

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：14301

研究種目：奨励研究

研究期間：2023～2023

課題番号：23H05310

研究課題名 薬物動態モデルを用いたプロポフォール脳中濃度の個体間変動因子の探索

研究代表者

川田 将義 (KAWATA, Masayoshi)

京都大学・医学部附属病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 480,000円

研究成果の概要：京都大学医学部附属病院脳神経外科において、覚醒下手術を受けた患者57症例を対象とし、覚醒指示によるプロポフォール投与停止以降の最大5ポイントにおいて、ヒト血清およびヒト摘出脳検体(5-30mg)を採取し高速液体クロマトグラフィーにより測定した。また、血中105検体・脳中80検体の実測値に基づき、脳中濃度と血中濃度の比であるKp値を考慮することにより、血中及び脳中のプロポフォール濃度を良好に予測可能な新たな母集団薬物動態モデルを構築することに成功した。この成果については、2023年度に学術論文として採択された(Kawata M, Sci Rep. 14: 6326, 2024)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

麻酔薬プロポフォールの投与管理は、薬物動態モデルによる目標調節投与法に基づき行われるが、覚醒下手術において覚醒不良が問題となることがあった。本研究では、プロポフォールの目標調節投与法予測値と血中または脳中濃度の実測値との相関関係を明らかにし、覚醒不良の原因を探索した。血中及び脳中のプロポフォール濃度を良好に予測可能な新たな薬物動態モデルを構築することで、プロポフォール投与における覚醒不良の原因の一端を明らかにし、より適正な周術期の麻酔管理が可能になるという点で有用であると考えられる。

研究分野：薬学

キーワード：薬物動態モデル 脳中濃度 プロポフォール

1. 研究の目的

脳神経外科領域の覚醒下手術は、言語野近傍領域などの髄内病変切除時に、術中に患者を覚醒させて神経所見をとることにより、術後の合併症を最小限に留めることを目的とした手術である。覚醒下手術における麻酔薬は、作用時間が短く、抗けいれん作用があり、制吐作用を有するプロポフォールが用いられている。プロポフォールの鎮静効果は体内の薬物濃度に依存するため、効果を厳密に調節するために目標調節投与法 (Target controlled infusion: 以下 TCI) に基づいて麻酔管理が行われる。TCI は目標とする一定の効果を得るために薬物投与量の制御を行う注入法であり、Marsh らの報告した 3-コンパートメントモデル (Marsh B, et al. Br J Anaesth 67(1):41-8,1991) に基づき予測血中濃度が算出される。しかし実臨床では、TCI 予測値に沿った麻酔管理を行っていたとしても、しばしば覚醒不良や覚醒遅延により神経所見を十分にとることができず、覚醒下手術の問題点とされている。一方、プロポフォールの作用部位 (脳中) 濃度は、麻酔深度から算出された血中濃度と作用部位 (脳中) 濃度間の速度定数に基づいて算出されており、実測値との整合性は不明である。また、日本人において、TCI 予測値と実測値を比較検討した報告は少ない。そこで、実臨床での問題点である覚醒不良や覚醒遅延の原因がプロポフォールの予測値の算出法に起因する実測値との解離が原因ではないかと考え、本研究を着想するに至った。

本研究では、以下の二点を明らかにすることを目的とした。(1) TCI 予測値と血中または脳中濃度の実測値との相関関係、さらには実測の血中および脳中濃度と覚醒度との相関関係を明らかにし、覚醒不良の原因を探索する。(2) 実測値に基づいた母集団薬物動態モデルを構築することによって、正確な脳中濃度を予測し患者ごとのばらつきの原因を探索する。TCI には様々な血中濃度予測モデルが存在するが、いずれも血中濃度から換算された薬物動態モデルである。

2. 研究成果

京都大学医学部附属病院脳神経外科において、覚醒下手術を受けた患者 57 症例を対象とした。覚醒指示によるプロポフォール投与停止直前、停止 5 分後、15 分後、25 分後、75 分後の最大 5 ポイントにおいて、ヒト血清およびヒト抽出脳検体(5-30mg)を採取した。脳検体はホモジナイズしたうえで、血中および脳中プロポフォール濃度について、高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した。血中 106 検体・脳中 80 検体のプロポフォール濃度実測値を用いて母集団薬物動態解析ソフトウェア NONMEM により薬物動態モデルを作成した。構造モデルとして、血中濃度推移を示す 3-コンパートメントモデルに加えて、脳中薬物濃度に相当する効果コンパートメントを設定し、その移行係数 K_p の推定を行った。プロポフォール薬物動態に与える共変量として肝機能やアルブミンなどを検討したものの、有意となる因子は抽出されなかった。得られた最終モデルの母集団薬物動態パラメータは 500 回のブートストラップ解析により得られた中央値と近似しており、モデルの頑健性が示された。本研究で、世界で初めて実測の脳中プロポフォール濃度を用いて効果コンパートメントを含む薬物動態モデルの構築を行った。この成果については、2023 年度に学術論文として採択された(Kawata M, Sci Rep. 14: 6326, 2024)。これらの成果により、覚醒下手術における覚醒不良の原因の一端を解明し、より適正な周術期の麻酔管理に貢献す

ることが期待される。一方で、脳中濃度の予測については一定の個体間変動が残存していることから、抗てんかん薬との薬物相互作用、薬物動態遺伝子の発現量や遺伝子多型など、さらなる変動要因の探索が求められる。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kawata Masayoshi, Yonezawa Atsushi, Mineharu Yohei, Itoharo Kotaro, Mizota Toshiyuki, Matsui Yoshihiro, Kikuchi Takayuki, Yamao Yukihiro, Hattori Etsuko Yamamoto, Hamada Miho, Hira Daiki, Furukawa Keiko, Miyamoto Susumu, Terada Tomohiro, Matsubara Kazuo, Arakawa Yoshiki	4. 巻 14
2. 論文標題 Development of extended pharmacokinetic models for propofol based on measured blood and brain concentrations	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6326
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-024-56863-z	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2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 川田将義、米澤 淳、峰晴陽平、糸原光太郎、溝田敏幸、菊池隆幸、山尾幸広、山本悦子、古川恵子、寺田智祐、荒川芳輝
2. 発表標題 プロポフォールの血中・脳中実測値に基づく薬物動態モデルの再構築
3. 学会等名 第21回日本AwakeSurgery学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 川田将義、米澤 淳、峰晴陽平、糸原光太郎、溝田敏幸、山尾幸広、山本悦子、古川恵子、荒川芳輝、寺田智祐
2. 発表標題 プロポフォールの血中・脳中実測濃度に基づく薬物動態モデルの再構築
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2023
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
----	--------