

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 29 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K08867

研究課題名(和文) 呼気プロポフォール連続測定の実用化のための基盤研究

研究課題名(英文) Breath by breath exhaled propofol monitoring for clinical practice

研究代表者

増井 健一 (MASUI, Kenichi)

横浜市立大学・医学研究科・特任准教授

研究者番号：20303430

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：臨床使用に特化して我々が開発したブレスバイブレス呼気モニタにより測定された呼気プロポフォール濃度が、プロポフォール全静脈麻酔中のプロポフォール血中濃度の変化に追従するかを検証した。肝切除患者を対象としてプロポフォール全静脈麻酔を施行し、プリングル手技(肝臓への流入血管を遮断し、肝臓切除中の出血量を抑制する手技)中のプロポフォール呼気濃度と血中濃度を比較検討した。肝血流遮断・遮断解除によりプロポフォール濃度が大きく増減した際に、呼気プロポフォール濃度も大きく増減した。ブレスバイブレス呼気プロポフォール濃度モニタリングは血中プロポフォール濃度変化をモニタリングできることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

プロポフォールによる全静脈麻酔には、覚醒時喉頭痙攣・覚醒時興奮・術後の悪心嘔吐抑制などの利点があるが、薬物濃度のリアルタイム連続測定ができず、効果の個人差が大きいことから、現状では適切な投与が難しい。プロポフォールの過量投与は覚醒遅延・術後の鎮静効果遷延、頻度は稀だが重篤なプロポフォール注入症候群を起こしうる。

本研究ではブレスバイブレス呼気プロポフォール濃度モニタリングが、薬物濃度のリアルタイム測定を可能にし、血中濃度の増減を評価できることを示した。実測濃度モニタリングは、術中の適切なプロポフォール投与を容易にし、術中術後の合併症を減らすことができ、安全な全身麻酔に大きく貢献すると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We examined whether exhaled propofol concentrations measured by a breath-by-breath monitor, developed specially for clinical anesthesia, follow changes in propofol plasma concentrations during propofol anesthesia. Patients undergoing hepatic resection were anesthetized using propofol. At the start and the end during each Pringle's maneuver (a procedure to control blood loss during liver resection by blocking blood vessels entering the liver), exhaled and plasma propofol were measured, simultaneously. When measured plasma propofol concentrations were increased and decreased by clamping and declamping the vessels, respectively, exhaled propofol concentrations were also increased and decreased, respectively. These results indicate that the breath-by-breath exhaled propofol concentration monitoring can monitor changes in plasma propofol concentration in clinical practice.

研究分野：麻酔薬理学

キーワード：呼気プロポフォール濃度 ブレスバイブレスモニタ プロポフォール麻酔

## 1．研究開始当初の背景

全身麻酔薬を手術中に適切な濃度で投与するためには、薬物濃度モニタリングが必要である。吸入麻酔薬の呼気濃度連続モニタリングは常識であるが、静脈麻酔薬プロポフォール濃度を連続モニタリングする医療機器はなく、代わりに薬物動態モデルにより計算された予測プロポフォール濃度が使われる。しかし、予測濃度が一定でも、心拍出量の変化や急速輸液等の外的要因により実際の血中濃度が減少することがあり、濃度の減少は術中覚醒の危険を高める。

工業用の質量分析計で呼気プロポフォール濃度をリアルタイム測定した研究があるが、ブレスバイブレス（一呼吸毎の）呼気測定は不可能であること、呼気プロポフォール濃度と呼気タイミングの測定を別機器で行っていること、臨床用に開発された機器ではないことが臨床適用上の問題となる。これらの問題点を解決した呼気プロポフォール濃度測定モニタによるリアルタイムプロポフォール濃度モニタリングの臨床使用が望まれる。

## 2．研究の目的

プロポフォールによる全静脈麻酔患者において「ブレスバイブレス呼気プロポフォールモニタリングにより測定した呼気プロポフォール濃度は、血中プロポフォール濃度推定に利用できるか」を検証することを目的とした。

## 3．研究の方法

プリングル手技（肝臓への流入血管を遮断し、肝臓切除中の出血量を抑制する手技）を伴う肝切除予定手術患者を対象とした。プロポフォールによる全静脈麻酔を施行し、硬膜外麻酔、オピオイドにより鎮痛を行った。硬膜外麻酔の適応がある場合、硬膜外麻酔を全身麻酔に先立って施行した。続いて、オピオイドの先行投与後、Target-controlled infusion（TCI）ポンプを用いてプロポフォールを投与し、全身麻酔を導入した。TCI ポ

ンプは、薬物動態モデルに基づいてプロポフォール血中濃度(予測血中濃度)を計算し、設定された濃度に予測血中濃度を保つように、投与速度を調節しながらプロポフォールを投与するシリンジポンプである。筋弛緩薬を投与後、気管チューブを気管挿管し、プレスバイプレス呼気プロポフォールモニタリングを開始した。手術中の動脈圧モニタリングのために、橈骨動脈にカテーテルを挿入した。

呼気プロポフォールモニタリングには、我々が開発したプレスバイプレス呼気プロポフォールモニタを用いた。呼吸回路中の気体をサイドストリーム方式で1分間に500 mL モニタ内に吸引し、0.2秒に1回の頻度で呼気プロポフォール濃度測定を行い、連続的に呼吸回路内の揮発プロポフォール濃度を測定し、その波形から終末呼気プロポフォール濃度を決定し、呼気プロポフォール濃度とした。手術中を通して、呼気プロポフォール濃度を測定した。

手術開始後、30~60分に1回、血中プロポフォール濃度測定のため橈骨動脈に挿入したカテーテルから動脈血採血を行った。肝切除術中、1回~複数回のプリングル手技が施行された。プリングル手技による肝流入血管の遮断時と遮断解除時に、血中プロポフォール濃度測定のための動脈血採血を行った。最後の遮断解除後は30~60分に1回血中プロポフォール濃度測定のための動脈血採血を行った。

手術終了後、全身麻酔薬の投与を終了し、覚醒後に気管チューブを抜管した。呼気プロポフォール濃度の測定は、気管チューブの抜管時まで継続した。

採血した血液を遠心分離し、血清のみを-80℃で冷凍し、後日プロポフォール濃度を測定した。血中濃度の測定には高速液体クロマトグラフィーを用いた。

プリングル手技中のプロポフォール呼気濃度の変化、プロポフォール血中濃度の変化を分析し、プロポフォール呼気濃度とプロポフォール血中濃度を比較検討した。

#### 4. 研究成果

肝血流遮断・遮断解除によりプロポフォール濃度が大きく増減した際に、呼気プロポフォール濃度も大きく増減した。プレスバイプレス呼気プロポフォール濃度モニタリングは血中プロポフォール濃度変化をモニタリングできることが明らかとなった。なお、本文章の執筆時点では、本研究の論文投稿準備中のため。研究結果の詳細については、論文の雑誌への掲載が決定した後に改めて公開する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 増井健一
2. 発表標題 レミマゾラムを通して識るプロポフォールの姿
3. 学会等名 日本臨床麻酔学会第40回大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masui K, Hikida T, Goto T, Mizoguchi A, Otake H, Shimono A
2. 発表標題 Breath-by-breath exhaled propofol monitoring: Influence of ventilator setting
3. 学会等名 Euroanaesthesia 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 増井健一
2. 発表標題 プロポフォールの呼気濃度測定
3. 学会等名 小児静脈麻酔・鎮静セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 増井健一
2. 発表標題 呼気プロポフォールモニタリングと臨床
3. 学会等名 第26回日本静脈麻酔学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kenichi Masui, Toshihide Hikida, Takahiro Goto, Asao Mizoguchi, Hiroshi Otake, and Akio Shimono
2. 発表標題 Breath-by-breath exhaled propofol monitoring: Influence of ventilator setting
3. 学会等名 Euroanaesthesia 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	樋口 慧  (Higuchi Satoshi)	昭和大学・医学部麻酔科学講座・助教  (32622)	
研究協力者	矢島 功  (Yajima Isao)	防衛医科大学校病院・薬剤部・主任  (82406)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------