

## Thesis

フルルビプロフェンが全静脈麻酔下でフェンタニルCp50<sub>incision</sub> (執刀時)に与える影響とフェンタニルTarget Controlled Infusion (STANPUMP™)の評価

臨床医学研究系 麻酔学

近藤 美喜子

**目的:** 麻薬性鎮痛薬フェンタニルと静注用NSAIDフルルビプロフェンアセチル(以下FP)の相互作用を見るために、Target Controlled Infusion(以下TCI)を利用して皮膚切開時50%の体動を抑制するフェンタニル濃度(以下Cp50<sub>incision</sub>)がFPによって、どのくらい低下するかを検討する事と、予測及び実測フェンタニル血中濃度からフェンタニルTCIソフトウェアSTANPUMP™の精度を評価する事である。

**対象と方法:** 文書による承諾を得た婦人科腹腔鏡手術予定患者54名を対照群(C群)とFP投与群(F群)の2群に分けた。全身麻酔導入気管挿管後、C群は生食をF群はFP1 mg/kgを静注した。麻酔の維持はプロポフォール、フェンタニルによる全静脈麻酔とした。プロポフォールTCI濃度は予測血中脳内濃度5 µg/mlで平衡維持した。フェンタニルTCI濃度は両群とも第一例目を3 ng/mlで開始し以降は体動の有無により次患者の濃度を0.5 ng/ml上下させるup-down法にて両群のCp50<sub>incision</sub>を求めた。STANPUMPの精度は合計103サンプルの実測フェンタニル濃度と予測フェンタニル脳内(血中)濃度を比較して検討した(回帰直線、予測値と実測値の平均値の差の検定、TCI精度指標のMDPE, MDAPEで評価)。

**結果:** Cp50<sub>incision</sub>は予測血中濃度がC群で1.83 ± 0.58 ng/ml (Mean ± SD 以下同)、F群では0.75 ± 0.45 ng/ml (p = 0.0048)、実測血中濃度はC群で1.51 ± 0.97 ng/ml、F群で0.51 ± 0.14 ng/ml (p = 0.039)でどちらもF群が低かった。

予測値を横軸・実測値を縦軸とした回帰直線相関係数は0.62を示した。全測定値の予測値と実測値の平均値の違いは、それぞれ1.48 ± 0.75 ng/ml、1.19 ± 0.99 ng/ml (p = 0.016)と実測値が低かった。TCIの実測値と予測値の乖離を示す指標であるMDPE; -40.0%, MDAPE; 46.7%とかなり精度が悪かった。

**考察と結論:** 1 mg/kgのFP執刀前投与はフェンタニルCp50<sub>incision</sub>を約30%に低下させた。STANPUMP™の予測値の精度は悪かった。

## 緒言

プロポフォールが発売されてわが国でも10年以上経過した。当初のプロポフォール投与方法はステップダウン法が主流であり、投与速度を10→8→6 mg/kg/hrと10分おきに手動で減量していった。その後、目標血中濃度を設定し、それに応じてオートマチックに投与速度が変化するTarget Controlled Infusion(以下TCI)へと進化した。この方法は人体を3つのコンパートメントに分け、プロポフォールの移行速度やコンパートメント容量をコンピューターが解析して、理論値として血液中のプロポフォール濃度をシュミレー

医学博士 甲第1080号 平成20年3月28日(埼玉医科大学)

ションするという方法で、ステップダウン法よりもより正確な血中濃度を維持する方法として浸透し今日までに広く臨床応用されている。最近、日本で長短時間作用麻薬のレミフェンタニルが使える様になり、再び全静脈麻酔; Total Intravenous Anesthesia(以下TIVA)が脚光を浴びている。また、以前より使われている術中の麻薬性鎮痛薬フェンタニルのTCIもすでに数多く開発されている<sup>1)</sup>。従来TIVAは環境保護、覚醒の質、悪心嘔吐の少なさなどの長所が強調されてきたが<sup>2)</sup>、実際に使用してみると予想以上の循環抑制<sup>3)</sup>、術中の体動<sup>4)</sup>などがあり使いこなすにはそれなりの経験が必要である。その意味で、TCIによる予想血中濃度と実測値がどの程度乖離しているかを知る事は麻酔管理上

重要である。

一方、呼吸循環に影響が少ないといわれている非ステロイド系抗炎症薬（以下NSAIDs）で、わが国唯一の静注薬であるフルルビプロフェンアクセチル（商品名：ロピオン）は主に術後疼痛に用いられている<sup>9)</sup>。本研究ではこのNSAIDsが全静脈麻酔中に体動を抑制する可能性がないかを着目した。すなわち、フルルビプロフェンを手術開始前に併用することによりTIVA中の執刀時体動を抑制するフェンタニル投与量が減量でき、それによって麻薬本来が持つ副作用、呼吸や循環抑制を回避しようというのがこの研究の狙いである。

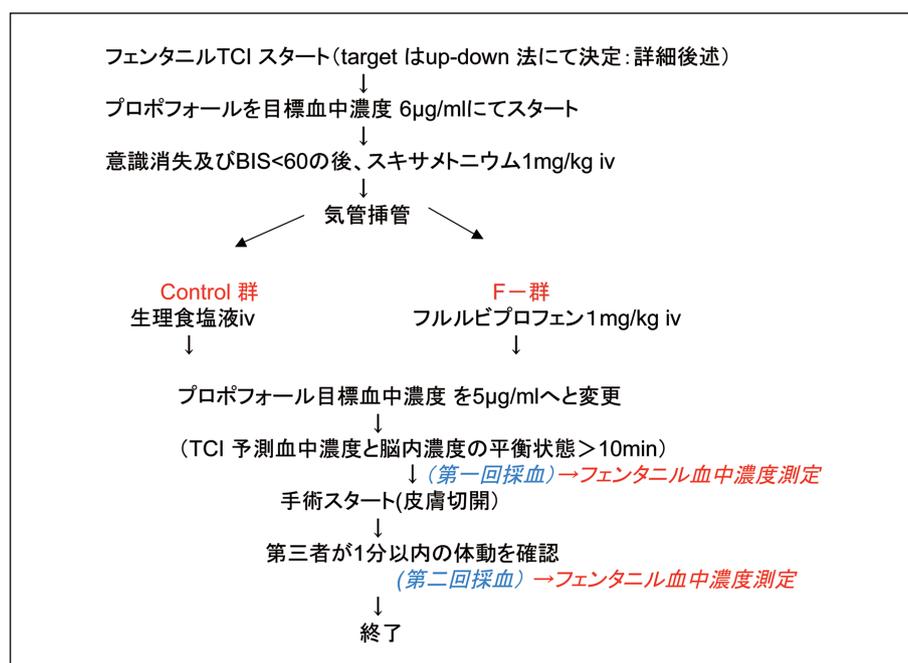
さて、吸入麻酔薬ではその強度を推し計る指標として50%の患者が皮膚切開によって体動が抑制される濃度、すなわち最小肺胞濃度；Minimum Alveolar Concentration (MAC) が良く用いられるが、実は静脈麻酔にも同様の指標があり、50%の患者の体動抑制を起こす濃度がPlasma Concentration 50（以下Cp50）と呼ばれている。特に皮膚切開に50%の患者で体動を抑制する濃度をCp50<sub>incision</sub>として静脈麻酔薬やオピオイド等の力価比較などによく用いられている。本研究ではフルルビプロフェン投与によって体動抑制効果があるかどうか、フェンタニルTCIソフトのSTANPUMP<sup>6)</sup>を用いてフェンタニルのCp50<sub>incision</sub>を指標として検討することとした。

すなわち、本研究の目的は1)フルルビプロフェンがフェンタニルCp50<sub>incision</sub>をどの程度抑制するかを検討する事；2) STANPUMPの正確性を予測血中濃度と実測血中濃度を測定し比較評価する事、以上2点である。

## 対象と方法

この研究は2006年7月に埼玉医科大学総合医療センター倫理委員会の承認を得た。また、対象となった患者から研究参加に関して文章で説明を行い、承諾を得た。対象は婦人科腹腔鏡下予定手術患者54名。27名ずつランダムに対照群（以下C群）とフルルビプロフェン群（以下F群）の2群に分けた。患者入室後心電図、自動血圧計、SpO<sub>2</sub>（日本光電社製、モデルVL-910R）及び脳波解析麻酔深度モニターBIS Xp（アスペクト社製、MA, USA）を装着した。すべての準備が終了した後、末梢静脈ラインよりフェンタニルの持続投与を開始した。投与方法はSims Gresby社製シリンジポンプ（model 3500）にSONY製Windowsパソコンを接続し、フェンタニルTCIソフトのStanPump<sup>6)</sup>を稼働させた。研究の流れ図をTable 1に示す。C、F群ともに最初の患者のフェンタニルのTCI目標濃度は脳内濃度を優先モードとし3 ng/mlにて設定した。約2-3分経過の後にプロポフォールTCIを開始した。こちらはテルモ社製Diprifusor対応シリンジポンプ（TE-371）にディプリバンプレフィルドシリンジ（アストラゼネカ社、大阪）を用意した。Diprifusorの初回目標血中濃度を6 µg/mlとした。プロポフォール開始後、意識喪失およびBIS < 60（十分な麻酔深度とされている）になるまで待ち、その後にスキサメトニウム1 mg/kg 静脈内投与とし、気管挿管をおこなった。挿管直後、C群の患者には生理食塩水をプラセボとして、F群の患者にはフルルビプロフェンアクセチルを1 mg/kg 投与した。また、採血用に動脈圧ラインを焼骨

Table 1. 研究方法の流れ図



動脈に22Gサーフロー針にてカニューレーションした。Diprifusorの予測脳内濃度が5 µg/mlに達した際に目標血中濃度を6から5 µg/mlへと減量し、10分以上の平衡状態を保った。その間に神経筋刺激装置(日本光電社製, TOFウォッチ) 40 mA四連刺激(train of four)によりスキサメトニウムの効果が切れているのを確認した。手術執刀の準備が整ったところでまず動脈ラインから採血を行った。約2分後に執刀医が臍上部に約2 cmの皮膚切開を行った。体動の有無の判定は執刀から1分後までとし、濃度や条件を知らない麻酔科医(KT, MK)が判定した。さらに執刀から2分後にもう一度採血を行った。これら2つの血液サンプルは3,000回転15分間で遠心分離した後、血漿を採取し-90°Cで冷凍保存した。後日、高速液体クロマトグラフィーおよび質量分析装置にてフェンタニル濃度の計測をおこなった。測定条件を以下に示す。分析装置は質量分析装置(MSMS system)にAPI3000 LC/MS/MS system (Applied Biosystems/MDS Sciex)を用いた。条件として、Ionization mode: ESI-positive, Multiple reaction monitoring (MRM) conditions: Fentanyl  $m/z$  337 →  $m/z$  188, Spiperone  $m/z$  396 →  $m/z$  165。高速液体クロマトグラフィー (HPLC system) は LC-10ADvp system (島津製作所)を用い、分析条件は以下のように設定した。

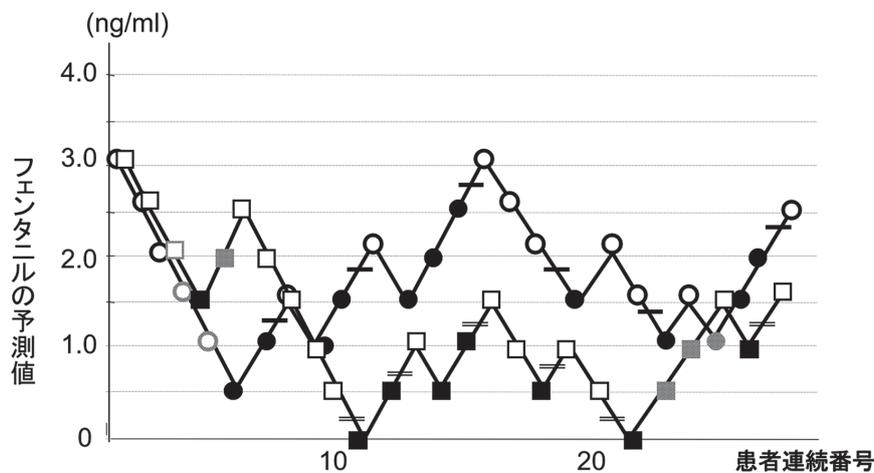
Analytical column: L-column ODS, 5 µm, 2.1 mm I.D. × 150 mm (Chemical evaluation and research institute, Japan)

Mobile phase: acetonitrile:water: 1 mol/L ammonium acetate (800:200:1) (v:v:v)  
Flow rate: 0.3 mL/min

Injection volume: 5 µL

フェンタニルの目標脳内(血中)濃度は両群とも最初の患者は3 ng/mlでスタートしたが、次の目標濃度設定はmodified Dixon's up and down法<sup>7,8)</sup>に基づいて行った。すなわち、もし3 ng/mlで患者に執刀時体動が起こった場合は次の患者は0.5濃度を上げ3.5 ng/mlとした。逆に体動がなかった場合は0.5下げて2.5 ng/mlとした。このようにして連続で各群27人まで続け、体動が起きた濃度と起きなかった濃度の midpoint (cross-over midpoint) を得た (Table 2)。図はSTANPUMP TCI設定値すなわちフェンタニル予測血中濃度に基づいて描かれている。また、フェンタニル実測血中濃度の計算は一人一人の患者の執刀前・後の2回採血した値の平均値とした。ただし、一人の患者の2回の採血の値が著しく異なる場合(±35%以上の誤差)はデータから除外した<sup>4)</sup>。フェンタニル実測血中濃度は、まずcross-over midpointをはさんだ2名の患者を選び出し、この2名の患者の実測値平均値を求めることによって得た。したがって、cross-over midpointは2名の有効患者データがそろって初めて算出できることとなる。例えば、midpointをはさんだ患者のうち一人でも除外された場合はcross-overそのものの値が不採択となる。最終的に、これら両群の採択されたcross-over midpointのみをデータとして使用し、統計解析を

Table 2. Dixon's up-down法



縦軸がフェンタニルの予想血中濃度値 (TCI設定値), 横軸が患者連続番号を示す。丸がcontrol群, 四角がF-群を示す。黒 (●■) は体動あり, 白 (○□) は体動なし, — はそれぞれのcross-over midpointを示す。薄いマークは2回の採血誤差が±35%以上のために除外されたデータを示す。最終的に両群ともに6つのcross-over midpointが得られた。

行った。両群の患者背景(年齢, 身長, 体重, BMI)も含め, 統計方法はStudent t-testによって行った。使用統計ソフトはSAS社, JMPを使用し $p < 0.05$ を持って有意とした。

次に, STANPUMPの測定精度方法を述べる。こちらは患者全員のデータを活用した。患者数54人に対し, 2度の採血を行ったが, プロトコルからの逸脱等があったため5サンプルが除外され, 最終的に合計103サンプルの実測フェンタニル濃度が得られた。これら実測値とその際設定した予測フェンタニル脳内(血中)濃度を比較した。その評価項目として(1)予測値を横軸・実測値を縦軸とした回帰直線, (2)予測値と実測値2群間でのpaired Student t-test, (3)MDPE, MDAPE<sup>9)</sup>などを算出した。MDPE, MDAPEはそれぞれMedian performance error, Median absolute performance errorとよばれ色々なTCIの実測と予想値の乖離を示す指標として知られている。MDPEの計算方法は(実測値-予想値)÷予想値で算出し最終的には100をかけてパーセント表示される。例えば実測値が1で予測値が2を示した場合,  $(1-2) \div 2 \times 100 = -50\%$ という値が計算できる。すなわちこの患者の場合は実測値が予想値の-50%になっているということを表している。これらのデータを複数人集め, その中央値を取ったものがMDPEとなる。しかし, MDPEはマイナスからプラスまでの値を含むため, 中央値付近に0がくる可能性があり値が過小評価されやすい。従ってMDPEを絶対値に変換しその中央値を取ったものがMDAPEとなる。以上この二つのパラメーターの計算を含め検討を加えた。

## 結果

患者背景をFig.1, 2に示す。C群で有意に身長が高かった。それ以外の体重, BMI, 年齢では有意差は認められなかった。Table 2にDixon's up-down法の結果を記す。図に示すようにcrossover mid-pointは体動『無しから有り』, またはその逆に切り替わった前後二人の患者の予測血中濃度の midpoint とした。本来ならばこのpointはC群, F群ともに8つ存在するが, 2度のフェンタニル実測血中濃度が±35%以上の誤差を示

したため除外した。Table 2で薄く表記されているマークが除外された患者である。その結果, 両群で最終的に6ポイントずつのcross-over midpointが得られた。前述した通りひとつのcross-over midpointは2人の患者から求められる値なので, 各群12人, 合計24人のみでデータ解析を行なった。一方, Table 2に示したUp-down法から得られた各群6ポイントずつのcross-over midpointの平均値をTable 3, 4に書き直し示す。フェンタニル予測血中濃度値はC群で $1.83 \pm 0.58$  (1.22 ~ 2.45) ng/ml, F群では $0.75 \pm 0.45$  (0.28 ~ 1.22) ng/mlであり, F群の方が有意に低かった ( $P = 0.0048$ ); 平均±標準偏差 (95%信頼区間)。一方実測血中濃度値はC群で $1.51 \pm 0.97$  (0.49 ~ 2.53) ng/ml, F群では $0.51 \pm 0.34$  (0.15 ~ 0.86) ng/mlであり, こちらも同様にF群の方が有意に低かった ( $P = 0.038$ )。

STANPUMPの測定精度結果をグラフに表す。1対1に対応した実測値と予測値の散布図をTable 5に示す。グラフに示したとおり, 予測値と実測値は正の相関関係を示し, 相関係数は0.62を示した。予測値と実測値(群分けしない全測定データ)の平均値および標準偏差の違いをTable 6に示す。予測値;  $1.48 \pm 0.75$  ng/ml, 実測値;  $1.19 \pm 0.99$  ng/mlであり, 有意に実測値が低かった ( $P = 0.016$ )。MDPE, MDAPEの結果を示す。MDPE;  $-40.0\%$  ( $-32.3 \sim -11.4$ ), MDAPE;  $46.7\%$  ( $37.7 \sim 51.6$ )であった。( )内は95%信頼区間。

## 考察

フルルビプロフェン執刀前投与によりフェンタニル Cp50<sub>incision</sub> が対照群の約33%となった。フルルビプロフェン執刀前投与は全静脈麻酔時に有意に Cp50<sub>incision</sub> を減少させた。また, STANPUMPはフェンタニル予測血中濃度と実測値では正の相関関係にあり, 相関係数が0.62で $n > 100$ であることより, やや高い相関傾向といえる。しかし, 予測値と実測値間では有意差が生じ平均値で実測値が19.9%低いこととMDPEが-40%であることを考えると, STANPUMPにおける実測値は予測値よりも約40%低い値を示した。

一般にNSAIDsは手術中の皮膚切開などの侵害刺激に対して体動を抑制することは難しいとされ

群	n数	年齢(才)	身長(cm)	体重(Kg)	BMI
Control群	12	34.5±9.5	161.6±4.8	54.6±10.1	21.0±4.2
F-群	12	33.5±6.0	155.7±5.5 *	53.2±5.3	21.9±1.8

Fig. 1. 患者背景. 数値は平均±標準偏差を表す。(検定はStudent unpaired t-test \*  $p < 0.01$ )

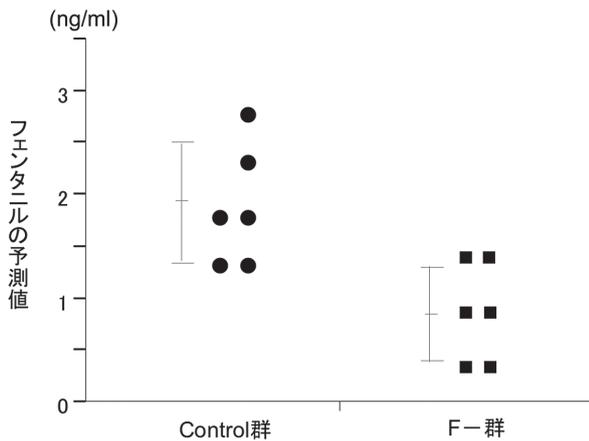
	Control群	F群
BUN (mg/dl)	11.83±2.86	12.25±2.60
Cre (mg/dl)	0.62±0.07	0.60±0.05
AST (IU/l)	18.00±3.36	16.75±3.62
ALT (IU/l)	15.33±3.60	12.83±3.88

Fig. 2. control群, F-群の血液検査結果の比較.

ている<sup>5)</sup>。また、がん患者における内臓痛や骨転移の痛みに対しては世界保健機関 (WHO) で定められた3段階ラダーがあるが、これはNSAIDsとオピオイドの組み合わせを推奨している<sup>10)</sup>。また、これらががんの痛みは組織侵害による急性痛の一種であると言われている<sup>11)</sup>ことより、本研究ではオピオイドとNSAIDsを組み合わせることにより急性痛を引き起こす侵害刺激に対して体動抑制効果があるか否か検討することとした。ベースに投与する鎮静薬としてセボフルランなどの吸入麻酔薬よりも、より厳密な評価を行う目的で鎮痛作用がないプロポフォールを選択した。したがって、临床上で筆者が良く組み合わせるTIVAの例に則って、プロポフォール+フェンタニル麻酔を基本とし、フルルビプロフェンを投与するか否かによって50%体動抑制するフェンタニル Cp50<sub>incision</sub> の変化を検

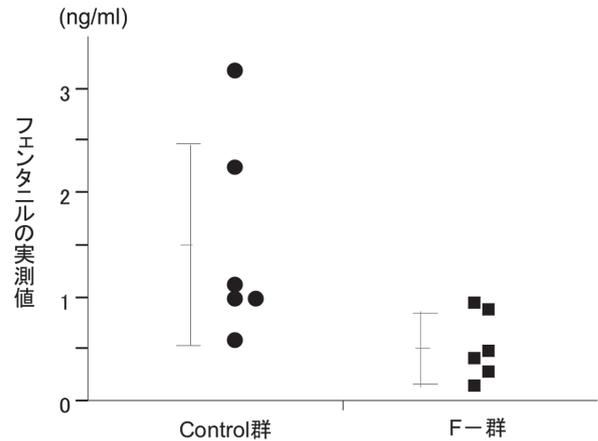
討することとした。本研究を開始するにあたり、薬物の濃度をどのように設定するかがまず課題であった。過去にフェンタニル Cp50<sub>incision</sub> をプロポフォールと組み合わせて検討した報告がいくつかあるが、Smithらの報告<sup>4)</sup>によると、プロポフォールが4 µg/mlの際のフェンタニル Cp50は1.5 ng/mlとなっていて、アップダウン法のフェンタニル初回設定値はそのままその値を引用して1.5 ng/mlにて0.5 ng/ml間隔で予備研究を開始した。しかし、実際は体動率が非常に高かったためプロポフォール、フェンタニル両薬剤の濃度をそれぞれ5 µg/ml, 3 ng/mlへと増加させた。各群6例ずつ検討した結果、cross-over midpointが1-2ポイント得られたため、そのまま研究を継続とした。以上によって得られた本研究の値は対照群でSmithらの1.0 ng/mlとの報告に比べ約1.5倍の値となった (Table

**Table 3.** 両群のフェンタニルの予想血中濃度より得られたcross-over midpointの比較



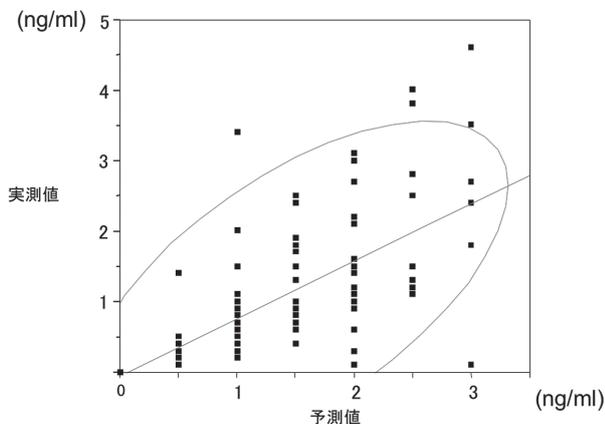
●と■は個々の値、棒グラフは平均±標準偏差を表す。

**Table 4.** 両群のフェンタニル実測血中濃度より得られたcrossover midpointの比較



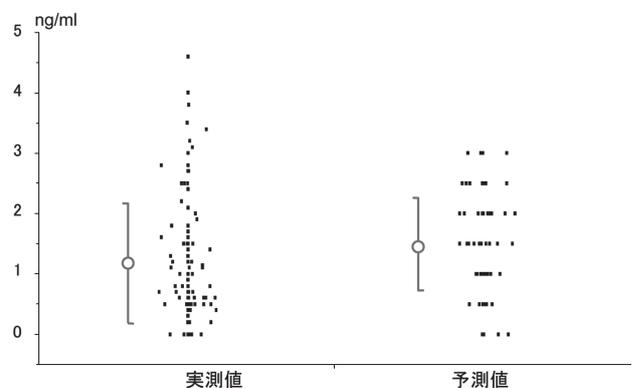
●と■は個々の値、棒グラフは平均±標準偏差を表す。

**Table 5.** STANPUMPにおけるフェンタニル予想値と実測値の散布図 (相関係数は0.62)



回帰直線;  $Y=0.82X+0.05$ . 曲線は確率楕円 ( $P=0.95$ ) を示す。

**Table 6.** STANPUMPにおけるフェンタニル予想値と実測値の関係



Student paired t-testにおいて、両群間にて有意差有り ( $p=0.016$ )。線は平均±標準偏差を表す。

4). 一方、風間らが同様の研究デザインでフェンタニルCp50<sub>incision</sub>を報告している<sup>12)</sup>が、プロポフォール5 µg/mlの投与下で換算すると彼らのCp50<sub>incision</sub>は3 ng/mlと本研究の約2倍の数値を報告している。これらの違いを一概に説明することは難しいが、本研究の侵害刺激が皮膚切開としては2センチ程度と小さい点が挙げられる。しかし腹腔鏡によるトロッカー挿入が執刀後1分以内に行われていることを考えると腹膜刺激も含まれていると考えられ、その刺激の強さを単純比較することはできない。さらに使用したフェンタニルTCIアルゴリズムが違うことや投薬開始から執刀までの時間、薬物動態上での平衡時間の長短などが微妙に影響を受け、これらの結果に変化を及ぼしていることが考えられた。

過去にNSAIDsが麻薬と組み合わせて侵害刺激時の体動を抑制するという報告はなぜなかったのだろうか。その最も大きな原因としてその投与経路の影響が推察される。すなわち、NSAIDsの主な投与経路は今までは経口や経直腸が多く、そのため血中濃度の立ち上がりが遅いことで個人差が大きく修飾されてしまったことなどや、術後痛に主に使われる薬剤といった固定観念が急性痛時の体動には無効であるといった先入観を定着させてきたのかもしれない。一方、基礎研究としてラットを用いた動物実験がありNSAIDsと塩酸モルヒネの体動抑制効果を報告した実験例はある<sup>13)</sup>。彼らはイソフルランとモルヒネに二種類のNSAIDs(アスピリンと、よりシクロオキシゲナーゼ-2に選択性が高いmeloxicam)を1剤ずつ組み合わせて、イソフルランのMACが減少するかどうかを検討している。結果はアスピリンのみにMACを減少させる作用があると結論しているが、その投与量はモルヒネ1 mg/kg、アスピリン30 mg/kgと著しく臨床とかけ離れた量である。

以上より、TIVAにおいてフルルビプロフェン併用はフェンタニルと併用することによって体動抑制効果が存在する可能性が示唆された。このことによってラリンジアルマスクを用いて自発呼吸を残しTIVAで維持をする場合、体動抑制にフルルビプロフェンが応用できる。

STANPUMPの精度については予測値の平均よりも実測値の方が19.9%低く、またMDEP、MDAPEでそれぞれ-40.0%、46.6%と高い値を示した。4割ほど予測値が高い値を示していることより、そのことを考慮した上でSTANPUMPの目標濃度を設定すべきである。一般にTCIに臨床的認容性があると判断されるにはMDAPEが20~40%以内、MDPEが10~20%以内と考えられている<sup>14)</sup>。例えば、世界で唯一商用化されているDiprifusorではこれら値がそれぞれ約24.1%、16.2%とより精度が高い<sup>15)</sup>、従ってSTANPUMPを使用するには想定している目標濃度を4割ほど高めに

し、かつその精度はDiprifusorの半分ほどであることを理解しつつ使用することが望ましい。

本研究の欠点としていくつかの点が挙げられる。第一にプロポフォール実測濃度を測定していない点である。Diprifusorは前述した通り精度が高いとはいわれたために、筆者はプロポフォールの実測値を測定しなかった。DiprifusorのMDEPは16.2%、MDAPEは24.1%といわれている<sup>15)</sup>。すなわち、高い精度とはいえ最大24%の誤差が出るということとなる。プロポフォール濃度が高ければ当然体動抑制効果が高いため<sup>3,10)</sup>、両群間に有意差が出ていないことを実測値で検討を加えることのほうが、より高い説得力がある。次にDixon's up and down methodそのものの欠点ではあるが、この方法はデータ収集がED50近辺に集中するためCp50<sub>incision</sub>を求める上では良いのだが、临床上、より有用と思われるCp95<sub>incision</sub>などの値はn数が少なく精度が低いといわれている<sup>6)</sup>。今回の研究デザインはフェンタニルのCp50<sub>incision</sub>を求める事に特化した方法なので、Cp95<sub>incision</sub>を求めるためには、本研究と同様にプロポフォール+フルルビプロフェンを一定とした方法で全身麻酔を施行し、フェンタニル濃度をより広く適用するような新たなデザインで更なる研究をすることが臨床応用してゆく上では必要であると考ええる。

最後に患者背景において身長で有意差がでたが、静脈麻酔はLean body massやBMIが重要であるため<sup>16)</sup>、後者の数値にて有意差が出なかったことよりこの研究上大きな影響を与えていないと考える。

## 結 論

実測血中濃度値のC群Cp50<sub>incision</sub>は1.51 ± 0.97 ng/ml、F群は0.51 ± 0.14 ng/ml (Mean ± SD)でF群が有意に低かった。プロポフォール5 µg/ml投与下でフルルビプロフェンを執刀前投与することにより、フェンタニルCp50<sub>incision</sub>がC群の約1/3まで減量された。すなわち、フルルビプロフェン執刀前投与は手術中のフェンタニルの量を減量できる。STANPUMPの予測値と実測値の平均値はそれぞれ1.48 ± 0.75 ng/mlと1.19 ± 0.99 ng/mlと実測値のほうが有意に低かった。また、MDPE、MDAPEは-40.0%、46.6%とこちらも実測値が低い傾向にあることを示した。従って、STANPUMPにてフェンタニルTCIを行うときは予測値を高め設定し、その精度もDiprifusorよりも劣るため、目標濃度を変えた際など、絶えず予測・実測値の誤差を念頭において管理すべきである。

## 謝 辞

本研究の遂行、論文の作成にあたり直接御指導をいただきました、埼玉医科大学総合医療センター麻酔科客員准教授 小高光晴先生、いろいろな方向性

をお示しいただきました同教授 宮尾秀樹先生, 研究実施にあたり助けていただきました同医局員各位に深く御礼申し上げます. 最後に, 研究期間中常に精神的に支えてくれた家族に感謝します.

### 文 献

- 1) 内田整, 中尾正和. 静脈麻酔/TCIソフトウエアガイドブック. 2003. p. 30-43.
- 2) 中尾正和. TIVA(total intravenous anesthesia). *Lisa* 1998. p. 42-53.
- 3) Robin BJ, Ebert TJ, O'Brien TJ, Colino MD, Muzi M. Mechanisms whereby propofol mediates peripheral vasodilation in humans. *Anesthesiology* 1997;86:64-72.
- 4) Smith C, McEwan AI, Jhaveri R, et al. The interaction of fentanyl on the Cp50 of propofol for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology* 1994;81:820-8.
- 5) 古江尚, 仁井谷久暢, 栗原稔, 中尾功, 奥井勝二, 小川暢也, 他. 臨牀と研究 1989;66:2014-24.
- 6) <http://anesthesia.stanford.edu/pkpd/>
- 7) Dixon WJ. The up-and-down method for small samples. *Am Stat Assoc J* 1965;60:967-78.
- 8) Kodaka M, Johansen JW, Sebel PS. The influence of gender on loss of consciousness with sevoflurane or propofol. *Anesth Analg* 2005;101:377-81.
- 9) Varvel JR, Donoho DL, Shafer SL. Measuring the predictive performance of computer-controlled infusion pumps. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics* 1992;20:63-73.
- 10) 世界保健機関編. がんの痛みからの解放第2版. 金原出版;1996.
- 11) 小川節郎編. ペインクリニシヤンのためのキーワード100. 2001. p. 125.
- 12) Kazama T, Ikeda K, Morita K. Reduction by fentanyl of the Cp50 values of propofol and hemodynamic response to various noxious stimuli. *Anesthesiology* 1997;87:213-27.
- 13) Santos M, Kunkar V, Garcia-Iturralde P, Tendillo FJ. Meloxicam, a specific COX-2, does not enhance the isoflurane minimum alveolar concentration reduction produced by morphine in the rat. *Anesth Analg* 2004;98:359-63.
- 14) Glass PJA, Jacobs JR, Reeves JG. Intravenous drug delivery. In Miller RD, Ed. *Anesthesia 3<sup>rd</sup> edition*. New York: Churchill Livingstone Inc. 1990;367.
- 15) Swinhoe CF, Peacock JE, Glen JB, Reilly CS. Evaluation of the predictive performance of a 'Diprifusor' TCI system. *Anaesthesia* 1998;53:61-7.
- 16) Shibutani K, Inchiosa MA, Sawada K, Bairanian M. Accuracy of Pharmacokinetic models for predicting plasma fentanyl concentrations in lean and obese surgical patients. Derivation of dosing weight ("pharmacokinetic mass"). *Anesthesiology* 2004;101:603-13.