

全身麻酔中のレミフェンタニルがプロポフォールesT EC(estimated target-effect-site concentration)に及ぼす影響

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2016-11-25 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 畔柳, 綾 メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.20780/00023889

主論文

全身麻酔中のレミフェンタニルが プロポフォール esTEC (estimated target-effect-site concentration) に及ぼす影響

畔柳 綾 長田 理 松永 明 寺師 竹郎 上村 裕一

麻 酔
第 64 卷 2 号 別 刷
克誠堂出版株式会社

原 著

全身麻酔中のレミフェンタニルが プロポフォール esTEC (estimated target-effect-site concentration) に及ぼす影響

畔柳 綾* 長田 理** 松永 明*** 寺師 竹郎*** 上村 裕一***

キーワード esTEC, BIS, プロポフォール効果部位濃度, レミフェンタニル効果部位濃度, 相互作用

要 旨

全身麻酔の導入前から BIS で表現される鎮静レベルとプロポフォール効果部位濃度 (ESCP) の組データを収集し、得られた回帰関数を求めることで、各時刻で希望する BIS 値を得るのに必要な ESC (esTEC) が算出される。予定手術患者 14 名において、全静脈麻酔で管理した場合のレミフェンタニル効果部位濃度 (ESCr) および esTEC の相互作用を検討した。esTEC の分布には個人差が認められたが、ESCr が上昇すると esTEC は低下し、esTEC の分布幅が減少した。ESCr が $10 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 以上で esTEC の分布幅が一定となり、ESCr と esTEC に相互作用が認められた。

る情報から目標とする BIS 値を得るために当該個体で必要なプロポフォール効果部位濃度 (estimated target-effect-site concentration: esTEC) を推定するアルゴリズムを開発した³⁾。この esTEC を利用すれば、個体内および個体間変動に対応した麻酔管理が可能となる。

本研究の目的は、鎮痛薬レミフェンタニルの体内濃度が同一鎮静レベルを維持するプロポフォール必要濃度 (esTEC) に及ぼす影響 (相互作用) を検討するとともに、相互作用を活用して安定した全身麻酔を容易に、かつ確実に得る方法を検討することである。

1. 対象と方法

本研究は鹿児島大学病院倫理委員会の承認 (番号: 23-112) を受け、事前に患者から文書で同意を得た。胸部外科手術, 消化器外科手術, 泌尿器外科手術が予定された患者 14 名を対象とした。妊娠している可能性のある患者, 高度肥満 (body mass index $> 30 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$), 試験担当医師が被験者として不適当と判断した患者は除外した。

1) 麻酔方法

前投薬は行わなかった。手術室入室後, 心電図, 非観血的血圧計, パルスオキシメータ, BIS クワトロセンサ[®] (ゴヴィディエンジャパン, 東京) を装着し, BIS 値は BIS モニター (AE-900 P, 日本光電, 東京) を用いて計測した。手術前に硬膜外カテーテルを挿入した症例では, 硬膜外腔への局所麻酔薬投与はカテーテル留置時の試験的投与の 1% メピバカイン 3 ml のみとした。プロポフォー

target-controlled infusion (TCI) の開発により, 一部の静脈麻酔薬は血中濃度・効果部位濃度を指標として投与することが可能になった¹⁾。しかしながら, TCI 自体は体重などの基本情報と投与履歴から投与速度を算出するだけであり, 侵襲に応じて変化する個体内変動や個体差には対応していない²⁾。このため臨床現場では, 麻酔科医が鎮静状態を表す bispectral index (BIS) などを評価して目標とするプロポフォール効果部位濃度 (ESCP) を調節しているのが実情である。このような調節を合理的に実現することを目的に, われわれは BIS センサーと TCI ポンプから取り込まれ

* 東京女子医科大学麻酔科学教室

** がん研究会有明病院麻酔科

*** 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科先進治療科学専攻生
体機能制御学講座侵襲制御学 (麻酔・蘇生学教室)

2014 年 5 月 13 日受領: 2014 年 6 月 18 日掲載決定

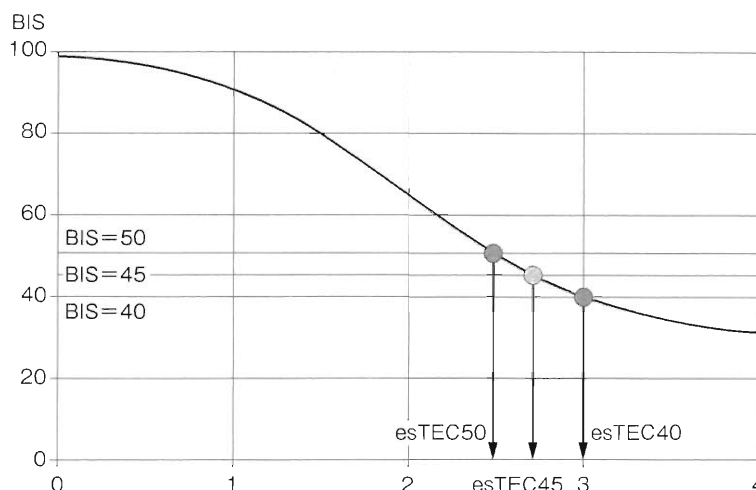


図 1 プロポフォール効果部位濃度を用いた esTEC の推定方法

ル、レミフェンタニルを用いた全静脈麻酔管理とし、プロポフォール投与にはテルフージョン® TCI ポンプ (TE-371TCI, テルモ, 東京) を使用し、レミフェンタニルはテルフージョン® シリンジポンプ (TE-352, テルモ, 東京) を用いた。マスクより酸素 $6\text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ を投与して酸素化を行ったのち、レミフェンタニル $0.3\text{--}0.5\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ により投与を開始し、1 分後にアトロピン 0.5 mg を静注してからプロポフォール (TCI) 目標血中濃度 $4\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ の投与を開始した。呼名反応が消失し BIS 値が 60 未満になったことを確認したのちロクロニウム $0.6\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ を投与し、筋弛緩を得てから気管挿管した。麻酔導入後、レミフェンタニル持続投与速度は循環動態、手術侵襲に応じて担当麻酔科医が適宜調節した。プロポフォール (TCI) 目標濃度は BIS 値が 45 前後となるように担当麻酔科医が適宜設定を変更した。術中にレミフェンタニル以外の鎮痛薬を使用した時点、または術中に硬膜外腔へ鎮痛薬を投与した時点で解析終了とした。ロクロニウム、および循環作動薬は担当麻酔科医の判断で適宜使用した。

2) esTEC の定義

BIS 値とプロポフォール濃度が S 字状曲線を描くことから (図 1), S 字状曲線としてロジスティック関数を利用して目標とする ESCp を推定する回帰関数をリアルタイムに算出した³⁾。全身

麻酔の導入前から BIS で表現される鎮静レベルとプロポフォール効果部位濃度の組データ (BIS, ESCp) を 6 秒間隔で収集し、得られた回帰関数を用いて指定鎮静レベルに必要なと想定される効果部位濃度をプロポフォール esTEC として算出した³⁾ (図 2)。本研究では、日本光電社製部門システム GAIA 上で動作する esTEC 算出プログラムを開発して利用した。

なお、目標とする BIS 値が 45 として求められる esTEC を esTEC₄₅ と表記することとした。

3) 解析方法

レミフェンタニルの鎮痛効果とプロポフォール esTEC の関係を解析するために、手術開始直後から手術終了までを解析対象期間と設定し、レミフェンタニルのみの鎮痛効果を評価するために手術中に他の鎮痛薬を使用した時点以降を解析対象期間から除外した。日本光電社製麻酔部門システム GAIA 上で、Minto らの定数を用いた薬物動態シミュレーションによりレミフェンタニル効果部位濃度 (ESCr) を算出した。前述のアルゴリズムに従って esTEC₄₅ を計算し、TCI ポンプから得られた ESCp とともに記録した。プロポフォールの濃度変更が $0.5\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 以上、かつ同一濃度で 10 分以上維持した時点 esTEC の解析に用いた。電気メスや筋電図などのノイズによる誤認識を排除するため、SQI < 95 および EMG > 30 となっている

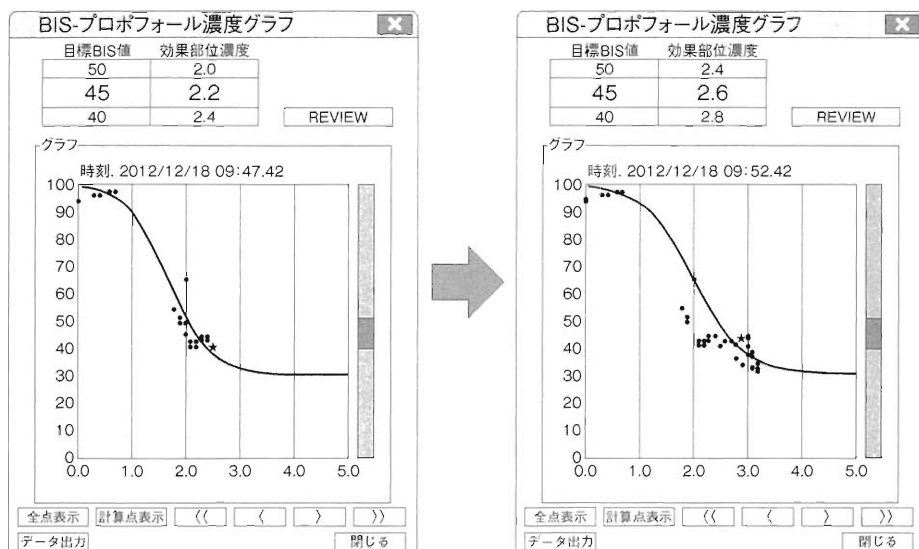


図 2 esTEC の算出方法

麻酔部門システムに搭載されたソフトウェアを用いて回帰曲線をリアルタイムに推定し、esTECを算出した。本システムでは、esTEC₄₀、esTEC₄₅、esTEC₅₀が同時に算出される。

左：プロポフォール投与開始 3 分後、右：プロポフォール投与開始 9 分後

表 患者背景 (n=14)

症例	胸部外科	8 症例
	消化器外科	5 症例
	泌尿器外科	1 症例
年齢 (歳)		60±13
身長 (cm)		166±9
体重 (kg)		65±10.5
麻酔時間 (分)		375±90
手術時間 (分)		256±84
男：女		11：3
ASA 術前全身状態分類 (I/II)		1/13

データは解析から除外した。レミフェンタニルは投与速度が $1.0 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 以上で維持されていたものを除外とした。ESCr が esTEC₄₅ と完全に一致するのは難しいため、実際の ESCr が esTEC₄₅ の 90% より大きく 110% より小さい場合を esTEC₄₅ 範囲内に調節されていると定義した。

2. 結 果

患者背景を表に示す。

解析内容を説明するために、本研究における 1 症例を提示する。解析対象期間の BIS 値は図 3 の

ように分布し、中央値が 48 であった。また、本症例におけるレミフェンタニルとプロポフォール esTEC₄₅ の関係を図 4 に示す。ESCr が上昇すると、BIS 45 を維持するのに必要なプロポフォール esTEC が減少した。この関係は双曲線による回帰がよく適合し、 $y=4.79/x+1.60$ ($R=0.38$, $P=0.0004$) であった。

同様の解析をすべてに実施し、14 症例それぞれの ESCr の各ポイントでの平均プロポフォール esTEC を算出し、双曲線を用いて両者に適合する回帰曲線を求めた。個体内や症例個体間によって esTEC の分布にばらつきを認めた (図 5)。ESCr と esTEC の関係はある一定の領域に存在していたため、この上限・下限を双曲線として求めた (図 6)。ESCr が上昇すると esTEC は低下し、esTEC の分布幅が減少した。ESCr が $10 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 以上で esTEC の分布幅が一定となった。以上から、ESCr とプロポフォール esTEC に相互作用が存在することが確認された。

3. 考 察

今回解析を行った 14 症例の esTEC₄₅ の分布状況

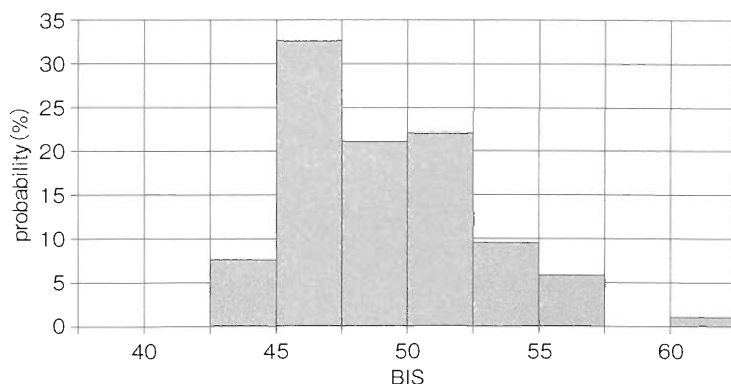
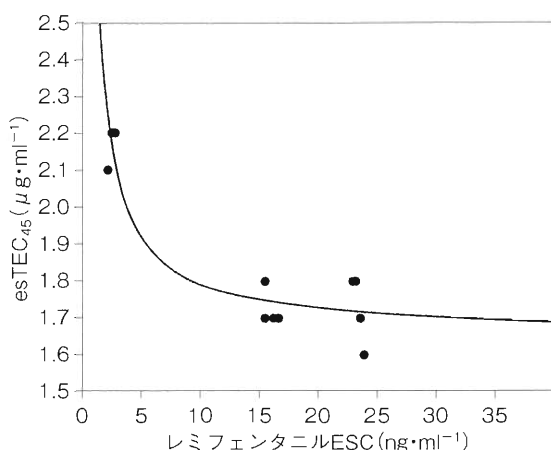


図 3 BIS 値の分布状況 (1 症例)

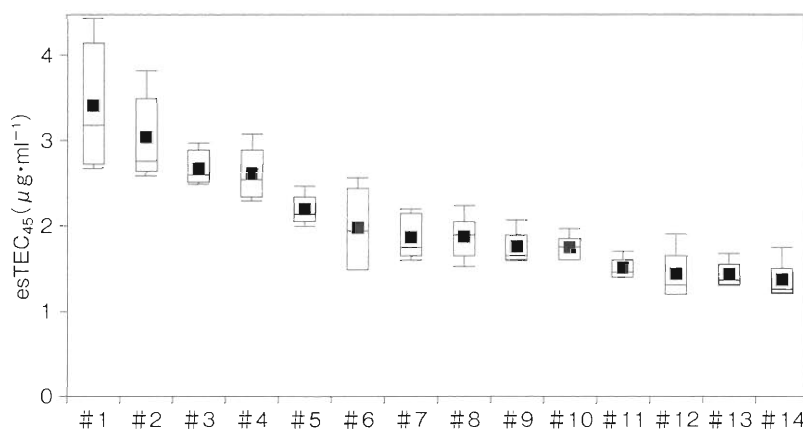
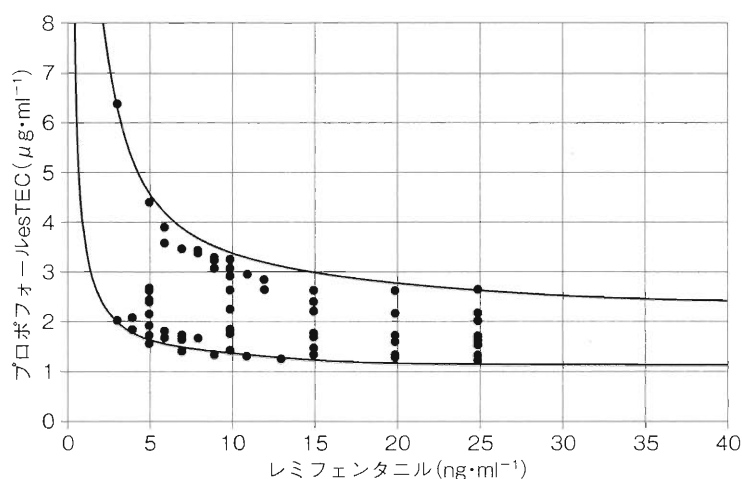
図 4 1 症例におけるレミフェンタニルと esTEC₄₅ の関係

から、esTEC には個人差の存在が確認された。esTEC は ESCp と BIS 値の関係を表す個体ごとの S 状曲線から割り出した値であるが、BIS 値は患者の脳波信号を連続的に処理し、複雑な計算処理により得られる数値である。脳波センサーを全身麻酔中に使用する場合、電気メスだけでなく温風患者加温器が脳波や BIS 値に影響を与えることがある。そのため、プロポフォール esTEC の分布幅が大きい症例では、これらのノイズが影響していた可能性が考えられる。また、レミフェンタニル効果部位濃度が増加するにつれてプロポフォール esTEC は減少するだけでなく、下に凸の形で相互作用が存在することが確認された。一方で、ESCr を増加させても、BIS₄₅ を維持するための ESCp は

1.2 $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 程度でほぼ一定となった。これはレミフェンタニルが十分投与された状況では鎮静に必要なプロポフォール必要濃度は減少するものの、レミフェンタニルの投与速度にかかわらず ESCp は最低でも 1.2 $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ を必要としていたと解釈すべきである。また、ESCr が 10 $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 以上で、esTEC の分布幅が一定となっていたことが本研究で確認された。このことより、レミフェンタニル効果部位濃度が 10 $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 以上になっても esTEC のばらつきは減少しないため、安定した esTEC を得るうえで、これ以上に ESCr を増加させる必要は低いと考えられた。

本研究の結果を臨床現場に適用すると、ESCp と ESCr とともに上限の曲線より上に存在する濃度の組み合わせで管理すれば、過鎮静・過鎮痛の可能性はあるものの、ほぼすべての患者で術中覚醒を避けつつ安全確実な麻酔管理が実現できると考えられる。一方、下限より下の領域に濃度の組み合わせが存在するような麻酔管理では、鎮痛または鎮静が不十分である危険性が増大する。個人差に応じて上限と下限の範囲内の組み合わせで適宜速度調節するならば、一律の濃度で管理するよりも適切に麻酔が実現できることから、麻酔科医は上限と下限の範囲内を想定して麻酔管理を行っているものと推察される。

薬物濃度の予測に用いられる薬物動態パラメータは母集団分析から得られたものであるため、個体間の変動があるだけでなく、個体内変動が存在する。測定した薬物効果を自動薬物投与装置に直

図 5 14 症例における esTEC₄₅の分布状況図 6 14 症例におけるレミフェンタニルと esTEC₄₅の関係

接フィードバックする閉鎖系 (closed-loop) による麻酔管理^{4)~10)}では、薬物動態や薬力学における個体間・個体内変動に応じた投与が可能であり、その結果として血行動態の安定性向上や術中覚醒の予防などの利点がある¹¹⁾。指定した BIS 値を維持するようプロポフォール投与を自動調節する既存のシステム¹²⁾¹³⁾では、手術中に利用できるオピオイドがフェンタニルであり術後回復の必要からフェンタニルが低濃度となるよう投与されていたことから、鎮痛薬の影響を無視してプロポフォール投与調節を制御していた。ESCr が 10 ng · ml⁻¹以上になると esTEC の個体差が減少するため、esTEC を活用した麻酔管理には ESCr 10

ng · ml⁻¹以上を維持することで、さらに安定した管理が可能となると考えられた。

BIS 値と ESCp から求められるプロポフォール esTEC と ESCr には相互作用が存在し、ESCr が 10 ng · ml⁻¹以上で esTEC およびその分布幅の減少が顕打ちとなった。

稿を終えるにあたり、論文作成に多くの助言をくださった東京女子医科大学麻酔科学教室尾崎眞先生に深謝申し上げます。

利益相反なし。

本論文の要旨は、日本麻酔科学会第 60 回学術集会 (2013 年、札幌市) で発表した。

引用文献

- 1) Crankshaw DP, Morgan DJ, Beemer GH, Karasawa F. Preprogrammed infusion of alfentanil to constant arterial plasma concentration. *Anesth Analg* 1993 ; 76 : 556-61.
- 2) Hill HF, Saeger L, Bjurstrom R, Donaldson CR, Jacobson R. Steady-state infusion of opioids in human volunteers. I. Pharmacokinetic tailoring. *Pain* 1990 ; 43 : 57-67.
- 3) 長田 理, 畔柳 綾, 尾崎 眞. 目標 BIS 値が得られるプロポフォール効果部位濃度 esTEC の開発. 太田吉夫ほか編. 麻酔・集中治療テクノロジー 2012. 京都: 日本麻酔・集中テクノロジー学会 (京都府立医科大学麻酔科学教室内); 2012. p.89-93.
- 4) Meline LJ, Westenskow DK, Pace NL, Bodily MN. Computer-controlled regulation of sodium nitroprusside infusion. *Anesth Analg* 1985 ; 64 : 38-42.
- 5) Grosmaire EK. Computer-controlled sodium nitroprusside infusions in patients after cardiac surgery. *Heart Lung* 1992 ; 21 : 214-6.
- 6) Schwilden H, Schuttler J, Stockel H. Closed-loop feedback control of methohexital anesthesia by quantitative EEG analysis in humans. *Anesthesiology* 1987 ; 67 : 341-7.
- 7) Schwilden H, Stoeckel H. Effective therapeutic infusions produced by closed-loop feedback control of methohexital administration during total intravenous anesthesia with fentanyl. *Anesthesiology* 1990 ; 73 : 225-9.
- 8) Schwilden H, Stoeckel H, Schutter J. Closed-loop feedback control of propofol anesthesia by quantitative EEG analysis in humans. *Br J Anaesth* 1989 ; 62 : 290-6.
- 9) Struys M, Smet TD, Greenwald S, Absalom AR, Binge S, Mortier EP. Performance evaluation of two published closed-loop control systems using bispectral index monitoring. *Anesthesiology* 2004 ; 100 : 640-7.
- 10) Locher S, Stadler KS, Boehlen T, Bouillon T, Leibundgut D, Schumacher PM, et al. A new closed-loop control system for isoflurane using bispectral index outperforms manual control. *Anesthesiology* 2004 ; 101 : 591-602.
- 11) Absalom AR, Sutcliffe N, Kenny GN. Closed-loop control of anesthesia using bispectral index : performance assessment in patients undergoing major orthopedic surgery under combined general and regional anesthesia. *Anesthesiology* 2002 ; 96 : 67-73.
- 12) Nagata O. A computer-assisted system for total intravenous anesthesia (CAS-TIVA) : man-machine interface and clinical practice. State-of-the-art technology in anesthesia and intensive care. No. 1168. Amsterdam, Netherlands : Elsevier Science BV ; 1998. p.155-62.
- 13) 山縣克之, 長田 理, 岩切裕子, 尾崎 眞. BIS によるプロポフォール投与制御システムはどこまで実用的か? —生体腎移植患者の麻酔管理症例の検討—. 太田吉夫ほか編. 麻酔・集中治療とテクノロジー 2002. 東京: 克誠堂出版; 2002. p.19-24.

ABSTRACT

The Effect of Remifentanyl on the Estimated Target Effect-site Concentration (esTEC) of Propofol during Total Intravenous Anesthesia

Aya KUROYANAGI, Osamu NAGATA *,
Akira MATSUNAGA **, Takero TERASHI **,
Yuichi KANMURA **

Department of Anesthesiology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo 162-8666

**Department of Anesthesiology, Cancer Institute Hospital, Tokyo 135-8550*

***Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima University, Kagoshima 890-8520*

Background : Using an algorithm by which the effect-site concentration of propofol (esTEC) necessary for BIS level set from information input from BIS monitor and TCI pump is estimated, the effect of remifentanyl on esTEC was investigated.

Methods : In 14 abdominal/thoracic surgical patients managed under total intravenous anesthesia with propofol and remifentanyl, the distribution of relation between the effect-site concentration of remifentanyl and remifentanyl esTEC was analyzed in a retrospective manner.

Results : While the propofol esTEC decreased in accordance with the increase of the effect-site concentration of remifentanyl, the effect-site concentration of propofol esTEC₄₅ for maintaining BIS 45 became within a certain range and with less dispersion when the

concentration of remifentanyl exceeded $10 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$.

Conclusions : A mutual interaction was observed between propofol esTEC and remifentanyl. For anesthetic management with less variation in BIS levels, it was considered that $10 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ or higher of the effect-site concentration of remifentanyl would be necessary.

key words : esTEC, BIS, propofol, effect-site concentration, remifentanyl effect-site concentration, interaction
