

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

臨床麻酔 (2010.10) 34巻10号:1637~1639.

レミフェンタニル予測血中濃度を求めるための簡易式の検討

国沢卓之

レミフェンタニル予測血中濃度を 求めるための簡易式の検討

国沢卓之*

旭川医科大学病院手術部

<Idea Corner>

Simple Formula to Calculate the Predicted Plasma Concentration of Remifentanyl

Takayuki KUNISAWA
Surgical Operation Department,
Asahikawa Medical College Hospital

I have devised the following simple formula for calculating the predicted plasma concentration (pCp) of remifentanyl: $pCp \text{ (ng/mL)} = \{BW \text{ (kg)}/3 + \text{age (y.o.)}\} \times \text{dose } (\mu\text{g/kg/min})$. Over 95% of values calculated by this formula are within 20% differences compared with the values calculated by the formal formula.

(*J Clin Anesth (Jpn)* 2010 ; 34 : 1637-9)

Key words : Remifentanyl,
Predict plasma concentration,
Simple formula

レミフェンタニルは分布容積が小さく、半減期がきわめて短い薬物であるため、持続投与中に短時間で定常状態に到達する。ゆえに投与速度から血中濃度の算出が可能である^{1,2)}。しかし、その計算式は複雑で臨床で利用するのは困難である。そこで、簡易的に血中濃度の推定を行う方法を検討した。

正式な計算式

定常状態時の予測血中（血漿）濃度や効果部位濃度は、投与量を用いて以下の式で計算できる。

$$C \text{ (ng/mL)} = \alpha \times D \text{ (}\mu\text{g/kg/min)} \dots\dots\dots(1)$$

キーワード：レミフェンタニル，予測血中濃度，簡易式

*Takayuki KUNISAWA
〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1-1-1
旭川医科大学病院手術部

$$\alpha = \frac{BW \text{ (kg)}}{Cl_1 \text{ (L/min)}} \dots\dots\dots(2)$$

C：濃度 (concentration), α ：定数または変数,
D：投与量 (dose), BW：体重 (body weight),
 Cl_1 ：代謝クリアランス (metabolic clearance)

プロポフォールは Cl_1 が体重に比例し、身長・年齢などその他のパラメータに依存しないため、 α はすべての患者で同一であり定数である³⁾が、レミフェンタニルは Cl_1 が年齢 (age), 除脂肪体重 (lean body mass : LBM) によって変動するため一定ではなく変数である⁴⁾。レミフェンタニルの Cl_1 は以下の式で計算される⁴⁾。

$$Cl_1 = 2.6 - 0.0162 \times (\text{age} - 40) + 0.0191 \times (\text{LBM} - 55) \dots\dots\dots(3)$$

また、LBMの算出方法は男性、女性で異なっており、身長 (height : HT, cm) を利用して、以下の式で計算される。

男性 LBM
 $= 1.1 \times BW - 128 \times (BW/HT)^2 \dots\dots\dots(4)$

女性 LBM
 $= 1.07 \times BW - 148 \times (BW/HT)^2 \dots\dots\dots(5)$

つまりレミフェンタニルの血中濃度は、身長、体重、年齢、性別によって変動する値である。この変数 α は、イギリスの添付文書 (Ultiva[®], Glaxo-SmithKline UK Ltd, Brentford, UK) で25と紹介されているが、患者によっては、15~64までの広い範囲で変動し得る値である²⁾。

推定式の検討

さて、臨床の現場で、上記(1)~(5)式を利用して血中濃度を算出するのはいささか現実的ではない

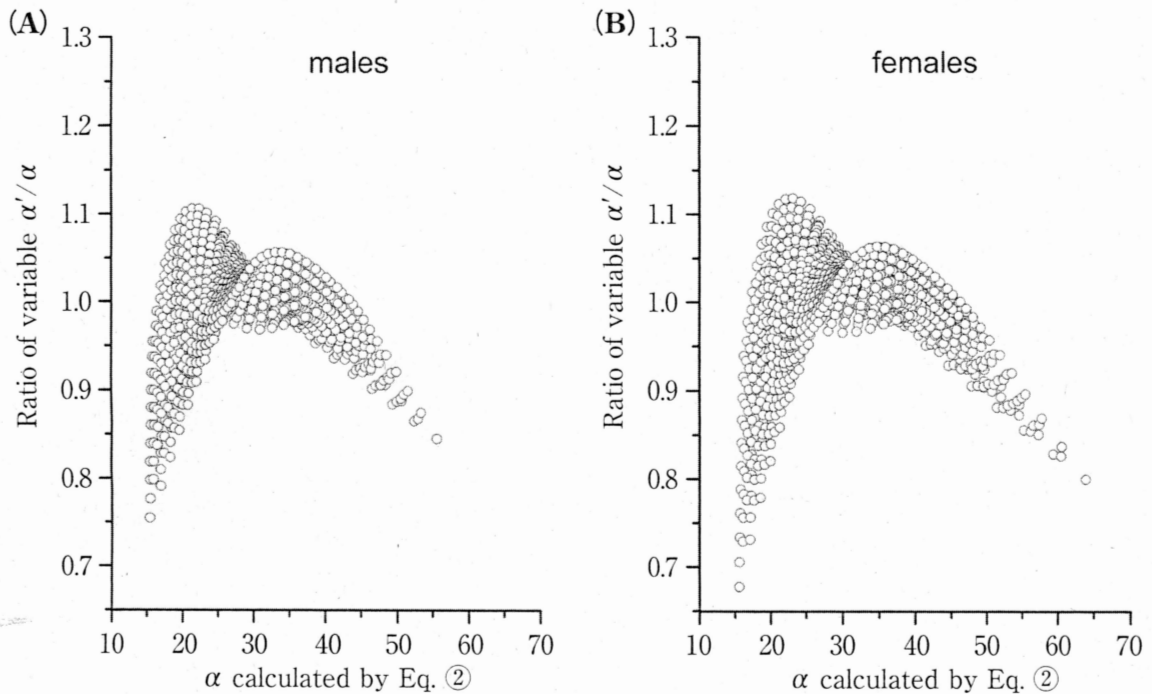


Fig. 1 Scattergram of the ratio of α'/α values and variable α strictly calculated in males (A) and in females (B).

The x axis is variable α strictly calculated by Eq. ②, and the y axis is the ratio of variable α' roughly estimated by formula ⑥ or ⑦ to variable α strictly calculated by Eq. ②. Over 96% of the ratios in males are within the range of 0.9 to 1.1 and over 93% of the ratios in females are within the range of 0.9 to 1.1 because “variable α ” calculated by Eq. ② and variable α roughly estimated by formula ⑥ or ⑦ are very similar.

ため、簡易式を作成できないかと検討した。上記(2)~(5)式をよく眺めてみると、体重と年齢の増加によって変数 α は増加し、身長増加によって変数 α は低下することがわかる。そこで、過去に計算された3,630名分の変数 α (身長140~190 cmの範囲内で5 cmおき、体重40~90 kgの範囲内で5 kgおき、年齢20~90歳の範囲内で5歳おき)のデータから²⁾、ステップワイズ法を利用して回帰分析を行い、以下の式を算出した。

$$\text{男性推定式: } \alpha' = 7.524 - 0.072 \times \text{HT} + 0.337 \times \text{BW} + 0.213 \times \text{age} \dots\dots\dots (6)$$

$$\text{女性推定式: } \alpha' = 8.279 - 0.094 \times \text{HT} + 0.386 \times \text{BW} + 0.235 \times \text{age} \dots\dots\dots (7)$$

推定式から計算された α' は、式(2)から計算された α によく近似され、男性の決定係数 (adjusted R2), F値, P値はそれぞれ0.974, 22243, 0.0001未満であり、女性のそれらの値はそれぞれ0.964,

16065, 0.0001未満であった (Fig. 1)。 α' の値は α の値と比較して、男性で96%, 女性で93%が10%以内の誤差にとどまっていた。

簡易式の検討

推定式(6), (7)が一次式になったとはいえ、暗記して臨床で使用したいと思えるほど簡単な式ではない。そこで簡単に覚えられる簡易式を作成できないかさらに検討を行った。推定式(6), (7)から明らかなように、HTが変数 α に及ぼす影響が少ないため前二項を削除し、以下のような簡易式を考案した。

$$\alpha'' = \frac{\text{BW}}{3} + \frac{\text{age}}{5} \dots\dots\dots (8)$$

この式を利用して、前述の3,630名分の変数 α'' を計算し、正式な計算式(2)から算出された変数 α との比を Fig. 2に表示した。簡易式(8)から

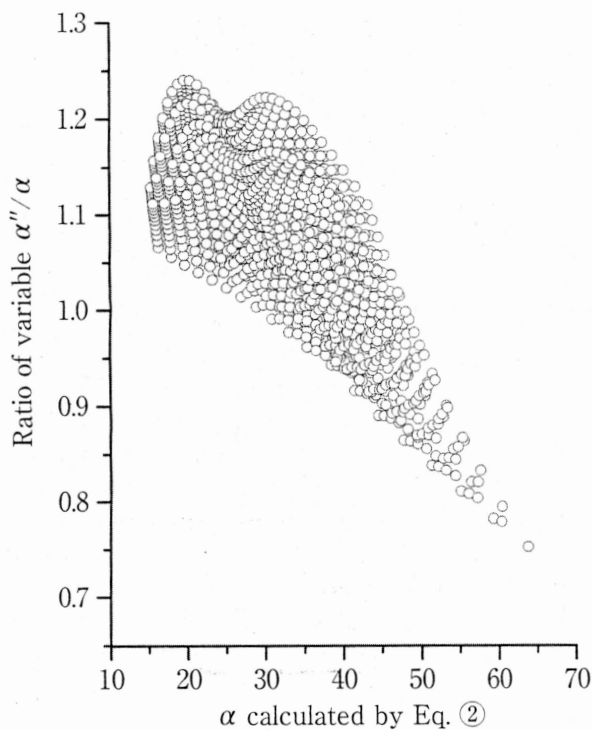


Fig. 2 Scattergram of the ratio of variable α''/α and variable α strictly calculated. The x axis is variable α strictly calculated by Eq. ②, and the y axis is the ratio of variable α'' simply calculated by formula ⑧ to variable α strictly calculated by Eq. ②. Over 95% of the ratios are within the range of 0.8 to 1.2; maximum and minimum ratios are within the range of 0.75 to 1.25.

計算された α'' は、比較的良好に α に近似して、95% が 20% の誤差範囲内に収まった (Fig. 2)。また、最大誤差は 25% 以内で、推定式の最大誤差 32% を下回った。 α と α'' の相関係数 r 、 p 値はそれぞれ 0.962、0.0001 未満と計算された。変数 α の計算誤差はそのまま血中濃度の予測誤差と計算されるため、簡易式 α'' を利用した予測血中濃度の計算は、本来の計算式 (2) を利用して計算した予測血中濃度と比較して 25% 以内の誤差に収まると考えられる。英国添付文書内に記載された定数 $\alpha = 25$ を使用して予測血中濃度を計算した際の誤差は最大 150% を越えることから判断して、簡易式が有用であると考えられる。

実際の臨床では、レミフェンタニルの投与量の調節は血行動態に応じて行われ、レミフェンタニル

における投与速度変更に対する血中濃度変化の追従が早いため、予測血中濃度の計算誤差はあまり問題とならないかもしれない。しかし、レミフェンタニルの効果を期待して投与量の設定を行う場合 (たとえば血中濃度を 2 ng/mL にして自発呼吸を維持する、執刀時の効果部位濃度を 6 ng/mL に設定する) は、推定式 α の誤差は、レミフェンタニルにおける予想外の効果の変動を引き起こすかも知れない。さらに推定式ならびに簡易式により導かれた変数 α' 、 α'' は、あくまでも臨床で利用するための大まかな変数である。効果を一定にした研究などを行う場合の計算式としては不適當であるため、正式な計算式 (2) または TIVAtrainer™ (available at : <http://www.eurosiva.org/>; accessed on May 1, 2010) などの薬物動態シミュレーションソフトを利用する必要がある。

レミフェンタニルの予測血中濃度を計算するために利用される変数 α は、広い範囲で変動するため、症例ごとに α を計算する必要がある。 α の計算式は複雑であるため、簡易式があると日常の臨床で利用可能と考えられ、 $\alpha'' = BW/3 + \text{age}/5$ の簡易式を考案し、誤差を 25% 内に留めることが可能であると考えられ便宜的に使用勝手のよい簡易式であると考えられた。

文献

- 1) Kunisawa T, Nagashima M, Suzuki A, et al: Calculating variable "alpha" for predicting plasma concentrations of steady-state remifentanyl. *Anaesthesia* 2008; 63: 103-4
- 2) Kunisawa T, Nagashima M, Suzuki A, et al: The range of values of "variable alpha" when predicting plasma concentrations and/or effect site concentrations of remifentanyl is huge. *J Anesth* 2010 May 28 [Epub ahead of print]
- 3) Marsh B, White M, Morton N, et al: Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth* 1991; 67: 41-8
- 4) Minto CF, Schnider TW, Egan TD, et al: Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model development. *Anesthesiology* 1997; 86: 10-23