

平成 23 年 5 月 16 日現在

機関番号：10101
 研究種目：基盤研究 (C)
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20592367
 研究課題名 (和文) 高齢者プロポフォール静脈内鎮静法における TCI ポンプを用いた新しい
 管理法の検討
 研究課題名 (英文) A study on a new management method for sedation with propofol using
 a target controlled infusion(TCI) pump for elderly patients
 研究代表者
 藤澤 俊明 (FUJISAWA TOSHIAKI)
 北海道大学・大学院歯学研究科・准教授
 研究者番号：30190028

研究成果の概要 (和文)：青壮年では、個々の症例にみあった鎮静維持量を導入期に狭い
 誤差幅で予測できる至適鎮静時目標血中濃度再設定法において、目標血中濃度初期設
 定値は、 $2.2\mu\text{g/ml}$ が最も適していることが明らかになった (最大較差は $2.2\mu\text{g/ml}$ 群
 において最も小さく、初期設定値の増大につれ大きくなった)。高齢者では、設定し
 た2群において、どちらの設定値が適しているか明らかにすることができなかった。
 この年齢層間の相違の理由の詳細は不明であるが、高齢者では、薬物動態学および
 薬力学的個体差が大きいためかもしれない。

研究成果の概要 (英文)：In study I for young and middle aged patients with a new management
 method for sedation with propofol predicting the optimal blood concentration during
 surgery within a small error range during induction, it was revealed that optimal initial
 dose of target blood concentration was $2.2\mu\text{g/ml}$. That is, a maximum discrepancy between
 calculated brain concentration at the sedation level aimed for during induction and
 calculated blood concentration during surgery was the least when initial target blood
 concentration had been set at $2.2\mu\text{g/ml}$. In study II for elderly patients with the same
 management method for sedation with propofol, it was not revealed which initial blood
 concentration is optimal. The differences of the results between the two studies were not
 clear, however, it may due to the large individual variance of the pharmacodynamic and/or
 pharmacokinetic effect in the elderly.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,900,000	870,000	3,770,000
2009年度	700,000	210,000	910,000
2010年度	100,000	30,000	130,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：歯科麻酔学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：静脈内鎮静法、プロポフォール、Target controlled infusion(TCI)、高齢者

1. 研究開始当初の背景

(1) 一般に、鎮静薬に対する感受性は個人差が大きく、静脈内鎮静法において個々の症例の術中至適投与量を事前に予想することは困難である。特に、高齢者においては、青壮年に比べて薬力学的および薬物動態学的配慮の必要性が高く、過量投与で管理の安全性が損なわれる可能性がある。したがって、術中至適投与量の事前予想が可能であれば、管理上大変有益である。

(2) 近年、Target controlled infusion (TCI) システムが歯科領域におけるプロポフォール静脈内鎮静法に応用され始めてきた。TCI とは、薬物動態モデルとコンピュータ駆動の infusion pump を利用して薬物を自動投与することにより、薬物の予測血中濃度および予測効果器（脳内）濃度を望んだ値にコントロールする技術である。我々は、この TCI システムを内蔵した持続注入ポンプを用いた静脈内鎮静法において、鎮静導入の際、個々の症例において臨床的に目標鎮静状態に達した時の症例ごとの予測脳内濃度を読みとり、同じ値に目標血中濃度値を再設定すれば、以降は、目標鎮静状態を目標血中濃度の微調整のみで維持できる可能性があると考えた。我々は、このような管理法（至適鎮静時目標血中濃度再設定法、以下、本法）の有用性、すなわち、個々の症例に見合った鎮静維持量を導入期に狭い誤差幅で予測できるということを成人臨床例および成人ボランティアにおいてすでに明らかにした。

(3) しかし、初期濃度を違えての検討および至適量に対する配慮が最も必要な高齢者での検討はまだされていなかった。

2. 研究の目的

(1) 今回、本法において、高齢者を対象に注入開始時の目標血中濃度設定値の違いによる検討を行い、導入期に至適鎮静に達するまでの時間、至適鎮静時脳内濃度（a 値）、至適鎮静時予測脳内濃度（a 値）と術中の予測血中濃度（b 値）との最大較差、健忘効果、循環および呼吸器系パラメータからみた安全性などを総合的に判断した最適管理条件を見つけ出すことを目的に本研究を計画した。

(2) 高齢者での検討に先立ち、青壮年において、初期設定値を違い、至適初期設定条件を明らかにすることを目的とした検討計画も立案した。

3. 研究の方法

(1) 研究 I 青壮年での検討：

高齢患者での検討に先立ち、青壮年患者を対象に検討した。北海道大学病院歯科診療センターで静脈内鎮静法併用局所麻酔下に歯科口腔外科手術を受ける青壮年患者に、心電図、血圧計、パルスオキシメータ、BIS モニタ A-2000TM (Aspect 社, USA: 脳波にて麻酔および鎮静の深度を客観的にモニタリングでき

る) を装着し、対照値を記録する。TCI ポンプを用いてプロポフォール静脈内鎮静法を行う。

本研究の流れと検討項目を図 1 に示す。注入開始時の目標血中濃度設定値に応じて、I 群 (2.2 $\mu\text{g/ml}$)、II 群 (2.6 $\mu\text{g/ml}$)、III 群 (3.0 $\mu\text{g/ml}$) の計 3 群に分ける。初期目標血中濃度で導入を開始すると、予測血中濃度は十数秒で同じ値に達し、一方、予測脳内濃度は緩徐に上昇し、設定を変えなければ約 15 分で目標血中濃度および予測血中濃度と同じ値になるが、その途中で至適鎮静状態に達したときの脳内濃度（至適鎮静時脳内濃度：a 値）を読み取り、直ちに目標濃度を a 値に再設定する。再設定後ポンプはしばらく注入を中止し、予測血中濃度が a 値まで低下したとき再度注入を開始し、以降この値を保つように注入量が自動調節される。一例を図 2 に示す。

なお目標とする鎮静度は、閉眼しているが一度の呼びかけに反応する程度および BIS 値で 75 から 85 の間とし、目標血中濃度再設定後は、臨床徴候および BIS 値をガイドに至適鎮静を保つよう目標血中濃度を微調整する。なお、TCI ポンプの全体像を図 3 に、また、表示部を図 4 に示す。

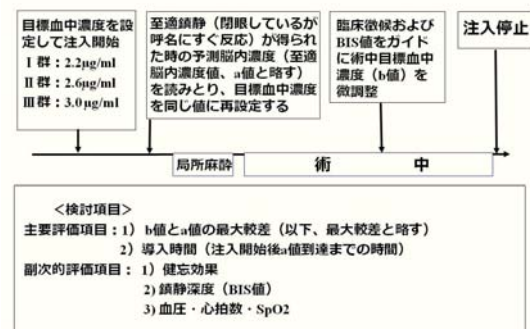


図 1 本研究の流れと検討項目

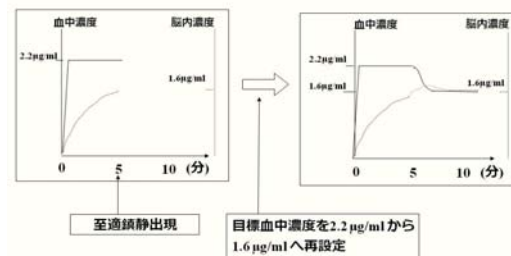


図 2. 導入期の予測脳内濃度及び予測血中濃度の推移 (至適鎮静出現時の脳内濃度が 1.6 $\mu\text{g/ml}$ であった患者を例に) . 実線が血中濃度、点線が脳内濃度を示す。



図3 TCIポンプの全景

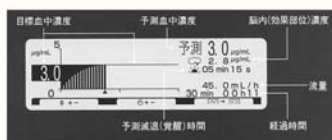


図4. TCI注入ポンプの表示部。
目標血中濃度を設定し、投与を開始すると、経時的にシミュレーションされた予測血中濃度及び予測脳内濃度がリアルタイムで表示される。

検討項目は、1)導入時間（注入開始後至適鎮静状態に達するまでの時間）、2)至適鎮静時脳内濃度（a 値）、3)プロポフォール投与量、4)a 値と導入後各時点の予測血中濃度（b 値）との最大較差（以下、最大較差）、5)健忘効果、6)呼吸循環のパラメータとする。

(2) 研究Ⅱ 高齢者での検討

65歳以上の高齢患者を対象に検討した。過去の我々の鎮静法に関する研究から、高齢者の鎮静薬必要量は青壮年の約6割台であることから、初期量は、研究Ⅰの各群の初期値の3分の2にあたる量を割り振った。なお、研究Ⅰの3.0 μg/ml 群に対応する2.0 μg/ml 群において、予備研究にて、導入時に呼名反応が消失した症例を検討したので、研究Ⅱではこの群を除外して検討した。2.2 μg/ml および2.6 μg/ml の3分の2はそれぞれ、1.47 μg/ml、1.73 μg/ml だが、TCIポンプは下1桁までしか設定できないため、各症例、身長と体重を考慮にいれ、Ⅰ群を1.4 μg/ml または1.5 μg/ml 投与群、Ⅱ群を1.7 μg/ml または1.8 μg/ml 投与群とし、この2群で比較検討することとした。なお、求める鎮静度、管理方法、測定項目などについては研究Ⅰと同様とした。

4. 研究成果

(1) 研究Ⅰ

各群の年齢は、Ⅰ群、Ⅱ群、Ⅲ群で、それぞれ、36±11歳（19～54歳）、29±9歳（18～52歳）、31±13歳（18～53歳）で、群間に有意差はなかった。

各群の管理時間は、Ⅰ群、Ⅱ群、Ⅲ群で、それぞれ、70±32分（31～150分）、73±21分（38～105分）、68±16分（38～90分）で、群間に有意差はなかった。

各群のプロポフォール投与量は、Ⅰ群、Ⅱ

群、Ⅲ群で、それぞれ、4.4±0.6mg/kg/h（2.9～5.3mg/kg/h）、4.9±0.6mg/kg/h（3.7～6.1mg/kg/h）、5.2±1.4mg/kg/h（4.0～9.0mg/kg/h）とこの順で小さかったが、群間に有意差はなかった。

各群の導入期時の至適鎮静に達するまでの時間は、Ⅰ群、Ⅱ群、Ⅲ群で、それぞれ、245±191分（101～882分）、135±33分（84～175分）、124±128分（63～503分）で、Ⅰ群が、Ⅱ群およびⅢ群に比べて有意に長かった。

各群の至適鎮静時脳内濃度は、Ⅰ群、Ⅱ群、Ⅲ群で、それぞれ、1.3±0.4 μg/ml（0.8～2.2 μg/ml）、1.2±0.2 μg/ml（0.6～1.4 μg/ml）、1.1±0.6 μg/ml（0.7～2.7 μg/ml）とこの順で大きかったが、群間に有意差はなかった。

各群の至適鎮静時予測脳内濃度と術中の予測血中濃度との最大較差は、Ⅰ群、Ⅱ群、Ⅲ群で、それぞれ、0.5±0.3 μg/ml（0.2～1.0 μg/ml）、0.8±0.2 μg/ml（0.4～1.2 μg/ml）、1.0±1.3 μg/ml（0.5～1.4 μg/ml）とこの順で小さく、群間に有意差を認めず。すなわち、Ⅰ群では、Ⅱ群およびⅢ群と比較し有意に小さな値を示した。

局所麻酔時または術中に健忘効果を認めた症例の割合は、Ⅰ群、Ⅱ群、Ⅲ群で、それぞれ、87%、93%、83%であった。

SPO₂における、対照値と管理中の最低値からみた減少率は、Ⅰ群、Ⅱ群、Ⅲ群で、それぞれ、3.8±1.0%（2～6%）、3.5±2.2%（1～9%）、4.9±6.4%（1～20%）で、群間に有意差はなかった。

収縮期圧における、対照値と管理中の最低値からみた減少率は、Ⅰ群、Ⅱ群、Ⅲ群で、それぞれ、15±7%（4～25%）、19±5%（11～31%）、23±24%（6～30%）とこの順で小さかったが、群間に有意差はなかった。

心拍数における、対照値と管理中の最低値からみた減少率は、Ⅰ群、Ⅱ群、Ⅲ群で、それぞれ、5±7%（0～26%）、9±10%（0～29%）、10±8%（0～23%）とこの順で小さかったが、群間に有意差はなかった。Ⅲ群で、1例のみ、導入時にSPO₂が一過性に78まで低下したが、深呼吸を促すことによりただちに正常値に回復した。

(2) 研究Ⅱ

各群の年齢は、Ⅰ群、Ⅱ群で、それぞれ、72±4歳（66～77歳）、69±3歳（65～74歳）で、群間に有意差はなかった。

各群の管理時間は、Ⅰ群、Ⅱ群で、それぞれ、53±20分（20～82分）、62±17分（31～85分）で、群間に有意差はなかった。

各群の導入期時の至適鎮静に達するまでの時間は、Ⅰ群、Ⅱ群で、それぞれ、171±46分（120～266分）、147±43分（75～225分）で、群間に有意差はなかった。

各群のプロポフォール投与量は、Ⅰ群、Ⅱ

群で、それぞれ、 $2.5 \pm 0.9 \text{ mg/kg/h}$ ($1.5 \sim 3.9 \text{ mg/kg/h}$)、 $2.8 \pm 0.4 \text{ mg/kg/h}$ ($2.1 \sim 3.2 \text{ mg/kg/h}$) とこの順で小さかったが、群間に有意差はなかった。

各群の至適鎮静時脳内濃度は、I群、II群で、それぞれ、 $0.78 \pm 0.13 \mu\text{g/ml}$ ($0.6 \sim 1.0 \mu\text{g/ml}$)、 $0.84 \pm 0.17 \mu\text{g/ml}$ ($0.5 \sim 1.1 \mu\text{g/ml}$) と、群間に有意差はなかった。

各群の至適鎮静時予測脳内濃度と術中の予測血中濃度との誤差幅は、I群、II群で、それぞれ、 $0.35 \pm 0.28 \mu\text{g/ml}$ ($0.1 \sim 1.0 \mu\text{g/ml}$)、 $0.36 \pm 0.13 \mu\text{g/ml}$ ($0.2 \sim 0.6 \mu\text{g/ml}$) で、群間に有意差を認めなかった。

局所麻酔時または術中に健忘効果を認めた症例の割合は、I群、II群で、それぞれ、75%、80%であった。

SPO₂における、対照値と管理中の最低値からみた減少率は、I群、II群で、それぞれ、 $4.1 \pm 2.9\%$ ($1 \sim 10\%$)、 $4.3 \pm 2.9\%$ ($2 \sim 12\%$) と、群間に有意差はなかった。

収縮期圧における、対照値と管理中の最低値からみた減少率は、I群、II群で、それぞれ、 $27 \pm 7\%$ ($15 \sim 37\%$)、 $28 \pm 9\%$ ($11 \sim 38\%$) と、群間に有意差はなかった。

心拍数における、対照値と管理中の最低値からみた減少率は、I群、II群で、それぞれ、 $13 \pm 8\%$ ($3 \sim 26\%$)、 $11 \pm 12\%$ ($0 \sim 34\%$) で、群間に有意差はなかった。II群で、導入時の一過性呼名反応消失、術中の一過性呼名反応消失が、それぞれ、1例認められた。いずれも、目標血中濃度を下げることによりI-2分で呼名反応を確認できた。

(3) 考察

① 青壮年における至適初期設定条件

青壮年患者を対象とした研究Iにおいて、目標血中濃度の初期設定値を高くすることによって導入時間は短縮された。しかし、同時に、初期設定値を高くすることによって、至適鎮静状態に達した時の脳内濃度と導入後の各時点での術中予測血中濃度との間の最大較差は大きくなった。すなわち、導入時に個々の症例に見合った術中の至適血中濃度をわずかな誤差幅で予測するという本法の最大の利点を損なう結果となった。過去に報告された5つ異なる薬物動態パラメーターセットについて比較検討した報告では、いずれのモデルも、設定血漿濃度が高い場合に誤差(実測値-設定値)の値が正で大となる傾向があり、原因として高濃度の場合は、循環系の抑制や肝血流量の低下により薬物のクリアランスが減少するためと推察している。実際、III群で設定した $3.0 \mu\text{g/ml}$ は、全身麻酔用に開発された本ポンプの初期設定値と同じである。すなわち、全身麻酔の用いる設定値と同じ値で鎮静法を行うと誤差幅はI群の $2.2 \mu\text{g/ml}$ のように低濃度で開始した場合に比べて大きくな

ると思われる、本結果と過去の報告とは矛盾しない。以上、本法においては、初期設定値 $2.2 \mu\text{g/ml}$ が最も適していると思われた。なお、3群とも呼吸循環系のパラメータの検討結果からは安全に管理できると思われた。

② 高齢者における至適初期設定条件

高齢患者を対象とした研究IIにおいて、目標血中濃度の初期設定値を高くすることによって導入時間は短縮された。一方、青壮年群での結果と異なり、初期設定値を違えても、至適鎮静状態に達した時の脳内濃度と導入後の各時点での術中予測血中濃度との間の最大較差に差はなかった。しかし、呼吸循環系のパラメータの検討結果をみると、初期設定濃度が高いII群で、一過性ではあるが、呼名反応消失例が2例認められ、高齢者では、青壮年と異なり、高い初期設定値で投与する際には過度に鎮静に十分注意が必要と思われた。以上、高齢者においては、今回の研究の条件では、最適初期設定値を特定できず、今後、さらなる検討が必要と思われた。

③ 至適初期設定条件の検索結果における年齢による相違の理由

今回、青壮年では、目標血中濃度初期設定値は、 $2.2 \mu\text{g/ml}$ が最も適していることが明らかになったが、高齢者では、最適設定値を見つけだすことができなかった。この相違の理由は今回の検討からは明らかにすることができなかった。高齢者では青壮年に比べてプロポフォルの必要量が少ないため、I群における各設定条件の差が、 $0.4 \mu\text{g/ml}$ ずつだったのに対して、II群におけるそれが約 $0.3 \mu\text{g/ml}$ と小さいことが一因かもしれないが、主要因子として、高齢者では、薬物動態学のおよび薬力学的個体差が大きいためと推察した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0件)

〔学会発表〕(計 0件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤澤 俊明 (FUJISAWA TOSHIKI)
北海道大学・大学院歯学研究科・准教授
研究者番号：30190028

(2) 研究分担者

福島 和昭 (FUKUSHIMA KAZUAKI)
北海道大学・大学院歯学研究科・教授
研究者番号：00002361
詫間 滋 (TAKUMA SHIGERU)
北海道大学・大学院歯学研究科・助教
研究者番号：60360921

(3) 連携研究者

なし