

## 論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	神谷 諭史
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 Prediction of blood pressure change during surgical incision under opioid analgesia using sympathetic response evoking threshold. (交感神経応答誘発閾値を用いたオピオイド鎮痛下での外科的皮膚切開時の血圧変化の予測)			
論文審査担当者			
主査	教授	中野 由紀子	印
審査委員	教授	橋本 浩一	
審査委員	教授	酒井 規雄	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>周術期の鎮痛薬として頻用されるオピオイドは、有用である反面その感受性に大きな個人差があるため、適切な投与量の推定が難しい。このため、過小あるいは過量投与による予期せぬ有害事象がしばしば発生している。よって、術前に個人のオピオイド感受性を定量化できれば、全身麻酔中のオピオイドの調節が簡便になり、より安定した麻酔管理が可能となると考えられる。</p> <p>申請者らは先行研究で光電容積脈波（PPG）の振幅と観血的動脈圧の信号をインピーダンスモデルに当てはめ、交感神経反応の強度を定量化する独自のモニターである血管剛性値（K）を提案し、K は同じ侵害刺激下でオピオイド投与量の差異に対して有意な差異を示すことを示した。しかし、K の変化率には個人差が大きい。そのため K の変化率を新たなオピオイド感受性指標として提案するまでには至らなかった。そこで、申請者らは個人間で K の変化率に大きな差が認められる原因は、中枢神経に入力された侵害受容刺激の強度よりもむしろ、効果器である末梢血管応答の個人差による、という仮説を立て、効果器への入力の有無のみを情報として取り出すことを試みた。本研究では、効果器への入力の有無の指標として交感神経応答を誘発する最小の刺激強度（Minimum Evoked Current: MEC）という指標を新たに提案し、この新指標が一定量のオピオイド投与下における交感神経応答を予測できるかを確認するための検討を行った。</p> <p>標準化された侵害受容刺激として神経筋刺激装置による 10 mA から 80 mA まで計 8 段階のテタヌス刺激を用いた。レミフェentanil の予測効果部位濃度 2 ng/ml における交感神経応答である K、心拍数（HR）、収縮期血圧（sBP）、PPG それぞれの MEC（MEC<sub>K</sub>, MEC<sub>HR</sub>, MEC<sub>BP</sub>, MEC<sub>PPG</sub>）および、80 mA のテタヌス刺激に対する K の変化率（K<sub>R80</sub>）の計 5 つの指標のうちいずれが皮膚切開時の血圧変化率（ROC<sub>BP</sub>）を最も正確に予測しうるかの検証を行った。</p> <p>倫理委員会の承認を得たのち、全身麻酔下で開腹手術を受けた 20 歳以上の患者 30 例を対象とし研究が行われた。全身麻酔はレミフェentanil の他、プロポフォルとロクロニウムが用いられた。執刀前に各 MEC と K<sub>R80</sub> の測定を行い、同等の麻酔深度を維持した状態のまま執刀時の ROC<sub>BP</sub> が測定された。各 MEC と ROC<sub>BP</sub> との間で散布図を作成し、相関係数の比較が行われた。さらに、MEC<sub>K</sub> と K<sub>R80</sub> のそれぞれで推定 ROC<sub>BP</sub> 式を作成し、その予測式に基づいた推定 ROC<sub>BP</sub> と実測 ROC<sub>BP</sub> との間で Bland-Altman plot を作成することで、両指標の比較が行われた。</p> <p>ROC<sub>BP</sub> との相関においては、5 つの指標のうち MEC<sub>K</sub> が最も高く、PPG を用いた MEC<sub>PPG</sub> が MEC<sub>K</sub> に次ぐ高い値を示した。しかしながら、PPG では MEC を判定できなかった症例数が MEC<sub>K</sub> と比較して多く、さらにその ROC<sub>BP</sub> にも大きなばらつきが見られた。</p> <p>ROC<sub>BP</sub> の予測式においては、MEC<sub>K</sub> が K<sub>R80</sub> よりも比例誤差が少ないことが示さ</p>			

れた。 $MEC_K$  は交感神経応答の遠心性シグナル発生の閾値を測定しており、 $K_{R80}$  で見られる効果器応答の個人差の影響を最小化することが可能であるためと考えられる。

以上の結果から、本論文は、 $MEC_K$  が  $K_{R80}$ 、 $MEC_{HR}$ 、 $MEC_{BP}$ 、 $MEC_{PPG}$  と比較して、オピオイドを一定量投与した条件下での外科的皮膚切開時の血圧変化率  $ROC_{BP}$  を最も適切に予測する指標であることを明らかにした。この成果は今後の臨床麻酔領域でのオピオイド感受性に対する新しい指標を提案する有意義な論文と考える。

よって審査委員会委員全員は、本論文が神谷諭史に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。