



## Pharmacokinetic Simulation for Predicting Volatile Anesthetic Sevoflurane Partial Pressure in the Brain

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 中村, 正人 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/1044">http://hdl.handle.net/10271/1044</a>

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 191号	学位授与年月日	平成 7年 3月27日
氏 名	中 村 正 人		
論文題目	Pharmacokinetic Simulation for Predicting Volatile Anesthetic Sevoflurane Partial Pressure in the Brain (揮発性吸入麻酔薬セボフルレン脳内分圧予測のための薬物動態学的シミュレーションの検討)		

博士(医学) 中 村 正 人

## 論文題目

Pharmacokinetic Simulation for Predicting Volatile Anesthetic Sevoflurane Partial Pressure in the Brain

(揮発性吸入麻酔薬セボフルレン脳内分圧予測のための薬物動態学的シミュレーションの検討)

## 論文の内容の要旨

〈はじめに〉揮発性吸入麻酔薬の脳内分圧の指標として現在臨床において呼気終末濃度が一般に用いられている。しかし全身麻酔の導入・覚醒時やその他麻酔薬の吸入濃度の急変期にはこの呼気終末濃度は脳内分圧と大きく異なることが考えられる。そこで我々は薬物動態学的シミュレーションによる脳内吸入麻酔薬分圧予測システムを開発し、臨床例においてその妥当性を検討した。

〈方法〉本シミュレーションは肺泡、動脈血、多血流臓器(脳を含む)、筋、脂肪、静脈血の6コンパートメントの構造の基本とし、各容積・血流量・麻酔薬の溶解度などのパラメーターを用いて各コンパートメントの麻酔薬移行速度と麻酔薬分圧を導出した。脳内麻酔薬分圧は多血流臓器の分圧で代表されるものとした。

臨床11例を対象として、揮発性吸入麻酔薬セボフルレンを気化器濃度3%一定にて25分間投与した。経時的に吸気(PIS)、呼気終末(PETS)、動脈血(PaS)、内頸静脈血(PjS)中の各分圧を測定し、脳内分圧予測値(PBSsim)の計算を行った。測定はPIS、PETSを質量分析計で、PaS、PjSをガスクロマトグラフで行った。分圧の値は全て760 mmHgを100%として、一気圧における平衡する気体濃度に換算した。PBSsimの信頼性の検討はPjSを脳内分圧の指標として行った。各検体の採取は吸入開始前、吸入開始後1分、2分、4分、9分、16分、25分の時点で行った。

〈結果〉各分圧の上昇速度の大きさはPIS、PETS、PaS、PBSsim、PjSの順であった(降順)。吸入開始4分後以降PBSsimとPjSの差は有意ではなかった。一方PETSに関しては、全ての採決時点においてPjSより有意に大きかった( $p < 0.05$ )。吸入開始4分後以降において、PBSsimとPjSの差より有意に小さかった( $p < 0.05$ )。

〈考察〉本研究の手法によるPjSを脳内分圧を指標とする場合に考慮すべき事項は、1. 内頸静脈血検体への脳以外からの血液の混入、2. PETSとPaSの較差、3. 脳組織のセボフルレンに対する時間反応曲線、の三点である。内頸静脈血検体への脳以外からの血液の混入については、本研究の採血位置が頭蓋底から10cm近位でありその可能性は否定できないが、混入の割合は僅かと考えられる。この混入はPjSを過小評価、後述するPjS/PaS比の63%応答時間を過大評価させる。PETSとPaSの較差は吸入麻酔薬の薬力学的シミュレーションにおいては考慮すべき因子であるが、本研究では有意ではなかった。脳組織のセボフルレンに対する時間反応曲線は、本研究のPjS/PaS比に似た曲線をとると考えられる。本研究におけるPjS/PaS比の63%応答時間は $7.85 \pm 1.92$ 分で、これは他の報告にある脳へのセボフルレンの溶解度および脳の容積と血流量の値から推定される脳組織の時定数より大きかった。これを本シミュレーションモデルに反映させれば、PBSsimの上昇速度は小さくなり、PBSsimはさらにPjSに近づくことになる。

〈結論〉本シミュレーションによる脳内セボフルレン分圧予測値PBSsimは、現在脳内分圧の臨床指標として用いられている呼気終末セボフルレン分圧PETSよりも、特に麻酔薬の吸入濃度の急変期には内頸静脈血血中分圧PjSを反映し、その有用性は明らかである。PBSsimは即時計算され手術室内の

画面に表示され、その簡易性、即時性のため術中麻酔モニターとしての価値が期待される。

## 論文審査の結果の要旨

一般に麻酔の臨床においては、脳における揮発性吸入麻酔薬の分圧を知るために、呼気終末濃度を指標として用いている。しかし、両者は常に一致しているわけではない。例えば、麻酔の導入期や、吸入麻酔薬の濃度が急に変わった時などは一致しない。この差をできるだけなくし、脳内の麻酔薬の分圧を正しく推定する目的でシミュレーションを行った。さらにこのモデルの正確さを評価するために、電子計算機で得られた予測値と、脳内の分圧としての内頸静脈血内の分圧を比較検討した。麻酔薬としてはセボフルレンを用いた。さらに内頸静脈の各種の測定値に影響を与える要因について検討した。

実験方法：シミュレーションのモデルには6このコンパートメントを使った。つまり、肺胞、動脈血、血管に富む臓器のグループ、筋肉、脂肪、静脈血である。これらの各要素について、セボフルレンの分圧、麻酔薬の移行速度を適宜見積もる事により、セボフルレンの脳内分圧の時間経過を計算した。電算機に入力する吸気分圧には質量分析計で測定した呼吸ガス分析の値を用い、動脈血、内頸静脈血の分圧はガスクロマトグラフでの測定値を用いた。被験者は、男性6名、女性5名、計11名、平均年齢は55.5歳である。

実験結果：①セボフルレン分圧の上昇速度の大きさは吸気、呼気終末、動脈血、シミュレーションによる脳予測値、内頸静脈血の順であった（降順）。本シミュレーションによる脳内麻酔薬の分圧予測値は、現在臨床指標として用いられている呼気終末分圧よりも内頸静脈血での分圧をよく反映していることが明らかになった。

②肺内シャントの指標である肺胞気・動脈血酸素分圧較差が、静脈血中のセボフルレン分圧の上昇速度と逆相関した。この結果を考慮することにより、本シミュレーションの適合性をさらに高め得る可能性がある。

③脳組織のセボフルレンに対する時間反応曲線に相当するものとして、本研究では動脈血に対する内頸静脈血中セボフルレン分圧の比をとった。その63%応答時間は $7.85 \pm 1.92$ 分であった。この値は他の報告での脳へのセボフルレン溶解度および脳の容積と血流量の値から推定される脳組織の時定数より大きい。これを本シミュレーションモデルに導入すれば、脳内セボフルレン分圧予測値の上昇速度は小さくなり、さらに内頸静脈血中セボフルレン分圧の実測値に近づくことになる。

以上のように、本論文は脳内の麻酔薬分圧を電子計算機で予測するシミュレーションを行ったものである。このモデルにより理論的に予測された結果は、呼気終末分圧を用いた通常の方法に比べて精度の高いものであった。従って本研究は、麻酔の導入期や麻酔ガス濃度が変化する場合などには特に意義があると評価できる。

本論文の内容について以下のような試問を行った。

1. 脳での分圧と多血流臓器での分圧は実際に近いと考えてよいか
2. シミュレーションのパラメータの正確度はどうか
3. 肺胞気・動脈血較差 ( $AaDO_2$ ) の値は確立しているのか
4. 気化器の性能と精度について
5. 内頸静脈血の分圧と麻酔効果との関連はどうか
6. 脳以外の臓器、例えば腎臓の静脈についても同様に考えてもよいか
7. 臨床的に頸静脈で揮発性麻酔薬の分圧を測る必要性について

8. 内頸静脈血の分圧と呼気終末分圧との関係は、時間経過によってどのように変るか
9. シミュレーションにおいて椎骨動脈の関与はどうか
10. 脳の部位差について考慮をする必要はないか
11. 脳浮腫の場合にはシミュレーションはどうなるのか
12. 今後シミュレーションを改良すべき点について

以上の質問に対する申請者の解答はおおむね適切であり、研究内容も博士（医学）の学位授与にふさわしいものと判断され、全委員の賛成によって審査を終了した。

論文審査担当者 主査 教授 森 田 之 大

副査 副学長 原 田 幸 雄      副査 教授 中 島 光 好

副査 教授 南 方      陽      副査 助教授 龍      浩 志