

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 17 日現在

機関番号：82406

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2014

課題番号：23791733

研究課題名(和文)術中覚醒を減少させるための麻酔関連薬剤の薬物動態力学研究

研究課題名(英文)Pharmacokinetics to reduce anesthetic awareness

研究代表者

増井 健一(Masui, Kenichi)

防衛医科大学校(医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究・その他部局等・講師)

研究者番号：20303430

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：プロポフォールの予測濃度を一定に保つ投与方法(臨床で広く利用されている方法)を利用する場合、投与開始後約2分間は予測濃度に比べて実測血中濃度が2倍以上高くなり、その後約30分間は逆に低くかつ徐々に減少することが明らかとなった。さらに、最大投与速度を減少させることが予測精度を向上させることも明らかとなった。この投与方法を利用して行う全身麻酔において麻酔開始時の就眠時濃度をその後の全身麻酔の参考にする術中覚醒の危険があり、その可能性は初期投与速度の減少で減らすことができると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Target-controlled infusion (TCI) maintains predicted drug concentration of a drug calculated using a pharmacokinetic model. When propofol was infused at a targeted concentration for 30 minutes using a commercial TCI device which is available in Japan, measured plasma concentration of propofol during initial 2 minutes was >2 times higher than the predicted plasma concentration, whereas the measured concentration during the following 30 minutes was lower than plasma concentration, and also decreased gradually. Anesthetic awareness may occur if one refers the predicted plasma concentration of propofol at the loss of responsiveness during the anesthetic induction for the maintenance of anesthesia. The possibility might be reduced if one decreases initial infusion rate of the propofol TCI on the pharmacokinetic model of propofol by Marsh but not Schnider.

研究分野：麻酔関連薬剤の薬物動態力学

キーワード：術中覚醒 プロポフォール 薬物動態 目的制御注入法

1. 研究開始当初の背景

全身麻酔中の術中覚醒は、心的外傷後ストレス障害(PTSD)を発症させることがあるため、可能な限り予防されるべき合併症である。術中覚醒の発症頻度を減らすには、全身麻酔薬を適切な濃度で投与する方法を知る必要がある。全身麻酔薬の効果を判定するために使われる脳波モニタリングにも限界があり、術中覚醒の頻度を十分に減少させるとは言い難い。

本研究で検討した静脈麻酔薬プロポフォールは、吸入麻酔薬に比べて術中覚醒が多いとされている。その理由の一つは、その投与や効果の判定に、実測濃度ではなく予測濃度を用いることである。ある実測濃度に対する予測濃度にはばらつきがあるため、濃度評価に予測濃度を用いる静脈麻酔薬は、実測濃度を用いる吸入麻酔薬に比べてその効果のばらつきが大きいように見える。

主任研究者の過去の研究で、プロポフォールを一定量定速で投与した場合には、投与直後短時間(麻酔導入時)の薬物動態モデルによる予測が難しいことが示されている。しかし、麻酔導入時はプロポフォールの効果を判定する好機である。麻酔導入時の濃度予測の精度が高くなれば、麻酔薬の効果の評価の精度が上がるため、術中覚醒の発生頻度を低くすることができる。

また、全身麻酔薬の効果には、硬膜外麻酔や麻薬など併用する麻酔方法や薬物が影響することがわかっている。これらの影響を知ること、術中覚醒の発生頻度の低減につながる。

2. 研究の目的

(1) 現在日本では、プロポフォールの投与に目標制御注入法(Target-controlled infusion, TCI)が広く使われている。TCIでは、予測濃度を設定した濃度に保つよう機器が適宜投与速度を自動的に調節する。薬物効果をコントロールするためには、投与速度ではなく濃度を調節することが要求されるため、TCIは理にかなった投与方法である(なお、TCIを使用しない場合のプロポフォールの投与は基本的に持続投与で行われ、その投与速度は必要に応じて手動で適宜変更されることになる。この投与方法では実測濃度がなかなか安定しない)。そこで、本研究ではTCIでプロポフォールを投与した場合の薬物動態モデルの予測精度を検討することを目的とした。

本報告書作成の2015年6月時点で日本で臨床使用可能なTCI用医療機器を使用した場合、麻酔導入時の初期プロポフォール投与速度は1200mL/hに固定されている。しかし、薬物投与速度は濃度予測に影響することが、主任研究者の過去の研究で明らかとなっている。そこで、本研究では初期プロポフォール投与速度が予測濃度に影響するかどうかを検討する。

予測濃度の計算には薬物動態モデルが使われる。本報告書作成時点では日本で臨床使用可能な薬物動態モデルはMarshモデルのみであるが、全世界的にはSchniderモデルも使用されている。そこで薬物動態モデルの予測濃度に及ぼす影響を検討することも目的とした。

(2) 研究レベルでは、手術による疼痛がない患者において硬膜外麻酔が脳波モニタリングに影響することが示されている。しかし、しかし、手術患者で実際に手術侵襲が加わった患者における検討はなされていない。そこで、後向きに検討を行った。

3. 研究の方法

(1) 防衛医科大学校倫理委員会の承認を得、UMIN Clinical Trial Registryに登録後に研究対象である予定手術患者を募集した。文書により説明後、署名による同意を得られた患者60名に協力を頂いた。

手術室入室後、標準的なモニタリングである心電図、非観血的血圧、動脈血酸素飽和度の測定を開始した。術中・術後の疼痛管理に必要な場合、硬膜外カテーテルを挿入した。観血的動脈圧測定と採血のための動脈カテーテルを挿入後、フェイスマスクで十分に酸素を投与し、プロポフォールの投与をTCIで開始した。

プロポフォールの初期投与速度は100, 300, 1200 mL/hの何れかとして、計算する薬物動態モデルはMarshモデルもしくはSchniderモデルとした。投与時の設定濃度は、プロポフォールによる低血圧を回避するため、過去の論文として発表されている年齢に応じた濃度とし、その濃度で30分間麻酔維持を行った。その間、血漿濃度の測定のため繰り返し採血を行った。

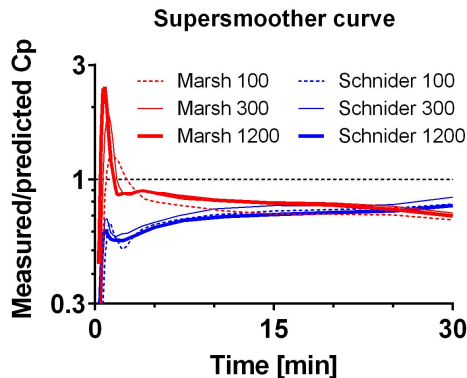
採血した血液内のプロポフォール血漿濃度は、高速液体クロマトグラフィーを用いて測定し、予測濃度と実測濃度の経時推移の関係を解析した。

(2) 防衛医科大学校倫理委員会の承認後、後向きに以下のデータを収集した: 年齢、性別、身長、体重、Body Mass Index、麻酔薬濃度、麻薬濃度、硬膜外麻酔施行の有無および脳波モニタリングによる評価値(BIS値)。麻酔薬濃度はBIS値に影響を及ぼす可能性があるが、硬膜外麻酔施行患者と未施行患者間では麻酔薬の濃度が異なるため、麻酔薬濃度により硬膜外麻酔施行・未施行患者間でマッチングを行わない、患者を選択した後のデータを解析した。16歳未満、大量出血、手術時間が30分未満もしくは15時間超、病的肥満、末梢神経ブロック施行、ミダゾラム、ケタミン、亜酸化窒素使用患者は除外した。脳波モニタリングの評価値が80もしくは65になったときの麻酔薬濃度を説明する有意な変数を多変量解析により求めた。

4. 研究成果

(1) 3.(1)の研究成果

プロポフォールを TCI で投与した場合の実測濃度 ÷ 予測濃度の経時変化は図 1 のよう



であった。

図 1 プロポフォール TCI 時の実測濃度 ÷ 予測濃度 (Measured/predicted Cp) の経時変化：線は平滑化移動曲線 (Friedman's supersmoother) を表し、初期投与速度 100, 300, 1200 mL/h はそれぞれ点線、細線、太線で、Marsh モデルにより TCI を行った場合の Marsh モデルによる予測濃度は赤線、Schnider モデルにより TCI を行った場合の Schnider モデルによる予測濃度は青線で示している。実測濃度 ÷ 予測濃度は予測精度を表し、この値が 1 (図 1 の黒点線上) であることは、予測濃度が実測濃度と同じ値になっていることを示す。

図 1 は TCI でプロポフォールを 30 分間投与した時のモデルの予測精度についての重要な知見を明らかにしている。

Marsh モデルの予測

Marsh モデルを利用してプロポフォールを TCI で投与した場合、最初の 2 分程度の実測濃度は予測濃度よりも高くなり、その傾向は初期投与速度が速いほど強かった (図 2)。

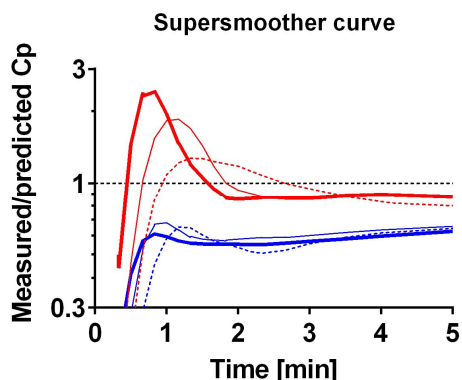


図 2 プロポフォール TCI 時の実測濃度 ÷ 予測濃度 (Measured/predicted Cp) の投与開始後 5 分間の経時変化

そのまま予測濃度を保つと、プロポフォール実測濃度は少しずつ減少する傾向にあった。

投与開始 5 分後に比べ 10% 以上減少していた。つまり、予測濃度を一定に 30 分間保ついても麻酔がだんだん浅くなってしまいう可能性がある。

Schnider モデルの予測

Schnider モデルを利用してプロポフォールを TCI で投与した場合、投与中の 30 分間実測濃度は予測濃度より常に低く、特に投与開始後 5 分間の実測濃度は予測濃度よりも 30 ~ 40% 程度低かった。そのまま予測濃度を保つと、プロポフォール実測濃度は少しずつ増加する傾向にあった。つまり、予測濃度を一定に 30 分間保つと麻酔がだんだん深くなっていく可能性がある。なお、Schnider モデルによる TCI 中の予測精度は、投与速度の影響を受けないと考えられた。

今回の知見を術中覚醒の減少にどのように役立てるか？

日本で TCI を行う際には、現状では Marsh モデルのみが臨床においては使用可能であり、初期投与速度は 1200 mL/h である。しかし、この Marsh モデルによる TCI で初期投与速度 1200 mL/h という条件では投与開始後 2 分間の濃度予測精度は極めて悪いということが明らかとなった。

過去の研究で、プロポフォールにより就眠が得られた時の予測濃度は覚醒時濃度と近いという結果が得られており、実際の臨床でも就眠時の予測濃度を参考に全身麻酔が行われる。しかし、その結果術中覚醒が起こってしまったという報告も複数ある。

Marsh モデルで 1200 mL/h の初期投与速度では、多くの患者が 2 分程度で就眠する。したがって、予測濃度よりも高い実測濃度で就眠している可能性が考えられる。そして、その後、実測濃度は予測濃度よりも低くなる。就眠時の予測濃度を役立てるためには投与方法の工夫が必要となる。

投与方法の工夫は予測精度を向上させるか？

Marsh モデルによる TCI を行うのであれば、初期投与速度を減少させることで予測精度を向上させられるが、今回の研究で明らかとなった。また、Schnider モデルを使用すれば、投与初期には濃度を過小評価してしまうが、予測精度は投与速度に影響されない可能性が示唆された。

(2) 3.(2)の研究成果

硬膜外麻酔の脳波モニタリングの評価値に対する影響：プロポフォールによる全身麻酔患者の場合

麻薬のフェンタニルとレミフェンタニルの濃度によるマッチング後、200 名の患者のデータを解析した。

BIS 値 65 および 80 となるプロポフォール濃度を求める式はそれぞれ、

$$1.63 - 0.010 \times (\text{年齢} - 60) + 0.36 \times \text{性別}$$

$$1.49 - 0.010 \times (\text{年齢} - 60) + 0.20 \times \text{性別}$$

であった(年齢:才、性別:男性=0, 女性=1)。つまり硬膜外麻酔の使用の有無は、BIS 値 65 および 80 のときのプロポフォール濃度に有意な影響を及ぼさなかった。

硬膜外麻酔の脳波モニタリングの評価値に対する影響:セボフルランによる全身麻酔患者の場合

麻薬のフェンタニルとレミフェンタニルの濃度によるマッチング後、200名の患者のデータを解析した。

BIS 値 65 および 80 となるプロポフォール濃度を求める式はそれぞれ、

$$0.84 - 0.0049 \times (\text{年齢} - 60)$$

$$0.64 - 0.0038 \times (\text{年齢} - 60)$$

であった(年齢:才)。

つまり硬膜外麻酔の使用の有無は、BIS 値 65 および 80 のときのセボフルラン濃度に有意な影響を及ぼさなかった。

今回の知見を術中覚醒の減少にどのように役立てるか?

硬膜外麻酔が BIS 値を減少させるという研究は複数ある。これらの結果は、硬膜外麻酔患者では全身麻酔薬濃度を下げて麻酔を行うのが適正である、との解釈につながる。しかし、手術侵襲を受けた患者においては、硬膜外麻酔の BIS 値に対して有意な影響を及ぼさなかった。つまり、硬膜外麻酔時に麻酔薬濃度を下げると術中覚醒の可能性を上昇させてしまう。したがって、プロポフォールもしくはセボフルランによる全身麻酔での全身麻酔薬濃度の調整は、術中覚醒を予防するという観点からは、硬膜外麻酔施行を加味せずに行うのが良いということである。

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 5 件)

増井 健一

Early Phase Pharmacokinetics

Korean Society of Anesthetic Pharmacology, 招請講演, 2012/04/21, ソウル, 韓国

増井 健一

麻酔管理に直結する PK モデルの違い

日本麻酔科学会第 60 回学術集会, シンポジウム, 2013/5/24, 札幌

小川 健作、増井 健一、三條 芳光、風間 富栄

Effect-site concentration of propofol during emergence from total

intravenous anesthesia with or without epidural anesthesia

International Society For Anesthetic Pharmacology, 2013/10/13, サンフランシスコ, アメリカ合衆国

小川 健作、増井 健一、三條 芳光、風間 富栄

Influence of epidural anaesthesia on the relationship between the effect-site concentration of sevoflurane and BIS values after the end of surgery

Euroanaesthesia 2014, 2014/6/1, ストックホルム, スウェーデン

増井 健一

TIVA 過去・現在・未来

第 21 回日本静脈麻酔学会, 2014/11/29, 高松

6. 研究組織

(1)研究代表者

増井 健一 (Masui, Kenichi)

防衛医科大学校病院・麻酔科・講師

研究者番号: 20303430