

薬物動態学的マルチコンパートメントモデルによる シミュレーションと臨床麻酔

増井 健一*・風間 富栄*

ABSTRACT Multi compartment model is one of pharmacokinetic models. The model is widely used for calculating predicted blood concentration of intravenous anesthetics in clinical practice. The model provides anesthesiologists not only to see the time course of drug concentration but also one technique for continuous drug infusion, target-controlled infusion (TCI). When an intravenous drug is infused to patient constantly, the concentration of the drug will increase gradually. Effect of drug is determined by the drug concentration and its sensitivity to patient. TCI for intravenous drugs can maintain predicted blood concentration to be constant. Today, Diprifusor®, that is infusion pump for TCI, is used for clinical anesthesia.

1. はじめに

麻酔科医が手術室で手術をうける患者に対し行う麻酔として代表的なもののひとつに全身麻酔がある。全身麻酔を行う際には、患者の不要なストレスをなるべく抑え、また安全な手術のために、患者の意識を取り(鎮静)、患者から痛みを除くこと(鎮痛)を行う。鎮静、鎮痛のためには薬剤を体内に投与する。その具体的な手段としては、吸入麻酔薬を酸素などと一緒に肺から血管内へ吸入させる方法や、点滴から直接血管内に静脈麻酔薬を投与する方法がある。薬剤が血管内に入ると、薬剤はその効果を発揮する部位(効果部位：例えば、眠らせる効果を持つ鎮静薬であれば脳)に到達しその効果を発揮する。薬剤の効果は薬剤濃度(あるいは薬物動態)と、薬剤を投与された患者の薬剤に対する感受性(あるいは薬力)で決まる。したがって、薬剤を適切に投与するためには、薬剤濃度と効果の関係を把握する必要がある。そのためには、可能であれば薬剤濃度をモニタリングし、薬剤の効果を何らかの手段で判定することとなる。

全身麻酔薬のうち、吸入麻酔薬は吸気および呼気濃度を連続的に測定できるため、血液内の吸入麻酔ガス濃度測定の代わりとすることができる。静脈麻酔薬も薬剤によっては、呼気モニタリングの可能性を持って

いることが最近わかってきている¹⁾。しかし、臨床においてリアルタイムに静脈麻酔薬の薬剤濃度をモニタできる機器は今のところ存在しない。そこで、静脈麻酔薬を全身麻酔に使用する際には、薬物動態学的モデルに基づいたシミュレーションや、モデルに基づいて計算上の濃度(予測濃度)を一定に保つように投与する方法であるtarget-controlled infusion(TCI)が、臨床麻酔では一般的になっている。

本稿では、薬物動態シミュレーションの背景になっている薬物動態モデル、モデルによるシミュレーションとモデルに基づいた投与制御の手段について解説し、さらに臨床麻酔で実際にどのようにシミュレーションが活躍しているかを紹介する。

2. 薬物動態モデル

薬物動態モデルは複数存在するが、代表的なものにコンパートメントモデルと生理学的モデルがある。ここでは、両者を簡単に紹介する。

2.1 コンパートメントモデル

コンパートメントモデルとは、薬剤の血中濃度をうまく予測するために、体をいくつかの箱(コンパートメント)に見立てたモデルである。もっともシンプルな1コンパートメントモデルを図1に示す。このモデルでは、コンパートメントを1つ(セントラルコンパートメント)としており、モデルは以下の式で表される。

$$dQ/dt = R - k_{10}Q \quad (1)$$

Simulation and Clinical Anesthesia with Pharmacokinetic Multi Compartment Model. By Kenichi Masui and Tomiei Kazama (Dept. of Anesthesiology, National Defense Medical College).

*防衛医科大学校麻酔学講座

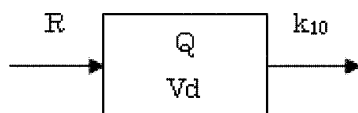


図1 1コンパートメントモデル

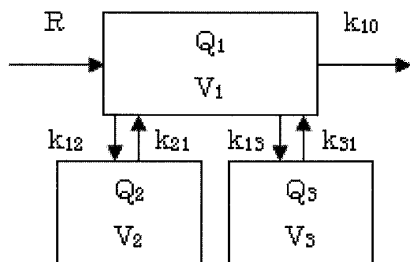


図2 3コンパートメントモデル

ここで、 Q はセントラルコンパートメントの薬剤量 (mg), t は時間 (min), R は投与速度 (mg/min), k_{10} は消失速度定数 (/min) である。血中濃度は、モデルではセントラルコンパートメントの濃度として表される。コンパートメントの容積は V_d (ml) (分布容積: distribution volume) であるので、モデルから計算される薬剤濃度は、 Q/V_d となる。なお、 k_{10} は薬剤の半減期 ($t_{1/2}$) を用いて次の式により計算できる。

$$k_{10} = \ln 2 / t_{1/2} \quad (2)$$

V_d は、実際に薬物を投与した場合の薬剤実測濃度曲線と k_{10} から求めることができる²⁾。単位は理解のために付記したが、必要に応じて別の単位を適宜利用する。

2.2 マルチコンパートメントモデル

薬剤濃度がすべて1コンパートメントモデルで表せればシンプルでよいが、実際にはそうではない。急速静脈内投与した薬剤濃度を経時的にプロットしてみると、その半減期が2相性や3相性になることも少なくない。そこで、この多相性の濃度変化をシミュレーションできるように1コンパートメントモデルを拡張し、コンパートメントを2つにしたものを2コンパートメントモデル、3つにしたものを3コンパートメントモデルという。これらを総称し、マルチコンパートメントモデルと呼ぶ。

3コンパートメントモデルを図2に示す。血中濃度は Q_1/V_1 であり、 Q_i, V_i はそれぞれセントラルコンパートメントの薬剤量と分布容積である。モデルを表す微分方程式は以下になる。

$$\begin{cases} dQ_1/dt = R - (k_{10} + k_{12} + k_{13})Q_1 + k_{21}Q_2 + k_{31}Q_3 \\ dQ_2/dt = k_{12}Q_1 - k_{21}Q_2 \\ dQ_3/dt = k_{13}Q_1 - k_{31}Q_3 \end{cases} \quad (3)$$

ここで Q は各コンパートメント内の薬剤量, t は時間, R は投与速度, k_{10} は消失速度定数, k_{10} 以外の k は平衡速度定数である。3コンパートメントモデルにおいても、血中濃度 (Q_1/V_1) はセントラルコンパートメント (分布容積 V_1) の濃度として表される。

2.3 効果部位コンパートメント

薬剤が効果を発揮する場所は、血液内とは限らない。したがって、血液内の薬剤濃度だけを予測できても、薬剤濃度と効果の関係をすることはできない。そこで、薬剤の効果が発揮される体内の部位を効果部位コンパートメントとし、その濃度である効果部位濃度を実際の臨床麻酔で利用している。

効果部位コンパートメントの分布容積は非常に小さく ($V_1/10000$) 仮定され、平衡速度定数 k_{e0} ($= \ln 2 / [\text{平衡半減期}]$) によってセントラルコンパートメントと平衡に達する速度を規定される。なお、効果部位と血液内の薬剤濃度は、平衡状態で同一濃度になると仮定されている。

2.4 コンパートメントモデルの利点と欠点

コンパートメントモデルは、シンプルでパラメータが少ないため、パラメータを求めやすい。そのため、多くの麻酔薬でコンパートメントモデルのパラメータが求められている。また、コンパートメントモデルのパラメータは年齢、体重、性別など、薬剤投与前にあらかじめ判明する要素によって決定される。麻酔科領域では、濃度を計算するソフトウェアを手に入れることが可能であるため、臨床麻酔で簡単に予測濃度を利用することができる。

一方、コンパートメントモデルにも欠点がある。このモデルには、投与された薬剤が一瞬で均一にコンパートメント内に拡散するという仮定がある。したがって、急速投与時や投与速度変更時に予測精度が低くなってしまふのである。実際の薬剤投与時には、薬剤濃度変化時にこそ、薬剤濃度と薬剤効果の関係を知りたいことが多々ある。この点がコンパートメントモデルによる予測濃度の大きな限界のひとつである。

2.5 生理学的モデル

コンパートメントモデルは、薬物の濃度を予測する際に簡便に利用できるモデルであるが、シンプルであるがゆえに、薬剤濃度に影響する心臓からの血液拍出量 (心拍出量) や、各臓器への薬剤の分布などの生体情

報をモデルに含むことは容易ではない。

生理学的モデルのひとつ³⁾を図3に示す。図3のモデルでは生体情報である心拍出量や脳血流量を含んでいる。例えば心拍出量が増加した場合や、一瞬で均一に薬剤が拡散するという前提を持つコンパートメントモデルでのシミュレーションが不可能である、薬剤の投与速度が速いケースでも、生理学的モデルであれば、薬剤投与の条件やそのときの患者の状態に適合させて薬剤濃度を予測することができるので、生理学的モデルはコンパートメントモデルより正確に予測濃度を計算できる可能性を持っている。

一方、生理学的モデルには、コンパートメントモデルと比較するとパラメータが多く、そのためパラメータを容易に求めることができないという欠点がある。また、実際に臨床で生理学的モデルを利用して濃度のリアルタイムシミュレーションを行うならば、濃度の予測のために、生理学的モデルに含まれているパラメータを計測する必要性が生じる。しかし、通常の臨床麻酔ではパラメータの測定は容易ではないため、臨床麻酔ではコンパートメントモデルに基づいたシミュレーションが利用されることが一般的である。

3. マルチコンパートメントモデルによるシミュレーションと投与制御

臨床麻酔での薬物動態シミュレーションは、日本の麻酔科医にとってはいまや常識であるが、その利用方法は唯一ではない。本章では、具体的なシミュレーションの利用方法と、モデルに基づいた投与制御について解説する。

3.1 投与結果のシミュレーション

薬剤濃度をシミュレーションする方法としてもっとも望ましい方法は、シミュレーションソフトが内蔵されていて、モデルに基づいて様々な薬剤の予測濃度を表示する機能を持っているシリンジポンプ(薬液を充填したシリンジを装着すると、設定した投与速度で持続的に薬剤を投与できる機器)を用いることである。しかし、残念ながら日本ではシミュレーションソフトを内蔵したシリンジポンプは1種類しか発売されておらず、対応している薬剤は1剤のみである。また、使用条件も限定されている。このポンプの機能については次項で述べる。

さて、様々な薬剤について薬剤濃度をシミュレーションする手段として、もっとも現実的で簡便である方法は、コンピュータ上でシミュレーションソフトを利用し、投与速度や投与量をソフトウェアの利用者が入力する方法である。麻酔薬の濃度を経時的にシミュレーションするソフトウェアは著者が開発したものも含め複数公開されている⁴⁾。

他の方法としては、シリンジポンプが持つシリアルポートから薬剤の投与速度や投与量のデータをコンピュータに読み出して、自動的にシミュレーションする方法がある。こちらの方法のほうが、コンピュータに情報を入力する方法よりも簡便そうに感じられるかもしれない。しかし、全てのシリンジポンプがシリアルポートを持つわけではないし、麻酔を行う手術室内にコンピュータを置くスペースを、ゆとりを持って確保できるとも限らない。さらに、麻酔をする現場には多くのモニターケーブルや点滴回路などが存在するた

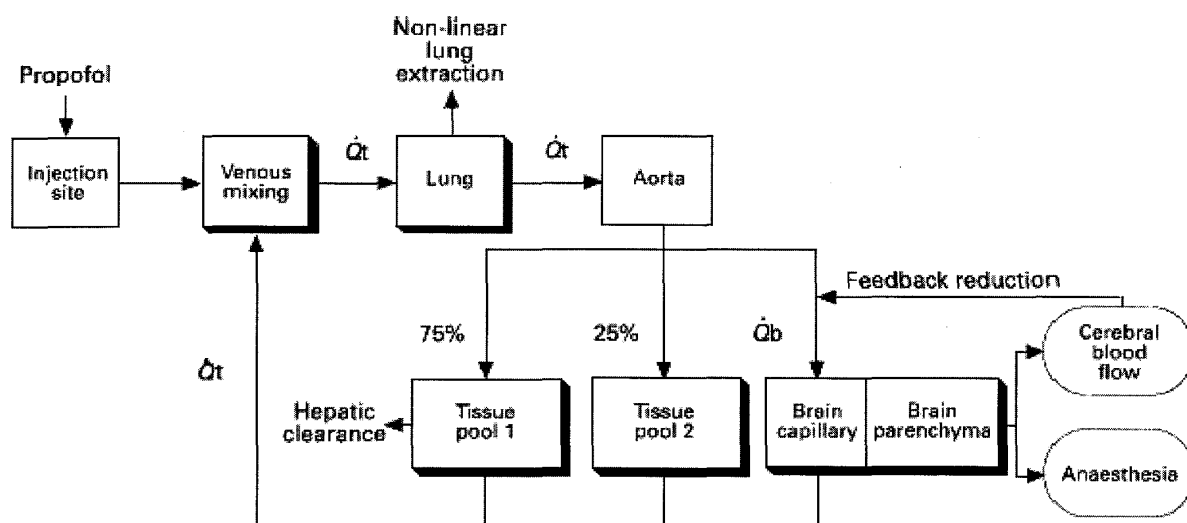


図3 生理学的モデルの一例(文献3より引用)

め、シリアルケーブルたった一本が煩雑に感じることもある。

麻酔の診療記録は今日に至っても手書きのものが多いが、最近ではコンピュータに情報を入力し電子管理される麻酔記録システムが普及しつつある。この入力された記録を利用してシミュレーションする方法もある。医療機器は、薬事法により規制されるので、企業が開発提供するシミュレーションシステムの開発・普及は簡単ではないが、記録のための入力の副産物として薬剤濃度がシミュレーションされれば利便性は高いので、今後の開発や発展が望まれる。

3.2 モデルに基づいた投与制御： target-controlled infusion(TCI)

薬剤の効果は薬剤濃度と薬剤を投与された患者の薬剤に対する感受性で決まるので、薬剤は投与速度ではなく、濃度を基準として投与するのが理にかなった投与方法であると筆者らは考えている。しかし残念なことに、濃度をベースにしての静脈内投与薬の薬剤投与方法である TCI は、医療の世界では一般的ではない。

TCI を実現する手段は、専用シリンジポンプを利用するか、シリンジポンプとコンピュータをシリアルケーブルで接続しソフトウェアでシリンジポンプを制御するシステム⁴⁾を利用するかどちらかである。日本の医療現場で唯一利用できる TCI 専用シリンジポンプ Diprifusor[®] は、静脈麻酔薬であるプロポフォール[®] の予測濃度をコンパートメントモデルに基づいて計算するソフトウェアが内蔵されている。モデルに必要なパラメータである体重をあらかじめシリンジポンプのコンピュータに入力しておき、薬液が充填されたシリンジをセットし、目標血中濃度を設定すれば、TCI を行うことができる。

TCI はどのような必然性をもって確立された投与方法であろうか。そもそも、静脈内投与薬の持続投与は基本的に一定速度でなされ、必要に応じて投与速度が変更される。このような投与方法で濃度がどのように変化するかを図4、図5に示した。図4は全身麻酔でよく使われる鎮静薬のプロポフォールを、図5は麻薬性鎮痛薬のレミフェンタニルを投与した場合の、投与速度と薬剤濃度の関係を示している。程度の差はあれ、一定速度で投与すると定常状態(薬剤の代謝・排泄速度と投与速度がつりあった状態)に達するには時間がかかるため、濃度が一定になるにはある程度の時間がかかる。特にレミフェンタニルは血液内の酵素により速やかに代謝される薬剤のため、血中半減期が短く、投与速度を一定にしてから定常状態に達する時間が他薬剤

と比較して速いが、それでもおおよその定常状態に達するまでに30分以上の時間を必要とする。

さて、実際の臨床麻酔でのことを少し考えてみる。例えば鎮痛薬を投与する場合、患者に痛みがあると判断すれば、鎮痛薬の投与をすぐに行う。速やかに濃度を上昇させ効果を発現させたいので、投与速度を上昇させるか、ごく短時間のうちに静脈内にある程度の量の薬剤を投与(ボラス投与)する。投与速度を上昇させ、鎮痛効果が2分ほどで十分となったとする。その後の鎮痛薬投与をどのようにするかというと、もし、同程度の痛みが続くと判断すれば、効果が十分となった濃度またはそれ以上の濃度を維持したい。ところが、一定速度投与の場合、どのような投与速度にするのが良いかを、決定することは容易ではない。なぜなら、投与速度が一定である場合に濃度がいつ一定になるかは、それまでの投与条件により異なるからである。すると、濃度を一定にするような投与方法のほうが、やはり理にかなっているのである。

血中濃度を一定に保つ TCI を行った場合の予測濃度

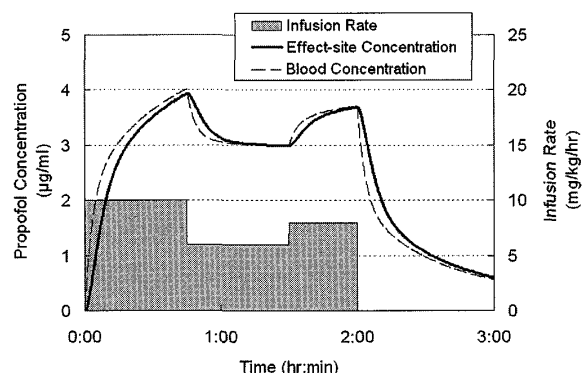


図4 プロポフォールを一定速度投与した場合の投与速度と薬剤濃度の関係

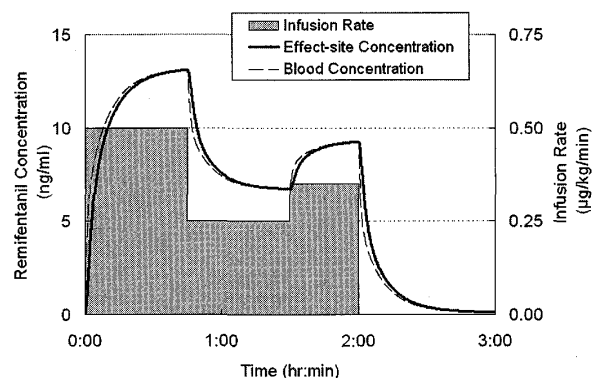


図5 レミフェンタニルを一定速度投与した場合の投与速度と薬剤濃度の関係

と投与速度の関係を図6, 図7に示した。濃度を一定に保つ場合, 投与速度をこまめに変える必要がある。保とうとする濃度(目標濃度)を変化させると, TCIを行うソフトウェアは, 薬剤投与を一時的に中止したり, ボーラス投与を行ったりする。また, 濃度を保つときの投与速度の変化の度合いが, それまでの投与条件や投与している薬剤によって異なる。TCIは, 静脈内投与薬剤の投与方法を投与速度から投与濃度に変え, 薬剤濃度と効果の関係の把握を飛躍的に容易にしたといっても過言ではない。

3.3 効果部位濃度を標的にした TCI

現在, 日本で唯一TCI用として認可されたシリンジポンプである Diprifusor®での目標濃度は予測血中濃度であるので, 前項では, 予測血中濃度を一定に保つTCIについて紹介した。しかし, 薬剤の効果は血管内で発揮されるとは限らないのである。薬剤の濃度と効果を考えた投与をするのであれば, 効果部位濃度を一定に保つTCIのほうが理にかなっている。効果部位濃度を標的にしたTCIにおいての濃度と投与速度の関係

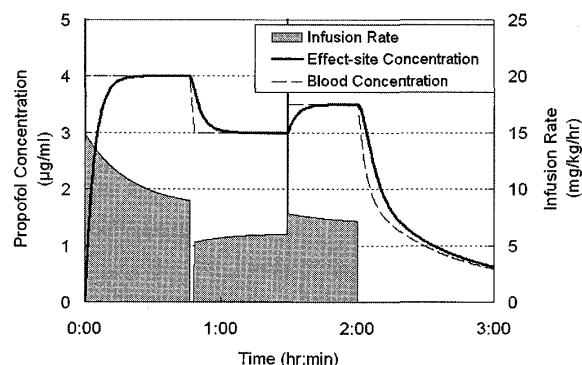


図6 血中濃度を一定に保つTCIによりプロポフォールを投与した場合の投与速度と薬剤濃度の関係

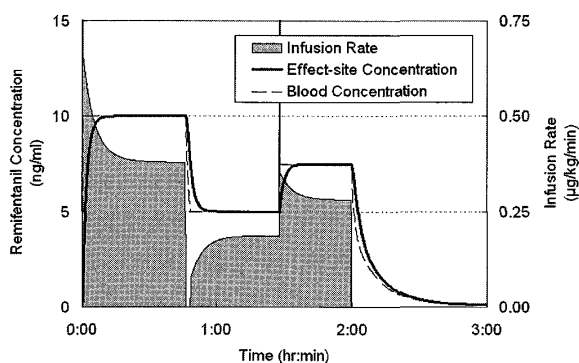


図7 血中濃度を一定に保つTCIによりレミフェンタニルを投与した場合の投与速度と薬剤濃度の関係

を図8に示した。図6と比較すると, 効果部位濃度を標的にしたほうが効果部位濃度の変化が如何に速やかであるかがわかる。ただし, 目標効果部位濃度を上昇させた場合にボーラスされる薬剤により, 通常, 実際の血中濃度や効果部位濃度が予測濃度よりも一時的に高くなる。なぜなら, コンパートメントモデルでは, 投与された薬剤はセントラルコンパートメント内で一瞬にして均一に拡散すると仮定されているからである。しかし, 実際に生体の血液内で薬剤が一瞬のうちに拡散することは不可能であるので, ボーラス投与などの薬剤急速投与時の予測濃度は, 実際よりも低く計算されるのである。効果部位濃度を標的としたTCIでは, 薬剤の副作用出現の危険が高くなることがあるため, TCIのアルゴリズム作成の際に最高投与速度を制限するなどの安全対策が必要となる。なお, ヨーロッパには, 複数の麻酔薬の血中濃度もしくは効果部位濃度を標的としたTCIができるシリンジポンプ(Orchestra®)が発売されている。

3.4 シミュレーションに基づいた薬剤投与の問題点

薬剤濃度のシミュレーションをオフラインで行った場合には, 薬剤の投与時間や投与量もしくは投与速度の情報を正確に入力できるかどうか, シミュレーションによる予測薬剤濃度の表示に影響する。シリンジポンプでは投与速度を設定し, 持続的な薬剤投与を行うことができるが, シリンジポンプの動作にはある程度の誤差が存在し, この誤差は当然シミュレーション結果に影響をもたらす。

薬剤濃度のシミュレーションをオンラインで行った場合には, シリンジポンプの動作の誤差を補正することができる。シリンジポンプには投与された薬液の総容量を記録する機能が備わっている。容量のデータは投与速度のデータよりも精度が高いため, 投与速度だ

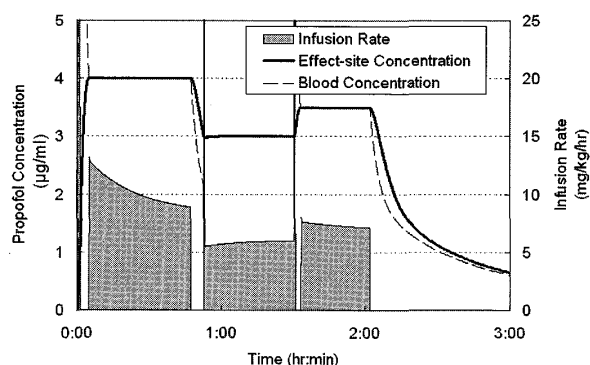


図8 効果部位濃度を一定に保つTCIによりプロポフォールを投与した場合の投与速度と薬剤濃度の関係

けではなく、投与容量のデータをシミュレーション結果に反映させれば、より精度の高いシミュレーションが可能である。

予測濃度は実測濃度ではないので、予測された数値の絶対値が正しさを追求するのは、単純なモデルでは難しい。しかし、予測濃度に基づいた薬剤投与制御を行う TCI では、予測濃度が一定に保たれた場合に、実測濃度がある程度一定に保たれなければ、TCI そのものの意義がなくなってしまう。薬物動態パラメータは母集団薬物動態解析の考え方を基本に計算されるが、当然、パラメータを求めた母集団の特性がパラメータに含まれる。したがって、複数の薬物動態パラメータが公表されている薬物で TCI を行う際には、あらかじめパラメータを比較し適切なパラメータを選択しておかなければならない。

3.5 投与制御の問題点

投与制御に関する問題点として、コンピュータがシリンジポンプを動作させることについてと、シリンジポンプが動作した後についての2点が挙げられる。

シリンジポンプに TCI 機能が備わっている場合、投与制御に関する問題点はクリアされている。ところが、日本では TCI 機能付きのシリンジポンプを利用できる薬剤はただひとつしかないため、TCI を行うためにはコンピュータとシリンジポンプを接続する必要がある。制御可能なシリンジポンプ自体がそれほど種類は多くないが、制御可能なシリンジポンプも、コンピュータにより制御できる機能は付加機能であり、通常はまったく利用されない機能であるため、実際に制御を行ってみると、その動作にあまり望ましくない癖を持っている場合がある⁹⁾。制御に影響するシリンジポンプ動作に関する情報も少ないため、制御ソフトの開発者が手探りで動作を確認することとなる。

さて、シリンジポンプの動作をコンピュータ上で正確に把握できたとしても、シリンジポンプの薬液投与速度どおりに、薬剤が患者の体内に注入されているとは限らない。通常の臨床では、持続投与薬剤は点滴の回路の途中にある三方活栓(2本の点滴回路を1本にまとめるための部材)から投与されることがほとんどである(図9)。三方活栓から患者の体内までには、点滴の回路にもよるが、およそ2ml程度の容量(デッドスペース)がある。例えば、持続投与薬剤の投与速度が10ml/hr、持続投与薬剤以外の点滴からの水分(輸液)の投与速度が240ml/hr であるとする。輸液の速度が変化しなければ薬剤の投与速度は10ml/hr であるが、もし輸液が空になってしまいその投与速度が0になってしまうと、

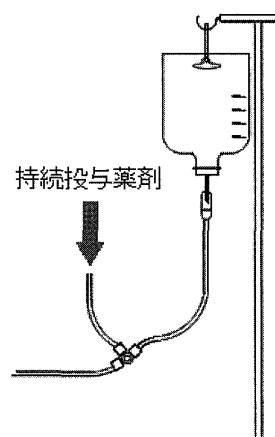


図9 点滴回路と持続投与薬剤の投与経路

およそ12分間薬液の投与がされなくなる。デッドスペースをなくす手段として、薬液専用の投与経路を確保するか、もしくは、デッドスペースが極めて小さい回路を用いる方法がある。しかし、前者は一箇所針を多く患者に刺す必要があり、後者は日本では現在デッドスペースが少なく使い勝手の良い回路が発売されていないため、実行されることは少ない。このように、シリンジポンプ以外にも薬剤の投与速度に影響する因子が存在する。

4. モデルによるシミュレーションと臨床麻酔

血中濃度シミュレーションによる予測濃度が普及したことで、副作用の危険を減らしかつ十分な薬剤投与が、以前より容易になった。副作用は過量投与により濃度が高くなったことで生じるが、副作用を恐れるあまり投与量が少なくなれば、薬剤濃度が薬剤効果を十分に発揮する濃度に達しなくなる。シミュレーションが臨床麻酔でその有用性を発揮した例を紹介する。

麻薬性鎮痛薬であるフェンタニルは強力な鎮痛作用を持ち、手術中および手術後の疼痛を抑える目的で投与される。ところが、フェンタニルには呼吸を止めるという致死的な副作用があるため、シミュレーションが普及する以前は、主目的である鎮痛を十分に行えるほどの投与がなされていないことが多かった。フェンタニルは体内に蓄積しやすく、血中濃度や効果部位濃度の減少に必要な時間が、投与量が増えるほど長くなっていくからである。さらに、鎮静薬で眠っている状態の患者に対して投与した鎮痛薬の効果を客観的に判断する特異度の高い手段はない。このような理由から、フェンタニルはその効果を十分に発揮されるよう

に投与されていなかった。しかし、予測濃度を利用するようになってからは投与が容易になった。フェンタニル濃度は2ng/mlを超えると統計学的に有意な呼吸抑制が生じるというデータ⁶⁾がある。この知識に効果の個人差の判断を加味して、シミュレーションでフェンタニル濃度を適切に調節するような投与を行えるようになった。

5. おわりに

薬物動態学的マルチコンパートメントモデル、モデルに基づいたシミュレーション、モデルに基づいた投与方法であるTCIについて解説し、臨床麻酔にシミュレーションが貢献している例を紹介した。今後は、既に有用であることが分かっているTCIが、様々な薬剤でも利用できるようになることが望まれる。

参 考 文 献

- 1) A. Takita, K. Masui and T. Kazama: On-line monitoring of end-tidal propofol concentration in anesthetized patients, *Anesthesiology*, 106, 659/664 (2007)
- 2) 杉山：ファーマコキネティクス，杉山，山下，加藤 編，1/52，南山堂 (2003)
- 3) R. N. Upton and G. L. Ludbrook: A physiological model of induction of anaesthesia with propofol in sheep. 1. Structure and estimation of variables, *British journal of Anaesthesia*, 79, 497/504 (1997)
- 4) 内田，中尾：静脈麻酔/TCIソフトウェアガイドブック，克誠堂出版 (2003)
- 5) 増井：手術室，ICUにおけるLANのノウハウ，橋本 編，173/181，真興交易(株)医書出版部 (2003)
- 6) P. W. Peng, A. N. Sandler: A review of the use of fentanyl analgesia in the management of acute pain in adults, *Anesthesiology*, 90, 576/599 (1999)