

# 主論文

## Factors Affecting the Absorption of Midazolam to the Extracorporeal Membrane Oxygenation Circuit (体外式膜型人工肺回路へのミダゾラム吸収に影響を及ぼす因子について)

### 【緒言】

体外式膜型人工肺(ECMO)は、可逆性の呼吸不全や循環不全の患者の生命予後を改善させることが実証されている強力な支持療法である。鎮静薬はECMO施行中に患者の安全を確保し、代謝率を低下させ、酸素の需給バランスを修正する目的で投与され、なかでもミダゾラム(MDZ)が低廉なコストおよび医療者が使い慣れているために最も頻用される。ECMO施行患者では回路に使用されるポリ塩化ビニル(PVC)チューブならびに膜型人工肺によって、薬物の分布容積およびクリアランスは増加することが示唆されているが、生体の影響を除いたECMO回路のみの薬物動態への影響はほとんど報告が無い。さらに回路表面のヘパリンコーティング処理による薬物動態の変化についても報告は非常に限られている。我々はECMO回路を構成するPVCチューブ、膜型人工肺、および回路表面ヘパリンコーティングの3つが、回路内のMDZ濃度に影響を与える因子であると仮定した。本研究では生体を用いない模擬的なECMO回路を複数準備し、MDZ濃度に影響を与える因子およびその程度を評価することを目的とした。また一定時間経過後に、模擬ECMO回路へMDZを再注入した場合の濃度の変化についても評価した。

### 【材料と方法】

4種類の模擬ECMO回路を準備した。PVCチューブ、リザーバーバッグと回路加温器は各グループで共通である。グループ1は膜型人工肺を含み回路がヘパリンコーティングされているもの、グループ2は膜型人工肺を含み回路がヘパリンコーティングされていないもの、グループ3は膜型人工肺を含まず回路がヘパリンコーティングされているもの、グループ4は膜型人工肺を含まず回路がヘパリンコーティングされていないものである。各グループで回路は4つずつ用意した。

実験の第1相では、短期間での回路へのMDZ吸収を観察した。生理食塩水500ml中にMDZ10mgを混注し、このときの濃度をP0(20 $\mu$ g/ml)とした。これを模擬ECMO回路に注入してプライミングを行い、ローラーポンプを用いて毎分2.0リットルの流量を維持し、0.5時間後(P1)、1時間後(P2)、3時間後(P3)、6時間後(P4)、12時間後(P5)および24時間後(P6)に各回路から1mlずつ試料を得た。

実験の第2相では、長期の回路へのMDZ吸収とMDZ再注入による吸収を観察した。前述の「膜型人工肺」群の模擬回路を約1ヶ月間常温で保存した後、各回路から1mlの試料を得てMDZ濃度を測定した(P'ベースライン、P'BL)。次に、MDZに一度曝露された模擬回路が再度同様にMDZを吸収するか確認するため、「膜型人工肺」群の回路へMDZ10mgを追加混注し、このときの濃度をP'0とした。第1相と同様に毎分2.0リットルの流量を維持し、時間の経過とともに各回路から1mlの試料を再度得た。それぞれグループ1'、2'とし、試料採取のタイミングは0.5時間後(P'1)、1時間後(P'2)、3時間後(P'3)、6時間後(P'4)、12時間後(P'5)、24時間後(P'6)とした。MDZ濃度の測定には高速液体クロマトグラフィー法を用いた。二元配置反復測定分散分析を用い、実験第1相では膜型人工肺を含む回路と含まない回路、ヘパリンコーティング回路と非コーティング回路、実験第2相では新規回路と使用後回路、ヘパリンコーティング回路と非コーティング回路について比較した。P値0.05未満を有意とした。

### 【結果】

第1相のMDZ濃度は以下の通り。グループ1はP1:9.9 $\pm$ 3.4 $\mu$ g/ml、P6:5.8 $\pm$ 3.1 $\mu$ g/ml、グループ2はP1:11.0 $\pm$ 3.3 $\mu$ g/ml、P6:8.9 $\pm$ 4.0 $\mu$ g/ml、グループ3はP1:11.6 $\pm$ 2.0 $\mu$ g/ml、P6:6.9 $\pm$ 3.0 $\mu$ g/ml、グループ4はP1:10.7 $\pm$ 5.1 $\mu$ g/ml、P6:10.0 $\pm$ 1.9 $\mu$ g/mlであった。

PVC チューブへの MDZ 吸収を観察するため「非膜型人工肺」群(グループ 3+4)の MDZ 濃度低下を検討した。MDZ 濃度は実験開始 0.5 時間でおおよそ 60%まで低下し、その後の低下は緩徐であった。実験開始後 24 時間には、開始時(P0)と比較して有意に MDZ 濃度は低下した。

「膜型人工肺」群(グループ 1+2)と「非膜型人工肺」群(グループ 3+4)を比較すると、「膜型人工肺」群で有意でなかった ( $p=0.20$ ) もの、MDZ 濃度は低下した。1 時間後、24 時間後の MDZ 濃度低下については、膜型人工肺の存在下でより濃度は低下していた。「ヘパリンコーティング群」(グループ 1+3)と「非ヘパリンコーティング群」(グループ 2+4)を比較すると、ヘパリンコーティング処理は MDZ 濃度低下に影響を及ぼさなかった ( $p=0.79$ )。

実験の第 2 相では、まず「膜型人工肺」群(グループ 1+2)の模擬回路を 1 ヶ月間常温で保存し MDZ 濃度を測定した。グループ 1、グループ 2 の PBL はそれぞれ  $3.0\pm 2.8\mu\text{g/ml}$ 、 $2.7\pm 3.1\mu\text{g/ml}$  であり、P6 より約 15%低かった。続いて MDZ10mg を回路へ再注入し、各回路から 6 つずつ試料を得た。合計 48 の試料を分析した。グループ 1'では  $P1':12.3\pm 5.1\mu\text{g/ml}$ 、 $P6':9.5\pm 6.1\mu\text{g/ml}$ 、グループ 2'では  $P1':13.7\pm 5.2\mu\text{g/ml}$ 、 $P6':9.3\pm 6.1\mu\text{g/ml}$  であり、MDZ 濃度は時間とともに低下した。

「使用後回路」群(グループ 1'+2')では「新規回路」群(グループ 1+2)と同程度の MDZ 低下が認められた。最終的に「使用後回路」群の MDZ 濃度は、「新規回路」群よりもわずかに高い濃度となり、安定した。

「新規回路」群と「使用後回路」群を比較すると最終的な MDZ 濃度に 10%程度の差異があったが、統計学的有意差は認めなかった( $p=0.44$ )。またヘパリンコーティング処理は実験第 2 層でも MDZ 濃度低下に影響を及ぼさなかった( $p=0.64$ )。

## 【考察】

ECMO 患者の薬物動態は複雑であるが、本研究では生体の影響を除外し、回路単独の薬物動態への影響を評価することができた。本研究で使用した膜型人工肺は表面積 2.2 平方メートルのポリプロピレン(PP)製である。膜型人工肺を備えた回路の表面積は膜型人工肺がない回路の表面積の 65 倍であり、膜型人工肺を備えた回路の MDZ 濃度は膜型人工肺の無い回路よりも相当大きく低下することが予想された。しかし実験開始 24 時間後のそれらの差異は約 15%であった。PP 製膜型人工肺は MDZ 吸収にいくらかの影響を及ぼすが、それは PVC への吸収よりもはるかに小さいようであった。

PVC はその柔軟性、接続性および低コストのため体外循環回路に最も頻用されるが、MDZ に代表される鎮静剤を含む脂溶性薬剤を吸収する。そのメカニズムは、回路に使用されている PVC の可塑剤への「吸着」ではなく「吸収」である。PVC の可塑剤として一般的には、ジエチルヘキシルフタレート (DEHP) またはトリメリット酸トリストリメリテート (TOTM) が使用される。本研究の回路及び通常臨床で使用される回路には DEHP が使用されている。従って PVC チューブは ECMO 回路における MDZ 減少の最も決定的な要因であると思われる。

ECMO 回路のヘパリンコーティングは、出血性合併症を減少させるため必要である。我々の研究は、ヘパリンコーティングが ECMO 回路への MDZ の吸収を防ぐことはできないことを示している。

我々はさらに、新規回路と使用済み回路の MDZ 吸収を比較検討した。使用済み回路では新規回路と同程度に MDZ 減少が認められた。鎮静の早期段階では、ECMO 患者の MDZ 投与量の微調整と徹底的なモニタリングが必要である。成人 ECMO 患者の薬物動態の変化を記述した文献は少ない。今後は他の薬剤や、持続投与の条件で実験を行う必要がある。また PVC に代わる回路素材、とりわけ MDZ などを吸収しない可塑剤の開発が今後必要となる。

## 【結論】

ECMO 回路中の MDZ 濃度は、投与 30 分以内に、主として PVC への吸収により低下した。また膜型人工肺の存在も MDZ 吸収に影響を与える傾向がある一方、回路のヘパリンコーティング処理は影響しなかった。使用済み回路へ MDZ を追加投与しても、新規回路と同様に吸収された。生体反応を取り除いた模擬 ECMO 回路では MDZ 吸収の最大の要因は PVC への接触である。