

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20560412

研究課題名(和文) バランス麻酔における鎮痛度制御の研究

研究課題名(英文) Study on Analgesia Control in Balanced Anesthesia

研究代表者

古谷 栄光 (FURUTANI EIKO)

京都大学・工学研究科・准教授

研究者番号：40219118

研究成果の概要(和文)：本研究では、日帰り手術を対象としたモデル予測制御法を用いた鎮静度・鎮痛度の自動制御システムを開発した。まず鎮痛度指標として、脈拍と脳波に基づく既存の指標を組み合わせた指標を提案し、鎮痛薬投与速度調整に利用できる可能性があることを確認した。また、鎮静薬と鎮痛薬の相互作用と効果の時間遅れを考慮に入れた鎮静度・鎮痛度変化のモデルとそれに基づく制御方法を構成し、個人毎の薬の効果の差を麻酔導入時に求める機構も開発した。さらに、開発したシステムがよい制御性能を持つことをシミュレーションにより確認した。

研究成果の概要(英文)：In this study, we have developed an automatic hypnosis and analgesia control system during day-case surgery using a model predictive controller. First, we proposed an index combining pulse rate and the Entropy Difference obtained by spectral analysis of electroencephalogram as an analgesia index available during day-case surgery, and confirmed that the index can be used for adjusting infusion rate of remifentanyl. Then, we constructed a model of hypnosis and analgesia responses to propofol and remifentanyl considering interaction of the drugs and dead times. Furthermore, we developed an identification function of individual parameters during anesthesia induction. The simulation results show that the developed system has a good performance.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	2,500,000	750,000	3,250,000

研究分野：医療制御システム

科研費の分科・細目：電気電子工学・制御工学

キーワード：鎮痛度制御, remifentanyl, 鎮痛度指標, propofol, 鎮静度制御, モデル予測制御

1. 研究開始当初の背景

手術における適切な全身麻酔は、鎮静・鎮痛・筋弛緩という3つの要素をそれぞれ適切に維持するバランス麻酔によって達成され

る。3要素のうち鎮静と筋弛緩については、以前から持続投与により効果を調整できる薬剤が利用されており、またある程度信頼性の高い効果の指標があるため、患者の状態に

あわせて投与速度を自動制御する研究が多数行われていた。一方、鎮痛については2007年に持続投与に適した鎮痛薬 remifentanil が認可されたところであり、また鎮痛度指標として信頼性の高いものがなかった。しかし、鎮痛についても他の要素と同様に自動制御を行うことが患者の状態の適切な維持や副作用の回避などの点から望ましい。そのためには、信頼性の高い鎮痛度指標の開発、鎮痛薬 remifentanil の効果および他の薬剤との相互作用のモデル化、および鎮痛度制御法の構成が必要であった。

2. 研究の目的

(1) 日帰り手術時の信頼性の高い鎮痛度指標の構成

1で述べたように、鎮痛度を適切に自動制御するためには信頼性の高い鎮痛度指標が必要である。そこで、従来の指標よりも信頼性の高い鎮痛度指標を構成する。

(2) 鎮静薬と鎮痛薬の相互作用を考慮に入れた鎮静度・鎮痛度変化のモデル化

本研究では全身麻酔を対象としており、鎮痛を行う場合には必ず鎮静も行う。鎮痛度と同時に鎮静度の適切な制御を行うためには、鎮静薬 propofol と鎮痛薬 remifentanil の効果を精確に予測することが必要である。そこで、propofol と remifentanil の相互作用と薬の効果の時間遅れ（むだ時間）を考慮に入れて、鎮静度と鎮痛度の変化を表せるモデルを構成する。

(3) 鎮静度と鎮痛度の同時制御方法の構成

鎮静度と鎮痛度の適切な制御を達成するためには、propofol と remifentanil の相互作用およびむだ時間を考慮に入れて、投与速度を決定する必要がある。そこで、(2)で構成したモデルを利用して効果を予測し、適切な鎮静度および鎮痛度を維持できる制御法を構成する。

(4) 鎮静度と鎮痛度の自動制御システムの構成

propofol と remifentanil の効果の現れ方は個人ごとに異なるので、鎮静度と鎮痛度の精確な制御を行うためには個人ごとのモデルパラメータを求めることが望ましい。そこで、麻酔導入時の測定データから個人ごとのモデルパラメータを同定する機能を構成する。

また、(3)で構成した制御法の有効性を確認するため、鎮静度と鎮痛度を同時に自動制御するシステムを構成し、シミュレーションにより制御性能を確認する。

さらに、臨床応用時に必要となる危険な状態を回避するための機構の構成も行う。

3. 研究の方法

(1) 日帰り手術時の信頼性の高い鎮痛度指標の構成

①従来の研究で痛みの指標として利用されている測定量のうち、日帰り手術時に利用できる測定量を検討した。

②日帰り手術時に利用できる測定量について、患者のデータから痛みによる反応が起こったときの変化を調べ、鎮痛度指標となりうる測定量を検討した。

③鎮痛度指標となりうる測定量を組み合わせ、信頼性の高いと考えられる指標を構成した。

(2) 鎮静薬と鎮痛薬の相互作用を考慮に入れた鎮静度・鎮痛度変化のモデル化

①まず本研究で構成した鎮痛度指標と臨床データに基づいて、鎮痛薬の体内での濃度変化を表す薬物動態モデルとして適切なものを、従来提案されているモデルから選択した。

②鎮静薬と鎮痛薬の相互作用を考慮に入れるため、同時に投与したときの薬物動態モデルについて検討するとともに、薬物の作用する部位での濃度と効果の関係を表す薬力学モデルにおける相互作用とむだ時間の扱い方を検討した。なお、本研究をとおして鎮静度指標としては脳波に基づく Bispectral Index (BIS) を用いることとした。

③②までの結果に基づいて鎮静度・鎮痛度変化のモデルを構成し、臨床データに基づいて妥当性を検討した。

(3) 鎮静度と鎮痛度の同時制御方法の構成

(2)で構成した鎮静度・鎮痛度変化のモデルに基づいて、鎮静度と鎮痛度を同時に制御する方法について検討した。鎮静薬と鎮痛薬に対する鎮静度と鎮痛度の変化にはむだ時間があり、また薬剤投与速度には上下制限があるため、モデル予測制御法を用いることとし、十分なロバスト性を持つ制御装置のパラメータおよび応答の評価関数について検討した。また、操作量の計算時間の短縮方法についても検討した。

(4) 鎮静度と鎮痛度の自動制御システムの構成

①患者の個人差に対応できるように、従来の鎮静度制御システムにおける個人ごとのモデルパラメータ同定機能を参考にして、麻酔導入時のデータに基づくモデルパラメータ同定機能を構成した。

②(3)で構成した制御方法を利用した鎮静度・鎮痛度制御システムを構成し、システムの性能をシミュレーションにより確認した。シミュレーションは、モデル化誤差がない場合と臨床データから求められた範囲のモデル化誤差がある場合について行い、ロバスト

性も確認した。十分な性能が得られない場合には(3)に戻って制御方法の修正を行い、十分な性能が得られるまで修正を繰り返した。③鎮痛薬による呼吸停止や酸素飽和度の低下を回避する危険回避機構を、従来の鎮静度制御システムにおける危険回避機構を参考にして構成した。

4. 研究成果

(1) 日帰り手術時の信頼性の高い鎮痛度指標の構成

日帰り手術時に利用できる測定量のうち、痛みにより変化するものは脈拍と脳波に基づく Entropy Difference (ED) (Mathews, et al. 2007) であることがわかった。ただし、大きさについては単独では必ずしも適切に反映していなかったため、これら二つの測定量を組み合わせて鎮痛度指標を構成した。

手術中の脈拍と脳波に基づく ED をプロットしたものを図 1 に示す。この図から、痛みがあるときには脈拍と ED のいずれかが大きくなっていることがわかる。そこで、この図の基準点(痛みのない安定した状態に対応)からの距離が痛みの大きさを反映しているものとして、

$$A = \sqrt{\alpha(\text{Pulse} - \text{Pulse}_{\min})^2 + \text{ED}^2}$$

という指標を鎮痛度指標として提案した。ここに、Pulse は脈拍、 Pulse_{\min} は脈拍の最小値、 α は重み係数である。臨床データに基づいて検討したところ、本指標の値は必ずしも痛みの大きさを正確に表すものではないが、ある程度痛みの変化を反映した指標となっており、鎮痛度制御に利用する指標として十分な信頼性があるとはいえないものの、従来の研究で提案されていたものと同様以上の信頼性があると考えられる。今後、個人差や刺激の種類による相違の影響を低減する改良を

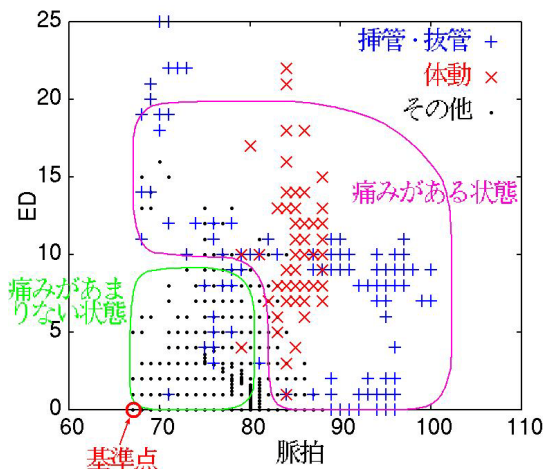


図 1 鎮痛度指標として用いた測定量と痛み刺激の関係

行うことにより、信頼性を向上できると考えられる。

(2) 鎮静薬と鎮痛薬の相互作用を考慮に入れた鎮静度・鎮痛度変化のモデル化

一般に薬とその効果の関係を表すモデルは、薬物動態モデル、薬力学モデルおよびむだ時間の直列結合で表されると考えられる。本研究で対象としている propofol と remifentanyl の相互作用およびむだ時間を考えると、モデルの構成を図 2 のようにするのが適当であることがわかった。現在までこのように相互作用とむだ時間を両方とも考慮に入れたモデルはなかった。

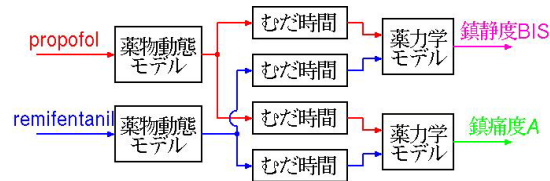


図 2 propofol と remifentanyl の相互作用を考慮に入れた鎮静度・鎮痛度変化のモデル

薬物動態モデルとしては propofol と remifentanyl を併用したときのデータに基づいて構成された Bouillon らのモデル (Bouillon, et al. 2002) が適当であると考え、利用することにした。薬力学モデルにおいて、propofol と remifentanyl の相互作用は両薬剤の濃度に比例する項を付加するという形でモデル化するのが妥当であることがわかった。鎮静度と鎮痛度に関する薬力学モデルはむだ時間も含めて以下の式で与えられる。

$$\text{BIS} = \text{BIS}_0$$

$$- \text{BIS}_{\max} \frac{(y_{pLB} + \phi_B y_{pLB} y_{rLB})^{\gamma_B}}{(y_{pLB} + \phi_B y_{pLB} y_{rLB})^{\gamma_B} + c_{50B}^{\gamma_B}}$$

$$A = A_0$$

$$- A_{\max} \frac{(y_{rLA} + \phi_A y_{rLA} y_{pLA})^{\gamma_A}}{(y_{rLA} + \phi_A y_{rLA} y_{pLA})^{\gamma_A} + c_{50A}^{\gamma_A}}$$

ここに、 BIS_0 , BIS_{\max} は BIS の初期値と最大変化量、 A_0 , A_{\max} は A の初期値と最大変化量、 c_{50} は最大変化量の 1/2 の変化量となる作用部位薬物濃度、 γ は Hill の係数、 ϕ は相互作用の係数、 y は作用部位薬物濃度で、添え字 p, r はそれぞれ propofol と remifentanyl, B, A はそれぞれ BIS と A を表し、また添え字 L はそれぞれに応じたむだ時間を含んでいることを表している。

また、臨床データにより、提案したモデル

のパラメータを適切に設定すれば, propofol と remifentanil を投与したときの鎮静度と鎮痛度を近似できることを確認した。

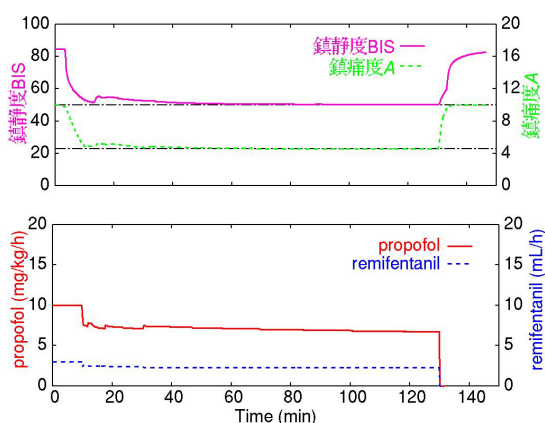
(3) 鎮静度と鎮痛度の同時制御方法の構成

(2)で構成したモデルに基づいて, 鎮静度・鎮痛度を同時に制御できる制御則をモデル予測制御法を用いて構成した。薬力学モデルは上記のように非線形であるが, 鎮静度と鎮痛度の望ましい未来の軌道を薬力学モデルとむだ時間を考慮して propofol と remifentanil の作用部位濃度の目標軌道に変換することで計算時間を短縮し, 実際の制御時に問題なく計算できるようにした。また, 十分なロバスト性を持つように, 臨床データから得られた患者のモデルパラメータの個人差の範囲内であれば, 制御系の安定性が保たれるように制御パラメータを決定した。鎮静度と鎮痛度の同時制御の研究は従来より行われているが, 相互作用とむだ時間を考慮に入れた同時制御の研究は他に行われていない。

(4) 鎮静度と鎮痛度の自動制御システムの構成

患者の個人差に対応できるように, 麻酔導入時の測定データに基づく患者ごとの薬力学モデルパラメータの同定機能を構成した。この機能では, むだ時間が精確に同定できた場合にはある程度の精度でモデルパラメータが同定できるが, 計算に数分を要する。

(3)で構成した制御則を用いた鎮静度・鎮痛度システムを構成し, シミュレーションにより制御性能を調べた。図3に鎮静度・鎮痛度制御システムのシミュレーション結果の1例を示す。鎮静度と鎮痛度が適切に制御できていることがわかる。また, 個人差があっ



ても問題なく制御できることも確認した。

図3 鎮静度・鎮痛度制御システムのシミュレーション結果

また, 術中覚醒や鎮静薬の過剰投与に加え

て, 鎮痛薬による呼吸停止や酸素飽和度の低下を回避するため, 血圧, 脈拍, 呼吸数や酸素飽和度の測定値により鎮静薬と鎮痛薬の投与速度をルールベースで調節する危険回避機構を構成した。

以上で構成したシステムは, 麻酔導入時に鎮静度と鎮痛度に関するモデルについて個人ごとのパラメータを同定する機能を備えており, また相互作用とむだ時間を考慮に入れて propofol と remifentanil の投与速度を自動調整できるという特徴がある。

今後, 臨床応用可能なシステムとするためには, さらに多くの臨床データに基づいたシステムの性能の確認, ロバスト性の理論的な検討, および個人ごとのパラメータ同定機能の精度の向上などを行う必要がある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計4件)

- ① Eiko Furutani, Keigo Tsuruoka, Shogo Kusudo, Gotaro Shirakami, Kazuhiko Fukuda, A hypnosis and analgesia control system using a model predictive controller in total intravenous anesthesia during day-case surgery, SICE Annual Conference 2010, 2010年8月19日, The Grand Hotel (Taipei)
- ② 鶴岡敬悟, 古谷栄光, 白神豪太郎, 廣田喜一, 福田和彦, モデル予測制御を用いた静脈麻酔鎮静度・鎮痛度制御, 第54回システム制御情報学会研究発表講演会, 2010年5月21日, 京都リサーチパーク (京都府)
- ③ 古谷栄光, 楠戸省吾, 白神豪太郎, 荒木光彦, 福田和彦, 日帰り手術における静脈麻酔鎮静度・鎮痛度制御の研究, 第53回システム制御情報学会研究発表講演会, 2009年5月21日, 神戸市産業振興センター (兵庫県)
- ④ 古谷栄光, 楠戸省吾, 白神豪太郎, 荒木光彦, 福田和彦, 全身麻酔時の鎮痛度制御のための鎮痛度指標の検討, 第51回自動制御連合講演会, 2008年11月23日, 山形大学工学部 (山形県)

[その他]

ホームページ等

http://turbine.kuee.kyoto-u.ac.jp/~furutani/kakenhi/kaken_20560412.html

6. 研究組織

(1)研究代表者

古谷 栄光 (FURUTANI EIKO)

京都大学・工学研究科・准教授

研究者番号：40219118