

⑤ 神経障害性疼痛に対する Ca チャネル $\alpha_2\delta$ リガンド（ガバペンチン/プレガバリン）とデュロキセチンの使用上の留意事項

薬剤クラス	カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ リガンド		SNRI
	ガバペンチン	プレガバリン	デュロキセチン
剤型	経口剤	経口剤	経口剤
開始用量*	就寝時に 100～300mg または 100～300mg, 1日3回	75mg, 1日2回 または 50mg, 1日3回	20mg, 1日1回
用量の漸増	忍容性が認められる場合には, 1～7日ごとに 100～300mg (1日3回) ずつ増量	3～7日後に1日量300mgまで増量。その後は, 忍容性が認められる場合には, 3～7日ごとに 150mg/日ずつ増量	1週間後に1日1回40～60mgまで増量
最大用量	1日量3,600mg (1日3回分服)；腎機能の低下が認められる場合には減量する 本邦では, 2,400mgまでしか承認されていない	1日量600mg (200mgを1日3回または300mgを1日2回分服)；腎機能の低下が認められる場合には減量する	1日量60mgを1日1回朝食後
治療効果判定のための期間	用量漸増期間としての3～8週間に加え, 最大用量で2週間	4週間	4週間
主要な副作用	眠気, 浮動性めまい, 末梢性浮腫, 体重増加	眠気, 浮動性めまい, 末梢性浮腫, 体重増加	悪心
使用上の注意	腎機能不全	腎機能不全	肝機能障害, 腎機能不全, アルコール乱用, ترامアールの併用
鎮痛以外の効果	睡眠障害の改善, 臨床的に顕著な薬物相互作用は認められない	睡眠障害の改善, 不安の改善, 臨床的に顕著な薬物相互作用は認められない	抑うつ症状の改善
本邦における状況	難治性てんかんに対して承認・販売されているが, 神経障害性疼痛に対する適応はない	帯状疱疹後神経痛や糖尿病性ニューロパチーを含む, 末梢性神経障害性疼痛に対して承認されている	うつ病に対して承認・販売されているが, 有痛性糖尿病性ニューロパチーに対しては開発中である

初期および 300mg/日以上では副作用の発現に十分に注意を要する。

- 高齢者など副作用が発現しやすい患者に対しては, 治療開始初期に副作用が生じる可能性を低くするため眠気についての説明を十分に行うことが必要で, さらに就寝時 75 mg/日を開始用量として採用していることもある (⑤)⁷⁾。また, 眠気やふらつきが問題となる場合には 300mg/日程度まで就寝前だけに内服させることもある。
- ただし, プレガバリンの1日2回投与は, ガバペンチンに比して相対的に投与しやすい一因である。一般に, プレガバリンは1～2週間以内に 300 mg/日に到達させることができ, 300～600 mg/日の維持用量で治療し始めてから2週間後に最大限の鎮痛効果が得られる。

- したがって、プレガバリンはガバペンチンよりも疼痛軽減効果の発現が早いと考えられている。ただし、プレガバリンは新しい薬剤であるため、臨床使用における長期安全性情報には限りがあるが、国内の帯状疱疹後神経痛および有痛性糖尿病性ニューロパチーにおける52週間投与の試験では安全性が確認されている。

SNRI (セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬) (デュロキセチン)

★5

抗うつ薬として承認・市販。有痛性糖尿病性ニューロパチーに対して承認申請中。

- セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬であるデュロキセチン⁵は三環系抗うつ薬に比して安全に使用しやすく、心疾患のある患者ではより良い選択肢である。
- SNRIの鎮痛機序は疼痛下行性抑制系の賦活作用に起因すると考えられている。副作用による投与中止の相対的リスクは低く、薬物レベルをモニタリングする必要はない。
- デュロキセチンは国内で有痛性糖尿病性ニューロパチー患者を対象とする臨床試験でプラセボに比して疼痛軽減効果が確認されているが、他の神経障害性疼痛疾患については検討されていない。新しい薬剤のため長期安全性情報には限りがあるが、52週間の試験では安全性も確認されている。
- デュロキセチンは抗うつ薬および抗不安薬でもあるが、これらの作用が疼痛を伴う糖尿病性ニューロパチーに対する有益な鎮痛効果の理由になっているわけではなく、慢性的に疼痛を罹患している患者に対しては付加的効果があると考えられる。糖尿病性ニューロパチー患者の血糖値がやや増加することが明らかにされているが、臨床的に注意すべき心電図変化は認められない。
- 国内で行われた臨床試験では、デュロキセチンの副作用のうち発現率が5%以上でプラセボに比して有意に高かった症状は傾眠と悪心であるが、その程度は軽度または中等度であった。
- 投与初期の副作用の発現を抑制するために20mg/日から治療を開始し、1～2週間後に最適投与量（維持量）40～60mg/日まで増量する。この40～60mg/日という投与量により、デュロキセチンは投与開始後1週目から疼痛軽減効果が得られる(⑤)。海外では60mg/日を1日1回投与と1日2回分割投与とでは有効性が等しいと考えられ、60mg/日を1日2回分割投与のほうが副作用は減少する。
- 日本ではデュロキセチン以外のSNRIとしてミルナシプラン⁶が利用できるが、神経障害性疼痛に対する有効性をエビデンスとして提示できる臨床試験は国内外で行われておらず、神経障害性疼痛に対して推奨する根拠がない。

★6

うつ病に対して承認・市販。

抗痙攣薬

★7

難治性てんかんに対して承認・市販。

ラモトリギン⁷

- ラモトリギンに関して、視床痛（脳卒中後疼痛）などいくつかの神経障害性疼痛疾患に対する有効性を裏づける報告が散見されるが、最近発表された大規模無作為化試験での解析では否定的な成績が得られている。

- ラモトリギンは概して忍容性良好である。
- 副作用には、浮動性めまい、悪心、頭痛および疲労感などがある。潜在的に重篤な皮膚過敏症反応のリスクを軽減するため、ラモトリギンを使用する場合には低用量から開始し漸増する必要がある。バルプロ酸と併用する際には詳細な経過観察が必要である。
- 投与は25mg/日より開始して2週間ごとに25mgずつ緩徐に増量する。ラモトリギンの有効投与量は200～400mg/日である。

トピラマート^{★8}

- トピラマートは有痛性糖尿病性ニューロパチーに対する有効性を認める報告がある一方で、プラセボに比して効果がないとする報告も多く、腰椎神経根症に対しても有効性が認められなかった。
- これらの臨床試験では100mgから漸増させて維持量(200～400mg)にするプロトコルが用いられていたが、神経障害性疼痛に対する推奨度は高くない。

★8

難治性てんかんに対して承認・市販。

抗うつ薬

- SSRI (選択的セロトニン再取り込み阻害薬) のパロキセチン^{★9}40mg (初期量10～20mg) は有痛性糖尿病性ニューロパチーに対してある程度の有効性を裏づける根拠を示したが、フルボキサミン^{★10}とセルトラリン^{★11}は神経障害性疼痛に対する有効性をエビデンスとして提示できる臨床試験は国内外で行われておらず、神経障害性疼痛に対して推奨する根拠がない。
- SSRIの使用にあたっては、頻度は低いがセロトニン症候群を発症する可能性があり注意を要する。
- NaSSA (ノルアドレナリン作動性特異的セロトニン作動性抗うつ薬) のミルタザピン^{★12}は神経障害性疼痛に対する有効性をエビデンスとして提示できる臨床試験は国内外で行われておらず、神経障害性疼痛に対して推奨する根拠がない。

★9

うつ病、パニック障害、社会不安障害、強迫性障害に対して承認・市販。

★10

うつ病、強迫性障害、社会不安障害に対して承認・市販。

★11

うつ病・うつ状態、パニック障害に対して承認・市販。

★12

うつ病・うつ状態に対して承認・市販。

まとめ

- 神経障害性疼痛の薬物療法の基本原則と比較的新規の薬剤の特徴について概説した。神経障害性疼痛の無作為化臨床試験で用いられている研究方法にはばらつきがあり、異なる薬剤を直接1対1で比較するという手法はほとんど行われないため、多くの薬剤の相対的な安全性と有効性を直接比較するのは困難である。
- これらの薬剤を組み合わせることで有用性についてはほとんど見えないが、臨床的には複数の薬剤を併用したほうが有効性が高いのは明らかである。
- ただし、神経障害性疼痛の発症機序はさまざまであるため、すべての薬剤を同時に投与すれば、すべての神経障害性疼痛が治療できるというわけではな

く、個々の患者ごとの病態を考慮し、それに応じた薬物療法を行わなければならない。

★ 13 NNT

50 %以上の疼痛緩和を有する患者を1人得るために特定の薬物を用いた治療を必要とする総患者数。

★ 14

例：クロスオーバーと平行群間デザインの比較など。

- 鎮痛薬の相対的な有効性を推定するための一つのアプローチとして、NNT (number needed to treat)*¹³ を利用することがあげられる。NNTは治療効果を推定するにとどまるため、試験間のばらつき*¹⁴ や多くの臨床試験が短い試験期間で行われていることなどから、NNTを用いた有効性の評価が絶対的ではないことを認識しなければならない。
- 神経障害性疼痛患者は、痛み以外にも不眠やQOLの低下など多くの問題を抱えている。これらの症状には睡眠導入薬や四環系抗うつ薬などが有用なことも多い。
- したがって、薬物療法における薬剤の選択は疼痛とそれに随伴する症状に対する治療効果に加え、重篤な副作用の発現の有無や費用対効果も考慮しなければならない。

(住谷昌彦, 山田芳嗣)

引用文献

- 1) Devor M. Response of nerves to injury in relation to neuropathic pain. In : McMahon S, editors. Textbook of Pain. E-edition. Philadelphia : Churchill Livingstone ; 2005. p.905-24.
- 2) Loeser JD, Treede RD. The Kyoto Protocol of IASP Basic Pain Terminology. Pain 2008 ; 137 : 473-7.
- 3) Bouhassira D, et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. Pain 2008 ; 136 : 380-7.
- 4) Freynhagen R, et al. PainDETECT : A new screening questionnaire to detect neuropathic components in patients with back pain. Curr Med Res Opin 2006 ; 22 : 1911-20.
- 5) Treede RD, et al. Neuropathic pain : Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology 2008 ; 70 : 1630-5.
- 6) Hansson PT, Dickenson AH. Pharmacological treatment of peripheral neuropathic pain conditions based on shared commonalities despite multiple etiologies. Pain 2005 ; 113 : 251-4.
- 7) Dworkin RH, et al. Pharmacological management of neuropathic pain : Evidence-based recommendations. Pain 2007 ; 132 : 237-51.
- 8) Attal N, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. Eur J Neurol 2006 ; 13 : 1153-69.
- 9) Gilron I, et al. Neuropathic pain : A practical guideline for the clinician. CMAJ 2006 ; 175 : 265-75.
- 10) 住谷昌彦ほか. 薬物療法. 小川節郎編. 神経障害性疼痛診療ガイドブック. 東京 : 南山堂 ; 2010. p.44-8.

The Individual and Combined Effects of U50,488, and Flurbiprofen Axetil on Visceral Pain in Conscious Rats

Takayuki Kitamura, MD

Makoto Ogawa, MD

Yoshitsugu Yamada, MD, PhD

We examined the effects of U50,488, a kappa-opioid receptor agonist, and flurbiprofen axetil, a nonsteroidal antiinflammatory drug, in a visceral pain model using conscious rats. U50,488 produced visceral antinociception, but exaggerated the adverse effects on the central nervous system (CNS) at 0.9 mg/kg or more. Naloxone completely antagonized these effects. Flurbiprofen axetil produced visceral antinociception, but exaggerated the adverse effects on the CNS at 80 mg/kg. Coadministration of U50,488 (0.27 mg/kg) and flurbiprofen axetil (50 mg/kg) produced intense visceral antinociception without adverse effects on the CNS, implying therapeutic efficacies of coadministration of kappa-opioid receptor-agonists and nonsteroidal antiinflammatory drugs on visceral pain.

(Anesth Analg 2009;108:1964-6)

The mechanisms of visceral pain are poorly understood; therefore, treatments for visceral pain tend to be inadequate. Opioids are widely used as analgesics, although adverse effects on the central nervous system (CNS) limit their clinical usefulness. Among the opioid receptors, kappa-opioid receptors (KOR) play important roles in the perception of visceral pain.¹ Several studies reported visceral antinociceptive effects of KOR-agonists,²⁻⁷ although adverse effects, such as psychotomimetic effects,^{7,8} are well known. Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) are also widely used as analgesics. However, the efficacy of NSAIDs on visceral pain are controversial.⁹⁻¹⁶ Today, opioids and NSAIDs are coadministered for pain management.¹⁷⁻¹⁹ Thus, we evaluated efficacy of coadministered U-50,488, a standard KOR-agonist, and flurbiprofen axetil, a NSAID, on visceral pain.

METHODS

Experimental protocols were approved by the animal care committee of our institute. We used male Sprague-Dawley rats (Nippon Bio-Supp. Center, Tokyo, Japan) weighing about 400 g. Under sevoflurane anesthesia, a catheter was inserted into the femoral vein.

From the Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, The University of Tokyo, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan.

Accepted for publication January 12, 2009.

Supported by a Departmental Fund.

Presented, in part, at the 51st annual meeting of the Japanese Society of Anesthesiologists (Nagoya, Japan, 2004), and the 52nd annual meeting of the Japanese Society of Anesthesiologists (Kobe, Japan, 2005).

Address correspondence and reprint requests to Takayuki Kitamura, MD, Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan 113-8655. Address e-mail to tyy-kitamura@m7.dion.ne.jp.

Copyright © 2009 International Anesthesia Research Society
DOI: 10.1213/ane.0b013e3181a2b5e8

Rats were housed separately in a regulated environment (25°C and a 12-h light-dark cycle). Food and water were provided *ad libitum*. We performed experiments 4 or 5 days after catheter insertion.

Viscero-somatic responses were evoked by colorectal distension (CRD) using an inflatable balloon (5 cm in length).²⁰ Under brief sevoflurane anesthesia, the balloon was inserted into the colon, positioned so that the end of balloon was at least 1 cm into the rectum and fastened to the tail. Rats were then placed on an experimental platform.

Each rat underwent CRD (70 mm Hg for 10 min) three times with an interval for 20 min. The first CRD, starting at 15 min after balloon insertion, was applied for acclimation. Fifteen minutes after the second CRD, we administered either U-50,488 (0.15-3 mg/kg) and flurbiprofen axetil (20-80 mg/kg) or both IV. We also observed general behavior to evaluate the adverse effects of drugs on the CNS. Furthermore, we tested the antagonism of naloxone against the effects of U50,488. Fifteen minutes before administration of U-50,488 (3 mg/kg), rats were pretreated with IV administration of naloxone (2 mg/kg).

Viscero-somatic responses were scored by visual counting of abdominal muscle contractions by an investigator who was blinded to drug administration.²¹ The effects of drugs were evaluated by the following calculation: % contraction = $100 \times (\text{contractions during the third CRD}) / (\text{contractions during the second CRD})$.

Data are shown as means \pm SD. We applied the unpaired *t*-test and analysis of variance with Tukey-Kramer HSD correction test for comparisons of data. Statistical significance was set at $P < 0.05$.

U50,488 and naloxone were purchased from Sigma-Aldrich Japan K.K. (Tokyo, Japan). Both were dissolved in physiological saline. Flurbiprofen axetil was purchased from Kaken Pharmaceutical Co. (Tokyo,

Table 1. Effects of Drugs on Viscero-Somatic Responses and Incidence of Abnormal Behavior

Drug	Dose (mg/kg), n	% contraction	Abnormal behavior
Without drug administration	—, n = 8	93.0 ± 6.5	0/8
Vehicle for U50,488	—, n = 8	95.8 ± 10.6	0/8
Vehicle for flurbiprofen axetil	—, n = 8	95.9 ± 6.8	0/8
U50,488	0.15, n = 8	77.2 ± 8.9*	0/8
	0.27, n = 8	54.9 ± 4.7*	0/8
	0.9, n = 8	36.5 ± 10.3*	3/8
	3, n = 8	15.7 ± 7.1*	5/8
Naloxone and U50,488	2 and 3, n = 8	96.8 ± 8.2†	0/8
Flurbiprofen axetil	20, n = 8	88.1 ± 14.4	0/8
	30, n = 8	71.1 ± 9.6*	0/8
	50, n = 8	47.5 ± 5.0*	0/8
	80, n = 8	48.2 ± 13.5*	1/8
U50,488 and flurbiprofen axetil	0.27 and 50, n = 8	22.8 ± 10‡	0/8

n = number of rats.

* $P < 0.05$ versus without drug administration, analysis of variance with Tukey-Kramer HSD correction test.

† $P < 0.0001$ versus U50,488 (3 mg/kg), unpaired t-test.

‡ $P < 0.0001$ versus without drug administration, U50,488 (0.27 mg/kg) and flurbiprofen axetil (50 mg/kg), unpaired t-test.

Japan). To examine the effects of the vehicle for flurbiprofen axetil, we prepared physiological saline containing 10% (weight/volume) soybean oil, 1.2% (weight/volume) lecithin, and 2.21% (weight/volume) glycerin. Soybean oil, lecithin, and glycerin were purchased from Wako Pure Chemical Industries (Osaka, Japan).

RESULTS

CRD evoked visible abdominal muscle contractions. No changes in general behavior were observed in rats without drug administration (Table 1). Vehicles for drugs produced no effects on % contraction and general behavior (Table 1).

U50,488 decreased % contraction dose-dependently ($P < 0.0001$, Table 1). Some rats given U50,488 at a dose of 0.9 mg/kg or more showed abnormal behavior (Table 1): biting the edge of the platform, moving backward on the platform and attempting to escape from the platform. No sedative effects of U-50,488 were observed. Naloxone itself produced no effects on % contraction and general behavior (data not shown). Naloxone completely antagonized the effects of U50,488 (3 mg/kg) on % contraction ($P < 0.0001$) and general behavior (Table).

Flurbiprofen axetil decreased % contraction ($P < 0.0001$, Table 1) dose-dependently at doses up to 50 mg/kg; however, a further decrease was not observed at a dose of 80 mg/kg. One rat administered 80 mg/kg of flurbiprofen axetil showed abnormal behavior (Table 1); the pattern of abnormal behavior was the same as that observed in some rats administered U-50,488. No sedative effects of flurbiprofen axetil were observed.

Coadministration of U50,488 (0.27 mg/kg) and flurbiprofen axetil (50 mg/kg) significantly decreased % contraction without any changes in general behavior; % contraction observed in rats coadministered U50,488 and flurbiprofen axetil was significantly less

than that observed in rats without drug administration, rats administered 0.27 mg/kg of U50,488 and rats administered 50 mg/kg of flurbiprofen axetil ($P < 0.0001$, Table 1).

DISCUSSION

U50,488 produced strong visceral antinociception, but exaggerated abnormal behavior at higher doses. These effects of U-50,488 were completely antagonized by naloxone, suggesting that U-50,488 acted on opioid receptors. Although we did not perform any formal experiments to evaluate neurological adverse effects of drugs, we estimated that observed abnormal behaviors can be interpreted as psychotomimetic effects of drugs^{7,8,22,23} (i.e., adverse effects on the CNS). Flurbiprofen axetil produced moderate visceral antinociception, and adverse effects on the CNS were observed at the highest dose. It was reported that ketorolac produces strong visceral antinociception in another visceral pain model, the acetic acid-induced writhing test.¹⁵ We produced visceral pain by CRD in normal colons but not in inflamed colons. The antinociceptive effects of NSAIDs are attributed to the inhibition of prostaglandin synthesis in the periphery. Thus, we supposed that the lack of strong visceral antinociception produced by flurbiprofen axetil in this study might be due, at least in part, to the lower degree of inflammation associated with visceral pain generated by our model. The actions of NSAIDs in the CNS and in the periphery have been reported.^{24–26} The adverse effects on the CNS observed in this study suggest that there are sites of action for flurbiprofen axetil in the CNS and in the periphery. Several studies suggest that coadministration of analgesics from different pharmacological classes may produce more effective antinociception with reduced adverse effects.^{9,13,15,17–19,27,28} Coadministration of U50,488 and flurbiprofen axetil produced profound visceral antinociception that was not accompanied by adverse effects

on the CNS in this study. These results imply the potential therapeutic efficacy of the pharmacological treatment using a combination of KOR-agonists and NSAIDs on visceral pain.

REFERENCES

- Simonin F, Valverde O, Smadja C, Slowe S, Kitchen I, Dierich A, Le Meur M, Roques BP, Maldonado R, Kieffer BL. Disruption of the κ -opioid receptor gene in mice enhances sensitivity to chemical visceral pain, impairs pharmacological actions of the selective κ -agonist U50,488H and attenuates morphine withdrawal. *EMBO J* 1998;17:886–97
- Su X, Sengupta JN, Gebhart GF. Effects of kappa opioid receptor-selective agonists on responses of pelvic nerve afferents to noxious colorectal distension. *J Neurophysiol* 1997;78:1003–12
- Su X, Wachtel RE, Gebhart GF. Inhibition of calcium currents in rats colon sensory neurons by κ - but not μ - or δ -opioids. *J Neurophysiol* 1998;80:3112–19
- Burton MB, Gebhart GF. Effects of kappa-opioid receptor agonists on responses to colorectal distension in rats with and without acute colonic inflammation. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;285:707–15
- Sengupta JN, Snider A, Su X, Gebhart GF. Effects of kappa opioids in the inflamed rat colon. *Pain* 1999;79:175–85
- Joshi SK, Su X, Porreca F, Gebhart GF. κ -Opioid receptor agonists modulate visceral nociception at a novel, peripheral site of action. *J Neurosci* 2000;20:5874–9
- Rivière PJ. Peripheral kappa-opioid agonists for visceral pain. *Br J Pharmacol* 2004;141:1331–4
- Walsh SL, Strain EC, Abreu ME, Bigelow GE. Enadoline, a selective kappa opioid agonist: comparison with butorphanol and hydromorphone in humans. *Psychopharmacology* 2001;157:151–62
- Maves TJ, Pechman PS, Meller ST, Gebhart GF. Ketrolac potentiates morphine antinociception during visceral nociception in the rat. *Anesthesiology* 1994;80:1094–101
- Mercadante S, Casuccio A, Agnello A, Pumo S, Kargar J, Garofalo S. Analgesic effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cancer pain due to somatic or visceral mechanisms. *J Pain Symptom Manage* 1999;17:351–6
- Ishiyama T, Yamaguchi T, Kashimoto S, Kumazawa T. Effects of epidural fentanyl and intravenous flurbiprofen for visceral pain during cesarean section under spinal anesthesia. *J Anesth* 2001;15:69–73
- Du D, Eisenach JC, Ririe DG, Tong C. The antinociceptive effects of spinal cyclooxygenase inhibitors on uterine cervical distension. *Brain Res* 2004;1024:130–6
- Pinardi G, Prieto JC, Miranda HF. Analgesic synergism between intrathecal morphine and cyclooxygenase-2 inhibitors in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2005;82:120–4
- Shin JW, Hwang KS, Kim YK, Leem JG, Lee C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs suppress pain-related behaviors, but not referred hyperalgesia of visceral pain in mice. *Anesth Analg* 2006;102:195–200
- Ulugol A, Ozyigit F, Yesilyurt O, Dogrul A. The additive antinociceptive interaction between WIN55,212–2, a cannabinoid agonist, and ketrolac. *Anesth Analg* 2006;102:443–7
- Puolakka PA, Puura AI, Pirhonen RA, Ranta AU, Autio V, Lindgren L, Rorarius MG. Lack of analgesic effect of parecoxib following laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:1027–32
- Raffa RB. Pharmacology of oral combination analgesics: rational therapy for pain. *J Clin Pharm Ther* 2001;26:257–64
- Van Dyke T, Litkowski LJ, Kiersch TA, Zarringhalam NM, Zheng H, Newman K. Combination Oxycodone 5 mg/ibuprofen 400 mg for the treatment of postoperative pain: a double-blind, placebo- and active-controlled parallel-group study. *Clin Ther* 2004;26:2003–14
- Niruthisard S, Werawataganon T, Bunburaphong P, Ussawanophakiat M, Wongsakornchaikul C, Toleb K. Improving the analgesic efficacy of intrathecal morphine with parecoxib after total abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 2007;105:822–4
- Ness TJ, Gebhart GF. Colorectal distension as a noxious visceral stimulus: physiologic and pharmacologic characterization of pseudodiffuse reflexes in the rat. *Brain Res* 1988;450:153–69
- Langloris A, Diop L, Friese N, Pascaud X, Junien JL, Dahl SG, Riviere PJ. Fedotozine blocks hypersensitive visceral pain in conscious rats: action at peripheral κ -opioid receptors. *Eur J Pharmacol* 1997;324:211–17
- Sugrue MF. A study of the role of noradrenaline in behavioural changes produced in the rat by psychotomimetic drugs. *Br J Pharmacol* 1969;35:243–52
- Young GA. Dissociation of naloxone-sensitive and naloxone-insensitive effects of U-50,488H. *Pharmacol Biochem Behav* 1989;33:215–17
- Bjorkman R. Central antinociceptive effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1995;103:1–44
- Tripathi A, Welch SP. Blockade of the antinociceptive activity of centrally administered ketrolac by nor-binaltorphimine. *Eur J Pharmacol* 1995;278:27–32
- Sotgiu ML, Biella G, Formaglio F, Marchettini P. Central effect of ketrolac involving NMDA receptors activity. *Brain Res* 1998;813:223–6
- Lu Y, Vera-Potocarrero LP, Westlund KN. Intrathecal coadministration of D-APV and morphine is maximally effective in a rat experimental pancreatitis model. *Anesthesiology* 2003;98:734–40
- Smiley MM, Lu Y, Vera-Portocarrero LP, Zidan A, Westlund KN. Intrathecal gabapentin enhances the analgesic effects of subtherapeutic dose morphine in a rat experimental pancreatitis model. *Anesthesiology* 2004;101:759–65

The Effects of Sevoflurane and Propofol on Glucose Metabolism Under Aerobic Conditions in Fed Rats

Takayuki Kitamura, MD

Makoto Ogawa, MD

Gaku Kawamura, MD

Kanako Sato, MD

Yoshitsugu Yamada, MD, PhD

BACKGROUND: Recent studies reported that intraoperative hyperglycemia is an independent risk factor for mortality and morbidity related to surgery. Volatile anesthetics, such as sevoflurane, impair glucose use, suggesting their possible contributions to intraoperative hyperglycemia. However, the effects of IV anesthetics, such as propofol, on glucose metabolism are poorly understood. Thus, we compared the effects of sevoflurane and propofol on glucose metabolism under aerobic conditions in fed rats.

METHODS: We first examined changes in blood glucose levels in rats undergoing sigmoid colostomy under sevoflurane, sevoflurane/buprenorphine, propofol, and propofol/buprenorphine anesthesia. We then examined changes in blood glucose levels after glucose administration using awake rats, rats under sevoflurane anesthesia, and rats under propofol anesthesia.

RESULTS: Blood glucose levels increased markedly after sigmoid colostomy under sevoflurane anesthesia; the marked increases could not be prevented by the coadministration of buprenorphine. Under propofol anesthesia, blood glucose levels did not change after sigmoid colostomy at the highest dose, but increased slightly at the lowest and intermediate doses; the slight increases were completely prevented by the coadministration of buprenorphine. Whereas changes in blood glucose levels after glucose administration in rats under sevoflurane anesthesia were significantly greater than those in awake rats, the changes in rats under propofol anesthesia were similar to those in awake rats.

CONCLUSIONS: During surgery, hyperglycemia was observed under sevoflurane and sevoflurane/buprenorphine anesthesia, but blood glucose levels were relatively stable under propofol and propofol/buprenorphine anesthesia. Whereas sevoflurane exaggerates glucose intolerance, propofol has no significant effects on glucose tolerance. We speculate that this feature of propofol contributes, at least in part, to the stable glucose metabolism during surgery observed in this study. The results of this study confirm the marked difference in the effects of sevoflurane and propofol on glucose metabolism.

(Anesth Analg 2009;109:1479-85)

Surgery under general anesthesia exaggerates endocrine metabolic responses.^{1,2} Insulin secretion is impaired, resulting in decreased glucose use. Blood concentrations of catabolic hormones, such as cortisol, growth hormone, and norepinephrine, are increased, resulting in enhancement of glucose production. Because of the changes in glucose metabolism, hyperglycemia occurs during surgery. Several studies reported that intraoperative hyperglycemia is an independent

risk factor for mortality and morbidity related to surgery.³⁻⁵ Today, both sevoflurane and propofol are widely used as general anesthetics in clinical settings. Several studies reported that volatile anesthetics such as sevoflurane impair glucose use, thus suggesting a possible contribution to intraoperative hyperglycemia.^{2,6-8} However, to our knowledge, the effects of IV anesthetics, such as propofol, on glucose metabolism are poorly understood. Thus, we compared the effects of sevoflurane and propofol on glucose metabolism under aerobic conditions using 2 experimental models of fed rats.

METHODS

Subjects

All experimental protocols in this study were approved by the animal care committee of our institute. We used adult, male, Sprague-Dawley rats weighing 350-400 g (Nippon Bio-Supp. Center, Tokyo, Japan). Rats were housed separately in a regulated environment; room temperature was maintained at 25°C, and

From the Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, The University of Tokyo, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan.

Accepted for publication July 8, 2009.

Supported by departmental funds.

Parts of this study were presented at the 51st annual meeting of the Japanese Society of Anesthesiologists (Nagoya, Japan, 2004), and at the 52nd annual meeting of the Japanese Society of Anesthesiologists (Kobe, Japan, 2005).

Address correspondence and reprint requests to Takayuki Kitamura, MD, Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan. Address e-mail to tyy-kitamura@m7.dion.ne.jp.

Copyright © 2009 International Anesthesia Research Society

DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181b8554a

a 12-h light-dark cycle (7 AM and 7 PM) was applied. Food (24% protein, 5% fat, 6% ash, 3% fiber, 8% water, and 54% nitrogen-free extract) and water were provided *ad libitum* until the experiments. All experiments were performed between 9 AM and 5 PM. To prevent hypothermia during experiments, we used a heat lamp, and rats were placed on a heating pad during general anesthesia.

Surgical Stress: Sigmoid Colostomy

Seventy-two rats were divided into 2 groups: rats undergoing sigmoid colostomy under sevoflurane anesthesia (group surgery/S) and under propofol anesthesia (group surgery/P).

Immediately before surgical preparation, baseline blood glucose levels (baseline values) were measured using blood obtained by puncturing the tail vein. Anesthesia for surgical preparation was with sevoflurane (3% in 1 L/min oxygen) via a tightly fitting mask. All rats underwent tracheotomy. After tracheal intubation, sevoflurane (3% in 1 L/min oxygen) was administered via a tracheal tube, and the lungs were ventilated mechanically. A 19-gauge catheter was inserted into the right jugular vein for administration of drugs and maintenance fluid, and it was inserted into the right carotid artery for blood sampling. The arterial catheter was connected to a low volume pressure transducer for monitoring hemodynamics.

After surgical preparation, sevoflurane anesthesia was maintained at 3 different concentrations for rats in group surgery/S: 1.5% (group surgery/S_L, 8 rats), 2% (group surgery/S_M, 8 rats), and 3% (group surgery/S_H, 8 rats) in 1 L/min oxygen. For rats in group surgery/P, sevoflurane administration was discontinued, but propofol was administered IV: bolus dose of 20 mg/kg followed by continuous infusion at a rate of 20 mg · kg⁻¹ · h⁻¹ (group surgery/P_L, 8 rats), bolus dose of 30 mg/kg followed by continuous infusion at a rate of 30 mg · kg⁻¹ · h⁻¹ (group surgery/P_M, 8 rats), and bolus dose of 40 mg/kg followed by continuous infusion at a rate of 40 mg · kg⁻¹ · h⁻¹ (group surgery/P_H, 8 rats). Additionally, we coadministered buprenorphine (Sigma-Aldrich Japan, Tokyo, Japan) at doses of 50 and 200 μg/kg IV in 8 rats anesthetized using the same protocol as rats in group surgery/P_M (group surgery/P_MB₅₀ and group surgery/P_MB₂₀₀, respectively), and coadministered 200 μg/kg buprenorphine IV in 8 rats anesthetized by the same protocol as rats in group surgery/S_M (group surgery/S_MB₂₀₀). Buprenorphine was dissolved in physiological saline using a solution with a concentration of 200 μg/mL. Total fluid administration after surgical preparation was adjusted to 10 mL · kg⁻¹ · h⁻¹ for all rats using physiological saline. Thirty minutes after surgical preparation, we measured arterial blood glucose levels (presurgery values). All rats then underwent sigmoid colostomy. At the end of sigmoid colostomy, arterial blood glucose levels (postsurgery values) were measured.

Intravenous Glucose Tolerance Test

Another set of rats (56 rats) were divided into 3 groups: awake rats undergoing intravenous glucose tolerance test (IVGTT) (group IVGTT/A), rats undergoing IVGTT under sevoflurane anesthesia (group IVGTT/S), and rats undergoing IVGTT under propofol anesthesia (group IVGTT/P).

After measuring baseline blood glucose levels, sevoflurane anesthesia was used for surgical preparation (3% in 1 L/min oxygen) via a tightly fitting mask. Rats assigned to groups IVGTT/S and IVGTT/P underwent tracheotomy. After tracheal intubation, sevoflurane (3% in 1 L/min oxygen) was administered via a tracheal tube, and the lungs were ventilated mechanically. All rats underwent catheterization to the right jugular vein and the right carotid artery. Catheters were tunneled subcutaneously and externalized at the back of the neck in rats assigned to group IVGTT/A.

After surgical preparation, 8 rats assigned to group IVGTT/A were allowed to recover from anesthesia by discontinuing sevoflurane administration. For rats in group IVGTT/S, sevoflurane anesthesia was maintained at 3 different concentrations: 1.5% (group IVGTT/S_L, 8 rats), 2% (group IVGTT/S_M, 8 rats), and 3% (group IVGTT/S_H, 8 rats) in 1 L/min oxygen. For rats in group IVGTT/P, sevoflurane administration was discontinued, but propofol was administered IV: bolus dose of 20 mg/kg followed by continuous infusion at a rate of 20 mg · kg⁻¹ · h⁻¹ (group IVGTT/P_L, 8 rats), bolus dose of 30 mg/kg followed by continuous infusion at a rate of 30 mg · kg⁻¹ · h⁻¹ (group IVGTT/P_M, 8 rats), and bolus dose of 40 mg/kg followed by continuous infusion at a rate of 40 mg · kg⁻¹ · h⁻¹ (group IVGTT/P_H, 8 rats). Thirty minutes after surgical preparation, we measured arterial blood glucose levels (pre-IVGTT values). Glucose 0.5 g/kg was then administered IV, and arterial blood glucose levels were measured every 5 min for 30 min. We used a sterile glucose solution with a concentration of 0.5 g/mL in distilled water (Ohtsuka Pharmaceutical Co., Tokyo, Japan).

Analysis of Blood Glucose Levels

Blood glucose levels were measured by the glucose oxidase method using a blood glucose meter (Medisafe, Terumo, Tokyo, Japan). We withdrew 0.2 mL of blood via the arterial catheter for each measurement.

Calculated Values and Statistics

The area under the time-response curve (AUC) for blood glucose levels above the pre-IVGTT value during IVGTT in each rat was calculated and used to evaluate the effects of anesthetics on changes in blood glucose levels after glucose administration.

Data are shown as means ± SD. Statistical analyses were performed using StatView version 5.0 (SAS Institute, Cary, NC) and JMP version 7.0.2. (SAS Institute). Homogeneity of the variance was examined

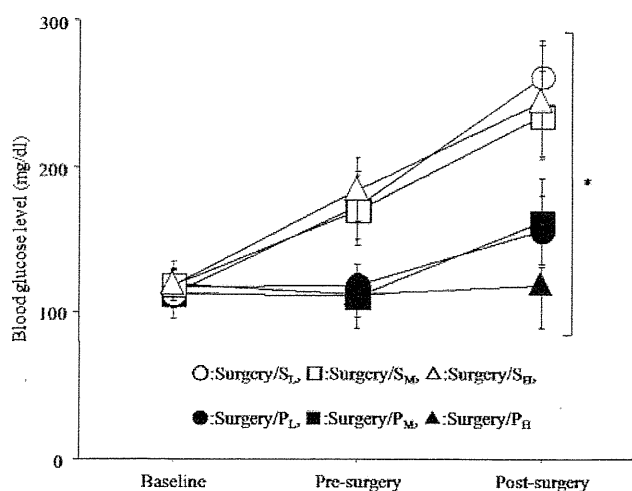


Figure 1. The time course of blood glucose levels during sigmoid colostomy under sevoflurane and propofol anesthesia. Whereas marked increases in blood glucose levels were observed during sigmoid colostomy under sevoflurane anesthesia, blood glucose levels were relatively stable during sigmoid colostomy under propofol anesthesia. *There were significant differences in the time course of blood glucose levels among the 6 groups ($P < 0.05$, 2-way repeated-measures analysis of variance).

using Bartlett test. For overall comparisons of serial data among groups, we used 2-way repeated-measures analysis of variance (ANOVA), with group and time point as the factors. For overall comparisons of serial data within each group, we used 1-way repeated-measures ANOVA. We used 1-way ANOVA with Scheffé F test as a *post hoc* test for comparisons of blood glucose levels at each time point among groups and for comparisons of the AUC among groups. We used 1-way ANOVA with Dunnett test as a *post hoc* test for comparisons of hemodynamic variables at each time point among groups. Statistical significance was set at $P < 0.05$.

RESULTS

Changes in Blood Glucose Levels and Hemodynamics During Sigmoid Colostomy Under Sevoflurane and Propofol Anesthesia

The time course of blood glucose levels during sigmoid colostomy under sevoflurane anesthesia and propofol anesthesia are shown in Figure 1. There were

significant differences in the time course of blood glucose levels among the 6 groups ($P < 0.0001$).

In group surgery/ S_L , group surgery/ S_M , and group surgery/ S_H , blood glucose levels increased significantly during the experimental period ($P < 0.0001$, $P = 0.0002$, and $P = 0.0009$, respectively); both pre-surgery and postsurgery values were significantly higher than baseline values ($P < 0.05$ for each comparison). Whereas blood glucose levels increased significantly during the experimental period in group surgery/ P_L and group surgery/ P_M ($P = 0.0191$ and 0.0011 , respectively), there were no significant changes in blood glucose levels during the experimental period in group surgery/ P_H . Presurgery values in group surgery/ P_L , group surgery/ P_M , and group surgery/ P_H were similar to baseline values. Although postsurgery values in group surgery/ P_L and group surgery/ P_M were slightly but significantly higher than baseline values ($P < 0.05$ for each comparison), postsurgery values in group surgery/ P_H were similar to baseline values.

There were no significant differences in baseline values among the 6 groups. Both presurgery and postsurgery values in group surgery/ S_M and group surgery/ S_H were similar to those in group surgery/ S_L . Presurgery values in group surgery/ P_L , group surgery/ P_M , and group surgery/ P_H were significantly lower than in group surgery/ S_L ($P = 0.0022$, 0.0003 , and 0.0003 , respectively), and postsurgery values in group surgery/ P_L , group surgery/ P_M , and group surgery/ P_H were significantly lower than in group surgery/ S_L ($P < 0.0001$ for each comparison).

Hemodynamic variables during sigmoid colostomy in the 6 groups are shown in Table 1. There were no significant differences in the time course of mean arterial blood pressure among groups; however, there were significant differences in the time course of heart rate (HR) among groups ($P = 0.0069$). The HR in group surgery/ P_M was significantly more rapid than that in group surgery/ S_L before and after sigmoid colostomy ($P = 0.0003$ and $P < 0.0001$, respectively), and the HR in group surgery/ P_L was significantly more rapid than that in group surgery/ S_L after sigmoid colostomy ($P < 0.0001$).

Table 1. Hemodynamic Variables During Sigmoid Colostomy Under Sevoflurane and Propofol Anesthesia

Group	Timepoint	MAP (mm Hg)	HR (bpm)
Surgery/ S_L	Pre, Post	130 ± 20, 109 ± 12	364 ± 40, 312 ± 38
Surgery/ S_M	Pre, Post	114 ± 33, 112 ± 34	367 ± 30, 337 ± 37
Surgery/ S_H	Pre, Post	99 ± 23, 101 ± 27	343 ± 33, 311 ± 37
Surgery/ P_L	Pre, Post	157 ± 23, 136 ± 30	417 ± 35, 420 ± 44*
Surgery/ P_M	Pre, Post	152 ± 16, 120 ± 21	460 ± 43*, 424 ± 29*
Surgery/ P_H	Pre, Post	124 ± 51, 108 ± 33	350 ± 64, 361 ± 59

Significant differences were detected in the time course of HR during sigmoid colostomy among the 6 groups ($P < 0.05$, 2-way repeated-measures analysis of variance).

MAP = mean arterial blood pressure; HR = heart rate; Pre = before sigmoid colostomy; Post = after sigmoid colostomy.

* $P < 0.05$ versus group surgery/ S_L at the same timepoint, 1-way analysis of variance with Dunnett test.

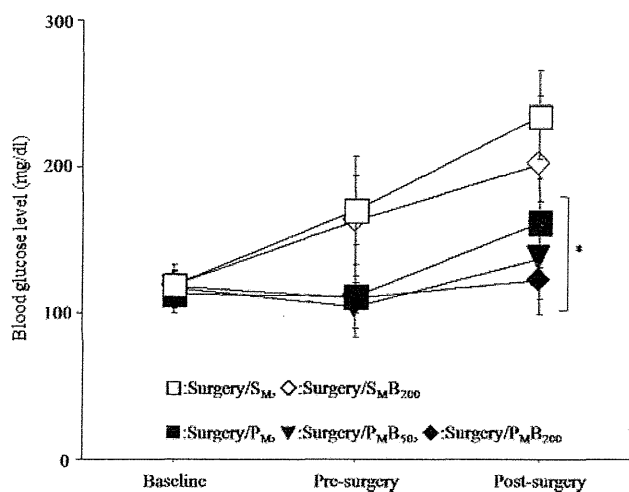


Figure 2. The time course of blood glucose levels during sigmoid colostomy under propofol/buprenorphine and sevoflurane/buprenorphine anesthesia. The slight but significant increases in blood glucose levels observed after sigmoid colostomy under propofol anesthesia at the intermediate dose were prevented by the coadministration of buprenorphine in a dose-dependent manner. However, there were no significant effects of the coadministration of buprenorphine on blood glucose levels after sigmoid colostomy under sevoflurane anesthesia *There were significant differences in the time course of blood glucose levels among group surgery/ P_M , group surgery/ $P_M B_{50}$, and group surgery/ $P_M B_{200}$ ($P < 0.05$, 2-way repeated-measures analysis of variance).

Effects of the Coadministration of Buprenorphine on Changes in Blood Glucose Levels and Hemodynamics During Sigmoid Colostomy Under Propofol and Sevoflurane Anesthesia

The time course of blood glucose levels during sigmoid colostomy under propofol anesthesia with or without buprenorphine is shown in Figure 2. There were significant differences in the time course of blood glucose levels among group surgery/ P_M , group surgery/ $P_M B_{50}$, and group surgery/ $P_M B_{200}$ ($P = 0.0224$). There were no significant differences in baseline and presurgery values among the 3 groups. Postsurgery values were significantly decreased by the coadministration of buprenorphine in a dose-dependent manner ($P = 0.0429$). The time course of blood glucose levels during sigmoid colostomy under sevoflurane anesthesia with or without buprenorphine is also shown in Figure 2. There were no significant differences in the time course of blood

glucose levels between group surgery/ S_M and group surgery/ $S_M B_{200}$.

Hemodynamic variables during sigmoid colostomy under propofol anesthesia with or without buprenorphine are shown in Table 2. There were no significant differences in the time course of mean arterial blood pressure among group surgery/ P_M , group surgery/ $P_M B_{50}$, and group surgery/ $P_M B_{200}$. There were significant differences in the time course of HR among the 3 groups ($P = 0.0096$); although HR decreased significantly during sigmoid colostomy in group surgery/ P_M ($P = 0.0199$), no significant changes in HR were detected during sigmoid colostomy in group surgery/ $P_M B_{50}$ and group surgery/ $P_M B_{200}$. Hemodynamic variables during sigmoid colostomy under sevoflurane anesthesia with or without buprenorphine are also shown in Table 2. There were no significant differences in the time course of hemodynamic variables between group surgery/ S_M and group surgery/ $S_M B_{200}$.

Changes in Blood Glucose Levels and Hemodynamics During IVGTT

The time course of blood glucose levels during IVGTT is shown in Figure 3. There were significant differences in the time course of blood glucose levels among the 7 groups ($P < 0.0001$).

Significant differences were detected by overall comparisons within each group of blood glucose levels during the experimental period in groups IVGTT/ S_L , IVGTT/ S_M , and IVGTT/ S_H ($P = 0.0339$, 0.0318, and 0.0381, respectively), but not in groups IVGTT/A, IVGTT/ P_L , IVGTT/ P_M , or IVGTT/ P_H . In group IVGTT/A, blood glucose levels before and 5, 10, 15, 20, and 25 min after glucose administration were significantly higher than baseline values ($P < 0.05$ for each comparison); however, blood glucose levels 30 min after glucose administration were similar to baseline values. In groups IVGTT/ S_L , IVGTT/ S_M , and IVGTT/ S_H , blood glucose levels before and 5, 10, 15, 20, 25, and 30 min after glucose administration were significantly higher than baseline values ($P < 0.05$ for each comparison). In groups IVGTT/ P_L , IVGTT/ P_M , and IVGTT/ P_H , blood glucose levels 5, 10, and 15 min after glucose administration were significantly higher than baseline values ($P < 0.05$ for each comparison); however, blood glucose

Table 2. Hemodynamic Variables During Sigmoid Colostomy Under Propofol/Buprenorphine Anesthesia and Sevoflurane/Buprenorphine Anesthesia

Group	Timepoint	MAP (mm Hg)	HR (bpm)
Surgery/ P_M	Pre, Post	152 ± 16, 120 ± 21	460 ± 43, 424 ± 29
Surgery/ $P_M B_{50}$	Pre, Post	160 ± 23, 142 ± 12	444 ± 47, 460 ± 44
Surgery/ $P_M B_{200}$	Pre, Post	168 ± 16, 118 ± 26	446 ± 39, 468 ± 40
Surgery/ S_M	Pre, Post	114 ± 33, 112 ± 34	367 ± 30, 337 ± 37
Surgery/ $S_M B_{200}$	Pre, Post	116 ± 31, 114 ± 24	424 ± 45, 413 ± 31

Significant differences were detected in the time course of HR during sigmoid colostomy among group surgery/ P_M , group surgery/ $P_M B_{50}$ and group surgery/ $P_M B_{200}$ ($P < 0.05$, 2-way repeated-measures analysis of variance).

MAP = mean arterial blood pressure; HR = heart rate; Pre = before sigmoid colostomy; Post = after sigmoid colostomy.

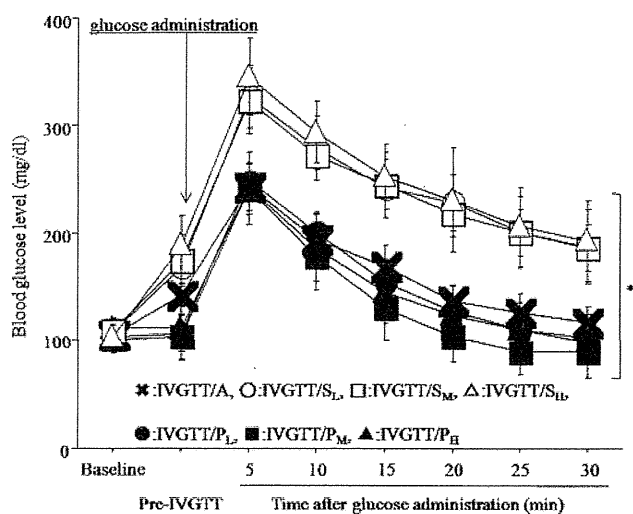


Figure 3. The time course of blood glucose levels during IV glucose tolerance test (IVGTT). There were significant differences in the time course of blood glucose levels among the 7 groups. * $P < 0.05$, 2-way repeated-measures analysis of variance.

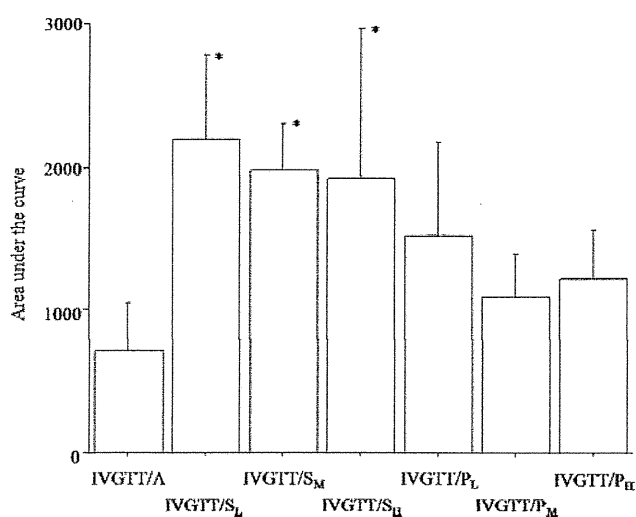


Figure 4. Comparisons of the area under the curve (AUC). There were significant differences in the AUC among the 7 groups ($P < 0.05$, 1-way analysis of variance). * $P < 0.05$ versus group IV glucose tolerance test (IVGTT)/A, Scheffé F test.

levels before and 20, 25, and 30 min after glucose administration were similar to baseline values.

There were no significant differences in baseline values among groups. Pre-IVGTT values in group IVGTT/S_H were significantly higher than those in group IVGTT/A ($P = 0.0171$); however, pre-IVGTT values in the other 5 groups were similar to those in group IVGTT/A. In groups IVGTT/S_L, IVGTT/S_M, and IVGTT/S_H, blood glucose levels after glucose administration were significantly higher than those in group IVGTT/A throughout the experimental period ($P < 0.05$ for each comparison). In groups IVGTT/P_L, IVGTT/P_M, and IVGTT/P_H, blood glucose levels after glucose administration were similar to those in group IVGTT/A throughout the experimental period.

There were significant differences in the AUC among groups (Fig. 4, $P < 0.0001$). The AUC in groups

IVGTT/S_L, IVGTT/S_M, and IVGTT/S_H was significantly greater than that in group IVGTT/A ($P = 0.0012$, 0.0096, and 0.0166, respectively); however, the AUC in groups IVGTT/P_L, IVGTT/P_M, and IVGTT/P_H was similar to that in group IVGTT/A.

Hemodynamic variables during IVGTT in all groups except for group IVGTT/A are shown in Table 3. We could not evaluate hemodynamics of rats in group IVGTT/A because these rats were allowed to move freely during IVGTT. There were no significant differences in the time course of hemodynamic variables among the 6 groups.

DISCUSSION

Glucose metabolism can be modified by several factors during the perioperative period. Surgical stress increases sympathetic nerve activity, increases the plasma concentration of catabolic hormones, and decreases insulin secretion, resulting in increased glucose production as well as decreased glucose use.^{1,2} Changes in blood glucose levels after sigmoid colostomy observed in this study reflect the effects of general anesthetics on glucose metabolism during surgery. Blood glucose levels increased markedly during sigmoid colostomy under sevoflurane anesthesia; however, blood glucose levels were relatively stable during sigmoid colostomy under propofol anesthesia. In addition, whereas the slight increases in blood glucose levels after sigmoid colostomy under propofol anesthesia were completely prevented by the coadministration of buprenorphine, there were no significant effects of the coadministration of buprenorphine on blood glucose levels after sigmoid colostomy under sevoflurane anesthesia. These results suggest that glucose metabolism during surgery under propofol anesthesia is considerably different from that under sevoflurane anesthesia.

It is unclear whether the increase in glucose production or the impairment of glucose use is the major effect of sevoflurane on glucose metabolism during surgery. However, studies in pigs⁷ and humans⁸ have shown that sevoflurane decreases insulin secretion, resulting in impaired glucose use. Changes in blood glucose levels during IVGTT in this study reflect the effects of sevoflurane and propofol on glucose use, suggesting that sevoflurane impairs glucose use, but it is not significantly affected by propofol. We suppose that these findings can be one of the possible explanations for the differences in the effects of sevoflurane and propofol on glucose metabolism during surgery.

Volatile anesthetics inhibit insulin secretion.⁶⁻⁹ Insulin secretion is regulated by 2 pathways: K_{ATP} channel-dependent pathways and K_{ATP} channel-independent pathways, such as α_2 -adrenergic signaling.^{10,11} A recent study reported that pancreatic sarcolemmal K_{ATP} channels are involved in hyperglycemia induced by isoflurane, but neither mitochondrial K_{ATP} channels nor α_2 -adrenergic receptors are

Table 3. Hemodynamic Variables During IV Glucose Tolerance Test (IVGTT)

Group	Timepoint	MAP (mm Hg)	HR (bpm)
IVGTT/S _L	Time 0, 30	102 ± 27, 121 ± 13	324 ± 41, 334 ± 53
IVGTT/S _M	Time 0, 30	102 ± 17, 111 ± 30	308 ± 18, 313 ± 18
IVGTT/S _H	Time 0, 30	92 ± 22, 100 ± 20	306 ± 38, 290 ± 54
IVGTT/P _L	Time 0, 30	129 ± 21, 138 ± 26	356 ± 52, 362 ± 65
IVGTT/P _M	Time 0, 30	141 ± 36, 158 ± 22	377 ± 42, 388 ± 43
IVGTT/P _H	Time 0, 30	106 ± 40, 131 ± 34	309 ± 62, 323 ± 66

MAP = mean arterial blood pressure; HR = heart rate; Time 0 = before glucose administration; Time 30 = 30 min after glucose administration.

involved.¹¹ Because the effects of propofol on insulin secretion have not been elucidated, the pancreatic sarcolemmal K_{ATP} channel can be an object of future studies for investigating the mechanisms underlying the differences in the effects of sevoflurane and propofol on glucose metabolism.

Propofol reduces sympathetic nerve activity,¹² and it was reported that plasma concentrations of catecholamines during surgery under propofol/sufentanil anesthesia are significantly lower than those under enflurane anesthesia.¹³ However, there seemed to be no obvious correlation between hemodynamics and blood glucose levels during sigmoid colostomy and IVGTT in this study. Therefore, it is possible that sympathetic nerve activity is not responsible for the differences in the effects of sevoflurane and propofol on glucose metabolism observed in this study, although we did not measure plasma concentrations of catecholamines.

Several studies reported that plasma concentrations of cortisol and growth hormone under general anesthesia using volatile anesthetics are decreased or not altered without surgical stress but are increased with surgical stress.^{1,7,9,13,14} Some studies reported that the plasma concentration of cortisol under propofol anesthesia is decreased without surgical stress.^{13,15} Changes in the plasma concentration of cortisol during surgery under propofol/opioid anesthesia have been controversial.^{13,14} Further investigations are required to clarify whether catabolic hormones are involved in the differences in the effects of sevoflurane and propofol on glucose metabolism.

Several studies have shown that intraoperative hyperglycemia is associated with a frequent incidence of complications in the postoperative period, and that strict control of blood glucose levels during surgery may minimize the risk of morbidity and mortality.³⁻⁵ The results of this study clearly show that propofol and propofol/opioid anesthesia can prevent hyperglycemia related to surgery, but sevoflurane and sevoflurane/opioid anesthesia cannot prevent it, implying the possibility that anesthetic management using propofol and opioids might be better for the management of blood glucose levels during surgery. However, we evaluated the effects of general anesthetics on glucose metabolism during surgery under aerobic conditions but not under anaerobic conditions in this study using rats. Therefore, we cannot simply extrapolate these results to clinical anesthetic practice.

Several studies reported the beneficial effects of volatile anesthetics on myocardial ischemia/reperfusion injury.¹⁶⁻¹⁸ It was also reported that sevoflurane anesthesia provides better availability of interstitial glycolysis metabolites in the skeletal muscle during tourniquet-induced ischemia/reperfusion than propofol anesthesia,¹⁹ and clinical outcome after coronary surgery with cardiopulmonary bypass under sevoflurane anesthesia is better than that under propofol anesthesia.²⁰ Therefore, it is possible to speculate that sevoflurane anesthesia is a better choice than propofol anesthesia as an anesthetic regimen for surgery associated with ischemia/reperfusion, and the protective effects of sevoflurane on ischemia/reperfusion injury may overcome the harmful effects of hyperglycemia induced by sevoflurane.

We used fed rats to examine the effects of general anesthetics on glucose metabolism. The time required for surgical preparation in this study was about 30 min; we consider that 30 min is too short to create a fasting equivalent situation. The main reason why we did not use fasted rats was to avoid the possible effects of fasting on glucose metabolism. However, in clinical settings, patients are usually fasted before the induction of anesthesia. Therefore, further studies using fasted animals to compare the effects of sevoflurane and propofol on glucose metabolism are necessary.

In conclusion, although intraoperative hyperglycemia and impairment of glucose use were observed under sevoflurane anesthesia, propofol anesthesia provided relatively stable glucose homeostasis during surgery and produced no significant effects on glucose use, implying that the effects of these anesthetics on glucose metabolism are markedly different.

REFERENCES

- Oyama T, Takazawa T. Effects of halothane anaesthesia and surgery on human growth hormone and insulin level in plasma. *Br J Anaesth* 1971;43:573-80
- Diltoer M, Camu F. Glucose homeostasis and insulin secretion during isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1988; 68:880-6
- Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, Mullany C, Schaff HV, Williams BA, Schrader LM, Rizza RA, McMahon MM. Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. *Mayo Clin Proc* 2005;80:862-7
- McGirt MJ, Woodworth GF, Brooke BS, Coon AL, Jain S, Buck D, Huang J, Clatterbuck RE, Tamargo RJ, Perler BA. Hyperglycemia independently increases the risk of perioperative stroke, myocardial infarction, and death after carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 2006;58:1066-73

5. Ammori JB, Sigakis M, Englesbe MJ, O'Reilly M, Pelletier SJ. Effects of intraoperative hyperglycemia during liver transplantation. *J Surg Res* 2007;140:227-33
6. Sbai D, Jouvet P, Soulier A, Penicaud L, Merckx J, Bresson JL. Effects of halothane anesthesia on glucose utilization and production in adolescents. *Anesthesiology* 1995;82:1154-9
7. Saho S, Kadota Y, Sameshima T, Miyao J, Tsurumaru T, Yoshimura N. The effects of sevoflurane anesthesia in insulin secretion and glucose metabolism in pigs. *Anesth Analg* 1997;84:1359-65
8. Tanaka T, Nabatame H, Tanifuji Y. Insulin secretion and glucose utilization are impaired under general anesthesia with sevoflurane as well as isoflurane in a concentration-independent manner. *J Anesth* 2005;19:277-81
9. Carli F, Ronzoni G, Webster J, Khan K, Elia M. The independent metabolic effects of halothane and isoflurane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993;37:672-8
10. Maechler P, Wollheim CB. Mitochondrial signals in glucose-stimulated insulin secretion in the beta cell. *J Physiol* 2000;529:49-56
11. Zuubier CJ, Keijzers PJM, Koeman A, Van Wezel HB, Hollmann MW. Anesthesia's effects on plasma glucose and insulin and cardiac hexokinase at similar hemodynamics and without major surgical stress in fed rats. *Anesth Analg* 2008;106:135-42
12. Ebert TJ, Muzi M, Berens R, Goff D, Kampine JP. Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. *Anesthesiology* 1992;76:725-33
13. Schricker T, Carli F, Schreiber M, Wachter U, Geisser W, Lattermann R, Georoeff M. Propofol/sufentanil anesthesia suppresses the metabolic and endocrine responses during, not after, lower abdominal surgery. *Anesth Analg* 2000;90:450-5
14. Schricker T, Lattermann R, Fiset P, Wykes L, Carli F. Integrated analysis of protein and glucose metabolism during surgery: effects of anesthesia. *J Appl Physiol* 2001;91:2523-30
15. Schricker T, Klubien K, Carli F. The independent effect of propofol anesthesia on whole body protein metabolism in humans. *Anesthesiology* 1999;90:1636-42
16. Belhomme D, Peynet J, Louzy M, Lauray J-M, Kitakaze M, Menasche P. Evidence for preconditioning by isoflurane in coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1999;100:II340-4
17. De Hert SG, ten Broecke PW, Mertens E, Van Sommeren EW, De Blier IG, Stockman BA, Rodrigus IE. Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology* 2002;97:42-9
18. De Hert SG, Turani F, Mathur S, Stowe DF. Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesth Analg* 2005;100:1584-93
19. Carles M, Dellamonica J, Roux J, Lena D, Levraut J, Pittet JF, Boileau P, Raucoules-Aime M. Sevoflurane but not propofol increases interstitial glycolysis metabolites availability during tourniquet-induced ischaemia-reperfusion. *Br J Anaesth* 2008;100:29-35
20. De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, Meeus R, ten Broecke PW, De Blier IG, Stockman BA, Rodrigus IE. Choice of primary anesthetic regimen can influence intensive care unit length of stay after coronary surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2004;101:9-20

紹介

東京大学医学部附属病院における自動麻酔記録装置の導入と包括的手術医療情報ネットワークの構築

北村 享之* 星本 弘之** 山田 芳嗣*

キーワード▶ 自動麻酔記録装置, 医療情報ネットワーク, 個人情報, 医療過誤

要旨

当施設では 2007 年に自動麻酔記録装置を導入した。自動麻酔記録装置は, 導入に莫大な費用, 労力, 時間を要するが, 各種医療情報システムとの連携を図れば, 麻酔記録上の情報を有効活用でき, 患者誤認や異型輸血に対する防止策, 個人情報保護対策の確立などが可能となり, 手術麻酔管理の質の向上に寄与しうる。本稿では, 当施設での自動麻酔記録装置を中心とした包括的手術医療情報ネットワークの構築に関して紹介する。

東京大学医学部附属病院では新しい中央診療棟の開設に伴い, 2007 年 1 月に中央手術部の手術室数が 14 室から 24 室に増加した。この中央手術部拡張を機に, 自動麻酔記録装置を全手術室に導入し, さらに自動麻酔記録装置と既存の医療情報システムとの連携を図ることで包括的な手術医療情報ネットワークを構築した。本稿では, 自動麻酔記録装置を導入する際に検討した事項, 実際の導入手順, 自動麻酔記録装置を中心とした包括的手術医療情報ネットワークの構築およびその有用性に関して, 現時点での考察を含めて当施設での経験を紹介する。

1. 自動麻酔記録装置の導入

1) 自動麻酔記録装置に必要な基本性能

麻酔記録に最低限要求されることは, 手術を受ける患者の個人情報(カルテ番号, 年齢, 性別,

* 東京大学大学院医学系研究科外科学専攻生体管理医学講座麻酔学教室

** 東京大学大学院医学系研究科健診情報学講座
2008 年 8 月 26 日受領: 2008 年 10 月 14 日掲載決定

身長, 体重, 合併症を含む診断名, 手術術式など), 手術麻酔管理中のバイタルサインおよび実際に施行した医療行為が正確に記載されていることである。自動麻酔記録装置を使用する場合においても, この点に関して変わりはない。したがって, 自動麻酔記録装置に備えられるべき基本的機能として, 生体監視モニターから得られるバイタルサインの数値が正確に記録されることと, 患者個人情報および医療行為内容の詳細な記載が可能であり, かつその入力が簡便であることが挙げられる。

2) 当施設の自動麻酔記録装置

当施設では, 自動麻酔記録装置として CAP システム[®] (日本光電工業株式会社, 東京) を採用した。各手術室内に配備した CAP システム[®] 用端末(自動麻酔記録装置用端末)は, 生体監視モニター(ライフスコープ J[®], 日本光電工業株式会社, 東京), 麻酔器(ファビウス タイロ[®], ドレーゲルメディカルジャパン, 東京)との一体型設計とした(図 1)。生体監視モニターは, 非観血的血圧, 観血的血圧, 心電図, 経皮的酸素飽和度, 体温モニターのほかに, スパイロメトリ, 呼気ガス分析装置, BIS モニター[®] (日本光電工業株式会社, 東京)を基本仕様とし, ビジランスヘモダイナミックモニター[®] (エドワーズライフサイエンス株式会社, 東京)や TOF ウォッチ[®] (日本オルガノン株式会社, 大阪)は CAP システム[®] 用端末の外部入力端子に接続することで使用できるようにした。生体監視モニターから得られるすべてのバイタルサインは自動麻酔記録画面に表示されるとともに, 1 分(毎時毎分 0 秒の数値)ごとに local area network (LAN) を介して CAP システム[®] の

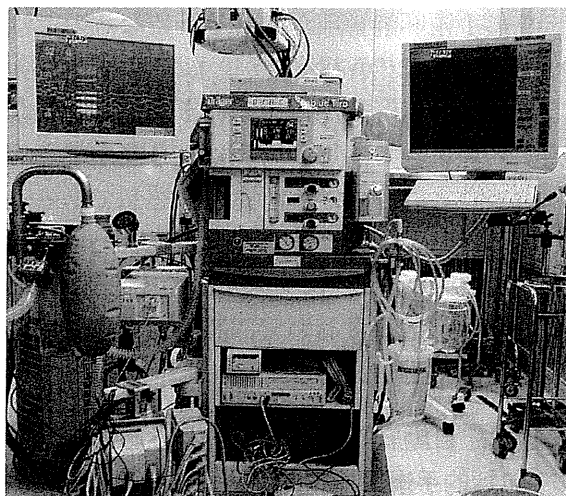


図 1 各手術室内に配備した自動麻酔記録装置用端末

生体監視モニター，麻酔器との一体型設計とした。図中の個人情報には画像処理を施した。

サーバに送信され保存される（心電図に関しては第Ⅱ誘導の全波形を保存）。また，手術室内に設置している血液ガス分析装置（ABL800 FLEX[®]および ABL625[®]，ラジオメーター株式会社，東京）や全自動血球計数機（Celltac α MEK-6400[®]，日本光電工業株式会社，東京）を用いた検査結果は LAN を介して CAP システム[®]のサーバに送信され，該当患者の麻酔記録画面に表示される。

各手術室に配備した CAP システム[®]用端末にはキーボード，マウス，タッチパネル，バーコードによるデータ入力が可能である。麻酔記録画面の上半分にはバイタルサインのトレンドが常に表示され，画面の下半分は，薬物，輸液，検査結果，所見などの入力内容に合わせて切り替えられるようにマルチスクリーン方式を採用した。入力頻度の高い項目に関してはタッチパネルで選択し，容易に入力できるようになっている。

CAP システム[®]には，全手術室のバイタルサインを中央管理するためのセントラルモニターと，各手術室の進行状況（患者入室，麻酔開始，手術開始，手術終了，麻酔終了）を表示するステータスマニターが仕様に含まれている（図 2）。

3) 自動麻酔記録装置の導入方法

新しいシステムの導入は容易ではない。その最たる理由として，慣れ親しんだシステムのほうが

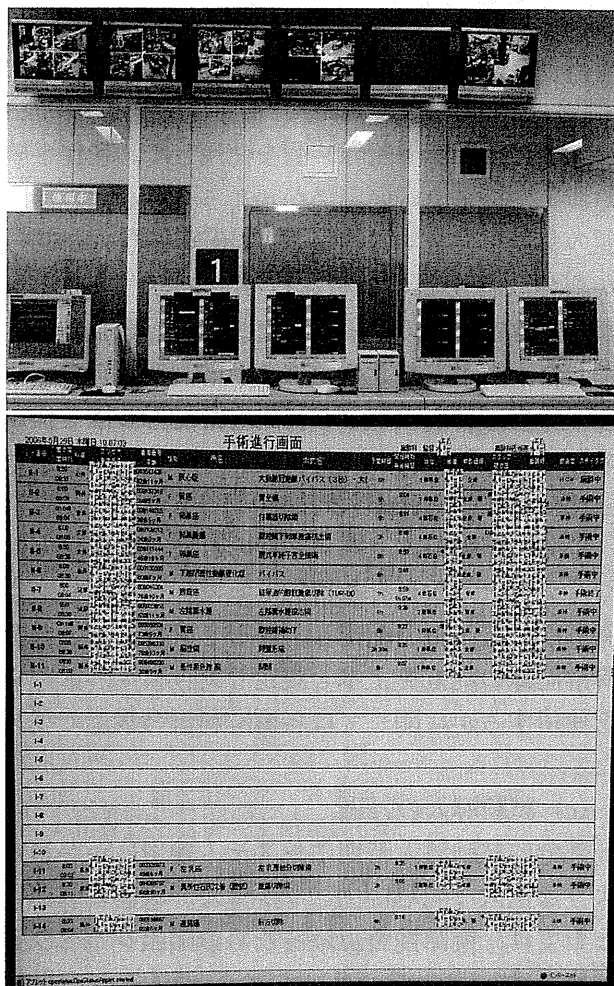


図 2 セントラルモニター（上）とステータスマニター（下）

図中の個人情報には画像処理を施した。

使いやすいうえに信頼性が高いというユーザーの先入観が挙げられる。また，医療現場では，通常どおりの臨床業務に従事しながら新しいシステムの操作手順を習熟するのは困難であるという意見をもつユーザー（医療従事者）も多い。操作が簡単で有用性の高いシステムを構築したとしても，このようなネガティブイメージを払拭できなければ，新しいシステムの導入と定着は難しい。また，新しいシステムの導入時にはシステムトラブルが生じる可能性があるため，バックアップ体制を確立したうえでユーザーに周知徹底しておくことが重要である。

当施設では，2007 年 1 月に自動麻酔記録装置を全手術室に導入する予定としたうえで，2006 年 7-8 月の部分的試験導入時期と 2006 年 9-12 月

の全面的試験導入時期の 2 段階の試験導入時期を設けた。

(a) 部分的試験導入時期

実際に自動麻酔記録装置を使用して、操作手順の習熟、システム運用にかかわるような大きな問題の有無を検証することと、ユーザー（麻酔科医）からの改善要望の分析を行うことを主目的とした。14 室中 5 室の手術室に自動麻酔記録装置を配備した。従来どおりの手書き麻酔記録を正本としたうえで、可能なかぎり自動麻酔記録装置を使用する方針とした。

(b) 全面的試験導入時期

部分的試験導入時期に挙げられた改善要望に基づくシステム改良を主目的とした。全手術室に自動麻酔記録装置を配備し、手書き麻酔記録と自動麻酔記録の両方を正本と規定したうえで、どちらを使用するかに関しては各麻酔科医の裁量に委ねた。

(c) 試験導入の経過

部分的試験導入時期にシステム運用にかかわるような重大な問題は生じなかった。改善要望項目としては、視認性を上げるための画面レイアウトの変更や、タッチパネルで選択できるようにデフォルト設定する入力頻度の高い項目（薬物、輸液、処置内容など）の整備に関するものが大半を占めた。2006 年 12 月初旬には、ほとんどの麻酔科医が自動麻酔記録装置を使用するようになっており、結果として大きな事故を経験することなく、予定どおりに 2007 年 1 月より全 24 室の手術室における自動麻酔記録装置の完全導入に成功した。

(d) 自動麻酔記録装置導入後の状況

当施設は研修施設であるため、3 カ月ごとに多くの研修医が入れ替わる状況であるが、自動麻酔記録装置を初めて使用する研修医であっても、オリエンテーション時のスタッフ麻酔科医による簡単な説明と、研修医間の申し送りだけで、短期間のうちに臨床業務に支障を来すことなく、自動麻酔記録装置を使用できるようになっている。また、自動麻酔記録装置を使用すると、麻酔記録を手書きする場合と比較してバイタルサインの変化に対して鈍感になる可能性や、装置の操作に集中する

あまりに手術麻酔管理がおろそかになるのではないかという懸念¹⁾があったが、この心配は杞憂であり、実際には麻酔記録を手書きで行う手間が省けることによって、患者管理により集中できるようになったというのが現時点での感想である。当施設での導入および運用状況から総合的に評価すると、CAP システム[®]はシステムの安定性、操作の簡便性という観点において、高品質の自動麻酔記録装置であるといえる。

2. 自動麻酔記録装置を中心とした 包括的手術医療情報ネットワークの構築： 手術麻酔管理の質の向上への寄与

1) 自動麻酔記録装置のメリット

一般に、自動麻酔記録装置で自動化される麻酔記録内容は生体監視モニターから得られるバイタルサインの記録のみである²⁾。手書きの麻酔記録の場合、担当麻酔科医が自由形式で記載する医療行為の詳細などは整理された情報とはいいがたく、また記載する麻酔科医の書字が乱雑であると判読できない³⁾場合があり、保存すべき記録として十分な役割を果たすことができないことがある。これに対して、自動麻酔記録装置のバイタルサイン表示画面や麻酔記録は整理された形でデータが表示されているので視覚的に分かりやすいという利点をもつ⁴⁾。しかしながら、自動麻酔記録装置の導入には莫大な費用、労力ならびに時間を要するため、“生体監視モニターから得られるバイタルサインが自動的に記録される”“麻酔記録が読みやすく情報の保存に適する”という利点だけでは投資に見合う効果とはいえない。当施設で自動麻酔記録装置の導入を計画した際、自動麻酔記録装置はコンピュータをベースとしたシステムであるので、この特性を生かすことで、手術麻酔管理の質の向上に寄与しうるシステムの構築を模索した。その結果、① 自動麻酔記録装置に保存された手術麻酔関連データの有効活用すること、② 既存の医療情報システムとの相互連携による、患者確認方法の確立、異型輸血防止対策の確立、患者個人情報保護の徹底、麻酔記録に要する労力の軽減、麻酔科医が担う非臨床業務の省力化などを図ることにした。

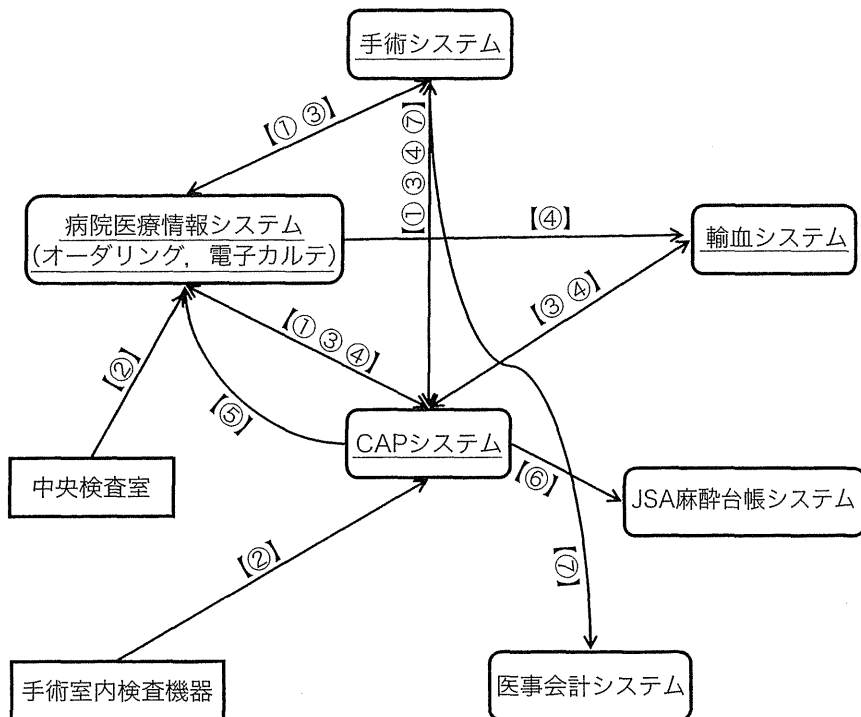


図 3 当施設で構築した包括的手術医療情報ネットワークの概念図

各手術室に配備した CAP システム[®]用端末で、下線を引いたシステムが利用可能である。矢印はシステム間のデータ共有およびデータ相互通信状況を示す。

① 手術・麻酔申し込み，② 検査結果の送信，閲覧，③ 患者確認操作手順，④ 輸血オーダー，血液型確認手順，⑤ 画像ファイル化した麻酔記録の送信，⑥ 麻酔台帳入力，⑦ 医療コスト請求

2) 手術麻酔関連データの有効活用

自動麻酔記録装置を使用した手術麻酔管理では、手術麻酔関連のさまざまなデータが自動麻酔記録装置内に蓄積されることになる。これらのデータは、統一されたフォーマットで蓄積されるため、読み取りやすいだけでなく、さまざまな種類のデータ解析に活用しやすく、手書きされた麻酔記録上のデータとは性質上まったく異なるものであるといえる。前述したように、CAP システム[®]ではすべての生体監視モニターから得られるデータが1分ごとに保存、蓄積される。さらに、これらのデータはエクセルファイル形式で出力することが可能である。この特性は、臨床研究や症例検討会などの手術麻酔管理に関する詳細な分析を要する場合に非常に有用であり、手術麻酔管理の質の向上に大きく貢献することが可能である。

3) 包括的手術医療情報ネットワークの構築とその有用性

(a) 包括的手術医療情報ネットワーク

当施設では、既存の医療情報システムとして、病院医療情報システム（各種オーダリングや電子カルテを管理）、手術システム（手術申し込み、手術台帳、手術医療コスト請求を管理）、輸血システム（血液製剤の管理）および医事会計システムが存在した。これらの既存の医療情報システムは富士通株式会社製であった。自動麻酔記録を中心とした包括的手術医療情報ネットワークの構築における最大の難関は、異なるメーカーが製造したコンピュータシステム間でのデータ共有ならびにデータ相互通信方法の確立であった。また、JSA麻酔台帳システム[®]（日揮情報システム株式会社、横浜）と CAP システム[®]の連携も図った。さらに、麻酔申し込みシステムの電子化および麻酔科術前、術後診察記録の電子カルテ化も同時に行い、

ネットワークに組み込んだ。ネットワークの機能を麻酔科医が最大限活用できるようにするため、各手術室内に配備した CAP システム[®]用端末で、病院医療情報システム、手術システム、輸血システムを自動麻酔記録装置と同時に使用できるようにした。

この包括的手術医療情報ネットワークを利用することで、どのように手術麻酔管理の質の向上に寄与しようと想定したかに関して以下に概説する。なお、手術医療の各過程におけるネットワーク内でのデータ共有およびデータ相互通信状況を図 3 に示した。

(b) 医療過誤防止

手術医療において起こりうる医療過誤のうち、防止対策を徹底することで避けることができる過誤としては、患者取り違えと異型輸血が挙げられる。

医療過誤の中では患者取り違えの頻度はまれであると考えられるが、発生した場合に患者が受ける被害はきわめて甚大である⁵⁾。患者取り違えの防止策として、当施設では、患者が中央手術部に入部する際にリストバンドに記載されている名前を確認し、手術開始前にタイムアウトを施行して患者氏名、術前診断、予定術式の確認を行うことを徹底している。医療従事者が施行するこれらの患者確認をより確実なものとするために、手術医療情報ネットワークを利用した患者確認用プログラムを CAP システム[®]に搭載する予定である。その具体的内容は、① 中央手術部に患者が入部する際、リストバンドのバーコード情報を CAP システム[®]に入力し、手術システム内の手術患者名リストと照合する、② 手術室に入室する際に、各手術室に配備されている CAP システム[®]用端末に表示されている当該手術室での手術患者名リストから当該患者を選択し、リストバンドのバーコード情報を CAP システム[®]用端末に入力し、手術システムと CAP システム[®]間でのデータの一致が確認されないと当該患者用の麻酔記録画面が起動できない、という患者確認方式であり、現行の医療従事者による患者確認方法と併用する。このプログラムはすでに完成しており、近日中に全手術患者を対象に導入する予定である。

異型輸血防止対策として、患者リストバンドと輸血剤のバーコード情報を医療情報端末に入力して確認、照合することは有効であると考えられる⁶⁾。当施設では、今回構築した手術医療情報ネットワークを利用している。具体的には、① 患者のリストバンド上のバーコード情報を輸血システムに入力し、病院医療情報システム（血液型判定検査結果）、輸血システム（輸血準備情報）、および手術システム（手術予定情報）間で患者確認と血液型確認用のデータ照合を行う、② ① の操作が完了して、初めて当該患者用の輸血システムの起動ならびに輸血オーダーが可能となる、③ 輸血剤が当該手術室に到着した段階で、輸血剤のバーコード情報を輸血システムに入力して、手術医療情報ネットワーク内でのデータ照合操作を行う、④ 患者に輸血を施行する直前に再度輸血剤のバーコード情報を輸血システムに入力して手術医療情報ネットワーク内での最終的なデータ照合操作を行う、といった確認操作を経ないと輸血を開始しないというルールを徹底している。前述の患者確認用プログラムが CAP システム[®]に搭載された後は、ネットワーク内の異型輸血防止対策用データ照合作業に CAP システム[®]も参画することになる。

(c) 患者個人情報の保護

医療従事者として患者の個人情報の保護に努めることは当然の義務ではあるが、個人情報保護法が平成 17 年 4 月に全面施行されて以後、医療の現場においてこれまで以上に嚴重な患者個人情報保護対策の確立が必要となった⁷⁾。個人情報保護法に違反した場合、もっとも重い罰則としては 6 カ月以下の懲役または 30 万円以下の罰金に処せられる⁸⁾。手術医療の現場における患者個人情報保護対策としては、医療情報ネットワークに接続されている種々の端末においてコンピュータウイルス対策を中心としたセキュリティの強化を図るとともに、業務のペーパーレス化を図ることで手術室外へ患者個人情報を持ち出す必要性をなくすることが効果的であると考えた。これまで当施設では、各診療科から麻酔科への麻酔申し込みを書類手続きで行い、麻酔科術前、術後診察記録はカルテ上に手書きで行ってきた。自動麻酔記録装置の

導入を機に、麻酔申し込みシステムの電子化と麻酔科術前、術後診察記録の電子カルテ化（病院医療情報システムを利用）を行った。また、CAP システム[®]により作成される麻酔記録に関しては、麻酔管理終了後に画像ファイルに変換して電子カルテシステム（病院医療情報システム内）に送信するプログラムを CAP システム[®]に搭載予定である。このプログラムはすでに完成しており、近日中に導入することになっている。手術医療情報ネットワークを積極的に利用することにより、当施設での手術麻酔管理業務はほぼペーパーレス化された。なお、診療業務のペーパーレス化に伴って電子化された診療録への署名は電子署名方式を採用している。

(d) 麻酔記録に要する労力の軽減

自動麻酔記録装置を使用することでバイタルサインは自動的に記録されるが、患者個人情報および医療行為内容の記載は麻酔科医がなんらかの手段を用いて入力しなくてはならない。しかしながら、手術医療情報ネットワーク内にすでに入力されている情報に関しては、当該患者の自動麻酔記録画面が起動された時点で自動的に取り込むことが可能である。そこで、患者個人情報、執刀医名、担当麻酔科医名、担当看護師名、術前診断名、予定術式などの情報が自動的に麻酔記録に取り込まれるようにし、これらの項目を麻酔科医が入力する手間を省いた。

(e) 麻酔科医が担う非手術麻酔管理業務の軽減

手術医療情報ネットワークを利用することで、麻酔台帳入力、手術麻酔関連医療コスト請求にかかる労力を省力化できると考えている。

麻酔台帳入力に関しては、麻酔台帳に必要なデータを CAP システム[®]から JSA 麻酔台帳システム[®]へ自動的に送信するプログラムを作成し、2007 年 1 月以後の麻酔台帳入力に使用している。

手術麻酔関連医療コスト請求は、手術麻酔に用いた薬物や物品のコスト請求と麻酔料の請求に大別される。薬物や物品のコスト請求に関しては、CAP システム[®]に入力された薬物と物品の名称および数量を手術医療コスト請求システム（手術システムが管理）に自動送信し、麻酔科医がその内容を確認し承認すれば、データが医事会計システ

ムに送信されるようにプログラムを開発中である。このプログラムが導入できれば、医療コスト請求作業の省力化につながるだけでなく、麻酔科医が使用した薬物や物品のコスト請求漏れを防止することができ、病院経営面における貢献も想定しうる。麻酔料請求に関しても当初はプログラム開発を計画していた。しかしながら、平成 20 年度診療報酬改定により麻酔料の算定方法が大きく変更され、今後も変更の可能性が否定できないため、現時点ではプログラム開発を中断している。

ま と め

一般的には、自動麻酔記録装置を利用することで自動化できる項目は、生体監視モニターから得られるバイタルサインの麻酔記録への取り込みだけである。自動麻酔記録装置を独立したシステムとして使用するだけでは、その導入に要する莫大な費用、労力および時間に見合う利便性が存在するとは考えられない。自動麻酔記録装置がコンピュータベースのシステムであるという特性をいかに、各種医療情報システムと連携させることで、包括的手術医療情報ネットワークを構築すれば、さまざまな面での有用性が生じ、その結果として手術麻酔管理の質の向上に大きく貢献しうると考える。当施設の自動麻酔記録装置を中心とした包括的手術医療情報ネットワークは、導入時期にある程度の困難を経験したが、幸いにもシステム運用上の大きなトラブルを経験することはなく、またユーザーである麻酔科医からは高い評価を受けている。今後も手術麻酔管理の質の向上を目標としてさらなるシステム改良に取り組んでいきたい。

引用文献

- 1) Weinger MB, Herndon OW, Gaba DM. The effect of electronic record keeping and transesophageal echocardiography on task distribution, workload, and vigilance during cardiac anesthesia. *Anesthesiology* 1997 ; 87 : 144-55.
- 2) 讚岐美智義. 自動麻酔記録装置の存在意義と可能性. *麻酔* 2005 ; 54 : S143-54.
- 3) Edsall DW, Deshane P, Giles C, Dick D, Sloan B,