

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2019-17730

(P2019-17730A)

(43) 公開日 平成31年2月7日(2019.2.7)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 M 16/01 (2006.01)</b>	A 6 1 M 16/01	G 2 G 0 4 5
<b>G 0 1 N 33/48 (2006.01)</b>	G 0 1 N 33/48	Z 4 C 1 1 7
<b>A 6 1 B 5/00 (2006.01)</b>	A 6 1 B 5/00	1 O 2 A
	A 6 1 B 5/00	G

審査請求 未請求 請求項の数 11 O L (全 19 頁)

(21) 出願番号	特願2017-138971 (P2017-138971)	(71) 出願人	504145320
(22) 出願日	平成29年7月18日 (2017.7.18)		国立大学法人福井大学
			福井県福井市文京3丁目9番1号
		(74) 代理人	100180758
			弁理士 荒木 利之
		(72) 発明者	長田 理
			福井県吉田郡永平寺町松岡下台月23号3
			番地 国立大学法人福井大学内
		(72) 発明者	重見 研司
			福井県吉田郡永平寺町松岡下台月23号3
			番地 国立大学法人福井大学内
		(72) 発明者	松木 悠佳
			福井県吉田郡永平寺町松岡下台月23号3
			番地 国立大学法人福井大学内

最終頁に続く

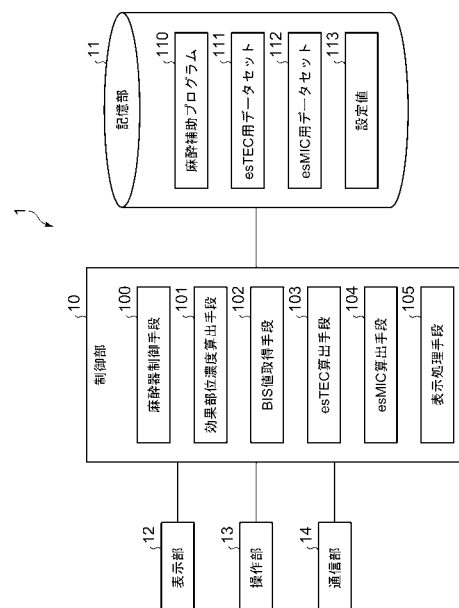
(54) 【発明の名称】 麻酔補助プログラム、麻酔補助装置、麻酔補助システム及び麻酔補助方法

## (57) 【要約】

【課題】 個体間変動及び個体内変動を考慮して、患者に投与する鎮静薬及び鎮痛薬の量的指標を推定する麻酔補助プログラム、麻酔補助装置、麻酔補助システム及び麻酔補助方法を提供する。

【解決手段】 麻酔補助装置 1 は、経時的に得られた患者 5 の B I S 値と、経時的に得られた患者 5 の鎮静薬の効果部位濃度の値とに基づいて、目標とする鎮静度を示す値に対応する鎮痛薬の効果部位濃度の値を患者 5 に対する鎮静薬の濃度指標 ( e s T E C ) として推定する e s T E C 算出手段 1 0 3 と、鎮静薬の濃度指標と、経時的に得られた患者 5 の鎮痛薬の効果部位濃度とに基づいて、患者 5 の鎮痛薬の効果部位濃度を増加させても鎮静薬の濃度指標が予め定めた幅以上に変動しない患者 5 の鎮痛薬の効果部位濃度の範囲の下限を鎮痛薬の濃度指標 ( e s M I C ) として推定する e s M I C 算出手段 1 0 4 とを有する。

【選択図】 図 2



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

コンピュータを、

経時的に得られた患者の鎮静度を示す値と、経時的に得られた当該患者の鎮静薬の効果部位濃度の値とに基づいて、目標とする鎮静度を示す値に対応する鎮痛薬の効果部位濃度の値を前記患者に対する鎮静薬の濃度指標として推定する鎮静薬指標推定手段と、

前記鎮静薬の濃度指標と、経時的に得られた前記患者の鎮痛薬の効果部位濃度とに基づいて、前記患者の鎮痛薬の効果部位濃度を増加させても前記鎮静薬の濃度指標が予め定めた幅以上に変動しない前記患者の鎮痛薬の効果部位濃度の範囲の下限を鎮痛薬の濃度指標として推定する鎮痛薬指標推定手段として機能させるための麻酔補助プログラム。

10

## 【請求項 2】

鎮痛薬指標推定手段は、前記鎮静薬の濃度指標と、前記経時的に得られた前記患者の鎮痛薬の効果部位濃度とに対する回帰曲線を求めて、当該回帰曲線において前記患者の鎮痛薬の効果部位濃度を増加させても前記鎮静薬の濃度指標が予め定めた幅以上に変動しない前記患者の鎮痛薬の効果部位濃度の範囲の下限を前記鎮痛薬の濃度指標とする請求項 1 に記載の麻酔補助プログラム。

## 【請求項 3】

鎮痛薬指標推定手段は、前記回帰曲線を双曲線とし、当該回帰曲線において、双曲線の漸近線から前記予め定めた幅だけ鎮静薬の濃度指標を増加させた値に対応する鎮痛薬の効果部位濃度を前記鎮痛薬指標として決定する請求項 2 に記載の麻酔補助プログラム。

20

## 【請求項 4】

前記鎮静度を示す値、前記鎮静薬の効果部位濃度の値、前記鎮痛薬の効果部位濃度の値、前記鎮静薬の濃度指標及び前記鎮痛薬の濃度指標の一部又はすべてを表示処理する表示処理手段としてさらに機能させる請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の麻酔補助プログラム。

## 【請求項 5】

前記鎮静薬の投与量指標及び / 又は前記鎮痛薬の濃度指標に基づいて、前記鎮静薬及び前記鎮痛薬を前記患者に投与する麻酔器の前記鎮静薬の投与量及び前記鎮痛薬の投与量を制御する麻酔器制御手段としてさらに機能させる請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の麻酔補助プログラム。

30

## 【請求項 6】

鎮静薬指標推定手段は、経時的に得られた前記鎮静度を示す値と、経時的に得られた前記鎮静薬の効果部位濃度の値とに対する回帰曲線を求めて、当該回帰曲線において目標とする鎮静度を示す値に対応する鎮痛薬の効果部位濃度の値を前記患者に対する鎮静薬の濃度指標とする請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の麻酔補助プログラム。

## 【請求項 7】

経時的に得られた患者の鎮静度を示す値と、経時的に得られた当該患者の鎮静薬の効果部位濃度の値とに基づいて、目標とする鎮静度を示す値に対応する鎮痛薬の効果部位濃度の値を前記患者に対する鎮静薬の濃度指標として推定する鎮静薬指標推定手段と、

前記鎮静薬の濃度指標と、経時的に得られた前記患者の鎮痛薬の効果部位濃度とに基づいて、前記患者の鎮痛薬の効果部位濃度を増加させても前記鎮静薬の濃度指標が予め定めた幅以上に変動しない前記患者の鎮痛薬の効果部位濃度の範囲の下限を鎮痛薬の濃度指標として推定する鎮痛薬指標推定手段とを有する麻酔補助装置。

40

## 【請求項 8】

前記請求項 7 に記載の麻酔補助装置と、

前記麻酔補助装置に制御されて前記鎮静薬及び前記鎮痛薬を前記患者に投与する麻酔器とを有する麻酔補助システム。

## 【請求項 9】

経時的に得られた患者の鎮静度を示す値と、経時的に得られた当該患者の鎮静薬の効果部位濃度の値とに基づいて、目標とする鎮静度を示す値に対応する鎮痛薬の効果部位濃度

50

の値を前記患者に対する鎮静薬の濃度指標として推定するステップと、

前記鎮静薬の濃度指標と、経時的に得られた前記患者の鎮痛薬の効果部位濃度とに基づいて、前記患者の鎮痛薬の効果部位濃度を増加させても前記鎮静薬の濃度指標が予め定めた幅以上に変動しない前記患者の鎮痛薬の効果部位濃度の範囲の下限を鎮痛薬の濃度指標として推定するステップとを有する麻酔補助方法。

【請求項 10】

コンピュータを、

経時的に得られた患者の鎮静度を示す値と、経時的に得られた当該患者の鎮静薬の効果部位濃度の値とに基づいて、目標とする鎮静度を示す値に対応する鎮痛薬の効果部位濃度の値を前記患者に対する鎮静薬の濃度指標として推定する鎮静薬指標推定手段と、

少なくとも前記鎮静薬の濃度指標と、経時的に得られた前記患者の鎮痛薬の効果部位濃度との関係を表示処理する表示処理手段として機能させるための麻酔補助プログラム。

【請求項 11】

経時的に得られた患者の鎮静度を示す値と、経時的に得られた当該患者の鎮静薬の効果部位濃度の値とに基づいて、目標とする鎮静度を示す値に対応する鎮痛薬の効果部位濃度の値を前記患者に対する鎮静薬の濃度指標として推定するステップと、

少なくとも前記鎮静薬の濃度指標と、経時的に得られた前記患者の鎮痛薬の効果部位濃度との関係を表示処理するステップとを有する麻酔補助方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、麻酔補助プログラム、麻酔補助装置、麻酔補助システム及び麻酔補助方法に関する。

【背景技術】

【0002】

医学の分野において、麻酔によって手術中の鎮静及び鎮痛を施すこと及び麻酔科医が鎮静及び鎮痛の程度を把握することは、術中の覚醒や鎮静薬及び鎮痛薬の過剰投与を防ぐために非常に重要である。なお、ここで鎮静とは患者の意識や記憶がないことを指し、鎮痛とは患者に痛みを感じさせないことを指す。鎮静については、BIS (Bispectral Index) モニタの情報に基づいて、鎮静の程度を測るものが知られているが、鎮痛については定性的な評価にとどまり、定量的な評価ができず、鎮痛の程度を直接測る機器及び指標がなかった。全身麻酔時に使用される鎮痛薬の必要量は個体差が大きいこともあり、鎮痛の程度を測る必要性が非常に高い。

【0003】

そこで、鎮痛の程度を推定する従来の技術として、鎮痛薬を投与されている患者の鎮痛薬血中濃度を代理マーカーによりモニタリングする麻酔補助方法が提案されている（例えば、特許文献 1 参照）。

【0004】

特許文献 1 に開示された麻酔補助方法は、オピオイド鎮痛薬を患者に投与する際、瞳孔の大きさ、光刺激に対する瞳孔反応、トラッキングパフォーマンス等の複数の代理マーカーを測定し、当該複数の代理マーカーと患者の鎮痛レベルに相関関係があることを利用して、当該複数の代理マーカーから予め定めた計算方法でオピオイド鎮痛薬の血中濃度を推定する。

【0005】

上記した特許文献 1 の麻酔補助装置は、複数の代理マーカーから予め定めた計算方法でオピオイド鎮痛薬の血中濃度を推定するものの、全身麻酔を行う場合はオピオイド鎮痛薬と合わせて鎮静薬及び筋弛緩剤を使用するのが一般であって、オピオイド鎮痛薬と鎮静薬

には相乗作用があるため、患者の鎮痛及び鎮静の状態はオピオイド鎮痛薬の血中濃度だけでは十分に測ることができない、という問題がある。

【0006】

そこで、オピオイド鎮痛薬の血中濃度以外も考慮した従来の技術として、患者の現在のオピオイド鎮痛薬の効果部位濃度と、鎮静薬の効果部位濃度とを表示装置の画面上にプロットする麻酔補助装置が提案されている（例えば、非特許文献1参照）。

【0007】

非特許文献1に開示された麻酔補助装置は、表示装置の画面上に、オピオイド鎮痛薬と鎮静薬との相乗作用を示すアイソボログラムを示し、当該アイソボログラム上に現在のオピオイド鎮痛薬の効果部位濃度と、鎮静薬としてのプロポフォールの投与速度の情報から統計学的に算出された鎮静薬の効果部位濃度とをプロットして示すことで患者の現在の状態を示すとともに、さらに数分後のオピオイド鎮痛薬の効果部位濃度と、鎮静薬の効果部位濃度とをプロットして示すことで将来の状態も合わせて示す。なお、アイソボログラムは患者の薬効を示す指標のレベル別に領域分けされており、麻酔科医はプロットされた点がいずれの領域に属するかによって患者の状態を判断する。また、使用する麻酔薬によって領域分けを変化させることで複数種類の麻酔薬に対応する。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】特表2016 520821号公報

20

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】小板橋俊哉、“術中覚醒のモニタとその予後SmartPilot View”、日臨麻会誌、日本、2012年9月、Vol. 32、No. 5、709 715頁

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

しかし、上記した非特許文献1の麻酔補助装置は、平均的な患者について薬効を示す領域に分けられたアイソボログラム上に、オピオイド鎮痛薬の効果部位濃度と、鎮静薬の効果部位濃度とをプロットして示し、年齢、身長、体重、性別等の個体差によるばらつき（個体間変動）及び同一個体の体温、体水分量、心拍出量等の薬物動態のばらつき（個体内変動）について統計学的に平均的な患者について薬効の目安を示すものである。

30

【0011】

従って、本発明の目的は、個体間変動及び個体内変動を考慮して、患者に投与する鎮静薬及び鎮痛薬の量的指標を推定する麻酔補助プログラム、麻酔補助装置、麻酔補助システム及び麻酔補助方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明の一態様は、上記目的を達成するため、以下の麻酔補助プログラム、麻酔補助装置、麻酔補助システム及び麻酔補助方法を提供する。

40

【0013】

[1] コンピュータを、

経時的に得られた患者の鎮静度を示す値と、経時的に得られた当該患者の鎮静薬の効果部位濃度の値とに基づいて、目標とする鎮静度を示す値に対応する鎮痛薬の効果部位濃度の値を前記患者に対する鎮静薬の濃度指標として推定する鎮静薬指標推定手段と、

前記鎮静薬の濃度指標と、経時的に得られた前記患者の鎮痛薬の効果部位濃度とに基づいて、前記患者の鎮痛薬の効果部位濃度を増加させても前記鎮静薬の濃度指標が予め定めた幅以上に変動しない前記患者の鎮痛薬の効果部位濃度の範囲の下限を鎮痛薬の濃度指標として推定する鎮痛薬指標推定手段として機能させるための麻酔補助プログラム。

[2] 鎮痛薬指標推定手段は、前記鎮静薬の濃度指標と、前記経時的に得られた前記患者

50

の鎮痛薬の効果部位濃度とに対する回帰曲線を求めて、当該回帰曲線において前記患者の鎮痛薬の効果部位濃度を増加させても前記鎮静薬の濃度指標が予め定めた幅以上に変動しない前記患者の鎮痛薬の効果部位濃度の範囲の下限を前記鎮痛薬の濃度指標とする前記〔 1 〕に記載の麻酔補助プログラム。

〔 3 〕鎮痛薬指標推定手段は、前記回帰曲線を双曲線とし、当該回帰曲線において、双曲線の漸近線から前記予め定めた幅だけ鎮静薬の濃度指標を増加させた値に対応する鎮痛薬の効果部位濃度を前記鎮痛薬指標として決定する前記〔 2 〕に記載の麻酔補助プログラム。

〔 4 〕前記鎮静度を示す値、前記鎮静薬の効果部位濃度の値、前記鎮痛薬の効果部位濃度の値、前記鎮静薬の濃度指標及び前記鎮痛薬の濃度指標の一部又はすべてを表示処理する表示処理手段としてさらに機能させる前記〔 1 〕～〔 3 〕のいずれかに記載の麻酔補助プログラム。

〔 5 〕前記鎮静薬の投与量指標及び／又は前記鎮痛薬の濃度指標に基づいて、前記鎮静薬及び前記鎮痛薬を前記患者に投与する麻酔器の前記鎮静薬の投与量及び前記鎮痛薬の投与量を制御する麻酔器制御手段としてさらに機能させる前記〔 1 〕～〔 4 〕のいずれかに記載の麻酔補助プログラム。

〔 6 〕鎮静薬指標推定手段は、経時的に得られた前記鎮静度を示す値と、経時的に得られた前記鎮静薬の効果部位濃度の値とに対する回帰曲線を求めて、当該回帰曲線において目標とする鎮静度を示す値に対応する鎮痛薬の効果部位濃度の値を前記患者に対する鎮静薬の濃度指標とする前記〔 1 〕～〔 5 〕のいずれかに記載の麻酔補助プログラム。

〔 7 〕経時的に得られた患者の鎮静度を示す値と、経時的に得られた当該患者の鎮静薬の効果部位濃度の値とに基づいて、目標とする鎮静度を示す値に対応する鎮痛薬の効果部位濃度の値を前記患者に対する鎮静薬の濃度指標として推定する鎮静薬指標推定手段と、

前記鎮静薬の濃度指標と、経時的に得られた前記患者の鎮痛薬の効果部位濃度とに基づいて、前記患者の鎮痛薬の効果部位濃度を増加させても前記鎮静薬の濃度指標が予め定めた幅以上に変動しない前記患者の鎮痛薬の効果部位濃度の範囲の下限を鎮痛薬の濃度指標として推定する鎮痛薬指標推定手段とを有する麻酔補助装置。

〔 8 〕前記〔 7 〕に記載の麻酔補助装置と、

前記麻酔補助装置に制御されて前記鎮静薬及び前記鎮痛薬を前記患者に投与する麻酔器とを有する麻酔補助システム。

〔 9 〕経時的に得られた患者の鎮静度を示す値と、経時的に得られた当該患者の鎮静薬の効果部位濃度の値とに基づいて、目標とする鎮静度を示す値に対応する鎮痛薬の効果部位濃度の値を前記患者に対する鎮静薬の濃度指標として推定するステップと、

前記鎮静薬の濃度指標と、経時的に得られた前記患者の鎮痛薬の効果部位濃度とに基づいて、前記患者の鎮痛薬の効果部位濃度を増加させても前記鎮静薬の濃度指標が予め定めた幅以上に変動しない前記患者の鎮痛薬の効果部位濃度の範囲の下限を鎮痛薬の濃度指標として推定するステップとを有する麻酔補助方法。

〔 10 〕コンピュータを、

経時的に得られた患者の鎮静度を示す値と、経時的に得られた当該患者の鎮静薬の効果部位濃度の値とに基づいて、目標とする鎮静度を示す値に対応する鎮痛薬の効果部位濃度の値を前記患者に対する鎮静薬の濃度指標として推定する鎮静薬指標推定手段と、

少なくとも前記鎮静薬の濃度指標と、経時的に得られた前記患者の鎮痛薬の効果部位濃度との関係を表示処理する表示処理手段として機能させるための麻酔補助プログラム。

〔 11 〕経時的に得られた患者の鎮静度を示す値と、経時的に得られた当該患者の鎮静薬の効果部位濃度の値とに基づいて、目標とする鎮静度を示す値に対応する鎮痛薬の効果部位濃度の値を前記患者に対する鎮静薬の濃度指標として推定するステップと、

少なくとも前記鎮静薬の濃度指標と、経時的に得られた前記患者の鎮痛薬の効果部位濃度との関係を表示処理するステップとを有する麻酔補助方法。

【発明の効果】

【 0 0 1 4 】

請求項 1、7、8 又は 9 に係る発明によれば、個体間変動及び個体内変動を考慮して、患者に投与する鎮静薬及び鎮痛薬の量的指標を推定することができる。

請求項 2 に係る発明によれば、鎮静薬の濃度指標と、経時的に得られた患者の鎮痛薬の効果部位濃度とに対する回帰曲線を求めて、当該回帰曲線において患者の鎮痛薬の効果部位濃度を増加させても鎮静薬の濃度指標が予め定めた幅以上に変動しない患者の鎮痛薬の効果部位濃度の下限を前記鎮痛薬の濃度指標とすることができる。

請求項 3 に係る発明によれば、回帰曲線を双曲線とし、当該回帰曲線において、双曲線の漸近線から予め定めた幅だけ鎮静薬の濃度指標を増加させた値に対応する鎮痛薬の効果部位濃度を鎮痛薬指標として決定することができる。

請求項 4 に係る発明によれば、鎮静度を示す値、鎮静薬の効果部位濃度の値、鎮痛薬の効果部位濃度の値、鎮静薬の濃度指標及び鎮痛薬の濃度指標の一部又はすべてを表示処理することができる。

請求項 5 に係る発明によれば、鎮静薬の投与量指標及び / 又は鎮痛薬の濃度指標に基づいて、鎮静薬及び鎮痛薬を前記患者に投与する麻酔器の鎮静薬の投与量及び前記鎮痛薬の投与量を制御することができる。

請求項 6 に係る発明によれば、経時的に得られた鎮静度を示す値と、経時的に得られた鎮静薬の効果部位濃度の値とに対する回帰曲線を求めて、当該回帰曲線において目標とする鎮静度を示す値に対応する鎮痛薬の効果部位濃度の値を患者に対する鎮静薬の濃度指標とすることができる。

請求項 10 又は 11 に係る発明によれば、個体間変動及び個体内変動を考慮して、患者に投与する鎮痛薬の量的指標を推定するための表示をすることができる。

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図 1】図 1 は、実施の形態に係る麻酔補助システムの構成の一例を示す概略図である。

【図 2】図 2 は、実施の形態に係る麻酔補助装置の構成例を示すブロック図である。

【図 3】図 3 は、e s T E C 用データセットの構成の一例を示す概略図である。

【図 4】図 4 は、e s M I C 用データセットの構成の一例を示す概略図である。

【図 5】図 5 は、設定値の構成の一例を示す概略図である。

【図 6】図 6 は、e s T E C 算出動作を説明するためのグラフ図である。

【図 7】図 7 は、e s M I C 算出動作の概要を説明するためのグラフ図である。

【図 8】図 8 は、e s M I C 算出動作の詳細を説明するためのグラフ図である。

【図 9】図 9 は、e s M I C 算出動作の詳細を説明するためのグラフ図である。

【図 10】図 10 は、個体内変動と e s M I C との関係を説明するためのグラフ図である。

【図 11】図 11 は、個体間変動と e s M I C との関係を説明するためのグラフ図である。

【図 12】図 12 は、個体間変動と e s M I C との関係を説明するためのグラフ図である。

【図 13】図 13 は、複数の患者について e s M I C の分布の一例を示すグラフ図である。

【図 14】図 14 は、麻酔補助システムの動作を説明するためのフローチャートである。

【発明を実施するための形態】

【0016】

[実施の形態]

(麻酔補助システムの構成)

図 1 は、実施の形態に係る麻酔補助システムの構成の一例を示す概略図である。

【0017】

この麻酔補助システム 7 は、全身麻酔のために患者 6 に麻酔薬を投与する際に、年齢、身長、体重、性別等の個体差によるばらつき（個体間変動）や、同一個体の体温、体水分量、心拍出量等の薬物動態のばらつき（個体内変動）を考慮して、患者 6 に適した投与量

10

20

30

40

50

を推定し、提示するためのものである。また、患者 6 に適した投与量の麻酔薬を投与するのを補助するため、又は患者 6 に適した投与量の麻酔薬を投与するために用いられるものである。

【0018】

また、麻酔補助システム 7 は、表示部 12 と操作部 13 とを備えた専用に設計された機器又は PC やタブレット端末等の情報処理装置であって情報を処理する麻酔補助装置 1 と、患者 6 の静脈内に麻酔薬を投与するとともに人工呼吸等を施して麻酔状態の患者 6 を補助するための麻酔器 2 と、患者 6 の鎮静度を示す BIS (Bispectral Index) 値を測定する BIS モニタ 3 と、心電図や血圧計、パルスオキシメータ等の生体情報を測定する生体モニタ 4 とを有する。麻酔補助装置 1、麻酔器 2、BIS モニタ 3、生体モニタ 4 は、麻酔科の医師 5 によって操作される。

10

【0019】

なお、麻酔薬には、鎮静薬、鎮痛薬及び筋弛緩剤が含まれる。鎮静薬は、一例として、静脈麻酔薬プロポフォールを用いるが、吸入麻酔薬 (セボフルラン、デスフルラン等) であってもよい。鎮痛薬は、一例として、オピオイド鎮痛薬レミフェンタニルを用いるが、フェンタニル・モルヒネ等であってもよい。筋弛緩剤は、一例として、非脱分極性筋弛緩薬ロクロニウムを用いるが、ベクロニウム等であってもよい。

【0020】

麻酔補助装置 1 は、麻酔薬の効果部位濃度及び BIS 3 から得られる情報に基づいて、手術等のために麻酔薬を投与される患者 6 に適した投与量を計算して表示部 12 に提示し、又は患者 6 に適した投与量の麻酔薬を投与するように麻酔器 2 を制御するものであって、本体内に情報を処理するための機能を有する CPU (Central Processing Unit) や HDD (Hard Disk Drive)、フラッシュメモリ等の電子部品を備える。なお、麻酔補助装置 1 は、サーバ装置として構成してもよく、その場合は端末装置の要求に応じて動作する。また、麻酔補助装置 1 は、患者 6 の手術を行う手術室に配置されるものであるが、サーバ装置として構成する場合は遠隔地に配置されるものであってもよい。

20

【0021】

麻酔器 2 は、患者 6 に対する鎮静薬の投与流量を制御可能なシリンジポンプである鎮静薬ポンプ 20 と、患者 6 に対する鎮痛薬の投与流量を制御可能なシリンジポンプである鎮痛薬ポンプ 21 と、患者 6 の呼吸を補助する人工呼吸器 22 とを有する。なお、鎮静薬ポンプ 20 は麻酔補助装置 1 の制御に基づいて、目標血中濃度に応じてシリンジポンプの流量を調整して患者 6 に対する鎮静薬の TCI (Target Controlled Infusion) 投与を行う。

30

【0022】

なお、麻酔補助装置 1 の制御に基づいて鎮静薬ポンプ 20 及び鎮痛薬ポンプ 21 を動作させる代わりに、鎮静薬ポンプ 20 に TCI 投与が可能な TCI ポンプを用いても良い。この場合、鎮静薬ポンプ 20 は、麻酔補助装置 1 に対して鎮静薬の効果部位濃度の情報を定期的に変送するようにする。また、鎮痛薬ポンプ 21 は、麻酔補助装置 1 に対して鎮痛薬の投与流量の情報を定期的に変送するようにする。

40

【0023】

各機器は、専用線により相互に通信可能に接続されるが、有線又は無線の通信ネットワークにより接続されてもよいし、イントラネットや LAN (Local Area Network) 等の通信網を用いてもよい。

【0024】

麻酔補助装置 1 は、上記構成において、BIS モニタ 3 及び生体モニタ 4 からそれぞれ情報を受信し、受信した情報と鎮静薬及び鎮痛薬の効果部位濃度に基づいて、まず、鎮静薬を投与する濃度指標として、目標とする BIS 値を得るための鎮静薬の効果部位濃度 (estimated target effect site concentration、以下「esTEC」という。) を算出する。次に、麻酔補助装置 1 は、鎮痛薬の効

50

果部位濃度とe s T E Cの相互作用をリアルタイム解析することで、鎮痛薬の濃度指標として、鎮静薬の必要濃度を低下させるのに十分な鎮痛薬濃度（予測最大個体濃度：e s t i m a t e d m a x i m a l i n d i v i d u a l c o n c e n t r a t i o n、以下「e s M I C」という。）を算出し、鎮静薬の効果部位濃度、鎮痛薬の効果部位濃度、e s T E C及びe s M I C等の情報を適宜組み合わせ表示部12に表示するものである。医師5は、表示部12に表示された情報を確認し、麻酔薬の投与量等を調整する。また、麻酔補助装置1は、必要に応じ、算出したe s T E C及びe s M I Cに基づいて鎮静薬ポンプ20及び鎮痛薬ポンプ21を制御し、患者6に対する麻酔薬の投与量を制御するものであってもよい。

#### 【0025】

なお、麻酔補助装置1、麻酔器2、B I Sモニタ3及び生体モニタ4の機能の全部又は一部を一体に構成してもよいし、各装置の機能の一部又は全部を他の装置に含めてもよい。また、麻酔補助装置1、麻酔器2、B I Sモニタ3及び生体モニタ4の機能の全部又は一部を遠隔地に配置された機器で動作させるように構成してもよい。また、麻酔補助装置1に対して複数の麻酔器2、B I Sモニタ3及び生体モニタ4を対応させ、麻酔補助装置1に同時に複数の麻酔補助動作を行わせるものであってもよい。

#### 【0026】

（麻酔補助装置の構成）

図2は、実施の形態に係る麻酔補助装置1の構成例を示すブロック図である。

#### 【0027】

麻酔補助装置1は、C P U等から構成され、各部を制御するとともに、各種のプログラムを実行する制御部10と、H D Dやフラッシュメモリ等の記憶媒体から構成され情報を記憶する記憶部11と、画像及び文字により情報を表示する表示部12と、操作内容に応じて制御部10に対して操作信号を出力する操作部13と、外部装置と通信する通信部14とを備える。

#### 【0028】

制御部10は、後述する麻酔補助プログラム110を実行することで、麻酔器制御手段100、効果部位濃度算出手段101、B I S値取得手段102、e s T E C算出手段103、e s M I C算出手段104及び表示処理手段105等として機能する。

#### 【0029】

麻酔器制御手段100は、麻酔器2の鎮静薬ポンプ20及び鎮痛薬ポンプ21それぞれの投与流量を制御する。本実施の形態では、鎮静薬ポンプ20はシリンジポンプであるため、麻酔器制御手段100は、鎮静薬の目標血中濃度が指定されると、指定された目標血中濃度に応じてシリンジポンプの流量を推定し、調整して患者6に対する鎮静薬のT C I投与を行う。また、鎮痛薬ポンプ21はシリンジポンプであるため、麻酔器制御手段100は鎮痛薬の目標血中濃度から薬物動態シミュレーションにより投与流量を推定し、当該投与流量を指定することで鎮痛薬の投与流量を制御する。なお、鎮痛薬ポンプ21が目標血中濃度から投与流量を決定する機能を有している場合は、麻酔器制御手段100は鎮痛薬の目標血中濃度を指定するようにし、いずれの構成を用いてもよい。

#### 【0030】

効果部位濃度算出手段101は、麻酔器2の鎮静薬ポンプ20で投与中の鎮静薬の投与流量から鎮静薬の効果部位濃度の値C mを算出し、算出した効果部位濃度の値C mを時刻とともにe s T E C用データセット111に記録する。

#### 【0031】

また、効果部位濃度算出手段101は、麻酔器2の鎮痛薬ポンプ21で投与中の鎮痛薬の投与流量から薬物動態シミュレーションにより鎮痛薬の効果部位濃度の値C nを算出する。また、効果部位濃度算出手段101は、鎮痛薬の効果部位濃度の値C nを時刻とともにe s M I C用データセット112に記録する。

#### 【0032】

B I S値取得手段102は、B I Sモニタ3からB I S値を定期的に、一例として、6

10

20

30

40

50



秒間隔で取得する。B I S 値取得手段 1 0 2 は、B I S 値を取得時刻とともに e s T E C 用データセット 1 1 1 に記録する。

【 0 0 3 3 】

鎮静薬指標推定手段としての e s T E C 算出手段 1 0 3 は、e s T E C 用データセット 1 1 1 の各時刻の鎮静薬の効果部位濃度の値  $C_m$  と、B I S 値とを経時的にプロットし、回帰曲線を求めるとともに、当該回帰曲線から目標とする B I S 値（例えば、 $B I S = 40$ ）を得られると推定される鎮静薬の効果部位濃度 e s T E C を算出する。具体的な算出方法については後述する。e s T E C 算出手段 1 0 3 は、算出した時刻における e s T E C を e s M I C 用データセット 1 1 2 に記録する。

【 0 0 3 4 】

鎮痛薬指標推定手段としての e s M I C 算出手段 1 0 4 は、e s M I C 用データセット 1 1 2 の各時刻の鎮痛薬の効果部位濃度の値  $C_n$  と、e s T E C とを経時的にプロットし、回帰曲線を求めるとともに、当該回帰曲線から鎮痛薬の必要濃度を低下させるのに十分と推定される鎮痛薬濃度 e s M I C を算出する。具体的な算出方法及び「十分」の定義については後述する。

【 0 0 3 5 】

表示処理手段 1 0 5 は、効果部位濃度算出手段 1 0 1 が算出した鎮静薬の効果部位濃度の値  $C_m$  及び鎮痛薬の効果部位濃度の値  $C_n$ 、B I S 値取得手段 1 0 2 が取得した B I S 値、e s T E C 算出手段 1 0 3 が計算した e s T E C 並びに e s M I C 算出手段 1 0 4 が計算した e s M I C の全部又は適宜選択した一部を、リアルタイムに又は履歴や予測値を含めて表示部 1 2 に表示処理する。表示方法は数値によるもの、グラフによるもの、色によるもの等、その方法は限定されない。

【 0 0 3 6 】

記憶部 1 1 は、制御部 1 0 を上述した各手段 1 0 0 1 0 5 として動作させる麻酔補助プログラム 1 1 0、e s T E C 用データセット 1 1 1、e s M I C 用データセット 1 1 2 及び設定値 1 1 3 等を記憶する。

【 0 0 3 7 】

図 3 は、e s T E C 用データセット 1 1 1 の構成の一例を示す概略図である。

【 0 0 3 8 】

e s T E C 用データセット 1 1 1 は、e s T E C の値を求めるための情報であって、値を算出又は取得した時刻と、効果部位濃度算出手段 1 0 1 が算出した鎮静薬の効果部位濃度  $C_m$  と、B I S 値取得手段 1 0 2 が取得した B I S 値とを有する。

【 0 0 3 9 】

図 4 は、e s M I C 用データセット 1 1 2 の構成の一例を示す概略図である。

【 0 0 4 0 】

e s M I C 用データセット 1 1 2 は、e s M I C の値を求めるための情報であって、値を算出又は取得した時刻と、効果部位濃度算出手段 1 0 1 が算出した鎮痛薬の効果部位濃度  $C_n$  と、e s T E C 算出手段 1 0 3 が算出した e s T E C とを有する。

【 0 0 4 1 】

図 5 は、設定値 1 1 3 の構成の一例を示す概略図である。

【 0 0 4 2 】

設定値 1 1 3 は、麻酔器制御手段 1 0 0 が麻酔器 2 を制御するための設定値に関する情報であって、例えば、目標鎮静薬効果部位濃度  $C_{mt}$ 、目標鎮痛薬効果部位濃度  $C_{nt}$ 、目標 B I S 値  $B I S_t$  等を有する。一例として示した、目標鎮静薬効果部位濃度  $C_{mt}$  の値「A u t o」とは、最新の e s T E C で逐次更新するものである。また、目標鎮痛薬効果部位濃度  $C_{nt}$  の値「 」とは、値が設定されていない状態を示す。また、目標 B I S 値  $B I S_t$  の値「40」とは、B I S 値の目標値を 40 とするものであり、目標 B I S 値  $B I S_t$  に基づいて e s T E C が算出される。この場合の e s T E C を「e s T E C<sub>40</sub>」と記載することがある。

【 0 0 4 3 】

10

20

30

40

50

( 麻酔補助システムの動作 )

次に、本実施の形態の作用を上記に説明した構成を前提とし、図 1 ~ 図 1 4 を参照しつつ、( 1 ) 基本動作、( 2 ) e s T E C 算出動作及び( 3 ) e s M I C 算出動作に分けて説明する。

【 0 0 4 4 】

( 1 ) 基本動作

図 1 4 は、麻酔補助システムの動作を説明するためのフローチャートである。

【 0 0 4 5 】

まず、患者 6 が手術室に入室した後、患者 6 に対し B I S モニタ 3 の一部としての B I S クワトロセンサ ( ゴヴィディエンジャパン製、登録商標 ) を装着し、生体モニタ 4 として心電図、非観血的血圧計、パルスオキシメータを装着する。なお、B I S クワトロセンサは B I S モニタ 3 の他部としての B I S モニタ ( 日本光電製 A E 9 0 0 P ) に接続されて B I S 値が計測される。

10

【 0 0 4 6 】

次に、患者 6 の静脈に静脈留置針の刺入を行い、鎮静薬ポンプ 2 0 及び鎮痛薬ポンプ 2 1 をそれぞれ接続する。また、人工呼吸器 2 2 を患者 6 に取り付け。

【 0 0 4 7 】

次に、麻酔器制御手段 1 0 0 は、設定値 1 1 3 に基づいて麻酔器 2 を制御し、鎮静薬及び鎮痛薬を投与して全身麻酔を開始する ( ステップ S 1 0 ) 。具体的には、まず、麻酔器制御手段 1 0 0 は、麻酔器 2 を制御して人工呼吸器 2 2 のマスクから酸素 6 l / m i n を投与して酸素化を行う。次に、麻酔器制御手段 1 0 0 は、鎮痛薬ポンプ 2 1 を制御し、鎮痛薬としてレミフェンタニルを 0 . 3 ~ 0 . 5  $\mu$  g / k g  $\cdot$  m i n で投与を開始し、その後、鎮静薬ポンプ 2 0 を制御し、鎮静薬としてプロポフォールを目標血中濃度 4  $\mu$  g / m l で投与する。

20

【 0 0 4 8 】

次に、医師 5 は、患者 6 の呼名反応が消失して B I S 値が 7 0 未満になったことを確認した後、筋弛緩剤としてロクロニウム 0 . 6 k g / k g を投与する。

【 0 0 4 9 】

その後、麻酔補助装置 1 の効果部位濃度算出手段 1 0 1 は、鎮静薬ポンプ 2 0 の投与速度を麻酔器制御手段 1 0 0 から取得して鎮静薬の効果部位濃度 C m を算出し ( ステップ S 2 0 ) 、算出した効果部位濃度の値 C m を時刻とともに e s T E C 用データセット 1 1 1 に記録する。

30

【 0 0 5 0 】

また、効果部位濃度算出手段 1 0 1 は、麻酔器 2 の鎮痛薬ポンプ 2 1 で投与中の鎮痛薬の投与流量から薬物動態シミュレーションにより鎮痛薬の効果部位濃度の値 C n を算出し ( ステップ S 3 0 ) 、鎮痛薬の効果部位濃度の値 C n を時刻とともに e s M I C 用データセット 1 1 2 に記録する。

【 0 0 5 1 】

また、B I S 値取得手段 1 0 2 は、B I S モニタ 3 から B I S 値を定期的に、一例として、6 秒間隔で取得し ( ステップ S 4 0 ) 、B I S 値を取得時刻とともに e s T E C 用データセット 1 1 1 に記録する。

40

【 0 0 5 2 】

( 2 ) e s T E C 算出動作

次に、e s T E C 算出手段 1 0 3 は、e s T E C 用データセット 1 1 1 の各時刻の鎮静薬の効果部位濃度の値 C m と、B I S 値とを次に説明する図 6 に説明するように経時的にプロットし、回帰曲線を求めるとともに、当該回帰曲線から目標とする B I S 値 ( 例えば、B I S = 4 0 ) を得るための鎮静薬の効果部位濃度 e s T E C を算出する ( ステップ S 5 0 ) 。この計算方法は発明者らが既に関与したものを利用して行うことができ ( 長田、畔柳、尾崎、" 目標 B I S 値が得られるプロポフォール効果部位濃度 e s T E C の開発 " 、麻酔・集中治療とテクノロジー、2 0 1 2 年、1 5 頁参照 ) 、例えば、以下に説明す

50

るように計算される。

【0053】

図6は、e s T E C算出動作を説明するためのグラフ図である。

【0054】

図6に示すように、B I S値と鎮静薬の効果部位濃度はS字状曲線を描くことが知られているため、e s T E C算出手段103は、ロジスティック関数を利用して、経時的にプロットした鎮静薬の効果部位濃度の値C mとB I S値に対する回帰曲線g ( x )を求める。なお、回帰曲線g ( x )には個体内変動があるため経時的に再計算されるものとする。

【0055】

e s T E C算出手段103は、回帰曲線g ( x )が求まると、図6に示した例の場合、B I S値 = 40である鎮静薬の効果部位濃度をe s T E C<sub>40</sub> ( = 3 . 0 μ g / m l )として算出する。なお、B I S値 = 45である鎮静薬の効果部位濃度はe s T E C<sub>45</sub> ( = 2 . 7 μ g / m l )であり、B I S値 = 50である鎮静薬の効果部位濃度はe s T E C<sub>50</sub> ( = 2 . 5 μ g / m l )である。

【0056】

なお、e s T E C算出手段103は、算出した時刻におけるe s T E Cをe s M I C用データセット112に記録する。

【0057】

次に、e s M I C算出手段104は、e s M I C用データセット112の各時刻の鎮痛薬の効果部位濃度の値C nと、e s T E Cとを経時的にプロットし、回帰曲線を求めるとともに、当該回帰曲線から鎮痛薬の必要濃度を低下させるのに十分な鎮痛薬濃度e s M I Cを算出する(ステップS60、S70、S80)。以下にe s M I C算出の概要及び各ステップの詳細について具体的に説明する。

【0058】

(3) e s M I C算出動作

図7は、e s M I C算出動作の概要を説明するためのグラフ図である。

【0059】

図7に示すように、鎮痛薬の効果部位濃度C nと、e s T E Cには相互関係があり、鎮痛薬の効果部位濃度を増加させていってもe s T E Cは漸近線y = a以下には減少しないことを発明者らは確認している(畔柳綾、長田、松永、寺師、上村、“全身麻酔中のレミフェンタニルがプロポフォールe s T E Cに及ぼす影響”、麻酔、2016年4月15日、第64巻2号別刷、116 122頁参照)。これは鎮痛薬が十分投与された状況では鎮静に必要な鎮静薬の必要濃度は減少するものの、鎮痛薬の投与速度に関わらず、最低でもaを必要としていたと解釈される。また、上記文献において鎮痛薬の効果部位濃度をある値(10 n g / m l)より増加させていってもe s T E Cの分布幅が一定であることを発明者らは確認しており、このことから安定したe s T E Cを得る上で鎮痛薬の効果部位濃度を当該値(10 n g / m l)以上に増加させる必要性が低いと解釈される。

【0060】

以上の特性を利用し、e s M I C算出手段104は、経時的にプロットした鎮痛薬の効果部位濃度C nと、e s T E Cに対する回帰曲線f ( x )を求める。次に、e s M I C算出手段104は、鎮痛薬の効果部位濃度を増加させてもe s T E Cが幅 以上に変動しない鎮痛薬の効果部位濃度の範囲の下限を求める。当該下限を求める方法の一例として、e s M I C算出手段104は、f ( x )の漸近線y = aに予め定めた幅 を加算したy = a + と、f ( x )との交点の鎮痛薬の効果部位濃度C nを、鎮静薬の必要濃度を低下させるのに十分な(最大の)鎮痛薬濃度(e s M I C)として定める。また、当該下限を求める方法の他の例として、鎮痛薬の効果部位濃度をある値から数倍に、例えば、5倍に引き上げてもe s T E Cの分布が幅 以内に収まるような場合に、この値を鎮痛薬の効果部位濃度の範囲の下限值(e s M I C)に相当するものとしてもよい。

【0061】

なお、回帰曲線y = f ( x )の傾きが 1となる点pを、鎮静薬の効果部位濃度C mの

増減量と鎮痛薬の効果部位濃度  $C_n$  の増減量が釣り合う点として「中立点」と呼ぶこととする。後述するように中立点  $p$  を利用して  $esMIC$  を定義してもよい。

【0062】

図8及び図9は、 $esMIC$  算出動作の詳細を説明するためのグラフ図である。

【0063】

$esMIC$  算出手段104は、回帰曲線  $y = f(x)$  を求めるのに要する時間を短縮するため、得られた  $esMIC$  用データセット112のみから回帰曲線を求めるのではなく、図8に示すように予めデフォルト値 ( $defCn_1$ 、 $defesTEC_1$ )、( $defCn_2$ 、 $defesTEC_2$ )、( $defCn_3$ 、 $defesTEC_3$ )、...を用意しておく。デフォルト値は、例えば、統計的に主要な値に基づいて定めるものとする。

10

【0064】

次に、 $esMIC$  算出手段104は、図9に示すように、鎮痛薬効果部位濃度の範囲を、例えば、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  のように分け、 $esMIC$  用データセット112のそれぞれの範囲中のデータが得られたら当該範囲のデータをデフォルト値から得られた値に置き換える。例えば、範囲  $R_1$  のデータが得られたらデフォルト値 ( $defCn_1$ 、 $defesTEC_1$ )、( $defCn_2$ 、 $defesTEC_2$ )、( $defCn_3$ 、 $defesTEC_3$ ) を、得られた値 ( $Cn_1$ 、 $esTEC_1$ )、( $Cn_2$ 、 $esTEC_2$ )、( $Cn_3$ 、 $esTEC_3$ ) で置き換えて更新する (ステップS60)。

【0065】

次に、データの更新が行われると、 $esMIC$  算出手段104は、例えば、双曲線を利用して、プロットに対して回帰曲線  $y = f(x)$  を求める (ステップS70)。

20

【0066】

次に、 $esMIC$  算出手段104は、 $f(x)$  の漸近線  $y = a$  に予め定められた幅を加算した  $y = a + \text{幅}$  と、 $f(x)$  との交点の鎮痛薬の効果部位濃度  $C_n$  を鎮静薬の必要濃度を低下させるのに十分な鎮痛薬濃度 ( $esMIC$ ) として定める (ステップS80)。これは、麻酔科医が鎮痛薬の効果部位濃度を引き上げても鎮静状態が変化しない状況を経験的に「十分な鎮痛が確保された状態」(すなわち、この時点で鎮静薬の効果部位濃度を変化させても鎮静度に差がみられない状態。)と判断しているからであり、このような定性的な判断を定量的に実現したものである。そして、麻酔科医の経験や感覚と一致する「十分な鎮痛が確保された状態」で鎮静効果に差の出ない鎮静薬の効果部位濃度の変化幅を幅とし、鎮痛薬の種類に応じて定める。なお、幅は、鎮痛及び鎮静の安定性並びに患者6の覚醒防止等の安全性を考慮して定め、一例として、鎮痛薬がプロポフォールの場合は幅  $= 0.2 \mu g/ml$  とする。また、 $a$  の5%、のように割合で定義してもよい。

30

【0067】

なお、回帰曲線  $y = f(x)$  は、術中の侵襲や体温、体水分量、心拍出量等によりばらつき (個体内変動) を生じる。

【0068】

ここで、ステップS60及びS70において、麻酔の導入時は、患者6に対して鎮痛薬の効果部位濃度を徐々に増加させていくのではなく、一時的に、鎮静薬の必要濃度を低下させるのに十分な鎮痛薬濃度 ( $esMIC$  となるであろう値) 以上に過量に投与し、効果部位濃度を徐々に減少させていくという手法を用いる。これにより、手術中の初期段階で範囲  $R_1 \sim R_3$  を含むすべての範囲において、デフォルト値を得られた値で置き換えて更新することができるため、患者6に応じてリアルタイム性の高い回帰曲線を求めることができる。なお、必ずしも範囲  $R_1 \sim R_3$  を含むすべての範囲について更新してから  $esMIC$  を求める必要はなく、一部の範囲、例えば、鎮痛薬の効果部位濃度が0から  $esMIC$  に達しない (であろう) 範囲まで更新された時点で  $esMIC$  を推定してもよいことはもちろんである。つまり、 $esMIC$  に達しない (であろう) 鎮痛薬の効果部位濃度から、さらに効果部位濃度を増加させたとしても  $esTEC$  が予め定めた幅以上に変動しない患者の鎮痛薬の効果部位濃度の範囲の下限を鎮痛薬の濃度指標として推定してもよい。

40

【0069】

50

図 10 は、個体内変動と  $e s M I C$  との関係を説明するためのグラフ図である。

【0070】

図 10 に示すように、手術侵襲等により、回帰曲線は  $y = f(x)$  や  $y = f'(x)$  のようにばらつきが生じるが、 $y = a +$  と  $y = f(x)$  及び  $y = f'(x)$  との交点となる  $e s M I C$  のばらつきは微小である。言い換えれば、 $e s M I C$  の個体内変動によるばらつきが微小となるような幅を設定することが望ましい。

【0071】

図 11 及び図 12 は、個体間変動と  $e s M I C$  との関係を説明するためのグラフ図である。

【0072】

図 11 は、患者 A のケースにおける  $e s M I C$  算出動作を示すグラフ図であって、双曲線  $y = a_A + c_A / (x - b_A)$  の  $(a_A, b_A, c_A)$  はそれぞれ  $(2.88, -1.36, 0.105)$  である。 $= c_A / 5 = 0.0648$  であり、患者 A のケースにおいて  $e s M I C_A = 2.98 \text{ ng/ml}$  である。

【0073】

また、図 12 は、患者 B のケースにおける  $e s M I C$  算出動作を示すグラフ図であって、双曲線  $y = a_B + c_B / (x - b_B)$  の  $(a_B, b_B, c_B)$  はそれぞれ  $(2.64, -0.116, 2.45)$  である。 $= 0.313$  であり、患者 A のケースにおいて  $e s M I C_B = 7.94 \text{ ng/ml}$  である。

【0074】

図 11 及び図 12 に示すように、患者 A 及び患者 B のケースにおける  $e s M I C$  が異なり、個体間変動があることが確認できる。

【0075】

図 13 は、複数の患者について  $e s M I C$  の分布の一例を示すグラフ図である。

【0076】

44 人の患者において  $e s M I C$  を算出したところ、 $e s M I C$  は、個体間変動により図 13 に示すように分布することを確認した。鎮痛薬の必要濃度 ( $e s M I C$ ) が高い患者は感受性が高く、つまり痛みに弱いことを示している。また、鎮痛薬の必要濃度 ( $e s M I C$ ) が低い患者は感受性が低く、つまり痛みに強いことを示している。なお、 $e s M I C$  が  $2 \sim 4 \text{ ng/ml}$  の患者が大半を占めていた。

【0077】

(実施の形態の効果)

上記した実施の形態によれば、鎮痛薬の効果部位濃度  $C_n$  と、 $e s T E C$  に相互関係があることを利用し、 $e s M I C$  算出手段 104 により、経時的にプロットした鎮痛薬の効果部位濃度  $C_n$  と、 $e s T E C$  に対する回帰曲線  $f(x)$  を求めて、 $f(x)$  の漸近線  $y = a$  に予め定められた幅を加算した  $y = a +$  と、 $f(x)$  との交点の鎮痛薬の効果部位濃度  $C_n$  を鎮静薬の必要濃度を低下させるのに十分な鎮痛薬濃度 ( $e s M I C$ ) として定めるようにしたため、患者 6 に合わせた  $e s M I C$  をリアルタイムに推定でき、個体間変動及び個体内変動を考慮して、患者 6 に投与する鎮静薬及び鎮痛薬の量的指標を推定することができる。

【0078】

つまり、本願発明を用いない場合は、患者ごと(個体ごと)に鎮痛薬の必要濃度が不明であったため、過少投与であれば強い疼痛反応を認めることがある一方、過量投与であれば徐脈など不利益な反応が出現するとともに、手術終了後の鎮痛薬投与終了から効果消失(麻酔からの回復)に長時間を要することもあったが、本願発明を利用することで、過量投与による副作用出現及び過少投与による鎮痛効果不足を回避することができ、定性的ではなく定量的に、適切な全身麻酔管理を客観的な指標に基づいて実現することができる。また、得られた情報を利用して術後の鎮痛薬投与量(投与速度)を調節することで、鎮痛薬必要濃度の高い患者であっても低い患者であっても鎮痛効果を適切に得ることが可能となる。つまり、患者への負担が減少し、手術終了後の鎮痛薬投与終了から効果消失(麻酔

10

20

30

40

50

からの回復)に要する時間が減少し(時間的メリット)、麻酔薬の必要量が減少する(経済的メリット)。

【0079】

また、鎮痛薬の目標効果部位濃度を  $e s M I C$  に、鎮静薬の目標効果部位濃度を  $e s T E C$  にして患者6に麻酔薬を投与することで、手術侵襲を遮断しつつ安定した鎮静状態が得られるため、血圧、脈拍、体温、心拍出量等の生体情報に基づいて麻酔薬の投与量の調節を行う必要がなくなる。

【0080】

また、経時的に情報が更新されていくため、手術侵襲の程度の異なる術前、術中、術後の状況を問わず、患者6の個体内変動を考慮してそれぞれの状況における  $e s M I C$  をリアルタイムに推定することができる。なお、術後疼痛の強度に応じて鎮痛薬を全身投与する場合、 $e s M I C$  を指標に個体の感受性を推定して鎮痛薬の投与速度を調節すればよい。

10

【0081】

また、 $e s M I C$  を得るために必要な情報は、鎮静薬の効果部位濃度  $C m$ 、 $B I S$  値及び鎮痛薬の効果部位濃度  $C n$  であり、いずれも非侵襲で得られる情報であるから、非侵襲的に  $e s M I C$  を推定することができる。

【0082】

また、表示処理手段105により、表示部12に  $B I S$  値、鎮静薬の効果部位濃度  $C m$ 、鎮痛薬の効果部位濃度  $C n$ 、 $e s T E C$  及び  $e s M I C$  の一部又はすべてを表示処理するようにしたため、医師5に対して患者6の鎮痛薬の感受性に関する情報を提示でき、表示手法をアレンジすることで鎮痛薬感受性モニタ機器の開発が可能となる。

20

【0083】

また、従来麻酔科医の経験に頼って定めていた麻酔薬の投与量の指標を示すことで、又は指標に応じて自動で患者6に投与することで、経験の豊富な麻酔科医でなくとも鎮痛薬の過不足を回避した安全な全身麻酔を実施することができ、ひいては医療業界の人材不足解消に貢献することができる。

【0084】

[他の実施の形態]

なお、本発明は、上記実施の形態に限定されず、本発明の趣旨を逸脱しない範囲で種々な変形が可能である。

30

【0085】

例えば、 $e s M I C$  算出手段104は、鎮痛薬の効果部位濃度を引き上げても鎮静状態が変化しないような下限として  $e s M I C$  を定められれば、中立点  $p$  から  $e s M I C$  を推定してもよい。一例として、中立点  $p$  における接線と  $y = a$  との交点における値に予め定めた定数を乗じた値を  $e s M I C$  としてもよい。この場合、予め定めた定数は  $e s M I C$  が下限値と一致するように定めればよい。なお、回帰曲線を求めずに  $e s M I C$  を求めるアルゴリズムとしてもよい。

【0086】

ここで、 $e s M I C$  算出手段104の  $e s M I C$  の算出方法を総括すると、以下のようになる。まず、麻酔科医は、鎮痛薬の効果部位濃度を引き上げても鎮静状態が変化しない状況を経験的に「十分な鎮痛が確保された状態」(すなわち、この時点で鎮静薬の効果部位濃度を増加させても鎮静度に差がみられない状態。)と判断している。 $e s M I C$  は、このような定性的な判断を定量的に実現したものであり、「十分な鎮痛が確保された状態」として、患者の鎮痛薬の効果部位濃度を増加させても  $e s T E C$  が予め定めた幅 以上に変動しない患者の鎮痛薬の効果部位濃度の範囲の下限、が指標として定義される。しかし、幅 の値を変化させることで下限値が変化することもあり、「十分な鎮痛が確保された状態」が意味するところは範囲の下限値でのみ厳密に定められるものではない。つまり、 $e s M I C$  は「十分な鎮痛が確保された状態」を示すための一つの指標である。従って、 $e s M I C$  を定める方法は1つに限定されるものではなく、 $y = a +$  と、 $f(x)$  と

40

50

の交点の鎮痛薬の効果部位濃度から算出してもよいし、鎮痛薬の効果部位濃度がある値から数倍に引き上げても  $e s T E C$  の分布が幅 以内に収まるような場合に、この値から求めてもよいし、上記したように中立点から求めてもよい。また、これらの算出方法によって定まる  $e s M I C$  の値がそれぞれ完全一致する必要はなく、患者の鎮痛薬の効果部位濃度を定まった  $e s M I C$  の値とすれば、患者の「十分な鎮痛が確保された状態」となればよい。

#### 【 0 0 8 7 】

また、 $e s T E C$  と、鎮痛薬の効果部位濃度との関係において、鎮痛薬の効果部位濃度を増加させても  $e s T E C$  がある値以下に低下せずに収束する特性を用いて、当該ある値を達成できる鎮痛薬の効果部位濃度の範囲を「鎮痛が確保された状態」と表現することができる。「鎮痛が確保された状態」である鎮痛薬の効果部位濃度の範囲のうち、（鎮痛薬が多すぎると麻酔からの回復が遅れることから）鎮痛薬効果部位濃度の低い下限値付近を「『十分に』鎮痛が確保された状態」とする。

10

#### 【 0 0 8 8 】

上記した実施の形態では、鎮静度を示す値として  $B I S$  を用いたが、他のモニタから得られる生体情報に基づいて鎮静度を定めてもよい。なお、 $B I S$  を用いた場合は  $B I S$  値と鎮静度とが 1 対 1 で対応しているが、他の生体情報に基づいた場合は鎮静度と 1 対 1 で対応していない可能性もあるため、 $e s T E C$  を定めるための回帰曲線及び  $e s M I C$  を定めるための回帰曲線が異なるものとなる場合がある。鎮静度と鎮静薬の効果部位濃度が一意に定まる関係が存在する鎮静度モニタであれば、 $B I S$  と同様に当該鎮静度を用いることができる。

20

#### 【 0 0 8 9 】

また、上記した実施の形態では、 $e s T E C$  算出手段 1 0 3 は  $B I S$  からリアルタイムに  $e s T E C$  を定めるものであったが、患者（個体）から事前の麻酔時に取得した情報から  $e s T E C$  を算出してもよいし、複数の患者から統計的に得られた情報から  $e s T E C$  を算出してもよい。

#### 【 0 0 9 0 】

なお、オピオイド鎮痛薬を例に挙げて説明したが、他の種類の鎮痛薬にも応用してもよい。この場合、 $e s T E C$  を定めるための回帰曲線及び  $e s M I C$  を定めるための回帰曲線が異なるものとなる場合がある。

30

#### 【 0 0 9 1 】

また、表示部 1 2、操作部 1 3、通信部 1 4 は、麻酔補助装置 1 の必須の構成でないことはもちろんであり、省略してもよいし、別装置としてもよい。同様に生体モニタ 4、麻酔器 2 の人工呼吸器 2 2 は、麻酔補助システム 7 に必須の構成ではなく、省略してもよいし、別システムとして用意してもよい。

#### 【 0 0 9 2 】

上記実施の形態では制御部 1 0 の各手段 1 0 0 ~ 1 0 5 の機能をプログラムで実現したが、各手段の全て又は一部を  $A S I C$  等のハードウェアによって実現してもよい。また、上記実施の形態で用いたプログラムを  $C D R O M$  等の記録媒体に記憶して提供してもよいし、インターネットを介して配信することで提供することもできる。また、クラウド上で動作するプログラムであってもよい。また、上記実施の形態で説明した上記動作の順序の入れ替え、削除、追加等は本発明の要旨を変更しない範囲内で可能である。

40

#### 【 符号の説明 】

#### 【 0 0 9 3 】

- 1 : 麻酔補助装置
- 2 : 麻酔器
- 3 :  $B I S$  モニタ
- 4 : 生体モニタ
- 5 : 医師
- 6 : 患者

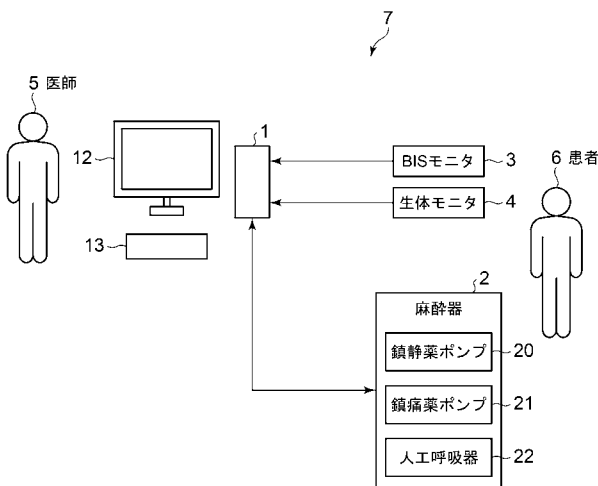
50

- 7 : 麻酔補助システム
- 10 : 制御部
- 11 : 記憶部
- 12 : 表示部
- 13 : 操作部
- 14 : 通信部
- 20 : 鎮静薬ポンプ
- 21 : 鎮痛薬ポンプ
- 22 : 人工呼吸器
- 100 : 麻酔器制御手段
- 101 : 効果部位濃度算出手段
- 102 : BIS値取得手段
- 103 : esTEC算出手段
- 104 : esMIC算出手段
- 105 : 表示処理手段
- 110 : 麻酔補助プログラム
- 111 : esTEC用データセット
- 112 : esMIC用データセット
- 113 : 設定値

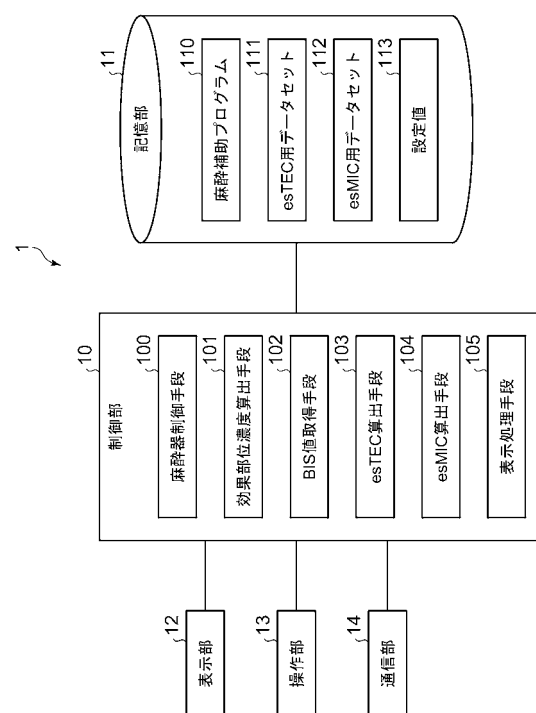
10

20

【図1】



【図2】





【 図 3 】

111

時刻	鎮静薬効果部位濃度Cm	BIS値
t <sub>1</sub>	Cm <sub>1</sub>	BIS <sub>1</sub>
t <sub>2</sub>	Cm <sub>2</sub>	BIS <sub>2</sub>
t <sub>3</sub>	Cm <sub>3</sub>	BIS <sub>3</sub>
⋮	⋮	⋮

【 図 4 】

112

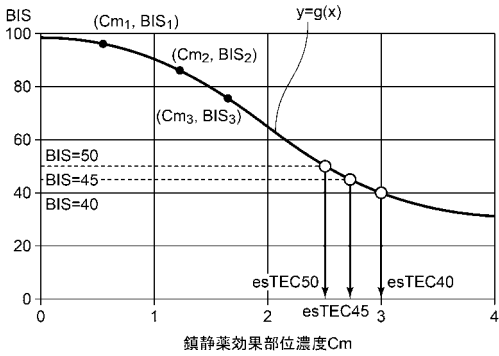
時刻	鎮痛薬効果部位濃度Cn	esTEC
t <sub>1</sub>	Cn <sub>1</sub>	esTEC <sub>1</sub>
t <sub>2</sub>	Cn <sub>2</sub>	esTEC <sub>2</sub>
t <sub>3</sub>	Cn <sub>3</sub>	esTEC <sub>3</sub>
⋮	⋮	⋮

【 図 5 】

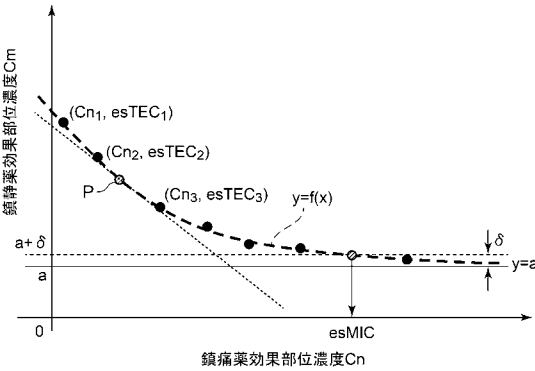
113

目標鎮静薬効果部位濃度Cm <sub>t</sub>	Anto
目標鎮痛薬効果部位濃度Cn <sub>t</sub>	-
目標BIS値BIS <sub>t</sub>	40
⋮	⋮

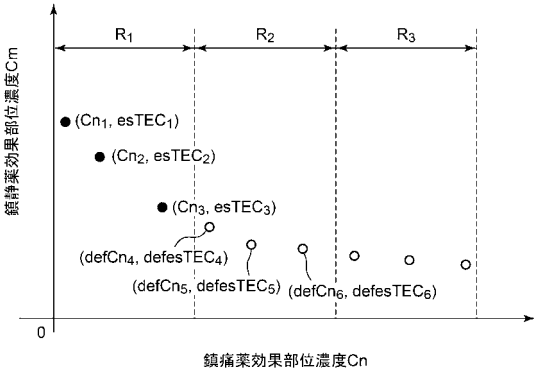
【 図 6 】



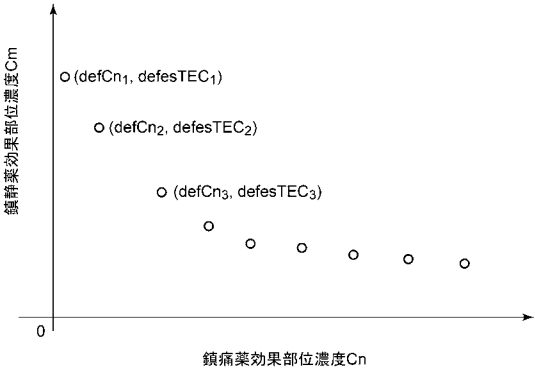
【 図 7 】



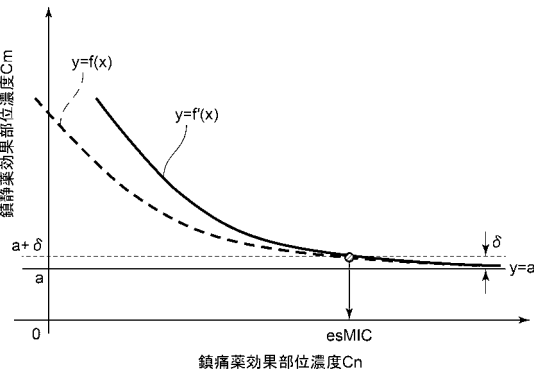
【 図 9 】



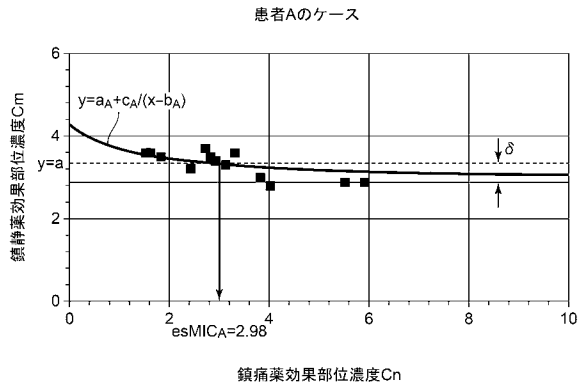
【 図 8 】



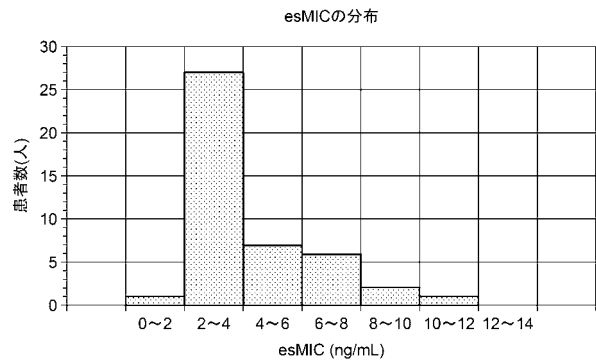
【 図 10 】



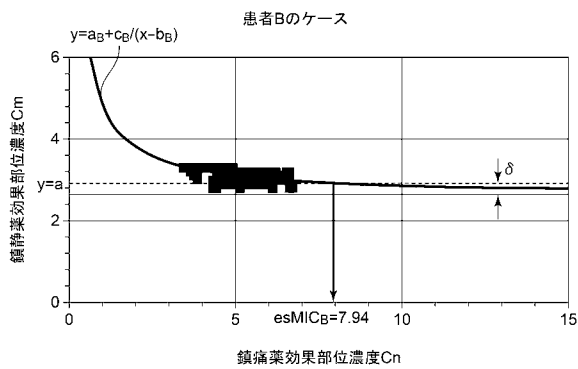
【図 1 1】



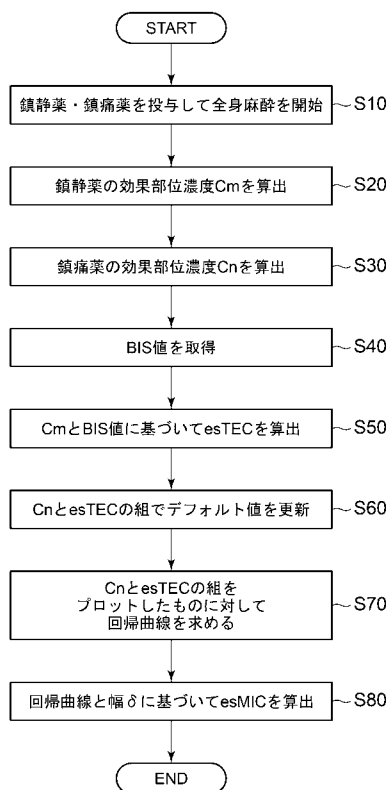
【図 1 3】



【図 1 2】



【図 1 4】



---

フロントページの続き

F ターム(参考) 2G045 AA13 AA40 CA25 DA73 FA40 GC30 JA01 JA07  
4C117 XB18 XE15 XE17 XE37 XN05

专利名称(译)	麻醉辅助程序，麻醉辅助装置，麻醉辅助系统和麻醉辅助方法		
公开(公告)号	<a href="#">JP2019017730A</a>	公开(公告)日	2019-02-07
申请号	JP2017138971	申请日	2017-07-18
[标]申请(专利权)人(译)	国立大学法人福井大学		
申请(专利权)人(译)	国立大学法人福井大学		
[标]发明人	長田理 重見研司 松木悠佳		
发明人	長田 理 重見 研司 松木 悠佳		
IPC分类号	A61M16/01 G01N33/48 A61B5/00		
FI分类号	A61M16/01.G G01N33/48.Z A61B5/00.102.A A61B5/00.G		
F-TERM分类号	2G045/AA13 2G045/AA40 2G045/CA25 2G045/DA73 2G045/FA40 2G045/GC30 2G045/JA01 2G045/JA07 4C117/XB18 4C117/XE15 4C117/XE17 4C117/XE37 4C117/XN05		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

# 摘要(译)

甲考虑到个体间变异和个体内的变化，麻醉辅助程序，其估计施用给患者，麻醉援助镇静剂和止痛剂的定量指标，提供麻醉辅助系统和麻醉的辅助方法。麻醉辅助装置1包括一个BIS值超过所得患者5时间的基础上，镇静的效应部位浓度的值随着时间的推移产生的患者5，镇静的目标和ESTEC计算装置103，用于估计所述镇痛作为表示镇静给患者5（ESTEC）浓度的效应部位浓度的值对应于一个值，指示的浓度指标镇静剂，用所得的患者5时间止痛剂的效应部位浓度的基础上，止痛剂的效果部位浓度患者5浓度指示镇静剂增加止痛剂的效应部位浓度不高于患者5的预定宽度上变化更并且esMIC计算装置104用于估计该范围的下限作为分析物浓度指数（esMIC）。.The

