

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：24506

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K04553

研究課題名（和文）統合的筋弛緩度指標と筋弛緩度制御の研究

研究課題名（英文）Study on integrated index and control of muscle relaxation

研究代表者

古谷 栄光（Furutani, Eiko）

兵庫県立大学・工学研究科・教授

研究者番号：40219118

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、手術中の筋弛緩状態をあらゆるレベルに適切に制御できるシステムの開発を目的として研究を行った。まず、非脱分極性筋弛緩薬の作用機序に基づいて筋弛緩薬投与に対する筋反応のモデルを構築し、複数の筋弛緩薬の効果と生体内の実験結果を表せることを確認した。また、このモデルに基づいて臨床データの指標値が再現できることを確認し、複数の筋弛緩度指標を統合した指標が構成できる可能性を示した。さらに、薬物動態・薬力学モデルを用いたシミュレーションにより筋弛緩薬蓄積量を推定することにより必要な筋弛緩回復薬量が推定できることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で構築した非脱分極性筋弛緩薬の作用機序に基づく筋反応を表すモデルにより、生体内の実験結果を説明でき、また筋弛緩薬投与時の筋反応および筋弛緩状態を推定できることから、各患者にあわせてパラメータ設定できれば、個人差に応じた制御が可能となる。また、複数の筋弛緩度指標を統合した指標が構築できることが示唆される結果が得られたことから、手術内容や状況に合わせて容易に筋弛緩状態を調整可能となると考えられる。さらに、再筋弛緩を回避するための筋弛緩回復薬の投与方法の開発にも貢献できると考えられる。以上のように、本研究で得られた成果により、筋弛緩度の自動制御システムの開発に貢献できると考えられる。

研究成果の概要（英文）：This study is concerned with muscle relaxation control during surgical operation including laparoscopic surgery. First, we have constructed a mathematical model of the effect of non-depolarizing neuromuscular blockades considering its action mechanism. The constructed model can represent the effects of several non-depolarizing neuromuscular blockades, and describe both in vitro and in vivo experimental results. Then, based on the model, we have constructed a muscle relaxation index that may quantify all level of muscle relaxation. Moreover, we study infusion method of sugammadex, a neuromuscular reversal drug, to avoid recurarization after surgery by simulation. The result shows that a sufficient amount of sugammadex can be estimated from residual amount of the neuromuscular blockade.

研究分野：医療制御システム

キーワード：筋弛緩 非脱分極性筋弛緩薬 筋弛緩度指標 薬力学モデル ロクロニウム スガマデクス

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

麻酔は鎮静、鎮痛、筋弛緩の3要素からなり、それぞれを適切なレベルに維持する必要がある。そのうちの筋弛緩は筋弛緩薬を投与することにより調整されるが、適切な維持や回復の確認のためには筋弛緩状態の測定が必要であり、電気刺激に対する反応を利用して測定されている。代表的な筋弛緩度指標としては、浅いレベルから中程度のレベルの筋弛緩状態を把握できる単回刺激に対する反応の大きさに基づく twitch height、四回連続刺激に対する1回目と4回目の反応比である四連刺激(Train-of-Four; TOF)比、四連刺激に対する反応回数である TOF カウント、および深い筋弛緩状態を把握できる強縮刺激後反応回数(Post Tetanic Count; PTC)がある。これらの指標は筋弛緩状態によって使い分ける必要があるが、通常の手術では twitch height が 20%程度以下あるいは TOF カウントが1程度の中程度の筋弛緩で維持すればよいとされてきたため、単一の指標で調整が可能であった。ところが、近年盛んに行われるようになった腹腔鏡手術では、手術中の患者のバッキング(反射による咳)による内臓等の損傷の危険性が高くなり、中程度の筋弛緩では十分にバッキングの抑制ができないことから、より深い筋弛緩度での維持が必要とされるとともに、覚醒時の安全性確保のために筋弛緩からの回復を確認してから人工呼吸器を外すことが求められているため、従来より広い範囲の筋弛緩状態の測定が必要となっている。さらに、現在主に利用されている筋弛緩薬ロクロニウムにはスガマデクスという筋弛緩回復薬が存在し、覚醒時に投与することで速やかに筋弛緩状態から回復するため、手術中の調整はあまり重視されてこなかったが、筋弛緩回復薬の代謝が速いため、術中に筋弛緩薬を過剰に投与すると筋弛緩回復薬の薬効が切れてから再度筋弛緩状態となり、呼吸停止などの命にかかわる状態に陥る事例も確認されているため、筋弛緩薬についても麻酔終了時の残存量を十分に低減する必要がある。

このような背景から、患者を望ましい筋弛緩状態に維持し、また覚醒時に回復させるためには、浅いレベルから深いレベルまで表せる筋弛緩度指標、再筋弛緩が起こらないような筋弛緩回復薬の投与方法が開発されることが望ましい。また、麻酔医の負担軽減を目的とした静脈麻酔の自動制御システムの開発が行われているが、筋弛緩状態の自動制御のためには、筋弛緩薬の効果を適切に表せる薬物動態・薬力学モデルが必要である。

2. 研究の目的

本研究では、患者の筋弛緩状態を手術内容や進行状況に合わせて適切に維持するための筋弛緩度制御システムの開発するため、筋弛緩薬の作用機序に基づく筋弛緩薬濃度と効果の関係を表すモデルの構築、浅いレベルから深いレベルまでの筋弛緩状態を表せる筋弛緩度指標の開発、および再筋弛緩を起こさない筋弛緩回復薬スガマデクスの投与方法の検討を行うことが目的である。

3. 研究の方法

(1) 筋弛緩薬の作用機序に基づく筋弛緩薬濃度と効果の関係を表すモデルの構築

非脱分極性筋弛緩薬であるロクロニウムのシナプス前後のアセチルコリン受容体の占有率と活性化率の時間的変動の詳細な数理モデルおよび活性化率と筋反応の関係を表すモデルを組み合わせて、筋弛緩薬が投与されたときの電気刺激に対する筋反応を表すモデルを構築した。このモデルに基づいて、生体外での実験結果とよく適合する非脱分極性筋弛緩薬の効果を表すモデルである受容体結合モデルにおける筋弛緩薬の受容体占有率と効果が比例する(Liu and Dilger, 2008)という仮定が成立する条件と生体内での妥当性について検討した。また、従来非脱分極性筋弛緩薬の受容体との結合による筋弛緩特性を表すのに用いられてきた二部位結合モデル(Sine and Taylor, 1981)と二種類のゲート開閉機構を考えた競合動態モデル(Nigrovic and Amann, 2003)を考え、臨床で用いられているシサトラクリウム、ベクロニウム、およびロクロニウムの筋弛緩薬の効果について、生体外と生体内の両方の特性を表せるモデルの検討を行った。さらに、筋弛緩薬が投与されたときの四連刺激に対する反応の大きさの変化や強縮刺激後反応の変化などをモデルに基づいて求めることにより、倫理委員会の承認(香川大学 2019-250, 2021-139, 兵庫県立大学 2019010)のもと香川大学医学部附属病院で取得した臨床データの指標値の変化を表せるかどうかを確認した。

(2) 浅いレベルから深いレベルまでの筋弛緩状態を表せる筋弛緩度指標の開発

従来薬物動態モデルを利用して臨床データの筋弛緩薬投与速度から求めた効果部位濃度と筋弛緩度指標値との関係を、指標値と効果の関係が線形であるとして四連刺激比、四連刺激反応回数、および強縮刺激後反応回数の3つの筋弛緩度指標を統合した指標を構成することを試みていた(古谷ほか, 2017)が、指標値と効果の関係が非線形であるとして統合することでよりよい指標が構成できるかを検討した。また、(1)で構築した筋弛緩薬の作用機序に基づくモデルを用いて、筋弛緩度指標を統合した指標が構成できるかを検討した。

(3) 再筋弛緩を起こさない筋弛緩回復薬スガマデクスの投与方法の検討

筋弛緩薬と筋弛緩回復薬の薬物動態モデルとそれらの結合特性などに基づいて、筋弛緩回復薬投与による筋弛緩状態変化のシミュレーションを行えるモデルを構築した。また、このモデルを利用して、筋弛緩回復薬の投与タイミングや投与量の影響等を確認して、適切な投与方法の検討を行った。

4. 研究成果

(1) 筋弛緩薬の作用機序に基づく筋弛緩薬濃度と効果の関係を表すモデルの構築

まず、電気刺激によるアセチルコリンの放出と筋弛緩薬によるアセチルコリン充填率の抑制、アセチルコリンと筋弛緩薬の競合による受容体占有の動特性、および 2 つの部位にアセチルコリンが結合した受容体の活性化率に基づく筋反応を表すモデルを縦続接続した筋弛緩薬の効果を表すモデルを構築した(図 1)。また、これを用いることにより以下のような研究成果が得られた。まず、シナプス前後のアセチルコリン受容体を考え、その影響を考慮することで、手術中の患者の電気刺激に対する筋反応、四連刺激反応比、四連刺激反応回数、および強縮刺激後反応回数の臨床データと整合性のある反応が得られることがわかった。次に、筋弛緩薬の受容体占有率と効果の関係には非線形性が存在すること、生体外での実験結果で線形性が見られたのはアセチルコリンの濃度が生体内と比較して非常に大きかったためであると考えられること、および非線形性の影響で生体内での筋弛緩薬の効果が受容体結合モデルでは直接的に表せないことを明らかにした。さらに、3 種類の筋弛緩薬の効果について生体外と生体内の両方の特性を表せるモデルの検討を行い、アセチルコリンと受容体の結合と乖離に関する動特性が循環的であるとし、生体内の実験におけるアセチルコリン濃度の違いを考慮に入れることで実験結果を再現できるモデルを構築できるとわかった。ここで構築したモデルは、シナプス前後の両方を考慮に入れた詳細なモデルであり、従来のモデルでは説明できなかった生体外と生体内の実験結果の違いを説明できるもので、臨床応用時の筋反応を正確に表せることが期待できるとともに、あらゆるレベルの筋弛緩状態に対応できる筋弛緩度指標の構成に資するものであると考えられる。

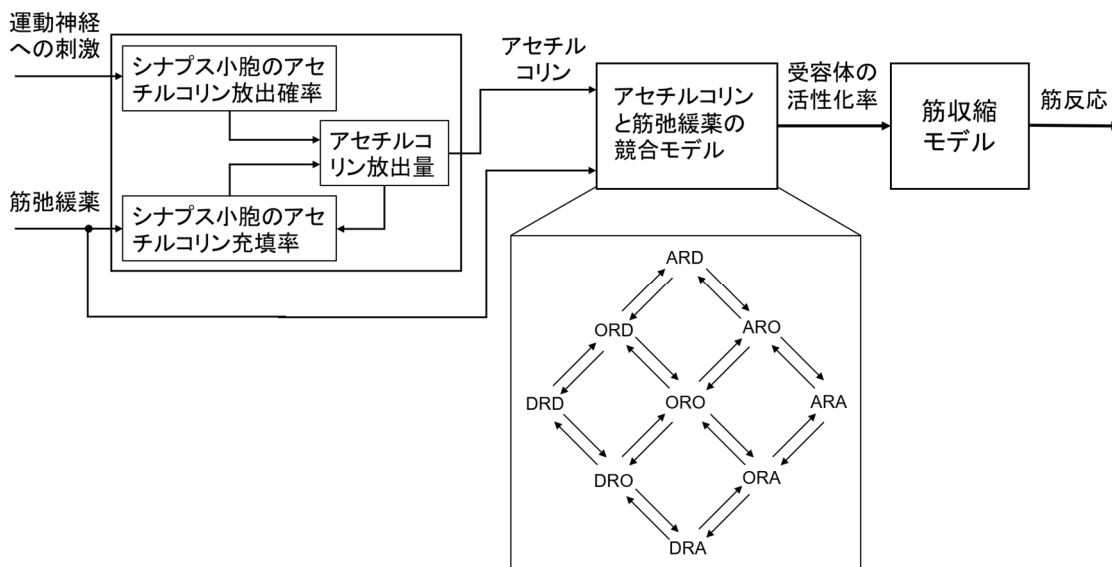


図 1 筋弛緩薬の作用機序に基づく筋弛緩薬の効果を表すモデル(競合モデルの R は受容体, A はアセチルコリン, D は筋弛緩薬, O は空きを表し, 受容体の 2 つの結合部位にアセチルコリンが結合したときに活性化される)

(2) 浅いレベルから深いレベルまでの筋弛緩状態を表せる筋弛緩度指標の開発

さまざまなレベルに対応する筋弛緩度指標を臨床データに基づいて統合する検討については、四連刺激反応比、四連刺激反応回数および強縮刺激後反応回数を非線形に組み合わせることによって、線形に組み合わせるよりも臨床データとの適合性の高い指標が得られることを確認した。また、(1)で構築した筋弛緩薬の作用機序に基づくモデルを利用して求めた筋弛緩度指標値と臨床データとの対応を確認し、パラメータを適切に選ぶことにより、図 2 に示すようにおおむね対応関係が表せることを確認し、モデルに基づいて統合指標を構成できる可能性が示唆される結果が得られた。今後さらなる検証が必要であるが、筋弛緩状態をあらゆるレベルで維持できる筋弛緩度制御システムの開発につながる結果であると考えられる。

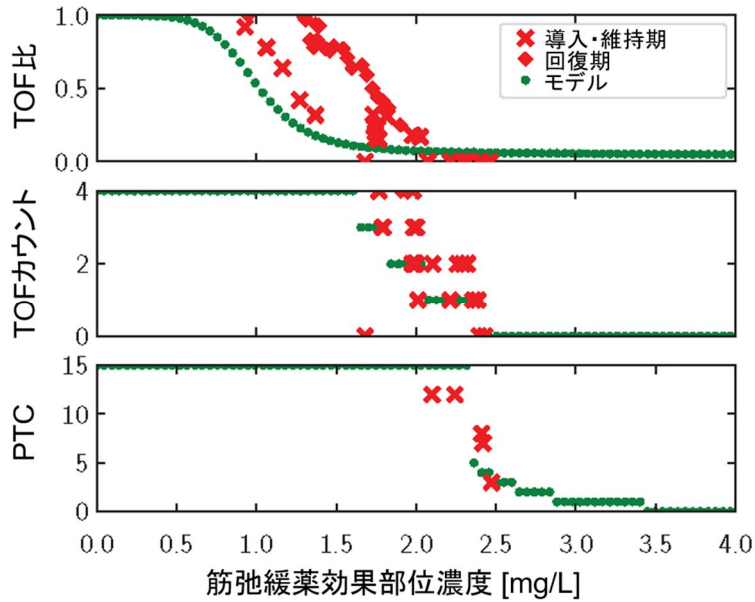


図2 作用機序に基づくモデルから得られた筋弛緩度指標値と臨床データの比較

(3) 再筋弛緩を起こさない筋弛緩回復薬スガマデクスの投与方法の検討

筋弛緩薬と筋弛緩回復薬の薬物動態モデルとそれらの結合特性などに基づいて、図3に示すような筋弛緩回復薬投与後の筋弛緩状態変化のシミュレーションモデルを構築した。また、このモデルを利用して、投与タイミング、投与量、および複数回投与を行った場合の筋弛緩状態の変化を確認し、投与タイミングによる回復までの時間への影響は小さく、また筋弛緩薬の薬物動態モデルに基づいて筋弛緩薬の蓄積量を推定することにより、必要な筋弛緩回復薬投与量が推定できることがわかった。これについても、今後臨床データによる検証が必要であり、さらに検討を進める予定である。

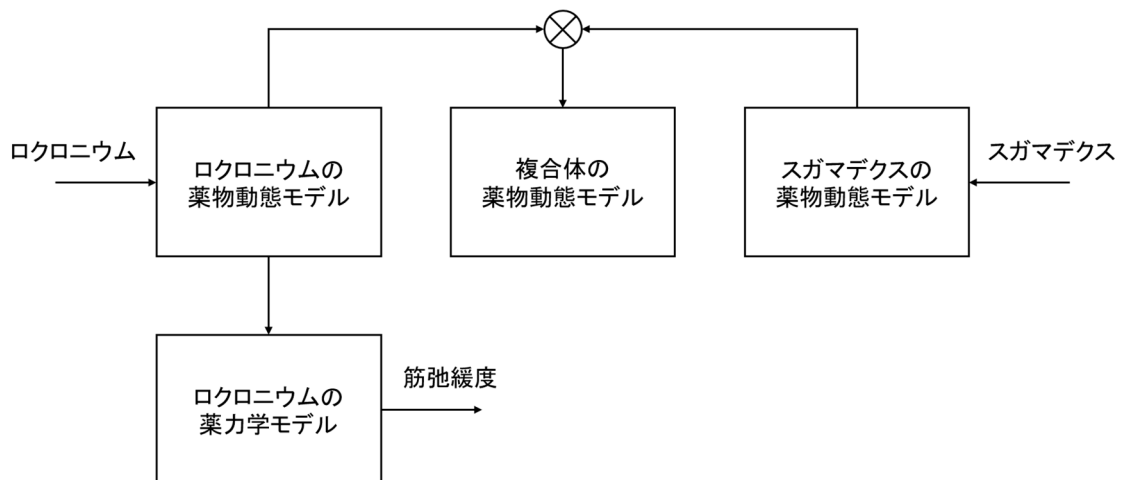


図3 筋弛緩回復薬投与時の筋弛緩状態のシミュレーションモデル

< 引用文献 >

M. Liu, J.P. Dilger: Synergy between pairs of competitive antagonists at adult human muscle acetylcholine receptors. *Anesthesia & Analgesia*. Vol. 107, No. 2, pp. 525-533, 2008.
 S. Sine, P. Taylor: Relationship between reversible antagonist occupancy and the functional capacity of the acetylcholine receptor. *Journal of Biological Chemistry*.

Vol. 256, No. 13, pp. 6692-6699, 1981.

V. Nigrovic, A. Amann: Competition between acetylcholine and a nondepolarizing muscle relaxant for binding to the postsynaptic receptors at the motor end plate: Simulation of twitch strength and neuromuscular block. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, Vol. 30, No. 1, pp. 23-51, 2003.

古谷栄光, 谷本雅英, 武田敏宏, 菅原友道, 黒田ジュリオ健司, 白神豪太郎: TOFcuff による TOFcnt と PTC に基づく筋弛緩度指標と PK モデルの検討, 第 24 回日本静脈麻酔学会, 2017.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Hoshino Hikaru, Furutani Eiko	4. 巻 18
2. 論文標題 On the relationship between inhibition and receptor occupancy by nondepolarizing neuromuscular blocking drugs	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Theoretical Biology and Medical Modelling	6. 最初と最後の頁 15
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12976-021-00147-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 HOSHINO Hikaru, FURUTANI Eiko	4. 巻 13
2. 論文標題 Simultaneous Modeling of In Vivo and In Vitro Effects of Nondepolarizing Neuromuscular Blocking Drugs	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Advanced Biomedical Engineering	6. 最初と最後の頁 163 ~ 175
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.14326/abe.13.163	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 中村建海, 星野光, 古谷栄光
2. 発表標題 薬物動態コンパートメントモデルの実験的再現に関する一検討
3. 学会等名 第66回システム制御情報学会研究発表講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 星野光, 古谷栄光
2. 発表標題 非脱分極性筋弛緩薬のシナプス前後のアセチルコリン受容体への作用を考慮した統合的薬力学モデルとそのパラメータ推定
3. 学会等名 第28回日本静脈麻酔学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hikaru Hoshino, Eiko Furutani, Tomonori Sugawara, Toshihiro Takeda, Yoshiharu Sawanobori, Gotaro Shirakami
2. 発表標題 Physiological modeling of concentration-effect relationship for nondepolarizing neuromuscular blocking drugs
3. 学会等名 42nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮口大輝, 星野光, 古谷栄光, 菅原友道, 武田敏宏, 白神豪太郎
2. 発表標題 全身麻酔における筋弛緩度の統合的なモデル化 -臨床データの個人差を考慮したパラメータ推定の一検討
3. 学会等名 第68回システム制御情報学会研究発表講演会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

統合的筋弛緩度指標と筋弛緩度制御の研究 https://www.eng.u-hyogo.ac.jp/faculty/furutani/kakenhi/kaken_20K04553.html
--

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	星野 光 (Hoshino Hikaru) (30836292)	兵庫県立大学・工学研究科・助教 (24506)	

6. 研究組織（つづき）

	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	白神 豪太郎 (Shirakami Gotaro)		

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