

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 11 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23560527

研究課題名(和文)薬物動態と効果の時変性を考慮した麻酔制御の研究

研究課題名(英文)A Study on Anesthesia Control Considering Time Variability of Kinetics and Effect of Anesthetic Drugs

研究代表者

古谷 栄光 (FURUTANI, EIKO)

京都大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：40219118

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、全身麻酔を必要とする手術における麻酔薬の効果の時間的変化を考慮に入れた麻酔制御システムの研究を行った。まず、麻酔薬の効果の時間的変化をモデル化し、長時間の手術でも推定麻酔薬濃度を一定に維持することで適切な鎮静状態が維持できる鎮静度制御法を構成した。また、鎮痛度指標として鎮痛侵害受容指数が従来の指標より有効であることを確認し、麻酔薬と鎮痛薬の相互作用を考慮に入れた鎮静度・鎮痛度制御法を構成した。さらに、手術開始時に適切な鎮痛状態とすることで、構成した制御法で適切な麻酔制御が行える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 research, we have studied an anesthesia control system considering time variability of kinetics and effect of anesthetic drugs during surgery. First, we developed a pharmacokinetic model with a time-varying clearance, which represents time variability of hypnotic effect of propofol, an anesthetic drug. Utilizing the model, hypnosis can be kept properly by maintaining estimated effect-site concentration of propofol at a constant level. Second, we confirmed that Analgesia/Nociception Index is more effective as an analgesia index than existing indices, and constructed a hypnosis and analgesia control method considering interaction of propofol and remifentanil, an analgesic drug. Simulation results show that the developed control method can maintain hypnosis and analgesia appropriately if sufficient analgesia is achieved at the beginning of surgery.

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：麻酔制御 時変モデル propofol remifentanil aepEX 鎮痛度 鎮痛侵害受容指数

1. 研究開始当初の背景

手術では必要に応じて全身麻酔が行われる。麻酔は鎮静・鎮痛・筋弛緩という3つの要素からなり、これらをすべて適切に維持することが求められるが、そのためには麻酔医が常に患者の状態を監視し、麻酔薬・鎮痛薬・筋弛緩薬の投与速度を適切に調節しなければならず、医師にとって非常に負担が大きくなり、過重労働、ひいては麻酔医の不足にもつながっている。このような問題を解決するため、麻酔の自動制御システムの開発が盛んに行われていたが、長時間の手術においては薬剤の体内動態や効果が徐々に変化していき、麻酔薬投与量の調節に利用される体内動態のモデルが麻酔導入時に適切なものであったとしても、時間経過とともに誤差が大きくなり、適切な自動制御が行えなくなると考えられた。このような問題を解決するためには、薬剤の体内動態や効果の麻酔継続時間などによる時間的変化のモデル化、適切な麻酔状態に維持するための最小薬物濃度の推定方法の検討、および麻酔薬と鎮痛薬の相互作用を考慮に入れた制御法の構成が必要であった。

2. 研究の目的

(1) 麻酔薬の体内動態や効果の麻酔継続時間などによる変化のモデル化

1でも述べたように、長時間の手術中に適切な麻酔状態を維持するためには、麻酔薬の効果の時間的変化を正確に知る必要がある。そこで、実際の手術時のデータに基づいて、麻酔薬の体内動態や効果の麻酔継続時間などによる変化をモデル化する。

(2) 適切な鎮静状態維持のための最小麻酔薬濃度の推定法の検討

手術中に適切な鎮静状態を維持するためには、麻酔薬の作用部位における濃度をある値以上に維持する必要がある。この必要最小限の麻酔薬濃度がわかれば、麻酔薬投与量を最小限に抑えながら患者を鎮静状態に維持できるので、患者の負担を軽減できる。そこで、鎮静状態から覚醒状態に近づいたときに急激に値が変化する聴覚誘発電位に基づく鎮静度指標 aepEX を利用して最小麻酔薬濃度を推定する方法を構成する。

(3) 麻酔継続時間による体内動態や効果の変化を考慮した鎮静度制御法の検討

(1)で構成したモデルと(2)で構成した鎮静状態維持のための最小麻酔薬濃度の推定法を組み合わせ、麻酔継続時間による体内動態や効果の変化を考慮に入れた鎮静度制御法を構成する。

(4) 手術における鎮痛度指標の検討

現在、手術における鎮痛度指標として確立されたものはないが、適切な鎮痛度制御を行うためには鎮痛状態を把握できる指標が必

要である。そこで、現在までに提案されている鎮痛度指標のそれぞれについて、実際の患者のデータに基づいて有効性を確認し、適切な鎮痛状態であることを判断できる指標の検討を行う。

(5) 麻酔薬と鎮痛薬の相互作用を考慮に入れた麻酔制御法の構成

全身麻酔でよく利用されている麻酔薬 propofol と鎮痛薬 remifentanyl には相互作用があることが知られている。鎮静と鎮痛を同時に適切な状態に維持するためには、これらの薬の相互作用を適切に考慮する必要がある。そこで、実際の手術時のデータから薬の相互作用をモデル化するとともに、(3)で構成した方法を利用して麻酔制御を行う場合に鎮静・鎮痛ともに適切に維持できる麻酔制御法を構成する。

3. 研究の方法

(1) 麻酔薬の体内動態や効果の麻酔継続時間などによる変化のモデル化

まず、麻酔時間が4時間以上の手術における鎮静度指標 aepEX と麻酔薬 propofol の投与速度のデータから麻酔継続時間と十分な鎮静状態が維持される麻酔薬濃度の関係性を求めた。

つぎに、求めた十分な鎮静状態となる麻酔薬濃度の時間的変化を表すのに適したパラメータを、麻酔薬の体内動態を表すモデルパラメータと薬物の効果を表すモデルパラメータを変化させたシミュレーションにより決定した。

で決定したパラメータの変化率を で利用したデータに基づいて同定し、麻酔継続時間による麻酔薬の効果の変化を表すモデルを構成した。

(2) 適切な鎮静状態維持のための最小麻酔薬濃度の推定法の検討

まず、鎮静度指標 aepEX を利用して十分な鎮静状態を維持できる麻酔薬濃度を求める場合に、麻酔薬濃度の推定に用いるモデルとして適切なものを、鎮静状態と覚醒状態の判別精度に基づいて決定した。

つぎに、作用部位麻酔薬濃度と aepEX の関係を表す薬力学モデルに基づいて、鎮静状態を維持できる最小麻酔薬濃度を推定する方法を構成した。

で構成した最小麻酔薬濃度の推定法の妥当性をシミュレーションにより確認した。

(3) 麻酔継続時間による体内動態や効果の変化を考慮した鎮静度制御法の検討

(1)で構成した麻酔薬の効果の時間的変動を考慮したモデルにより麻酔薬濃度を推定し、(2)で構成した推定法を利用して求めた最小麻酔薬濃度以上に麻酔薬濃度を常に維持する鎮静度制御法を構成した。

で構成した鎮静度制御法の有効性を、

さまざまな個人差がある場合も含めてシミュレーションにより確認した。

(4) 手術における鎮痛度指標の検討

現在までに提案されている鎮痛度指標として、心拍間隔変動に基づく LF/HF と鎮痛侵害受容指数 (Analgesia/Nociception Index; ANI), 脈波に基づく Surgical Pleth Index (SPI), 顔面筋電信号に基づく Entropy Difference (ED) のそれぞれについて、体動のある時間帯や挿管、抜管、皮切などの手術中の痛み刺激による鎮痛状態の変化を適切に把握できるかを、感度と特異度を調べることにより検討した。

(5) 麻酔薬と鎮痛薬の相互作用を考慮に入れた麻酔制御法の構成

実際の手術時のデータから、鎮静および鎮痛状態がいずれも適切に維持されている時間帯の麻酔薬および鎮痛薬濃度をモデルに基づいて推定し、適切な麻酔状態に対応する麻酔薬・鎮痛薬濃度の範囲を求めた。

で求めた適切な麻酔状態に対応する範囲に麻酔薬および鎮痛薬濃度を維持するための薬の投与法を構成した。

で構成した麻酔薬と鎮痛薬の投与法の有効性をさまざまな患者を想定したシミュレーションにより確認した。

4. 研究成果

(1) 麻酔薬の体内動態や効果の麻酔継続時間などによる変化のモデル化

麻酔時間と時不変の薬物動態モデルに基づいて求めた適切な鎮静状態を維持できる麻酔薬 propofol の最小濃度の関係は、図 1 に示すようになり、時間とともに増加していることがわかる。このような麻酔継続時間による麻酔薬の効果の変動を表せるのは、薬物の体内での移動や代謝を表す薬物動態モデルに時間的変化があると考えた場合であり、シミュレーションの結果、血中の麻酔薬の代謝速度を表すパラメータの時間的変化によりモデル化するのが適切であることがわかった。また鎮静状態維持に必要な麻酔薬濃度が一定となる代謝速度パラメータの変化は Sawaguchi のモデル (Sawaguchi et al. 2008) において 1 時間あたり 5% 程度の増加であることがわかった。この成果の発表に対して、日本静脈麻酔学会から JSIVA 賞を受賞した。

(2) 適切な鎮静状態維持のための最小麻酔薬濃度の推定法の検討

麻酔薬濃度と聴覚誘発電位による鎮静度指標 aepEX に基づいて覚醒状態と鎮静状態を判別する場合、覚醒状態を鎮静状態であるとする誤り率が最も小さいという意味で最良の薬物動態モデルパラメータは Barr のパラメータ (Barr et al. 2001) である。また、麻酔薬濃度の推定によく利用される Marsh (Marsh et al. 1991) や Schnider (Schnider et

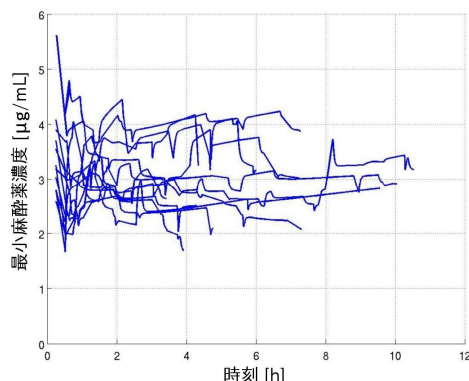


図 1 適切な鎮静状態を維持できる最小麻酔薬濃度の時間的変化

al. 1998) のパラメータも誤り率は小さい。

また、麻酔薬濃度と aepEX の関係は図 2 のようになり、適切な鎮静度維持に必要な麻酔薬の最小濃度は、図中の aepEX の変化がほとんどなくなる麻酔薬濃度であるので、aepEX の麻酔薬濃度に対する傾きから検出可能であると考えられる。すなわち、手術時に術中覚醒を起こさない程度に麻酔薬濃度を徐々に低下させ、その際の麻酔薬濃度と aepEX の関係から傾きを求め、麻酔薬濃度の減少に対する aepEX の増加が十分大きくなる麻酔薬濃度を最小麻酔薬濃度であるとして推定できる。

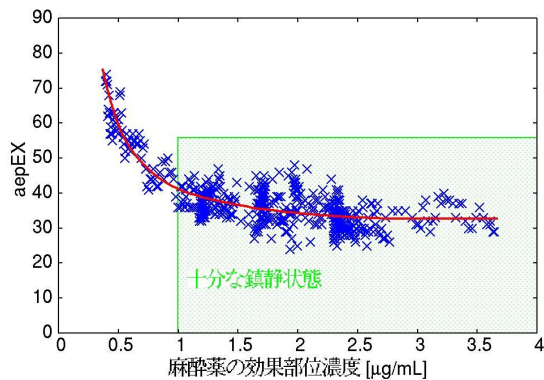


図 2 麻酔薬濃度と aepEX の関係

(3) 麻酔継続時間による体内動態や効果の変化を考慮した鎮静度制御法の検討

(1) で構成した麻酔継続時間による麻酔薬の体内動態の変化を表すモデルを利用して効果部位の麻酔薬濃度を求め、鎮静状態維持に必要な麻酔薬濃度以上になるように麻酔薬投与速度を調整することで、鎮静度を制御するという制御法を提案した。この制御法を適用することで、従来よりも手術中の麻酔薬のポーラス投与の可能性が低くなり、望ましい鎮静度制御が可能である。提案手法はこれまでにない新しい手法であり、麻酔制御による負担軽減の効果が従来より大きいと期待できる。

また、薬物濃度を設定濃度に到達させる薬剤投与方法として、従来目標制御注入法 (Target Controlled Infusion: TCI) が利用されてきたが、市販のポンプには、推定麻酔薬濃度に行き過ぎが生じる、頻りに投与速度が増減されるなどの問題があった。それに対し、投与速度の最小単位を考慮したモデル予測制御の考え方に基づく開ループ最適制御を用いた投与方法を構成し、目標濃度に行き過ぎなく速やかに到達する望ましい投与が行えることを確認した。

(4) 手術における鎮痛度指標の検討

心拍間隔変動に基づく LF/HF、鎮痛侵害受容指数、脈波に基づく SPI、および顔面筋電信号に基づく ED の 4 つについて、鎮痛状態検出の感度と特異度を求め、感度と特異度の評価を行うための ROC 曲線を描くと図 3 のようになった。この結果から、鎮痛侵害受容指数が従来の鎮痛度指標よりも患者の鎮痛状態を把握できると考えられる。また、LF/HF と鎮痛侵害受容指数に対する呼吸数の影響を調べると、鎮痛侵害受容指数に対する影響は十分小さく、心拍間隔変動を利用して鎮痛度を把握する指標としては鎮痛侵害受容指数が適当である。以上より、鎮痛侵害受容指数は適切な鎮痛状態を維持するための鎮痛薬濃度の推定に利用できると考えられるが、単独で確実に鎮痛状態を把握できるわけではないので、他の鎮痛度指標も合わせて利用するのが適当であると考えられる。

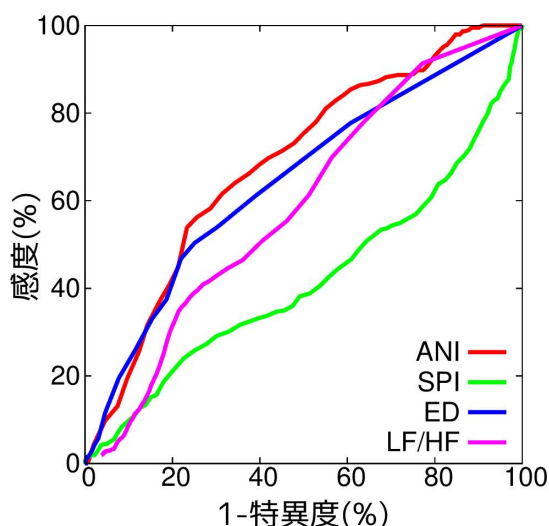


図 3 鎮痛度指標 LF/HF、鎮痛侵害受容指数 (ANI)、SPI、ED の ROC 曲線の比較

(5) 麻酔薬と鎮痛薬の相互作用を考慮に入れた麻酔制御法の構成

臨床データから適切な麻酔状態に対応する麻酔薬 propofol と鎮痛薬 remifentanyl の濃度を求めると図 4 のようになり、薬の相互作用は相乗的であることが確認できた。この関係は、薬力学モデルにおいて、薬剤の効果部位濃度に他方の濃度に比例した量を加え

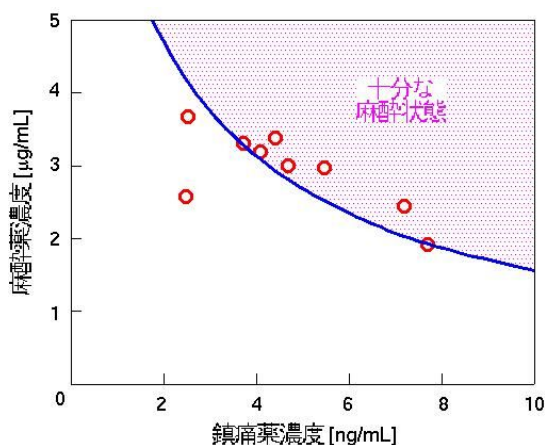


図 4 適切な麻酔状態に対応する麻酔薬濃度と鎮痛薬濃度の関係

る補正を行ったモデルで表現することが適当であると確認できた。

鎮痛度については(4)でも述べたように複数の指標を利用して推定するのが適当であると考えられるが、指標が測定できれば、目標範囲に維持することを目的としたモデル予測制御法を用いることにより、複数の鎮痛度指標を望ましい範囲に維持する鎮痛度制御が行える。

鎮静度と鎮痛度を同時に制御する場合には、鎮痛薬濃度を十分にしたうえで、(1)で構成したモデルを利用して適切な麻酔状態を維持できる範囲に麻酔薬濃度を調整することで、鎮静度・鎮痛度とも適切に維持できる。よって、手術開始時に十分な鎮痛状態となる鎮痛薬濃度を設定できれば、本研究で提案した制御法により望ましい麻酔制御が実現できると考えられる。

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)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 10 件)

谷口将大朗, 大田敏嗣, 古谷栄光, 廣田喜一, 武田敏宏, 白神豪太郎, 福田和彦, 鎮痛度指標 Analgesia/Nociception Index を用いた鎮痛度制御の検討, 第 58 回システム制御情報学会研究発表講演会, 2014 年 5 月 23 日, 京都テルサ(京都府) Eiko Furutani, Yutaka Nakayama, Takehiro Takeda, and Gotaro Shirakami, Anesthesia control based on minimum drug concentrations for keeping appropriate hypnosis and analgesia, 計測自動制御学会 ライフサイエンス部門シンポジウム, 2013 年 9 月 14 日, 慶応義塾大学(東京都) Eiko Furutani, Yuki Nishigaki, Chiaki

Kanda, Takehiro Takeda, and Gotaro Shirakami, Hypnosis control based on the minimum concentration of anesthetic drug for maintaining appropriate hypnosis, 35th Annual International Conference of IEEE Engineering in Medicine and Biology, 2013年7月5日, 大阪国際会議場(大阪府)

酒井智衣, 中山裕, 古谷栄光, 武田敏宏, 白神豪太郎, 麻酔薬に対する応答の時変性を考慮した鎮静度維持のための最小麻酔薬濃度に基づく鎮静度制御システムの改良, 第57回システム制御情報学会研究発表講演会, 2013年5月17日, 兵庫県民会館(兵庫県)

大田敏嗣, 黒澤拓人, 古谷栄光, 廣田喜一, 武田敏宏, 白神豪太郎, 福田和彦, 複数の鎮痛度指標に基づく麻酔鎮痛度制御法の検討, 第57回システム制御情報学会研究発表講演会, 2013年5月17日, 兵庫県民会館(兵庫県)

武田敏宏, 古谷栄光, 中山裕, 白神豪太郎, 鎮痛度指標 aepEX より算出したプロポフォル最小効果部位濃度の経時的变化, 第19回日本静脈麻酔学会, 2012年9月29日, 札幌医科大学(北海道)

中山裕, 古谷栄光, 白神豪太郎, 武田敏宏, 麻酔薬投与時間による生体の特性変化を考慮した鎮静度制御システム, 第55回自動制御連合講演会, 2012年11月17日, 京都大学(京都府)

古谷栄光, 黒澤拓人, 廣田喜一, 白神豪太郎, 武田敏宏, 福田和彦, 麻酔鎮痛度制御のための鎮痛度指標の検討, 第55回自動制御連合講演会, 2012年11月17日, 京都大学(京都府)

神田千秋, 古谷栄光, 白神豪太郎, 武田敏宏, 聴覚誘発電位に基づく鎮静度指標 aepEX を用いた鎮静度制御システムの改良, 第56回システム制御情報学会研究発表講演会, 2012年5月23日, 京都テルサ(京都府)

古谷栄光, 西垣勇輝, 武田敏宏, 白神豪太郎, 鎮静度指標 aepEX を用いた鎮静度自動制御法, 第18回日本静脈麻酔学会, 2011年11月26日, 京都リサーチパーク(京都府)

〔その他〕

ホームページ等

http://turbine.kuee.kyoto-u.ac.jp/~furutani/kakenhi/kaken_23560527

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