントラミン、笑気、ニトロプルシドを人工心肺前に42%、後に47%使用して高血圧に対処しているが、スーフェンタニールでは6%、11%とその使用頻度が少なく、フェンタニールに比較して手術侵襲に対する生体の異常な交感神経緊張を心循環系を抑制することなしに防御している。Smithら<sup>6)</sup>は開心術を行う29名についてモルヒネ、フェンタニールと比較してスーフェンタニールが最も麻酔導入が速いことを、また、Reddyら<sup>7)</sup>は拮抗性麻酔のアルファプロジンとスーフェンタニールの循環動態の変化を雑種成犬を用いて比較し、スーフェンタニールの方が心循環系の抑制が軽微であると報告している。しかしながら、吸入麻酔薬のハロセンと比較した場合、冠動脈バイパス術の胸骨切開による高血圧にスーフェンタニールは対処出来ないとする報告もある<sup>8)</sup>。大量フェンタニールと同様に徐脈を呈することがあるが、胸壁の筋硬直を予防するためのバンクロニウムを併用すれば問題はない。小児の開心術に使用した報告も2、3<sup>9)10)</sup>あり、成人と同様な成績が認められ、とくにHickeyら<sup>10)</sup>は右左短絡患者をスーフェンタニールで麻酔すると換気血流障害を阻止すると推測している。Flackeら<sup>11)</sup>は二重盲検法によりASA

1, 2 の外科もしくは整形外科患者に対してメペリジン, モルヒネ, フェンタニール, スーフェンタニールで麻酔し, 循環動態及びカテコラミンの変化を比較検討している。麻酔導入, 挿管, 手術侵襲などの刺激に対して, スーフェンタニールが最も安定しており, 血圧, 脈拍, 血中ノルエピネフリンの変動が少ない。各種麻薬の循環動態に及ぼす効果を比較すると表2のようになる<sup>12)</sup>。スーフェンタニールは速効性でフェンタニールの5~10倍の効力を発揮し, 心循環系の抑制をおこすことなく十分な麻酔深度が得られる。

### B. 呼吸系

スーフェンタニールはモルヒネ, フェンタニールと同様に用量依存性に呼吸数の減少をきたすので, 投与初期から補助呼吸, 次いで調節呼吸を必要とする。また, 胸腹壁の筋硬直, 顎関節の間代性筋痙攣, 胸郭コンプライアンスの低下による換気障害を招くが, パンクロニウムを併用することで対処できる。

### C. 内分泌系

大量フェンタニール麻酔は麻酔導入, 手術侵襲に対する抗利尿ホルモン (ADH), 成長ホルモン (GH) の反応を抑制するが, 体外循環中には ADH が著明に増加する<sup>13)</sup>。スーフェンタニールは体外循環中も ADH, GH の反応を抑制する<sup>14)</sup>。モルヒネ, 大量フェンタニールに比較して, ストレス反応性ホルモンの上昇を防止し, 安定した循環動態が保持されると思われる。しかしながら, カテコラミンの反応は他の麻酔薬と同様に抑制せず, 特に体外循環中上昇が著明である。ヒスタミンはフェンタニール同様に遊離されない<sup>15)</sup>。

### D. 中枢神経系

スーフェンタニールは脳血流量 (CBF), 脳酸素消費量 (CMRO<sub>2</sub>) を低下させ<sup>16)</sup>, 頭蓋内圧 (ICP) を上昇させない。Smith ら<sup>17)</sup> は脳波の頻度、振幅を有意に減少させ, この変化は中枢神経抑制と一致すると報告している。このことは, スーフェンタニールの脳神経外科麻酔への応用が期待され, Shupak ら<sup>18)</sup> は開頭術に 20 µg/kg を用い, 安定した循環動態と迅速な術後覚醒を得たことを報告している。一方, Young ら<sup>19)</sup> はラットにスーフェンタニール 40 µg/kg, 160 µg/kg 投与すると, 全皮質の CMRO<sub>2</sub> が20~45%低下するにも拘わらず, 160 µg/kg では皮質下特に海馬, 扁桃核の

脳ブドウ糖消費量 (CMRgl) がそれぞれ123%, 230%上昇し, それに随伴して脳波上痙攣波が認められたとしている。したがって, 大量使用する場合には痙攣閾値が下がり, 術後の異常興奮を誘発する可能性がある。

### 4. 臨床使用上の問題点

手術侵襲に対する高血圧, 頻脈は他の麻酔薬に比べて少ないが, 少なからず存在するが, 投与量<sup>20)</sup>, 投与速度により充分対処できる。術前の血圧コントロールも重要な要素を占める<sup>5)</sup>。胸腹壁の筋硬直, 徐脈はパンクロニウムで拮抗できる。術後の呼吸抑制は他の麻酔薬に比べて少ない<sup>6)</sup>。呼吸抑制が遷延した場合にはナロキサンで拮抗できるが, 開心術の場合には十分な覚醒ならびに呼吸回復が認められても鎮静薬を積極的に投与し, 翌朝に抜管するのが安全と思われる。大量フェンタニールでみられる術中の覚醒, 痙攣の報告はいまだないが, 十分に考えられる合併症である。笑気, ドロペリドール, ジアゼパム, フルニトラゼパムなどを併用した報告は少ないが, 笑気を併用した場合には心拍出量の低下, 全末梢抵抗の増加を認めた報告がある。

### 結 語

スーフェンタニールは心循環系の抑制が軽微であり, モルヒネ, フェンタニールに比較して異常なストレスホルモンの遊離を抑制するより理想的な心臓麻酔薬と期待され, 今後日本にも導入される可能性が大きいと思われる。今後も詳細な基礎的研究と臨床での安全性の確認が必要であろう。

### 参 考 文 献

- 1) Moldenhauer, C. C.: New Narcotics, Cardiac Anesthesia, Vol 2, Cardiovascular pharmacology, edited by Kaplan J. A., Grune & Stratton: 31-78, 1983.
- 2) Niemegeers, C. J. E., Schellekens, K. H. L., VanBever, W. F. M., et al.: Sufentanil, a very potent and extremely safe intravenous morphine-like compound in mice, rats, and dogs. *Arzneim-Forsch.* 26:1551-1556, 1976.
- 3) Bovill, J., Sebel, P. S., Blackburn, C. L., et al.: The pharmacokinetics of sufentanil in surgical patients. *Anesthesiology* 61:502-506, 1984.
- 4) Sebel, P. S., and Bovil, J. G.: Cardiovascular effects of sufentanil anesthesia. *Anesth & Analg* 61:115-119, 1982.

- 5) de Langes, Boscoe, M. J., Stanley, T. H., et al.: Comparison of sufentanyl-O<sub>2</sub> and fentanyl-O<sub>2</sub> for coronary artery surgery. *Anesthesiology* **56**:112-118, 1982.
- 6) Smith, N. Ty, Dec-Silver, H., Harrison, W. K. et al.: A comparison among morphine, fentanyl and sufentanyl anesthesia for open-heart surgery. induction, emergence, and extubation. *Anesthesiology* **57**:A291, 1982.
- 7) Reddy, P., Liu, W. S., Port, D., et al.: Comparison of haemodynamic effects of anaesthetic doses of alphaprodine and sufentanil in the dog. *Canad Anaesth Soc J* **27**:345-350, 1980.
- 8) Khoury, G. F., Estafanous, F. G., Samonte, A. F., et al.: Evaluation of sufentanil O<sub>2</sub> versus halothane-N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> anesthesia for coronary artery surgery. *Anesthesiology* **57**:A290, 1982.
- 9) Moore, R. A., Yang, S. S., McNicholas, K. W., et al.: Hemodynamic and anesthetic effects of sufentanil as the sole anesthetic for pediatric cardiovascular surgery, *Anesthesiology* **62**:725-731, 1985.
- 10) Hickey, P. R., and Hansen, D. D.: Fentanyl-and sufentanil-oxygen-pancuronium anesthesia for cardiac surgery in infants. *Anesth & Analg* **63**:117-124, 1984.
- 11) Flacke, J. W., Bloor, B. C., Kripke, B. J., et al.: Comparison of morphine, meperidine, fentanyl and sufentanil in balanced anesthesia: A double-blind study. *Anesth & Analg* **64**:897-910, 1985.
- 12) Moldenhauer, C. C.: Pharmacology of opioids and their antagonists. *International Anesthetic Research Society. 1986 Review Course Lectures.*
- 13) Stanley, T. H., Philbin, D. M., and Goggins, C. H.: Fentanyl-oxygen anesthesia for coronary artery surgery: Cardiovascular and antidiuretic hormone response. *Canad Anaesth Soc J* **3**:168-172, 1979.
- 14) de Lange, S., Boscoe, M. J., Stanley, T. H., et al.: Antidiuretic and growth hormone responses during sufentanil-oxygen and alfentanil-oxygen anesthesia in man. *Anesth & Analg* **61**:434-438, 1982.
- 15) Rosow, C. E., Philbin, D. M., Keegan, C. R., et al.: Hemodynamic and histamine release during induction with sufentanil or fentanyl. *Anesthesiology* **60**:489-491, 1984.
- 16) Keyhah, M. M., Smith, D. S., Carlsson, C., et al.: Effects of sufentanil on cerebral blood flow and oxygen consumption. *Anesthesiology* **57**:A248, 1982.
- 17) Smith, N. Ty., Dec Silver H., Sanford T. J., et al.: EEGs during high-dose fentanyl-, sufentanil-, or morphine-oxygen anesthesia. *Anesth & Analg* **63**:386-393, 1984.
- 18) Shupak, R. C., Harp, J. R., and Buchheit, W. A.: High dose sufentanil vs fentanyl anesthesia in neurosurgery. *Br J. Anesth* **57**:375-381, 1985.
- 19) Young, M. L., Smith, D. S., Greenberg, J., et al.: Effects of sufentanil on regional cerebral glucose utilization in rats. *Anesthesiology* **61**:564-568, 1984.
- 20) Griesemer, R. W., Moldenhauer, C. C., Hug, C. C., et al.: Sufentanil anesthesia for aortocoronary bypass: 30 μg/kg vs 15 μg/kg. *Anesthesiology* **57**:A48, 1982.

\* \*

\* \*

\* \*

\* \*

\* \*

\* \*