

麻酔・集中治療と テクノロジー

2009

●編集

福井大学医学部麻酔・蘇生学領域教授

重見研司

京都府立医科大学医学研究科

集中治療部教授

橋本 悟

京都府立医科大学名誉教授

社会医療法人 草津総合病院 参与

田中義文

simulation
intranet
software
database
network

序 文

ここに、2008年度麻酔・集中治療テクノロジー学会論文集の巻頭言を記すことができるのは、この上ない幸せです。学術集会当日は、福井佐佳枝神社の屋根や境内に雪が少し積もり、これが、福井ワシントンホテル（現フジタホテル）の2階会場から絶妙の借景となって、ゆったり、落ち着いて、静かに勉強できました。2008年度の学術集会では、テーマを「次世代モニター開発の方向」と設定し、生体情報モニターについて、今後の夢を語り合いました。特に、電子麻酔記録については、より手書きに近い操作性を目指す方向や、電子化を活かし、単に記録だけにとどまらず、麻酔支援システムの位置づけを目指す方向など、今後の展開が非常に楽しみな分野であることが確認されました。データの互換性も含め、記録としての保存性も大きな課題で、この分野のオピニオンリーダーとして情報発信も必要です。

本学名誉教授の後藤幸生先生の講演では、「生体内リズムのゆらぎ解析：心身バランス・活力レベル判定モニター」と題して、ヒトの心を数値で表すことができる可能性が示されました。麻酔中や集中治療中、また、終末期に良い夢を見ることができるようになりたいものです。新潟大学の中田力先生の講演は、「水分子の脳科学」でした。天候の影響で飛行機のダイヤが乱れ、日程が少し混乱しましたが、それもまた懐かしい思い出となりました。本学会のメンバーの頭脳はラジカルでリベラルですから、ポーリングの結晶水による麻酔のメカニズムを信じる、脳科学者の中田力先生と会話できる場を作れば、歴史に残る知的バトルが実現すると期待しました。本学会ならではの熱い時間でした。世界の頭脳と直接会話でき、忘れられない日となりました。

大きな総説を読破することも楽しいことですが、世に氾濫するハウツー本とは一味違う、この論文集のような珠玉の小品集を味わうのも至福のひとつです。毎年発刊されるのが待ち遠しい冊子です。是非、近辺の若者にも一読を勧めて下さい。そして、来年、新しい仲間を加えて、夢を語り、また新しい歴史を刻みたいと思います。

第26回日本麻酔・集中治療テクノロジー学会
会長 重見研司
福井大学医学部器官制御医学講座
麻酔・蘇生学領域 教授

– MEMO –

目 次

第 26 回日本麻酔・集中治療テクノロジー学会論文集

特別講演 1 :

- 生体内リズムのゆらぎ解析：心身バランス・活力レベル判定モニター 1
 後藤幸生 (愛知医科大学麻酔科学講座客員教授)

特別講演 2 :

- 水分子の脳科学 19
 中田 力 (新潟大学脳研究所・総合脳機能研究センター長)

特別講演 3 :

- 医用波形 MFER (Medical waveform format encoding rules) の標準化 44
 平井正明 (日本光電工業)

一般講演 :

- デジタル処理による動脈圧波形の歪みの補正 56
 三田建一郎 (福井大学医学部附属病院麻酔科蘇生科) 他

- 周術期の血管緊張度モニタリングによる外科的侵襲の評価：血管内圧の影響について 60
 佐伯 昇 (広島大学病院手術部) 他

- 経鼻挿管における 3D ビューワー応用の可能性 65
 星島 宏 (埼玉医科大学麻酔学) 他

- 脊椎および硬膜外麻酔における医用 3D ビューワー応用の可能性 68
 岩瀬良範 (埼玉医科大学麻酔学) 他

- アナログ回路による気道内圧アラームとデジタル CPU による気道内圧アラームの製作上の比較 74
 田中義文 (京都府立医科大学大学院麻酔科学教室)

- 薬物をボース投与した時の薬物動態モデル 77
 萩平 哲 (大阪大学大学院医学系研究科) 他

- フリーウェア「Cassava Editor」を用いた薬剤投与量計算表 81
 築地 崇 (神戸赤十字病院麻酔科) 他

- Microsoft Excel・VBA を用いた勤務表作成支援システムの構築 85
 平田昌史 (京都府立医科大学大学院麻酔科学教室)

- Monitor World の再開 91
 諏訪邦夫 (帝京短期大学臨床工学専攻科) 他

静脈麻酔管理に対応した自動麻酔記録システム	93
吉田祥子 (東京警察病院麻酔科) 他	
Orsys TM 上で動作する薬物動態シミュレータの紹介	98
坪川恒久金沢大学医薬保健学域 医学系 機能回復学 他	
麻酔の安全性と麻酔記録の集中管理を目指して	101
~ Full Digital Anesthesia Work Station の使用 ~	
松浦康司 (大阪労災病院麻酔科)	
携帯電話機を使った麻酔薬のオフライン血中濃度シミュレーターの開発と評価	105
中村隆治 (広島大学大学院 医歯薬学総合研究科)	
超音波希釈法による心拍出量測定と熱希釈式心拍出量測定 of 成人手術患者における精度比較 ...	110
筒井雅人 (防衛医科大学校 麻酔学講座) 他	
特別寄稿 :	
全身麻酔の分子学的理論 : 麻酔は脳内における格子型の微小水和結晶の形成の結果である	118
ライナス・ポーリング, 完訳 : 重見博子 (福井大学医学部内科学) 他	
『Pauling の麻酔分子論』の周辺	129
小栗 顕二 (香川大学医学部麻酔・救急医学教室 名誉教授)	
第 28 回日本麻酔・集中治療テクノロジー学会抄録抜粋	132
編集後記	137

特別講演 1：生体内リズムのゆらぎ解析

心身バランス・活力レベル判定モニター

後藤幸生，林 和子*，重見研司†

司会

では、特別講演 1 に移りたいと思います。まだお食事の方も召し上がりながらお聞きになってください。テーマは「生体内リズムのゆらぎ解析：心身バランス・活力レベル判定モニター」です。演者は愛知医科大学客員教授であられる後藤幸生先生，座長は福井大学医学部附属病院麻酔科蘇生科講師，林和子先生です。よろしくお願いします。

林

初めに，後藤先生を簡単にご紹介させていただきます。後藤先生はもう大変ご高名な先生なので，皆さん，ご存じのことと思いますが，昭和 33 年に京都府立医科大学を卒業されました。その後，外科のほうに入局され，5 年ほど外科をされておられました。昭和 39 年に外科から麻酔科が分離するのに伴いまして，青地助教授に従って創設当時の京都府立医科大学の麻酔科に移られました。

昭和 41 年から名古屋市立大学の麻酔学講座の助教授になられました。昭和 50 年から米国アルバート・アインシュタイン医科大学麻酔科のほうに留学されました。昭和 57 年から福井医科大学の，私たちの今の大学ですが，初代教授にご就任されておられます。そして，現在は福井医科大学の名誉教授と，あと，愛知医科大学のほうの客員教授もなさっておられます。12 月現在で 74 歳 11 ヶ月ということで，天皇陛下と同じお年と伺いましたが，今現在も活発に臨床および研究面のほうでご活躍されておられます。

業績もたくさんおありなのですが，特に今日

ご講演していただく題目と関連している著書として『脳は甦る 音楽運動療法による甦生リハビリ』という本をご執筆されておられますので，また皆さんお読みください。では，後藤先生，ご講演をお願いいたします。

後藤

どうもご紹介をありがとうございました。今回のこの学会の会長が掲げられている主題が「次世代モニター開発の方向」というテーマでございます。そして，今，現世代の先生方が活発にそれに向けて研究発表をなさっているところに，ただ今，ご紹介いただいた，この前世代の人間がまかり越しまして，どんな話ができるかちょっと心もとないのですが，この点よろしくお願ひしたいと思っております。

本日の私のテーマは「生体内リズムのゆらぎ解析：心身バランス・活力レベル判定モニター」，これまで研究してきたことをここに掲げた三部に分けてまとめてお話をさせていただきますが，まずは「生体内のゆらぎ現象の研究」が如何に重要な意義を持っているかに言及したいと考えています。

生体内リズム

そもそも医療の基本原則はといえば「リズムとバランスを失い，歪んだ病的な心身機能を診断すること」から始まると云ってもよいと思います。そこで注目したのが一定のリズムで休むことなく動いている‘心臓’そして総合指令本部とも云える‘脳’（いずれも生体電気生理学的にゆらぎを有し古くから臨床に活用されてきた）

愛知医科大学客員教授，福井大学名誉教授

*福井大学講師

†福井大学教授

そしてこの‘ 心臓と脳 ’の間の伝達役を担っている‘ 自律神経 ’の三つで、これらはお互いの関連性を持っています。この関係を研究することが私の「テーマ」としているところですが、何よりも、人間の中にある生体内リズムというのは、自然環境の日内変動に反応して、朝の太陽が出れば目が覚めて暗くなれば寝ると。こういうことで、これを切り替えているのは、簡単に申しますと、交感、副交感ということになるというわけでございます。

ところで生体内リズムの一日の始まりは、まずは朝の太陽の光で体内時計のスイッチが入り、以後交感、副交感神経が適時切り替わって生体内の全てのバランスを調節しています。

演者が、ある被検者で、約 50 時間にわたる自律神経の活動状態を、二昼夜にわたって連続測定してみた結果をみると、このグラフの変動に見るようにスイッチ現象がハッキリ分かります (図 1)。

この中に自律神経系のバランス調節機能が見えてきます。それは交感、副交感という 2 つのシーソー関係で通常これで説明されていますが、生体生命反応というのはこの二つの指標だけで説明できるほど単純ではありません。

そこでもっと多角的に、しかもバランス状態や歪み具合が一見して分かるようなグラフィック表示が出来ないものかということ。そして臨床現場で現実的に交感神経機能という言葉はどういう意味で用いているのか？また、医学生理学的には血管のいわゆる Mayer wave といわれる主として血管収縮弛緩活動の LF 成分をもって交感神経機能として理解していますが、患者を前にして興奮度、活性度がどうのとかいう場合にはそぐわない。ということで、<第一部>としてレーダーチャート式「自律神経系のバランスと歪み測定器」を開発したので、それについて述べてみたいと思います。つまり、安静臥位時と引き続く起立負荷のみでストレス刺激等に対する生体のレスポンス具合の良否をグラフ

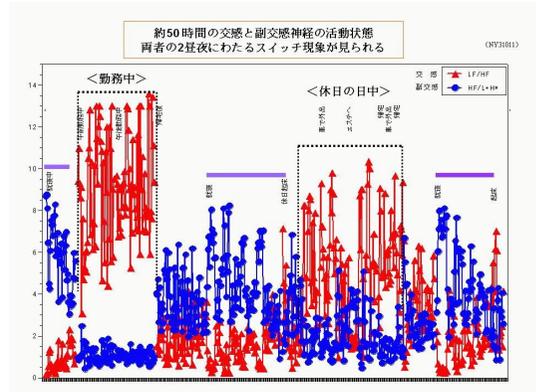


図 1 二昼夜連続測定の一例。

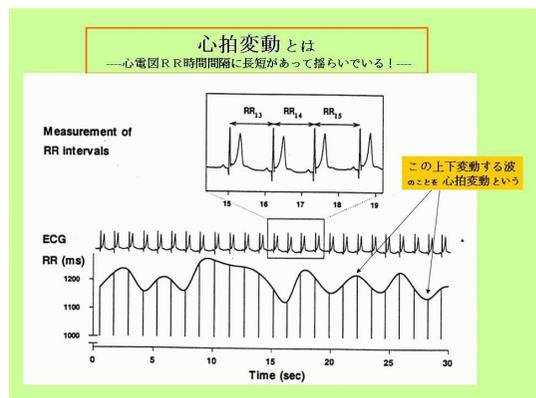


図 2 心電図一拍ごとの R-R 間隔の長短が心拍変動のゆらぎとなる。

ィックで示し‘ 心身バランス ’や‘ 活力レベル ’といったものををを判定しようというわけです。

<第一部>

レーダーチャート式自律神経系のバランスと歪み測定器の開発

参考：後藤幸生. 自律神経. 35(4):410-418,1998.

心電図で一拍ごとの RR 間隔を 1/1000 秒単位で計測すると、健康人でもその時間間隔には著しい長短があり、これを一拍づつ切り出して縦に並べて連続して繋いでみると、上下変動する一種の波が形成されます (図 2)。これが心拍変動という‘ ゆらぎ波形 ’で、これら様々の波形を特殊なソフトを使ってコンピュータ解析します。

私は図 3 に示すように、携帯式心電計 (日本光電製) のアナログ信号をカード式 A/D 変換器

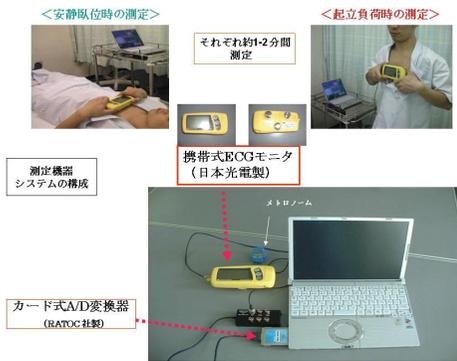


図3 レーダーチャート式ゆらぎ波形解析装置。

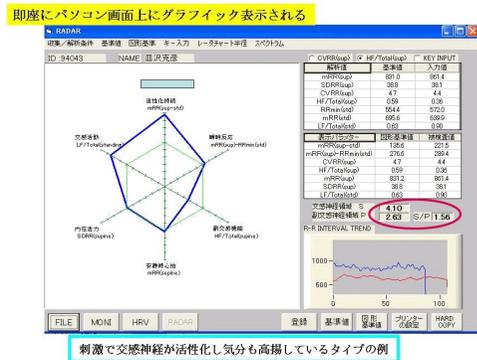


図4 グラフィック表示の一例。

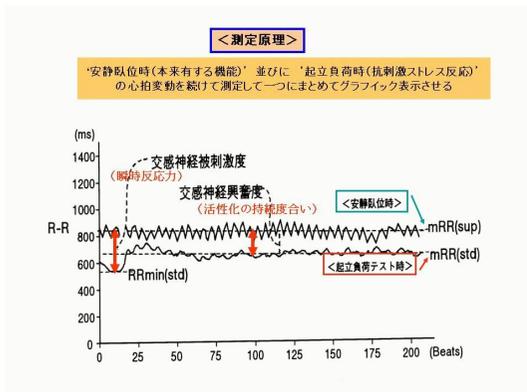


図5 レーダーチャートの測定原理は二つの心拍変動，それぞれ1~2分測定値から作成される。

(RATOC 社) を介してパソコン (解析ソフト: TCP 社) に取り込み，即座に画面に様々な形の六角形を表示させました。これをレーダーチャート式グラフィック表示法と称しています (図4)。なお，表示グラフの右中央に六角形上半分の面積 (交感: 正常値 3.00) と下半分の面積 (副交感: 正常値 3.00)，および両者の比も示され，どちらが優勢かも表示します。

この装置は，すでに私が福井にいるときに開発しておりましたが，その当時のことですから，ウィンドウズ 95 でしか動かなくて，今の時代では使えなくなって，そのままもう眠ったような状態になっておりました。しかし，最近になって，XP で動かせるようにソフト屋さんに作り替えてもらいましたので，再びこれを持ち出して

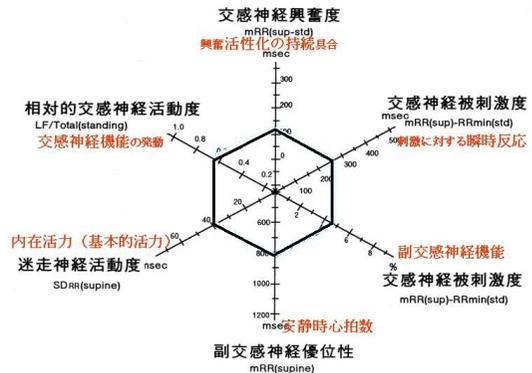


図6 レーダーチャートグラフィック表示6指標。後藤幸生:自律神経.31:660-667,1994.

きたわけでございます。

このレーダーチャート作成のために，まず披検者を仰臥位にして安静を保ちます。そして 200 心拍以上の心電図を記録しながら，A/D 変換器を介して，R-R 間隔の取り込みを行い，引き続いて被験者を立位にします。すぐさま，再び R-R 間隔情報をパソコンに取り込み，直ちに周波数解析を行います。この一連の様態を図5に表示します。仰臥位の R-R 間隔の長い波形と，立位の短い R-R 間隔の波形が表示されております。なお，この測定中は1分間 15 回の呼吸をするように指示します。

レーダーチャートは6つのパラメータから構成されます。すなわち，交感神経興奮度は仰臥位から立位になったときの R-R 間隔の減少量 (脈

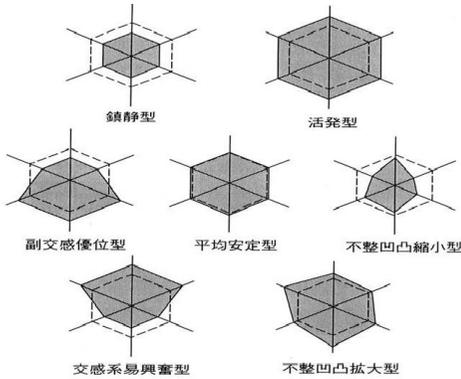


図7 代表的レ-ダ-チャ-トで示すバランスの歪み各種.

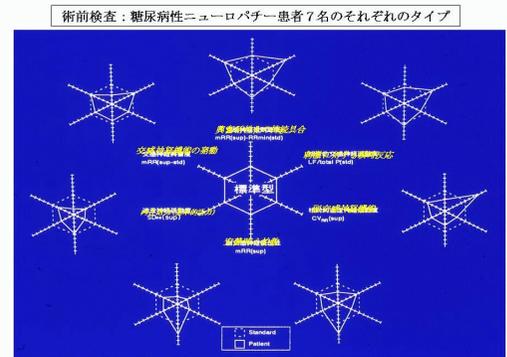


図8 糖尿病性ニューロパチ-のレ-ダ-チャ-ト.

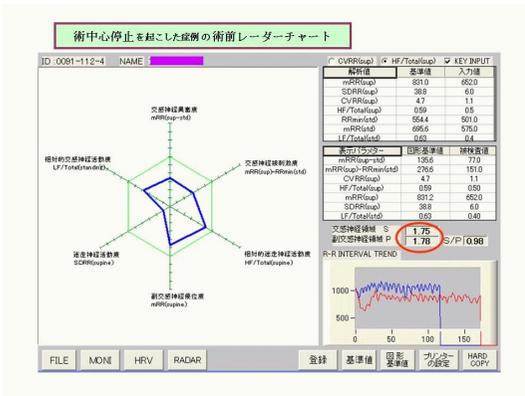


図9 術中心停止を発生した患者の術前レ-ダ-チャ-ト.

拍の増加)で示します。交感神経被刺激度は仰臥位から立位になった瞬間、心拍数が増加しますが、その最小 R-R 間隔 (RRmin) と仰臥位時の R-R 間隔の平均値との差で示します。相対的迷走神経活動度は仰臥位における HF/TF(全パワースペクトル)、つまり全ゆらぎに対する高周波成分となります。副交感神経優位は安静時の R-R 間隔で、心拍数の増減指標です。つまり仰臥位での脈拍が少ないほど副交感神経優位となります。迷走神経活動度は仰臥位における R-R 間隔の標準偏差です。仰臥位での R-R 間隔の揺らぎが少なければ被験者に内在する活動度は低いと考えます。相対的交感神経活動度は立位における LF/ 全パワースペクトルで計算しますので、刺激に対する過敏度の判定に役立ちます。

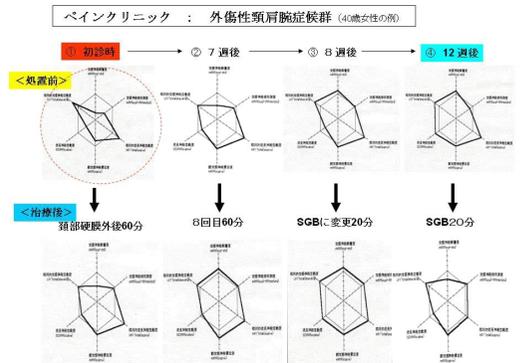


図10 外傷性頸肩腕症候群の治療経過

図6に示す「バランスと歪み判定用レーダーチャート基準図」は、まず安静臥位時測定値から安静時心拍数の多寡、内在活力(基本的活力)、副交感神経機能(HF/TF)の3つを六角形の下半分に、そして上半分には安静臥位時と起立負荷時の両者の心拍変動の差から得た刺激に対する瞬時反応と興奮活性度並びに起立時交感神経機能の3つ、合計6指標からなります。

この正六角形は若年健常者多数例の平均値で予め作成されたもので、これを標準レーダーチャートとして、この上に直接測定直後の被検者のデータをその場で重ね合わせて表示できるので、患者など素人でも視覚に訴えて分かり易いと好評を得ています。即ち心身のどの部分が低迷しているのか、どの部分が活性化しているのか、そ

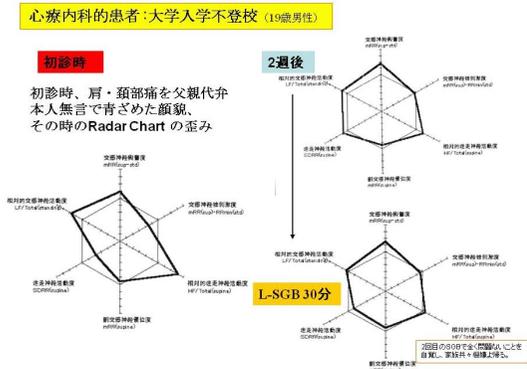


図 11 不登校の青年が SGB で改善 .

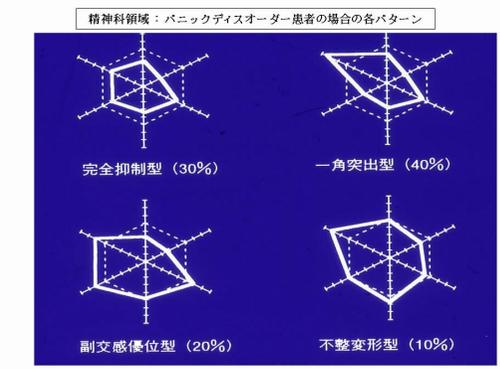


図 12 パニックディスオーダー患者の各パターン

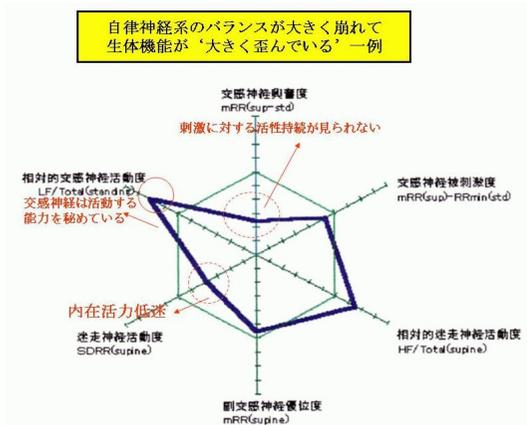


図 13 うつ病で一部極端な突出部分がある要注意例 .

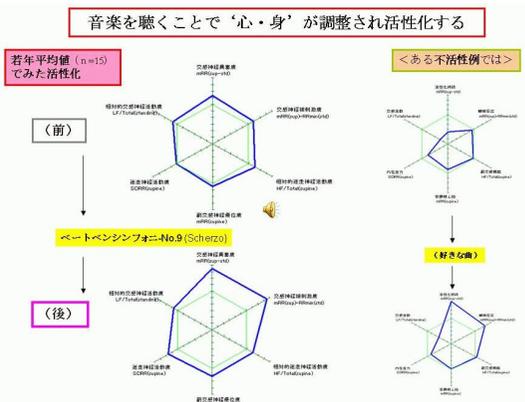


図 14 音楽を聴くことで自律神経バランス改善

の結果、全体として、どの様に自律神経系が歪んでいるのか、またはバランス状態が良いのか悪いのか等が一見して診断できます。

図 7 は様々の典型的な例ですが、比較的バランスのとれた状態を掲げております。

図 8 は術前検査として測定した中で、糖尿病ニューロパチーの患者にはそれぞれ異なるタイプの歪みのあることが示されています。

図 9 は糖尿病患者の例ですが、術中心停止を来しました。その方の前日の術前データです。この時すでに前兆として著しい活力衰退が伺われていました。

図 10 はペインクリニックでの外傷性頸肩腕症候群の例です。初診時強い歪みが見られましたが、治療によって、この様に次第に改善してい

ることは、本人の自覚症状の改善と併せてリーダーチャート上でもハッキリ示されています。

図 11 は、心療内科の患者で、不登校の青年の例。SGB の体験と図の解説が一致して、心身共に改善し、以後登校するようになった一例です。

図 12 は精神科領域の例で、パニックディスオーダー患者の場合の各パターンを示します。

図 13 は特に注目される形で、この様に全体に活力衰退が見られるが、一部極端な突出部分があって大いに歪んでいます。これはうつ状態の中で何か僅かの刺激に極端に反応するパターンではないかと考えられるからです。

次に現在行っている音楽療法の研究中のデータを示します。音楽を聴くことで、リラックスして心身が活性化し、気分がスッキリする状態



図 15 最近の社会問題

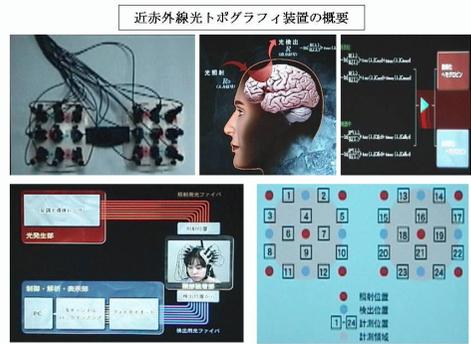


図 16 近赤外線光トポグラフィ装置の概要



図 17 遷延性意識障害患者も音楽運動療法中目がパッチリ

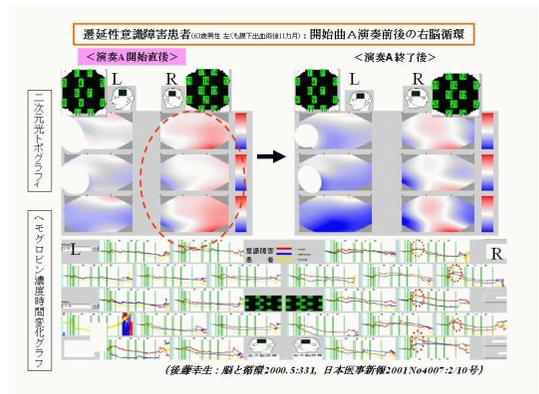


図 18 音楽運動療法前後の右脳循環に注意

の検証をこのレーダーチャート法でわかると思っています(図14)。左は若年ボランティア被検者15例の平均値で作成したもので、右は事前には歪んでいたバランス状態が音楽聴取後改善したことを示したレーダーチャートです。生体活力が修復調整されたことを示しています。

図15に示す新聞記事ですが、これは心身バランス失調に関して問題提起しています。「いじめ」「うつ」の問題つまり、「こころ」が傷つけば脳にも傷がつき脳の扁桃核のバランス失調が強調されると述べられています。演者は脳にバランス失調があるなら「心拍変動」にも影響が出ているはずということで、ヒトの感情情動反応と意識の問題を考えました。

まず、音楽リズムを利用した情動への影響、特

に遷延性意識障害患者の音楽運動療法の検証研究で得た成果の一つを脳画像で示します。脳の近赤外線光トポグラフィおよび脳波から作成した脳電図を検討しました。図16は、近赤外線光トポグラフィ装置の概要です。

図17は、音楽運動療法を実施した一例ですが、頭に装置を取り付けられても無関心の遷延性意識障害患者です。しかしトランポリン上下動と演奏を負荷すると目をパッチリ開けます。

図18は、酸素化ヘモグロビンの動向でみた光トポグラフィ計測データの一部です。意識がなくても音楽を聴いていることは右脳が活動している所見から明らかです。

別の意識障害患者の音楽を聴いている時の脳波信号から作成された脳電図です(図19)。この

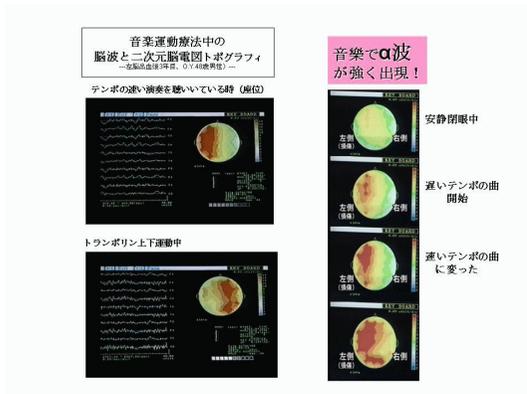


図 19 音楽を聴いている時の脳電図

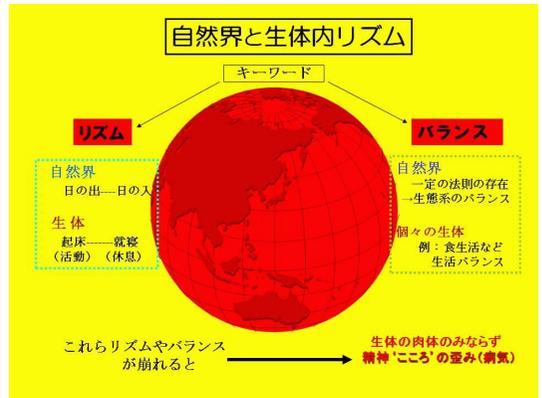


図 20 自然界と生体内リズム



図 21 自然界のリズム '1/f ゆらぎ'

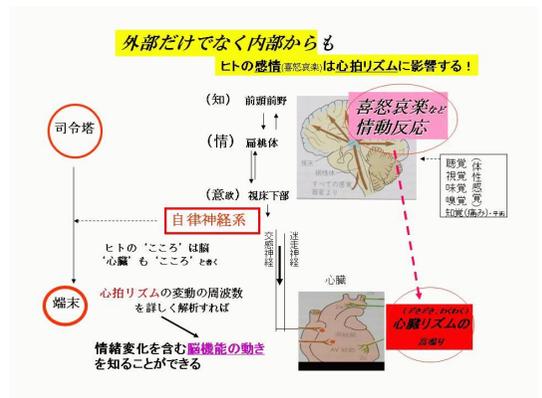


図 22 ヒトの感情は心拍リズムに影響する。

様に、最近進歩した脳画像モニターは分かりやすく確かに優れています。しかしながらいつでも手軽に測定できるというわけにはいきません。しかも情動反応まで読めません。一方極めて手軽にどんな臨床現場のベッド上で取り込める「心電図や心拍変動解析法」を用いれば、何とか「安らぎ」や「情動反応の動き」を含む総合的な「心身のバランス状態」を、しかも連続的にモニターできるはずと考えました。

そこで、「こころ」を如何に検出するか?その前提として考えねばならないことは?

自然界には様々なリズムとバランスが満ち溢れて存在しており、これが生体に大きな影響を及ぼしています。しかし、一旦これが崩れると、生体の肉体のみならず、精神「こころ」の歪み即

ち病気になると考えられます(図 20)。

また、一方では自然環境に浸ると「こころ」がリフレッシュすることも知られています。ここで注目したのは、自然の中には例えば「川のせせらぎ」「滝から流れる水の音」「森林を吹きぬける風の音」「海辺のさざ波」「風鈴の音色」「静かな庭に滴り落ちる水滴の音」といった幾つかの「こころ」にやすらぎをもたらす、リラックスさせる「1/f ゆらぎ」と言われる音波があり、音楽もいわば人工的に作られたその一つであるということです。

この自然界のリズム「1/f ゆらぎ」という振動波がヒトの「こころ」に安らぎを与えリラックスさせるのは、この「1/f ゆらぎ」という振動波が人体内に存在する「ゆらぎ現象」に共鳴し、リズム

ムが同期したときと考えられ、脳波には波が出現します。当然脳からの信号はその端末としての心拍リズムにも反映します。そこで正確には $1/f$ ゆらぎではないが、これにヒントを得た解析法として、演者は $1/f$ like spectral analysis 法を思いつくに至りました。そしてこの方法で解析した数値から「バランス指数」なる指標を案出提案してきました(図 21)。

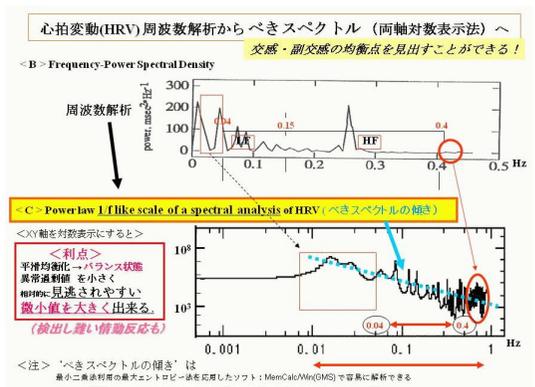
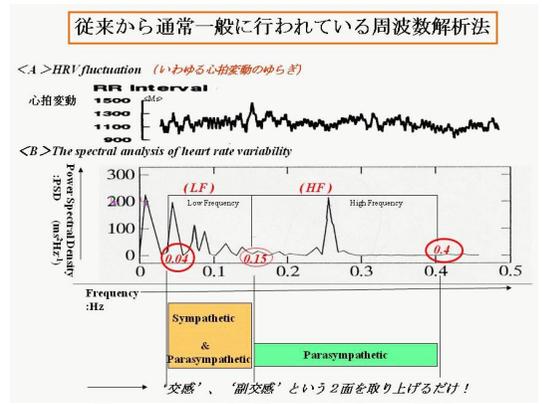
生体は外部からのみならず、ヒトの感情など内部からの喜怒哀楽等が、図 22 のような経路を辿って、直接心臓リズムに反映することに鑑み、心拍変動解析法に何らかの新しい工夫を凝らすことが必要と考えました。

つまり'こころ'と'からだ'に跨る生命活動を表現するのに、単に交感、副交感のみでは論じきれないのは、先にも述べましたが、もともと動的活動神経(交感)でやるぞということで日中活動するものと、生きていることを示す静的な修復神経(副交感)はまるで正反対のものです。ここに第三の自律神経機能として、この両者を一本化しかつそれらの均衡的バランス状態を意味する指標として「Balance Index」なる考え方を提案したというわけです。

そこで <第二部> として多角的自律神経機能解析法「 $1/f$ like spectral analysis」について説明させていただきます。(Y. Goto: J. Clin Monit. Comput, 21:21-30, 2007)

< 第二部 >
 多角的自律神経機能解析法
 「 $1/f$ like spectral analysis」
 について

図 23 は従来から一般に行われている心拍変動周波数解析法の原理です。心電図の R-R 間隔を縦軸に、時間を横軸にして表示したのが、図 23 上図 < A > です。その心拍変動を周波数解析すると図 23 下図 < B > になります。その周波数について、真ん中の 0.15Hz で分離して、低周波成分 0.04-0.15 Hz(LF) と高周波成分 0.15-0.4



Hz(HF) に分け、後者は副交感神経機能、前者は交感・副交感機能を示すというものです。学会でも多くの方が論議されているわけです。

この凹凸大小変動の大きい周波数解析グラフの XY 両軸を対数表示に変換すると、図 24 下図のように一定の上下変動しながら右下がりの傾向のゆらぎグラフとなります(べきスペクトルという)。この表示法の大きな特徴は、凹凸大小の激しかったグラフが比較的平滑均衡化されており、異常に過剰な数値は小さくなり、逆に特に高周波成分のところでは 0.4 Hz を超える部分で、通常法では波の殆ど見えなかったところが大きく波として拡大して検出できることです。(後藤幸生: ICU と CCU. 31:535-545, 2007)

このことは情動反応など微妙で、見逃されてきた変動をこの解析法によって検出できるのではないかと考えました。そしてこの右下がりの

ゆらぎ傾向を最小二乗法で計算すると、

$$Power(P) = 1/f$$

という一本の線で右下がり角度を数値化できます。そして、 $\theta = 45^\circ$ 、つまり右下がり 45° の時が、いわゆる $1/f$ ゆらぎなのです。これはソフト MemCalc/Win(GMS 社) で計算範囲を指定するだけで簡単に解析算出してくれるので問題はありません。なおこの右下がりの勾配をマイナス数値で大小を云々するのを演者は臨床的にはそぐわないと考えまして、マイナスを外して整数化した数値をもって「バランス指数」と定義しました。このバランス指数 Balance Index (Bal-I) の考え方は酸塩基平衡 (AB Balance) の概念を導入したもので、例えば 0.01 モル溶液の H^+ 濃度 $[H^+] = 0.01 \times 10^{-2}$ 、この -2 のマイナスを外して $pH=2$ と定義するのと同様に、べきスペクトルの傾き $[-]$ の そのものを Balance Index として取り扱った方がより臨床的評価法に用いるのに分かりやすいと考えた訳です。

この New Concept を整理すると図 25 のように分類できます。従来の自律神経機能の指標である交感・副交感機能が一定の限られた周波数帯域 $0.04-0.4$ Hz であるので、その帯域の傾きから算出したものを SympathoVagal(SV) Bal-I と先ず定義します。これに対し、ゆらぎ波が出現している全周波数帯の傾きから算出した Bal-I を Total(T)Bal-I と定義すると、'こころ'のゆらぎ因子は必ずこの全ゆらぎの中に含まれているはずゆえ、この Bal-I の意味は'こころ'と身体機能両者を含めた心身機能バランスを総合的に示すものと考えます。従って、前者を「(体性)自律神経反射反応」、後者を'こころ因子'を含む「心身機能の総合バランス反応」と考えます。これは「心拍変動ゆらぎの 波動的因子」ともいえると思います。

さらにこの Total-Bal-I のなかでも、そのうちの High response 部分と Low response 部分別に分けて算出すれば、刺激に対する反応の良否も判定でき、活力の大小判定に役立つわけです。

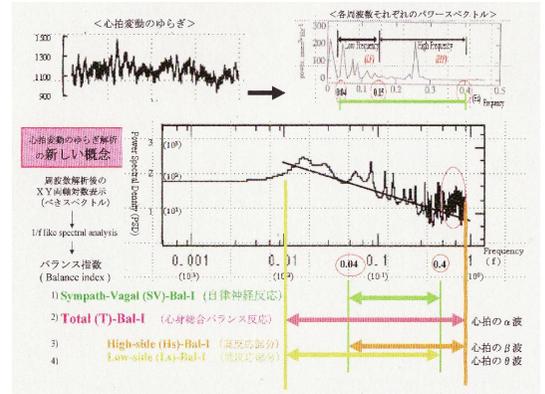


図 25 $1/f$ 様スペクトルと Balance Index の新しい概念

自律神経機能、'Balance index' を東洋医学の「証」からみると

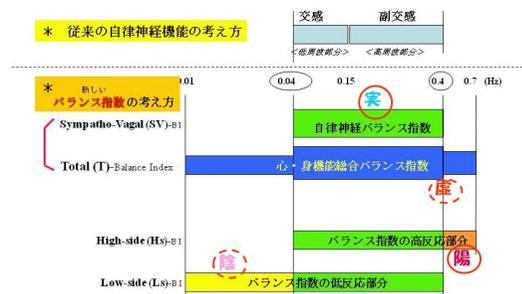


図 26 Balance Index と東洋医学の「証」の関係。それぞれ、「心拍の 波」, 「 波」ともいえるかと思えます。

なお、この考え方は病気を全身的に評価する手段であるので、同様に全身的に診る東洋医学の「証」; 虚・実・陰・陽にそれぞれ当てはめてみるとより理解が得られる場合があると思います (図 26)。

結局、Balance Index は図 27 に示す 4 つの周波数帯別にソフト MemCalc/Win を用いて算出すれば、それぞれ意義ある指標として利用できるとがわかってきました (後藤幸生: ICU と CCU. 31:535-545, 2007)。そこで、次に臨床での実際の応用して得た成果について述べたいと思います。

以後、幾つかの例を紹介いたします。ここに Balance Index が情動反応を評価するのに有用であることを音楽を通じて証明した一例を示します。音楽演奏曲目に関して、本人の好き嫌い

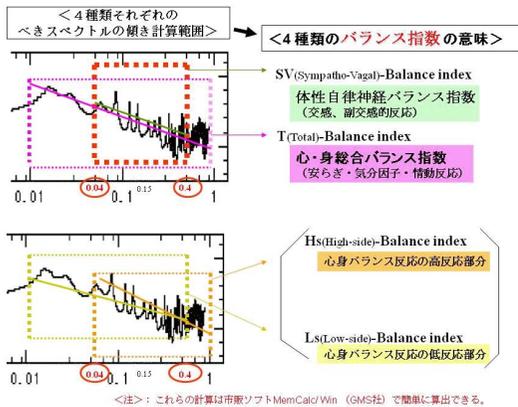


図 27 4 種類の Balance Index の意味

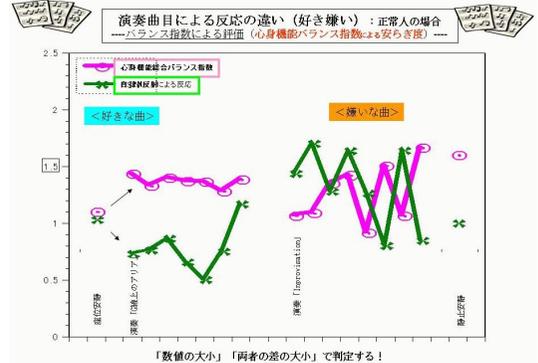


図 28 演奏曲目による反応の違い

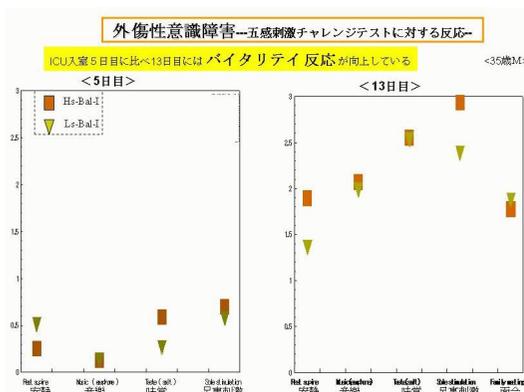


図 29 活力反応でみた改善 (外傷性意識障害)

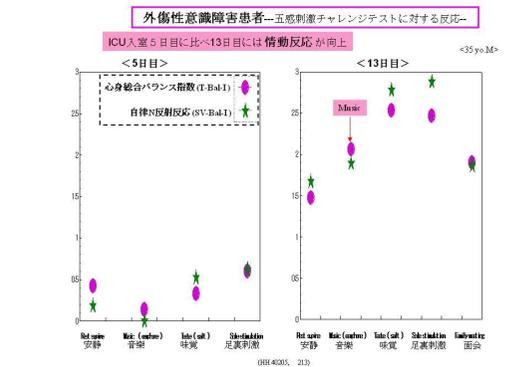


図 30 心身バランス反応の改善 (外傷性意識障害)

での数値上の違いを見ることができます。

図 28 の左側は、好きな曲を心地よく聴いている状態で、そのことは Total-Bal-I が SV-Bal-I を大きく上回っていることで示されます。これに対し右側のグラフはわけのわからぬ曲(わざとつくったもの)を聴かせた場合で、SV-Bal-I が高まり、かつ不安定で上下変動著しく、雑音として不快の念をもって聴いているのを裏づけています。

では、ベッド上に病臥中の遷延性意識障害のある方に音楽を聞かせた場合に、情動反応があるのかないのかの判定に利用できるかどうか、測定を行いました。

まず外傷性意識障害患者の場合はどうでしょうか。このような患者の場合には、各種 Senses Challenge Test に対する反応レスポンスの強弱を Bal-

I で判定しますが、図 29 の左側は、受傷 5 日目で、まだ殆ど反応ができません。しかし 13 日目になると右図に示すように、Hs-Bal-I、Ls-Bal-I 共に反応がかなりできており、生体活力あるいはバイタリティが高まってきたことを示しています。

同様に心身バランスを示す Total-Bal-I の動きを見ると、13 日目になって先のデータと同様、数値が上昇している中で、特にマークした箇所に注目していただきたいのですが、music challenge にのみ情動反応を示す Total-Bal-I が僅かながら SV-Bal-I を上回っています。音楽に初めて反応していることを意味しています(図 30)。

図 31 に示す症例は、交通事故外傷性意識障害で ICU 入室から 70 日間(手術なし)追跡測定した例であります。受傷後 2 週目位が最悪で、そ

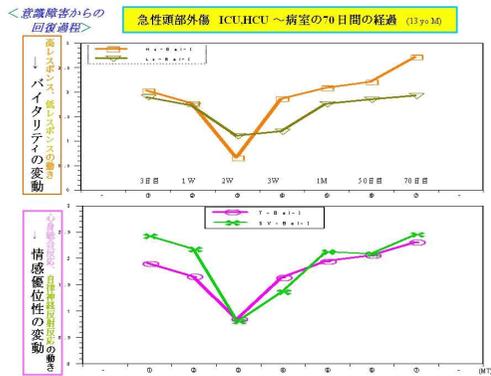


図 31 急性頭部外傷患者 -70 日間の経過-

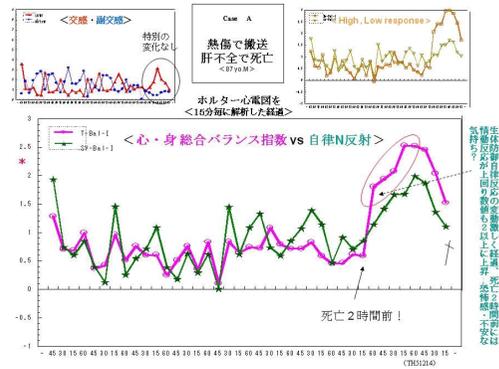


図 32 死亡直前の燃え尽き現象 (熱傷後の肝不全)

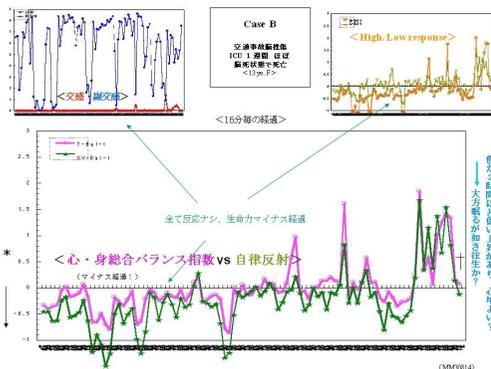


図 33 死亡直前の燃え尽き現象 (脳挫傷脳死状態)

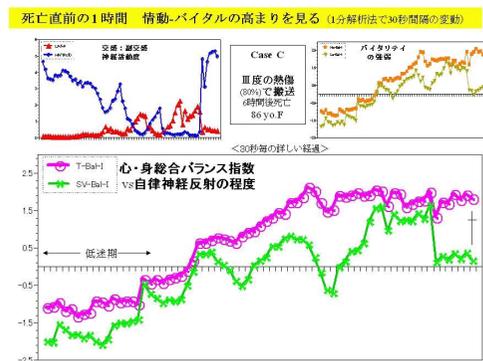


図 34 死亡直前 1 時間の心身バランス反応の詳細

の後次第に回復に向かっていることが判ります。

ここで最近問題になっている終末期医療の問題を取り上げてみます。こういった場合の最後の瞬間は意識がなくても本人の情動面ではどうなのか？ これについてバランス指数ではどのような経過を見せているのかを検討してみました。

図 32 は重度の熱傷で治療の甲斐なく ICU で亡くなった例です。左上に示す交感、副交感神経の 15 分毎の指標では、最後の瞬間の変動に特別のことは認められません。ところがバランス指数、特に右上に示す図では、死亡 2 時間前まで低迷していた変動が死の 2 時間前になって生命力の活性が急に上昇、「いわば燃え尽き現象」？を示しています。これは自律神経反射かどうか、心身バランス Total-Bal-I で追跡してみると興味深いことに、先と同様に死の 2 時間前より急激

に上昇し、かつそれまでこの両者の動きが平行していたのが、ここに来て Total-Bal-I が上回って最後を迎えていることを示しています。これは何を意味するのでしょうか？

図 33 は外傷後手術不能で既に植物状態で数日間経過しているケースです。データはご覧のように交感活動はまったくなく、副交感のみで生命を支えている様子が見て取れます。しかしやはり最後の瞬間、短い時間ではありますが、一時活性がみられ、心身バランス指数と自律神経反射がともに同じレベルで上昇して最後を迎えています。

図 34 の例も重度の熱傷で亡くなった方です。少しパターンが異なりますが、やはり同様の燃え尽き現象が見られます。いずれにしても最後の短い時間ではありますが、意識が無くてもそ

れぞれ異なるレベルでの情動反応が現れているのではないかと推察できます。

このように、最後の瞬間に出現する現象は、それこそ巷でしばしば語り継がれているいわゆる「臨死体験」と同じ幻覚を抱きながらこの世に戻らず、あの世に行かれたケースを科学的に示したデータになるのではないかと考えます。そこで現実には我々が睡眠時に見る夢、この状態を測定し同様のバランス指数をもって解析し、数値でもって対比較試してみました。

睡眠中にはそのレム睡眠期に夢を見ているとされています。夢は脳幹からの信号が PGO の流れに沿って後頭葉が活性化し眠っているのに、幻覚映像が浮かぶわけで、一方身体を動かす機能は抑制され、半分目覚めた様態なのに金縛り状態(これは術中覚醒でもそうであると考えられるが)にあるのが特徴です。夢はこのように様々な情動(幻覚)を伴っています。

図 35 に示す例は、ある健康人の熟睡中とレム睡眠期が明瞭な例で、かつ楽しい夢を見ている例であります(本人の供述)。印を付けた箇所、上図にみるように一時的に交感神経が上回っている時期があります。ここが夢見ている瞬間と考えています。このときの「心身バランス指数」は下図のようで、T-Bal-I が SV-Bal-I を安定した状態で上回り、数値的には 2.0 とやや高めを呈しています。

比較するために熟眠できていない例の睡眠中のデータを図 36 に示します。一見してお分かりいただけるかと思いますが、交感・副交感神経の上下変動が激しく、睡眠中にも拘らずしばしば交感神経が高ぶっており、そして心身バランス面でもほとんど全睡眠経過中で身体側の反射的バランスの方が上回って熟眠できていないことを示しています。

これに対し、図 37 に示す例では睡眠全経過中を通じて各種バランス指数の変動も少なく安定しており、おそらく心地よい睡眠が取れていたものと判断できます。

図 38 の例、左図は腰痛のため睡眠中の寝返り

時などしばしば目覚め熟眠できていない状態で

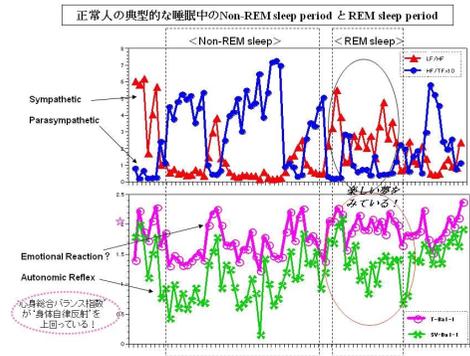


図 35 レム睡眠期の夢とバランス指数(正常人)

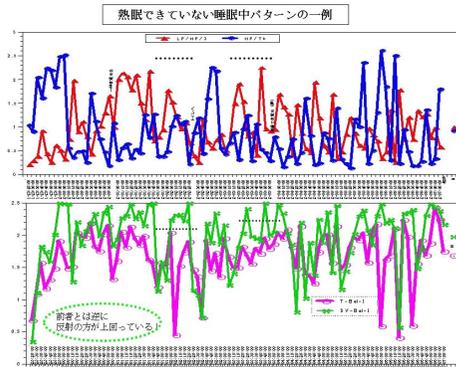


図 36 熟眠できない状態の睡眠中のデータ

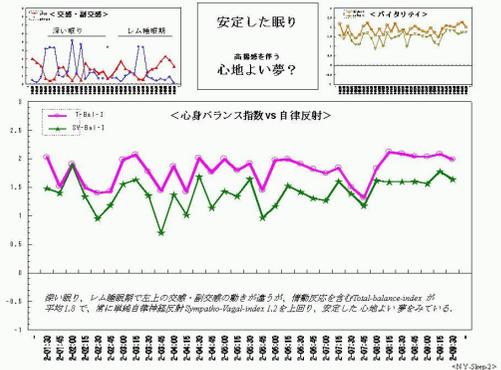


図 37 安定した眠りの心身バランス反応

す。ところが右図、同じヒトが好きな音楽を聴きながら昼寝している場合の経過であるが、痛みで不安定ながら時々ウトウトしているのが伺い知れます(私自身の例)。

さて End-of-life の死亡直前の燃え尽き現象の

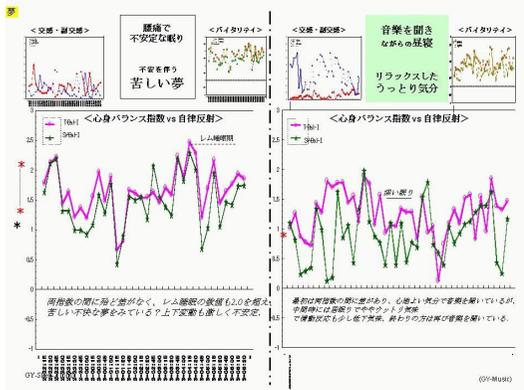


図 38 腰痛時の睡眠とリラックスした昼寝

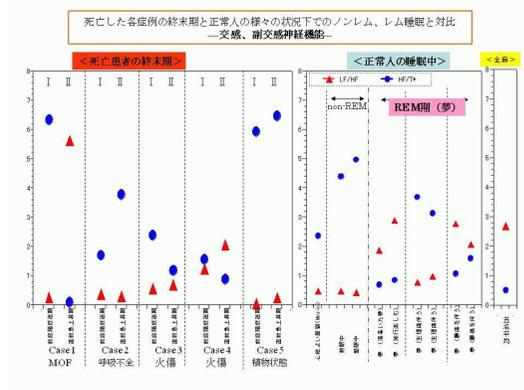


図 39 死亡直前の燃え尽き現象，レム睡眠，全麻時を交感・副交感の数値で対比

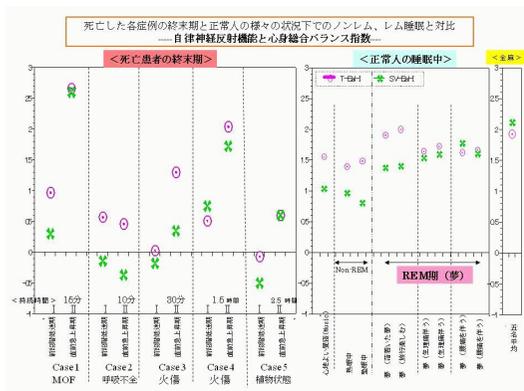


図 40 燃え尽き現象を心身バランス指数で対比分析

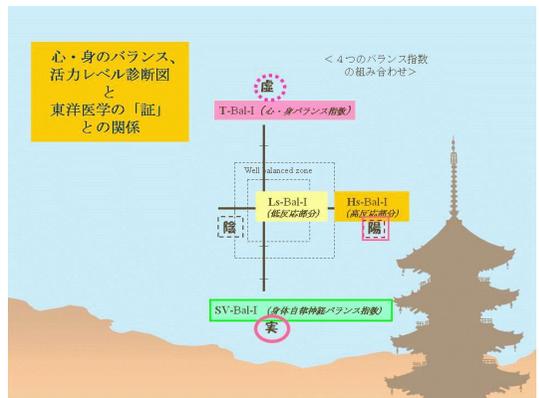


図 41 四つのバランス指数と虚実陰陽の関係

比較ですが、先ほどのレム睡眠時のデータと重ね合わせてみた結果、数字的に興味ある結果が得られました。図 39 に示します。まず交感，副交感神経反応で、左に終末期の患者 5 名のそれぞれ低迷期と燃え尽き期の平均値を並べたものです、右側に健常人の睡眠時のノンレム熟眠期とレム睡眠期の平均値を並べたものです、この両者を対比したところ、数値の高低はあるが特別の特徴を指摘はできません。しかし次の Bal-I では……。

この心身バランスを示す 2 つの指標の動きをよく見ると、終末期 5 名の患者それぞれが微妙に異なる数値を示している中で、例えば Case 1 では 2 つの心身バランス共に 2.6 近くの高値を示し、特に SV-Bal-I つまり反射がむしろ亢進、

情動発現は不明であるが恐らく苦しみながらの最後ではなかったかと推測したい。Case 2 は T-Bal-I が SV-Bal-I を上回っているが低迷期と変わらないので何とも云えない。Case 3, Case 4 ではいずれも低迷期に比し燃え尽き期に T-Bal-I が SV-Bal-I を大きく上回っていることは、幻覚情動反応出現を窺わせる。後者など健常者のレム睡眠期に楽しい夢を見ていた数値 2.0 と同じで、いわば極楽往生されたのではと考えたい。このときの数値の低い Case 2 や Case 5 などは眠るがごとき状態で最後を迎えられたのではと想像しています (図 40)。

この福井には有名な永平寺もあることなので、四つのバランス指数を今一度東洋医学の「証」に当てはめた見方をします。すると、まず身体バ

ランスは最も現実的なので「実」、これに対し心身総合バランスというのの一部見えない部分の「ころ」を含むので「虚」。一方、なかでも High response 部分を「陽」、Low response 部分を「陰」と考えれば東洋医学に通じておいでの方にはより分かり易くなるかと思ます(図 41)。

ここでもう一度改めて考えてみると「心臓リズム」という長期連続した「ゆらぎ現象」は、現時点から未来に向かって、延々と時系列数字が続いて行くのですから、これを解析してゆけば、例えば、自然のある時系列変動の解析から自然界における天気、台風や地震の予測の研究がなされているのと同様に、ある意味で、生体内のゆらぎ現象時系列変動から生命の大きな変動(死)をも予測できるのではないかと思うのです。そこで、寝たきり状態の重症意識障害患者の心臓リズムの変動解析から得られる上記バランス指数を指標として、その予後を検討してみました。

図 42 は前述の東洋医学的「証」で言えば「陰・陽」に相当する「Ls-Bal-I」と「Hs-Bal-I」関係をみたもので、一種の生体活性度あるいはバイタリティの強弱判定図ともいえます。ここにたまたま HCU と病棟で、それぞれ死亡 10 日前と約 40 日前に測定したデータがあるので、このお二人の患者の数値をプロットしてみました。正常者 5 名の平均値が四角で示された well responded zone とすれば、いずれもこの時点で既にこの zone を下回って離れており、生命力の衰退が見られます。なお死亡 24 時間以内の測定データからみた別のお二人のバイタリティはマイナスで、明らかに死が切迫していることを裏付けています。

一方、心身総合バランス面から見ると、死亡 24 時間前の 2 名のマイナス値はともかくも、死亡 10 日前と約 40 日前の二人の患者の場合は、健康者の well balanced zone の端にあり、この時点で僅かながら何らかの情動反応を有していた可能性を窺わせませす(図 43)。

最後に、この様にリズムとバランスの崩れた遷延性意識障害患者の感情情動を呼び起こさせ

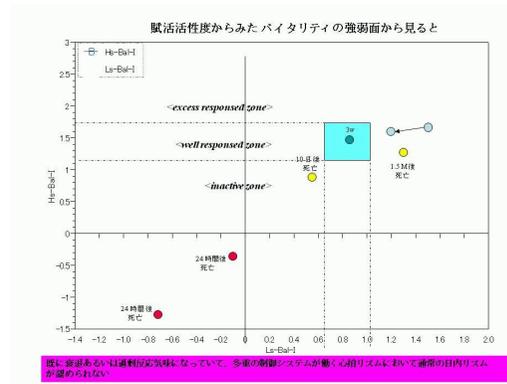


図 42 死亡時期とバイタリティ指標との関係

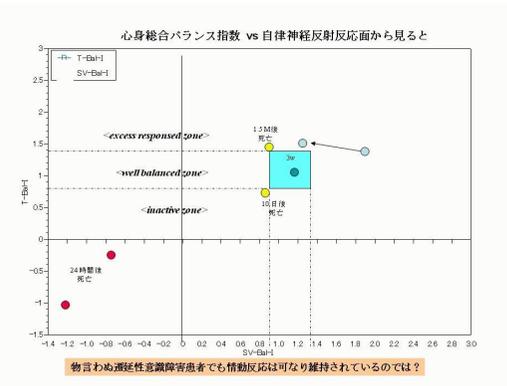


図 43 心身総合バランス指数 vs 自律神経反射反応から



音楽運動療法という治療には家族も治療に参加できる喜び、また自分自身が共々楽しみ、愛着な気分が湧ける



トランポリンの上下動リズムにあわせて音楽演奏が奏でるリズムが相俟って遷延性意識障害患者の失われていた生体のリズム感と呼び起こす効果がある

図 44 トランポリンと演奏曲による感情情動の呼び起こし

る一つのリハビリ療法としての音楽運動療法を紹介します(図 44)。

トランポリンの上下動リズムと音楽演奏のリズムが相まって、一旦失われ忘れていた生体リ

ズム感を再び呼び起こすに意義があり、また別の意味で、この治療には医療関係者と一緒になって家族関係者も共に参加できるので、家族にとっても治療に参加できた満足感と共に音楽を楽しむことができます。この雰囲気は物言わぬ患者本人を励まし、治す意欲を前向きにする医学的な意義があるわけです(野田療, 後藤幸生: 脳は甦る-音楽運動療法による甦生リハビリ-. 大修館書店)。

図 45 は、演者がこれまでに得てきた多数例の音楽運動療法の検証経験から、測定算出してきた「心身総合バランス指数 (Total Balance Index)」の数値面から概略の「こころ」乃至気分と言ったものを当てはめてみたものです。

図 46 に示す散布図データはボランティアとしての音楽運動療法の事後の感想と併せて、各種のイベント時の左右脳波 (上の左右) と交感・副交感並びに心身総合バランス指数 (下の左右) を総合的に図示したものです。演奏時、トランポリン上下動時など色分けして心身のゆらぎから特に情動面を中心に詳しく示しました。脳波は全体的に全面的に広く散布し、ゆらぎ状態が大で活動反応が極めて良好であることを示しています。

これに対し、意識レベルスコア 6 点 (40 点満点) の右側頭部挫傷の 19 歳男性の音楽運動療法中のデータ。先ほどの健常者との違いが一目でわかります。脳波、交感神経活動がまったく低迷状態にもかかわらず、心臓リズム変動解析による演者の手法で解析したバランス指数、殊に心身総合バランス面では僅かながら音楽運動療法に反応していることが示されます。ちなみに、この患者はのち意識を回復し、数ヵ月後にリハビリセンターで元気にリハビリに励んでいることを知りました (図 47)。

以上「外来でも測定できる自律神経バランス」から「終末医療」にわたって幅広い臨床現場における生体生命活動のゆらぎ現象の解析法を中心に、ゆらぎリズムとバランスの研究成果を紹介しました。



図 45 心身バランス指数と情動、自律神経機能との関係

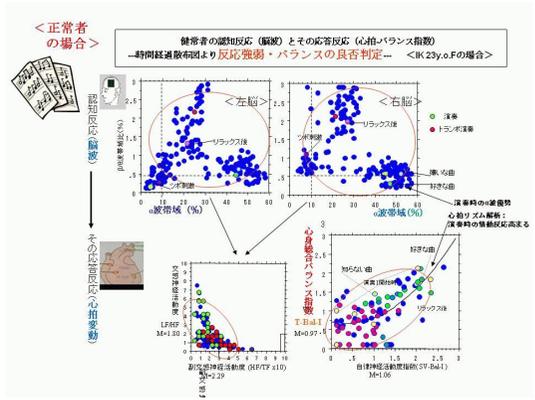


図 46 正常人の脳波、心身自律神経活動の広がり

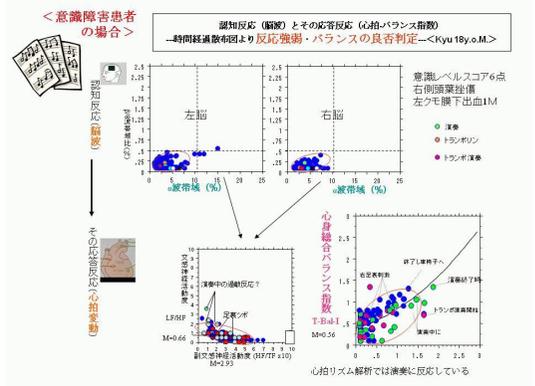


図 47 頭部挫傷患者の脳波、心身自律神経活動の狭まり

< 第三部 >

生体リズムの不思議と今後の治療上の夢

ここで、いままで見てきた生体内リズムのゆらぎを、別の角度から見なおして、未来に向け

て私が考えている夢についていささか私見を述べたいと思います。

生体内リズムのゆらぎ現象の代表として、脳波と心拍変動の‘ゆらぎ’の意味について考察したいと思います。図 48 は驚見先生のデータをお借りしているのですが、左図に示す脳波のゆらぎは、Y 軸のみ片対数で表示すると右下がり傾向のグラフ(指数スペクトル)となります。一方、右図に示す心拍変動の場合は、XY 両軸を対数表示すると右下がり傾向のグラフ(べきスペクトル)が得られます。これらゆらぎの右下がり傾向の意義については既に述べた通りです。

そこで先ず心拍変動の日内変動をみると、右下がり度の大きいのは日中活動時で、夜間睡眠時は小さくなります。ところが脳波の場合、心拍変動とは逆に夜間睡眠時に右下がり度が大で、日中活動時は小さくなります。これら 2 つを並べて対比したのが図 49 で、つまり逆転現象と捉えることができます。これは何を意味するのでしょうか? これはやはり寝ているときにいろいろ、生体内の自律神経のアンバランスを修復しているという一つの現れではないかと思うのです。

もう一つ面白いのは、我々がやっている麻酔に関してです。図 50 は脳波でその時の傾き度をとっているのですが、麻酔が深くなってくると、こういうふう傾き度は大きくなります。つまり、当たり前ですが、眠っているときと同じようになってきます。これも一つの考えさせられるヒントになります。

そして、今ここに、先ほどちらっと申しましたが、こういう睡眠と休息、あるいは活動しているときのゆらぎの逆現象というもの、あるいは、体の中に、いろいろなところに逆現象が実は見られるのです。なぜこんな逆現象があるのだろうということですが、これはおそらく、私が思うに、日中崩れた生体機能のリズムとバランスを修復しようとしている、生体が持っている一つの機能ではなからうか。それで、この生体のゆらぎというものは、要するに、全身に張

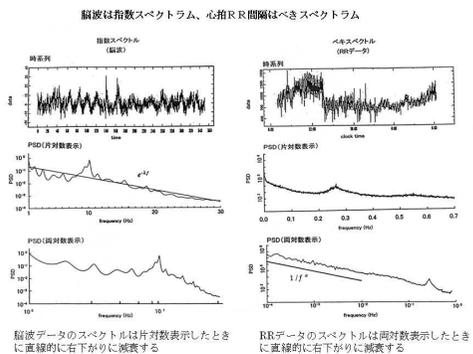


図 48 脳波と心拍変動のゆらぎの類似性

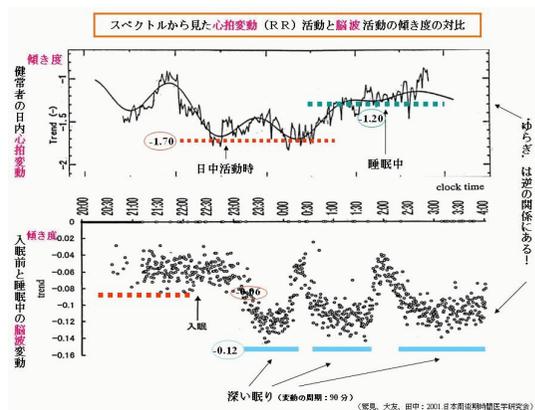


図 49 脳波と心拍変動のゆらぎの類似性

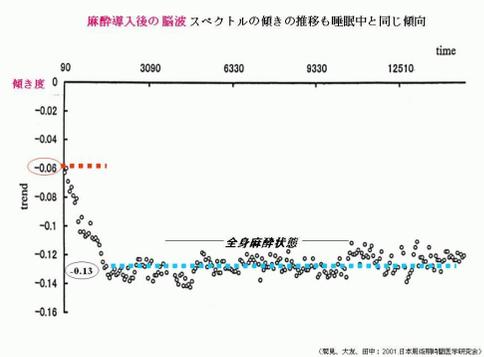


図 50 麻酔中の脳波のゆらぎは睡眠中と同じ傾向
り巡らされた調節現象の表れの一つではないか。したがって、こういう自律神経系ネットワークの状態をモニターし、もし崩れていたりひずんでおれば、治療としてはこれを修整若しくは賦活してやる、調整力を付けてやる、こういうテ

クロジーの開発が将来、望まれるのではなからうか。私なりの夢を申し上げました。

注目していただきたいのは、そもそも生体内に生じているゆらぎ現象、つまり上にいったり下に行ったり、右に左に揺れ動くのは元に戻そうという生体に自然に備わった修復反応の表れで、つまりは生体機能のリズムとバランス修復現象乃至は自然治癒力を発揮している現象そのものではないかという考え方です。ならば、この現象を適切に診断し、出来るだけ自然な方法(例えば音楽の利用)で時にはリラックスを、時には賦活活性化させて気分をリフレッシュさせるいわゆる「飴と鞭」療法を模索するのが医療テクノロジーの原点ではないかと思えます。そして本日提示した生体内ゆらぎ現象の解析は、とりもなおさず生体の修復力乃至、自然治癒力の良否大小を解明、評価する一つのテクノロジーではないかと思えます。そういった意味で、'レーダーチャート式測定法'や'バランス指数'を指標として、心身自律神経系を評価する考え方も今後広く活用していただきたいと願っております。

なお今日、残念に思うことの一つに、過去に貴重なデータの報告があったにもかかわらず、当時の論文には今日のような「キーワード」を記載するシステムがなかったために、検索で探すことが出来ず、残念ながら引用されなくなりました。しかし私の知る限りでも、すばらしい研究が論文になっており、恐らく今の時代でも良いヒントが得られ、再利用すれば今日でも研究の進歩に十分寄与できるものが数多くあることをこれからの人達に伝えておきたいと思えます。

< 提言 >

1. 一つには医療への音楽リズムの応用をさらに研究すること。一部私がここに述べてきた通りです。
2. 十年ほど前に仮説として提言しましたが(臨床麻酔. 1999.23-5:797-808), それはペインクリニックで行う星状神経ブロックに代表される

限局した領域の交感神経節を局麻薬によって一時的にブロックすることを繰り返し行う治療法は、それによってもたらされる一時的局部自律神経アンバランス状態を修復する動きを全身的に呼び起こすきっかけに作用していると考えます。

つまり、「全身自律神経系の調整賦活療法になる」という仮説を今回前半に述べた手法で証明報告したことを追試していただきたい。

3. 全身麻酔療法の考え方、これは単に手術時の補助手段以外に、積極的な治療に用いるという方向に発展させられないか、それこそ前世代にはペインクリニック領域で、いわゆる鞭打ち症に対する「全脊麻」が効を奏した例を数多く経験しましたが、現在行われている気配はありません。

これなどは、痛みに対して脊髄腔内から一時的に意識を無くすことに意味があったのでは?と改めて考えさせられます。これなど副交感アゴニスト(ネオスチグミン)をクモ膜下投与すると、交感節前ニューロンを介して交感神経を興奮させるなども、生体内の逆反応と捉えることができ、痛みに対する様々の薬物のクモ膜下投与の有効性など、崩れた生体リズムとバランスを元に戻そうとする元々生体内に備わった機構ではないかと思っており、今後の問題として考えていただきたいと願っております。先に述べた睡眠が日中活動して崩れた生体のゆらぎリズムを夜間に修復しているのだという考え方と共に皆で考えていただきたい、また気管支喘息で、特に重症な急性増悪時の呼吸管理に、エーテル深麻酔がかなり有効であったこと、その後の浅い麻酔法ではその効果が少なかった経験等々は、最近の術中覚醒の問題の原因で述べられているように、一考の価値があると考えますが、如何でしょうか。

私は今、患者さんが先生だと思っているので

す。その物言わない患者さんのデータをいただいておりますけれども、本当にいろいろなヒントを私に与えていております。ですから、私が集積してきた、いろいろなデータ、これも今後いろいろと、無理せずに、蓄積して行って、何かのときに活用していきたいなと思っています。どうもご清聴ありがとうございました。(拍手)

林

後藤先生、ありがとうございました。独自の

視点からの非常に面白い話を、興味深く拝聴させていただきました。皆さん、たくさんご質問もあることと思いますが、ちょっと時間も差し迫ってしまいましたので、ちょっとロビーのほうで質疑応答のほうをお願いしたいと思います。よろしいでしょうか。では、このセッションを終わらせていただきます。失礼します。(拍手)

司会

後藤先生、林先生、ありがとうございました。

特別講演 2：水分子の脳科学

中田 力^{*}，重見研司[†]



アナウンス

続きまして特別講演 2 に移ります。演者は新潟大学脳研究所・総合脳機能研究センター長の中田力先生です。テーマは「水分子の脳科学」です。座長の福井大学医学部器官制御医学講座麻酔・蘇生学領域教授，重見研司先生，よろしくをお願いします。

重見

まずお弁当がらを片付けて，コンピューターの動作確認をいたしますので，しばらくお待ちください。15 分遅れということで，3 時半までの予定にします。このあとすぐ，中田先生は京都へサンダーバードで行かれるということなので「せめて 1 時間，2 時間ちょっと待ってください」とか言ったのですけれども，それもままならぬということで，残念です。せっかく福井まで来ていただきながら，雪とは思わなかったということです。ちょっと一服してください。（録音中断）

重見

お待たせ致しました。宜しく願いいたします。

中田

こんにちは。何かちょっと慌ただしくて申し訳ありません。お呼びいただいてありがとうございます。付き合いの長い方は「こいつは誰だ」ということはだいたい皆さんご存じなのですが，あまり付き合いがないと「本当におまえは誰なんだ?」としょっちゅう言われます。真剣に考えてみますと，うちの奥さんも，もしかすると僕が一体何をやっているのかはまったくわかっていないだろうなと思っていて，だいた

い中田君がどこにいるかというのを知っているのは，新潟の秘書さんだけだと思いますね。彼女は僕が福井にいることは必ずわかっているのです。なぜかといいますと，一つめには日本の特殊性だと思っています。日本は，実際に臨床をやっている現場の臨床医というと，その前のバックグラウンドをお持ちでない方がほとんどなのです。ところが，アメリカの場合は，僕も含めてほとんどの人間が，その前にバックグラウンドを持っています。僕のボスは，もともとは MIT でマスマティクス（mathematics），フィジクス・メイジャー（physics major），ダブル・メイジャーを 4 年で卒業した人です。そのへんの分野のことは皆さんご存じかどうか知りませんが，例えばパーセプトロンや何かを決めていった人間の中にピッツ（Pitts）という人がおりますけれども，それと一緒に仕事をやっていた人間です。

そういう感じで，本当はそういう「二つあるんだよ」というのはわかりやすいのですけれども，どうしても日本だと臨床医は臨床だけ，物理系は物理だけという印象がちょっと強いのです。ですから，そういう面では，常に「おまえは誰なんだ?」という話をよく最初にさせていただいています。

僕は本当に臨床医なのですが，患者さんばかり診ているのですが，バックグラウンドが実はエレクトロエンジニアリング（electronic engineering）でありまして，いろいろな機械をつくるというのが自分の仕事です。日本に帰ってくるときに臨床系は帰さなくて，アメ

^{*}新潟大学脳研究所・総合脳機能研究センター

[†]福井大学医学部器官制御医学講座麻酔・蘇生学領域

リカで臨床を続けて研究だけは戻せと言われたので、MRIへ戻しています。「それと、おまえ、水とはどういう関係があるんだ?」というようなところから出発させていただきます。

実は、水の話はずっと追いかけているのですけれども、日本に帰ってきたときは、ウェット・ラボラトリーと一緒にこっちに持ってくるのは大変だと思いましたので、日本はDNAをいじっている方たちはいくらでもいらっしゃいますから、僕は、おそらくシミュレーションをやる人間たちが少ないと思うので、では、機械をつくる側と情報学側とそっち側をやって、ウェット・ラボラトリーは人に任せようと思って帰ってきたのです。ですから、もう12年たちますけれども、いろいろな学会で「アクアポリンをやるよ」「水をやるよ」と皆に話しましたが、誰も何も興味を持ちませんでした。

それが、2004年ぐらいのときに、おれの友達のパイター・アグリ (Peter Agre) というやつがアクアポリンでノーベル・プライズを取りました。その途端に皆が水の話をはじめたのです。突然、「じゃあ、水の話をしろ」と言われて、皆がそういうふうに、僕が人生のあとのほうから水を追いかけているのだと思う方がたくさんいらっしゃるのですが、実が違うんですね。僕は、水は大学のときからずっと追いかけておりまして、その水を追いかけるようになったおかげで実は、東大の医学部に入ったときは、僕は心臓外科医になること以外、何も考えていなかったのです。ところが、こういう人生を送るようになった一番の出発点がこれです。

何かといいますと、あのときの人生の中で、? ペーパーのひき方なんか何も知らないのですけれども、ただ、もともとガキの頃からたぶんいやなやつだったのでしょうけれども、わからないことがあると聞きに行くのです。それで、一応、哲学ばかり、12、13の頃は「君たちはどう生きるか」ばかりやっていたので、そういうことを聞きに行くことを慣れていて、麻酔科の教

授のところ、麻酔の先生ばかりですからちょっとやりにくいのですけれども、麻酔科の教授のところ「麻酔ってどうやって効くんですか」と聞きに行ったら「パーティションコウエフィシエント (partitishon coefficient) だ」と言われたのです。「いや、そういう意味じゃなくて、それは入りやすさの問題で、どうやって効くんですか」と言ったら「おまえ、うるさいな。パーティションコウエフィシエントだ」と言われたのです。

その頃に、哲学をやっている人間たちの約束事で、二度同じことを聞いて二度返事が来たときは、可能性は二つしかない。一つめはその人が知らないか、二つめは言いたくないか、そして、三つめを聞くのと殴られるからやめろというのが一般的な話でした(笑)

その当時は僕もまじめだったので、まさか東大の教授をやっている方が知らないということはないと思いましたので、言いたくないのだと思ってやめたのです。そうしたら、そこの助手の人が「おまえが言っているのはわかるから、そういうのは、たぶんライナス・ポーリング (Linus Pauling) が何か言っていたから、そういうのを探せ」と言われて、生まれて初めて図書館に行くと、ビギナーズ・ラックで見つけたペーパーです。今でも持っていますけれども、1961年に書いたペーパー (Science 134(3471):15-21, 1961) ですね。それが実はゼノンについての出発点でした。

今からお話しすることは、実は、ライナス・ポーリングがその後自分でいろいろなものを書いたものも含んでいます。さも何かおれが言っているような話ですけれども、そうではなくて、彼のバイオグラフィーの中に書かれていることです。そして、後々理解できたことは、彼がなぜ興味を持ったかというのは、実は彼の息子さん、ライナス・ジュニアというのは、MGH、ハーバードの医学部生だったそうです。その当時、ライナス・ポーリングはずっとカルテック (Caltech) にいて、実は、僕はカルテックの教授もやって

いたことがあるのですけれども、うちの子はカルテックを出ているのですけれども、カルテックの教授をやっているときに、彼はよく「何とか何とか委員会」みたいなものでハーバードに呼ばれていたのだそうです。ハーバードに呼ばれると、MGHの医者のところでもそういう講義があるので、それを聞きに行っていたのです。

あるとき、同じように委員会が終わって聞きにいったら、麻酔科の教授が話をしていました。麻酔科の教授がゼノン、キセノンですね。キセノンの麻酔の話をしていました。面白いところは、ご存じのように、アメリカでは8例、今までに全身麻酔をゼノンでされています。皆さんはもう麻酔科医の方ばかりかもしれませんが、こんなのは釈迦に説法ですけれども、ご存じのように、なぜそのままそれをゼノンでやらなかったかといいますと、高かったのです。機材をつくり、それをやるのが高かったのです。

ところが、そういう話を聞いたときに、ライナス・ポーリングはものすごく気になったのだそうです。つまり、ゼノンはまったくのイナートというやつですね。レセプターもなければ、何ともリアクションがない。「なぜだ?」といって、帰りの車の中で自分のガキに、メディカル・スチューデントですから、「どうして効くんだ」と聞いたら、「そんなこと、誰もわかっていない」と言ったのだそうです。

彼に言わせると、ライナスの自分のバイオグラフィーによると、それをずっと頭の中で持っていて、ずっと考えていたのだそうです。そして、ある日突然、Xレイ・クリストールグラフィー(X-ray crystallography)のことを考えている最中に、「あっ、クリスタリゼーション(crystallization)だ」と思い付いたのだそうです。後々、それがゼノン・ハイドレート(xenon hydrate)と言われるもの、一般的にはクラスタレート(clustered)みたいは表現をされるのですけれども、クラスタレートは一つの構造ですから、そういう意味ではなくて、全体としてそういうものを

つくりやすいという話なのですけれども、そういうことを彼は見つけます。

そして、僕がああペーパーを読んでいて一番その中で偉大だと思ったのは、彼はその構造のつくり方の大きさから、実は麻酔薬がどのくらい効くかということ、アトモスフェリック・プレッシャー(pressure atmospheric)、つまり、大気圧にディペンデンシー(dependency)があるのも、その構造の大きさで決めてあるのです。それが1961年のペーパーに全部書いてあります。

ただ、アコーディング・ツー・ヒム(according to him)ですけれども、誰にも相手にされませんでした。ノーベル・プライズを二つももう取っていたのですけれども、一つはピースですけれども、誰にも相手にされない。理由は自分がケミストであるということです。つまり、医者ではない。二つめに、何を言っているのかわからない。それはわからないですよ、「水分子だ」と言われて。

僕は、もう一つ彼らが間違ったのは、細胞の中にある水を追いかけ過ぎたことだと思います。ですから、結果が出てこない。けれども、こういう、ある意味では「ちくしょう」という言葉を残して撤退いたします。それで、これが彼の、そういう意味での、この分野における最後の言葉です。ここに書いてあることは、読む必要はないですけれども、簡単に言えば、「もしも将来的に麻酔、全身麻酔の機能というのがわかったとすれば、おれの言っているハイドロ・マイクロクリスタル・セオリー(hydrate microcrystal theory)が中心になればだめだ」と書いてあります。つまり、「今はわからないけれども、おれの言っていることが合っているのだから、おまえら知らねえぞ」と言って、ここで撤退します。それが1960年のペーパーです。

ご存じのように、水というのはこういうもので、水に関しては、僕はMRIの関係でいろいろな話をよくするのですけれども、いろいろなつかまえ方もできるわけですけれども、一番簡単

なのは、実はこれは動くのですけれども、たぶんだめだと言われるのではないかな。貼り付けるのに。ちょっとあとで。ごめんなさい。本当はこれがメインなので、あとでまた見せますけれども、ちょっと他のファイルを持っていますから、ちゃんと見せます。

これはシミュレーションなのですけれども、ものすごく簡単に言いますと、同じ量の水分子でシミュレーションしてあるのですけれども、先にゼノンを入れた場合とゼノンを入れていない場合で数を同じにしてありますので、あとでちょっと動かして見せますので。ちょっとすみません。さっき飛行機の中で張り付け直そうと思っていたのを、忘れていたのを、さっき思い出したのですね。あとで他のファイルでやりますけれども、あとで動かしてみせますので。

要は、基本的にダイナミクスが変わるので。ライナス・ポーリングが言っていたのは「水素結合の中での構造の作り方が増えていくからダイナミクスが変わる」ということを言っていたのです。それがまさにこの、いまシミュレーションが出てきますが、そういう話だったのです。(http://coe.bri.niigata-u.ac.jp/content/VTheory.ja)

では、なぜ僕が興味を持ったかですが、ガキの頃に皆と「人生をどう生きるか」の話ばかりをしていて、本人は外科医になるつもりだったのですけれども、基本的に脳というのがどういうものかというには興味があったのです。ただ、自分がそういうものを追いかけるつもりはなかったのですけれども、ふと考えてみますと、全身麻酔というのは人間のコンシャスネスを扱うただ一つのものだということに気付いたのです。

大学に入って理解できたのは、イトウ(伊藤正男)先生のグループとか、皆さんがいろいろなことをやっていらっしゃって、そして、コーテックス(cortex)に関するフィジオロジは皆さんがやっていらっしゃるのですけれども、どこのラボに行っても、すべての動物は麻酔下でやら

れているのです。つまり、お猿さんで、当たり前なのです。その頃にマイクロエレクトロード(microelectrode)というあまりにもフラジャイル(fragile)ですから、麻酔をしていないような猿に刺したらいっぺんにアウトです。ですから、イントラセラー・レコーディング(intracellular recording)というのはすべて麻酔下で行われています。

ご存じかもしれませんが、ヒューベル・アンド・ウィーゼル(Hubel and Weisel)がノーベル・プライズを取ったプライマリー・コーテックスの話も、実はあのサルは麻酔下です。「あっ、なるほど。ニューロンというのは変わらないんだ」というのが理解できた。つまり、麻酔によってニューロンのアクティビティーは、もちろん深くしていけば変わりますけれども、簡単に意識を取るレベル、簡単に取ったレベルでは、ニューロンのアクティビティーは変わらないのです。

それに加えて、次にわかったことは、外科に行って一緒にやっていると、必ず何かもう一つのものを使わないと、筋弛緩も起きなければ、プレッシャーのコントロールもできないということです。つまり、脳というのは麻酔下で働いているのです。麻酔下で働いているのに意識は取れる。つまり、意識というその形而上的な存在というのは、麻酔だけがいじれるものであって、かつ、また、それがどうやって働くかわからない。そこで、もしかしたら、そこから追いかけることが、脳がどう働くかということの一番の基本になるのではないかということ、ライナス・ポーリングのペーパーを見つけてしまったことで理解したのです。ですから、そこから行くと、もう、こういう人生を送らなければならないと思って、実はアメリカに渡りました。

その当時、世界の中で、脳というものから人間の心を追いかけてやろうと思っていたのは僕のボスのグループただ一つでしたから。精神科の人間たちは「他のふうにするんだ」という考え方をしかしていないと思います。医者としてそれを

やろうと思っていたのは、うちのグループだけです。ですから、1978年にうちのボスに呼ばれてグループをつくったときは、もうとにかく皆から朝から晩までいじめられていました。

ちょっとくだらない話をしていたので、ちょっとマインドというものを考えてみます。違うアプローチから考えて、「人間の心がどういうものかな」と考えたとき、常にチャイコフスキーから話は始まります。だいたい芸術家も科学者も、ある程度までは「あいつはすごい」と言われて、それを過ぎると「あいつはおかしい」と言われます。チャイコフスキーもだいたいおかしいのですね。こだわります。

彼が一番よくこだわったことの 하나가、この『悲愴』の第4楽章に出てくるパセティーク (Pathétique) というところです。第4楽章に出てくる「ツルルルル」というところを、第1、第2バイオリンの中で旋律が移動して、かつまた伴奏が移動するように作曲します。実際にこういうふうに弾かせるのですね。けれども、このへんはもうサイコロジーの話なので、もう全部決まっている話なのですけれども、実は聴衆は誰もそうは聞きません。すべての人間が、伴奏を一つが弾いて、メロディーをもう一つが弾いているというふうに聞きます。実は、聞き手によって高い音をどちらから聞かかということも全部わかっています。ところが、こういうふうに弾かせるのですね。面白いのは、それに対して、その当時のアーサー・ニキシュ (Arthur Nikisch) という指揮者が「いやだ」と言うわけです。「おれらに言わせればどっちだっていいんだ。どうせ誰もわかりゃしないんだ」(笑)

わかりますよね。今は特にそうですね。第1、第2バイオリンはもう同じところに座っていますから、もう、それはどうだってよいわけです。ところが、いやだと言う。そのけんかがもうガタガタ19世紀にやられて、あまりにもひどいお互いのけんかをするので、それが残っていたおかげで、我々のところに「あっ、そういうこと

があるんだ」とわかります。

現在はサイコロジーで「音の群化」といいます。それだけで飯を作って、それだけで教授になってやめたやつが何人もいます。実はそういうふうに、音は実は1個所から聞こえてくるように聞こえます。昔は、それをこことを、これはもう三十何年話していますので、もう昔の話ですから。こっちとこっちにスピーカーを置いておいて、ちょっとテストしてやったりしたこともあるのですけれども、1枚のスライドのためにそのセットをすることは大変だということを感じて、もうやめたのですね(笑)

いくらでも CD、特にダイネドイチ (Diana Deutch) という UCLA のやつがそれだけで人生をつくっていますので、CDを死ぬほど出していますから、ちょっと聞いてください。それで納得します。

それで、よく言うのですけれども、今回、こう2人があって、これは実は、本当はこの前、脳外の学会のときに、ちょうど選挙前で「オバマは勝たなければいけない」という理由を話していて、どこかのブログに「中田君はMRIの話をして来て、30分間、半分だけ政治の話をして帰った」と書かれて、やはり「まずいな」と思っているのですけれども、本当に変えられるかどうかは別として、本来はこいつが出れば、ゴアが出れば百パーセント勝てるのではないかと言っていた。ただ、話をしながら、「クリントンとゴアだ」という話をしていて、ここのところに「ネイチャー」と書いてあるから、いかさまだとすぐわかるわけですよ(笑)

言われてみてもわかるのですけれども、同じ顔をしているわけですね。双子だったという話は聞かないし、若かったからまあまあよいのですけれども、これは合成写真なのですね。何を言いたいかといいますと、人間のパーセプションなんか、もう本当に適当な話です。「私はこれを見た」と言ったやつの99%はうそで、自分が思ったように思うわけです。

何を言いたいかといいますと、実は脳というのはインフォメーションを扱います。このヒューベル・アンド・ウィーゼルでさえも、プライマリ・コーテックスのシンプル・ニューロンというものの以外は、もう物理量に反応しないということを示しています。残りのコーテックスが物理量に反応するわけがない。つまり、インフォメーションを扱うのです。

では、インフォメーションは何かという話になりますけれども、このへんになると僕らの専門の話になっていってしまいますけれども、皆さんも、たぶんそういうことが好きな人がたくさんいると思います。現在のインフォメーション・テクノロジーというのが進んだ理由は、べつに、もちろん、コンピューターができたという話も確かですが、一番やはり第一だったのは、インフォメーションという一般的な概念を数学化したことです。

それをやってくれたのが、もう亡くなってしまいましたけれども、シャノン (Shannon) です。現在、我々は、そのインフォメーションというものを扱うとき、シャノンのエントロピーとして扱います。エントロピーといえは何だったかといいますと、プロバビリティーです。簡単に言ってしまうと、ブレインというのは、コーテックスのことですけれども、ブレイン・コーテックスはエントロピー・フィールドだということです。そうでなければ、インフォメーションをこういうふうに扱っていけない。そういう話になります。

ちょっとシステムとして考えてみます。いろいろなアプローチですけれども、ユニットから考えると、一番最初にわかるのはニューロンです。ニューロンは、人によっては、まったく違う分野の人に話すにはニューロンの話をしなくてはいけないのですけれども、ここは麻酔科の方々ですから、これは必要ないと思いますけれども、デンドライト (dendrite) があってアクソン (axon) があってどうのこうの。ポイントは、ニューロ

ンはバイナリーだということです。オンかオフかによって動いています。そういうものから機能をつくるわけです。

機能をつくるときの理論の最も簡単なものはスイッチングです。ご存じのように、スパイナル・コード (spinal cord) はそういうことをやっています。アンテリア・ホーン・セル (anterior horn cell) からこういう指を動かすのは、単なるスイッチングです。つまり、一つのニューロンが動けば一つが動くという発想です。それを閉じただけです。それだったらつまらない。ですから、次にやるのはゲートです。例えば、二つのインプットを決めておいて、二つのインプットがオンのときだけオンになるみたいなことをつくるわけです。それがゲートです。

ご存じのように、ゲートというのは何をつくってもかまいません。僕は小学校の頃にアマチュア無線をやっていて、中学校の頃によくテレビをつくっていたのですけれども、その頃はまだ真空管でした。実は、僕がオペレーションアンプリファイアを初めて手に入れたのが高校3年生のときで、大阪大学の工学部の友達が、「やっぱり東京は進んでいる」と言っていました。そいつは同じ年なのですけれども、自分が最初にオペレーションアンプリファイアをいじったのは大学に入ってからだそうです。それを聞いて、秋葉原のほうが少し進んでいるのだということがわかりましたけれども、こういうふうにならなくてもつけて、それをガチャガチャガチャガチャとつくったのが、これは昔の、古い世代のときの僕が持っているスーパーコンピューターで、実はこの二つ世代あとのものを持っていますけれども、というところになるわけです。

何を言いたいかといいますと、コンピューターというのはデターミニスティック (deterministic) に働きます。32歳ぐらいのときに、IBMの連中に「脳型のコンピューターをつくれなさいか」と言われて、「できる。だけど、おまえらは絶対に欲しくないだろう」と言いました。なぜかとい

例えば、脳型のコンピューターをつかって、本当に暇で、48億円ぐらいくれればやってみたいのですけれども、トレーニングするのに15年ぐらいかかるわけです。15年ぐらいかかって、大体99%トレーニングし終わると、そいつはおれのところに来て「おれはおまえと意見が合わないから、おれは一人でやっていく」と必ず言います。

つまり、情報をベースにした脳型のコンピューターというのは、僕らが望んでいるものではないわけです。そういうような表現をすると怒られてしまいますけれども、どちらかという、スキッツォフリーニア (schizophrenia) みたいなものが欲しいわけです。「ここからここに、このマッチ箱の中にピースのマッチを入れなさい」と言うのと6時間でもやっている。つまり、コンピューター君は何も考えずに、時々熱くなって「だめだ」と言うけれども、何でも「やれ」と言われたことをやるわけです。我々が欲しい機械は「やれ」と言われたことをいつまでもやっている機械が欲しいので、実はもうこれ以上のものは要らないわけです。ですから、人間の脳型のコンピューターというのは本当は邪魔なのです。

そういう意味では、何かというと、決定論者 (determinist) です。自分が決めたように動く。脳というのは、自分が決めたように動かないです。人間ももちろん、普通の動物でちゃんとコーテックスを持っているやつに、僕らが思うとおりにはそいつに何かをやらせようと思ったら、まず不可能です。僕は、毎日毎日3億円ぐらいくれると言ったら3日ぐらいはやるかもしれませんがけれども、そのあと余っちゃって、もうやらないですね (笑)

そのあとにできたのがラーニング・ユニットです。ご存じのように、それを最初に言い出したのがマッカロック (McCulloch) とピッツ (Pitts) です。数学化したのです。今、パーセプトロンと書いてありますが、正式に言うと、ご存じのようにパーセプトロンではないのですけれども、一番簡単に言って、一番最初にパーセ

プトロンですね。うちのボスは、ピッツと一緒にこれをやっていた人間ですけれども。

インプットがたくさん入ってきて、出ていく。最初から決定論的に何をやるかを決めておかない。ラーニングで出てきたものをフィードバックして、ここにウェイトををかけて、そのウェイトによって決める。つまり、「1」で入ってきたやつが、インフォメーションが良ければそのまま通して、だめならここで「0」を掛けてしまうという、そういう話です。そのおかげで、何も新しくつくらなくても、学習することによって何をするかを決める素子をつくらうというわけです。

ご存じのように、現在、工学系はここからニューラルネットというものをつくりあげて、僕はUCバークレー (UC Berkeley) の医者ですけれども、最初にいた頃はまだコントロールシステムを僕らはやっておりまして、コントロールシステムも、要するにオートメーションのフィードバックシステムですが、それをやっていたのが、一つのビルがありましたけれども、それからしばらくしたらUNIXをいじっているやつが一つのビルで、今はほとんどがニューラルネットですから、もう工学系もほとんどこれになっています。もうそれになってから久しいわけですが、こういうものが出来上がってまいりました。

ご存じのように「ニューラルネットとまったく同じものが人間にもある」と示されたのが伊藤先生たちのグループです。本当は塚原先生なのですけれども、塚原先生がJALで山の中に落ちこちてしまいましたので。あれは、本当は、そのときはあの距離は飛行機は乗ってはいけないという時代でしたので、今は少し変わっていますけれども、国立大学は距離によって飛行機に乗ってはいけないということになっていて、あれはもぐりで乗っていたのですけれども、もぐりで乗って落ちこちてしまって、本当は、彼が落ちこちなければ塚原先生がお決めになったこ

とで、カンデル (Kandel) が取ったノーベル・プライズは塚原先生のもですね。

そのあと、伊藤先生たちがおやりになって、セラベラム (cerebellum) のラーニングといたしました。皆よく言っているのですけれども、だいたい世の中で学問を難しくするのは人間で、どうせなら工学系と医学系とで同じ言葉を使えばよいと思うのです。まったく同じことを言うのに、なぜか脳では可塑性と言います。可塑性?? プラスティシティー (plasticity) と言うのですけれども、可塑性なんていうことを工学系で言ったら殴られますよね。ラーニングでよいのだと。その通りなのですが、「まあ、いいや」という話になります (笑)

どういう意味かといいますと、そのおかげでそういうふうにとらえている人間にとっては「小脳のチップ」という表現をします。パーキンジ (Purkinje) 細胞を中心として、全部出来上がっているのですね。まったく同じです。パーセプトロンとまったく同じです。入ってくるファイバーから、ここにいっぱい張られるファイバーからインフォメーションが入ってくるのですけれども、ここのトランスミッション・エフィカシー (transmission efficacy) を変えます。ここがまた違うのですが、僕に怒らないでくださいというか、伊藤先生たちがトランスミッション・エフィカシーという名前を付けたので、それ以上のことは言えません。早い話がウェイティングです。まったく同じです。

バイオロジーですから、どういうふうにするかは違います。ですから、例えば、最終的には DNA がどうの GMP がどうの、GMP, サイクリック GMP がブラブラブラと、まあ、そういうのは違いますけれども、やっていることは同じです。それで、ここのところでウェイティングを決めて、つまりトランスミッション・エフィカシーが決めて、あるマッドフレックスまで行くとパーキンジ・セル (Purkinje cell) が光る。そういうふうにできています。ですから、

まったく同じ構造なのです。

一つだけ見た目が違うのがクライミング・ファイバー (climbing fiber) で、どうして見た目が違うかといいますと、クライミング・ファイバーというのは、これが一回ファイヤーすると、必ずパーキンジがファイヤーします。どういう意味かといいますと、クライミング・ファイバーというのは「いま学習をワンステップせよ」ということを教えます。フィジオロジーの方々は、クライミング・ファイバーによってエラー信号が、エラーシグナルが運ばれているとおっしゃいますけれども、実は違って、「エラーがあるよ」ということを運んでいるのです。つまり、エラーの内容を運んでいるのではなくて「エラーがあるよ」というのを運んでいるのです。では、パーセプトロンでなぜそれがいないかといいますと、それは人間がつくったからで、学習は勝手にやらせるわけです。いちいちその情報を与える必要がありません。こちら側はセルフで集約しなければいけないから、これが必要なわけです。そこが違うだけであって、完璧に同じです。

それで、これは伊藤先生がいると「おまえ、うるせえ」とか言って切られてしまうのですけれども、いろいろお世話になっていますので、ちょっと小さい声で話してもちょっと無理かなというムードなのですけれども、一時期、先生は「小脳のあの構造でもうけりが付いた」とおっしゃっていたのですが、いや、そんなわけがないと。もし小脳でけりが付くのだったら、小脳をでかくすればよかった (笑)

ところが、小脳はでかくならないで、そこから大脳が出てきた。それが同じだというのはちょっとおかしくて、小脳には確かに運動系のメモリーはあるかもしれませんが、僕らは外科系で、全部小脳をとってきても、「昨日、飯を食ったのは何だ?」といっても絶対に忘れないし、そういう意味でのメモリーは小脳にはありません。ごめんという感じですよ。

そうになると、小脳からイボルブ (evolve) した

わけです、大脳は、それで、突然新しいものをつくるわけがない。また、そのリリジヤス (religious) なことと、もめると困るのですけれども、要するに、絶対の神は存在しないわけです。すべては自分たちで作り上げていかなければいけない。という、イボリューション (evolution) という中で、ブレン・ステム (brain stem) まではこういう、ほとんど、工学系で言うデターミニスティックに働くゲートみたいなものでけりが付くわけです、何をするか。小脳まで行ったら、1個のやつからバンと来てなってしまうもの。だとすると、大脳はその進んだユニットを持っていないといけない。それが一つです。クエスチョンを探せばよいのです。

ちょっと忘れないように、リマインダーなのですけれども、それが水に関係があるということです。わかりますよね。いま何か話していて、水はどこかへ行ってしまったのかという、そうではなくて、それがまた水と関係がなくてはいけません。そして、プロブレム・セッティング (problem setting) ができて、一番最初に、1978年、28歳のときにうちのボスに会って、一番最初に習ったことは「隠れて生きる」でした。「何か仕事をしたかったら表に出ちゃいかん」。おれは、そのうちのボスに会った途端に、東京大学の理科三類というのはばかの集まりだと初めて知りました。うちのボスは本当に何から何まで知っておりまして、全部正確です。何を書けと言ったら何でも書きます。一番最初に会ったときに、アフリカの地図を書いて、全部名前を入れていきました (笑)

外来でおれに「おい、おまえ、何だっけ。鎌倉幕府の3代目の執権は誰だっけ」って、「そんなこと、おれは覚えているわけないだろう」。「おまえ、日本人だろう?」と言われて、「うるさい」と言って、「ピートルズのことなら答えてやる」と言ったのですけれども、何でも知っているのです。数学に関しても、「式を書け」と言うと、全部きれいに書いて正確に答えます。とてもかな

わない。

もう一つ習ったのがプロブレム・セッティングです。何かをやるうとかディスカッションをするのだったら、アイデンティファイ・ユア・プロブレム (identify your problem), 何をしたいのか言え。うちのボスはディスカッションするときに、プロブレムをアイデンティファイしないと一言もしゃべりません。ですから、一番最初にプロブレム・セッティングをやっていて、ここでできたのです。

クエスチョンにあたるストラクチャーを探そう。かつ、また、脳はエントロピー・フィールドをやらなくてはいけない。そこに、出発点は水だから、水が関係している。これが僕が32歳のときの、約28年前のプロブレム・セッティングです。もちろん、何もわかりません。どうやってよいのか、何もわからない。けれども、人生を普通に送って行って、人生を頑張っていれば、そのうち何とかなるだろうと思っていました。

それで、そのあとの話をしますと、30年ぐらいの話をしなければいけないので、それを15分でまとめるというのは不可能です。間を全部すっ飛ばします。そして、結果だけをいきますと、最終的には、そのあといろいろと教えてもらったコンプレックス・システム (complex system) という話になるのです。これもうちのボスから教わったことですけれども、「だから、これからはコンプレックス・システムをちゃんと勉強しろ」と言われて、32歳から。僕は、その前は、大学時代はクアantum・メカニクス (quantum mechanics) をやっていたので、どちらかという線形だけれども、少しずつそういう時代に移っていくということをやっていました。ただ、コンプレックス・システムの数学はよくわかっていなかったし、それから、考え方もわかっていなかった。実は32歳から41歳ぐらいのとき、もうちょっと前ですね。38歳ぐらいまで、もう一度コンプレックス・システムの数学をやり直しました。そのおかげさまで、今はコ

ンプレックス・システムという言葉を使いながら会話が出来るようになりました。

この中で、いろいろな表現があると思うのですが、すけれども、三つのものを挙げるといって、コンプレックス・システムというものの一番面白いところは、一つめは、とにかくノン・リニアなのだということです。コーテックスがリニアであるということは考えられない。それから、必ず動いていなくてはいけない。カオスな連中は「カオスのエッジ」という表現をしますけれども、ダイナミクスがないといけません。つまり、一定して動く。そこにはない。だからといって、こういうものから、どんな理論でもつくり上げられるのですね。

これも本当の話なのですが、ガキの頃にちょっとアメル (Amer) 先生の講義を聞いて、今はアメル先生とは仲が良いのですが、アメル先生の講義を聞いて、ちょっと手を挙げて、「でも、先生、それは、ニューラルネットでもできると皆言っているのだから、そこで、例えばできるものをつくっても、脳がなるとはならないじゃないですか」と言ったら、今これを言うと、今、アメル先生は「いや、そんなことを言った覚えはない」とおっしゃるのですが、ちょっとまねして言うと、「何か、君みたいなのは要らないね」と言われたのです。その時に、生まれて初めて若造が大先輩に余計なことを言っただけいけないということを感じたのです。これは本当の話です (笑)

それで、使えるものがないのです、実際にバイオロジーを追いかけていくのに。僕はバイオロジカル・リアライゼーション (biological realization) と言っているのですが、その中で、なるほど、使えるのはセルフオーガナイゼーション (self-organization) だろうと。何でも構造は自分でつくり上げなくてはならないのだということがわかったのです。

最初に僕が取っ付いたのがプレーン・ストラクチャーです。「どうしておれたちはこういう脳の

形をしているのだ?」と。脳というのは、ご存じのように、コーテックスというのは一つひとつ、実は、新潟に行った理由の一つが生田先生です。僕は東大が嫌いでアメリカに行ったので、「東大に帰れ」と言われたときに「いやだ」と言ったのです。それで、「どこに行くんだ?」と言われ、「どうせならば、医者がいるところで、かつまた良い病理があるところがいい」と。

生田先生はこれをやられて、世界でただ1人だけです。これがグリアル・ファイバー (glial fiber) ですが、そのところにニューロンの赤ちゃんが移動している図です。ご存じのように、最初にグリアル・ファイバーができて、そのあとにニューロンができます。その本当の走査顕微鏡です。生田先生がただ1人お持ちです、世界でただ1人。アメリカで金賞を取った方です。

ものすごく簡単に言いますと、脳のグロスの形というのは、先ほど見たようなリディアル・グリアル・ファイバー (radial glial fiber) がどうやって伸びていくかで決定されるのです。それに、あとで脳の形……。何を言いたいのかといいますが、脳がどうしているいろいろなふうに、ジャイラス (gyrus)、その他、しわがあるのか。皆は表面積を増やすためだと言います。もう小学校の頃から、そんなのはうそだとわかります。なぜかといいますが、マザー・ネチャーはそれほどばかではありませんから、表面積を増やしたいのだったらきれいに折り畳みます。小腸はきれいに折り畳まれています。小脳もきれいに折り畳まれています。けれども、脳は違います。

では、すべて、賢いやつはしわが多いかといいますが、そんなことはありません。皆さんはネズミちゃんをお使いになると思いますが、ネズミ君にはほとんどしわはありません。けれども、我々はネズミ君をキャッチできません。つまり、賢さとしわの多さは関係がないのです。では、何が関係するかというのを調べていくと、脳の大きさだということがわかります。脳の大きさによって、どのくらいコンプレックスになっ

ていくかが決定されます。ですから、クジラとか、本当にでかい脳を持ったやつのコーテックスは、ものすごく細かくひだが付いています。

それで、コンプレックス・システムの中で、リデアル・グリアル・ファイバーがどうやって伸びていくのか、ここが問題なのです。これをDNAの方はすぐに「そんなのはDNAで発芽して、こっちにおいでおいでするのだ」ということをおっしゃいます。そういう会話をうちのボスにすると、その瞬間に、そいつともう話をしません。つまり、僕は人生の無駄と時間の無駄というのを分けているのですけれども、うちのボスは最初からやめてしまいます。ひとこと、顔を見て「どこかへ行け」と言います。つまり、そういう人間と会話を交わしていても意味がないということです。

なぜかといいますと、考えればすぐわかるわけです。自分自身のいない場所ということを理解していない。つまり、DNAが発芽できるのはセルフの場所だけです。スペースの中で、こういうものが広がっていくスペースには自分自身がないのです。まさかそこにブツとつばを吐いて、そこからRNAが出ていくわけではない。ということは、物理量でやらなければいけない。その物理量が何かというのを追いかけて行って、結論を持ったのが熱だということです。

ものすごく簡単な、最初にイニシャル・コンディションをつくるのが大変だということで、ガリシアンで適当なものをつくって、これは単純な、要するに、ヒート・コンベクション (heat convection) のやつをシミュレーション用に戻しているだけですけれども。それで、昔、最初のこのコンファメーション (confirmation) は、ローレンス・ラボラトリー (Lawrence Laboratory) に原爆をつくっているやつがサーマル・ダイナミクス (thermal dynamics) のそのシミュレーションを持っていて、あの当時、スーパーコンピュータを1時間借りようとしたら、僕の年収に近かったのです。それで、だめでしたから、そ

の当時、よくLLLの人、リバモア (Livermore) のほうですけれども、LBLはもうすでに僕らが仕事をしていましたので。普通のやつが仕事できたのです。LLLのほうはまだ原爆をいっばいつくってましたので、そこでこういうシミュレーションをいっばいやっていたのです。

その時に、シミュレーションをやっている方はご存じですけれども、あまり細かくすると、ギップモーストレーションといって途中からくるくる回り出してしまうのです。そのためにスキーマがたくさんあるのですけれども、あいつらがデベロップ (develop) したスキーマがあって、それはサーマル・リアクター (thermal reactor) で大丈夫で、基本的に何に使っていたかといいますと、天気予報や何かに使うのですけれども、基本的には原爆がどう動くかということをやっていたのです。彼は臨界までやって、それ以上はやらないで、あとはコンピューターでやろうという発想だったわけです。

今でもそうですけれども、僕らが行くと、アメリカの国籍を持っていないと、一人で中を動かさせてくれません。ですから、1人が付いてきて待たなければいけない。ボスたちはどんどん向こうへ行ってしまうのですが、おれは待つてやらなければいけない。1人のやつが来て2人で動き回るのですけれども。そういうことで、そのところにシミュレーションでいっばいやったデータがあるのです。それをかっぱらってきたというか、もらってきて、「これ、要らないのななくれ」と言って持ってきて、その中で確認をして行って、ああ、脳というのは熱でけりが付くのだと。

それが、新潟に戻ってきて、文科省をだましたと言っているのですけれども、途中で「どうしてもスーパーコンピュータがないとこれ以上の仕事はできない」と。今だから言えるのですけれども、あれは、本当はPCでもできたのですけれども (笑)

けれども、要するに、「どうしてもこれがない

とだめだ」と言って、横にいたやつで、いま准教授をやっている、昔、コンピューターばかりしているやつは、もう少しでばらしそうになって、「黙れ」と言って黙ったことがあるのです。これも本当の話で、今だから言える話ですね。「でも、ちゃんと良い仕事をしているからいいだろう」と言ったのですけれども。

それで、買ってきて一番最初の、もう今はスーパーコンピューターと言わないのです。36 チャンネルの CPU でやったシミュレーションです。要するに、前にやったことのコンファメーションですけれども、これは 3 次元の空間なのですけれども、やがてあれして安定してまいります。

それで、こうやって、一番最初にこれを見せたら、病理のやつが「ああ、脳じゃないか」と。「どうやって描いたんだ?」と言うから、「いや、描いたんじゃないでシミュレーションなんだ」と。「シミュレーションって何だ」と言うから、「こうやるんだ」と言ったら、もう何をやっているのかわからない。けれども、「まあ、このくらい似ていればいいだろう」とよく言っています。

何を言いたいかといいますと、脳というのがどうして変な格好になっているかといいますと、非線形要素が入るからなのです。線形であれば、ショック・ウェーブのように球形になっていく。けれども、途中から非線形要素が入ってきますから、そここのところにガチャガチャと違うものが加わってきます。ということは、そのもとにもなっているヒート・フロー (heat flow) に関して脳というのは球形だということです。つまり、他のものに対して球形ではない。けれども、それをつくり上げてきているヒート・フローに関しては球形だということです。だとしますと、ヒート・フローに関しては、コーテックスは全部等価だということです。

もう一つ、エプリシング・ハズ・ツー・セルフ・オーガナイズ (everything has to self organize)。ということは、機能をオーガナイズしなければいけません。機能をオーガナイズしなければい

けないというところの出発点から後は、どうせおれより賢いやつがニューラルネットでいろいろなことを考えているだろうから、たぶん 40 万ぐらいあるセオリーの中で、どこかに絶対当たるのがあるだろうと。そして、探していったどり着いたのがコホネン (Kohonen) のネットです。コホネンのネットは、セブレラル・コーテックス (cerebral cortex) の中で、要するに、彼は、ネバーフットカーナルで、表から刺激があると、勝手に 2 次元上でノン・リニアールにすべてのものはオーガナイズするというふうになっています。ああ、これでしかない。

それで、コホネンはもうお年ですけれども、彼のものは、もう教科書がサード・エディションぐらいになっていますけれども、素晴らしいのは、今までにフィジオロジーで知られている機能のストラクチャーを、彼の理論で全部できるということです。ヒューベル・アンド・ウィーゼルのエッジ・レセプターでさえも、コホネンの理論で出来上がります。つまり、何でも出来てしまうのです。

ただ、彼に京都賞をあげようとして頑張っただめだったのですけれども、よくわかるのは、彼自身が言っていましたけれども、数学者は数学で解けない問題は嫌いなのですよね。要するに、俗に「問題のある問題セッティング」という表現をいたします。イル・デファインド・プロブレム (ill-defined problem)。実は、コホネンのセルフ・オーガナイズング・マップ (Self-Organizing Map) はイル・デファインド・プロブレムです。ですから、最初から数学では証明ができません。ただ、ご存じのように、もう今はインターネットで「コホネンのネット」なんて引くと、たぶん 400 万ぐらい出てくるのではないのでしょうか。もうとにかくそこら中で使っています。では、なぜそれを人間の脳の連中が使わなかったのか。

彼があのおと、おれと知り合いになってから、「日本の友達が日本語訳を出してくれたから、おまえに送ってやるんだ」と、「もういらぬから」

というのに送ってくれたのですね。送ってくれたら、帯があるのですね、日本の場合は。そのところに「脳で使っているアルゴリズム」と書いてありました。ですから、日本の工学系の方は「これは脳で使っている」と確信を持っていらっしゃるのです。ところが、なぜ脳の連中が受けないかといいますが、実は、コホネンのマップというのは、ニューラルネットだけではできないのです。一つひとつのコーテックスのニューロンにニューロンをつないでいかなければいけないのです。それではできない。そのところを追いかけていくのを彼らはあきらめたわけです。

そこで、セッティング、ちょっと入れ替えにやるのですけれども、僕らがおいかけたのはグリアです。何かといいますが、ニューロンとグリアというのは同じシステム・セルから出てまいります。グリアはにかわで、ニューロンはキドウというのは、それはちょっと言い過ぎなもので、黒人と白人みたいなもので、今ごろ言うと、たぶん本当にどこかに投獄されると思います。要するに、グリアだってちゃんとしたことをやっているわけです。同じシステム・セルです。

そこから、僕のセオリーはボーテックセオリー (Vortex Theory) というのですけれども、何をやっているかといいますが、デュアルシステムがあって、それがコーテックスのバイオロジーとしてコホネンのマップができるというのを見せました。「それを証明しろ」と言われるのですけれども、もう証明してあるのですけれども、「では、なぜそのあとをやらないんだ?」とよく言われますけれども、コホネンが全部やってあるのですね。それは、ペーパーを書くのだったら、あいつがやったことを1個1個やってみて「ほら見る、できるだろう」と言うのですが、そんなのはインチキだからいやだと言っているのです。僕がやった仕事は、単に脳が、グリアルシステムが、おれが言っているように使われているということを理解してくれれば、実は、脳のコー

テックス、1個1個のカラム (column) がコホネンのマップで説明できるというところまでの証明です。

その話をまたしているととんでもなく長くなりますので、また結論だけなので、どこまであいつは信用できるのかと思われるかもしれませんが、後々は、今度ということにして、アストロサイト・システムでちょっと考えてみますと、ファンクショナルリティー (functionality) が両方なければいけないのではないかと。今でこそ、ポタシウム (potassium) のクリアランスとかいろいろいることで、アストロサイトにも多少なりとも光が当たっていますけれども、僕らがアストロサイトと言っていた頃は、「おまえらはばかだ」と言われていました。その中で、新潟大学の生田先生たちのグループだけが、アストロサイトを追いかけていました。今でも、アストロサイトをきれいに、3次元空間でどういう格好をしているかというのはできない。1個はできるのですけれども、それぞれの構造をつくるのは大変です。僕は12年やっていますけれども、まだできません。

マトリックスをつくります。マトリックスをつくるということは、少なくとも二つの違うエンバイロメント (environment) をつくらなければいけません。そうでなければ、マトリックスは要らない。ということは、イントラセルラーとエキストラセルラー (extracellular) だけではなく、エキストラセルラーに二つのものがあるということです。

それにもう一つ、アストロサイト・システムで面白かったのは、もうとんでもないプロテインがあるということです。それを病理の連中はアセンブリーと呼んでいました。何をやっているのか全然わからない。けれども、とにかくいっぱいいる。アセンブリーがあるという。

結論から言いますと、実は、そこにはドライエリアがあるのだというのは、僕の理論の基本の基本です。アセンブリーというのは、現在は

アクアポリン 4 だとわかっています。水チャンネルです。それから、おわかりになるように、昔はアストロサイトが BBB をやっているのだと言われましたけれども、現在はエンドセリアル (endothelial) でやっていて、BBB をやっていないということがわかっています。なぜかといいますと、血管系の周りのアストロサイトは、きちんと、パチッと、すべてをおさえきっていません。ただ単にここに足を出しているだけです。ところが、水がある場所、つまり、電気トリカル・アクティビティーが必要な場所と、ソディウム・チャンネルとか、そういう水が必要な場所は、実は電顕で見ますと、すべてきちんとシールしています。

もう一つ面白いのは、脳というのは昔から比重が低いと言われていました。脳は、パッと取り出してきて、ポッと水の中に入ると浮きます。脂肪細胞のように浮きます。それから、脳は、エキストラセルラー・スペースが少ないと言われていました。ここに、もうちょっと言葉が足りないのですね。

一つめに、ロー・スペシフィック・グラビティー (low specific gravity) というのは、なぜかという、皆、60%がリピッドだからと言います。それはそうです。けれども、それが本当かなということを考えてみます。もしも、その 60%のリピッドが全部メンブランにあったのだとすれば、比重はほとんど変わりません。体積を持たないものは比重は変わりません。そのおかげで、1981年に最初の自分自身の MRI をつくったときに、一番最初にやったスタディーがそれです。脳は脂肪からの、ご存じのように、MRI は脂肪からの信号が入ってきます。何パーセントぐらいが影響があるのかということはずっと追いかけていました。僕は、自分で満足しているとペーパーは書かないし、だいたいそんなペーパーは誰もアクセスしないので書こうとも思いませんけれども、結論から言いますと 0%です。T2 が短過ぎます。つまり、非常にリジッドなので画像に

はできません。

そのあと、おれたちと一緒にやっていたやつらは、狭いソリッド NMR みたいなもので、ウルトラショート T2MRI みたいなので、スタンフォードの連中はそれを画像化することも頑張っていましたけれども。それから、僕の友達のカルテックのやつは固形の画像もつくっていて、歯までつくっていますけれども、歯の画像、こんなものは絶対に役に立たない。だいたい 18 時間ぐらいかけて撮るのですけれども、そんなのは見ればいいのですから。

それはいいとして、何かといいますと、脳に正常にある場合のリピッドは、全部、ほとんどがメンブランの中にあるということです。フリーには動いていないということです。だからこそ、MRI の信号にまったく影響を与えない。ということは、タイトすぎるのですね。ですから、ほとんどが、おそらくはメンブランにいるのだろう。つまり、フリーに動いていない。リピッド細胞はちゃんと体積を持っています。ですから、そいつらは浮きます。ですから、そういうのが最初だったのです。

それで、スペシフィック・グラビティー (specific gravity) の考えをすれば、こういうふうに切っていくことだけで、脳がいつているようなスペシフィック・グラビティーは多少は変わるだろうけれども、大きくは変わらない。ただ、もしも、これを信用してくれという意味ではなくて、もしも信用してくれれば、その中にエアーがあるとすれば、エアーではないのですけれども、エアーがあるとすれば、もちろんスペシフィック・グラビティーは下がる。軽いものがあったらよいのだと。そこに脂肪が埋まってもよいのだけれども、それは病気ではありませんけれども、普通ではない。

その次が、アストロサイト・システムの中で必ず出てくるのがプロテクションです。メタリック・プロテクションの話は皆さんなさいます。けれども、フィジカル・プロテクションの話

をしないのです。ニューロンは非常にアクティブです。今はもう、こういうコンピューターがあるので、これが次の写真ですけれども、要するに、フィジカル・プロテクションというのは、これはコンピューターを僕らはオンにして、フェデックス (FedEx) でそこら中に送っているようなものです、人間の脳というのは、ですから、フィジカルな力、こういう動きに対してのプロテクションがかからないと、ニューロンをプロテクションするのは本当に難しいのです。

ご存じのように、マトリックスをつくったあとに同じものを入れてしまう。つまり、水でできた構造の中に水を詰めたらば、全部が同じになります。それでは守りきれないだろうという考えです。それで、これがそうなのですけれども、人間がつくり上げたプロテクションの一番有名なやつがスタイロフォーム (styrofoam) です。そして、これがスタイロフォームのその顕微鏡です。アストロサイトのマトリックスの顕微鏡です。まあ、同じようなものですね。ここに水を詰めてしまったら、ニューロンのプロテクションにならないのです。フィジカルのプロテクションです。

だとしますと、ウォーターチャンネル、アクアポリン4で、はたしてドライエリアができるかどうかなのです。問題は、ソディウム・ポタシウム・エキステンジをしなくてはいけないことです。このへんの話もすっ飛ばしていきましても、我々は、何かのエキステンジをコンバインしていければ、最終的にソディウムとプロトンのエキステンジはできることがわかっています。コンベネーションによりましても。そして、アクアポリン4は、実はレギュレーションがほとんどなくて、ソディウムの浸透圧にディペンデンスで、どっちに水が行くかは決まっています。

もう一つ大切なのが、実はCO₂なのです。CO₂のコントロールがないとできません。そのおかげで、千九百の何年代のときに、僕らは「CO₂

というのはメンブランに勝手に移動しないのだ」という話をしておりました。これがまたトマトが4000個ぐらい飛んできた最初の発言ですね。それで、皆、「いや、CO₂というのはメンブランを勝手に移動するのだ」と。「そんなことは絶対ない」と言っていたのですけれども、皆さんご存じのように、今現在、脳、それからガッツ (gut)、それから、もう一つどこかは完璧に証明されています。プラズマ・メンブラン (plasma membrane) はCO₂は通りません。0%です。

では、CO₂はどうするか。ご存じのカーボンアンヒドラーゼがあるわけですけれども、そのディストリビューションも非常にそれに似通ったことをやります。

それから、現在、我々はアクアポリン4のインヒビターは持っておりますけれども、その一つがダイヤモンドだということがわかっています。カーボンアンヒドラーゼとまったく同じようなことをやるのです。そこで、日本に帰ってきたときに「こういうことをやりなよ」と言ったのですが、若いやつが誰も信用しないで、誰一人でもやりませんでした。そのかわり、アメリカで有名なやつがいるのですが、そいつがやりました。

アクアポリン4というのは、アクアポリンの1番、ピーター・アグリがノーベル・プライズを取ったものに非常に近いのですけれども、ちょっとだけ違います。両方ともテトラマーをつくりまします。ただ、1番のほうはもうちょっとルーズです。構造的にルーズ、4番のほうがピチッとあれしています。1番から4番に変化させて、脳で4番ばかり使っているのには理由があるのだろうという、この一つの理由はたぶんこれだろうということがCO₂です。そのときによく説明したのが、テトラマーなので、真ん中のポア (pore) を水が通ります。四つつくるのだから、真ん中にもう一つ穴が出来ます。ですから、その当時「ここをCO₂が通るんだ」と言っていたら「うるさい」とか言われていたのですけれども、今

は完璧にそうだと証明されています。

今、アクアポリン 1 の場合は、80%が真ん中のポアを CO_2 が通ります。あとの 20%はリークします。アクアポリン 4 の場合はまったくリークしません。すべてが、100%の CO_2 が真ん中を通ります。つまり、 CO_2 のメンブラン・パーミアビリティ (membrane permeability) は、実はアクアポリン 4 が脳ではやっています。それがコアなのです。面白いのは、いま言っているのは 4 対 1 の関係なのだから、これをダイナミカルに関係のあるところを見つけようと思っているのですけれども、何だかんだといって難しいです。シミュレーションをやっても「そんなの信じない」と言われますし、まあ、間を追いかけていますけれども。

もう一つはディストリビューションです。同じ細胞の中でズラツといるのだったらどうでもよいのですけれども、同じ細胞ではない。つまり、アストロサイトというと一緒になのですけれども、フット (foot) が別のやつから出来上がっているくせに、その部分に場所ディペンデンシーでアクアポリン 4 が存在します。つまり、つくっている細胞にディペンデンシーではなくて、つくっている構造にディペンデントなのです。ここがまた面白いのです。

ブレインのアクティベーションという話があります。ニューラル・フロー・カップリング (neural flow coupling) です。脳が使われると、その部分の血流量がわかるというのをニューラル・フロー・カップリングといいます。もともとはソコロフ (Sokoloff) がそれをフローでやってきたのが、すべて現在ファンクショナル画像と言われているものです。何を使っても同じですけれども、MR もそうですけれども、機能画像といわれるものの出発点です。彼はノーベル・プライズも取っていませんし、何も取っていないので、「彼に何かあげようよ」というのも皆に無視されていますけれども、とにかく、考え方としては素晴らしい考えです。何かから来たかとい

ますと、なぜか知らないのですけれども、脳というのは、使うと、そのフローが上がります。これは、素人が碁のプレーをやっているときの脳ですけれども、まあ、それはよいとして。

何を言いたいかといえますと、どうして起こるのかというのはまったくわかっていないのです。フローとニューロン・アクティビティはくっつくというのですけれども、プレーン・アクティベーションという……、皆さんは医者ですから同意していただけますけれども、だいたいわからないときは勝手なことを言います。アクティベーションというのは賦活ですね。「賦活というのは何だ?」と言われたら「賦活だ」。それでおしまいです。では、どうやるのかというのは、誰もわかっていないわけです。では、どうして一緒なのかと。

これが次にやった、1995年、日本に帰って、一番最初のシステムを 3 テスラーでつくったときのファンクションで、一番最初のスタディーです。どこまで細かくできるか。つまり、アクティベーションをどこまでこうやって見ていけるか。それは、理論的にあとで「ここがどういう機能を持っているか」と言うためには問題なのですけれども、どこまで細かくというのはできるのです。僕は、実は現在、最高で $6 \mu\text{m}$ まで届いていますので、できるのです。

結論から言います。マイクロのレベルまで落ちます。ということは、血管のコントロールではこれができないということです。血管のコントロールではなくて、ニューロンの群のコントロールでやっているのです。もしもそのところで、もう 1 個、ニューロンがフローのことを自分でコントロールするものをつくったとすると、二つの構造をつくらなければいけないのですが、そんなことはあり得ません。だとすると、ここに何かミッシングリングがあるのだろうかということですが。

一番考えやすいのはグリアです。一番考えやすいのはアクアポリン 4 です。「そんなのは証明

にならない」と言われるのですけれども、大体そうではないかなというのは、我々臨床医は頭の中でずっと思っていました。なぜかといいますと、エPILEPSY（epilepsia）とマイグレイン（migraine）です。エPILEPSY、マイグレインの患者さんはあまりにもたくさんいらっしゃるのですが、僕らはマイグレインの患者さんに「おまえらはエPILEPSYを持っているんだ」なんて絶対に言いません。ただ、機能的にはまったく同じものだというのには確信を持っています。

ですから、エPILEPSYの患者さんに使っている薬をまずマイグレインで使います。逆はやりません。なぜかといいますと、マイグレインの薬でエPILEPSYが止まらなかつたら、次の日、たぶん医者はクビです。ですから、逆はやらないのですけれども、ほとんど同じです。ですから、マイグレインで、今はトリプタンが出来上がったので別にやっていますけれども、もともと最初、頭痛が抑えられないときに何を使っていたかといいますと、全部、エPILEPSYのお薬です。

アクティビティーとして同じだということはおわっているのです。簡単に言ってしまうと、それはアクティベーション病なのではないかという発想です。何かがあって、両方にきちっと伝わるのがちょっと間違ってしまうと、抑えきれなくなったのが血管系に行くとマイグレインになるのだと。けれども、こちらのほうはわりと軽いことなので、脳はそんなに一生懸命抑えていない。うちの奥さんもマイグレインはありますけれども、ですから、ふつうにあります。けれども、ニューロンのほうは、そこはなるべく抑えているのですけれども、余計なスプレッドが行ってしまうとエPILEPSYになってしまう。そういう話なのではないかと思えます。

だとすれば、アクアポリン4というものとマイグレインの薬とは関係ないのではないかと、その通りなのです。これはそれぞれのチャンネルですけれども、トピラマート、ラモトリジ

ンの二つだけ見せていますけれども、99.9%のアンチエPILEPTIC・ドラッグ（antiepileptic drug）は、すべて素晴らしいアクアポリン4インヒビターです。ぴったりはまります。一つ違うのがバルプロエート（valproate）ですが、これが面白いのです。ですから、どこかで行くのかというのがまた面白いのですけれども、それは置いておいて。

それから、もう一つがトリプタン系です。マイグレインの中で、脳の中の何かを抑えてやろうと思ったものが、本当に出来上がったのがサイクロトリプタンです。ご存じのように、トリプタンはもともと血管系を抑えるとは言われているのですけれども、ご存じのように、臨床で使っていると、患者さんがおれたちに言うのは、頭痛は取れないけれども、マイグレインの最初のあの嫌な感じが取れると言います。

うちの奥さんはそれは慣れているので、それこそ、またこんなことを言ったという、「あんた、また私の話をしたでしょう」とまた怒られるので、ここで言ったことは黙っておいてください。医者横にいと慣れてきちゃうものだなと思って、本当に門前の小僧というのがあるものだと思うのは、彼女は、ですから、勝手に使いたくないというので、その嫌な感じだけをこれで取ります。そして、残りは全部タイレノール（Tylenol）みたいな痛み止めを飲みます。これがベストだと。

あんたさあ、おれたちが内緒で患者さんでやっていることを、同じことを自分で処方している。大したものだと思うのですけれども、本当なのです。トリプタンは、おそらくは、本当のもとの頭痛みたいなものは取らないのですね。そして、面白いことに、トリプタンも素晴らしいアクアポリン4のインヒビターです。ぴったりはまります。

これはアイデアですけれども、おそらく将来は教科書にアクティベーション病というものができて、何かグリア、それもアクアポリン4の

入った何かのメカニズムがあるわけです。それいつらが、血管系とネットワークを結び付けているわけですね。なぜあれだけの血管が来るかというのは、実は、皆ほとんどの方々が、オキシジェン（oxygen）とか、そういうエネルギーを運ぶためだとおっしゃいます。けれども、ソディウム・チャンネルが開いて、アクション・ポテンシャルが起こってソディウムが減るなんてことがあり得ないように、脳の中でオキシジェンが足りなくなるなんていうことはありません。

エグゾースション・セオリー（exhaustion theory）といって、エPILEプシーですっと同じものが動いていると、それいつらはエグゾースションして、もう一回アクティベーションをやってもだめなのだというのは、もう20世紀の初頭に完全に否定されています。ニューロンはどんなに続いていったってエグゾースションしません。何を言いたいかといいますと、要らないのですね。そんなことで、ちょっと使ったら、すぐにオキシジェンをサポートするようなことをやらなければいけないのだったら、脳は生き残れません。それが、ご存じのように、ものすごい勢いでオーバーフローします。何が必要かといいますと、わかると思いますけれども、熱の処理なのです。熱の処理のためにはフローがそれだけ必要なのです。ですから、オーバーフローするのです。

プロブレム・セッティングを覚えていらっしゃいますか。クエスチョンマークでエントロピーで、ここはできていません。ウォーター・モレキュール（water molecule）でストラクチャー。ストラクチャーとしてはコホネンのマップで構わない。どういう意味かといいますと、理論的には、コホネンのマップはワン・ダイメンション（one-dimension）の小脳をツー・ダイメンション（two-dimension）に広げたものです。つまり、一つひとつではなくてグルーピングでやる、そのコンビネーションが必要なのです。そこにカラムが必要だったのです。それを僕はセレベラー・チップ（cerebellar chip）と呼んでいます。

一つのポーテックス（vortex）のウェーブで、コホネンのようにいくつかのピラミダル・セル（pyramidal cell）が発火するというのを覚えさせるのです。簡単に言いますと、セレベラー・チップというのは1次元の空間ですけれども、それと同じクライミング・ファイバーを使っている。それがカラムでやっていて、そのためには、やるためには、コーテックスにグリアを中心としたシステムが必要なのだというのを説いています。つまり、グリアとニューロンと一緒に初めてコーテックスが動くという話です。

覚えていますよね、こう、つくっていく。こいつはいなくなります。簡単に言ってしまうと、最初にラジアル・グリアル・ファイバーがあって、そこにニューロンを持って行って、こうやって6階建てをつくり上げます。今はほとんどそうですけれども、そのあとに、今の高層ビルはここにエレベーターをつくりますけれども、なくなります。僕が行ったあとに生田先生にこういう話をしたら、もう、ものすごく残念がっていました。ひとこと、「もう少し早く聞いていれば、その写真を撮ったのに」とおっしゃっていました。

なぜかといいますと、消えることはわかっていて見ているのだけれども、どういうふうに最終的な結論になるかの写真を撮らなかつたそうです。「じゃあ、先生、やってくださいよ」と言ったら、テクニシャンを育てて、そういうのを1個1個やるのに16年かかるのだそうです。「もう無理だ。本当に惜しかった」と言われました。おれも本当に惜しかったと思いました。もうちょっと早く帰ってくれば。

けれども、これが消えることはわかっているのです。ですから、もしもまた、ここもセオリーですけれども、消えることがわかってくると、ここにヒート・パッセージ（heat passage）があるのですね。もともとヒートと同じように出来上がってきたので、ヒート・パッセージがあるはずです。そこにもし本当にドライエリアがあるとすると、そのヒート・パッセージはドライ

エリアのフローが出すのです。そうやってちょっともう一回計算するのですけれども、そこにこういうタービュランス (turbulence) をつくるとどういうことになるかといいますと、エントロピー・ボータックス・ウェーブ (entropy-vortex wave) が出来上がってきます。まあ、このへんはやめますけれども。

つまり、一つにはニューラルネットでエレクトロカルにちゃんと覚えていくことと、ものすごい gros に「このへんがいま使われているよ」「おれたちはこのカラムをいま使っているから、そこでラーニングが起こりなよ」というヒート・パッセージの信号をグリアルシステムがやっていると言っています。そこに、水が何かをやっているというのではなくて、水のコントロールが必要だということです。つまり、ドライにしないではいけません。

マインドというのは、インフォメーションがセルフ・オーガナイズして固まったものだと言っています。それは基本的にはコホネンのネットで構わないのですけれども、バーチャル・スフィア (virtual sphere) として、リスペクトして、ヒート・フローが行っているのだと。ということは、最終的には、プレーンというのはエントロピー・フィールドであって、それをやるためには、まず最初にベース・ステートを決めなくてはいけません。つまり、だいたいガウシアンになるとしても、どこにいるかを決定しないかぎり、なにがどうなるかは構わないのだけれども、ここにいるか、ここにいるかが決定しなければ、インフォメーションはプロセスできない。だとすれば、ある種のミーン (mean) みたいなものがわからなければいけない。

ご存じのように、同じようなことをやるのが、現在、ストキャスティック・レゾナンス (stochastic resonance) という考え方です。確率共鳴といいます。もともとはゼブラフィッシュから生まれてきたものですが、インフォメーションを獲得するためには、ある種のノイズを入れなく

てはいけないということです。ある種のノイズを入れることによって、それも完全にその部分によって、どの部分のノイズのレンジが必要かというのが決まっています。それを確率共振、ストキャスティック・レゾナンスと言いますが、工学系で皆いろいろなことに使っています。

ゼブラフィッシュからスタートして、人間の脳がそれを使っていることがわかっています。つまり、ノイズがないとインフォメーションが入ってこない。つまり、まず脳にとって一番最初に何をつくらなければいけないかといいますと、アイソトピック・ノイズ (isotopic noise) です。そのアイソトピック・ノイズというのをつくるのに、工学系の方がいらっしゃたらわかると思いますけれども、僕らが一番最初に工学系で習うことがサーマルノイズ (thermal noise) です。インターナル・サーマルノイズ (internal thermal noise) 。ですから、「エントロピーが最も高いノイズをつくれ」といったら、サーマルノイズが一番便利なのです。

それで、これも本当は動くのですけれども、いま動かないので、ちょっと後のファイルに見せませう。砂の嵐ですね。あとで動かします。

テレビが切れた状態は、実はエントロピーがものすごく低い状態なのです。人間で言えば、くたばっているわけですね。コーマとか。けれども、テレビはついている。でも、インフォメーションが入ってきていない。プロセッシングはいつだってできるので、アンテナがつながっていないから中に何も映らない。これが、脳が生きていて、かつまた情報プロセスしていない最初の段階です。つまり、オン・オフでオフではないのです。その中間の段階が、脳が普通にやっている段階です。

これをつくり上げることを医学的にコンシャスネスといいます。つまり、情報が入ってきてしまうとそこに画像が出来るのですけれども、そうではなくて、こういうエントロピーが最も高い状態、ランダムにそれぞれがノイズを出して

いる状態をつくらなければいけないのです。それをつくっているのが、実は、先ほど申しましたように、熱に等価の人間の熱のアイソトピック・ノイズだということをお話しております。

つまり、ライナス・ポーリングが、麻酔をかけることで人間の意識を下げる。つまり、インフォメーションが扱えなくなるという状態をつくり上げるものが何であるかといったときに、水だと言いました。それが、水のダイナミクスなのです。つまり、水といっても、水蒸気や氷やたくさんありますけれども、そのダイナミクスが変わっていく。では、そのダイナミクスがどう変わるかといいますと、乾いた空間がないとできない。その乾いた空間の、エキストラセルラー・スペースのコーテックス上の空間がダイナミクスを変えるのです。つまり、麻酔薬というのはニューロンに直接働くのではなくて、そちら側のものに働いている。つまり、先ほど見させたようなものがなくなっていくという話です。

ものすごい駆け足でありましたので、「何を言っているんだ?」と思われるかもしれませんが、そういう話です。まあ、こんなのを書きましたけれども、それで、ちょっと飛行機の中で一つあれするのを忘れましたので、たぶん札幌でやったときはちゃんとやったと思いますので、昔のやつでちゃんとその画像だけは、どう動くかということだけをお見せします。札幌のときは政治の話をしていたので、これは政治の話で使えますけれども（笑）すみません。たぶんここにあると思うので、一応、政治だけではなくて他の話もしていたので、たぶんここに入っていると思います。もしかすると政治の話しかなかったかもしれませんが（笑）ありますね。これはちゃんと動いてくれると思いますが、あっ、動いてくれないですね。ごめんなさいね。困っちゃいましたね。貼り替えないとできないですね。しょうがないから、もう、もとのやつを見せませう。これは動いてくれるでしょう。

こういうふうには、これがゼノンが入ったほう、

片側、右が。ただ、わかりにくいので、そこからゼノンの粒子を除いてしまいますと、こういうふうになります。ちょっと見にくいかもしれませんが、同じ粒子の数で、水分子でやっているのに縮まったように見えますけれども、これが永遠に続いていると思えば同じことだとわかるとおもいます。こういうふうにはダイナミクスが変わるのです。これがライナス・ポーリングが言ったことです。片側が変わる。

それから、最後に、それはお見せしなくても皆さんご存じでしょうけれども、ビデオとしてお見せしますと、これが砂の嵐ですね。こういう状態です。要するに、ニューロンのコーテックスがいろいろなところでランダムに発火している。この状態をまずつくってやらなければいけない。皆が同じようにおさまってきてしまったり、あがってしまったりしてしまうと、意識がなくなってしまいます。それがおそらくは基本的に「意識」と言われているものだろうと僕は思っています。

どうも何かちょっと途中でガタガタしてしまって、申し訳ありませんでした。「このやろう」と思われる方もいっぱいいらっしゃるかもしれませんが、こんなことをやってきたということをお見せして話をやめたいと思います。どうもご清聴ありがとうございました（拍手）

重見

どうもありがとうございました。もう、すぐにサンダーバードに乗られるということですが、皆さん、一つ、二つ……。

諏訪

私、スワといいます。先生、ちょっと訂正が必要です。ポーリングの理論は決して無視していません。

中田

ああ、すみません（笑）

諏訪

というのは、まず、私、個人的なことを言いますと、私は1961年に医学部を出ているのです。

それで、1年インターンをやって、1962年に麻酔を始めているのですけれども、1962年にポーリングの論文を、私、どうしたか知りませんが、セキ（関集三）さんという人が翻訳して、今はなくなった『自然』という雑誌に載せているのです。

中田

翻訳を出されているのですか。

諏訪

はい。私はそれを読んで、それからポーリングを読んでいます。

中田

ああ、そうですね。

諏訪

それが1962年ですね。しかも、これは私個人のことですけれども、今度は1963年の麻酔学会、私が外国へ行く直前ですけれども、そのときに、そのセキさんが今度はポーリングの説を日本麻酔学会でちゃんと紹介しています。それから、さらに、私の記憶ですが、私がボストンにいて、1965年にひと月だけニューヘブンにいたのですが、その時にポーリングがニューヨークへ来て、ニューヨーク麻酔学会であの話をしたのです。

中田

ああ、そうですね。

諏訪

私は、その時にポーリングに握手をしてもらったのですけれども……（笑）数少ないノーベル・プライズ・ウィナーに握手をもらったその1人なのですからね。

その時に、私の記憶では、ニューヘブンの教室のナンバー2であったウィレンキンというのがいたのですけれども、そいつが盛んにブレン・ステムに電極を当てて、インピーダンスを測ろうとしていました。要するに、ポーリングのあれを証明しようとして、あまりうまくいかなかったけれども、かすかに減ったとか増えたとか、何か言っていたです。ですから、外国で

もやはりそういうことは気にはしていたのです。中田

気にはして。ああ、そうですね。わかりました。ありがとうございます。先生、その訳された文章というのはどこにあるのでしょうか。

諏訪

『自然』は、私の記憶は間違いないと思うのですけれども、1962年です。私が1962年にインターンを終わって医者になって、間もなくのことでした。

中田

実は、ちょっと関係ない話なのですが、ピーター・アグリがおれんと遊びに来たのですね。だいたいうちに二回きてるんですけど、あまり大きい声で言わないのはあれです。話をしないで酒だけ飲んで帰っちゃった。（笑）皆に怒られて。うちに来たときに、そういう会話になった。あいつは全くこれには興味がなかった。水分子をやっていたくせに。ところが、ピーターにコホネンの名前出したら、ああ、うちのワイフと親友だったって言うんです。あの論文の別刷り持っている、どこかにあったなって、「くれ」と言ったのですけれども、まだくれないのです。ですから、そういう意味で、先生の、僕さがします。絶対、僕にとって神様みたいな人ですから。

諏訪

翻訳したの。雑誌『自然』は先生もよくご存じの。

中田

はい。でも、1962年ですから、どこかにあるのですね。

諏訪

ありますよ、それは。

中田

ありがとうございます。そうですね。訳されていたのですね。

諏訪

訳だったか紹介だったか、けれども、長い論文でした。

中田

ああ、そうですか。

諏訪

はい。

瀬戸

たぶん、スワ先生がおっしゃっているセキ先生というのは関集三先生で、ライナス・ポーリングの『General chemistry』という本を翻訳された方だったと思います（笑）

先生のお話の中で、僕が初めて聞くことが多くて、頭の中が整理できていないのですけれども、自分も、「どうして麻酔がかかるのかな」というのをずっと考えながら、わからない原因とか、そういうところにつまずいたりしているのですけれども。先生のお話の中で、中枢神経の階層性の中で「意識がなくなる」という「意識」という定義、それが、物質レベルの定義、それから、神経回路、あるいはそういう神経のデバイスレベルの定義、それから、デバイスをつくるコンポーネント、グリアとかそういうレベルの定義、それから、モレキュールのレベルのアクアポリン4が関与するその関与の仕方と、こう、たどっていかなければいけないのですけれども、なんせ階層がコンシャスネスからアクアポリン4まで行くと、どうつながっているのかのフォローがなかなか出来にくくて苦しいのですけれども。

中田

すみません。本当に人生を語っているのです。ですから、1個1個の話をするのが大変なのです。例えば、大学で「おまえのことは信じてやる」と言ってくれば、たぶん1年間のコースがやれるのですけれども、大抵の場合は「あいつはおかしい」と言われていますので。僕の弟子たちが「あいつはおかしい」と言っていましたから（笑）

それ、本当の話ですよ。ですから、まあ、余計なことを言うのはやめようと思っているのですけれども、先生がおっしゃっているところを結び

付けるのは第一レイヤーです。いま実はそれを追いかけていますけれども、もしも本当にドライエリアがあるとすると、ご存じのように、ピラミダル・セルというのは、なぜか必ずすべてメーンのレセプターを一番最初に置いてあるのですね、どこのレイヤーに下りていっても。そして、その上のところにずっとアクアポリン系のものがあって、もしそこがドライだとすると、シナプスとしてやるのが水でできると言っているのです。それが、ランダムフローだとランダムに起こりますけれども、そうではないと発火してしまうとか、そういう状態が起こってくるのだと言っているのです。

今、実は、それを証明するためにいくつかやっております、まだ「こうだよ」ということはないのですけれども。まず、一つめにスライスでやるのですけれども、スライスだとフローがないから困ってしまうのですけれども、スライスで、実は、これはうちの若いやつがやって、「こんなペーパーは誰が受け取るんだろうな」と思いながら考えて、どこに出そうかも迷って、かれこれ1年半なのですけれども。

実は、スライスでレイヤー・ホール(layer hole)のところのシミュレーションをすると、スプレッドします。スプレッドするところのニューロンを、シトクロム(cytochrome)系のもので追いかけるのと、もう一つはセルのエキスパンション(expansion)の光の反射で追いかけるのです。セルのエキスパンションというのは、現在、それは普通のもので、フローが入ってきたものを入れ替えだろと言われていています。どういう意味かといいますと、ファンクションMRIで見ているのと同じようなタイムコース(time course)をとるのです。ただ、スライスでやるので、フローがないので、セルがエキスパンションするのです。

面白いのは、アクアポリン4のノックアウトマウスでまったく同じことをやりますと、ニューロンのスプレッドがなくなっていくのです。そ

れと同時に、フローのエキスパンションもなくなっていく。つまり、何を言いたいかといいますと、ロックアウトをしたのは水ですよね。それで、ビヘイビア (behavior) も何も変わらないのですけれども、ニューロナル・アクティビティーが変わるのです、一つめに。

もう一つ、これはずっとやっていて、もうこの中でできる方がいっちゃったら本当に教えてほしいのですけれども、もしアクアポリン4がもっとアクティブなものをやっているのだとすれば、そのベースになった理由というのは、アグリグループの中の1人が教えてくれたのですけれども、アクアポリン4の中にはものすごく速いサブタイプがあるのだそうです。ソディウム・チャンネルと同じくらい速いやつがいる。

ですから、そこがあいつらのグループと僕と一緒に仕事を始めた最初の理由なのですけれども、「そのチャンネルを開くのがいったい何だと思うか」というのをおれに聞きにきたことで友達になったのです。僕は「それはたぶんCO₂が水分子そのものが開くのだろう」と言っていたのです。そのところはよくわからないのですけれども、一番最初にやりたかったのは、もし機能があるとすると、単に水を引いているだけだったら、ディストリビューションはランダムで構わないわけです。つまり、ただ水を引くのですから。ところが、もし機能があるとすると、そういうファンクション機能があって水が開くのだとすると、カラムに沿って六角形にアクアポリンが並んでいなければいけないのです。

実はこれを追いかけているのですけれども、これはもう8年くらいやって、もうちょっと、今、パブリケーションできないような感じで「ほら見る」というところまで届いています。どうも六角形に並んでいそうなのですね。最終的には、グリアがつくっている3次元空間を見せようと思っているのですけれども、これがまたその生田先生に「おまえはばかか」と言われるぐらいに難しいらしくて、おれはど素人ですからうま

くできない。

結論から言いますと、その表面にコーテックスと、ご存じのように、小脳まではコーテックスと表が入れ替わっていますよね。それが大脳になったときに入れ替えるということは、一番表面のコーテックスが、自分がラーニングをしていくときに最も大事だということです。その一番大事なところに、すべてのピラミダル・セル、僕らが言っているその? パーキンジセルと同じやつが手を出してある。そこにレセプター結合はほとんどないのです。そのレセプター結合を水分子がやっているのだらうと思うのです。つまり、それを理解していただくと、先ほど見せたターミネートが起こることによって、カラムの中でそれぞれがファイヤーするファイヤーの率が変わります。何を言っているのかわからないですか(笑)

そういう話をしていたら、10年くらい前にフィジオロジーの方が、一緒に酒を飲んでいるときに「おまえに聞いて一つだけ疑問が解けたから、ちょっと教えてやるよ」と言うので、「何だ?」と言ったら、その方はネコでずっとフィジオロジーの実験をやっていたのだそうです。「人には言えないのだけれども、一つだけ変な現象が起こるんだ」と。実験が終わって殺すのだそうです。殺した瞬間に「ああ、こいつは死んだ」というのがわかるのだと。

つまり、わかりますよね。医者ですから、本当にそうなのですから、生きているのと死んでいるのはわかりますよね。どこが違うのかと言われると困るのですけれども、「ちょっと目の輝きが違う」みたいなことを言うと「ばかか」と言われるのですけれども、本当にそんな感じですよ。ちょっと違うのです。わかる。それが、そういう状態に入る前に、すべてのニューロンが1回ずつ発火するのだそうです。それで「ああ、なるほど、水が入ってくるのか、コーテックスに」と。

そうすると、1回だけ水がダラダラ。それが

過ぎてしまうと、もう絶対に戻らないのだそうです。この瞬間に「ああ、このネコは死んだ」というのがわかるのだそうです。「おれは、これはずっとないしょだったのだけれども、ずっと疑問に思っていて、おまえに言われて、おそらくそれが合っているだろうと思う」と言われました、先輩ですけれども。ですから、そういうような発火の関係だと思います。

瀬戸

ありがとうございました。あともう一つ、ポーリングが話題になっていますけれども、1961年に同じようにスタンリー・ミラー (Stanley Miller) という人が、プロナウンスに水が……書いています。ポーリングのモデルと違うのは、ポーリングはダイナミクスはちょっと論文では言っていないと思うのですが、わりとスタティックなイメージだと思います。スタンリー・ミラーもスタティックなイメージですけれども。

ポーリングのほうはガス・クラスレート (gas clathrate) のその五角形のモデルです。スタンレー・ミラーのほうは六角形の氷の中に入るというモデルで、今のスタティックなイメージからするとスタンリー・ミラーのほう合っているけれども、両者とも、やはりそういう水と水の水和ということが、麻酔薬の結合のドライビングフォースのほうにかかわるといふか……。

そういうことを指摘したそういう時代の流れなので、ミラー先生が言われたのも時代の限界がありましたし、ポーリング先生の言われたことも時代の限界があつて、その中で、フィジカルなピクチャーとして今も残っている、あるいは、そういうイメージとして正しい道筋を示している、そういうものが歴史的に残っていて、皆、あの説は否定された。イエスかノーかと言われたら、イエスでもありノーでもあり、今でも生きているしということもあって、そういうのをくみ取りながらこういう学問は進むのかなと思ったりしています。

中田

そうだと思います。先生もお医者さんなので、お医者さんどうしなら、実はそれはどうでもよいことなのですよ。変な表現ですけども、患者さんに麻酔をかけている折には、他のことが、もっと重要なことがたくさんありますから、それがどうやって働いているかよりも、もっと大切なことがたくさんあるのですよね。もちろん、その基本機能を考えなくてはいけないというのはわかるのです。

僕は、実は、ライナス・ポーリングの議論していたこういう麻酔医学の話というのは、実は脳科学にとってもものすごいことなのです。このままもしも証明ができたとする、僕は、ライナス・ポーリングはおそらく世界で、1人で、単独でノーベル・プライズを三つ取った人間ではないかと思うのです。僕は、一応、脳科学の人間ですけれども、おそらく脳科学という分野で、この彼が示したこと以上に良いものは存在しないと思っています。ですから、医学としてはまた別問題のことなのですけれども、先生方がそう言ってくださると大変うれしいのですけれども、脳科学に与えた影響は僕はすごいと思うのです。

瀬戸

どうもありがとうございました。

重見

はい、ありがとうございます。

瀬戸

お話を伺って本当にハッピーな気持ちになりました。

中田

うれしいですね。ライナス・ポーリングのことをお好きな方と話ができて(笑)

瀬戸

いえ、僕もいつも孤立していますから、言っても誰も、「それはもう昔の話なんだよ」と言われて、「違う、違う、違う」と言い回っているほうなので。

中田

白川（白川静）先生の大ファンなのですね。よくそれは白川先生の話を使わせてもらうのですが、その時もよく言うのですけれども、白川先生、大嫌いな人もいます。そのかわり、最初に「おれは白川崇拝者だから、おまえとは違う」といったようなひとことから話します。ライナス・ポーリングの崇拝者です。

瀬戸

ありがとうございました。

重見

はい、ありがとうございました（拍手）では、これで。ちょっと時間が延びましたけれども、終わりたいと思います。先生、本当にお忙しいところをありがとうございました。皆さん、もう一度拍手をお願いします。

特別講演 3：医用波形 MFER の標準化

平井正明，田中義文*，重見研司†

司会

続きまして，特別講演 3 に移りたいと思います。テーマは「医用波形 MFER(Medical wave-form format encoding rules) の標準化」，演者は平井正明様です。座長は京都府立医科大学大学院医学研究科麻酔科学教室教授であられる田中義文先生です。よろしくお願いします。

田中

先ほどの講演は，何かポーリング (Pauling) の話で，ちょっと形而上学的な，哲学的なところまで話題が発展したのですが，今度は非常に具体的であって，しかも我々一般利用者は業者のペールに包まれて，その領域にまで飛び込むことができない。また，業者間のそれぞれの力関係によって共通化ができない状況，例えば，電子カルテについても共通のプロトコルができないために，我々は莫大な費用をその電子カルテに費さなくてはならない。

そういう現状ですから，HL7 とか，その他の電子カルテプロトコルについて，業者としても，また個人的にも日本で一番発言力の強い日本光電の平井氏をお招きいたしました。もちろん平井さんは我々テクノロジー学会の当初からの会員でもございますので，べつに平井さんにお礼をすることもないだろうと思っているのですけれども……。(笑)

ここでちょっと，業者の立場と個人的な立場，その二つを踏まえて，世界的情勢にどのようにして立ち向かっていくかという，その辺りを 30 分程度お話ししていただければありがたいと思っています。平井さんのことはもう皆さんご存じですので，ご略歴その他は省略させてい

ただきます。平井さん，どうぞよろしくお願ひします。

平井

私に時間を割くよりは，中田先生の話をお聞きしたほうがいいなと思っている方はたくさんいらっしゃると思うのですけれども，せっかいですから，時間の許す方はぜひ一緒に考えていただけたらと思います。

医用波形のスタンダード

実は，私は 10 年ほど前から，どちらかという現場から離れて，「今までこういう業界にお世話になってきたのだから，もっと業界に恩返しのできるような仕事をしなさい」ということで，かなりの部分を標準化という作業に取り組んでまいりました。その中の一つでありますこの医用波形，心電図であるとか，脳波であるとか，血圧であるとか，そういったものの標準化というものについて，取り巻きのいろいろな問題点とか意味についてお話ししていきたいと思います。

いま田中先生からお話がありましたように，昨今，やはり電子カルテとか，EHR，PHR，EMR というような名前では呼ばれるような医用情報の電子化というのは，かなり進んでまいりました。先生方がよくお書きになる専門用語についても，カルテに代表されるような文字列なので，これはいま田中先生からお話がありましたような HL7 であるとか，XML とかで標準化が進んでいます。

今日は，岩瀬先生もお話しされましたように，医用画像ですね。医用画像というのは DICOM

日本光電工業

*京都府立医科大学大学院医学研究科麻酔科学教室

†福井大学大学院医学研究科医学部麻酔蘇生学教室

があったり、皆さん、写真を先ほどから撮っていらしゃいますけれども、そういった JPEG とか、そういった工業標準があります。ところが、いま言いましたように、心電図とか、脳波とか、血圧とか、そういうものについては、おそらくまだ各社独自のフォーマット、あるいはそれらは公開されていないくて、場合によっては「CSV で出してくれたら研究に使えるのに」という、そんな状況であるのではないかなと思います。

では、ちょっと波形について、今どういう状況があるかというのをお話ししたいと思います。HL7 というのは Health level Seven というのですが、これでも医用波形を描くことは可能です。それから、DICOM、これは画像の標準なのですが、この中に wave form というのがありまして、一応、描けなくはない。それから、SCP-ECG というのは 1993 年にヨーロッパの標準化団体がつくった規格なのですが、もともと 12 誘導心電図を自動診断するために開発されたのですが、その自動診断の性能比較をしようと。当時はコンピューターがまだ発達していなかった時期なので、「フロッピーに、じゃあ、何枚ぐらい入れればいいんだ?」という、そんな感じでつくられた規格で SCP-ECG というのがあります。

それから、脳波をやられた方はよくおわかりだと思えるのですが、EDF, European Data Format という脳波の研究者部分ではよく使われていた規格がありまして、その改訂版がいくつかあります。それから、IEEE の 11073, 旧の MIB と言っている規格ですけれども、これも描けなくはない。もう二十数年たっているのですが、いまだに普及していない。そういう規格もなくはありません。

ASTM というのは American Society for Testing and Materials といいまして、もう 100 年以上

の古い標準化団体なのですが、そこ E1467 といって、脳波を記述するスタンダードがあります。だいたいこれらがメインの規格かなと思われれます。

それ以外に、研究をされる方はよくご存じかもしれませんが、MIT のグループがやっている Physiobank というデータベースがあるので、そこでも、そこでやっている規格があります。それから、ヨーロッパの研究者グループが BioSig と言っているツールがあるので、そこで使っている GDF というものもあります。それから、ヨーロッパの心電図のデータベースに使っている CSE なんかがあります。国内では、睡眠脳波のグループがやっている PSG というものもあります。ところが、これらを先ほどの波形に使うとなると、なかなかうまくいかない、しっくりいかないというので、何とかならないかなという感じで当初は始めました。

```
MSH|^#&|SVL|SV|1990032401215|ORU^W01|...<br>
PID|1||4567890||Doe^John^Q^Jr^M|...<br>
OBX|1|5678^SV|1234^SVL|5^three-channel waveform recording^99SVL|...<br>
OBX|1|CD|5&CHN^99SVL|1|1^ONE^0.58mv^200^2048&2047|...<br>
OBX|2|TS|5&TIM^99SVL|1|19900324081237.525|...<br>
OBX|3|NA|5&WAV^99SVL|1|0^1^2^3^4^5^6^7^8^7^6^5^4^3^2^1^0^1^2^3^4^5^6^7^8^9|...<br>
OBX|4|CE|5&ANO^99SVL|1|^Channel passing through maxima|19900324081237.565|...<br>
OBX|5|CD|5&CHN^99SVL|2|2^TWO^0.58mv^200^2048&2047|...<br>
OBX|6|TS|5&TIM^99SVL|2|19900324081237.525|...<br>
OBX|7|NA|5&WAV^99SVL|2|0^1^2^3^4^5^6^7^8^7^6^5^4^3^2^1^0^1^2^3^4^5^6^7^8^9|...<br>
OBX|8|CD|5&CHN^99SVL|3|3^THREE^0.58mv^200^2048&2047|...<br>
OBX|9|TS|5&TIM^99SVL|3|19900324081237.525|...<br>
OBX|10|NA|5&WAV^99SVL|3|0^1^2^3^4^5^6^7^8^7^6^5^4^3^2^1^0^1^2^3^4^5^6^7^8^9|...<br>
OBX|11|CE|5&ANO^99SVL|3|^Channel passing through zero|19900324081237.605|...<br>
```

図 4 HL7 メッセージ交換 システム A B

ちょっと中身を皆さんに少しご紹介したいと思います。図 4 は HL7 のバージョン 2 と言っているのですが、それで描かれたものです。内容はメッセージ交換といいまして、A というシステムがあれば、B というシステムにデータを移動するために使うというのが主目的だと思います。こういうテキスト列ですらっと書いているんですね。この行頭に示す MSH というのはメッセージヘッダーです。こういうメッセージを使ってやりとりをします。波形の部分は OBX

以下に書かれています。こんなかたちで書かれているのが、ずらっと 100k とか 200k バイトとが連なっている、そういうフォーマットです。やはり「ちょっと使いにくいな」という感じは少なくともはないと思います。

そのあと、FDA というアメリカの規制機関、我々がアメリカで商売をするには FDA の承認を得なくては行けないのですが、FDA は医療機械だけではなくて、薬がかなり主になっているのですが、ICH という 3 極 6 団体、日本だと厚生労働省、製薬協という、業と官のグループが試験のハーモナイゼーションをやっている活動があるのですが、この中に E 14 というのがありまして、ご承知の先生方が多いと思うのですが、「心電図の QT を測定しよう」と、そういう話になりました (図 5)。

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

THE CLINICAL EVALUATION OF QT/QTc INTERVAL PROLONGATION AND PROARRHYTHMIC POTENTIAL FOR NON-ANTIARRHYTHMIC DRUGS

E14

図 5 HL7 FDA/XML

ところが、この QT というのが.....。試験をするのですが、5 msec 延びるとか、10msec 延びたら異常になるとかという、非常に、そんな、実際に臨床の先生方が聞いたらびっくりするようなクリテリアだと思ってしまうのですが、FDA はそれを承知で、「実はそうなのだけでも、その時に同時に波形も付けなさい」という、そういう指示がありまして、私もこの開発に携わりました。それがこのバージョン 3 というものです。実態は図 7 に示す、こういうものです。これは XML で記述されています。こういう書式で、ここに数値がずらっと並んでいるという、そういうふうな規格です。

```
<component>
  <sequence classCode="OBS">
    <code code="MDC_ECG_LEAD_I" codeSystem="MDC"/>
    <value xsi:type="GLIST_TS">
      <head value="20030326083507.000"/>
      <increment value="0.002000" unit="s"/>
    </value>
  </sequence>
</component>
<component>
  <sequence classCode="OBS">
    <code code="MDC_ECG_LEAD_II" codeSystem="MDC"/>
    <value xsi:type="GLIST_TS">
      <head value="0" unit="uV"/>
      <scale value="2.500000" unit="uV"/>
    </value>
  </sequence>
</component>
```

-10-10-10-10-10-9-8-8-9-9-9-10-11-12-14-15-15-14-13-11-11-11-10-11-10-9-8-8-7-7-8-6-5-6-8-6-5-4-2-10 10 3 5 6 3 0 -2 0 2 3 3 6 6 3 1-3-4-8-11-14-15-16-16-15-14-16-14-17-15-15-15-14-14-14-12-12-12-12-12-14-14-16-16-17-17-16-14-17-17-16-15-17-17-18-17-16-16-16-16-17-19-22-19-8 11 37 63 90 122 148 166 185 210 238 257 257 232 193 163 126 78 28-17-51-68-63-51-45-46-56-69-85-96-101-107-111-107-102-100-99-98-100-99-95-97-92-76-71-67-67-95-92-59-55-49-42-38-31-23-18-14-11-7-5-4-4-5-7-7-7-7-4-3-2-1-1-2-2-0 1 3 4 5 6 4 4 4 7 9 10 8 9 10 11 11 10 11 12 13 11 11 11 12 15 16 17 19 17 20 24 27 27 29 33 36 37 41 43 45 49 54 55 57 59 63 67 68 71 ...

図 7 HL7 FDA/XML

それから、これもやはり使いにくい感じがしますが。ビューアーはこういうのがあります。これを臨床に使えといっても、ちょっと悲鳴が上がります (図 8)。



図 8 HL7 FDA/XML ビューアー

それから、DICOM というのはこういうかたちでして、バイナリーで書かれているものです。CT 画像であるとか、MRI とか、超音波画像であるとか、そういうのを描くような規格なのですけれども、この中に wave form がありまして、やはりこれでも描けなくはない (図 9)。

TAG	VR	SIZE	NAME	DATA
(0001,0000) UC	4	Group Name	0002	164
(0002,0001) OB	2	File Meta Information Version		[Binary data]
(0002,0002) UI	28	Media Storage SOP Class UID		1.2.840.10008.5.1.4.1.1.9.1
(0002,0003) UI	46	Media Storage SOP Instance UID		1.3.12.1.107.5.13.1.0245.1998072209
(0002,0010) UI	20	Transfer Syntax UID		1.2.840.10008.1.2.1.1.9.1
(0002,0012) UI	24	Implementation Class UID		1.3.12.1.107.5.13.1.123
(0002,0014) UI	24	Implementation UID		1.2.840.10008.1.4.1.1.1.9.1
(0008,0018) UI	46	SOP Instance UID		1.3.12.1.107.5.13.1.0245.1998072209
(0008,0020) DA	8	Study Date		19980722
(0008,0025) DA	8	Curve Date		19980722
(0008,0030) TM	8	Study Time		090100
(0008,0035) TM	10	Curve Time		09025.000
(0008,0040) CS	2	Modality		SP
(0008,0070) LO	24	Manufacturer		Siemens Medical Systems
(0008,0080) LO	32	Installation Name		Leiden University Medical Center
(0008,010a) SQ	-1	(Unknown)		[Sequence]
(FFFA,0004)				
(0008,0105) CS	4	Mapping Resource		ISM
(0008,0106) DT	8	Content Group Version		19971128
(FFFA,0004)				
(FFFA,0004)				
(0008,0109) LO	8	Manufacturer's Model Name		Catcouch
(0013,0010) PN	20	Patient's Name		Debarde-Dwijnamburg
(0013,0020) LO	8	Patient ID		964704
(0013,0030) DA	8	Patient's Birth Date		19300903
(0013,0040) CS	2	Patient's Sex		M
(0020,0004) UI	50	Study Instance UID		1.3.46.1.70589.7.1.10.801104082.19980722
(0020,0006) UI	44	Series Instance UID		1.3.12.1.107.5.13.1.0245.1998072209

図 9 DICOM wave form

それで、これで描くとどういうふうになるか

といいますと、これは DICOM ビューアなのですけれども、こういったモニターの波形を描くことも一応用意されています。けれども、心電図、脳波を含めて、「これで描くのはつらいなあ」という、そんな感じがします (図 10)。

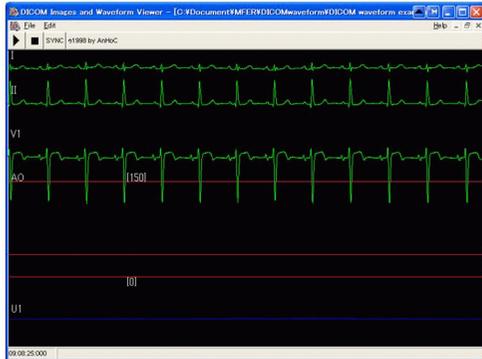


図 10 DICOM wave form ビューア

実は、MFER を開発するとき、一番一緒にやっていただいたのが日本循環器学会と心電学会なのです。一緒に心電図を描くための標準を決めようということで協力していただきました。そういった意味で、12 誘導が今日はお話が多いと思うのですけれども、12 誘導心電図なのですが、SCP-ECG という規格があります。まもなくこれも ISO になることになっているのですが、実際はこういうバイナリーのフォーマットです (図 11)。

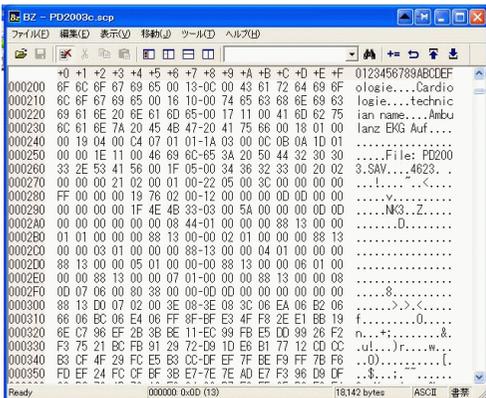


図 11 SCP-ECG wave form

非常に特殊な圧縮をかけたかたりしています。そ

して、やはりビューアは用意されています、図 12 のように表示されます。

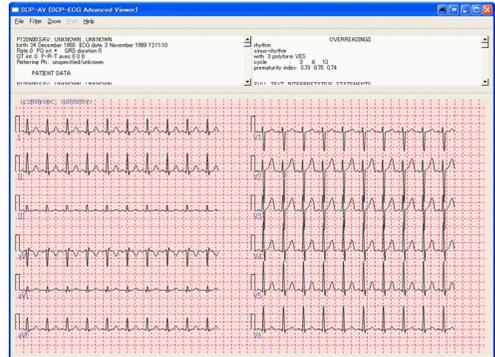


図 12 SCP-ECG wave form ビューア

ISO/TS ドラフト承認への道

いまお話ししましたように、それぞれの方式で医用波形は描けるのですが、一般に使われる標準形式というものはないので、「これじゃまずいよね。何とかならないかな」というので始めたのが MFER の開発の動機です。

まず、すべての医用波形を描きたい。心電図、脳波だけでなく、血圧波形、呼吸波形、それ以外にもいろいろありますが、そういうのが全部描けるような規格にしたいと思いました。

ところで、HL7、DICOM なんていうのは、すでに普及している規格ですし、場合によっては、データベースなど、いろいろなソフトウェアなどが現存しています。そういうものも含めて一緒に使えるようなかたちにしたい。また、どちらかというと、デジカメの JPEG みたいなかたちで気軽に使いたい。たぶん JPEG でカメラをいじっている方が大勢おられますが、誰も JPEG のフォーマットを理解していないと思うのです。けれども、実際に簡単に使えている。そういった感じで医用波形が使えないか。

それから、波形なのですけれども、通常は非常にそれなりの専門知識が要ります。心電図は

心電図の知識が要りますし、脳波は脳波の知識がないとなかなか処理はできないのですが、通常の利用ではそんなに考えなくても使えるような規格にならないか。それから、今朝からお話がありましたように、臨床はもとより、研究にまで幅広く使えるような規格にしたい。つまり、例えば DICOM でしたら、こういう保存タイプのオブジェクトには使えるのですが、テレメトリーとか、ホルターであるとか、ストリームタイプの記述ができない。そんなのだけではなくて、いろいろなかたちで使えるような規格が欲しい。

それから、今朝の話にもありましたけれども、機微情報ですね。プライバシー情報であるとか、そういった情報が書いているとなかなか研究に使いにくいので、これがかなり分離できるようなかたちで記述できるような規格にしたい。そういうかたちで開発を始めました。これができるればこの三つの要素が満たされるので、電子カルテなんかにもうまく使えるだろうと、そういう意図です (図 14)。

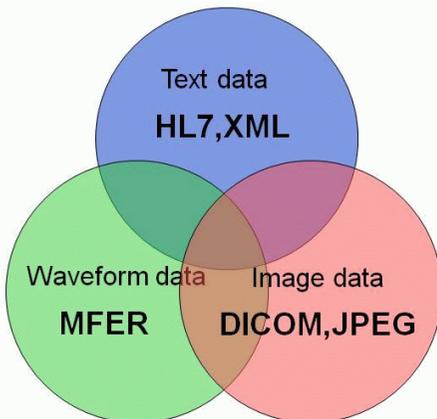


図 14 医療情報の三要素

それで、開発をするのにあたっては、こういう方針を持って挑んでいきました。まず、単純で理解しやすいこと。理解するために厚い仕様

書を何回も何回も読んで理解しなければいけないと、やはり敷居が高い。それから、低コストと言っているのは、「テストしたり実装したりするのにコストがかかるようだ」と、やはり問題だよな」というので、できるだけコストをかけないでできるようにしよう。もちろん、すべての波形が記述できることとか、それから、もうすでにあるいろいろな規格類とちゃんとハーモナイゼーションできて使えるような規格にしたい。

ところが、実際に規格は作ったけれども使われない、そんな規格がいっぱいあるのです。そんなために時間を割いてやるのは嫌だから、ぜひ使えるようなかたちにしようというので、この二つを、大きな道筋にしました。

一つは TBT 協定です。実は、WTO に TBT 協定という協定があります。Technical Barriers to Trade でしょうか？

また、ISO、ICE という規格があります。たぶんもう名前のご存じだと思いますが、そういったスタンダードがありまして、「それを国内規格にしてください」と、1995 年にこれが調印されたのです。それで、官公庁、大学病院とか、「そういったところはこの規格に準拠したものを購入条件としてください」と、そういった取り決めが 13 年前ぐらいに決まりました。

ということは何を言うかといいますが、国際規格でないと、最終的に、いくら国内で、日本国内で、あるいはローカルで使っていただいても、海外にこういう規格があれば「この規格で実装してください」という話になってくるので、それだとやはりかえって最後は先生にご迷惑がかかるだろうというので、最初から国際規格にしよう。もう一つは、日本の業界、弊社もそうですけれども、海外から入ってくると平気なのですけれども、なかなか日本にあるものを利用

していこうという動きになってこないのですね。そういった意味では、何とか国際規格にしようということで始めました(図 17)。

- WTO/TBT (The Technical Barriers to Trade)
- 各国内の規格、法、検査、認証が不必要な貿易障害にならないよう、保証する取り決め
 - ISO、IEC規格を国内規格(例:JIS)とし、官公庁の調達条件をISO、IEC規格に準拠する

国際規格でないと最終的にユーザに迷惑がかかる
日本の業界は外圧依存

図 17b 国際標準化のもつ意味

それで、一番最初に考えるのが ISO なのですが、現在 ISO には TC という、テクニカル・コミッティーというのが 246 あります。先生方の一番関係するのが、麻酔の ISO の TC、技術委員会ですと、121 というのがあります。医療情報系は 215 というのがありまして、ここに提案すべきであろうと。

ところが、実はいろいろな国際的な取り決めがありまして、ヨーロッパでは CEN という団体があるのでありますが、これにはウィーン協定という協定があります。これはどういうことかといいますと、ISO あるいは CEN で開発した規格を ISO、CEN 規格にしましょう。つまり、ヨーロッパで開発した規格は、ある意味では自動的に近いのですけれども、ISO 規格になるという、そういう取り決めがあります。

- TC(技術委員会) 現在246TCがある
 - 医療情報 TC215(Health Informatics)が担当
[参考]TC121:Anesthetic and respiratory equipment
- 欧州 CEN→ISO ウィーン協定
- 米国 ANSI/SDO → ISO パイロットプロジェクト
- 日本 → ISOの通常開発ステップ(Pメンバー各国 1票)
 - NIWPの承認
 - 5カ国(各1名以上の参加エキスパートが必要)

図 18 ISO 化の手順

一方、アメリカですが、アメリカには ANSI という標準化の団体の総元締めがあります。この標準化団体、SDO といいますけれども、アメ

リカの、例えば電気であるとか、ネジであるとか、車であるとか、そういう標準はそれぞれの分野ごとに標準化団体が決まっています。SDO というのはその標準化団体なのですが、そこ ISO の間には約束事がありまして、「ここで決まった規格は ISO 規格にしましょう」というのがあります。

皆さんよくご存じのイーサネットの規格であるとか、それから、今日ありましたけれども、P D Fの規格、あれなんかも ISO 規格に今なりました。それも、ファースト・トラック (first-track) でやれる方法があるのですが、残念ながら、日本というのは単なる、Pメンバーというのは参加メンバーなのでありますが、もう1国しかないのです。そうすると、ISO の開発手順にのって、こういうステップを踏んでいかなければいけない。そういう話になります。こういうことを一つひとつクリアしていかないと ISO 基準にならない。つまり、MFER の規格を作っても ISO にならないと、やはり最後は先生方にご迷惑をかけるということで、「ISO にしよう」ということを皆の約束といいますか、そういうことで進めてまいりました。

- 2001年9月 ISO/IEEE/CEN/HL7合同会議(JWG)で提案
 - 年2回(春、秋)のISO/TC会議、年3回(1月、5月、9月)のJWGの出席
 - CEN/TC251会議
 - ISOリードで作業開始
 - 日本語規格→英文化(ISO書式)
- 2004年9月 ISOサンフランシスコ会議 NIWP提案承認
 - TS11073-9201(その後コード92001に変更)
- 2004年11月 NIWP投票
- 2005年3月 WI承認
 - 参加エキスパート:米国、英国、ドイツ、韓国、ロシア、日本
- 2006年4月 ISO済州島会議でCD承認
- 2006年6月 DTS投票
- 2006年9月 DTS承認
- 2006年11月 ISO/CSIにてISO/PRF開始
- 2007年4月 ISOモントリオール会議TS11073-92001承認
 - その他の詳細規格として、11073-92XXXが割り当て承認
 - 心電図レポート 92205、12誘導心電図 92301、ホルター心電図92302等
- 2007年9月 ISO/TS11073-92001発行

図 19 ISO 化への過程

それで、実際に ISO の過程をちょっと示してみました。2001年9月です。実は、この2001年8月にロンドンで会議がありまして、「MFER と

いうのを日本で考えているので、それを ISO に提案したい」という話をしましたら「では一回、次のミーティングでやってね」という話になって、2001 年 9 月の末に会議が設定されました。

よくご存じだと思うのですが、この月というのはセプテンバー 11 のまさにその月で、ソルトレークで会議があったのですが、飛行機に乗るのが大変な時期だったのです。しかし、これを逃すとなかなかプレゼンをすることができませんし、かといって、弊社もそうですが、日本国内の会社はみな出張禁止の状態だしという、そんな時期でした。それで、9月にその最初のプレゼンをしました。そうすると、メンバーから、もう最初は非難もあったり、いろいろなお質問があたりして、昼食も取れないくらいいろいろディスカッションした覚えがあります。

それで、ここはクリアしたのですが、実は、年に 2 回、TC の会議があります。年 3 回、計 5 回の会議があるのですが、これの財政的な基盤をつくらなくてはならない。全部海外ですので、出張費をどこから捻出しなければいけないとか、人をアサインしなくてはならないとか、いろいろありました。それと同時に、先ほどお話ししましたように、CEN との間にはウィーン協定があるので、この CEN のメンバーを口説かなくてはならない。ですから、CEN の会議にも出席しなくてはならないとかがあって、そういうかたちで活動いたしました。

一方、それと同時に、日本語の規格は何とか作ったのですが、英文化しなければいけないのですが、単なる英文ではなくて、規格の英文というのはそれなりにいろいろ使う用語が制限があって、それを理解しながら作らなければいけないということで、かなりここも苦労し

たところがあります。

それで、約 3 年たって、サンフランシスコ会議で、New Work Item というのですが、新規提案の審議があって、承認していただいて、この TS の 11073-92001 というコードをもらいました。その後、名前を変更したのですが、これで一応やろうということになりまして、3 か月後、投票して……。これからが大変なのですが、今度は条件があるのです。Work Item として仕事をするには、5 か国以上で 5 人以上、それぞれ 1 か国 1 人以上の参加エキスパートを募らなくてはならないのです。ですから、どこか……。4 か国ぐらいだったらこうはもう認められなくて、通っても認められないという状況になるのですが、それを根回しして人を確保したという、そんなことがありました。



図 20 ISO/TS ドラフト承認

そして、コミッティー・ドラフト (Committee Draft) が承認されて、2 年前に DTS という、ドラフト・テクニカル・スペシフィケーション (Draft Technical Specification) というのが投票されてという感じで、どんどんどんどんこういかたちで行って、去年の 9 月に発効されました。同時に、一応、規格について評価していただいて、11073-92001 というのが MFER 専用のコードに確保されました。それで、レポートであるとか、

12 誘導心電図とか，そういう詳細規格についてはこういうかたちでコードを付けることが承認されて，今，さらに ISO 化が進められているというような状況にあります．そして，最後は図 20 に示すウェブページになって，今までは無償で詳細規格を配っていたのですが，スイスフランで 132 フランで購入しなければいけないという，そういう条件になってしまいました．

MFER とは何か．

では，MFER はどんなものかといいますと，先ほど言ったように単純であってほしいということで，図 23 に示すかたちで，波形本体にヘッダーを付けるだけです．

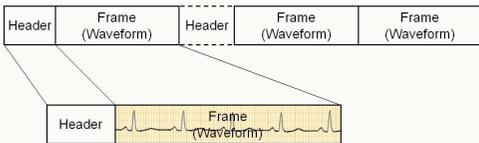


図 23 MFER の構造，ヘッダーと画像情報

ヘッダー情報は，先に説明した 5 ビットのタイプコードに始まって，データ長，そしてデータブロック長を示し，続いて 8 ビットのフレームデータ続きます (図 24)．この組合せをコピーすれば MFER ファイル形式になります．

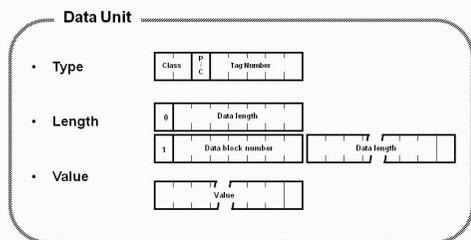


図 24 MFER の構造，ヘッダーと画像情報

そして，出来上がったのが図 25 に示す MFER のファイルです．本当かなというのが，例えばこれをクリックしますと，このビューアが立ち上がれば，図 26 に示す心電図が見えます．ちゃんと 12 誘導心電図で，これもブルガダの心電図だというのがすぐわかります．そんなことが，本

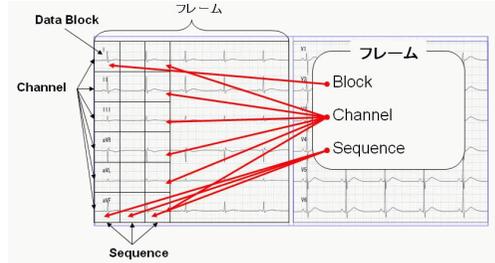


図 25 MFER の構造，ヘッダーと画像情報



図 26 MFER の構造，ヘッダーと画像情報

当に，コピーするというか，ヘッダーをくっつけるだけで MFER の記述ができます．

では，もう一つ，長時間心電図のほうはどうかといいますと，図 23 に示す Sequence Block をつなぎ合わせるだけで済みます．データの間引と表示についてはビューアの問題ですが，こういったことが簡単にできるというのが MFER のコンセプトです．データ本体があれば，くっつければできる．そして，書いている内容が，即，表示に反映されるのが MFER の特徴です．

ただ，これで，たぶん先生方はご理解されたと思いますが，書く分が簡単な分だけ，受け取るほうの処理系の負担は大きくなります．つまり，何を言っているかといいますと，サンプルが可変なのです．ですから，心電図は，通常は「2msec で AD 変換しましょう」とか決めるのですが，可変なので，受けたほうでフィルターの

特性は全部計算し直さなければいけないし、ものによってはいろいろなことをやらないと目的まで到達できないことになります。ただ、幸いなことに、例えば 12 誘導心電図は ICE の規格というのがあって、ここで決められています。ですから、12 誘導心電図を使うかぎりはこの規格を使わないと販売できないので、結果的にはあまりバリエーションが出きないために混乱が生じにくいという利便性にもなります。

それで、またちょっと紹介ですけれども、ご承知の方も多いかと思いますが、実は心電図 12 誘導といっても、実際は胸部 6 誘導と四肢 2 誘導の計 8 誘導しか今は記録されていません。残りの四肢の第 III 誘導とか、その他の誘導は、処理系で再計算されます。ですから、こういったことがちゃんと受け手側で処理できないと画像の再合成ができません。そういった受け手側の負担があります。とはいっても、それは我々の慣れているところなので、その処理を含めたビューアさえ提供できれば問題ないだろうと考えています (図 28)。

誘導名	演算式	計算(右手電位R, 左手電位L, 左足電位F)
III	II-I	III=F-L=(F-R)-(L-R) ここで II=F-R, I=L-R
aVR	-(I+II)/2	aVR=R-(L+F)/2=(R-L)+(R-F)/2
aVL	I-II/2	aVL=L-(R+F)/2=(L-R)+(L-F)/2=(I-III)/2=I-II/2
aVF	II-I/2	aVL=F-(R+L)/2=(F-R)+(F-L)/2=(II+III)/2=II-I/2

図 28 2 誘導より標準四肢誘導計算アルゴリズム

ビューアについてですが、ActiveX は Document なのでプラグインとかにも使えるのですが、Microsoft IE しか使えないとか、それから、電子カルテに使う場合に、ActiveX を各サイトに配信しなければいけないのです。ですから、1000 台のターミナルがあったら 1000 台に送らなくてははいけないので、それが使いやすい

場合と使いにくい場合があります。

もう一つの方法は、Java の Applet でつくって提供しています。図 29 に示す心電図が表示できます。それで、ちょっと画面が小さいので申し訳ないですが、この下のほうに圧縮した心電図があります。これを使うとか、それから、ツール類ですね。例えば、ディバイダーとかをよくお使いになると思うのですけれども、例えばこういったディバイダーのツールだとか、R-R インターバルを P-P インターバルで比較するとか、日常よくお使いになるツール、こういったツールを用意しています。あるいは、拡大して、こういったところの PQ 時間を見るとき、こういったことが出来るようなツールを装備した、そういう Applet を装備しています。

- 可能な限りの実行環境を制限しない
 - Windows/Mac
 - Performance
- 実装
 - アプリケーション
 - プラグイン
 - アプレット
- 波形による処理
 - 例: 心電図
 - ツール
 - アンチエイリアシング

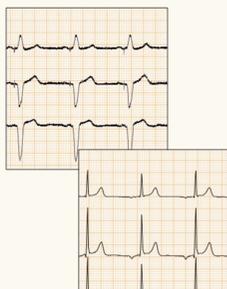


図 29 Java Applet への対応

それ以外に、例えば、いろいろな波形がありまして、そういう波形がサービスできるようなツール、例えば、これはカテの波形ですけれども、こういうカテの波形を、MFER で描かれていればそれができたり、これは 12 誘導心電図が含まれているので、12 誘導心電図として表示し直したり、あるいは、脳波、心音図、脳波がありましたけれども、MFER の記述さえしていれば、その中身を見て、いろいろなビューアに対応できるというふうな環境を提供しています。

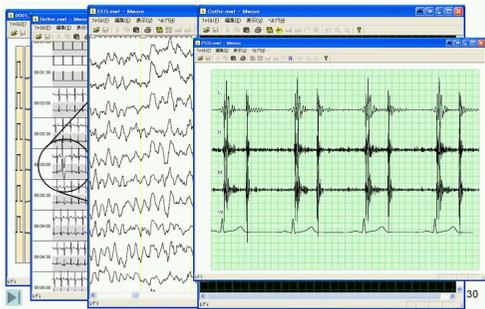


図 30 MFER による全ての医療画像の取り込み

それ以外にも、例えば、CSV に落とすツールであるとかいうのもありますので、例えば、今日は朝からお話を聞いていたのですけれども、血圧の波形をいろいろ作業されています。それを、MFER に描かれているものを提供していただければ、確定した医療機関で「ちょっと治験してみよう」とかということが、共有したデータベースを使って、当初の MFER の目的が達成できるのではないかなというふうに思っています。

それで、こうやっているのと、どんどん要求が出てきて、例えばペースメーカーですけれども「こういうきれいな波形を出せるように」とか「いや、こういう細いやつがいいんだ」とか、いろいろなクレームが出てきたりして、対応してきました。

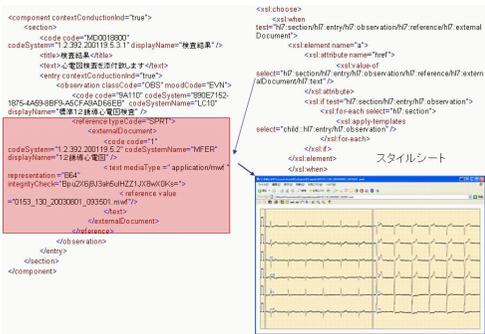


図 32 MFER による CDA12 誘導心電図外部参照

それ以外に、CDA レポート形式ですね。これも MFER にインクルードしてビューアーで表示できるような規格だとか、そういうのも一応

提供させていただくようにしました。

だいぶ時間が食い込みましたけれども、どうかたちでいま標準化を進めています。ご興味があれば、いろいろと教えていただければと思っています。ありがとうございました。

田中

平井さん、どうもありがとうございました。(拍手)

もう遅れついでで、ちょっと堪忍してもらって、この形 MFER のシステムは、フォーマットは、日本光電はもう全部それになっているのか、国内の他のメーカーはどうなのか、外国のメジャーといわれる業者ではどのように評価されているのか、その辺りの現状をお教えいただけますか。平井

一番厳しいところに突っ込まれました。心電図の 12 誘導に関しましては、弊社とフクダ電子さんはたぶんもう公開していると思います。スズケンさんも、一応、オーケーは出ているのですけれども。

あと、海外のメーカーで、当初、これのプロジェクトが入っていただいたのは、今で言うフィリップスです。当時は HP でしたけれども。それとか、あるいは、その当時はマーケットなのですけれども、その時にはエンジニアが日本にいらっしゃったのです。その時には一緒に作業をさせていただいて、このサンプルのデータは GE さんのデータも全部あります。しかし、現在は日本の国内でエンジニアがないので、一応、作業班としては一緒に活動していますが、サポートについてはまだ実現していません。フィリップスについては、アメリカのマネジャーは「サポートします」とは言うてはいるのですけれども、実際の製品ではわからないという、そんな状況ですね。

田中

我々はどんな波形でも、とにかくある一定の精度で、また、必要な時間だけ記録できれば、僕はどのような記録形式であろうと、べつに構わないと思うのです。たとえそれが田中方式のフォーマットだろうと、自分でプログラムを作るかぎり、それで全て解決できますから。ところが、実際に利用者の立場から孟子明日と、例えば、 V_1 誘導というのはラージェス (S 波) が正常ですが、 V_1 誘導で T 波が上向きなのか下向きなのか、その頻度について興味があります。一応、上向き、下向き共に正常であると心電図診断規約になっているのですが、上向きが何パーセントぐらいで、下向きが何パーセントなのか知りたいのですが、実際、各施設には膨大な記録があるわけです。

つまり、写真を撮って、単に再現するだけではなくて、その写真の評価、何を撮ってあって、どのような特徴があるのかが重要になります。僕は昔、ミネソタコードが何かそのようなことを聞いたようなことがあるのですけれども、そういうことに対する情報提供というのですか、その辺りでのそのコード化ということに対する取り組みというのはあるのですか。

平井

非常に、私はエンジニアで言いにくいところがあるのですけれども、実は心電学会の、一つ、規格にはなっていませんが、あります。それと日本循環器学会は微妙に違うのですね。担当の先生方には「ほとんど似ているので、せめて統一してください」とは言ってはいるのですけれども、まだそんな状態であります。

国際的に見たときには、先ほどおっしゃったように、ミネソタコードというのは WHO で決められているので、よく使われてはいるのですけ

れども、それにしても、拡張部分というのは結構メーカー依存であったりしているのです。そういった意味で、まだまだ 12 誘導心電図ですら、なかなかない。残念ながらないと思います。

田中

この問題も、医療費の削減をいかに持っていかかという意味も踏まえて、やはり業界も自分の勝手な方針ではなくて、それから、我々医者の方も、EBM を踏まえて良い医療を持っていくという意味では必要なことだろうと思います。どうもありがとうございました。(拍手)

他に平井さんに、この際だから文句を言おうとか、質問をしようとかいうことがございましたら。僕ばかりしゃべって申し訳ないのですけれども、どなたかごさいませんでしょうか。はい、先生、どうぞ。

会場

ビューアーはもう、すぐにも手に入るのですか？
平井

ええ、公開しています。私自身はそもそも公開が基本方針ということで何人かの先生にはさしあげております。しかし、変な改造をされて有償で販売されても困るので、限られた人にだけ配布したいという方針です。先ほどの ActiveX Document のほうは C++ で書いています。おっしゃっていただければ提供します。Java は当然隠しようがないので、フリーで完全に公開していますので、お使いいただければと思います。

田中

またその辺りの細かいこと、それから、利用方法も踏まえて学会誌のほうに投稿してもらうように、どうぞよろしく願いいたします。(笑)

日本光電の平井さん、どうもありがとうございました。拍手をお願いいたします。(拍手)

それでは、私のセッションを終わらせていた

だきます。平井先生，どうもありがとうございました。
ました。
司会

平井様，田中先生，ありがとうございました。
以上をもちまして，本日のプログラムはすべて
終了となりました。

デジタル処理による動脈圧波形の歪みの補正

三田建一郎，佐藤倫祥，清水久美子，次田佳代*，
松木悠佳，田畑麻里，信川泰成†，上田雅史，
林 和子，廣瀬宗孝，重見研司

はじめに

手術麻酔や集中治療において，患者の橈骨動脈にカニューレーションして動脈圧波形をモニタする際，測定回路の特性により波形の共振が生じ，波形のピークがオーバーシュートして収縮期血圧を間違っ高く表示してしまうことが知られている．これまで測定回路内にダンピングデバイスを組み込み，人工的に波形の角を取ることによってこの不都合に対応するという方法を用いることが多かった．今回，我々は実測波形をパソコンでデジタル処理することによって，この動脈圧波形の歪みを補正し，圧の原波形を復元することができたので報告する．

方 法

図1に今回我々が圧波形の測定に使用した回路を示す．回路の上端から人工的に擬似的に圧波形を入力し，下端をモニタにつないで圧波形を観測した．まずダンピングデバイスを使用せずに圧波形を観測し，その波形をデジタル処理した．次にダンピングデバイスを血圧トランスデューサの直前に組み込んで圧波形を観測した．両者の波形と入力した原波形とを比較し，デジタル処理した場合と，ダンピングデバイスを使用した場合とどちらが原波形に近いかが検討した．ダンピングデバイスは，ベクトン・デッキンソン社製の R.O.S.E.[®] を使用した．

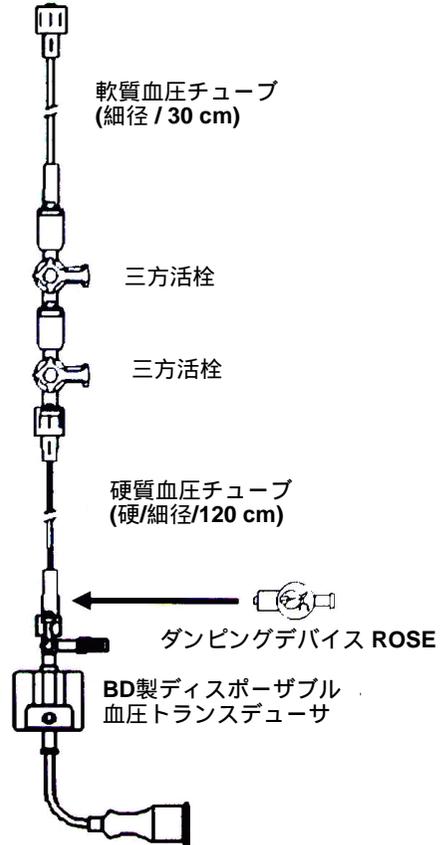


図1 測定に使用した回路

- 1) ダンピングデバイス (R.O.S.E.[®]) の特性
 ダンピングデバイスの R.O.S.E.[®] は，オーバーシュートした圧波形の角を取り丸い波形とすることができる．測定回路の周波数特性で検討すると，R.O.S.E.[®] がない状態では 20Hz 前後の周波数帯域で共振して増幅されてしまうが，R.O.S.E.[®] は

福井大学医学部附属病院 麻酔科蘇生科
 *市立敦賀病院 麻酔科
 †福井大学医学部附属病院 集中治療部

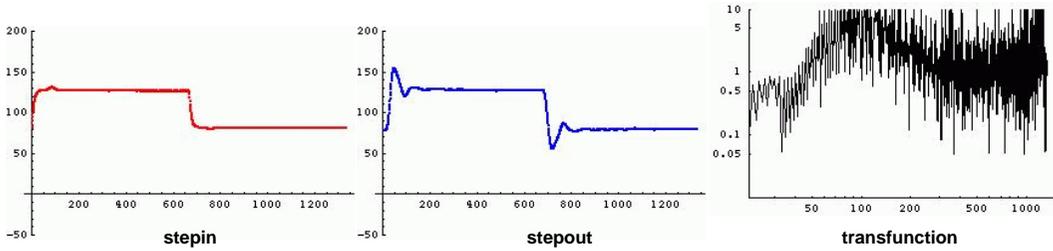


図 2 測定回路の出力 (stepout) から入力 (stepin) を求める
伝達関数 (transfunc) を波形復元に使用した。

stepin	=	ReadList[1000Hz でサンプリングしたデータ]
stepout	=	ReadList[1000Hz でサンプリングしたデータ]
obsdata	=	ReadList[1000Hz でサンプリングしたデータ]
transfunc	=	Fourier[stepin]/Fourier[stepout]
caldata	=	InverseFourier[transfunc Fourier[obsdata]]

表 1

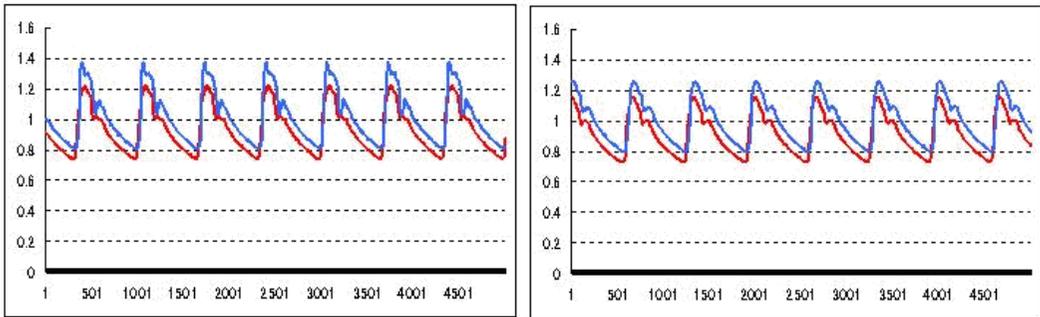


図 3 測定した波形 (原波形：血圧 120/80mmHg, 脈拍 90/分)
(左：R.O.S.E.®なし, 右：R.O.S.E.®あり)

それを抑えることができる。約 17Hz 以下ではほぼ平坦な周波数特性であり、その範囲であれば波形の変化は生じることはない。

2) デジタル処理の方法

まず矩形波を用いて R.O.S.E.® のない測定回路の周波数特性を求め、これを伝達関数とした (図 2)。ただし、今回は出力波形を観測してその入力を計算することが目的であるため、この伝達関数は出力から入力を求める伝達関数になっている。次に、測定した波形のうち心拍分を取り出し観測波形とした。そして、この観測波形と測定回路の伝達関数を重畳積分して、原波

形の計算を行った。

具体的には、計算ソフトとして Mathematica®¹⁾ を使用した。データは 1000Hz でサンプリングし、ステップ入力 (stepin) とその出力 (stepout)、および観測波形 (obsdata) をデータとした。そして入力と出力をそれぞれフーリエ変換し、その比を伝達関数 (transfunc) とした。ここで得られた伝達関数と上記観測波形のデータとを重畳積分し、これを計算して求めた波形 (caldata) とした。テクニカルには、それぞれのフーリエ変換の積を逆フーリエ変換した (表 1)。

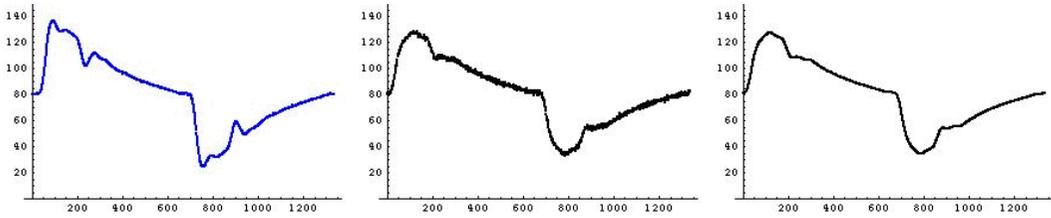


図4 左：観測波形 (obsdata) , 中：計算して求めた波形 (caldata) , 右：復元波形

結果

実際に測定した波形を図3に示す．左の波形が R.O.S.E.[®]のない波形，右が R.O.S.E.[®]を使用して測定した波形である (赤：入力波形，青：観測波形)．左図では特に最高血圧に大きな誤差が生じている一方，右図では収縮期のオーバーシュートがなくなっていることがわかる．

観測波形をデジタル処理して実際に計算して得られた波形を図4に示す．観測波形にはオーバーシュートが認められるが (図4左)，計算して求めた波形 (図4中) ではこのオーバーシュートはなくなり丸い波形とすることができたが，計算誤差で全体的にギザギザした波形となった．そこで，スムージングをかけることによって復元波形 (図4右) を得ることができた．

デジタル処理によって得られた波形と R.O.S.E.[®]の効果による波形を比較した (図5)．左側はデジタル処理した波形である．赤い原波形に対し，青い観測波形が得られ，デジタル処理により黒い原波形が求められた．3つの波形を重ねると一番下の図となり，赤と黒はほとんど差がないことが示された．一方，右側は R.O.S.E.[®]を使用した場合を示した．観測した波形は丸くなり，収縮期血圧の誤差は補正されたが，時間の遅れは残り，-20 ms 補正することによって原波形とほぼ一致させることができた．

これより，デジタル処理ではオーバーシュートの補正だけでなく，形そのものも忠実に復元できることがわかった．また，形だけでなく，時間も同時に補正できることが示された．

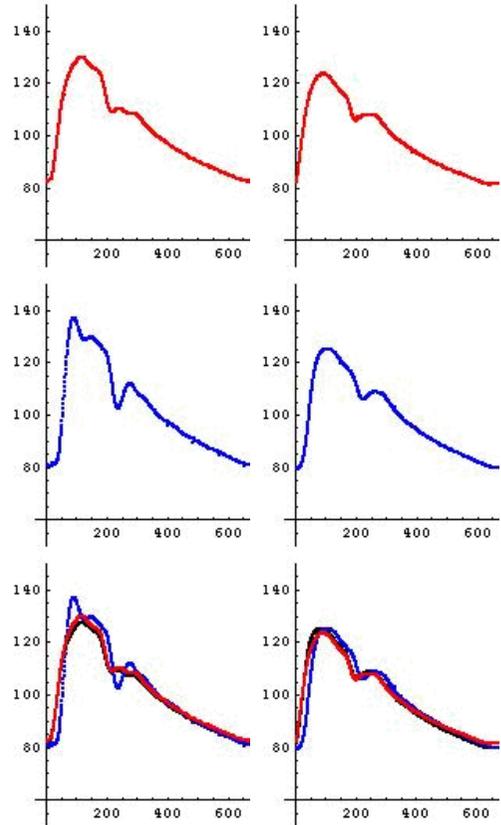


図5 左：デジタル処理で得られた波形 (赤：原波形，青：観測波形，黒：デジタル処理で得られた波形)，右：R.O.S.E.[®]を使用して得られた波形 (赤：原波形，青：観測波形，黒：観測波形を-20ms 補正した波形)

考察

以上より，パソコンによるデジタル処理を使用して，一心拍ごとに観測波形が復元できることが示された．本法による波形の復元は，任意の伝達関数を使用することができるため，ダン

ピングデバイスである R.O.S.E.[®] の伝達関数を使用することによってその代用となることも理論上可能である。さらに, R.O.S.E.[®] では, 高周波成分は削除できるが, 時間の遅れは補正できない。デジタル処理ではそれも補正され, 原波形により近い波形を得ることができた。このように, デジタル処理による波形は理論上完全復元であり, 心機能の定量化といった動脈圧波形の解析にも有用であると考えられる。

今後の課題として, 今回は一心拍を切り取ってオフラインで処理したが, オンラインで処理するためには工夫が必要であると考えられる。また, デジタル処理に必要な伝達関数は, 室温の変化や回路内の気泡の発生などで経時的に変化する場合があり²⁾, それに対する工夫も必要である。

まとめ

パソコンによるデジタル処理により, オンラインで動脈圧波形が完全に復元できることが示唆された。また, この波形により, オーバーシュートの補正だけでなく, 波形そのものを解析し, 心機能を定量化できる可能性が示唆された。

参考文献

1. Stephen Wolfram, The MATHEMATICA Book, 3rd ed., Cambridge Univ. Press, 1996
2. 金井寛, 血圧測定, 桜井靖久編, 医用工学 (ME) の基礎と応用, 共立出版株式会社, p306-309, 1992

ABSTRACT

Compensation for Distortions of Arterial Pressure Waveform by Digital Processing

It is well known that the arterial pressure waveform of the radial artery measured during cannulation is distorted by resonance. In particular, it seems problematic that the maximum blood pressure is displayed as higher than the actual value. In the past, this problem was rectified by incorporating a waveform-buffering device (for example, BD's ROSE) in the measurement circuit. This time, we report that the original waveform could be restored by digitally processing the actually measured waveform using a personal computer. First, by opening/closing a T-shape stopcock, the step response of the actually employed arterial pressure-measuring circuit was calculated. Then, the frequency of the step response was analyzed, so that the input could be calculated from the output. Finally, the original waveform was calculated from the actually measured waveform, and compared with the effect of ROSE. For ROSE, although the excessively sharp peaks of the actually measured waveform were improved, a time delay was caused in the waveform. On the other hand, for digital processing, both the waveform and time delay were compensated for, so that a waveform closer to the original one could be obtained. To apply this to clinical practice, online processing must be devised, and a frequency band in which compensation can be applied must be determined. Since the restored waveform is not a waveform like that modified by ROSE based on removing the high-frequency component, but involves various measured frequency values being restored one by one, it can be used to analyze waveforms in detail, such as measuring cardiac functions based on the arterial pressure waveform.

Key words :

Effect of ROSE, Compensation by digital processing

周術期の血管緊張度モニタリング：血管内圧の影響

佐伯 昇，中村隆治*，河本昌志*，Abdugeni Kutluk†，
柴 建次†，辻 敏夫†，鷗川貞二‡

はじめに

血圧測定は周術期の循環モニタリングとして広く行われているが、いくつかのピットフォールがある。例えば、血圧値が維持されているが末梢循環は悪化しているときにはうまく機能しない；侵害刺激に対し末梢血管が収縮しても心機能が悪いと血圧が上昇しないときは気がつかない；血圧の低下時に末梢血管が拡張しているのか収縮しているのかで異なった治療が必要とき血圧値のみでは判別できない、などである。しかし、実際には心拍出量や血管抵抗のモニタリングを行うことは稀であるため、殆どの場合で臨床的判断に頼ることになる。

これに対し、血圧制御の効果器である末梢血管の収縮状態をモニタリングすることができれば、痛み・不安や侵害刺激、また循環不全に対する生体の応答状況を鋭敏に評価できるかも知れない(図1)。そこでわれわれは血管緊張度のモニタリングシステムを開発し^{1,2,3}、周術期における有用性を検討してきた。本システムは橈骨動脈圧波形とプレチスモグラフを元に血管緊張度(機械的インピーダンス：剛性・粘性・慣性)を1心拍ごとに算出することが可能であり、また、筋性(抵抗)血管の領域で測定するため、より鋭敏に血管の収縮状態の把握ができると考えられる。実際、本システムで測定される血管の緊張度変化のダイナミックレンジは収縮期血圧や脈波伝達速度のそれよりも大きい(図5)⁴。

しかしながら、血管緊張度は血管収縮のみならず血管内圧の増加による血管壁の受動的な伸

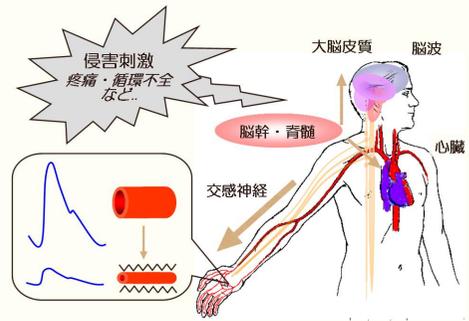


図1 末梢血管モニタリング

展によっても増加するため、血管緊張度の変化は必ずしも血管平滑筋の収縮状態の変化によるものとは限らない。

以上のことから、血管の特性を評価するために血管充満圧を考慮する方法を検討した。

目的

交感神経遮断術患者から得られたデータを用いて、周術期における血管緊張度の変化と、平均動脈圧の変化を1心拍ごとに対応させてプロットし、周術期の血管緊張度における血管収縮と血管充満圧の関係を検討すること、また、交感神経遮断前後の比較により、交感神経の血管特性に及ぼす影響を検討することを目的とした。

方法

全身麻酔による内視鏡的胸部交感神経遮断術症例を対象とした(n=40)。麻酔方法は酸素-空気-セボフルレンとし、心電図、橈骨動脈圧波形(Presure, mmHg)とプレチスモグラフ(Volume, %)

広島大学病院手術部

*広島大学大学院医師薬学総合研究科 麻酔・蘇生学

†広島大学大学院工学研究科 複雑システム工学専攻

‡日本光電工業株式会社 生体情報技術センタ

をモニタし、これらのデジタルデータを PC に出力した (BSS-9800, 日本光電社)。

本システムでは血管緊張度の測定を、まず、1) 1 回の拍動において生じる血管内圧の変化を P (Pressure), 脈圧により生じる血管容積の変化を V (Volume) として P-V loop を描き、1 心拍ごとのデータを心電図の R 波をトリガとして切り出した (図 2)。

次に、2) P と V との関係 (機械的インピーダンス) を以下のモデル式

$$F(t) = Kdr(t) + Bdr'(t) + Mdr''(t)$$

ここで、F(t): 血管壁にかかる力

r(t), r'(t), r''(t): 血管壁の位置, 速度, 加速度

K, B, M: 剛性, 粘性, 慣性

を用いて表し,

3) 実測の V とのフィッティングが最適となるように係数 K, B, M を最小二乗法により定めて、血管の緊張度 (剛性・粘性・慣性) を求めた (図 3)。これを 1 心拍毎に P-V loop として表示し、機械的インピーダンスモデルを用いて剛性 (K)・粘性 (B)・弾性 (M) を算出した (LabVIEW 7, national instruments) (図 4)。得られた K, B, M の値を麻酔導入後・執刀後・交感神経遮断後・麻酔覚醒後などの条件に分けて検討した。

結 果

K, B, M は 1) 麻酔導入により低下し, 2) 執刀後は増加したが, 3) 交感神経遮断により再び低下した。4) 麻酔覚醒後は再び増加したが麻酔導入前に比べ低値であった。(図 5, 6) 5) K, B, M は、特に麻酔導入後、交感神経遮断後、覚醒後において、平均血圧依存性に増加する分布を示した (図 7, B, M は同様の傾向のため省略)

考 察

血管の緊張度は麻酔・執刀・交感神経遮断などのイベントに応じて大きく変化した。特に交感神経遮断により血管緊張度の低下のみならず、その変動も殆ど消失したことは、交感神経による血管の制御が強かつ俊敏に行われていたことを示したものと考えられた。また、このとき

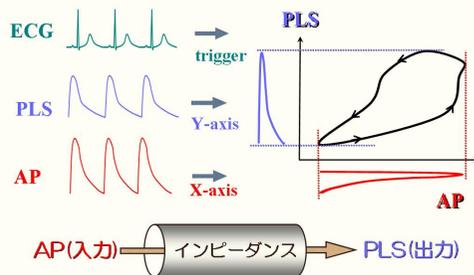


図 2 リサージュ表示

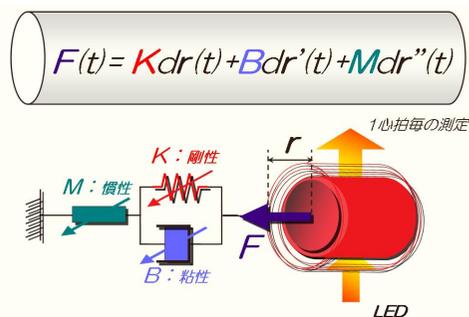


図 3 機械的インピーダンス (剛性・粘性・慣性) モデル

の血圧 - 血管緊張度の散布図では、特定の傾向を示さず分布していたものが、麻酔導入後や交感神経遮断後においては、血管緊張度方向の幅が狭くなり、右上がり (平均血圧依存性) の傾向を持つ分布となった (図 7)。このことは、血管の機能的成分 (平滑筋の収縮) を除外することにより、血管の器質的成分 - 動脈硬化や石灰化など - の評価が行えることを示している。

また本研究では、平均血圧 (横軸方向) のダイナミックレンジが 2 倍程度であったのに対し、血管緊張度 (縦軸方向) のそれは 10 倍程度と大きかった。このことから、血管緊張度の変動は血圧の変動よりも大きいため循環のモニタリングとして有用であること、また平均血圧が極端に変化しない場合は血管緊張度のみで評価することも可能であると思われた。

血管の収縮状態の指標としてわれわれは血管の機械的インピーダンスを用いた。これは、血管が粘弾性を有する平滑筋により構成されているため血管壁に作用する力と血管壁の運動の関

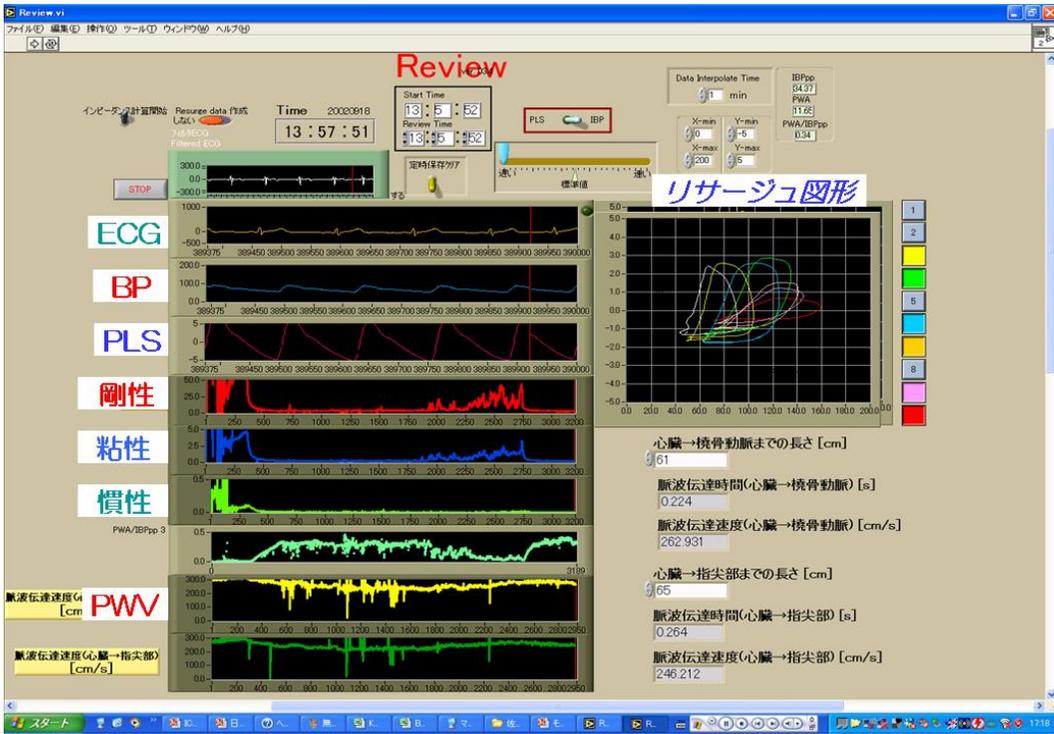


図4 モニタ画面 (LabVIEW 7, national instruments)

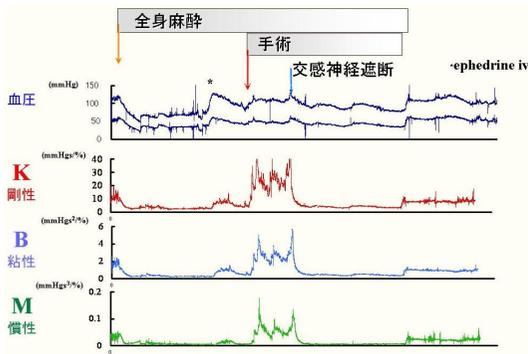


図5 胸部交感神経遮断術中の変化 (佐伯ら LiSA 12, 804-7, 2005 より改変)

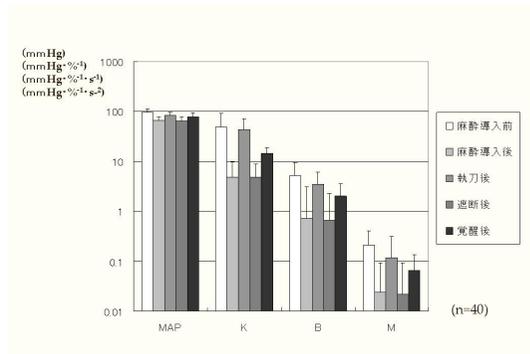


図6 周術期の血管緊張度の変化

係を機械的インピーダンスモデルにより解析することが可能となるためである³。一方、血管の収縮状態として血管抵抗値も用いられている。血管抵抗は、肺動脈カテーテルなど $\text{血圧} = \text{心拍出量} \times \text{血管抵抗}$ の式で表されるように血流に対して生じるいわゆる抵抗であり、拍動による血管壁の容積変化がなくとも算出可能である。一

方、本システムが算出する血管緊張度(機械的インピーダンス)の意味するものは、脈圧に対する血管壁の移動(容積変化)のしやすさ、すなわち血管のコンプライアンスといえる。

実際には、血管平滑筋が収縮すると血管壁の剛性および粘性は増加するがそれと同時に血管

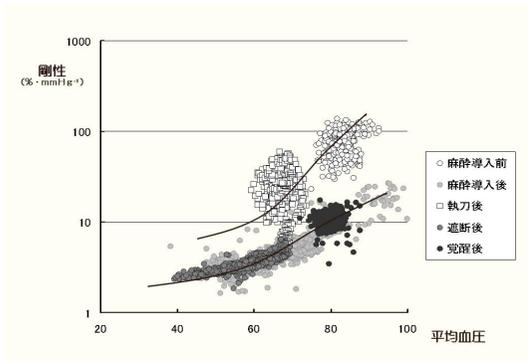


図 7 周術期における平均血圧と血管緊張度の関係

径も小さくなる。すなわち、血管コンプライアンスの低下と血管抵抗の増加は同時かつ同方向に生じると考えてよい。そのため血管収縮の指標としては血管コンプライアンスと血管抵抗のどちらを指標として用いてもよいと考えられる。血管抵抗の算出には心拍出量の測定が必要となるが、本モニターは従来から用いられている動脈圧波形とプレシモグラフィの組み合わせでよいため汎用性が高いと思われる。

また、本モニターによる血管緊張度の算出は 1 心拍ごとに可能であるため、心拍変動や脳波の周波数解析などより鋭敏と思われ、特に気管挿管時など短時間の間に行われるイベントにおいて有用と思われる。

さらに、血管収縮を侵害刺激に対する生体の制御・応答の指標として考えると、本モニターは疼痛を含めたストレス反応のモニターとして使用することができるかも知れない。BIS などの脳波モニタリングと比較した場合、特に覚醒時など BIS 値の変化が乏しい状況で有用となる可能性があるが、今後の検討が必要である。

以上、血管緊張度のモニタリングは外科的侵襲による血管の特性の変化を血圧の影響も考慮した上で評価することが可能となると考えられた。周術期のモニタリングとしての有用性および可能性について、今後さらに症例を重ねて検討を行いたい。

参考文献

1. 河本昌志, 佐伯 昇: 血管の緊張度測定装置, 特許第 3694438 号
2. 河本昌志, 佐伯 昇: 血管の緊張度測定装置, 特許第 3779900 号
3. Sakane A, et al: Estimating Arterial Wall Impedance using a Plethysmogram. Proc. 29th Annual Conference of the IEEE Industrial Electronics Society. USA, 2003: pp580-585
4. Saeki N, et al: Vascular Impedance and Pulse Wave Velocity during Sympathetic Blockade, *Anesthesiology* 107: A1257, 2007A
5. 佐伯 昇ほか: パルスオキシメーター徹底解剖: 循環器, 自律神経系の評価の可能性と限界. *LiSA* 12, 804-7, 2005

ABSTRACT

Perioperative Vascular Tone Monitoring:
Effects of Mean Arterial Pressure

Noboru Saeki¹, Ryuji Nakamura²,
Masashi Kawamoto², Abdogeni Kutulk³,
Kenji Shiba³, Toshio Tsuji³, Teiji Ukawa⁴

Noxious stimuli induce vascular constriction via sympathetic nerves, thus it may be possible to estimate such stimuli by vascular tone monitoring. Herein, we report a vascular impedance [stiffness (K), viscosity (B), and inertia (M)] monitoring system that was shown to be useful in the perioperative period. However, since vascular tone can be elevated passively by elevation of intravascular pressure, it should also be considered in order to estimate sympathetic nerve mediated vascular constriction based on the change in vascular tonus.

We studied 40 patients scheduled for endoscopic thoracic sympathetic nerve blockade. Electrocardiogram, radial arterial pressure, and plethysmograph (BSS-9800, NIHON KHODEN) waveforms were computed to calculate vascular impedance (K, B, and M) (LabVIEW7, National Instruments). Those values were then plotted against mean arterial pressure (MAP), and compared before and after anesthesia induction, after skin incision, after sympathetic blockade, and after emergence from anesthesia. K, B, and M were decreased after anesthesia induction, increased after skin

incision, decreased after sympathetic blockade, and increased after emergence from anesthesia. There were no associations found between vascular impedance parameters and MAP before anesthesia and during surgery. In contrast, those parameters were distributed in an MBP dependent manner after sympathetic blockade.

We considered that sympathetic nerves may variously shift the pressure tonus curve during surgery. Based on our results, vascular tone monitoring with consideration of MAP may be useful to estimate vascular impedance consist-

ing of both active and passive factors, such as vascular constriction and filling pressure.

- 1 Division of operation management, Hiroshima University Hospital
- 2 Department of Anesthesiology, Hiroshima University Graduate School of Medicine
- 3 Department of Biological Systems, Engineering Laboratory, Hiroshima University Graduate School of Engineering
- 4 Nihon Kohden Corporation Monitoring Technology Center

経鼻的気管挿管における 3D ビューワー応用の可能性

星島宏，岩瀬良範，菊地博達

はじめに

歯科口腔外科および顔面頭頸部手術では経鼻的気管挿管が多用される．通常，気道確保の困難性の術前評価には ASA の Task Force on Management of the Difficult Airway(DAM) のガイドライン¹⁾ に準じて評価を行う．しかし，この術前評価法も確実なものではなく²⁾，また，経鼻挿管に関する術前評価も含まれていない．鼻道開存性の術前評価は，硬組織であれば CT 撮影によりある程度評価を行えるが，軟組織の評価まで行うのは困難である．また，患者が呼吸しやすいかどうかで鼻道開通度の評価を行う場合もあるが，患者個人の主観的な感覚であるため術前評価としての確実性は低くなる．現在，耳鼻科領域では，鼻道の開存度の評価は頻繁に行われている．それには，鼻腔通気度検査³⁾ や鼻腔容積の測定⁴⁾(音響鼻腔測定法，CT によるもの)が用いられている．しかし，これらの方法は，鼻道の体積あるいは表面積を求める方法であり，経鼻挿管の術前評価として用いられるかは論議されていない．そこで，われわれは，頭頸部 CT 画像を医用 3D ビューワーを用いて，経鼻的気管挿管の術前評価への可能性を検討したので報告する．

方法

演者らを含め 3 名を被験者として頭頸部 CT 撮影を行った．被験者 1 では無呼吸の常態で撮影を行い．被験者 2, 3 では軽い呼吸を行った状態で撮影を行った．CT 撮影後，Digital Imaging and Communication in Medicine(以下 DICOM)画像を DVD-R にダウンロードした．次に，医用 3D ビューワー Intage Realia(KGT，東京)に

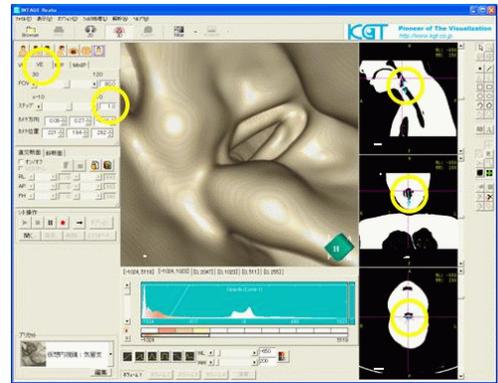


図 1 VE モードのウィンドウ

A:メイン画面 B:矢状面 C:前頭面 D:横断面 (で囲んだ中央部に矢印が示しており、現在地と進行方向を示してある)

読み込み，3D 画像を再構築した．3 次元の各画像(矢状面，前頭面，横断面)と再構築画像(立体画像および仮想内視鏡モード)を検討した．検討内容は，Virtual Endoscopy モード(仮想内視鏡モード：以下 VE)を用い，1. 鼻孔から喉頭へのルートは空間として保たれているか 2. 上咽頭から喉頭蓋および声門の通過は容易であるか，の 2 項目である．

結果

3D ビューワーの VE を用いることで，検討内容を実現できた．被験者 1 では，鼻孔から喉頭へのルートは空間として保たれていることが確認できた．しかし，鼻道の開存度は低く 1 箇所のみ通過可能であった．また，上咽頭から喉頭蓋までのルートも空間として保たれていることが確認できたが，声門の空間開存性は確認できなかった．被験者 2, 3 では，声門での空間開存性も保たれており，鼻孔から気管支までのルートをきれいに描写することが可能であった．

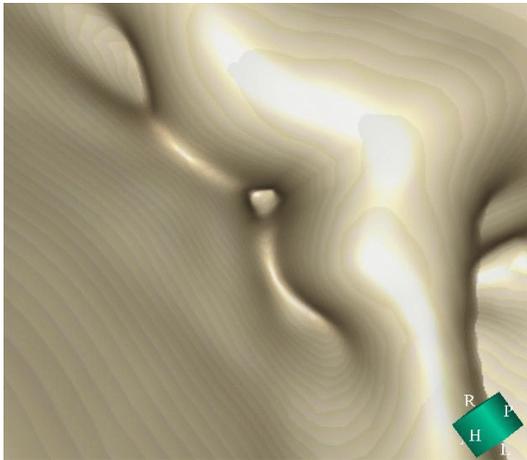


図 2 声門は完全に閉塞しており、内視鏡は通過できなかった。

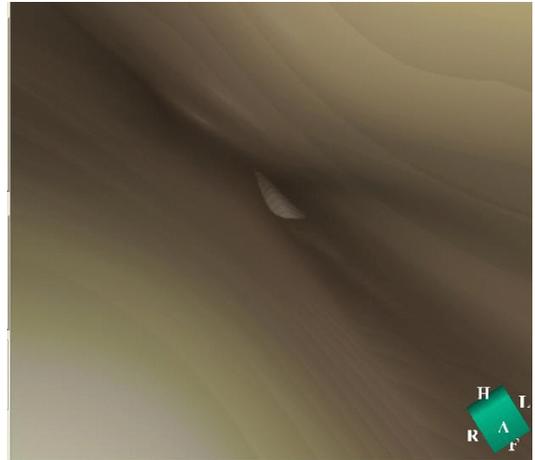


図 3 鼻道通過画像 (息止め状態)
息止め状態で CT 撮影を行った画像では、仮想内視鏡の鼻道の通過は可能であったが、通過箇所は非常に狭く、一箇所のみ通過可能であった。

考 察

3D ビューワーは、経鼻的気管挿管の術前評価を検討し得るツールと実感している。特に、仮想内視鏡モードでは、臨場感がかなり高いファイバー挿管をシミュレートすることができた。

本調査は、主に Virtual Endoscopy モード (仮想内視鏡モード：以下 VE) を用いた。VE の画面を図 1 に示す。ウインドウ中央の A 画面がメイン画面であり、被験者の実際の映像が映される。画像はかなりクリアであり満足感が得られるものである。同ウインドウの B, C, D 画面はそれぞれ、矢状面、前頭面、横断面であり、A 画面に映し出される画像の方向と場所を指定する矢印が記してある。これにより、現在地と進路方向を失いにくくなる。

本調査では、まず被験者 1 の CT 撮影を行い、仮想内視鏡により検討を行った。その結果、鼻孔から喉頭蓋までのルートは空間開存が保たれており、仮想内視鏡によってシミュレート可能であった。しかし、CT 撮影を息止めの状態で行ったため、声門は完全に閉塞しており通過は不可能であった (図 2)。また、鼻道に関しても空間

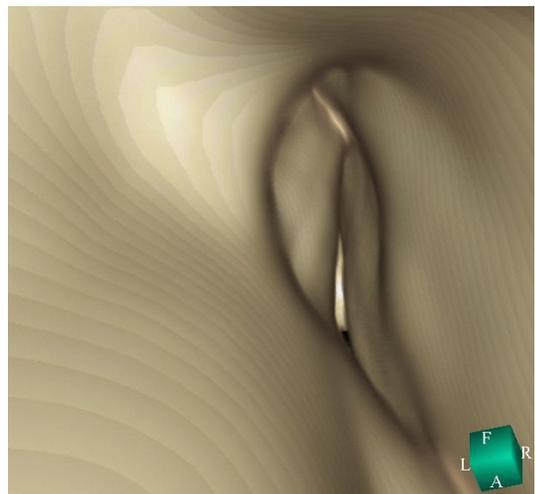


図 4 鼻道通過画像 (呼吸状態)
呼吸を行いながらの CT 撮影を行った画像では、仮想内視鏡は容易に鼻道を通り、鼻道がよく開いているのが確認できた。

開存性は保たれていたもののそのルートは非常に狭く 1 箇所のみ通過可能な状態であった。(図 3)

この反省を元に、被験者 2, 3 では呼吸した状態で CT 撮影を行った。これにより、声門は開通した時状態で保たれるため、仮想内視鏡は声

門以下気管支まで容易に通過することが可能となった。また、鼻道に関しても無呼吸状態のときよりもよりスムーズに通過可能であった。(図1, 4)

今後、本調査で用いた仮想内視鏡モードを利用して鼻道の容積を求める方法や、実際の経鼻的気管挿管において仮想内視鏡とどのような差異が生じるかについて検討を行っていく予定である。

結 語

頭頸部の解剖学的状況は、患者により異なる。3D ビューワーは、これを術前にさら詳しく検討し得るツールと実感している。CT 撮影時には、声門レベルで気道の空間開存性保持の目的で、軽い呼吸をした状態で撮影した方が好ましい。

参考文献

1. ASA Task Force on Management of the Difficult Airway: Practice guidelines for management of the difficult airway: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway, *Anesthesiology*, 2003, 98, 1269-1277.
2. Shiga T, Wajima Z, Inoue T, Sakamoto A : Predicting difficult intubation in apparently normal patients: a meta-analysis of bedside screening test performance. *Anesthesiology*. 2005, 103(2), 429-437.
3. 今田正信：鼻腔開存性の客観的評価 鼻腔通気度検査の有用性と限界，日本鼻科学会誌，45 巻 1 号 2006，93-94。
4. 上杉康夫：鼻腔開存性の客観的評価 X線 CT による評価，日本鼻科学会誌，45 巻 1 号 2006，98-101。

ABSTRACT

The possibility of 3D viewer, to preoperative evaluation of nasal intubation

Hiroshi HOSHIJIMA, Yoshinori IWASE,
Hirosato KIKUCHI

Objects:

Nasal tracheal intubations is common in anesthesia for the head and neck surgery. However, the preoperative assessment for the nasal intubation is not well established. Especially, it is difficult to evaluate the anatomy of entire nasal airway with bone and mucosa which may be cause rhinorrhagia. We examined the possibility to the preoperative assessment of the nasal intubations, used 3D viewer, in this investigation.

Methods:

The head and neck CT of authors were taken as volunteer studies. The DICOM image was downloaded to DVD-R. Then roaded into 3D viewer Intage Realia (KGT and Tokyo) and 3D image was constructed again. Each image of three dimensions (sagittal plane, frontal plane, and horizontal plane) and the restructuring image (volume rendering (VR) mode and virtual endoscope (VE) mode) were examined by the following findings. 1. The airway patency from nostril to laryngeal orifice and the appropriate route for ETT passage. 2. The difficulty of VE passage through nasopharynx, epiglottis, glottic aperture and trachea.

Result:

The examination of 1 and 2 was able to be achieved by 3D viewer. Especially, the fiber intubations was able to be simulated with high fidelity in the virtual endoscope mode. However, stop breathing CT exposure lost glottic patency.

Conclusion:

The anatomy of head and neck is different depending on the patient. Intage Realia (3D viewer) was got to clear and satisfactory image to analysis airway structure. In this study, we found that keep breathing during CT exposure was important for virtual endoscopy.

Department of Anesthesiology, Saitama Medical University, Moroyama, Saitama

脊椎および硬膜外麻酔における医用 3D ビューワー応用の可能性

岩瀬良範，星島宏，竹内理紗，菊地博達

はじめに

多くの麻酔科医が、脊椎または硬膜外麻酔に難渋した経験があると思われる。筆者は、その予測はできないか？あるいは事後検証はできないか？を、長く自らに問いかけてきた。術前の腹部 X 線写真や CT 画像はある程度有用だが、得られる情報は限られている。近年、医用 3D ビューワーが普及し、ノートパソコンレベルで高機能なものが使えるようになった。今回、その利用を通じて上記の課題に対して有用な感触を得たので報告したい。

医用 3D ビューワー

3D ビューワーは、CT や MRI システムに付随して、各社から業務用が発売されている。近年は、さらに医療従事者向けの 3D ビューワーも入手可能で、CT や MRI からダウンロードした DICOM 画像から、通常のパソコンで 3D 構築ができるようになった。

3D ビューワーの中で、Intage Realia (KGT, 東京) は無償ダウンロードと一定期間の試用が可能で、懇切丁寧な使用解説が電子メールで送られ、利用に慣れ親しむことができた。

脊椎麻酔および硬膜外麻酔への応用

脊椎および硬膜外穿刺は、上下の椎弓間の黄韧带面に、正中または傍正中法により背面皮膚から直線的に到達することである。言い換えると、「背面から黄韧带面が見えるか？」あるいは「黄韧带面が見える三次元方向はどこか？」であ

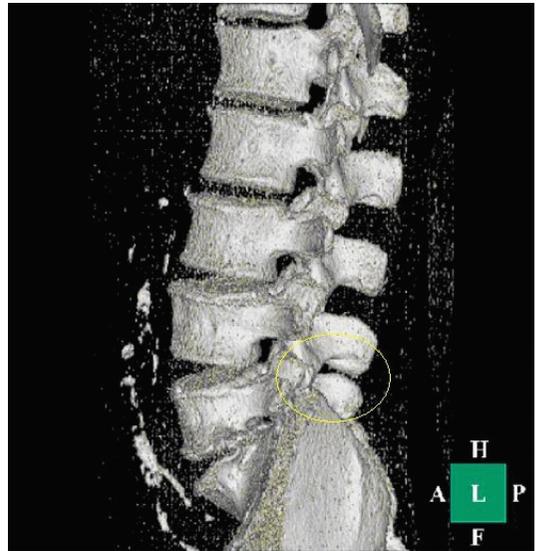


図 1-a 仰臥位側面の 3D 表示



図 1-b 側臥位前屈位での撮影

る。これは、3D ビューワーで脊椎骨のみを抽出し、角度を変えながら検討することで実現できるはずである。同時に、脊柱管の異常や体位の



図 2-a L1 の断面像



図 2-b 立位正面像

影響も検討できるはずである。

方 法

筆者 (I) を被験者に 1.5 mm スライスで CT 撮影を、仰臥位および右側臥位で行った。DICOM 画像を DVD にダウンロードして、Intage Realia に読み込み、骨描出のプリセットで VR 表示を行ない、背面から黄靭帯面への直視到達を検討した。

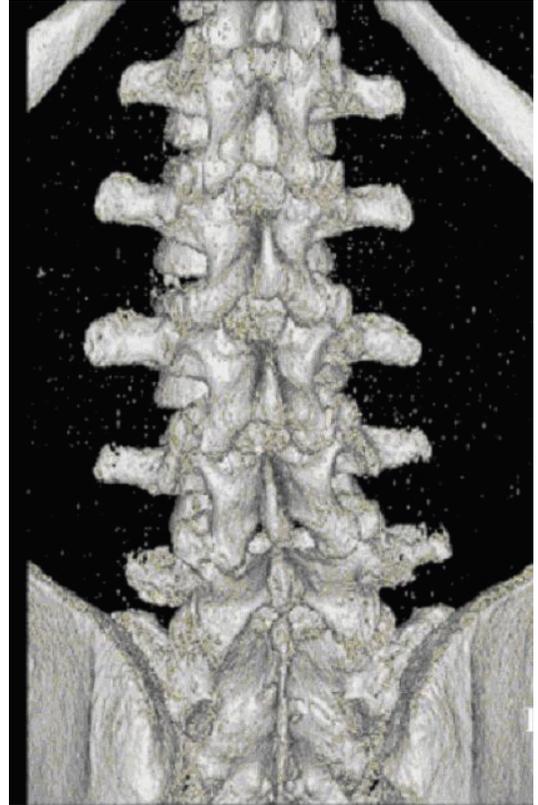


図 2-c 背面からの 3-D 像

結 果

a. 体位の影響

仰臥位側面の 3D 表示を図 1-a に示す。L4-5 椎間を除いては、腰部ではどの椎間でも正中法でのアプローチが可能である。これを実施時の体位である側臥位前屈位として CT 撮影を行ったところ図 1-b のようになり、狭いながらも L4-5 椎間が開大した。

b. 脊椎骨の異常

図 2-a に L1 椎体の断面像を示す。椎弓が欠損しており、二分脊椎の可能性が認められた。立位正面像 (図 2-b) でも判然としないが、3-D 像 (図 2-c) ではすべての椎弓の連続性が確認できた。

c. 傍正中法のシミュレーション

下位胸椎 (Th9-12) を背部正面から観察すると、

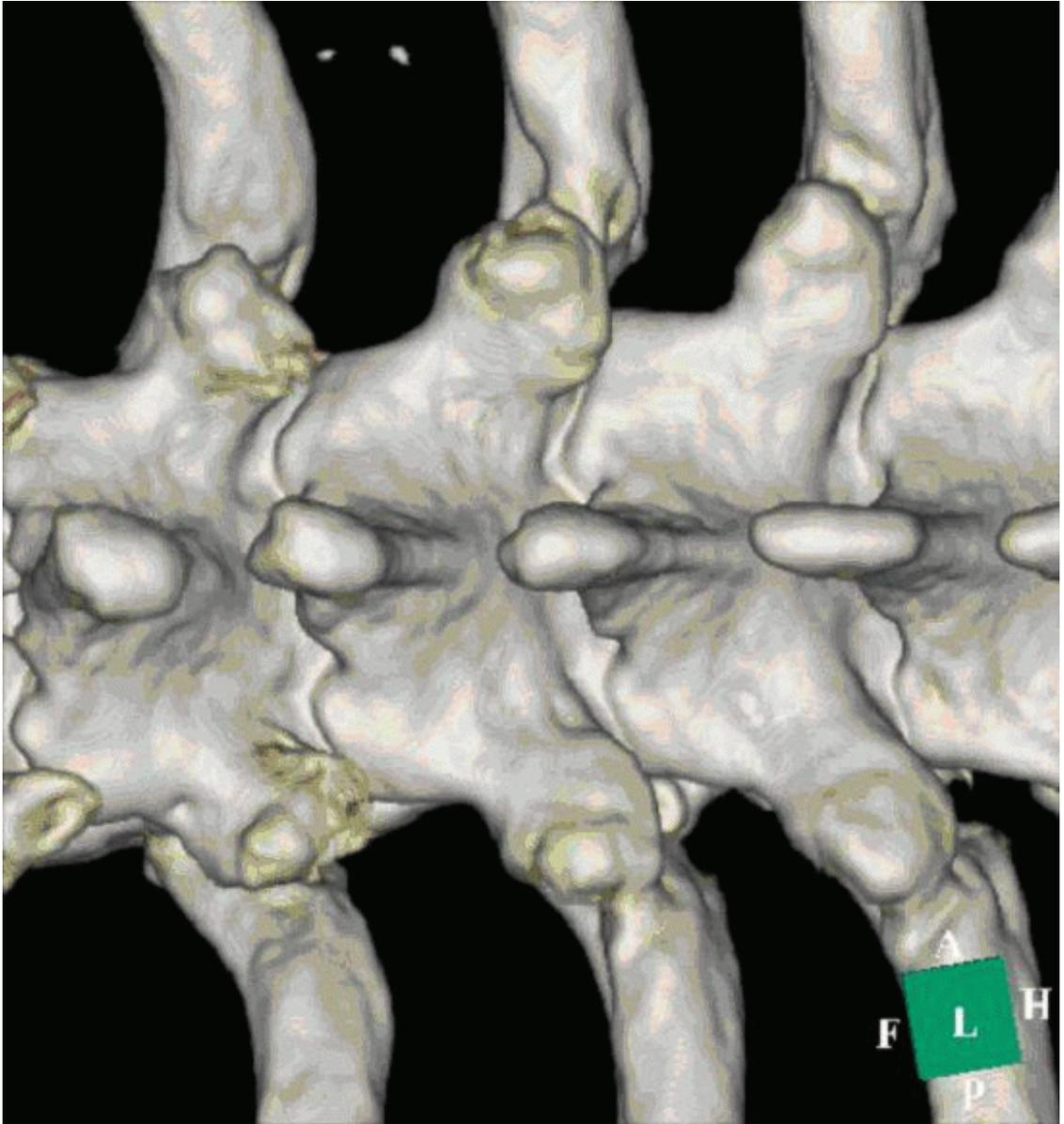


図 3-a 下位胸椎を正中背面から観察

胸椎椎弓は瓦状に重なっており，脊柱管は直視不能である(図 3-a)．次に，下から覗き込んで見る角度にしてみた(図 3-b)．図に示す円内のように，この視点ならば辛うじて一部が正中法で脊柱管に到達し得ることが判明した．さらに下から斜め上を観察する視点(すなわち傍正中法)に調整すると，脊柱管を直視できる椎間がさらに増加した(図 3-c)．

考察と結語

手術や麻酔の適応となる原疾患の検査に CT や MRI が撮影されている症例は数多い．これを応用して 3D 化することで，さらに精度の高い術前予測が可能になり得る．このことは，脊椎麻酔や硬膜外麻酔の virtual simulation が従来以上の精度で実現できる可能性があり，さらに，こ

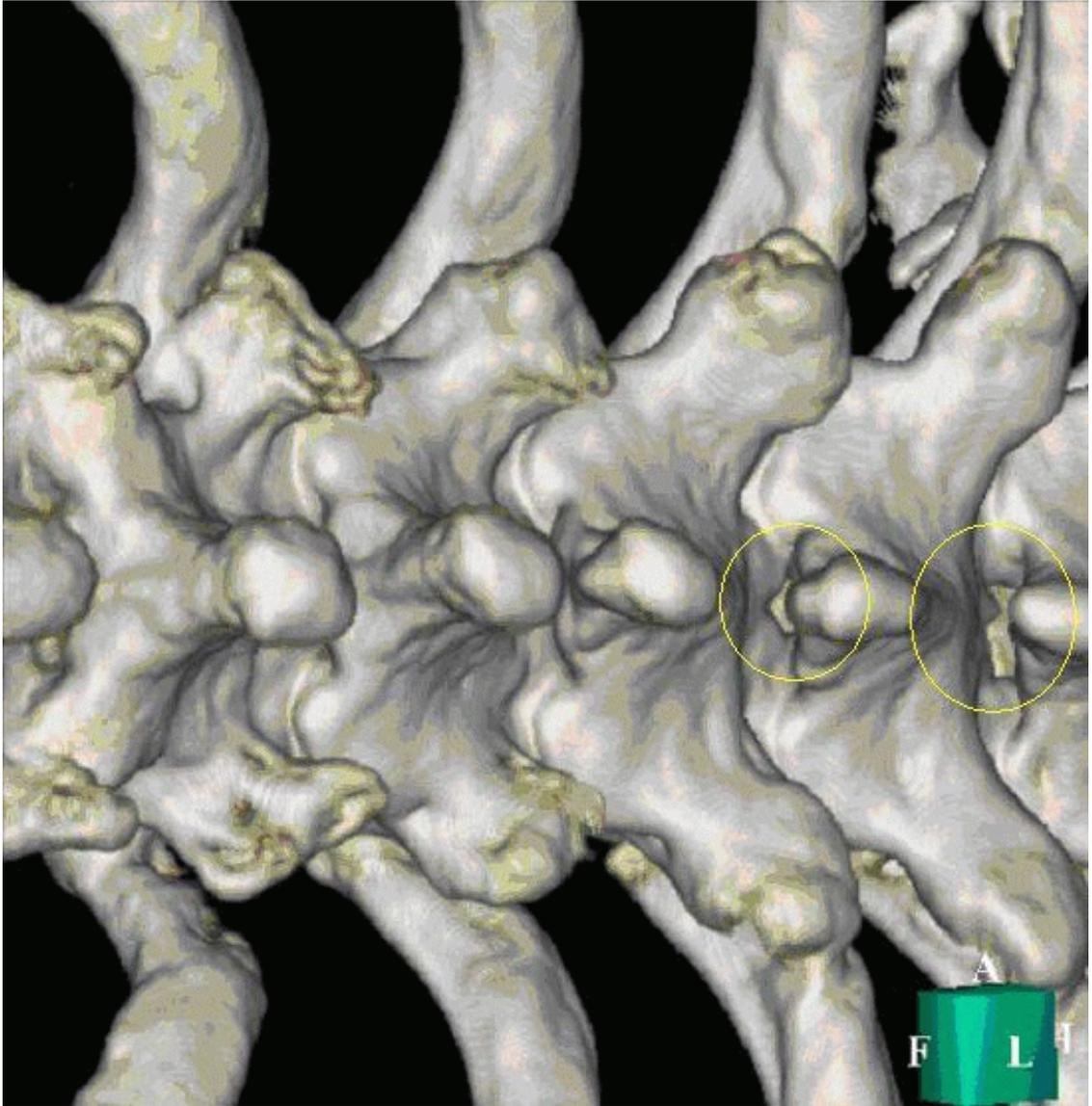


図 3-b 下から覗き込む角度で観察

れを個々の患者で通常のパソコン環境で、十分に実現できることに大きな意義がある。

しかし、医療情報の外部利用に抵触する可能性があり、画像情報の取り扱いは容易とはいえず、通常の診療行為として確立するためには今後とも努力が必要と思われる。このような画像診断の手法を 20 年近く前に提唱し、実践した本学会員の片山勝之先生、萩平哲先生に心から敬意を表したい。

参考文献

1. 片山勝之、太閤善博、櫻谷恵彦、石川岳彦、大野幹男、剣物 修：麻酔科領域におけるマルチメディアの有用性と可能性の検討。-Macintosh と Vbox による VTR の制御- 麻酔・集中治療とテクノロジー 1992:37-40
2. 萩平 哲、高階 雅紀、森 隆比古：Helical-CT 画像による硬膜外腔へのアプローチ法の検討の試み（CT 画像処理ソフトウェアの構築）。J Anesth 14(Suppl 2000): 122, 2000



図 3-c “ The virtual paramedian approach view ”

ABSTRACT

Expectation of Medical 3-D Viewer in
Anesthesia Practice

Yoshinori Iwase, M.D., Ph.D.,
Hirosato Hoshijima, DDS, Ph.D.,
Risa Takeuchi, DDS, Ph.D.
and Hirosato Kikuchi, M.D., Ph.D.

Nowadays, CT and MRI images are able to download into DICOM files on CD-ROM and DVD. These files are easily observed through DICOM viewer on the conventional PCs, including 3-dimensional (3-D) reconstruction. We discuss the possibility and expectation of 3-D viewer in anesthesia practice. [Methods] Authors were taken thin slice (1.5-

3mm) CT. DICOM images were downloaded into CD-ROM or DVD. DICOM files were processed by medical 3-D viewer (Intage Realia: KGT Inc., Tokyo, Japan) on conventional PC (Panasonic laptop or Core Duo Windows XP). The visibility to spinal canal from back surface was accessed in study of both supine and lateral anterior flexing position in the VR (volume rendering) mode with bone-level opacity. [Results] In case of author(I), it was obvious that most lumbar intervertebral space good for epidural / spinal puncture, however, L4-5 was unable with median approach (fig.1a). This

was improved by lateral anterior flexing position (fig.1b). The suspecting spina bifida was neglected by 3-D reconstruction (fig.2a, b, c). In the thoracic epidural puncture, " virtual " paramedian approach improved direct view to spinal canal (fig.3a-c). [Discussion] Our preliminary CT study showed the expectation of 3-D DICOM viewer in anesthesia practice. The practical study may provide valuable preanesthetic information for precise procedure.

*Department of Anesthesiology, Saitama Medical University
Moroyama, Saitama 350-0495, Japan*

アナログ回路による気道内圧アラームとデジタル CPU による気道内圧アラームの製作上の比較

田中義文

はじめに

2007 年の本学会でアナログ回路構成による気道内圧アラームを発表し、十分な性能が得られたが、全手術室に装備できるほどの量産体制には至らなかった。その理由は電子部品が多い、調整箇所が多いなどで、とても手作りする気持ちにはなれなかったのが最大の理由である。そこで、本装置の部品点数を減らし、調整箇所も少なくするために PIC12F675 マイクロ CPU を 2 個構成で試作したところアナログ回路構成と同様の性能を得ることができた。そこで、二つの試作品より得た経験よりアナログとデジタルのそれぞれの特徴を分析する。

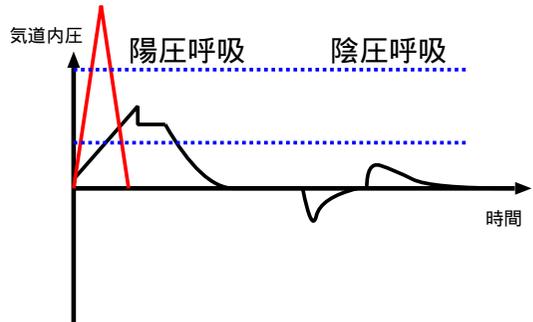
方法

アナログ回路構成の気道内圧アラームについては前年度本誌に発表しており、デジタル回路構成について記する。

1) 気道内圧アラームシステム設計指針

図 1 に従来の気道内圧アラーム検出法と今回の方法との違いを示す。従来型だと、一定時間内に気道内陽圧が検出しなければアラームを発する。また咳反射など過度の陽圧になれば肺損傷の恐れがあるためにアラームを発するように設計されている。しかし自発呼吸を検出することはできない。そこで試作品は市販品の機能はもちろんのこと、市販品にはない自発呼吸の検出や過度の陰圧呼吸に対しても警報を発することができる装置を考案した。

従来型



試作品

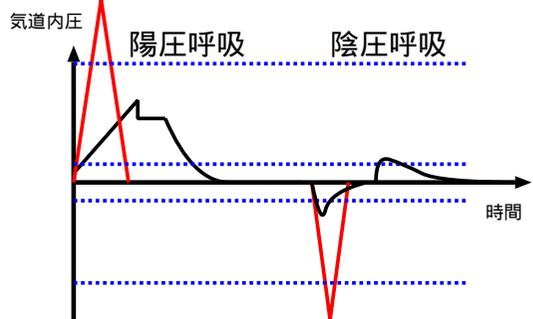


図 1 気道内圧アラームの設計方針
従来品では無呼吸、異常高压にはアラームを発するが、試作品は異常高压、陰圧にも対応できるようにした。

2) アラーム実行ソフト流れ図

アラーム実行ソフトは 10 msec のクロックを作成する。その時間クロックで気道内圧アナログ信号を A/D コンバータによりデジタル変換し、許容高压以上であれば、高压アラームを発生、許容陰圧以下であれば陰圧アラームを発生する。気道内圧が有効圧であればカウンターを

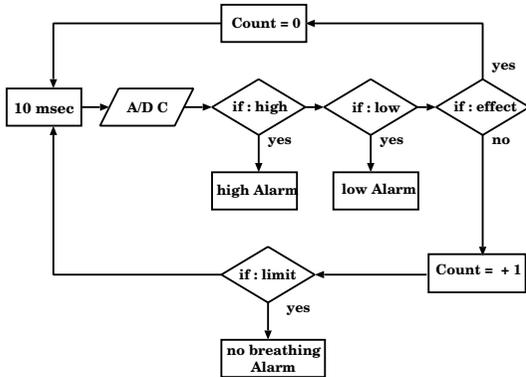


図 2 CPU アラーム実行ソフト

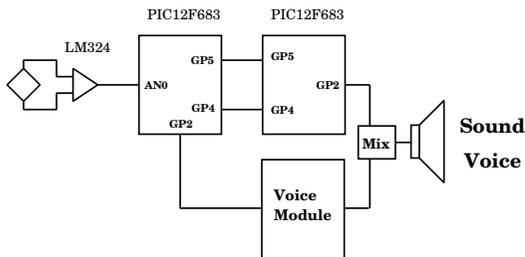


図 3 CPU ブロックダイアグラム

リセット，そうでなければ無呼吸と判断し，カウンタを加算する．無呼吸の時間が 20 秒以上であれば，無呼吸アラームを発するアルゴリズムを作成した (図 2)．

3) CPU システム

マイクロチップ社製 PIC12G683 を 2 段構成にした CPU 回路図を図 3 に示す．気道内圧検出回路は前年度本誌発表の回路と同じであるが，圧検出コンパレータ，部分は CPU1 のソフト部分が受け持ち，それぞれのアラームに対応して，汎用出力ビット GP2 音声警報信号，GP4 陰圧警報信号，GP5 陽圧信号を発する．CPU2 は高圧，陰圧のレベル信号を受け取ると高音，低音のアラーム信号を発生する．「無呼吸」と警報する音声合成回路は自作が困難であることと専用 LSI が発売されていることもあって，秋月電子通商で販売されている K32 Light Activate Digi Recorder W/case を利用した．

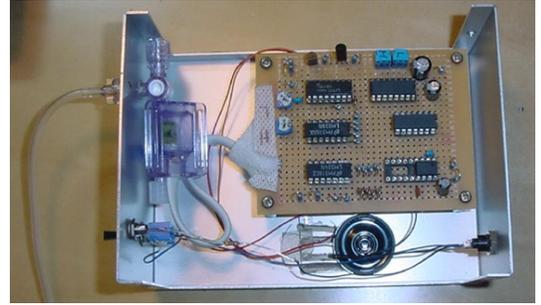


図 4 アナログ構成によるシステム基板

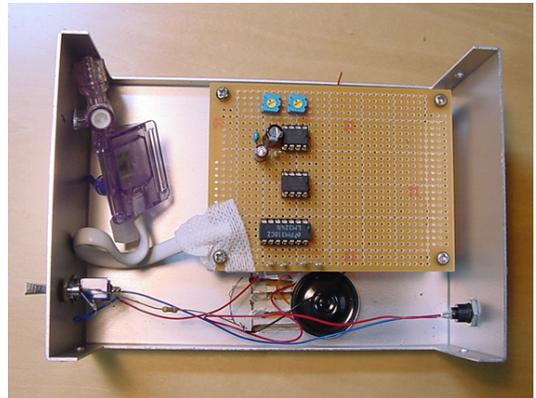


図 5 デジタル構成によるシステム基板

結果と考察

図 4 にアナログ回路による気道内圧アラーム，図 5 に今回 CPU を使用したデジタル回路による気道内圧アラームの試作基板を示す．明らかに部品点数が減少していることがわかる．比較のために図 6 にアナログ方式の全回路を示す．アナログ回路の基本原理は TC4538(再トリガー可能単安定マルチバイブレータ) による有効気道内圧が確認できれば無呼吸許容時間が延長できる論理素子にある．その素子に信号を送るために陽圧，陰圧の圧認識コンパレータ，それらの論理和を検出するための論理素子，また，別に異常陽圧，異常陰圧を検出するコンパレータが必要になる．それらコンパレータ全てに異常検出を防止するためのヒステリシス機能を組み込んだシュミットトリガー回路が要求され，また

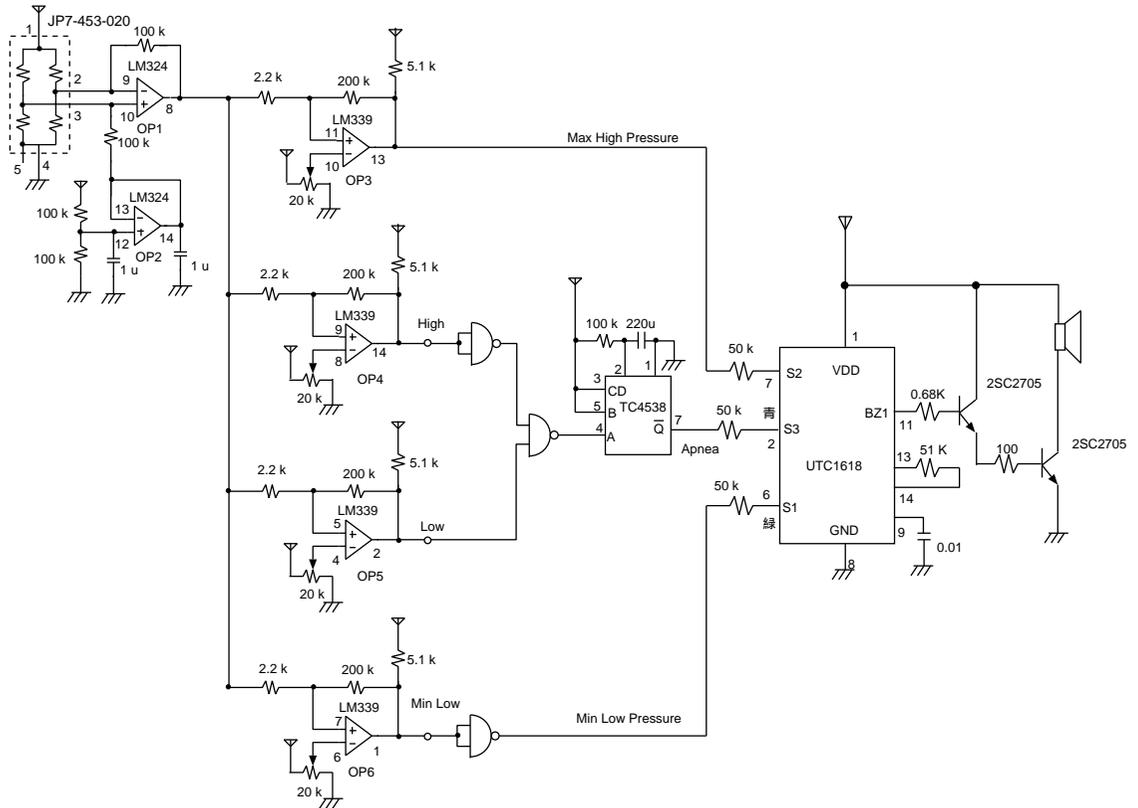


図 6 アナログ構成による気道内圧警報システム全回路図

閾値を設定するボリュームの調整が必要になり、必然的に部品点数，調整箇所が増加する。

一方，CPU 素子による回路構成は，気道内圧を電気変換するアナログ回路は必要であるが，その電位さえ得られれば CPU 内蔵の A/D コンバータで電位は数値変換される．その後の信号処理については 4 レベルの大小の比較から，無呼吸経過時間の測定まで全てプログラム操作で処理される．気道圧調整のために必要だったボリュームは変数の記憶だけで済む．アナログ回路のアートの技術は全てプログラム手順に吸収された．またプログラム開発はマイクロチップ社より MPLAB と称するシミュレータが無償で提供され，十分なソフトプログラムの開発検証ができ，さらに PICkit 2 というエミュレータを使用すれば，開発から ROM 書き込みまで効率よく操作できる．ROM 書き込み器，紫外線照射で ROM 消去していた 1980 年代の Z80 CPU の

時代とは比較にならないほど便利な時代である．

それでは，1CPU にすればさらに部品点数が少なくなるのではという考えもあるが，CPU による可聴域の発信はそれだけで CPU のリソースを消費することと，割り込み処理を含めたプログラムの複雑さが倍増するために必ずしも得策ではない．今回使用した PIC12F683 は 8 ピン DIP 素子であり，安価でもある．このような CPU 素子をコンデンサーや抵抗と同様に単純部品として活用し，シンプルな設計を行うことが今の時代に適応した開発思考だと考えている．

音声による警報モジュールは秋月の組み立てキットを使用した，スピーカからの再生音に高音ノイズが入ることと，静かな実験室では十分な音量であるが，手術室に持ち込むと音量が足りないことに気がついた．アンプを含めて警報音には更なる工夫が必要である．

薬物をボーラス投与した時の薬物動態モデル

萩平 哲, 増井健一*, 高階雅紀†, 内田 整‡, 森 隆比古§

はじめに

TCI (Target-Controlled Infusion) システムなどに用いられているコンパートメントモデルでは初期拡散相を無視している. このため, TCI システムを用いても導入開始後しばらくや, 設定濃度をある程度以上大きく変更した場合にはかなりの誤差が生じる. そこで, ボーラス投与時の初期の薬物動態 (PK) を表すモデル式の構築を試みた. また, 論文に示されたデータや実測データへモデル式を当てはめて妥当性を検討した.

モデル式の構築

まず, 血管内に血流がないと考えてその一点に薬剤が投与された状況を考える. この場合, 薬剤は拡散によって時間と共に血管の方向に広がって行く. この拡散は血管方向という1次元方向への random walk と捉えることができる. つまり, この拡散は時間と共に分散 (偏差) が大きくなる Gaussian 曲線で表現できると考えられる. この Gaussian 曲線は投与点からの距離を x 軸としてプロットすることになる. この式は以下のように表現される.

$$f(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\alpha t}} e^{-\frac{x^2}{2(\alpha t)^2}} \quad (1)$$

この式は時間 t 後の投与地点から x だけ離れた地点における薬物濃度を示すものである.

さて, ここでこれが血流と共に流れて移動する状況を考える. 投与地点からある距離だけ離

れた点において流れてくる薬剤濃度の時間変化を考えた場合 (1) 式の指数部分を修正し, 薬剤投与量を加味するとモデル式 (2) が得られる.

$$C(t) = \frac{C_0}{\sqrt{2\pi\alpha t}} e^{-\frac{\beta^2(t-t_1)^2}{2(\alpha t)^2}} \quad (2)$$

この式は (1) 式とは異なり時間の関数となっていることに注意して頂きたい. (2) 式に示される t_1 は初期循環時間に相当するものである.

なお, (1) 式では $t = 0$ の時の定義できない. そこで疑似的に Dirac のデルタ関数 (3) 式を利用する. デルタ関数はインパルスの応答を数学的に扱う時に用いられるものである.

$$\delta(x) = 0, \quad \text{if } (x \neq 0) \\ \int_{-\infty}^{\infty} \delta(x) dx = 1 \quad (3)$$

(1) 式の延長としてデルタ関数を用いる場合には次の (4) 式を用いるとよい.

$$\delta(x) = \lim_{\sigma \rightarrow 0} \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma}} e^{-\frac{x^2}{2\sigma^2}} \quad (4)$$

(2) 式で考える場合には t_1 が十分に大きいという仮定の元では $t \rightarrow 0$ の時には $C(t) \rightarrow 0$ であるから $t = 0$ で $C(t) = 0$ として考えてよい.

モデル式の実測値への fitting

前節で構築したモデル式の妥当性を検証するためにモデル式の実測値への fitting を行った. まず, He YL¹ らの論文に示されているプロポ

大阪大学大学院医学系研究科 麻酔・集中治療医学講座

*防衛医科大学校 麻酔科

†大阪大学医学部附属病院 手術部

§大阪府立急性期・総合医療センター 麻酔科

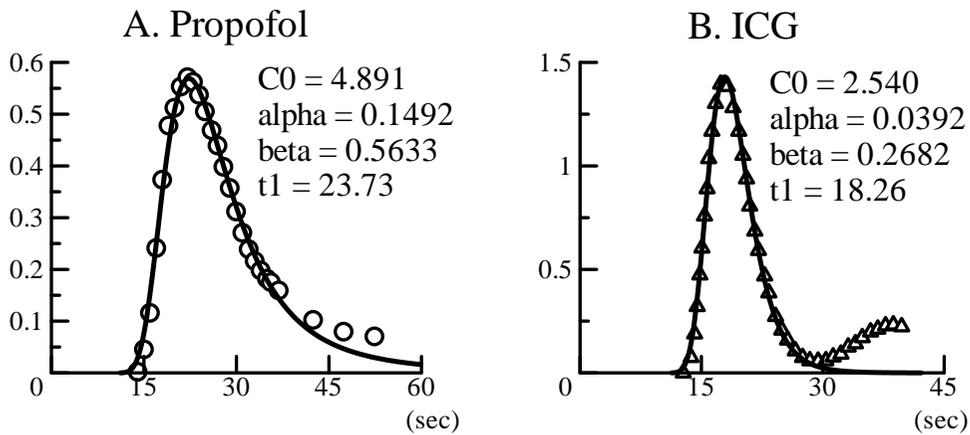


図 1 He YL からのデータに対する fitting

フォル 5mg およびインドシアニングリーン (ICG) を 15mg ボーラス投与した時の血中濃度の実測値に対して fitting を行った。fitting には我々が以前開発したソフトウェア LSR Ver1.41 を用いた²。LSR は非線形最小二乗法として Marquardt 法を用いている。図 1A にはプロポフォル、図 1B には ICG の実測値に対する fitting 結果を示す。いずれも非常によい fitting 結果が得られている。なお、ICG では 30 秒辺りから、プロポフォルでは 35 秒辺りから再循環による血中濃度の再上昇が観測されている。fitting 時にはこれらのデータは除外している。ICG は血管外に漏出しないが、プロポフォルは血管外へも漏出する。しかしながら初期循環という投与後短時間の間では今回の fitting 結果をみる限り大きな影響は認められず、無視できるものと考えられた。なおこのデータではいずれの薬剤も 1 秒以内という短時間で投与されている。

続いて、27 秒というやや長い時間かけてプロポフォルを 160 mg/kg/hr で投与した時のデータに fitting を行った 2 例の結果を図 2 に示す。

投与時間が長い目であるため先の結果に比べると劣るものの満足すべき fitting 結果と言えよ

う。なお fitting では 60 秒までのデータを使用している。

考察

我々の構築したモデル式は実測データとの fitting においてよい一致を示した。ことから、このモデルはボーラス投与時の初期循環時の薬剤の濃度変化を表す適切な式になるものと考えられた。

今後は症例を増やして C_0 , α , β , t_1 などの各パラメータの平均値や標準偏差などを算出し、一般的なモデルを作成する基礎としたいと考えている。実際的なことを考えると、これらのパラメータのうち t_1 は投与された部位から採血部位までの平均循環時間に相当するものであるため、心拍出量の影響を受けると考えられる。また、 t_1 が変われば採血部位到達までの拡散時間が変わり、結果として C_0 も大きく変わることが予想される。一方 α は拡散に係わる係数であるためある程度の範囲に落ち着くものと思われる。実際のところ図 2 に示した 2 例の結果でも投与条件は同じであるにも係わらず t_1 と C_0 はかなり異なっているが、一方で α は類似の値を示してい

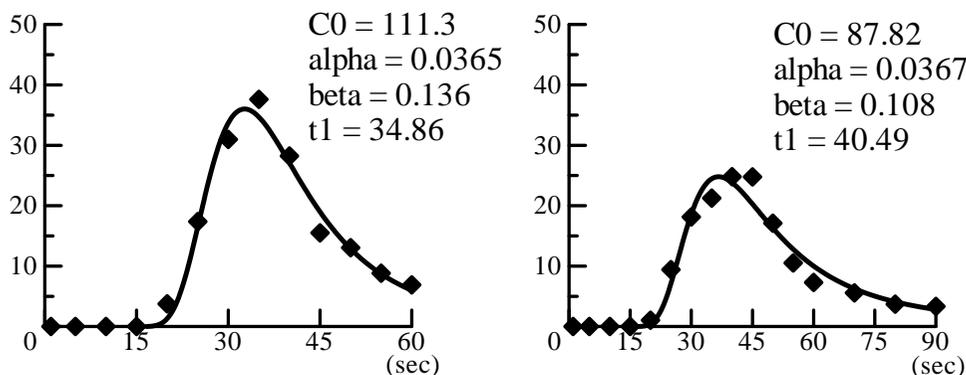


図 2 プロポフォール 160 mg/kg/hr (27 秒間投与) に対する fitting

る。

今回の研究では非線形最小二乗法を用いてパラメータ推定を行った。非線形最小二乗法では通常反復演算によって最適解を探索し、収束条件が満たされた場合に演算を打ち切るのが常である³。そのために初期値の設定によっては得られる解が異なることがある。今回の fitting では 4 つのパラメータのうち α, β, t_1 は推定誤差が小さく信頼性の高い値が得られたが C_0 は推定誤差が非常に大きかった。そこで初期値を変えて演算を繰り返し、得られた結果について AIC (Akaike's Information Criterion; 赤池の情報基準) を算出しその値が小さいものを採用した。 C_0 以外のパラメータはいずれも指数に関するものであったため自由度が小さく結果として C_0 のみが推定誤差が大きくなることになったと考えられた。

市販の TCI システムで用いられている薬物動態モデルは 3 コンパートメントモデルとされている。しかしながら、この薬物動態モデルの元を決定した Gepts ら⁴ はモデル構築において 2 コンパートメントモデルに、拡散相を加えた 3 exponential model としてパラメータ推定を行っている。つまり初期拡散相の辻褃を合わせるために疑似 3 コンパートメントモデルとしていた

と言える。しかしながらここでも論じたように初期拡散相を exponential で表現するのは適切とは言えない。今回我々が構築した初期拡散相のモデルと 2 コンパートメントモデルをうまく組み合わせれば、より現状に合致したモデルが構築できる可能性がある。ただし、前述のようにパラメータに大きな個人差が存在する場合には、現在用いられているモデルを凌駕できない可能性もある。この点については今後検討していきたい。

まとめ

初期拡散相を Gaussian 曲線で表現することによって構築した薬物動態モデルは薬物をボラス投与した時の濃度変化を示すよいモデルになると考えられた。

参考文献

1. He YL, Ueyama H, Tashiro C, Mashimo T, Yoshiya I. Pulmonary disposition of propofol in surgical patients. *Anesthesiology* 2000, 93(4):986-91.
2. 萩平 哲, 高階 雅紀, 森 隆比古, 妙中 信之, 吉矢 生人. 薬物動態解析のための最小二乗法プログラムの作成と応用. 麻酔・集中治療とテクノロジー 1999, pp22-5.

3. 中川 徹, 小柳 義夫. 最小二乗法による実験データ解析. プログラム SALS. 東京大学出版会. 東京. pp55-93.
4. Gepts E, Camu F, Cockshott ID, Douglas EJ. Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusions in humans. *Anesth Analg.* 66(12):1256-63.

ABSTRACT

Pharmacokinetic model for bolusly injected drug

¹Hagihira S, ²Masui K, ³Takashina M,
¹Uchida O, ⁴Mori T.

Target-Controlled Infusion (TCI) system used the pharmacokinetic model based on 3 compartment model. However, this model ignored the distribution phase. As a result, during early phase of induction or when the targeted concentration was greatly increased, the estimated concentration of the drug became inaccurate for a while. Here we tried to make a pharmacokinetic model suitable for early phase of bolus injection of drugs.

After administration of drug into vein, drug would spread in the blood. When we assumed that the vessel was a line, the diffusion of drug in the blood would be expressed by Gaussian curve, which standard deviation was increased with time. Taking the blood flow into account, the observed blood concentration of drug in artery would be simulated by the equation which we constructed. Here, we investigated the adequacy of our model equation by some measured data. Using our original software for non-linear least square regression (LSR V1.41), we could show good fitting of our model to those data.

We considered that our model equation would be an adequate model to describe the blood concentration of drug after bolus injection.

¹ *Department of Anesthesiology, Osaka University Graduate School of Medicine*

² *Department of Anesthesiology, National Defence Medical College*

³ *Surgical Center, Osaka University Hospital*

⁴ *Department of Anesthesiology, Osaka Prefectural Osaka General Medical Center*

フリーウェア「Cassava Editor」を用いた薬剤投与量計算表

築地 崇，末田 彩*

はじめに

我々麻酔科医は麻酔時に様々な薬剤を使用する。特に心臓手術や重症な心疾患を合併した患者の麻酔においてはカテコラミンなどの循環作動薬をはじめ数多くの薬剤を(持続)投与することが多い。これらの薬剤は投与量の誤り(多くは過量投与)により重篤な後遺症を来す可能性が高いため、投与量の間違いは許されない。しかし各薬剤の濃度は様々であり、体重当たりの投与量の計算は時に複雑で、特に多忙時には投与量の間違いをきたす可能性をはらんでいる。また現在の医療体制では十分な休息が取れないまま夜間の緊急手術や当直明けで麻酔を行わざるを得ない状況があり、睡眠不足の状態では計算力の低下が懸念される。投与ミス(計算ミスや濃度や希釈の仕方の記憶違い)を防止することは重要な課題である。

今回「Cassava Editor」というフリーウェアを用いた薬剤投与量計算表を作成したところ、非常に簡便で投与量間違いの防止に有用であったので報告する。

作成の経緯

従来当院では麻酔医室にあるコンピュータからファイルメーカー Pro で患者の体重に応じた薬剤投与量の一覧表を作成・印刷し、各手術室に持ち込んで利用していた。しかし麻酔医室でしか作業できないため、緊急手術時には手術室での麻酔準備に忙殺されて一覧表を作成するこ

とができないことがしばしばあり、不便に感じていた。

一方、当院では自動麻酔記録システム(日本光電社製 CAN システム)を使用しており、各手術室にパソコンが設置してある。このパソコンを利用することはできないかと考えた。

手始めに体重 50kg の患者を想定した表をテキストファイルを作成しそれを閲覧する方法をとってみたが、体重に応じた計算は出来ず、また表として見づらく、実用的ではなかった。

次に Microsoft EXCEL 利用することを考えたが、我々には CAN 端末パソコンの Windows2000 の管理者権限がないため、自由にインストールすることはできない。6 部屋ある手術室のパソコンそれぞれに EXCEL をインストールすることはコスト面からも現実的ではなかった。Open Office などのフリーで公開されている表計算ソフトの導入も考慮したが、やはり管理者権限がなく自由にインストールできないことに加え、コンピュータの安定動作の面からもレジストリに変更を加えるような大きなプログラムをインストールすることは避けたいところであった。

何かよいアイデアはないかと思案していたところ、Cassava Editor というフリーウェアを見つけ、これを利用してみることにした。

Cassava Editor とは

Cassava Editor はあすかぜ氏による CSV (Comma Separated Value) ファイルの作成・編

神戸赤十字病院麻酔科

*神戸赤十字病院初期研修医(現:関西労災病院麻酔科)

1	2	3	4	5	6	7
1	体重(kg):	60	Unit:	=[2,y]/[2,y+1]/[2,y]	10000	
2	身長(cm):	160	標準体重:	=[2,y]*[2,y]*22/10		
3						
4	薬剤名		濃度			
5	DOA (ドミン)	3		15		
6	DOB (ドブタミン)	3	$\gamma =$	=[2,1]*0.01*[2,y]	3~20	
7	NAAd (ノルアドリナリン)	0.1	$\gamma =$	=[2,1]*0.6*[2,y]	0.05~0.5	
8	NTG (ニリスロール)	0.2	$\gamma =$	=[2,1]*0.12*[2,y]	0.25~5	
9	ジルチアゼム	1	$\gamma =$	=[2,1]*0.02*[2,y]		3mg/ml 3V/50ml
10	PGE1 (タンデトロン)	0.01	$\gamma =$	=[2,1]*3*[2,y]		20 μ g/ml 500 μ g 2V/50ml
11	ミルリソ	0.1	$\gamma =$	=[2,1]*0.06*[2,y]	0.1~0.75	1 mg/ml 原液
12	hANP	0.02	$\gamma =$	=[2,1]*1.5*[2,y]	0.01~0.2	40 μ g/ml 1000 μ g 2V/50ml
13	コンクライト Mg ~15min	2.59	ml/kg/h=	=[2,1]*[2,y]		0.5mol/l 原液
14	コンクライト Mg ~3h	0.32	ml/kg/h=	=[2,1]*[2,y]		
15	コンクライト Mg ~24h	0.08	ml/kg/h=	=[2,1]*[2,y]		
16	プレセデックス	0.2	μ g/kg/h=	=[2,1]*0.25*[2,y]	0.2~0.7	4 μ g/ml 200 μ g 1V+48ml
17	Epi (ボスミン)	0.05	$\gamma =$	=[2,1]*0.6*[2,y]	0.05~1.0	0.1 mg/ml 1 mg 5A+45ml
18	ピトレシ	0.04	U/min=	=60*[2,y]	0.01~0.1	
19	オノアクト (3mg/ml)	3	$\gamma =$	=[2,1]*0.02*[2,y]	1~10~40	3mg/ml 50mg 3V+50ml
20	オノアクト (2.5mg/ml)	3	$\gamma =$	=[2,1]*0.025*[2,y]		2.5mg/ml 50mg 1V+20ml
21	オノアクト (1mg/ml)	3	$\gamma =$	=[2,1]*0.06*[2,y]		1 mg/ml 50mg 1V+50ml
22	エラスポール	0.2	mg/kg/h=	=[2,1]*[2,y]/6	0.2 (4.8mg/kg/day)	6mg/ml 100mg 3V/50ml
23	イソプロテレノール	0.01	$\gamma =$	=[2,1]*3*[2,y]		0.02mg/n 0.2mg 5A+45ml

図1 「循環作動薬計算.csv」を開いた直後の画面

集を目的に作られたソフトであり、テキストエディタと同じ感覚で表形式のデータを編集できる。式を記入しておけば計算も行え、マクロを使って簡単な計算や定型動作を実行することができるなど、単なる csv ファイルの編集ソフトにとどまらない。フリーウェアとして公開されており、商用・非商用を問わず無料で利用することを作者は許可している。インストール権限がないパソコンでもプログラムのコピーができれば使用できた。フリーウェアであるため不都合が生じてもソフトウェアの作者に対して一切責任は問えないが、現在のところ重大な不具合は報告されておらず、レジストリを変更しない

ためシステムが不安定になる可能性も低い。

薬剤投与量計算表の作成

Cassava Editor を起動し、図1のようにデータを入力した。患者の体重を入力し、ツールバーにある「セル内計算式を処理」ボタンをクリックする(図1)と、計算式を入力しているセルの背景が水色となり、計算結果が表示される(図2)。薬剤の投与量を計算したい時には薬剤名の隣のセルの数値を変更し([= μ g/kg/min] などの単位で入力)、ツールバーの「表示の更新」をクリックすると、すぐにポンプでの設定速度 (ml/h) に



図 2 計算結果表示画面

計算された結果が更新される (図 2)。

Cassava Editor を csv ファイルに関連付けておけば、作成した csv ファイル自身あるいはそのショートカットをデスクトップなどに置くことですぐに起動できるようになる。関連付けは Cassava Editor のオプションメニューからでもでき、この方法が最も容易である。

実際に使用してみて...

循環作動薬などの薬剤投与量が簡単に計算でき、かつ各手術室のパソコンで即座に参照できるようになったことで利便性が飛躍的に向上した。多忙時や疲労時の計算ミスや、計算に時間

がかかることによる投与開始の遅延もなくなった。投与ミスを防ぐばかりでなく、麻酔時の薬物投与に伴うストレスがわずかでも軽減されることが期待できる。

比較的新しい薬剤であるレミフェンタニルやロクロニウムについても一覧表を作成した。これらの薬剤はフェンタニルやベクロニウムと薬剤の濃度や使用方法が異なっており、特に当院での採用直後は投与量で戸惑うことが多かったが、一覧表を参照することにより投与量過誤の防止に有用であった。

最近では術前に抗凝固薬や抗血小板薬を投与

されている患者が増え、当院でも術後に iv-PCA を使用する患者が増えた。当院の電動式の PCA ポンプは台数が少ないため、ディスプレイポンプを用いて PCA を施行する症例が増えている。ディスプレイポンプは持続投与量や PCA の 1 回量が決まっているため、患者の体重や年齢、手術侵襲などに応じて麻薬濃度の調整が必要である。この計算が意外に面倒であるが、現在では Cassava Editor を使用し、簡便に計算できるようにしている。

Cassava Editor を当院では 2 年近く CAN システムと同時に使用しているが、Cassava Editor 自体の動作は非常に安定しており使用上の問題は起きていない。

結 語

CSV ファイル編集ソフトである Cassava Editor を用いて薬剤投与量計算表を作成した。手術室内で簡便に薬剤投与量が確認できるようになり、計算ミスによる薬剤投与インシデント抑制

や薬剤投与量計算に伴うストレス軽減に効果があると考えられた。

謝 辞

このような簡便で有用なソフトをフリーウェアとして提供され、今回の発表について快諾していただいた Cassava Editor 作者のあすかぜ氏に感謝する。

Cassava Editor のホームページ
<http://www.asukaze.net/soft/cassava/>

ABSTRACT

Drug dose calculators made with
a freeware " Cassava Editor "

Takashi Tsukiji and Aya Sueda

We use many kinds of drugs in anesthesia, but busyness or fatigue put us at risk making mistakes of drug dose. We made drug dose calculators with a freeware " Cassava Editor ". They are very easy to use, and effective in drug dosage incident restraints by miscalculation.

Department of Anesthesiology, Kobe Red Cross Hospital Kobe, Hyogo 651-0073, Japan

Microsoft® Excel・VBA を用いた勤務表 作成支援システムの構築

平田 昌史

はじめに

元来勤務医の労働時間の線引きは困難であるが、大学病院の場合は臨床の他に教育・研究や関連施設における業務も加わり、問題はより複雑である。当教室でも近年麻酔科管理手術件数・関連施設数が増加しており、業務の量もさることながらそのパターンも複雑化してきた（人員配置や派遣パターンの週替わり・日替わりの変化、臨時的派遣依頼など）。医局員数も増加してはいるものの需要を十分に満たすには至らず、また育児との両立に励む医師も同様に増えており、個々の状況に合わせた労働形態に配慮する必要性も高くなった。

このような背景により、過度な負担のない労働環境を目指すことは実務レベルでもより困難さを増してきているといえる。構造的な問題を即座に改善することは難しいため、現実的なレベルでより適正な労働環境の構築を図るための一手段として勤務表作成作業の効率化は必須であった。従来勤務表は Microsoft® Excel（以下 Excel）上で作成してきたが、毎月のカレンダー作成から各医師への業務割当・集計をすべて人手によってきたため著しく非効率であった。勤務表作成専用のソフトも存在するが、調べた限りでは例えば看護業務のように単一業務形態のソフト勤務が主眼であり、ここで問題とする労働形態には適さないと考えられた。そこで、Excel に付属するプログラム言語 Visual Basic for

Applications（以下 VBA）を利用して主要な定型作業を自動化するプログラムを制作し「勤務表作成支援システム」とした。

システムの特長・利用法

ひな型ブックの準備

あらかじめ、1 週間の勤務表の基本形（図 1）・毎日の各業務の定数（図 2）・年間行事や休日の一覧（図 3）をひな型ブックの各々のシートに入力しておく。業務定数が週により異なるパターン（奇・偶数週のみなど）も設定可能である。

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T
1																				
2																				
3																				
4																				
5																				
6	外勤スケ		学内																	
7	ジュール	当直割当																		
8	表記用の	表記用の	学外																	
9	名前↓	名前↓																		
10	(OP 専スタッフ)																			
11	辻本	辻本	辻本		A	F	新	P	S											
12	桑原	桑原	桑原		P	洛西	A	P	ブ	手										
13	浅香	浅香	浅香		P	F	S	A	F	武										
14	池乃	池乃	池乃		A	S	鴨	F	F											
15	井上	井上	井上		S	木	F	A	F											
16	末成	末成	末成		A	F	唐	S	F											
17	青野	青野	青野		P	LA	F	木	ブ	手										
18	安尾	安尾	安尾		LA	和	F	P	ブ	手										
19	中田	中田	中田		F	A	和	F	A											
20	(専攻医)																			
21	石田	石田	石田		P	仁	A	P	ブ	手										
52	(当直)	↑	麻酔当直																	
53		この間																		
54		追加削除	ICU 当直																	
55		禁止!																		
56		↓	医長当直																	
57		印刷最終行																		
58		(duty 集計欄)																		
59		OP 計			8	8	7	8	8											
60		ローテP			4	4	4	4	4											
61		HP			2	1	0	1	0											
62		現HP			0	1	0	1	1											
63		OP			2	2	3	2	3											
64		S			1	1	1	1	1											
65		A(S')			4	3	3	3	3											
66		AR			0	0	0	0	0											
67		A/OP			0	0	0	0	0											
68		最終行	LA		1	1	1	1	1											

図 1 ひな型ブック勤務表カレンダーシートの一例
A～C 列に医局員名、E～T 列に週間の基本的な勤務パターンを登録する。この内容を元に月々の勤務表基本形が自動生成される。

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE	AF	AG	AH	AI	AJ	AK	AL	AM	AN	
1	定数・当直枠	(通常勤務種)							(祝日オンコール種)																																
2	日																																								
3	曜日	月	火	水	木	金	土	日	月	火	水	木	金	土	日	(オンコール)							(毎週以外のパターン)																		
4	(duty)															月	木							週	1	2	3	4	5												
5	S	1	1	1	1	1											火	和	A	1	0	1	0	1																	
6	A	2	2	3	2	2											水	和	B	0	1	0	1	0																	
7	AR	0	0	0	0	0											木		C	1	0	1	0	0																	
8	A/OP*	0	0	0	0	0											金	翠	D	1	0	0	0	1																	
9	LA	1	1	1	1	1											土	木	E	0	0	1	1	0																	
10	HP	2	1	0	1	0											日	木	F	1	0	0	0	0																	
11	規HP	0	1	0	1	1											～断りは左の表に「X」を入れてください(P:前日と同じ数)																								
12	(外勤)																																								
13	鶴	A	1	1	1												(備考)																								
14	和	1	1																																						
15	浴西	1		1																																					
16	木	1	1	1	2	1																																			
17	唐	B	1																																						
18	武	B	1	1																																					
19	右	1	1																																						
20	新	1	1	1	1	1																																			
21	南	1	2	1	2	1																																			
22	翠	2	2	1	2	1																																			
23	堀	1	1																																						
24	掖	A																																							
25	大			1	1																																				
26	酪	A																																							
27	辻	B																																							
28	志	1	1	1																																					
29	仁	1																																							
30	沢	1																																							
31	久	1																																							
32	縁	1																																							
33	博	1	1																																						
34	榎	1																																							
35	小		1																																						
36	草	1	1	1	1	1																																			
37	春	1																																							
38	八	C																																							
39	髭																																								
40	高																																								
41																																									
42	計	8	14	14	13	10		0	0	0	0	0	0	0	0	0																									
43	当直枠	1	1	1	1	1		2	2	2	2	2	2	2	2	2																									
44	平日計	58																																							

図 2 ひな型ブック業務定数表シートの一例

シート左の表に各業務の定数を曜日ごとに登録しておく。週により定数が異なる場合は、シート右上の「毎週以外のパターン」表でアルファベット文字に週ごとの定数パターンを割り当て（本例では「A」が奇数週を表す）、定数の代わりに登録する。「P」は前日と同じ数を意味する（隔週の土日をセットにしたい場合などに使用）。

シート中上の「オンコール」表にオンコール付き施設の略号を入力しておく、勤務表印刷時の欄外備考・配布用書類の外勤スケジュール表に反映される。

	A	B	C	D	E	F	G
1	国民の祝日	2008	行事予定				
2	1/1	元日	2008/5/7	学内	(ローテータ入替)		
3	1/16	成人の日	2008/6/2	学内	(ローテータ入替)		
4	2/11	建国記念の日	2008/6/30	学内	(ローテータ入替)		
5	3/20	春分の日	2008/8/4	学内	(ローテータ入替)		
6	4/29	昭和の日	2008/8/1	学内	(ローテータ入替)		
7	5/3	憲法記念日	2008/8/29	学内	(ローテータ入替)		
8	5/4	みどりの日	2008/11/4	学内	(ローテータ入替)		
9	5/5	こどもの日	2008/12/1	学内	(ローテータ入替)		
10	7/16	海の日	2008/1/5	学内	(ローテータ入替)		
11	9/16	敬老の日	2008/2/2	学内	(ローテータ入替)		
12	8/23	秋分の日	2008/3/2	学内	(ローテータ入替)		
13	10/12	体育の日	2008/1/28	学内	(ローテータ入替)		
14	11/3	文化の日	2008/2/15	学内	総合研修実習(～2/8)		
15	11/23	勤労感謝の日	2008/2/15	学内	OSCE		
16	12/23	天皇誕生日					
17							
18	その他の休日						
19	1/2	(年末年始)	2008/6/12	学外	麻酔科学会(横浜)		
20	1/3	(年末年始)	2008/7/18	学外	ペイン学会(福岡)		
21	12/23	(年末年始)	2008/3/6	学外	麻酔科地方会		
22	12/30	(年末年始)	2008/10/3	学外	麻酔科専門医試験		
23	12/31	(年末年始)	2008/10/13	学外	救急医学会(札幌)		
24			2008/10/18	学外	ASA(FL)		
25			2008/11/20	学外	臨床麻酔学会(京都)		
26			2008/12/5	学外	テクノロジ学会(福井)		
27			2008/2/28	学外	集中治療医学会(大阪)		
28	「J」で始まる休日は勤務表へはコピーされません。						
29							
30	国民の祝日について						
31	http://www8.cao.go.jp/chosei/shukujitsu/zaivou.html						
32							

図 3 ひな型ブック予定表シートの一例

勤務表のカレンダー部分はシート左の「国民の祝日」・「その他の休日」表を参照して自動作成される（ハッピーマンデーには日付欄に「(月)/M(週)」と入力することで対応。振替休日・国民の休日には自動対応）。シート右の「行事予定」表の内容は勤務表自動作成時に該当日の予定欄にコピーされる。

勤務表基本形の作成

勤務表基本形自動作成用のブックを開いて作成期間を指定するだけで、ひな型ブックの内容に基づいて目的の月の勤務表ブック（勤務表カレンダー・業務定数表・割当状況一覧などのシートからなる）が自動生成される

	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T
1	2009年2月																	
2			1	2	3	4	5	6	7	8								
3			日	月	火	水	木	金	土	日								
4																		
5	学内																	
6																		
7	学外																	
8																		
9																		
10	辻本			鴨	F	A	P	S										
11	桑原		P	洛西	A	P	ブ	手										
12	浅香		P	綿	S	F	武											
13	池乃		A	S	鴨	木	F											
14	井上		S	木	洛西	A	F											
15	末成		A	草	唐	S	洛西											
16	青野		P	LA	堀	木	ブ	手										
17	安尾		LA	和	酸	P	ブ	手										
18	中田			木	A	和	F	A										
19																		

	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T
1	2009年2月																	
2			1	2	3	4	5	6	7	8								
3			日	月	火	水	木	金	土	日								
4																		
5	学内																	
6																		
7	学外																	
8																		
9																		
10	辻本			鴨	F	A	P	S										
11	桑原		P	洛西	A	P	ブ	手										
12	浅香		P	綿	S	F	武											
13	池乃		A	S	鴨	木	F											
14	井上		S	木	洛西	A	F											
15	末成		A	草	唐	S	洛西											
16	青野		P	LA	堀	木	ブ	手										
17	安尾		LA	和	酸	P	ブ	手										
18	中田			木	A	和	F	A										
19																		

52	麻酔当直	辻本	桑原	浅香	池乃	井上	末成	青野	安尾
54	ICU当直	島木	住谷	中西	鳥川	柳	前田	南出	内場
56	医長当直								

52	麻酔当直	辻本	桑原	浅香	池乃	井上	末成	青野	安尾
54	ICU当直	島木	住谷	中西	鳥川	柳	前田	南出	内場
56	医長当直								

図 4 左：自動作成された勤務表カレンダーシートの一例を示す．右：同じシートで当直日強調表示を行った画面．

52 行以降の当直欄に対応して、当直日と翌日（業務の有無によって色は異なる）の欄の背景色が変化するため、業務の識別が容易となり翌日の負担軽減を考慮した当直割当に役立つ。

（図 4 左、アルゴリズム表 1）。

結 語

勤務表の編集・完成...業務割当支援機能の活用

自動生成後の勤務表ブックを必要に応じて手直しする。適正な勤務割当を行うために以下の支援機能を活用し、完成させる。

拡張メニューの選択により、勤務表シートにおいて各医師の当直日（とその翌日）の欄が背景色の变化で強調表示され、当直翌日が勤務になっている場合に注意を喚起する（図 4 右、アルゴリズム表 2）。

拡張メニューまたはボタンの操作で、「割当状況」シートにて適宜業務・当直割当状況を集計・一覧表示できる

（図 5、アルゴリズム表 3・4）。

配布書類の自動作成

完成した勤務表ブックを読み込み出番表・当直表・派遣スケジュール表などを一括自動生成する VBA プログラムを組み込んだ「配布用書類作成ブック」を利用することで、関係部署・施設へ配布する書類を簡単に作成・印刷できる。

冒頭に挙げたように、複雑な労働形態で業務割当を行うには業務の内容ならびに関連施設・医師各々の背景を理解・考慮する必要もあるため、現状では医師によって管理が行われることが多いと思われる。今回作成したシステムをもってしても適切な勤務表作成には人間の手による調整が相当に必要であるが、煩雑な定型的作業を VBA プログラムに肩代わりさせることだけでも本来の医療業務にかかるべき時間の犠牲を減らし、なおかつ確実なチェック機能により各個人の労働状態に対する満足度を高める一助になると考えられる。

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE
1	勤務割当状況																														
2	日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28		
3	曜日	日	月	火	水	木	金	土	日	月	火	水	木	金	土	日	月	火	水	木	金	土	日	月	火	水	木	金	土		
4	(duty)																														
5	S		1	1	1	1	1			1	1		1	1		1	1	1	1	1			1	1	1	1	1				
6	A		2	2	3	2	2			2	2		2	2		2	2	3	2	2			2	2	3	2	2				
7	AR																														
8	A/OP*																														
9	LA		1	1	1	1	1			1	1		1	1		1	1	1	1	1			1	1	1	1	1				
10	HP		2	1		1				2	1		1			2	1		1			2	1		1		2	1	1		
11	児HP			1		1	1				1		1	1			1		1	1				1		1	1				
12	(外勤)																														
13	嶋		1		1		1						1			1		1		1		1				1		1			
14	和			1	1						1						1	1							1	1					
15	溶西				1	1		1				1			1			1			1				1		1		1		
16	木		1	1	1	2	0			0	1		1	0			1	1	1	1	0			1	1	1	1	0			
17	唐				1						0							1							0	1					
18	武				1		1			0			1					1		1			1		1		1		1		
19	右			1	1						0						1	1							1	1					
20	新		1	1	1	1	0			0	0		0	0			1	1	1	0	0			1	1	1	0	0			
21	南		1	2	1	1	0			0	0		0	0			1	2	1	0	0			1	2	1	0	0			
22	翠		2	2	1	1	0			0	0		0	0			2	2	1	0	0			2	2	1	0	0			
23	堀		1		1		0				0			0			1		1		0			1		1		0			
24	城		1														1														
25	大					1	0						0	0					0	0							0	0			
26	路				1														1								1				
27	辻																										0				
28	志				1	0	0				0		0				1	0	0						1	0	0				
29	仁			1							1						1								1						
30	沢		1							0						1								1							
31	久			1							1						1								1						
32	綿			1							0						1								1						
33	博				1	0							0					1	0							1	0				
34	欄				0								0					0								0					
35	小					0							0						0								0				
36	草		1	1	0	0	0			0	0		0	0			1	1	1	0	0			1	1	1	0	0			
37	春					0							0						0								0				
38	八					0													0												
39	琵								0	0																					
40	高																								0				0		
41																															
42																															
43																															
44																															
45																															
46																															
47																															
48	未割当		0	0	0	2	8	7	1	1	9	10	0	12	7	0	0	0	0	0	2	13	7	1	0	0	1	2	12	7	1
49	割当後余裕人員		0	1	5	1	-1	3	-1	-1	2	4	0	0	3	0	0	1	5	1	-1	3	-1	0	2	4	1	0	3	-1	

図 5 勤務割当状況集計表の一例

勤務割当状況集計表の一例を示す。メニューまたはボタン一回の操作で、日々の各業務への人数割り当て状況が一覧表示される（過不足は背景色の色分けで識別できる）。

(表 1) 勤務表自動作成プログラムのアルゴリズム

1. 開始
2. 作成の対象期間（月・期間の最終日）の入力
3. 「勤務表」、「定数」、「割当状況」の各シート書式の初期化
4. ループ開始（対象期間の日数分を日付順に行う）
5. 対象日が該当する曜日・休日（ひな型ブックの休日予定欄を参照する）の判定
6. 5.の結果より、ひな型ブックから該当する曜日（または休日）の業務パターン・定数欄を本ファイルの勤務表シート・定数シートへコピー
7. ひな型ブックの「行事予定」シートで対象日に行事予定があれば、本ファイルの勤務表シートへコピー
8. ループ終了
9. 本ファイルに年月に基づいたファイル名を付け、保存
10. 終了

(表 2) 当直日強調表示プログラムのアルゴリズム

1. 開始
2. 勤務表シートをアクティブにする
3. 既に当直日が強調表示されていればシート背景色をクリアして終了
4. ループ 1 開始（一日の当直人数分行う）
5. ループ 2 開始（収載期間の日数分を日付順に行う）
6. 対象日の当直医師名をキーワードとして医師名欄を検索（存在しなければ入力ミスとみな
7. メッセージを表示して終了）
8. 当直医師の対象日・その翌日の業務欄の背景色を変更し強調表示
9. ループ 2 終了・ループ 1 終了
10. 終了

(表 3) 業務割当状況集計プログラムのアルゴリズム

1. 開始
2. 割当状況シートをアクティブにする
3. 業務割当状況一覧表の初期化、定数シートからの業務項目コピー
4. ループ 1 開始（収載期間の日数分を日付順に行う）
5. ループ 2 開始（定数シートの各業務項目について行う）
6. 対象日の対象業務項目定数を参照する（0 ならループ 2 終了）
7. 勤務表シートで対象日の全医師の業務欄を参照し、対象業務項目が入力されているセル数を数える
8. 割当状況一覧表の対象セルに 7.の結果を記載し、6.の定数と比較してセルの背景色を変更する（過不足状態の表示）
9. ループ 2 終了

10. 対象日の総業務定数から割当済み業務数を減じて得た未割当業務数を対象日の集計欄に記載
11. 対象日の業務未割当医師数を数え、そこから定数を減じて得た余裕人員数を対象日の集計欄に記載
12. ループ 1 終了
13. 終了

(表 4) 当直割当状況集計プログラムのアルゴリズム

1. 開始
2. 当直割当状況一覧表の初期化
3. 勤務表シートをアクティブにする
4. ループ 1 開始（一日の当直人数分行う）
5. ループ 2 開始（収載期間の日数分を日付順に行う）
6. 対象日の当直医師名をキーワードとして医師名一覧を検索（存在しなければエラーメッセージと共に終了）
7. ループ 2 終了・ループ 1 終了
8. 割当状況シートをアクティブにする
9. ループ 3 開始（全医師について行う）
10. ループ 4 開始（収載期間の日数分を日付順に行う）
11. 対象日が対象医師の当直日であった場合は当直カウントを 1（平日）または 2（休日）加える（当直医師が 1 日に 2 名割り当てられている場合は各々その半分を加える）
12. ループ 4 終了
13. 対象医師の当直カウント欄に集計した当直カウントを記載する
14. ループ 3 終了
15. 終了

ABSTRACT

Work Assignment Assistant System Built on Microsoft[®] Excel and VBA Programs

Masashi Hirata M.D., Ph.D. T.

In our facility, work assignment had been hereditarily executed on Microsoft[®] Excel spreadsheet software (hereafter Excel), still the check of assignment states, such as overtime duties and duties at related facilities, was entirely performed manually on single worksheet. Moreover, the scheduling task has become terribly complicated in recent years, because of increased overall work, department members and work style variety. Accordingly, every one of these elements demanded more and more consideration on assignment and risk of assignment check mistake got aggravated. Therefore, we

made some helper programs on Visual Basic for Applications (an attachment of Excel, hereafter VBA) as the work assignment assistant system.

The system consists of some Excel workbooks with VBA programs. First of all, you have to fill in the worksheets of the “ form ” workbook with daily quota and assignment sample of one week, and annual department plans including holidays. Then, whenever you open the “ template ” workbook and input the target month, the system automatically generates the basic schedule workbook of the month from the “ form ”. Although you have to manually edit it if needed, the hectic task of checking assign-

ment states becomes much easier by making use of instant color-classifying tabulation program. After finishing scheduling of a month, you can easily publish various forms of assignment state for distribution to related departments and facilities. In present labor state of many Japanese universities of medicine, it seems inevitable that doctors should get into the assignment task in order to provide right works for right doctors, although it is not a “ proper ” job. This system will enable them to suppress the load and trouble from the task, therefore improve the quality of scheduling.

Department of Anesthesiology, Kyoto Prefectural University of Medicine

Monitor World の再開

諏訪邦夫，岩瀬良範*，讃岐美智義†

Monitor World を再開したことを報告します。

Monitor World のこれまでの経過

狙い：電子媒体での雑誌刊行を試みる

Monitor World は、「電子媒体での雑誌刊行を試みる」狙いで、1992年にフロッピー(MS-DOS版)で開始し、間もなくマッキントッシュ版追加しました。当初は年4回発行しました。その後CD-ROMに移行し、2003年Webに移行しました。

日本麻酔・集中治療テクノロジー学会の後援と日本麻酔科学会の指導を受けています。

中 断

2004年を出した時点で中断しました。スポンサーとしてのチバコーニングの血液ガス装置部門が、カイロンに、ついでバイエルに移行し、今回シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス(株)に移行する際に、調整に手間取った故です。

再開版の内容

再開版の内容は、基本的に従来の方針を踏襲しており、URLは、<http://www.monitorworld.jp/>です。内容は以下の通りです。1) 論文抄録 50 編 今回から論文抄録については原抄録にむかってリンクをはり、原文を参照したい方の便をはかる工夫を加えました。また、ケータイでも参照可能です。今回のテーマは、術後覚醒時

帝京短期大学臨床工学専攻科

*埼玉医科大学麻酔学

†広島大学医学部麻酔・蘇生学



図 1 Monitor World のトップページ。2004年の休刊時点の構造・配色などをそのまま採用している。

興奮(諏訪)、麻酔とシミュレーション(岩瀬)、脈波形の呼吸性変動(讃岐)です。2) Journal of Anesthesia のテキスト部分：テキスト部分のみですが、登録なしで読めます。あらかじめテキストになっているので、状況によっては便利と感じられるかも知れません。3) フリーソフトウェア揭示は一応継続します。しかし、ソフトウェアコンテンツが2007年をもって終了しましたので、新しい作品の提供が乏しくなると予測します。会員の希望があれば残したいと考えますが、この点に関しては会員の方々のご支持が必要です。

結 論

Monitor World を復活させました。1992年にフロッピーで刊行され、2003年にweb版に移行した後に2004年版を出した時点で中断していたものです。

今回の特徴は、抄録から原論文にリンクしたことと、ケータイでもアクセスを可能としたことです。フリーソフトウェアの頁を現時点では一応残しています。新しいソフトウェアやデータの提供があれば続きます。

ABSTRACT

"Monitor World" is a magazine for the anesthesiologists in the electronic media. It was

published first in floppy disk mode in 1992, switched to CD-ROM, then swithed further to Web in 2003. It is supported both by JSTA and JSA. For some reason, its publication stopped after 2004 issue, and restarted in the fall of 2008. The content of the restarted version is not much different from before, yet we added a mode for the use of cell-phone and also we placed a linkage from the abstracts in Japanese to the original articles (mainly PubMed).

静脈麻酔管理に対応した自動麻酔記録システム

吉田祥子，長田 理*，嵐 朝子*，
成島光洋*，山崎隆史*，尾崎 眞*

はじめに

診療録・各種検査結果などの診療情報を電子的に記録する「電子カルテ」は診療報酬上の優遇措置などもあり、徐々に広まりつつある。一方、患者情報を生体情報モニターからオンラインで情報を収集して麻酔記録を自動的に作成する自動麻酔記録は普及しつつあるものの、我々麻酔科医の業務軽減につながっているかどうかは議論の余地がある。

当院は2008年4月に東京都中野区へ新設移転することとなり、これに伴い病院情報システム(HIS)として日本電気(NEC)社製電子カルテシステム(MegaOak)，手術部門システムとして日本光電社製 PrimeGAIA が導入されることとなった。この PrimeGAIA は最新型の日本光電社製手術部門システムであり、東京警察病院が最初の導入病院であった。そこで、静脈麻酔管理での先進的な機能を組み込むと共に、操作性の改良を目的としてシステムを開発したので、麻酔科医の業務軽減の面から本システムの特徴について報告する。

開発目標

手術部門システムに要望される機能は以下の6項目を重点課題として、開発目標を設定した。

1. HIS からの手術申し込みができる、
2. 手術室入室の確認をコンピューター上で行うことができる、
3. オンラインにより麻酔チャートが自動作成される、
4. 薬物投与量を入力することで薬物動態シミュレーションができる、
5. 麻酔記録情報を HIS に転送し、HIS 上で確認することが

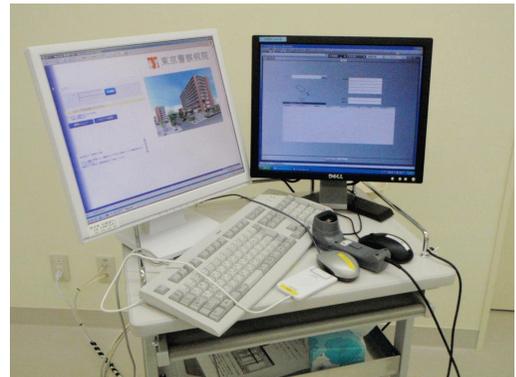


図1 手術室エントランスでの HIS および部門システム

左側が病院情報システム(HIS)でこれを使用して、患者の申し送りが病棟看護師より行われる。右側が手術部門システム(PrimeGAIA)でバーコードリーダーを利用して患者の入室認証が行われる。



図2 エントランスで使用されるバーコードリーダー
患者のリストバンドの情報をバーコードリーダーで読み取り、手術部門システムの内容と一致すると画面上に と表示され入室可能となる。一致しないと × と表示され、入室が不可能となる。

できる、6. 麻酔記録情報を麻酔台帳システムに対応することができる。

なお、開発したシステムにおける個々の具体

東京警察病院麻酔科

*東京女子医科大学医学部麻酔科学教室

的な内容は、次項「開発システムの特徴」で項目ごとに説明する。

開発システムの特徴

1. HIS からの手術申し込み

外科系医師が病院情報システム（HIS）より手術申し込みを行い、申し込みオーダーが発行される。申し込みオーダーが発行されると PrimeGAIA がその情報をうけとり、その手術申し込み情報をもとにタイムチャートを使用して手術室の割り当てなど利用スケジュールが作成される。手術申し込みの仮締め切りは毎週金曜日の正午でそれをもとに翌週分の定例手術が決定される。手術確定である本締め切りは二日後の手術分までである。そのため仮締め切りから本締め切りまでの期間の申し込みは臨時手術となり、本締め切り後の申し込みは緊急手術として扱う。また当然であるが、患者の基本情報（身長・体重・血液型など）は申し込みオーダーから自動的に転記される。

2. 手術室入室確認

患者誤認を防ぐために行われる手術室入室確認作業は、患者の引き継ぎを正確かつ迅速に行うことが要求される。本システムでは手術室入室に際して患者に装着されたリストバンドの ID 情報をバーコードリーダーで読み込み、瞬時に手術予定と照合することができる。手術予定患者であることが確認された場合には、手術室入室処理が行われると共に手術室入室時刻が自動的に麻酔記録に入力される。この際に、立ち会った医療従事者（手術室看護師、病棟看護師、麻酔科医、外科系医師）の ID をバーコードリーダーで同時に記録することができるため、当院ではこの 4 者の ID を患者入室時に記録している。また、手術室退室時にも同様の手順を行うことで、手術室退室時刻が自動的に麻酔記録へ入力される。

3. 麻酔チャートの自動作成

生体情報モニター（日本光電社製）からの血



図 3 全静脈麻酔での麻酔記録
一段目は薬物投与と歴が表示され、二段目は血圧（オレンジ色）・脈拍（緑点）・体温（黄色点）が表示されている。三段目は緑線がプロポフォールの予測血中濃度で黄緑線がプロポフォールの効果部位濃度、黄色点が BIS の値を示している。

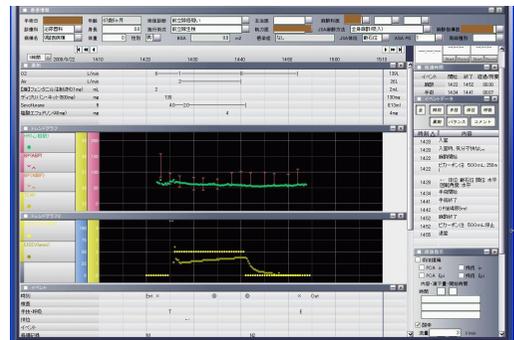


図 4 吸入麻酔での麻酔記録
一段目・二段目は全静脈麻酔記録と同様で、三段目の明黄色線が吸入麻酔濃度、暗黄色線が呼気中の吸入麻酔濃度を表示している。

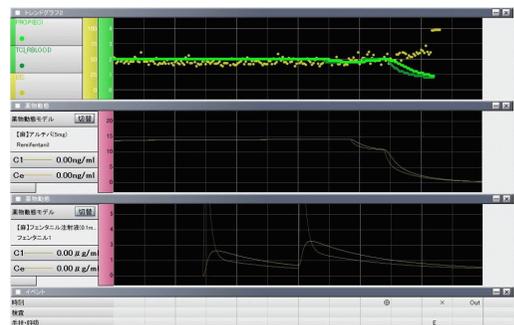


図 5 薬物動態シュミレーションの実際
一段目はプロポフォールの予測血中濃度・効果部位濃度・BIS 値を表示している。二段目はレミフェンタニルの血中濃度（C1）と効果部位濃度（Ce）を表示し、三段目はフェンタニルの血中濃度（C1）と効果部位濃度（Ce）を表示している。

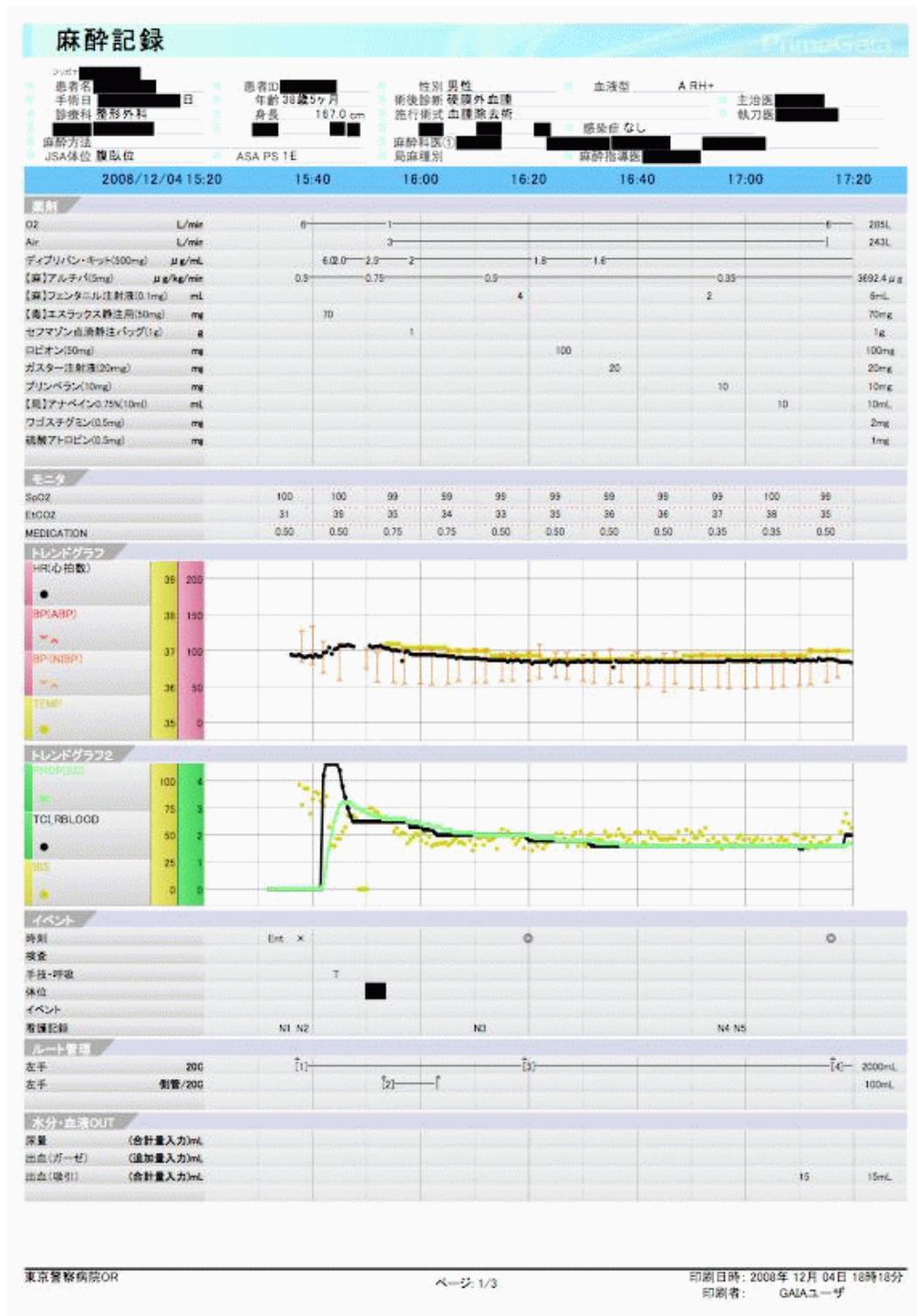


図6 転送されるPDFファイルの一例
 この形でHISに転送され、病棟などの
 端末でも確認することができる。

圧・脈拍・酸素飽和度などはオンラインで情報が転送され、それをもとに麻酔チャートが作成される。また接続機器であるシリンジポンプ（テルモ社製の TE-371TCI & TE-332）からは薬物の持続投与濃度が、全身麻酔期（アコマ社製）からは呼吸器設定や吸入薬濃度がネットワーク経由で情報を麻酔記録として表示・保存される。血液ガス分析装置（ラジオメータ社製）からは血液ガス結果が自動転送され、表示・保存される。

4. 薬物動態シミュレーション

近年、静脈麻酔薬の薬物効果を推定するために薬物動態シミュレーションが利用されている。もしオンラインで収集された情報にもとづく薬物動態シミュレーションが実行できれば、別途に PDA 機器を準備することなく実際の投与履歴に即した予測が可能となる。当院の PrimeGAIA は薬物動態薬力学モデルを用いたシミュレーションを実装しており、麻酔記録と同一画面上に表示される。そのためリアルタイムに予測血中濃度・効果部位濃度が計算され、トレンド表示されていく。現時点でオピオイドは同時に一種類の薬物（Remifentanyl か Fentanyl）のみしか表示されないが、今後増やしていく予定である。

5. 麻酔記録情報の HIS 転送

使用した薬物・麻酔手技料を含めた麻酔記録情報がオンラインで HIS に転送される。これにより、手術室内の記録がペーパーレスで利用できる上に、医事請求の合理化が実現できるようになった。また麻酔・看護記録を PDF 形式で HIS に転送することにより、手術室だけでなく病棟の電子カルテ端末からも手術室記録を閲覧でき、電子カルテから記録へのアクセスが可能となった。しかし、最新の手術予定の確認や医事請求現場からの手術伝票の確認などの要望に対応することはできていない。

6. 麻酔台帳システムへの対応

麻酔記録に加えて偶発症に関する情報を入力することで、日本麻酔科学会が提供する麻酔台帳システムに対応することができる。よってデー

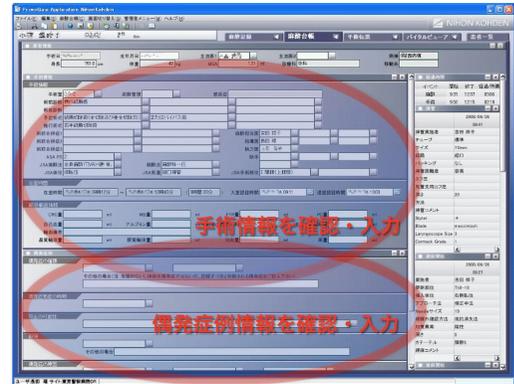


図 7 麻酔台帳システムに対応する画面
手術情報や偶発症例情報をこの画面に入力することにより、麻酔台帳システムに情報が転送される。

ターベースとしての活用が可能となった。部門システムは手術情報を手術当日の 26 時に JSA 麻酔台帳システムに自動転送している。その手術翌日以降から JSA 麻酔台帳システムを利用することができ、記入漏れや必要事項の不備のない転送データを手動で確定（登録）をする。転送エラーデータは部門システムで修正すると（自動的に）再送信される。集計や・検索には JSA 麻酔台帳システムを利用する。

おわりに

本システムを一言で表現すると、「みんなのための手術部門システム」となる。従来の麻酔記録は麻酔科医のみ記録に使用しているものがほとんどであるが、この部門システムは医師（麻酔科医、外科系医師）・看護スタッフ（看護師、臨床検査技師）・医療事務（コスト請求部門、物品管理部門 SPD）が利用できることがその理由である。

部門システムは従来「自動麻酔記録システム」と呼ばれており、麻酔チャートの自動作成が中心であった。本システムでは単純な麻酔チャートの作成に止まらず、リストバンドのバーコード認証機能は、短時間で確実な患者認証だけでなく、患者誤認の早期発見と医療安全の向上につながることを期待される。さらに、シリンジポンプからの情報処理により投与履歴（時刻、投

与速度)の自動記録や自動記録に基づく薬物動態の予測(解析)が可能となったことから,単なる記録としてのシステムではなく,麻酔管理に有用な情報を提供する診断・治療支援システムの面も加わっている.この分野については,今後さらなる発展が期待されよう.

以上から,今回導入したPrimeGAIAは当初設定した開発目標像を満足する機能を持ちながら,次世代の手術部門システムとして麻酔科医の負担軽減につながる機能を備えており,スムーズな導入により麻酔科医の負担が大幅に軽減することが確認された.

参考文献

1. 讃岐 美智義. 自動麻酔記録装置の存在意義と可能性. 麻酔 54 (Suppl.) S143~154, 2005
2. 讃岐 美智義. 自動麻酔記録は麻酔器の発展にどうかかわるか. 日本臨床麻酔学会誌 26(5):516-521, 2006
3. 奥田佳朗. 麻酔記録の自動化. 日本臨床麻酔学会誌 8(3):239-241, 1988

ABSTRACT

Electronic Recording System Corresponding with Anesthetic Management for Intravenous Anesthesia

Shoko Yoshida¹, Osamu Nagata², Tomoko Arashi², Mitsuhiro Narushima², Takashi Yamasaki², and Makoto Ozaki²

Electronic Recording System Corresponding with Anesthetic Management The use of Electronic Clinical charts which record medical records and test results electronically is slowly spreading. Additionally, an Electronic Recording System Corresponding with Anesthetic Management is spreading throughout Japan. The latter collects information from a living body monitor online and automatically keeps an anesthesia record. But there is room for the argument as to whether it leads to a reduction in the amount of our anesthesiologists' work. As our hospital was moved from Iidabashi to Nakano in Tokyo last April, we introduced a Hospital Information System (MegaOak) as electronic clinical record keeping and Operation Department System (PrimeGAIA) as an electronic recording system corresponding with anesthetic management operation. PrimeGAIA is the newest system made by Nihon Kohden, and now this system, with its high level of thoroughness, is used in the Tokyo Metropolitan Police Hospital. We introduce a practical use situation of this Electronic Recording System Corresponding with Anesthetic Management for Intravenous Anesthesia. And we report on the characteristics of this system from the aspect of a reduction in our duties.

1. Department of Anesthesia, Tokyo Metropolitan Police Hospital
2. Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Tokyo Women's Medical University

OrsysTM 上で動作する薬物動態シミュレータの紹介

坪川恒久，山本剛史

はじめに

近年，静脈麻酔薬の普及とともに薬物動態シミュレータを臨床麻酔で活用する機会が増えている．しかし，現在使用されている薬物動態シミュレータ (Pharmacokinetic Simulator : PKS) の多くは，電子麻酔記録とは独立したパーソナルコンピュータや PDA 上で動作するものであり，データをあらためて入力する必要がある．電子麻酔記録上で動作するシミュレータであれば，電子麻酔記録に入力された患者身体情報や投与量情報を参照して，二重に入力する必要がなくなる．また，ワークスペースの限られる麻酔器上にパーソナルコンピュータや PDA を置く必要もない．金沢大学附属病院では，Philips 社の電子麻酔記録 OrsysTM を導入しており，その上で動作する薬物動態シミュレーションサブプログラムを開発している．今回，このシミュレーターを臨床的に用いるときの利点・欠点について紹介する．

システムの概要

入力は 3 系統ある．患者背景情報 (身長，体重，性別，年齢など) は，OrsysTM を経由して病院情報システムから取得する．プロポフォールの TCI に関してはオンライン入力となっていて，プロポフォール以外の薬物に関しては，OrsysTM の薬物投与チャートに入力すると，そのデータが PKS で利用できるようになっている．

薬物動態モデル

薬物動態モデルは，Shafer らの開発した Stanpump¹⁾ に準じた内容であり，3 コンパー

金沢大学医薬保健学域 医学系 機能回復学

トメント+effect site で構成されている．薬物パラメーターとしては Stanpump に収録されている薬物のうち日本で使用可能な薬剤を登録した (表 1) ．

プロポフォール TCI のオンライン入力

テルモ社製 TCI ポンプ (TE-371) のシリアル出力 (RS-23C) を OrsysTM 本体コンピュータ背面のシリアルポートにシリアルクロスケーブルにより接続してオンラインで，設定濃度，血中濃度，Effect Site 濃度，総投与量の情報を得ている．データは 10 秒ごとに送信される．このデータは，シリアル接続をおこなうと自動的に立ち上がるチャートとして OrsysTM 画面に表示される．

麻酔チャートからの入力

プロポフォール以外の薬物は，OrsysTM に入力したデータに基づいてシミュレーションをおこない，血中濃度と effect site 濃度が OrsysTM 画面上に表示される．たとえば，フェンタニルのシミュレーションを行う場合は，まず画面上のプルダウンメニューからフェンタニルを選択し，“表示”のボタンを押す．するとフェンタニルの濃度表示画面が立ち上がり，血中濃度および effect site 濃度の表示が始まる．このチャートは，各薬物ごとに独立して複数同時に立ち上げることが可能である．ただし，画面の大きさの制約のために現状では最大 2 つのチャートしか同時には表示できず，3 つ以上の場合はスクロールあるいは不要なチャートを“非表示”にする操作が必要である．

表 1 : 収載されている薬物動態パラメーターセット

プロポフォール	Marsh	Kataria	ICU-CCP	Mora	Kenny
アルチバ	Minto/Schnider				
フェンタニル	MacClain	Scott	Shafer		
塩酸モルヒネ	Sarton				
ラボナール	Stanski				
ドルミカム	Greenblatt	Buher	Zomorodi	ICU1	ICU2
ホリゾン・セルシン	Greenblatt				
プレセデックス	Markku				
キシロカイン	Rowland1	Rowland2	Schnider		
タラール	Domino	Ihmsen			
エスラックス	Plaud	Szenohradosky			
マスキュラックス	Rupp1	Rupp2			
ミオブロック	Rupp1	Rupp2			

投与設計シミュレーション画面

これらリアルタイムの薬物濃度表示チャートとは別に、投与設計用のシミュレーション画面が準備されている。この画面では、これまでの薬物濃度推移（つまり薬物濃度表示チャート）が表示されていて、その後どのように投与すると薬物濃度はどのように推移するかをシミュレーション表示することができる。24, 48 時間と長時間のシミュレーションが可能であり、術後鎮痛の投与設計に有用である。

麻酔導入時の使用方法

麻酔導入時には、レミフェンタニル、プロポフォール、ベクロニウムまたはロクロニウムのシミュレーションを立ち上げる。プロポフォールは TCI ポンプの操作となる。レミフェンタニルおよび筋弛緩薬は OrsysTM 上の入力となる。血中濃度および effect site 濃度が表示され、薬力学的指標として BIS、循環動態、筋弛緩モニターの変化と対応させて観察することは、特に

教育的価値が大きく、研修医、学生からは“目に見えるので大変わかりやすい”と好評である。

Transitional Opioid 投与設計

Transitional opioid では、呼吸抑制のない覚醒と、必要十分な鎮痛を両立させる必要がある。術後鎮痛には主にフェンタニルの静注 PCA を用いているが、その投与量の設定を、シミュレーションを用いておこなっている。通常は、手術終了の 30 分から 60 分前よりフェンタニルのボーナス投与を行い、同時にフェンタニルの持続投与を開始する。鎮痛レベルとしては術後痛の強さにもよるが、おおむね翌日までは 0.7ng/mL が維持されるように投与設計をおこなっている。

現時点での問題点

現在、OrsysTM の画面の再描画が 1 分ごとにおこなわれているため、OrsysTM 画面上では 1 分ごとの値しか表示されない。そのため、麻酔導入時の指標とするには粗すぎる。次期バージョンでは 10 秒ごとの更新にする予定である。また、

画面の制約により最大2剤のチャートしか表示できない。導入時には、鎮痛作用、鎮静作用、筋弛緩作用を同時に評価するべきであり、これも改善すべき点である。また、さらにシミュレーションの精度をあげるために輸液ラインの速度や、輸液ラインの長さなどによるLagも入力できるようにする。投与设计画面については、入力の方法などで改善点があること、すべての薬物のパラメーターに関する検証が終わっていないものの、臨床使用に大きな問題はない。

結 語

電子麻酔記録は今後も普及していくものと考えられ、その上で動作する薬物動態シミュレータは、臨床面・教育面で大変有用である。

参考文献

1) Stanpump は、Dr. Shafer らが開発した薬物動態シミュレーションソフトウェアであり、MS-DOS 上で動作する。19 の薬物に関するパラメーターが収載されていて、3 コンパートメント+effect site モデルでのシミュレーションが可能である（以前は、<http://anesthesia.stanford.edu/pkpd> よりダウンロードが可能であったが現在はリンクが切れている）。

ABSTRACT

A new pharmacokinetic simulation software working on an electric anesthetic chart OrsysTM

Tsune-hisa Tsubokawa and Takashi Yamamoto

Anesthesiologists clinically use pharmacokinetic software, but most of them are installed on a personal computer or a PDA, therefore, we have to input patients' demographic and drug administration data to the device separated from anesthetic chart. We are testing a beta version of new pharmacokinetic software working on an electric anesthetic chart system OrsysTM (Philips), which can obtain patient demographic data from a hospital information system, and use drug administration data input on OrsysTM. When propofol is infused by TCI syringe pump, drug concentration of plasma and effect site are input to the system through serial cross cable. The simulation results (drug concentration of plasma and effect site) are displayed on OrsysTM as separate charts. At present, this software involves 29 pharmacokinetic parameter set of 11 drugs clinically used in Japan. When anesthesia is induced, users can refer three charts, sedatives, analgesics and muscle relaxants. From an educational standpoint, it is extremely useful for residents and students to see pharmacokinetic-pharmacodynamic links between the charts and corresponding monitors, such as bispectral index, hemodynamic data and train of four ratios. Moreover, this system has another function to do planning of drug administration. To use this function, users have to open another window. In this window, history of drug concentration is shown and users can control future drug concentration with bolus injection and infusion rate based on a present pharmacokinetic state. This function strongly supports transitional opioid. In conclusion, this pharmacokinetic software working on OrsysTM saves input of drug administration data and visualizes the past and future drug concentration change, which is useful for clinical anesthesia and education.

Department of Anesthesiology, Kanazawa University

麻酔の安全性と麻酔記録の集中管理を目指して — Full Digital Anesthesia Work Station の使用経験 —

松浦康司，寺井岳三

はじめに

我が国にデジタル麻酔器が導入されて数年経つが，発売当初は高価であり，その電子制御部品の安全性・信頼性の点からデジタルフローメータや酸素濃度測定に不安があるため，麻酔に携わる人間にとって，その使用を躊躇することが多いと思われる．また，そもそもデジタル麻酔器自体の必要性に疑問を感じていたこともあって，その普及に関しては急速ではなかった．

しかし最近，手術室領域も環境問題に関心を持たねばならなくなり，全静脈麻酔や低流量麻酔の必要性が叫ばれるようになってきた．性能の改善されたデジタル麻酔器が普及し始め，低流量吸入時の酸素および吸入麻酔薬の濃度測定の精度の向上もあって，デジタル麻酔器はそのニーズに答えるように使いやすくなってきた．

また，フルデジタル麻酔器の大きな有用性は，自動麻酔記録装置と連動させることで，あらゆるデータが自動保存可能になる点，特に今まで記録できなかった呼吸状態も自動で記録される点である．これは我々麻酔科の労力の軽減に寄与し，患者管理への集中に寄与できるようになるとと思われる．

大阪労災病院手術室では現在 GE Yokogawa Medical System (以下 GE) 社の Aestiva 麻酔器に S/5 モニタを装着し，同社の Centricity CIS-OR system を自動麻酔記録装置として使用している．当院においても，いずれはフルデジタル麻酔器に交換していく予定であり，今回，試験的に GE 社のフルデジタル麻酔ワークステーション“ Aisys ”(図 1) を使用する機会に恵まれたため，その利便性と安全性またデジタル麻酔器が



図 1 フルデジタル麻酔器 “ Aisys ”

もたらすネットワークの有用性を検討した．

使用経験

麻酔導入時の記録は，以前は気管挿管後に曖昧な記憶と麻酔モニタの記録から麻酔記録用紙に手書きで記入していたが，デジタル麻酔器を使用することによって自動で記録されるようになった．実際には，患者入室はボタン一つで記録され，麻酔導入時に症例開始ボタンを押すと自動的に酸素が流れ，同時に麻酔開始と認識させて自動記録される．プロポフォル フェンタニル，レミフェンタニル，ロクロニウムなどの麻酔導入薬投与時は，実体重，理想体重，補



図 2 麻酔導入薬投与画面，一括で投薬内容が入力できる。

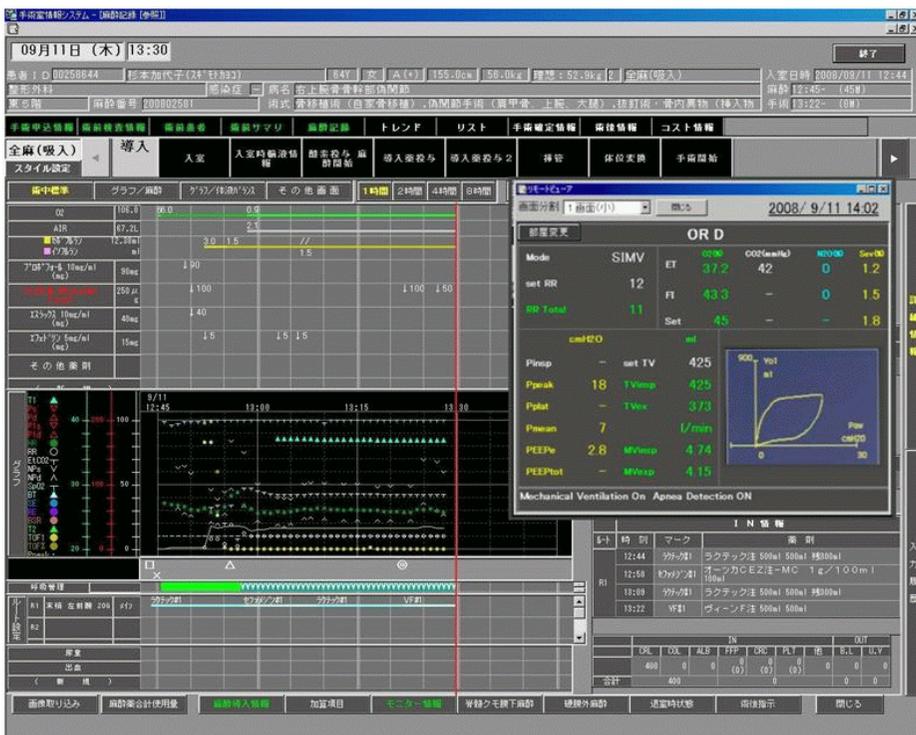


図 3 呼吸状態の詳細な記録．他の手術室からの参照も可能

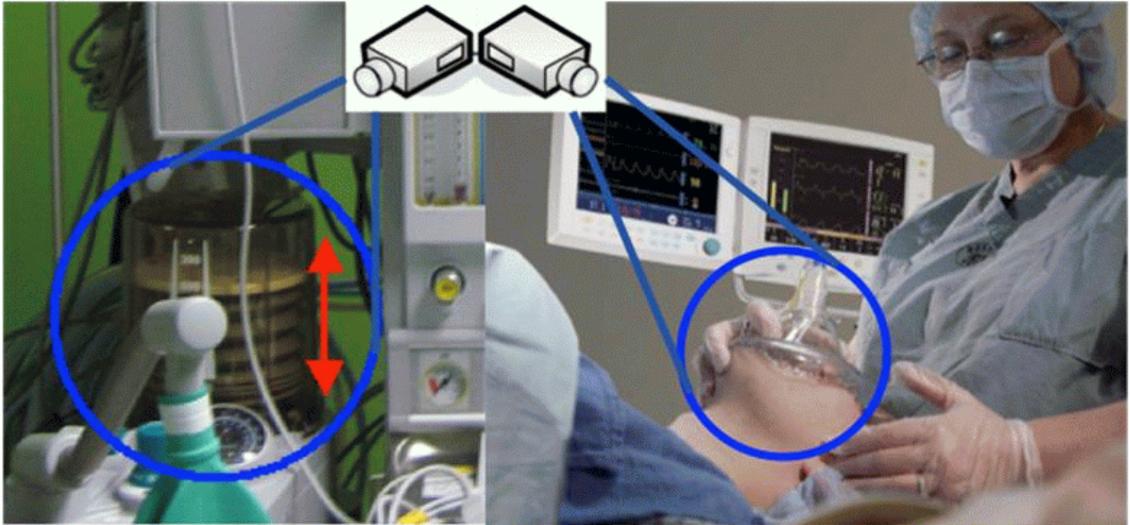


図 4 Web カメラの使用により、詳細な観察が掌握できる

正体重のいずれかを基に、その項目ごとに一括で入力と記録が可能になった(図 2)。酸素および吸入麻酔薬の濃度変更も自動でその数値が記録されるようになった。ただし、気管挿管は挿管ボタンを押す必要があり、麻酔導入時の情報(Cormack 分類、気管支ファイバーやエアウエイスコープ等の挿管時に使用した器具など)は別途入力が必要になる。覚醒時も同様に筋弛緩リバースの投与および抜管はボタン操作が必要である。

考 察

今回フルデジタル麻酔器と自動麻酔記録装置との連動により、麻酔記録の煩雑さに追われることもなく患者管理に集中できるようになったと感じた。麻酔科医達には麻酔器への慣れの問題以外はおおむね受け入れもよかった。

利点として、麻酔中の患者管理への集中が可能になっただけでなく、呼吸状態の詳細な記録ができるようになったことである。従来は、呼吸状態の記録と言えば酸素飽和度と呼気二酸化炭素分圧などを記録していく程度であったのが、バッグ換気と人工呼吸換気モードの違いだけでなく、その一回換気量、換気回数、気道内圧、PEEP といった呼吸器の詳細な状態をも記

録できるようになったことは有用であった。

またその詳細な麻酔記録は、ネットワーク化されたことによって情報が共有され、他の部屋からも閲覧可能になったことである。これにより他の麻酔症例の状況を推察することが可能になった。症例を共有することによって安全な麻酔管理にも寄与できることが推察された(図 3)。

すべての記録は、術後にも項目別に参照可能であり、麻酔管理状況の検証ならびに研修医への教育にも使用することが可能であり、時に経時的に詳細な記録の保存は、医療過誤において、非常に有用であることが推察された。

改良すべき点としては、麻酔記録と実際の状況は 1 分程度の時間差があり、他の部屋からは麻酔記録のみではその部屋の状況がリアルタイムに把握しにくいことであった。これは手術室や麻酔器に Web カメラを装着することによってある程度は解決可能であると思われた(図 4)。

静脈麻酔を施行した際は、その持続投与量や目標血中濃度・予測血中濃度等の記録は自動的にはできない。これはシリンジポンプと麻酔器のリンクを別途設定しなくてはならず、また各手術室に固定のシリンジポンプを配置しなくてはならないといった費用面でも解決しなくては

いけない問題がある．

結 語

フルデジタル麻酔器“ Aisys ”を使用したか、慣れの問題があるものの、安全な麻酔管理をす

ることが可能であった．デジタル麻酔器からの情報を手術記録として残すことは、医療の質の向上に寄与できると考えられ、今後の発展性がある．

携帯電話機を使った麻酔薬のオフライン血中濃度シミュレーターの開発と評価

中村隆治，檜高育弘，讃岐美智義，濱田宏，
中尾正和*，河本昌志

背景

薬物動態シミュレーションは古くから臨床ジ
ザ軌猶慮従謹すでに頻用されている麻酔領
域では，プロポフォールの Targetcontrolled in-
fusion (TCI) プログラム内蔵のシリンジポンプ
による投与が本邦でも広く臨床使用されており，
麻酔科医であれば 3 コンパートメントモデル
はすでに一般的知識となっている．しかし，他
の薬物に関しては，本邦で商用使用されている
システムはなく，PC や PDA (Palm) で動作
するプログラム Palmacokinetics が公開されて
いるのみである．薬物動態シミュレーションの
プラットフォームとしてとらえた場合，これら
の機器で現在，可搬性と普及率の両面ですぐれ
たものはない．解決策として，著者らは NTT
docomo 社の携帯電話端末で動作するシミュ
レータ (Mobile.PkPd:[http://home.hiroshima-
u.ac.jp/r-nacamura/](http://home.hiroshima-u.ac.jp/r-nacamura/)) を開発して報告した (2007
年日本麻酔科学会学術集会)．今回，同プログラ
ムの改良および他キャリアへの移植を行い，この
プログラムの評価と動作，計算精度を確認した．

プログラムの開発

対応キャリアは docomo，au，softbank，
WILLCOM の 4 社を設定した．開発言語は各
キャリアでユーザーがアプリケーションを開発
できる JAVA 言語とした．JAVA 言語の仕様は，

- | | |
|---|-----------------------------------------------------------|
| 1 | オフラインで，タイマーと連動して，逐次計算処理を行うこと． |
| 2 | フェンタニル，レミフェンタニル，プロポフォール，デクスメトミジン，(予想血中濃度のみ)のパラメータを変更できること |
| 3 | Runge-Kutta 法で 1～60 秒ごとに計算が行えること． |
| 4 | 予測血中濃度および予測効果器濃度を数値表示できること |
| 5 | 現在時刻での予測血中濃度および予測効果器濃度を数値表示できること |
| 6 | 入力情報の保存，読み込みを行えること． |
| 7 | 通常の携帯電話と同等の省電力機構を持つこと． |

Table 1. Mobile PkPd 仕様

各社ごとに使用が可能であるプロファイルを用
いる必要がある．docomo は Doja3.0 プロファ
イル (Doja プログラム) で作成した．その他 3
社は MIDP2.0 プロファイルで作成した (MIDP
で作成したプログラムは，ほぼ同一であるため，
3 社向けのプログラムは以下 MIDP プログラム
とする)．開発環境は，Doja プログラムには
i ppli Development Kit for Doja-3.0
(NTT docomo: <http://www.nttdocomo.co.jp/>)
を使用した．MIDP プログラムには JAVA
wireless toolkit 2.2 (Sun Microsystems:
<http://java.sun.com/products/sjwtoolkit>
[/ja.download-2.2.html](http://ja.download-2.2.html)) を使用した．プログラ
ムの作成に当たって，まず仕様を決定した (Ta-
ble. 1)．仕様を満たすプログラムを Doja3.0 で
作成し，その後 MIDP2.0 へ移植した．

広島大学大学院 医歯薬学総合研究科 麻酔蘇生学

*JA 広島厚生連 広島総合病院 麻酔科

プログラムの概要

基本的な動作様式として、3つの画面表示クラスの間で表示を変更しながら計算を行うようにした。メイン画面では、タイマーが動作し、オフラインで、リアルタイムで計算を行うようにした (Fig. 1, 仕様1)。メイン画面に現在付近の予測血中濃度、予測効果器濃度のグラフ表示を行うようにした (仕様4, 5)。基本設定画面では、使用する薬物パラメータセット、身長、体重、年齢、性別、刻み時間 (Runge-Kutta 法での計算間隔) を入力できるようにした (仕様2, 3)。薬物投与量設定画面では、ボラス投与量および持続投与量と投与時刻を入力できるようにした。また、投与量入力時に自動的にデータが保存される機能を作成した。保存データの読み込みは基本設定画面から行えるようにした (仕様6)。省電力化のために、Doja プログラムでは待ち受けアプリケーションでプログラムを作成した。MIDP プログラムでは、同様の省電力化機能がないため、休止リクエスト時のプログラム終了と、プログラム再開時に前回履歴の自動呼出し機能を作成した (仕様7)。

プログラムの評価方法

プログラムの機能：

各々のプログラムを各社の端末で動作確認した。docomo 端末では SA701i, n903i, SH903i, SO505i, Softbank 端末では V501SH, 904SH, 911T, 812SH, au 端末では W51S, WILLCOM 端末では W - ZERO3 を用いた。動作確認は、画面表示の可否、可読性、設定計算間隔での予測濃度表示の可否、投与入力の可否、データ保存読み出しの可否を調査項目とした。

計算精度評価：

Doja エミュレーター (i ppliDevelopment

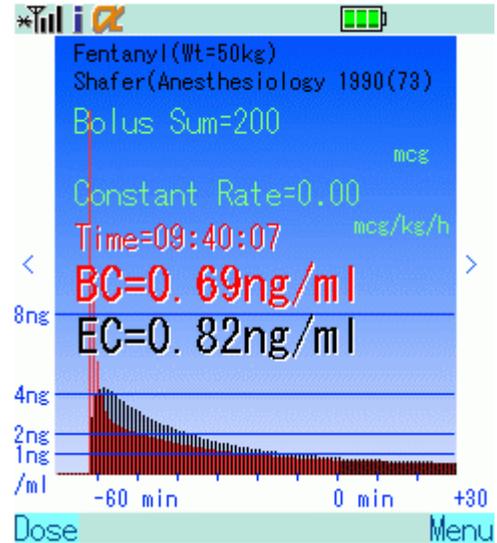


図1 メイン画面一例。

Kit for Doja-3.0 に含まれる) を用いて、ボラス投与、持続投与シミュレーションを行い、TivaTrainer (<http://www.eurosiva.org/>) と比較することで、計算の正確さを評価した。両プログラムは血中濃度計算に同様の演算処理過程を用いているため、MIDP プログラムでの計算精度の比較は省略した。

省電力機能評価：

SA701i と V501SH を用いて省電力機能の評価を行った。十分な省電力機能の定義は、満充電状態から1麻酔管理を所要時間でシミュレートしたのち、充電なしで最低24時間で数回、その症例の現在濃度を参照しながら携帯電話として待ち受け受信待ち受け状態を維持できることとした。

各プログラム間のソースコード共通性の評価：

バイト単位で各プログラムのコードのうちに共通部分が占める割合を計算した。

プログラムの評価結果

プログラムの機能：

動作確認では、画面表示は docomo, Softbank,

Fentanyl 100 mcg bolus (155 cm, 50 kg, 40 y, Male)				
	Cmax	1 min	5 min	15 min
Tivatrainner (30 sec step)	9.52	4.51	0.79	0.48
Mobile PkPd (1 sec step)	9.52	4.50	0.78	0.48
Remifentanil 1mcg/kg/min infusion (155 cm, 50 kg, 40 y, Male)				
	10 min	20 min	30 min	
Tivatrainner (30 sec step)	17.08	19.64	20.47	
Mobile PkPd (1 sec step)	17.03	19.58	20.41	

Table 2. Mobile PkPd と Tiva Trainer での演算結果比較

au, WILLCOM 各キャリアの端末で可能だった。可読性は, docomo 端末では, 横解像度 240 ドットで表示され, 全ての端末でほぼ同じ表示が得られた。文字サイズは最大であれば, 容易に認識可能だった。最小の文字はやや読みにくかった。Softbank 端末と au 端末では, 端末の解像度に応じて, 横解像度が 240 ドットの場合と 480 ドットの場合があったが, 文字のサイズはほぼ docomo 端末と同様であった。WILLCOM 端末の W-ZERO3 では, 画面は 480 ドットで表示されたが, 文字のサイズが非常に小さく表示され, 実際の使用は困難だった。計算速度は, 計算間隔が 1 秒と 60 秒では, 過去の履歴の入力時に体感時間にかかなりの差があった。一旦現在時刻の計算に戻れば, どの端末でも最小 1 秒間隔で計算を行うことができた。

計算精度:

Doja エミュレーターで, TIVA trainer とほぼ同様の計算結果を得ることができた (Table. 2)。省電力機能評価:

両プログラム, 両端末とも 24 時間以上の動作が可能だった。

各プログラム間のソースコード共通性の評価: 両プログラムの共通部分は Doja プログラムの 86% (MIDP プログラムの 82%) で, 濃度計算や画面描画の主要な部分はほぼ共通であった。

考 察

今回開発を行った言語は JAVA 言語のうちで,

Micro edition と呼ばれるエディションに属する。Micro edition は Connectedlimited device configuration (CLDC) と Connecteddevice configuration (CDC) の 2 つの設定がある。携帯電話はより低機能な機器に使用される CLDC に属するが, 実際の UI など, 機器とプログラムのやり取りの部分は, さらにプロファイルとして別に規定されている。今回用いた Doja, MIDP はともに CLDC のプロファイルと位置づけられている。Doja は docomo 独自のプロファイルであり, 他のプロファイルにより作成されたプログラムとは互換性がない。一方で, MIDP は Sun microsystems の作成した携帯電話向けのプロファイルであり, 広く使用されている。今回作成したプログラムは 4 つのキャリア向けに作成したが, MIDP を用いた 3 キャリア向けのプログラムはほぼ同一であり, 開発負担は少ない。恐らく海外の端末でも, MIDP を採用した端末なら動作可能と考えられる (Nokia 社の S40 および S60 のエミュレーターで動作確認済み)。今回のプログラムでは, Doja と MIDP で全てのコードの 8 割以上は共有可能であり, JAVA 言語の Cross platform という特性は十分に発揮されていた。異なっている部分は主にキー入力の処理, タイマーの処理, データ保存・読み出しの処理

部分であり、予測濃度計算部分は同様のコードを使用するため、計算ミスの危険性は大きく減らすことができた。

携帯電話は通常、内蔵電源で長時間使用するため省電力が望ましい。携帯型薬物動態シミュレーションとして著名な Palmacokinetics は、省電力性能に優れた Palm を使用するため、常時起動が可能である。携帯電話上で動作する JAVA 実行環境である KVirtual Machine (KVM) は省電力性能に劣る。筆者の使用する SA701i では常時起動状態で 4~5 時間でバッテリーが切れる。Doja では待ち受けアプリケーションという特殊設定を用いることで、KVM を一定時間毎に停止可能である。待ち受けアプリケーションとして使用すれば、通常の携帯電話と同様、2 - 3 日は常時起動させておいてもバッテリーは切れない。MIDP では端末休止リクエスト時にプログラムを停止し、再開リクエスト時に再起動させることで、ほぼ同等の省電力機能を実現できた。しかし、MIDP プログラムでは一定時間後に自動休止を行うことができない。また、端末によっては休止・再開の手順が煩雑であり、Doja プログラムより使い勝手が劣る。

動作速度は殆どの端末で十分に高速であり、1 秒刻みの計算を遅延なく行うことができた。本プログラムは、Runge-Kutta 法の計算間隔を 1 秒から 60 秒まで変更できるようにした。計算間隔が 1 秒と 60 秒では、計算回数に最大 60 倍の差異が生じるため、実行速度は異なる。このため、過去の履歴の再計算をさせた場合、計算間隔が短いと処理に時間が要するが、Runge-Kutta 法では計算間隔が 1 秒と 60 秒で結果に大きな差異はない。過去に遡って投与履歴を入力する場合、60 秒刻みで使用したほうがよい。

画面表示に関しては、ある端末では文字サイ

ズが小さすぎるため、実使用が困難であった。MIDP および Doja では、文字サイズは実ドット指定ではなく 4 段階でしか設定できない。各々の段階の描画文字サイズは端末に依存しているため、表示の質は改善できなかった。携帯端末は物理的な画面サイズが小さいため、文字サイズが小さいと実使用は困難である。

今回開発に使用した Doja3.0 は CLDC1.0 に属する。浮動小数点の使用が可能となるのは CLDC1.1 からであり、本プログラムは固定小数点で計算を行っている。固定小数点では、計算精度が低下する可能性があるため、その対策として本プログラムでは実表示の小数点以下 2 桁表示に対し、バックグラウンドでは小数点以下 4 桁の計算を行っている。これにより、固定小数点演算でも浮動小数点演算時と比較して、小数点以下 1 桁目以上では差は生じない。なお薬物動態シミュレーションが持つ推定誤差と比較し、この計算誤差は臨床上問題ではない。

データの入力機器として、今回は十字キーを主体とし、テンキーはショートカットの入力に用いた。ある程度操作に慣れてくれば、テンキーによるショートカット入力を行うことで、円滑な入力を行うことができる。しかし、長時間さかのぼって入力を行う場合、キーを押す回数が多くなる。テンキーで数字入力をする機能は今後の検討課題である。以上、JAVA 言語を用いて、携帯電話向けの薬物動態シミュレーターを開発し、異なるキャリアの端末で実使用が可能なる性能を有していることを確認した。

ABSTRACT

Development and evaluation of off-line pharmacokinetics simulator on cellular phones

Ryuji Nakamura¹, Ikuhiro Hidaka¹,

Michiyoshi Sanuki¹, Hiroshi Hamada¹,
Masakazu Nakao², Masashi Kawamoto¹

Background

Diprifusor, a Propofol infusion system, is the only commercial available pharmacokinetics simulation system in Japan. Non-commercially based simulation systems are used to simulate the effects of other agents, and are available for both personal computers and personal digital assistants (PDA). However, those devices are inferior to cellular phones in regard to portability and availability. We developed a simulation system previously to function on a cellular phone manufactured by NTT docomo (Mobile_PkPd <<http://home.hiroshima-u.ac.jp/r-nacamura/>>) and reported at the 54th Annual Meeting of the Japan Society of Anesthesiologists. In this study, we have improved the Mobile_PkPd application and altered it to function on cellular phones manufactured by other Japanese providers. We reported the results of operation testing and precision of calculation.

Methods

We altered the application so that it would function on cellular phones produced by 4 different domestic providers; NTT docomo, au, Softbank, and WILLCOM. The language used for development was JAVA; Doja3.0 profile was used for docomo phones and MIDP2.0 profile for those of the other 3 providers. The specifications were set so that the program could be used offline. For calculations, we used the Runge-Kutta method with 1-60 seconds interval. The program was designed to display both predicted plasma and effect-site concentrations. We aimed for electricity consumption to re-

main at the same level when waiting for a receipt. Operation checks were performed using the respective terminals of each cellular phone provider. We compared the results obtained with a Doja emulator with those from a TivaTrainer (<http://www.eurosiva.org/>) for evaluation of calculation precision. The power-saving function was estimated using SA701i and V501SH. In addition, we calculated the ratio of common coding in each of the software applications.

Results

The program functioned using the terminal of each provider and all were able to perform the calculation once at every second. Furthermore, the calculation precision was similar between the Doja emulator and TivaTrainer. As for evaluation of the power-saving function, electric charging was unnecessary with both terminals for more than 24 hours. The ratio of common coding in the applications was 86%.

Conclusion

Using JAVA computing language, we successfully developed a pharmacokinetics simulator for cellular phones. We confirmed that the program was usable in various clinical settings.

Key words :

Cellular phone, pharmacokinetics simulator

1 Department of Anesthesiology and Critical Care, Division of Clinical Medical Science, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University

2 Division of Anesthesia and Pain Control, Hiroshima General Hospital

超音波希釈法による心拍出量測定と熱希釈式心拍出量測定 of 成人手術患者における精度比較

筒井雅人，風間富栄

はじめに

心血管系のリスクのある患者の麻酔管理において，心拍出量などの循環動態を正確に把握することは重要である．肺動脈カテーテルを使用した熱希釈式心拍出量（COtd）測定法は正確であるが，挿入により様々なリスクが生じる¹⁾．炭酸リチウムやインドシアニングリーンなどの色素を用いた低侵襲的な心拍出量測定法が開発されてきたが，投与することによる副作用など，それぞれに短所もある．新しく開発された COstatusTM（COstatus，トランソニックシステム社，米国）による超音波速度希釈式心拍出量測定（COud）は生理食塩水を中心静脈から投与することにより，血液の超音波速度の変化を利用する低侵襲的な測定法である²⁾．全身麻酔を受ける腹部手術患者を対象として，COud を COtd と比較することによりその精度の検証を行った．

方 法

当院の倫理委員会で承認後に，29 人の全身麻酔患者（ASA Physical Status 2 もしくは 3）においてインフォームドコンセントを得て比較を行った．術前の心臓超音波検査で三尖弁閉鎖不全症のある患者や持続する不整脈が認められた患者は除外した．アトロピン 0.5mg およびヒドロキシジン 50mg の筋肉注射後，手術室に入室し硬膜外カテーテルを挿入した．Target-controlled infusion 法によるプロポフォール（2.5～4 μ g/ml）とレミ

フェンタニル（0.3～0.4 μ g/kg/min）により麻酔導入を行い，ベクロニウム（0.1mg/kg）により筋弛緩を得て気管挿管を行った．麻酔導入後に左右の橈骨動脈へ 20 ゲージの観血的動脈圧測定用カテーテル（インサイト ATM，ベクトンアンドデイツキンソン社，米国）をそれぞれ挿入し，右側のカテーテルに COstatus を，左側のカテーテルに FloTrac/VigileoTM（FloTrac/Vigileo，Ver1.10，エドワーズライフサイエンス社，米国）システムを接続した．また，右の内頸静脈にシース（AVA，エドワーズライフサイエンス社，米国）を留置し，肺動脈カテーテル（エドワーズライフサイエンス社，米国）を適正な位置に挿入した．麻酔維持はプロポフォールおよびレミフェンタニルにより行い，機械換気は 34 % 酸素および 66 % 空気にて呼気終末二酸化炭素濃度が 30～40mmHg になるように調整した．術中の輸液・輸血管理や硬膜外麻酔への薬剤投与，循環作動薬の使用は臨床上必要と判断された範囲で行った．

超音波速度希釈法とは，中心静脈に投与された生理食塩水により起こる血液の超音波速度の変化を測定することにより心拍出量を推定する．血液の超音波速度は 1560～1585 m/s であり，これは血中蛋白質の濃度や血液温度，血漿中のイオン濃度により影響される³⁾．しかしこれらの要素が急激に変わらないような条件下であれば，生理食塩水の超音波速度は 1533m/s なので，体内に投与することにより血液の超音波速度を変

化させるに足る物質であると言える。体温近くに温めた生理食塩水を中心静脈から投与することにより、心肺循環を経由した後に橈骨動脈において超音波速度の希釈が感知される。これを生理食塩水投与による血液の超音波速度の変化として COstatus のモニター上に希釈曲線を描く。この超音波速度希釈曲線を使用してスチュワートハミルトンの公式より心拍出量値を計算する⁴⁾。

COstatus を使うために、ヘパリン化生理食塩水で満たされた一回使用の特殊な形状の耐圧チューブ (AV loop) をローラーポンプ (ニプロ, 日本) にセットし、その両端を橈骨動脈と中心静脈にそれぞれ接続した。超音波速度を計測できるセンサーを動脈側と静脈側の AV loop 上にそれぞれセットした (図 1)。心拍出量を測定するために、ローラーポンプを回転させて AV loop を通して動脈側から静脈側に血液を 12ml/分 で約 6 分間、循環させた。その間に事前に温めておいた 30ml の生理食塩水を静脈側から迅速に投与した。静脈側のセンサーにおいて生理食塩水の投与量と注入時間を、動脈側のセンサーにおいて血液の超音波速度の変化を測定することにより、生理食塩水投与から 1 分以内に COstatus のモニター上に心拍出量値が表示された。3 回連続で測定し、ローラーポンプを停止した後に、AV loop 内をヘパリン化生理食塩水によってフラッシュして血液を体内に戻した。測定時にエラーメッセージ (微小空気の検出や、AV loop の屈曲、ローラーポンプの作動異常など) が表示されたらその測定は無効として、追加測定を行った。3 回測定の平均値を算出し、そこから 15 % 以上外れた値は除外し、残りの測定値を平均した。

また、FloTrac/Vigileo は持続的な心拍出量値 (COft) を測定するために左の観血的動脈圧測定

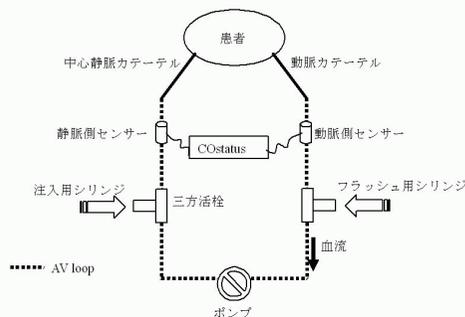


図 1 COstatus システムの概略図

カテーテルに接続した。

比較の基準となる心拍出量値として、ピジランスモニター (エドワーズライフサイエンス社, 米国) に接続した肺動脈カテーテルの右房開口部から 10ml の冷水を投与して計測した。5 回の計測を行い、平均から 15 % 以上外れた値は除外し、残りの測定値を平均した。麻酔導入後に、血行動態が落ち着いていると思われる時にランダムに測定を施行した。COtd は冷水投与を必要とし、COud は温水投与を必要とするため、これら 2 方法は同時に測定できないという問題点があったため、以下の 2 つのクライテリアを用いた。

1. COud の測定の前後で COtd の測定を行い、その差が 15 % 以内であれば最初の測定値を COtd として使用する。
2. COud の測定中に COft が 15 % 以上変動すれば、その測定値は破棄する。

全ての症例において 14 分以内で一つの測定サイクルを終わらせることにした。各測定サイクルは 30 分以上の間隔を空けて行った。測定への影響を避けるため、測定中は薬物投与を行わず、持続輸液は継続した。COtd と COud の相関係数は直線回帰分析で算出し、bias は 2 方法の差の平均値とした。Limits of agreement は bias ±

表 1 症例ごとの患者情報，心拍出量値，percentage error など

症例 番号	術式	年齢 (歳)	性	体表面積 m^2	有効 測定数	心拍出量 (mean \pm SD)			2SD (L/min)	PE (%)	ID	VD
						COtd (L/min)	COud (L/min)	二方法の差				
1	PH	55	M	1.82	2	4.13 \pm 0.28	5.20 \pm 0.57	-1.07 \pm 0.28	0.56	10.8	no	no
2	AAA	76	F	1.49	3	3.40 \pm 0.40	3.04 \pm 0.36	0.36 \pm 0.33	0.52	15.5	no	yes
3	RC	66	M	1.47	6	4.68 \pm 0.33	4.70 \pm 0.31	0.02 \pm 0.12	0.24	5.2	no	no
4	AAA	81	F	1.44	4	5.15 \pm 0.81	4.84 \pm 0.74	0.32 \pm 0.17	0.35	6.8	yes	yes
5	PH	64	M	1.69	2	3.21 \pm 0.02	3.28 \pm 0.02	0.06 \pm 0.04	0.08	2.6	no	yes
6	PSR	69	M	1.63	5	4.65 \pm 0.33	4.19 \pm 0.36	0.46 \pm 0.16	0.32	6.8	no	no
7	PD	66	F	1.44	11	4.19 \pm 1.39	4.67 \pm 1.92	0.49 \pm 0.53	0.83	19.7	no	no
8	PD	78	M	1.71	7	3.89 \pm 0.79	3.95 \pm 0.39	0.07 \pm 0.46	0.67	17.3	no	yes
9	PD	69	F	1.58	3	3.47 \pm 0.42	3.31 \pm 0.16	0.16 \pm 0.27	0.58	15.8	no	no
10	PD	64	M	1.51	6	5.51 \pm 2.06	6.11 \pm 1.99	0.57 \pm 0.33	0.69	14.0	yes	yes
11	PH	64	M	1.71	5	4.44 \pm 0.82	4.44 \pm 1.50	0.03 \pm 0.69	1.21	28.4	yes	yes
12	AAA	72	M	1.82	4	5.42 \pm 1.00	5.18 \pm 1.51	0.24 \pm 0.62	1.24	22.8	yes	yes
13	PD	72	M	1.56	3	3.64 \pm 0.25	3.46 \pm 0.28	0.18 \pm 0.24	0.48	13.1	no	no
14	PH	43	F	1.63	4	4.12 \pm 0.62	3.56 \pm 0.17	0.56 \pm 0.48	0.68	18.7	no	no
15	PD	71	M	1.38	8	3.41 \pm 0.71	3.19 \pm 0.92	0.21 \pm 0.36	0.72	21.2	no	yes
16	PD	65	F	1.61	7	4.08 \pm 0.30	4.17 \pm 0.23	-0.09 \pm 0.39	0.78	19.0	yes	yes
17	AAA	77	M	1.59	4	4.24 \pm 0.40	3.75 \pm 0.44	0.49 \pm 0.25	0.50	11.8	no	no
18	PH	67	M	1.66	4	5.04 \pm 0.65	5.62 \pm 0.55	-0.69 \pm 0.64	0.62	12.3	yes	no
19	PSR	65	M	1.69	6	5.71 \pm 0.43	5.96 \pm 0.69	-0.26 \pm 0.97	1.95	34.1	no	no
20	PD	72	M	1.57	3	3.19 \pm 0.35	3.46 \pm 0.26	-0.27 \pm 0.31	0.60	18.8	no	no
21	AAA	77	M	1.57	6	5.41 \pm 1.30	5.31 \pm 1.49	0.11 \pm 0.58	1.17	21.5	yes	yes
22	PD	65	M	1.59	6	7.03 \pm 2.01	6.01 \pm 1.37	0.94 \pm 0.77	1.53	21.8	yes	no
23	PH	46	M	1.81	3	7.82 \pm 1.77	7.93 \pm 1.07	-0.11 \pm 0.96	1.91	24.4	yes	no
24	AAA	69	M	1.59	5	5.41 \pm 0.91	5.38 \pm 0.85	0.04 \pm 0.35	0.69	12.8	yes	yes
25	AAA	58	M	1.71	5	4.95 \pm 1.33	5.19 \pm 1.06	-0.24 \pm 0.30	0.60	12.1	yes	yes
26	PD	66	M	1.74	8	3.36 \pm 0.53	3.38 \pm 0.57	-0.02 \pm 0.15	0.30	9.0	no	no
27	PD	72	F	1.45	5	3.85 \pm 0.13	3.86 \pm 0.32	-0.01 \pm 0.37	0.75	19.3	no	yes
28	PH	64	F	1.91	2	5.47 \pm 0.80	5.56 \pm 1.51	-0.09 \pm 0.71	1.41	25.9	no	no
29	PD	78	M	1.59	5	5.48 \pm 0.71	5.38 \pm 0.68	0.10 \pm 0.37	0.75	13.7	no	no
Mean		67.5		1.62	4.80	4.60	4.58	0.02	0.78	16.4		
\pm SD		8.74		0.13	2.09	1.30	1.30	0.56	0.46	7.20		

1.96 \times 標準偏差 (SD) とし，Bland-Altman 解析により算出した．percentage error は bias の 2SD を COtd の平均値で割った値を用いた⁵⁾．また，心拍出量値を低 (3.5 L/min 以下)，中 (3.5L/min 超過かつ 6.0L/min 以下)，高 (6.0 L/min 超過) の三段階に分けて評価した．

結 果

症例ごとの患者情報，心拍出量値，percentage error などを示す (表 1)．事前に決めた除外クライテリアにより，COud の測定前後で COtd の値が 15 % 以上変化したため，37 の測定ポイ

ントがスタディから除外された．また 13 症例において COud の測定中に COft が 15 % 以上変化したため，さらに 19 の測定ポイントがスタディより除外された．よって得られた 198 の測定ポイントのうち，残りの 142 ポイントが比較に用いられた．COud の測定は 29 症例で計 645 回行われ，そのうちエラーメッセージが 21 症例で計 61 回 (9.46 %) 生じた．一回の測定サイクルで COud を 3 回以上追加して測定した症例はなかった．COtd は 2.39 ~ 9.59 L/min の範囲で，COtd と COud の相関係数は 0.91 であった (図 2) ．

表2 心拍出量値を低・中・高の三段階に分けた解析

	低 (3.5 以下)	中 (3.51 以上 6.0 以下)	高 (6.01 以上)	p 値
測定数	28	95	19	
心拍出量値 (L/min)	3.15 ± 0.26	4.56 ± 0.64	6.96 ± 1.27	
Percentage error (%)	21.3	23.3	22.6	
2 方法の差 (L/min)	0.03 ± 0.33	0.00 ± 0.56	0.19 ± 0.78	ns

Percentage error は $2 \times \text{標準偏差} \times 100 \div \text{熱希釈式心拍出量値}$. 数値は数字が mean ± 標準偏差で示している . ns は有意差なし .

Bland-Altman 解析の結果を図 3 に示す . COtd と COud の差の bias は -0.02 L/min で , limits of agreement は -1.04 ~ 1.08 L/min であった . Percentage error は 23.53 % で , 三段階での比較では COtd と COud の間には有意差はなかった (表 2) .

考 察

我々が調べた限りでは , 血液透析の分野で確立された超音波希釈法にて AV loop を用いて心拍出量を臨床麻酔領域において測定し , その正確性を検証したのはこれが最初の論文である⁶⁻⁹⁾ . 2 方法の比較では同時に測定されるべきではあったが , 今回の研究では投与する生理食塩水の温度が違う上に測定時間が長いことによりそれが不可能であったため , 「方法」で述べた 2 つのクライテリアにより測定中は循環動態が落ち着いていたであろう症例に限って比較することができた .

クライテリア 1 における 15 % という閾値の設定は熱希釈法の再現性から算出した¹⁰⁾ . この研究¹⁰⁾ では , 熱希釈法による心拍出量値の変動は 12 ~ 15 % としておりこの値以上の変化が臨床的に意義のある変化とした . よって COud の測定前後における COtd の値が 15 % 以上変化した場合 は測定中に循環動態が大きく変動した可能性があると 思われた .

同様にクライテリア 2 において Flo-Trac/Vigileo は COud 測定中での循環動態の

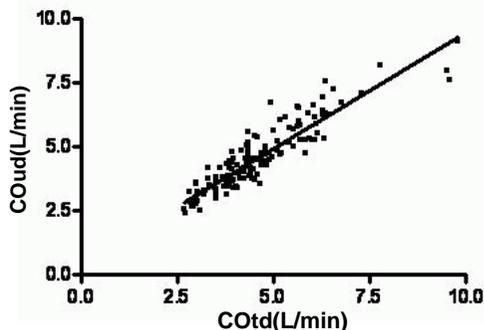


図 2 直線回帰分析を示す .

$Y = 1.11X - 0.47, r = 0.91,$
 COud = 超音波速度希釈法による心拍出量値 ,
 COtd = 熱希釈法による心拍出量値

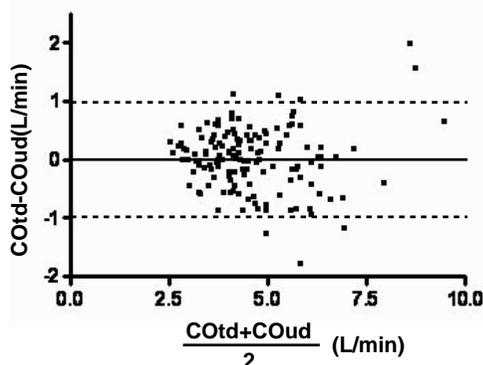


図 3 Bland-Altman 解析を示す .

COtd と COud の mean bias は 0.02 L/min (実線) ; 差の標準偏差は 0.56 L/min であった . Limits of agreement (点線) は -1.04 ~ 1.08 L/min であった .
 COud = 超音波速度希釈法による心拍出量値 ,
 COtd = 熱希釈法による心拍出量値

変動を測定するために使用した . COud 後に測定する COtd は COud 測定時の生理食塩水投与による影響を受ける可能性があるためである . Flo-

Trac/Vigileo の絶対値の信頼性については否定的な報告もあるが、値の推移については正確であると報告されているためである¹¹⁾。

多くの論文¹²⁻¹⁴⁾は新しい心拍出量測定方法を臨床的にスタンダードとされている熱希釈法と比較している。これらは相関係数に加えて、Bland-Altman 解析¹⁵⁾により bias や limits of agreement, さらには percentage error を用いている。Critchley ら⁵⁾が提唱する percentage error は、新しい測定方法がスタンダードとされている方法と代替可能であるためには 2 方法間での percentage error が $\pm 30\%$ 以内であることが統計的に望ましいとするものである。我々はさらに心拍出量値を低・中・高の三段階に分けて percentage error を評価している。これは心拍出量値の大小により、2 方法間での差に何か傾向がないかをみるためである。ちなみにフィック法と熱希釈法を比較した報告では同様の手法が取られている¹⁶⁾。

超音波速度希釈法を熱希釈法と比較したところ、ごくわずかの過大評価 (bias 0.02 L/min, percentage error 23.53%) で、臨床的に受け入れられる範囲であった。表 1 と図 3 より三段階に分けても 2 方法間に大きな違いはなく、超音波速度希釈法は広い範囲の値で熱希釈法と同等であると言える。

超音波速度希釈法は 1995 年に開発され³⁾、血液透析回路や体外式膜型人工肺回路などの体外回路において、回路中の血液流量や心拍出量などを測定する目的で臨床使用されつつあり、この方法についてはすでに 100 以上の論文で発表されている¹⁷⁾。今回の研究により、全身麻酔下の周術期患者に対してもこの技術が応用可能であることが証明された。正確な測定のために超音波速度希釈法では 30ml を上限として 0.5~1.0

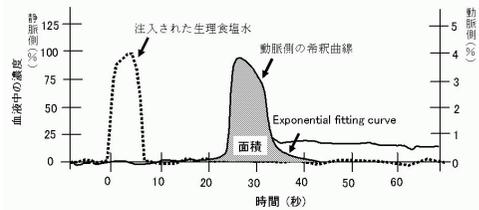


図 4 超音波速度の変化を血液中の生理食塩水濃度の変化に換算して表示した。

点線と実線はそれぞれ静脈側と動脈側のセンサーにより測定したもの。Y 軸は、血液中の濃度 (%) = $100 \times \text{ml (生理食塩水)} \div \text{ml (血液)}$ を表し、左側が静脈側、右側が動脈側のセンサーにより測定した濃度となる。心拍出量は曲線下部面積をスチュワートハミルトンの公式に代入することにより算出される。Exponential fitting curve は曲線下部面積を求める際の再循環によるアーチファクトを除外するためのものである。X 軸の 0 は静脈側のセンサーが超音波速度の変化を最初に感知した時間である。

mL/kg の生理食塩水を体内に投与する (図 4)。Moser と Kenner ら^{18,19)}は心拍出量を測定するために生理食塩水を使用して、肺血管床における第一通過時の生理食塩水の喪失量を血液濃度計により測定したところ、0.08%のみであった。微小冠循環においても生理食塩水の喪失は見られず、生理食塩水の希釈と色素の希釈により測定された血液量には強い相関 ($r = 0.96$) があることを証明した。最後に彼らは投与後の 1 分間は生理食塩水のほとんど全てが血管内にとどまって循環していると結論づけている。

血液透析分野におけるこの技術の正確性はいくつか報告されている。Nikiforov ら⁸⁾は熱希釈法と比較して良い相関 ($r = 0.97$) を示したし、Kisloukhine ら⁹⁾は 2 頭のブタで最も正確であるトランジットタイム血流量計を使用して強い相関 ($r = 0.99$) を証明している。しかし、これらの研究では percentage error は計算されていない。

肺動脈カテーテルを使用する熱希釈法と違い、

様々な低侵襲的な心拍出量測定法が開発されている。例えば、リチウム希釈システム (LiDCO, LiDCO グループ, イギリス) はブタにおいて電磁血流計と良い相関 ($r = 0.95$) を示した²⁰⁾ が、測定の際に非生理的な物質を投与し、血液を一定量破棄しなければならない。またリチウム製剤を内服している患者では正確に測れないことが言われている²¹⁾。インドシアニングリーン (ICG) を投与して心拍出量を測定する色素希釈式解析システム (DDG, 日本光電, 日本) は熱希釈法と同等であると言われているが、末梢循環不全状態では信号が拾えずに測定できないこともある上に²²⁾、ICG を眼底造影に使用した後に重篤な低血圧が生じたという危険性も報告されている²³⁾。経肺熱希釈法 (PiCCO, pulsion 社, ドイツ) は熱希釈法と同等に正確であり、10% 以下の再現性を実現している²⁴⁾。しかし、このシステムは大腿動脈に追加のカテーテルが必要である²⁵⁾。

筆者らは超音波速度希釈法の主な利点として、既存の中心静脈と観血的動脈圧測定用の末梢動脈にあるカテーテルのみを使用して、生理食塩水を投与することによって心拍出量が正確に測定できることだと考える。さらには第一に5~6分程度、COstatus を接続することにより測定できるという点がある。第二にどんな体格でも小児を含むどんな年齢でも測定可能であるという点であり、第三にこの方法は指示薬投与によりアレルギーや副作用を起こし得ないという利点が挙げられる。

欠点もある。センサーが非常に鋭敏なため、AV loop 内に微量の空気に対しても反応してしまうためエラーメッセージの率が比較的高く、使用者は測定手技に習熟しなくてはならないという点である。測定のために COstatus のポンプを使

用する約6分間は観血的動脈圧測定ができないという点も指摘される。さらに現在のシステムでは一回測定のみで、連続測定は不可能である。

この研究の限界もある。厳しいクライテリアを設定したため、それぞれの測定サイクルが長時間になり、多くのデータを破棄せざるを得なかった。また、一度の測定サイクルで3回の COud 測定と10回の COtd を測定したため、計190ml と多量の生理食塩水投与を要した。これは測定のための容量負荷としては多いと思われる。

結 語

この研究は腹部手術を受けている全身麻酔下の患者において、超音波速度希釈法という新しい方法で心拍出量を測定し、熱希釈法と比較すると臨床的に正確であり、心拍出量測定という点に限っては十分に代替可能であることを証明した。詳細は拙著を参照されたい⁴⁾。

参考文献

1. Sandham JD, Hull RD, Brant RF, Knox L, Pineo GF, Doig CJ, Laporta DP, Viner S, Passerini L, Devitt H, Kirby A, Jacka M: A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med*, 2003. 348: 5-14.
2. Krivitski NM, Kislukhin VV, Thuramalla NV: Theory and in vitro validation of a new extracorporeal arteriovenous loop approach for hemodynamic assessment in pediatric and neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Crit Care Med*, 2008. 9: 423-8.
3. Krivitski NM: Novel method to measure access flow during hemodialysis by ultrasound velocity dilution technique. *Asaio J*, 1995. 41: M741-5.
4. Tsutsui M, Matsuoka N, Ikeda T, Sanjo Y, Kazama T: Comparison of a new cardiac output ultrasound dilution method with thermodilution technique in adult patients un-

- der general anesthesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2009. 23: 835-40.
5. Critchley LA, Critchley JA: A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques. *J Clin Monit Comput*, 1999. 15: 85-91.
 6. Pandeya S, Lindsay RM: The relationship between cardiac output and access flow during hemodialysis. *Asaio J*, 1999. 45: 135-8.
 7. Krivitski NM, Depner TA: Cardiac output and central blood volume during hemodialysis: methodology. *Adv Ren Replace Ther*, 1999. 6: 225-32.
 8. Nikiforov YV, Kisluchine VV, Chaus NI: Validation of a new method to measure cardiac output during extracorporeal detoxification. *Asaio J*, 1996. 42: M903-5.
 9. Kisloukhine VV, Dean DA: Validation of a novel ultrasound dilution method to measure cardiac output during hemodialysis. *Asaio J*, 1996. 42: M906-7.
 10. Stetz CW, Miller RG, Kelly GE, Raffin TA: Reliability of the thermodilution method in the determination of cardiac output in clinical practice. *Am Rev Respir Dis*, 1982. 126: 1001-4.
 11. Mayer J, Boldt J, Schollhorn T, Rohm KD, Mengistu AM, Suttner S: Semi-invasive monitoring of cardiac output by a new device using arterial pressure waveform analysis: a comparison with intermittent pulmonary artery thermodilution in patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth*, 2007. 98: 176-82.
 12. de Waal EE, Kalkman CJ, Rex S, Buhre WF: Validation of a new arterial pulse contour-based cardiac output device. *Crit Care Med*, 2007. 35: 1904-9.
 13. Baulig W, Bernhard EO, Bettex D, Schmidlin D, Schmid ER: Cardiac output measurement by pulse dye densitometry in cardiac surgery. *Anaesthesia*, 2005. 60: 968-73.
 14. Cooper ES, Muir WW: Continuous cardiac output monitoring via arterial pressure waveform analysis following severe hemorrhagic shock in dogs. *Crit Care Med*, 2007. 35: 1724-9.
 15. Bland JM, Altman DG: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, 1986. 1: 307-10.
 16. Hillis LD, Firth BG, Winniford MD: Analysis of factors affecting the variability of Fick versus indicator dilution measurements of cardiac output. *Am J Cardiol*, 1985. 56: 764-8.
 17. Krivitski NM: Access flow measurement during surveillance and percutaneous transluminal angioplasty intervention. *Semin Dial*, 2003. 16: 304-8.
 18. Moser M, Kenner T: Distribution spaces of intravenously injected saline, plasma and red cell concentrate. *Pflugers Arch*, 1982. 394S: R48.
 19. Moser M, Kenner T: Blood flow and blood volume determinations in aorta and in coronary circulation by density dilution. *Basic Res Cardiol*, 1988. 83: 577-89.
 20. Kurita T, Morita K, Kato S, Kikura M, Horie M, Ikeda K: Comparison of the accuracy of the lithium dilution technique with the thermodilution technique for measurement of cardiac output. *Br J Anaesth*, 1997. 79: 770-5.
 21. Garcia-Rodriguez C, Pittman J, Cassell CH, Sum-Ping J, El-Moalem H, Young C, Mark JB: Lithium dilution cardiac output measurement: a clinical assessment of central venous and peripheral venous indicator injection. *Crit Care Med*, 2002. 30: 2199-204.
 22. Imai T, Takahashi K, Fukura H, Morishita Y: Measurement of cardiac output by pulse dye densitometry using indocyanine green: a comparison with the thermodilution method. *Anesthesiology*, 1997. 87: 816-22.
 23. Hope-Ross M, Yannuzzi LA, Gragoudas ES, Guyer DR, Slakter JS, Sorenson JA, Krupsky S, Orlock DA, Puliafito CA: Adverse reactions due to indocyanine green. *Ophthalmology*, 1994. 101: 529-33.
 24. Godje O, Peyerl M, Seebauer T, Dewald O, Reichart B: Reproducibility of double indicator dilution measurements of intrathoracic blood volume compartments, extravascular lung water, and liver function. *Chest*, 1998. 113: 1070-7.
 25. Orme RM, Pigott DW, Mihm FG: Measure-

ment of cardiac output by transpulmonary arterial thermodilution using a long radial artery catheter. A comparison with intermittent pulmonary artery thermodilution. *Anaesthesia*, 2004. 59: 590-4.

ABSTRACT

Comparison of a new cardiac output ultrasound dilution method with thermodilution technique in adult patients under general anesthesia.

Masato Tsutsui, M.D. and
Tomiei Kazama, M.D., Ph.D.

Objective:

The purpose of this study was to investigate the reliability of cardiac output (CO) measured by a new ultrasound dilution method (CO_{ud}) in comparison with CO by pulmonary artery thermodilution (CO_{td}) in adult patients undergoing surgery.

Participants:

Twenty-nine adult patients undergoing abdominal surgery.

Measurements and Main Results:

After approval of the institutional ethics review board, 29 adult patients were evaluated.

After induction, radial and pulmonary artery catheters were inserted. A disposable extracorporeal AV loop was connected between existing arterial and central venous catheters. Reusable ultrasound sensors that measure changes in blood ultrasound velocity after dilution by isotonic saline were clamped onto the arterial and venous limbs of the loop. Ultrasound dilution (UD) measurements (CO_{status}; Transonic Systems, Inc, Ithaca, NY) were obtained by injecting 30 mL of body-temperature isotonic saline into the venous limb of the AV loop. An average of 3 CO_{ud} and 5 CO_{td} was obtained for comparison. Bland-Altman plot and correlation analysis were used for statistical comparison. A total of 142 comparison measurements were obtained. The correlation coefficient between the 2 techniques was $r = 0.91$. Bland-Altman analysis did not produce any significant bias (bias = 0.02, standard deviation = 0.56). The percentage error of these data was 23.53

Department of Anesthesiology, National Defense Medical College 3-2 Namiki, Tokorozawa, Saitama 359-8513

Keywords:

cardiac output, ultrasound velocity dilution, thermodilution

特別寄稿：全身麻酔の分子学的理論

麻酔は脳内における格子型の微小水和結晶の形成の結果である。

「Science, 第134巻, p15-21, 1961.7.7.号」

ライナス・ポーリング

完訳：重見博子*，村田恵理†，監修：小栗顕二‡

この20年間で、分子の構造とその相互関係の解明がすすみ、生命有機体の分子学的構造の決定と、生命現象の理解は大きな進歩を遂げた。この期間に分子生物学の分野でなされた進歩は、主に心理的というよりは生理学における肉体的、遺伝学的の局面に関係している。今や、脳内機構、意識、記憶、無意識状態、鎮静、および類似現象といったものを含む精神生物学への分子学的な挑戦が始まる時が来たと言ってもいいだろう。この挑戦の一段階として、以下に記述したように全身麻酔のかなり詳細な理論を組み立てた¹⁾。

意識と短期記憶（残響記憶）は、脳内の電気振動を形成し、長期記憶は脳内の物質パターンを形成すると考えられる²⁾。そしてある部分は本能として有機体で引き継がれ、またある部分は短期記憶の電気的振動から脳へ転送され、物質のパターンを形成すると考えられる。意識と短期記憶を構成する電気的振動と、長期記憶を構成する分子パターンおよびそれらの相互作用の仕組みの詳細は、明らかになっていない。

脳の電気振動は、脳波にて概略が示される。その脳波は意識状態と対象物に対する脳の活動状態を示す。数分も続かない短期記憶が、電気活動であるということは、多くの実験によって示されている。頭の打撲や電気ショックによって引き起こされる無意識は、しばしば10分から15分間に、経験したおのこの記憶を完全に失う。

さらに、たとえば高齢者やコルサコフ症候群（アルコール依存症、蛋白欠乏症、チアミン欠乏）であっても、記憶は10分から15分続くが、新しい長期記憶の形成が、脳の蛋白質などの代謝能力が減少することにより阻害される時、普通はそれほど長くなく、記憶は意識がそのものに向けられた時に限り持続する³⁾。

意識と短期記憶

私たちは、興奮メカニズムと支持構造の解明をすすめ、意識と短期記憶の電気的振動について検討することができると考えられる。支持構造とは脳そのものであり、神経膠細胞と神経細胞およびニューロンの間のシナプス性接続のことである。それらは、電気的振動の性質の精細を決定する。電気的振動のエネルギーの平均は、興奮性機構の活動性と神経ネットワークのインピーダンスによって決定されると考えられる。睡眠中および無意識状態（全身麻酔）中に起こる意識の消失は、興奮性機構の活動減少や、導体である脳の支持機構のインピーダンスの増加、またはその両者から惹起されるものと考えられる。それゆえ、私は眠りというものは、興奮のメカニズムの活動減少によって生じうると考える。また、バルビツレートのような多くの鎮静剤は、特別な作用によって興奮性機構に働きかけて、活動性を低下させうると考える。同様にカフェインなど促進剤は、興奮性機構に作用し、

カリフォルニア工科大学ゲート&クレリン化学研究所化学科教授

*福井大学医学部内科学

†福井大学医学部麻酔科蘇生科

‡香川大学医学部名誉教授

活動性を増加させると考える。シクロプロパン、クロロホルム、酸化窒素、ハロセンなどの非水素結合型の全身麻酔薬は、導体としての脳内の支持機構のインピーダンスを増加させることにより作用すると考える。また、インピーダンスの増加はおそらく主に、シナプス部分で脳内溶液が結晶化し、水和微結晶のネットワークが形成された結果である。これらの水和微結晶は電荷を帯びたある種の蛋白質と脳内溶液のある種のイオンを捕獲する。そして、それらの自由な動きを阻害し、ネットワークのインピーダンスを増加させるという点において電気的活動も阻害する。その結果、興奮性機構の活動が続いているのにもかかわらず、脳内の電気的活動のレベルを麻酔状態もしくは無意識の状態という制限された状態にするのである。同時に水和微結晶の形成は反応分子を捕獲し、お互いが反応するために近づくのを阻害することにより、化学反応の割合を減少させると考えられる。とくに、酵素の触媒反応は、その周辺領域において水和微結晶の形成が行われることで、活動性が減少すると考える。

麻酔物質

この理論は麻酔についての事実から導かれた。多くの物質が全身麻酔を引き起こすことが知られている。それらには、クロロホルム、ハロセン、酸化窒素、二酸化炭素、エチレン、シクロプロパン、六フッ素硫黄⁴⁾、高圧において昏睡を引き起こす窒素とアルゴン⁵⁾、そしてキセノン⁶⁾がある。ここに挙げた物質は、全身麻酔薬として、蒸気圧など物理的な特性においてある程度共通性があるなど、かなり類似した特性を持つ。フェルグソンはこれらを物理的麻酔薬と呼んだ⁷⁾。これらの麻酔薬が無意識を引き起こす時、同じような機序で反応していると推論してよいと考える。麻酔薬の化学的特性は以上のようなものなので、麻酔薬が一般の化学結合(共有結合)を形成することや断ち切ることなど化学反応によって、無意識を惹起しているとは考え

にくい。加えて、多くの生理学的過程において水素結合の形成と分解が重要な役割を果たしていることが知られているが、これらの麻酔薬は、酸化窒素、二酸化炭素、そしてクロロホルムといった例外を除いて、弱い水素結合すら形成するとは考えにくい。ゆえに、これらの物質を非水素結合麻酔薬と名づけることも可能であると考える。エタノールなどの麻酔薬は水素結合類としてもよいと考えられる。

最も驚くべき麻酔薬はキセノンなどの希ガス(注:不活性なガス)である。キセノンは化学的には完全に非反応性である。キセノンは共有結合やイオン結合など一般的な化学的結合体を形成できないのである。キセノンの唯一の化学特性は、格子状の結晶を作ることに関与することである。キセノン原子は分子によって形成された結晶の枠構造の中の空間に位置する。そしてそれらの分子は水素結合を形成することにより、お互い反応するのである。我々が最も興味を惹かれるこの結晶は水和キセノン($\text{Xe} \cdot 5\frac{3}{4}\text{H}_2\text{O}$)である。この水和キセノンの結晶はX線写真により、水和メタンや、水和塩素といったその他の小さい分子の水和物と同じ構造を持っていることが示された^{8,9)}。水和塩素の完全なX線解析により¹⁰⁾、 11.88 \AA の正方体構造のなかで、46個の水分子が枠構造で配置され、それぞれの水分子は他の4分子により四面体として囲まれ、 2.75 \AA の長さを持つ水素結合を形成しており、基本的に一般的な氷と同じであることが示された。一方、普通の氷の水素結合の枠構造ではヘリウムや水素以外の分子を捕獲できるような十分な空間を持たない。水和キセノンや類似水和物の枠構造は一つの正方単位につき8個の空間を持つ。これらの空間のうち2個は、規則的な正五角形十二面体の頂点に20分子、そして2個の六面体と12個の五面体を持つ、十四面体の頂点に24個の分子を持つのである。これらの多面体の空間を図1と図2に示した。小さい空間及び大きい空間はキセノン原子または、メタン分子で占

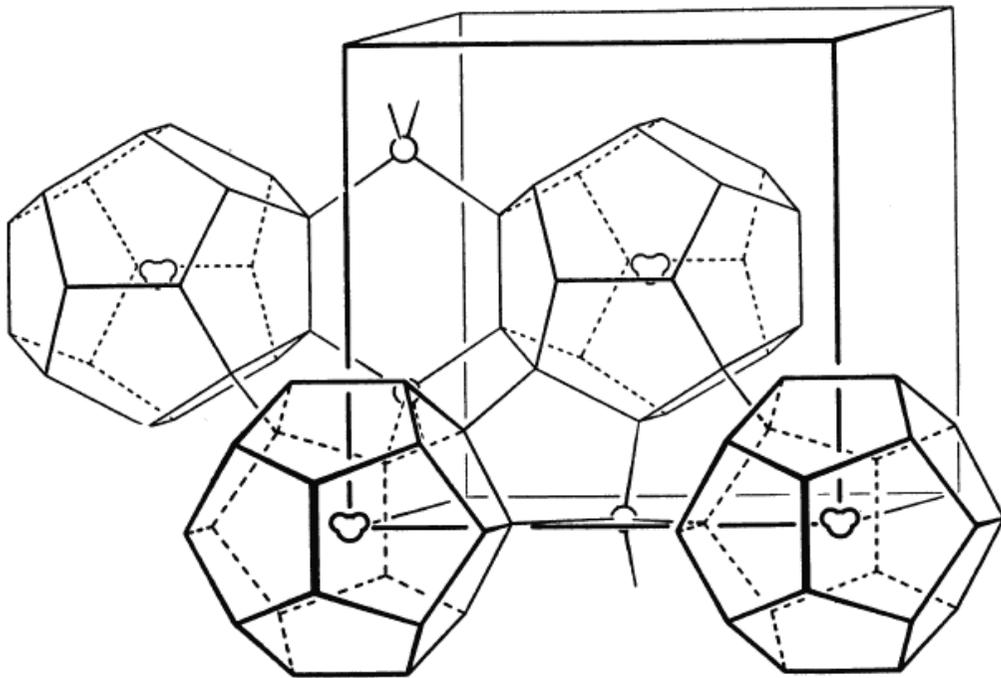


Fig. 1. The structure of the 12-Å hydrate crystals of small molecules, such as xenon. The unit cube is about 12 Å on an edge. The hydrogen-bonded framework of water molecules consists of 46 water molecules per unit cube. Of these, there are two sets of 20 at the corners of pentagonal dodecahedra, one about the corner of the cube and one about the center of the cube. Six more water molecules aid in holding the dodecahedra together by hydrogen bonds. All hydrogen bonds, indicated by lines in the figure, are about 2.76 Å long, as in ordinary ice. There is room in each dodecahedron for a small molecule; a symbol suggesting a molecule of H_2O or H_2S is shown.

められる。しかし、大きな空間だけが、キセノンやメタンの分子よりもいくらか大きい塩素分子も受け入れることができる。塩素水和物では十二面体の空間はおそらく、水素結合を形成しない水分子によって占拠され、仮に空気が存在したら、窒素分子または酸素分子も入り込むと考えられる。

よく似た構造を持った水和結晶は、他の麻酔薬でも形成される^{8,9)}。例えばクロロホルムは $\text{CHCl}_3 \cdot 17\text{H}_2\text{O}$ を形成し、それは一辺 17.30 Å (オングローム) の立方体構造である。一立方単位あたり、136 分子が持つ水素結合の枠構造は 16 の小さな空間を持つ。枠構造は、多面体として正五角形十二面体の 16 の小さな空間と 4 つの六角形と 12 個の五角形からなる十六面体で 28 の

水分子を持つ 8 つの大きな空間からなる (図 3)。この大きな空間のみがクロロホルムの分子を受け入れることができる。小さな空間はキセノンといった小さな分子だけを受け入れることができる。キセノンは水とクロロホルムの存在下で $\text{CHCl}_3 \cdot 2\text{Xe} \cdot 17\text{H}_2\text{O}$ の結晶を形成する。17 Å の枠構造の 1 水分子あたりの体積は 12 Å の枠構造のそれよりもわずかに大きい。つまり、氷結晶よりも 18% 大きく、12 Å 枠構造より 16% 大きい。

水和微結晶の安定性は、一部は枠構造の中の捕獲された分子と水分子の間のファンデルワールス力により、また一部は水素結合のエネルギーによって保たれている。水素結合のエネルギーに関する限り、枠構造の安定性は一般の氷の安定性と同じであると考えられる。しかし、枠構

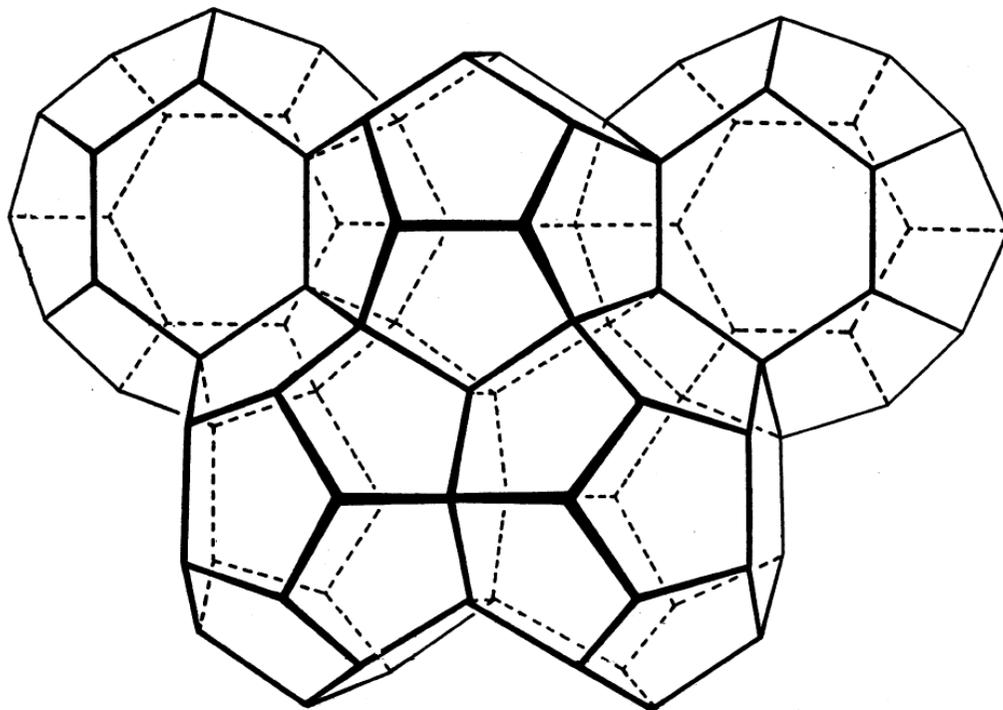


Fig. 2. Another drawing of the structure of the 12-A hydrate crystals. One dodecahedron is shown in the upper center. Around it are tetrakaidecahedra, which provide room for somewhat larger molecules than can fit in the dodecahedra. There are six tetrakaidecahedra and two dodecahedra per unit cube.

造は氷より水和物となりやすい。加えて、水分子のファンデルワールス力による安定性については一般的な氷より水和物枠構造の方が弱い。統計学的方法を用いて、枠構造の中に様々な物質が入った水和結晶について、ファンデルワールスとプラティーによって詳しい研究がなされた。それによると空の枠構造の1水分子あたりの自由エネルギーは、0 の氷と比較して 12 Å 枠構造の場合 0.167 kcal/mole 大きく、17 Å 枠構造で 0.19 kcal/mol 大きい¹¹⁾。捕獲された分子と水分子のファンデルワールス力による結晶がどれ程安定であるのかは、単純計算で評価できる。分子AとBの電気的分散のエネルギーのロンドン方程式は次のようである。

$$W = -\frac{3}{2} \frac{A_B E_A^* E_B^*}{G(E_A^* + E_B^*)}$$

この方程式において A, B は2つの分子の電気的分極率である。 E_A^*, E_B^* は電気的興奮の

有効エネルギーで、 r は分子の中心の間の距離である。この方程式と希ガスの結晶の昇華の際に観測できるエンタルピーは、有効興奮エネルギーを第一イオン化エネルギーの1.57倍とした時に一致する¹²⁾。キセノンの第一イオン化エネルギーは 280 kcal/mole であり、水分子にも同じ値が使われる。二つの分子の相互エネルギーは $-aR_A R_B / r^6$ の値が使われる。 R_A と R_B はAとBの分子間屈折値で、単位はミリリットルである。「 a 」は 51 kcal/mole である。「 r 」は Å で表される(分子間屈折は分極率の $4 \sqrt{N/3}$ 倍であり、 N はアボガドロ数である)。8Xe・46H₂Oの結晶では、2つのキセノン分子はキセノン原子から 3.85 Å の距離で水分子 20個によって形成された五角形十二面体の空間の中にある。残りの6つのキセノンは24個の水分子からなる十四面体の中にある。24個の水分子のうち、12個はキセノン原子から 4.03 Å の距離にあり、12個は

4.46Åの距離にある．キセノン原子(分子間屈折

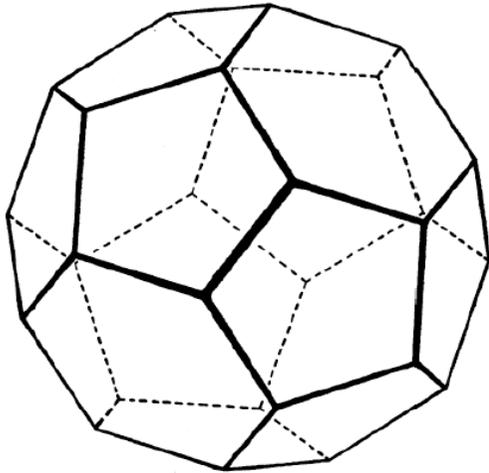


Fig. 3. The hexakaidecahedron formed by 28 water molecules in the 17-A hydrate crystals. The unit cube of these hydrate crystals, such as chloroform xenon hydrate, $\text{CHCl}_3 \cdot 2\text{Xe} \cdot 17\text{H}_2\text{O}$, contains 136 water molecules, which define 8 hexakaidecahedra and 16 dodecahedra.

率は 10.16ml) の平均ファンデルワールス力の平均エネルギーはその隣の水分子(屈折率 3.75ml)を使って -9.1 kcal/mole と計算できる．この値は結晶内でもっとも離れている水分子と他のキセノン原子の相互関係の類似値から -10.3 と計算できる．

12Å 水枠構造と氷構造のエンタルピーの相違は、水分子(最短距離と二番目の最短距離は氷構造と水素結晶において殆ど同じであるが、それより長い距離においては異なり水素結晶枠組の開放構造に相当する。)間のファンデルワールス力のエネルギーの計算値で大まかに評価できる．この計算で 12Å 枠構造では 0.16 kcal/mole で 17Å 枠構造では 0.20 kcal/mol と結果がでる．自由エネルギーに關するこれらの値の概数は、水素結合の構造の振動を決定する分子間力の類似性よりわかることであるが、空の枠構造と氷結晶のエントロピーにはあまり差のないことを示している．

0 でのキセノンガスと氷からできる $\text{Xe} \cdot 5\frac{3}{4}\text{H}_2\text{O}$ のエンタルピーは実験⁸⁾によって 8.4 kcal/mole と求められた．先の計算式に

よって求められた値は、 $10.3 - 5.75 \times 0.16 = 9.4 \text{ kcal/mol}$ であり、キセノン原子と周辺水分子の斥力のため若干差し引く補正が必要である．この一致により、水和結合の安定度が、分子間のファンデルワールス力の点から理解できることが示唆された．

摂氏 0 における水和結晶と水の平衡圧 (mmHg) の対数と、水和結合を安定化させている分子の分子間屈折率との関係を図 4 の左に示した．水の枠構造と捕獲された分子の間のファンデルワールス力のエネルギーは捕獲された分子の分子間屈折率に直接比例する．それゆえ、水和結合の自由エネルギーに作用する力がなければ、 $X \cdot 5\frac{3}{4}\text{H}_2\text{O}$ の値は直線上にのるのであろうし、 $X \cdot 17\text{H}_2\text{O}$ の値も直線上にのるのであろう．この予測は概ね一致しており、ばらつきも合理的であった．例えば、アセチレン、エチレンやエタンはこの順序に大きくなるが、これらの分子と十二面体と十六面体を構成する水分子の間のファンデルワールス斥力はこの順に急に増加し、その結果、平衡分圧の増加に対応して、エチレン水素結晶もエタン水素結晶もその安定性は減少する．

水和微細結晶理論

無意識のメカニズムは、我々がここまで述べてきた $5\frac{3}{4}$ 水化物及び 17 水化物の脳内における水和微細結晶の形成であると単純に考えるわけにはいかないことは明白である．なぜならば、これらの結晶は無意識に陥った状態では安定ではないからである．例えば、塩化メチルは摂氏 37 度で分圧が 0.14 気圧になると哺乳類は無意識状態となる．しかし、水和結晶は 37 度で 40 気圧にならないと安定しない．体温での水和微細結晶の形成を説明するためには、麻酔薬以外の安定化物質が作用していることを仮定する必要がある．その安定物質とはおそらく蛋白分子の側鎖であり、脳随液に溶解していると考えられる．蛋白分子の荷電した側鎖とよく似た物質が、水和結晶を形成するために水と相互作用を起こし、麻酔薬を取り込んだ水和結晶にかなり類似した

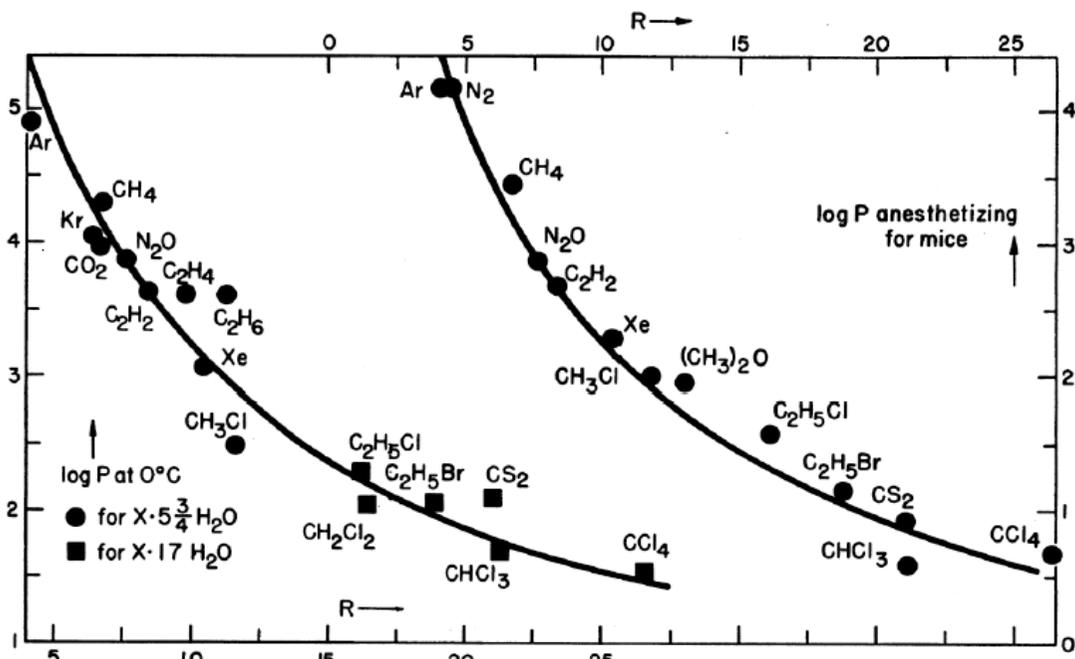


Fig. 4. At left are values of the partial pressure of anesthetic agents in equilibrium with their hydrate crystals and ordinary ice and water at 0°C, plotted against values of the mole refraction (shown by the scale at bottom). Circles correspond to the 12-A hydrate crystals; squares, to the 17-A hydrate crystals. The composition of the 12-A hydrate crystals is $X \cdot 5\frac{3}{4}H_2O$ for the smaller molecules, which can occupy both dodecahedra and tetrakaidecahedra, and $X \cdot 7\frac{3}{4}H_2O$ for the larger ones (ethane, methyl chloride), which occupy only the tetrakaidecahedra. At right the logarithm of the anesthetizing partial pressure for mice is plotted against the mole refraction of the anesthetizing agent (scale at top).

構造をつくることが知られている。例えば、テトラ-*n*-ブチルフッ素アンモニウムは、 $(C_4H_9)_4NF \cdot 32H_2O$ の構成をもつ水素結晶を形成し、その融点は24.9度である。この水和結晶は、23.78Åと12.53Åの辺をもつ立方体結晶であり、その特性は、キセノン水和結晶や上述した水和物に非常に類似している。

これらの水和結晶とテトラ-*i*-アミルアンモニウム塩の類似水素結晶は、フォーラー、レーベンシュタイン、パルとクラウスによって初めてつくられた¹³⁾。この結晶構造と関与物質 $\{[(n-C_4H_9)_3S]F \cdot 20H_2O, [(i-C_5H_{11})_4N]F \cdot 38H_2O, [(n-C_4H_9)_4P]_2WO_4 \cdot 64H_2O\}$ はジェフリーとその共同研究員によって解明されているところである¹⁴⁾。

二つの麻酔薬が強調して水和結合の枠構造の安定性を増加させることは知られている通りである。たとえば、キセノン1気圧は17の

クロロホルムの分解温度を14.7度と少し上昇させる。キセノンが存在しなければ、結晶の構造は $CHCl_3 \cdot 17H_2O$ であり、存在すれば、 $CHCl_3 \cdot 2Xe \cdot 17H_2O$ である。17Å枠構造では水17Å分子当たり一つの十六面体と二つの十二面体を持つ。クロロホルム分子は大きいので十二面体の中には入れない。しかしキセノンやその他の小さい分子は十二面体に入ることができる。また1気圧のキセノンの存在下と同様に、クリプトン、硫化水素、セレン水素の存在下に、 $CHCl_2, CH_3CF_2Cl, CHF=CF_2, CFCl_3, SF_6$ などの17Å枠構造の水和結合の分解温度が5度ないし20度増加することが報告されている^{8,15)}。17Å枠構造の水和物 $CHF_2CH_3 \cdot 2H_2S \cdot 17H_2O$ は硫化水素の存在により安定化し、他の分子が存在しなければ、2フッ素エタンは十二面体となる。

従って脳脊髄液のアミノ酸やその他の溶解物質、リシル汁基のアルキルアンモニウム側鎖、ア

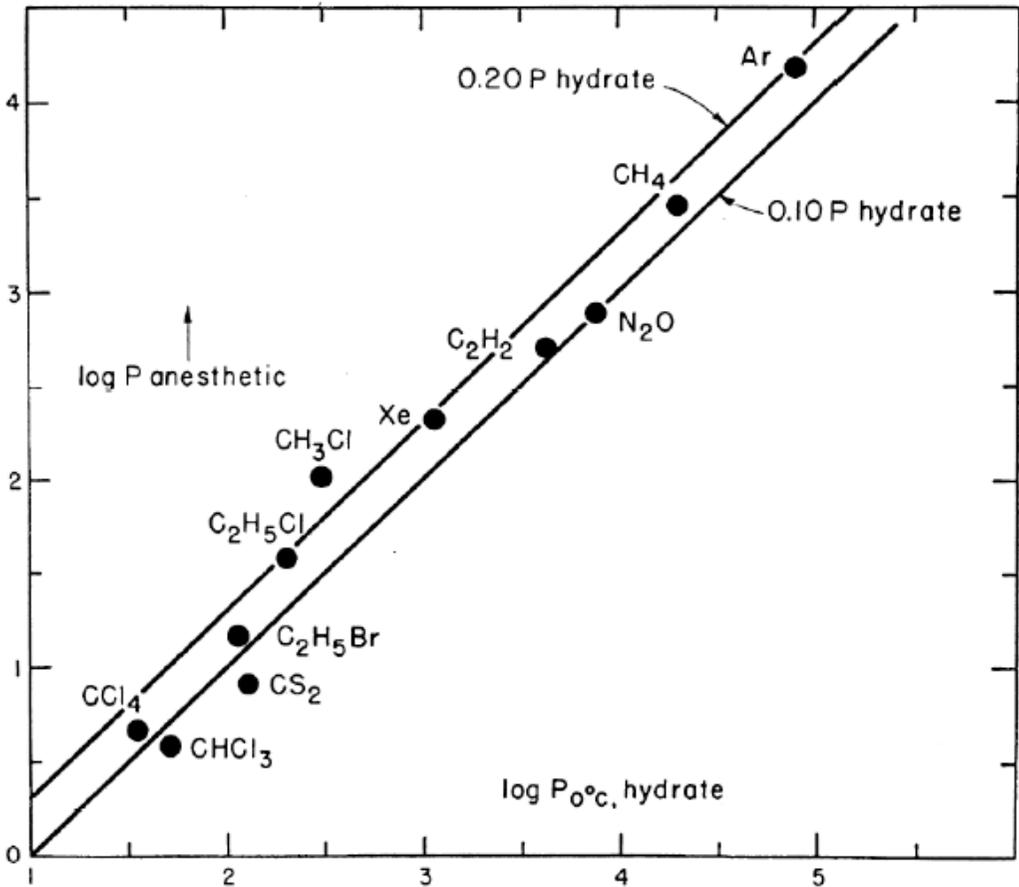


Fig. 5. A diagram showing the logarithm of the anesthetizing partial pressure of non-hydrogen-bonding anesthetic agents plotted against the equilibrium partial pressure of their hydrate crystals.

スパラギン酸とグルタミン酸の残基のアルキルカルボキシオン側鎖，蛋白質のある種の側鎖などの水和結晶を安定化させる効果は正常体温よりそれほど低くない温度おそらく 25 度位で，水和結晶を安定化させるために効率よく作用すると結論づけられる．われわれの理論によると，人体が約 27 度になると観察される脳の冷却によって引き起こされる意識の消失は，脳内のシナプス領域の水和結晶の形成と，神経のネットワークのインピーダンスの増加，およびそれによる電気振動のエネルギーの減少の結果として説明できる．同様に，冬眠は温度の低下により水和結晶が形成されるためにおこる無意識であ

る可能性がある．

麻酔薬の分子は投与されると，水和結晶の中の幾つかの空間を占拠する．その他の空間は蛋白質の側鎖やその他の通常脳内に存在する物質に占拠されている．そうして麻酔薬がないときに比べて，10 度から 15 度高い温度で微結晶を形成する安定度が増加している．この微結晶が形成されることで，ネットワークのコンダクタンスが減少し，十分な電気的振動のエネルギーが減少し，意識がなくなる．脳脊髄液の麻酔薬の活性が減少し，体内から排泄されると微結晶が溶け，シナプスのコンダクタンスは元の状態に戻されて，意識が回復する．

図4の右側に、ネズミにおける麻酔薬の分圧 (mmHg) を対数として、非水和結合の分子内屈折率の関数として示した。それぞれの値をつなぐと図4の左側に示した水和結晶の平衡分圧のカーブに類似した曲線となる。それぞれ対数表示された麻酔が生じる分圧と0に於ける水和結晶の分圧の関係は図5に示す通りである。両者は比例しており、比例係数は0.14である。11個の計測値の理想的な直線からの偏位の平均は全圧が4000において係数1.4を反映している。(対数変換では3.6において比例係数0.15である。)

その他の麻酔作用理論

このような一致は、わたしの提唱した理論を支持するが、証明にはなっていない。おそらく、非水素結合麻酔薬の麻酔を生じる分圧と、分子屈折率に比例した分子間相互作用のエネルギーを含むその他の性質の間に同じ関係があると考えられる。例えば、平圧における揮発性麻酔薬のオリーブオイルへの溶解度があげられる。また水とオリーブオイルに対する溶解度の比(油水拡散係数)もそうである。前者は主に油分子と麻酔薬の分子間のファンデルワールスのエネルギーに大きく依存する。後者は水分子の結合エネルギーとファンデルワールス力のエネルギーの差異に依存する。そしてそれぞれ麻酔薬の分子屈折率に比例する。この特性は無意識に関するメイヤーオベルトンの理論¹⁶⁾に記載されている。フェルガソンの熱動態活動の理論⁷⁾は、非水素結合の麻酔薬の麻酔を生じる分圧と平温において揮発して生じた蒸気圧との比率のおおまかな一致に基づく。液体の蒸気圧はその分子間に働く力によって決定されるのだから、このおおまかな一致は、分子間力を考慮したいかなる麻酔理論においても予想されたことである。

麻酔の脂質理論は私には水和結晶理論にくらべれば、魅力がない。第一に、脳は他の組織と同様に水分を多量に含んでいる。すなわち78%の水分と12%の脂質と8%の蛋白質から構成さ

れている。水はイオンと側鎖が電荷を帯びている蛋白を含み、それ故、意識に影響する電気振動に大きく関与していると考えられる。おそらく脂質は主に実質を熱から守るために機能しており、電氣的性質はおそらく非水素結合性麻酔薬の非極性溶解分子が存在したときに、少しだけ変わるだけである。しかも、液体から水和微結晶への相転換では性質がかなり変化するので、脳活動の大きな変化が少量の物質によって引き起こされることを説明することができるが、脂質にはそのような相転換を生じさせることを示す証拠はなにもない。

水微結晶の安定化によって機能する物質

水微結晶を形成することで機能する麻酔薬は、その分子の大きさや形によって幾つかのグループに分類される。第一グループはファンデルワールス斥力のない水素結合した20個の水分子から形成される五角形正十二面体に入ることができるぐらい小さい分子を持つものである。第二のグループはファンデルワールス力の影響を受けずに六角形十四面体に入ることができるやや大きい分子を持つものである。第三のグループは、立体構造の影響を受けずに十六面体に入り込むことのできる更に大きい分子を持つものである。それ以外のもは水素結合内のさらに大きい空間に入るものである。たとえば、 $4n$ ブチルアンモニウムイオンはおそらく隣接する4個の十四面体によって作られた空間、塩化水素構造である4個の十二面体の間の四面体の位置に入り込み、水の分子を排除する。それは、ジェフリーとマックマランによる3アルキル硫化物の結晶構造の研究¹⁴⁾でも明らかである。幾つかの水微結晶は脳内で形成され、様々なグループの麻酔薬によって多様に安定化させられていると考えられる。したがって異なる麻酔薬はある程度共同作用を起こすと考えられる。(またある程度は競合的でもある。連続しているグループのより大きな多面体に入った麻酔薬の分子内で、分子間距離が長いために、安定性が減少するので

ある)それゆえ、 CF_4 、 CF_4Cl (または CF_3Br)、あるいは $CFCl_3$ (または $CF_3CClBrH$)といった十二面体、十四面体、十六面体のグループに属する麻酔薬を混合して使用すると、単剤使用より効果的であることが示唆される。

マグネシウム塩イオン ($Mg(OH_2)^{++}$) は水微結晶を安定化させるという役割で麻酔薬として働く。このイオンは水分子を引き寄せて水素結合の枠構造の一部となる。エタノールや、トリプロモエタノールとトリプロモメタノールといった分子は、水微結晶の形成に寄与すると思われる。その方法は分子が水素結合の一部になり、空間を占拠してファンデルワールス効果を表す。その他の水素結合を形成する麻酔薬は、蛋白と水素結合を作ることによって、自分自身と結合し、脳内の過程のいずれかを特異的に阻害する。この特殊な効果の理解には、脳や神経に存在する蛋白やその他の物質の詳細な研究が必要である。

関連研究

提示された麻酔の分子理論に基づいた実験は理論によって方向づけられ、そのうちの幾つかは我々の実験室でなされた。麻酔薬や、イオン、蛋白分子あるいは蛋白質の側鎖に似た分子やイオンの存在下で形成される水和結晶相の研究は興味深い結果を生み出すと考えられる。

イオン溶解である「氷山理論」¹⁷⁾ や蛋白質の水和¹⁸⁾ は麻酔の水和微結晶理論と密接に関係がある。これらの理論に関してただ一つ違うのは、溶解イオンと蛋白質側鎖に関して水の秩序ある配列は簡潔な氷結晶というよりは一つか二つの格子構造を持つということである。

麻酔の水和微結晶理論は、麻酔薬が脳や神経だけではなく体内のすべての組織に作用するというを明らかに示している。

「麻酔薬は神経組織に対して特別な毒物であるだけではない。反応を鈍らせ、一過性に感応性を中断することにより、すべての部位、組織を麻酔する。」とクロード・バーナードは百年近く前に指摘¹⁹⁾ している。思考過程以外の生理学

的過程に対する麻酔薬の影響について多くの研究が報告されてきた²⁰⁾。

現在、麻酔中に水和微結晶に変化する脳内の水相についてや、微結晶の大きさについては殆ど知られていない。今はわからなくとも、現在進行中の実験によって何らかの情報が得られるはずである。ハーストとピノグラートによるデオキシリボ核酸の溶解液の密度勾配超遠心分離機による解析²¹⁾ は、25度で核酸分子は、単一個体になた水の活動において、核酸残基一つあたり約50の水分子を水和させるために持っていることを示している。このことは微結晶の長さが20Åから30Åであることも示唆している。

(勿論核酸はワトソククリックの二重螺旋構造のものである。)一辺30Åの水和結晶は750個の水分子を持つ。

結語

非水素結合性である麻酔薬による麻酔のメカニズムについての水和微結晶理論は、麻酔薬の分子は油脂の分子よりは脳内水分子と主に相互関係を持っているという点で初期の理論とは異なる。ここに述べたように、脳内で電気振動のエネルギーを減少させるという点で、蛋白質側鎖関連物質、捕獲イオン、蛋白質の荷電側鎖のみならず、クロロホルム、キセノン、その他の麻酔薬において、既知の水和結晶と同様の構造である水和微小結晶を形成するということが、麻酔薬が意識の消失を引き起こす原因を合理的に説明することができる。麻酔薬の麻酔を生じる分圧と水和結晶を形成する分圧との間の明らかな相関関係は、この理論をある程度支持する。また、麻酔薬分子やその他の物質のファンデルワールス力に基づく理論でも、分子間引力のエネルギーは概ね麻酔薬の分子間極性に比例し、相関関係が認められる。このようにこの理論は充分にきめ細かく、麻酔薬の脳組織や他の物質の性質に対する効果を種々予想することができる。今後、この理論の反証あるいは実証する実験を引き続きしていくべきと考える。

References and Notes

1. The work reported in this article (contribution No. 2697) is part of a program of investigation of the chemical basis of mental disease supported by grants to the California Institute of Technology made by the Ford Foundation and the National Institutes of Health. This theory has been presented in lectures at Pacific State Hospital, California State Department of Mental Hygiene, Spadra (23 May 1960); at a meeting of the Western Society of University Anesthetists, Stanford Medical School, Palo Alto, Calif. (21 Jan. 1961); at a meeting of the Hawaii section of the American Chemical Society and Sigma Pi Sigma, University of Hawaii, Honolulu (5 Apr. 1961); and at a meeting of the Mediterranean section of the Societ 6 de Chimie Physique, Toulouse, France (25 Apr. 1961).
2. L. A. Jeffress, Ed., *Cerebral Mechanisms in Behavior* (Wiley, New York, 1951), especially sections by W. S. McCulloch. McCulloch (p. 101) suggests that there are three kinds of memory: (i) reverberatory memory; (ii) a kind of alteration of the nervous net with use; and (iii) a storage memory with a bottleneck both in putting information in and in taking it out. If the second and third are to be differentiated at all, I think that they may be classed together as involving permanent or semipermanent molecular patterns.
3. McCulloch (2, p. 58) has reported an example of a man over 80 years old, and with no power of adding to his permanent memory, who held all the details of an important meeting of a board of directors in his mind during the 8 hours of its duration, so that he was able to summarize it brilliantly during the last half hour of the meeting; yet a few minutes after the meeting he had forgotten it completely and permanently.
4. R. W. Virtue and R. H. Weaver, *Anesthesiology* 13, 605 (1952).
5. A. R. Behnke, R. M. Thompson, E. P. Motley, *Am. J. Physiol.* 112, 554 (1935); A. R. Behnke and O. D. Yarborough, *U.S. Naval Med. Bull.* 36, 542 (1938); E. M. Case and J. B. S. Haldane, *J. Hyg.* 41, 225 (1941).
6. J. H. Lawrence, W. F. Loomis, C. A. Tobias, F. H. Turpin, *J. Physiol.* 105, 197 (1946); S. C. Cullen and E. G. Gross, *Science* 113, 580 (1951).
7. J. Ferguson, *Proc. Roy. Soc. London* B127, 387 (1939); "Mecanisme de la narcose," *Colloq. intern. centre natl. recherche sci. Paris* (1951), p. 25.
8. M. von Stackelberg et al., *Fortschr. Mineral.* 26, 122 (1947); *Naturwissenschaften* 36, 327, 359 (1949); *ibid.* 38, 456 (1951); *ibid.* 39, 20 (1952); *J. Chem. Phys.* 19, 1319 (1951); *Z. Elektrochem.* 58, 25, 40, 99, 104, 162 (1954).
9. W. F. Claussen, *J. Chem. Phys.* 19, 259, 662, 1425 (1951).
10. L. Pauling and R. E. Marsh, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.* 38, 112 (1952).
11. J. H. van der Waals and J. C. Platteeuw, *Mol. Phys.* 1, 91 (1958). Approximately the same value for the 12-A framework has been reported by R. M. Barrer and W. I. Stuart [*Proc. Roy. Soc. London* A243, 172 (1957)]. H. S. Frank and A. S. Quist [*J. Chem. Phys.* 34, 604 (1961)] have reported about 0.200 kcal for the similar framework suggested in the theory of the structure of liquid water proposed by L. Pauling and P. Pauling [L. Pauling, in *Hydrogen Bonding*, D. Hadzi, Ed. (Pergamon Press, London, 1959), p. 1; *The Nature of the Chemical Bond* (Cornell Univ. Press, Ithaca, N.Y., ed. 3, 1960), p. 472].
12. L. Pauling and M. Simonetta, *J. Chem. Phys.* 20, 29 (1952).
13. D. L. Fowler, W. V. Loebenstein, D. B. Pall, C. A. Kraus, *J. Am. Chem. Soc.* 62, 1140 (1940).
14. R. K. McMullan and G. A. Jeffrey, *J. Chem. Phys.* 31, 1231 (1959); G. A. Jeffrey and R. K. McMullan, American Crystallographic Association meeting, Washington, D.C., 24-27 Jan. 1960.
15. J. G. Waller, *Nature* 186, 429 (1960).
16. H. H. Meyer, *Arch. exptl. Pathol. Pharmacol.* Naunyn-Schmiedeberg's 42, 109 (1899); E. Overton, *Studien uiber die Narkose* (Jena, Germany, 1901).
17. H. S. Frank and M. W. Evans, *J. Chem. Phys.*

- 13, 507 (1945); H. S. Frank and W. Y. Wen, *Discussions Faraday Soc.* No. 24 (1957), p. 133; H. S. Frank, *Proc. Roy Soc. London A* 247, 481 (1958) .
18. I. M. Klotz and S. W. Luborsky, *J. Am. Chem. Soc.* 81, 5119 (1959); R. M. Featherstone, C. A. Muehlbaeher, J. A. Forsaith, F. L. DeBon, *Anesthesiology*, in press (studies of the solubility of anesthetic gases in protein solutions) .
19. C. Bernard, *Legons sur les anesthesiques et sur l'asphyxie* (Paris, 1875) .
20. For example, L. V. Heilbroun, "Mechanism of anesthesia," *Colloq. intern. centre natl. recherche sci. Paris* (1951), p. 163; F. H. Johnson, H. Eyring, M. J. Poliszar, *The Kinetic Basis of Molecular Biology* (Wiley, New York, 1954) .
21. J. E. Hearst and J. Vinograd, in preparation. 7 JULY

特別寄稿：『Pauling の麻酔分子論』の周辺

小栗 顕二[‡]

48 年前に提示された Pauling H の麻酔分子説が、今持ち出され、それに、2005 年以来、麻酔のメカニズムの研究から離れている私にコメントの役目が回ってこようとは思いがけないことである。しばらく、重見研司先生の求めに躊躇したが、この理論とは多少の縁があったので受けることにした。

そもそも、この理論が提示された 1961 年の翌年に私は奈良県立医科大学の大学院に入学し、専攻は整形外科であるにもかかわらず、麻酔科学の基礎的研究に従事する羽目になり、何を研究テーマにするかという協議で、この理論を実証するのはどうかということになった。

この年はインターンで市中病院におり、研究としては学部学生の 4 年生の時から骨の物理化学的な生成に興味があって、整形外科教室で、そのような研究をさせてもらっていたので、この理論のことは全く知らなかった。

本当は、大学院でもカルシウムアパタイトの研究がしたかったのだが、まずは第 2 生理学教室の中馬一郎先生に弟子入りして、麻酔の基礎研究で物理化学を勉強しろということになったわけである。そのような一見奇妙ないきさつはその後生涯の恩師となる恩地 裕先生が整形外科教授でありながら米国の麻酔専門医であったからにほかならない。余りにも難解で、院生という 4 年の課程の間に証明するのは難しいと思って、1 週間くらい考えた末に固辞し、サイクロプロパンの排出過程と体脂肪の関係の仕事を選んだ。

麻酔のメカニズムの研究テーマから逃げたことが、その後、恩地先生に従って、麻酔科医になってからずっと、心に引っかかり、結局メカニズムの研究をライフワークにすることになった。

それが、今、重見先生の依頼におめおめと同意した理由である。

麻酔のメカニズムについては Overton CE (1901), Meyer HH (1899, 1901) のリピッド説が余りにも長く生き過ぎて、というか、ほとんどすべてがドイツ語の論文なので、少なくとも Overton の真意が理解されないまま、多くの人によってリピッドという言葉だけがつまみ食いされて生き続けたと言ってよい。

確かに麻酔現象のサイトである脳にはリピッドは細胞膜にのみあるだけで、その脂質二重膜が形を保っているのは 60% 近くもある水のお陰であることを看過してきたわけである。

しかし、Overton が理論をすすめるについて採用したオリーブ油というのは誘電率からすると 17 で (最も疎水性の高い n-デカン は 1.99、生体膜の中心部は約 2.0)、水のそれは 80.37 ~ 78.58 であるから、オリーブ油という構造の純粹でない物質の環境は脳の電氣的興奮発生のある生体膜の極性基の集まる膜 水界面という場に相応する。

何故オリーブ油が選ばれたのか、それは麻酔薬の溶解度と麻酔の強さとの相関が最も良かったからである。偶然なのか必然なのか、オリーブ油を選んだことは、現在もなお正しい選択であったと思う。だからといってオリーブ油に良く溶けるものはすべて麻酔作用が強いということにはならない。

医者でない Pauling がこの理論を提示したから、世間が余り関心を持ってくれなかったわけではない。少なくとも日本では恩地先生会長の第 10 回日本麻酔学会で大阪大学理学部化学教室の関 集三教授が特別講演に呼ばれて『Pauling の全身麻酔の分子論の紹介』という話をされてい

*香川大学 名誉教授

る．関心がないというよりは臨床医には難しかったのであろう．それよりも 19 年前 1942 年に生物学者の Johnson FH が発光バクテリアの発光が麻酔薬によって抑制され，100～200 気圧の圧力で麻酔の圧拮抗現象が起こることを発表しても世間の関心が乏しく，それならと 1950 年には Johnson FH と Flagler EA が今度はより身近なおたまじゃくしに麻酔をかけて圧拮抗を証明したにも拘らず，大方の関心を呼ばなかった．そういう時代だったのである．この圧拮抗現象はその後実に 20 年後の 1970 年になって Johnson SM と Miller KW (1970, 1971) によってイモリで，ついでネズミで追試されて，やっと世界中に喧伝されるようになった．

今度は圧拮抗が証明できないモデル実験は麻酔の実験ではないとまで決め付けられるくらいに関心と呼んだ．最初の Johnson FH の一連の発表では，かの有名な絶対反応速度論の Eyring H が関わっているから，同じ化学者同士の Pauling がこの発表を知らない筈は無いと思われるが，あの有名な Watson J の『ダブルヘリックス』というモノログに活写されている Pauling であれば無視していたのかもしれない．

Xe のような極性の無い気体は水には比較的溶け難く，温度が上昇すると溶解度も減る．このような極性の無いガスが水に溶けると，エントロピーの著明な減少が起こり疎水性水和を生じる．すなわち氷状水や冰山 (ice like water とか iceberg) と呼ばれる構造を形成する．Pauling と同じ年に Miller SL も別個にこれに注目して $\text{Xe} \cdot 5\frac{3}{4}\text{H}_2\text{O}$ を構造 I 水和物と呼び，クロロホルムなどは構造 II 水和物を作るとしている．氷の構造は少し違っていて，どちらかというより安定した構造であると思われる．Pauling はこの水和物を包接化合物 (cathrate) と呼んでいるが，基本的には同じである．包接化合物という術語は Pauling が言い出したことではない．必ずしも水の構造を意味するものではなく 2 種の分子が適当な条件の下でともに結晶し，一方の分子

がトンネル形，あるいは層状または立体網状構造を作り，その隙間に他の分子が入り込んだ構造ができるときこれを包接化合物と称し，ヒドロキノンとメタノールとの付加化合物の結晶構造を明らかにした Powell HM ら (1945) が最初だといわれている．計算されたファンデルワールス力は核となっている Xe やその他の麻酔分子の分子屈折に比例し，分子屈折と 0 における水和物とバルクの水との平衡する圧とは直線関係にあるから，このような構造の存在が証明できるのだというわけである．

しかし，この構造は低温でのみ安定で，37 の高等動物の体温では，この結晶構造を保ち得ない．そこで，この構造をより高い温度でも安定化する因子として，細胞内液中のアミノ酸その他の溶質分子やたんぱく側鎖，核となる麻酔薬が 2, 3 種類併存することによって安定化が増加するという考えを考えた．この理論は古典的なりピッド説からほとんど発展の無かった時期に，目新しい学説として非常なセンセーションを呼んだ．たんぱくの極性部分が包接化合物の安定に一役かかっているとする Featherstone RM (1963) や，種々の温度条件で金魚に麻酔をかけ，低い温度ほど低い麻酔分圧で麻酔がかかるのは，低温では水和物の安定が良いからだと説明した Cherkin A と Catchpool JF (1964, 1966) のような賛同者もあり，わが国でも関先生をはじめとして共鳴する人も多かったが，水和物結晶の解離圧と MAC との相関はオリーブ油溶解性と MAC との相関より悪いこと，37 で水和物結晶ができるという証拠が無いこと (Miller KW, 1969), 0 でもハロタンやエーテルは包接化合物を作らないこと (Eger EI, Shargel RO, 1969), ハロタン Xe およびハロタン エチレン混合物の麻酔作用の研究 (Miller RD や Cullen SC, 1969) や非常に違った一組の麻酔薬が単なる相加的に働くか，あるいは相乗的に働くかという実験 (Brauer RW, Way RO, 1970) を通して，あるいはまた，溶媒の気化エネルギー E_v をモル体積 V で割っ

た値の平方根で表される溶媒中の分子間力の強さの尺度を とした時、25 での がそれぞれ 10.0, 6 近辺, 9.2 の CS₂, フッ化炭素, ベンゼンに麻酔作用のある物質を溶解させた時の溶解度の対数と麻酔強度の対数のグラフでは, 同じように 25 の水に対する溶解度とのグラフの相関に比してベンゼンのそれが 37 でのオリブオイルのそれとほとんど遜色ない相関を示したという実験 (Miller KW et al, 1965) などから, この説の旗色は段々悪くなり, ほとんど省みられなくなった. 包接化合物のような疎水性水和ができればエントロピーは減少するが, 麻酔薬は系のエントロピーを増加させるという知見は現在広く認められており, その違いは決定的である.

麻酔が脳細胞の膜界面水に関わっていることは, 先にオリブ油の誘電率から示唆されたが, 1942 年に発表した麻酔の圧拮抗現象を解釈するに当たって, Eyring は麻酔状態にある系の容積は膨張していて, 圧をかけると麻酔薬が系からスクイズされて, 系は元の容積に戻ると想定し, そのような大きな容積変化を起こす成分は生体内ではたんぱくでもなく脂質でもなく水であるとの考えにたどり着き, 氷の状態図 (-120 ~ 100 の温度範囲, 0 ~ 30kBar の圧範囲で I から IX までの型の氷が存在しえる) から 3 種類の氷の構造の在り様を想定した.

1 つは II 型氷の包接化合物で普通の水よりは容積が大きい中に入るとファンデルワールス力ですら若干容積が縮小するが十分でない.

普通の I 型氷は容積が大きく, 氷の蒸発潜熱

12.2 kcal/mol のうち 9 kcal/mol が水素結合の切断に使われ, 氷の溶解熱は 1.4 kcal/mol なので, 氷の融解で切れる水素結合は 15 %で, 後は水素結合が残った状態なので容積の縮小率は小さい.

結局, 圧拮抗に見合う縮小を示す氷は III 型で, これは電縮水といわれる氷である. チャージのある部分に配向し密度の高い結晶格子構造でバルクの水より約 10 %, 2.7 cm³/mol の縮小率であるとされている.

麻酔薬は生体膜界面の極性基と界面水によって形成される電縮水を形成するのではなく, 極性基の近辺に存在することによって, 氷の構造を壊し, バルクの水に戻すために系の容積が増えたと考えたのである. 血漿や脳脊髄液には大量の水溶性たんぱくが存在するが, それらが麻酔に関わっていないことは私も最近の一連の牛血清アルブミンの実験で証明した (2005, 2009).

もし, 大学院の研究テーマに Pauling の分子論を選んでいたらその後どうなっていたか, ということに近頃しばしば回想する. カルシウムアパタイトの研究を続けていたら, 人工骨の開発に漕ぎ着けただろうか, ととも考える. そして物性学的研究と薬理学あるいは臨床的研究とを同じ次元で論議することはどんな領域でも無理なのではないか, と自分の過去を振り返って反省するのである. そしてまた, 方法論や理論立てに考えあぐねて日を過ごした古き良き時代を懐かしんでいる.

(2009.5.29. 記)

第 26 回日本麻酔・集中治療テクノロジー学会

プログラム・抄録集

会長：重見 研司（福井大学医学部器官制御医学講座 麻酔・蘇生学領域教授）

会期：2008 年 12 月 2 日（土）

会場：福井ワシントンホテル

福井県福井市大手 3 丁目 12 番地

第 26 回日本麻酔・集中治療テクノロジー学会プログラム

9：20～9：30 開会の辞

9：30～10：30 セッション 1（一般演題 1～6）

座長：稲田英一（順天堂大学医学部麻酔科学・ペインクリニック講座）

1 デジタル処理による動脈圧波形の歪みの補正

三田建一郎（福井大学医学部附属病院麻酔科蘇生科）

2 周術期の血管緊張度モニタリングによる外科的侵襲の評価：血管内圧の影響について

佐伯 昇（広島大学病院手術部）

3 経鼻挿管における 3D ビューワー応用の可能性

星島 宏（埼玉医科大学麻酔学）

4 脊椎および硬膜外麻酔における医用 3D ビューワー応用の可能性

岩瀬良範（埼玉医科大学麻酔学）

5 アナログ回路による気道内圧アラームとデジタル CPU による気道内圧アラームの製作上の比較

田中義文（京都府立医科大学大学院麻酔科学教室）

6 1960 年代米国の医学とテクノロジー 個人的な経験

菅井直介（茅ヶ崎徳州会病院麻酔科）

10：30～11：30 セッション 2（一般演題 7～12）

座長：稲垣善三（鳥取大学医学部麻酔・集中治療医学分野）

7 薬物をボラス投与した時の薬物動態モデル

萩平 哲（大阪大学大学院医学系研究科）

8 Lag time はコンパートメントモデルの予測正確性を改善するか？

増井健一（防衛医科大学校麻酔学講座）

9 フリーウェア「Cassava Editor」を用いた薬剤投与量計算表

末田 彩（神戸赤十字病院初期研修医）

10 Microsoft Excel・VBA を用いた勤務表作成支援システムの構築

平田昌史（京都府立医科大学大学院麻酔科学教室）

11 Web アプリケーションにおける印刷制御について

斎藤智彦（南岡山医療センター麻酔科）

12 Monitor World の再開

諏訪邦夫（帝京短期大学臨床工学専攻科）

11：30～11：45 総会

12：00～13：00 特別講演 1

【生体内リズムのゆらぎ解析：心身バランス・活力レベル判定モニター】

後藤幸生（愛知医科大学麻酔科学講座客員教授）

司会：林 和子（福井大学医学部附属病院麻酔科蘇生科）

13：00～14：00 セッション 3（一般演題 13～18）

座長：廣瀬宗孝（福井大学医学部麻酔・蘇生学領域）

13 静脈麻酔管理に対応した自動麻酔記録システム

吉田祥子（東京警察病院麻酔科）

14 Orsys™ 上で動く薬物動態シミュレーターの紹介

山本剛史（金沢大学医薬保健学域医学系機能回復学）

- 15 麻酔の安全性と麻酔記録の集中管理を目指して～ Full Digital Anesthesia Work Station の使用～
松浦康司（大阪労災病院麻酔科）
- 16 手稲溪仁会病院におけるメタビジョンによる ER-OR-ICU 電子記録システムのシームレス運用の試み
片山勝之（手稲溪仁会病院麻酔科）
- 17 自動麻酔記録装置からの周術期記録 PDF ファイルを複数 DB から共有する試み
讃岐美智義（広島大学大学院医歯薬学総合研究科麻酔蘇生学）
- 18 携帯電話機を使った麻酔薬のオフライン血中濃度シミュレーターの開発と評価
中村隆治（広島大学大学院 医歯薬学総合研究科）

14：15～15：15 特別講演 2

【水分子の脳科学】

演者：中田 力（新潟大学脳研究所・総合脳機能研究センター長）

司会：重見研司（福井大学医学部麻酔・蘇生学領域）

15：15～15：45 特別講演 3

【医用波形 MFER(Medical waveform format encoding rules) の標準化】

演者：平井正明（日本光電工業）

司会：田中義文（京都府立医科大学大学院医学研究科麻酔学教室）

15：45～15：50 閉会の辞

一般演題 6

1960年代米国の医学とテクノロジー：個人的な経験

茅ヶ崎徳洲会病院麻酔科

菅井直介

私は1963年から1年間 Boston City Hospital(BCH) で麻酔科のレジデント、続いて1968年まで New England Medical Center(NMC) でレジデント、フェローとして麻酔科の研修を受けた。当時の BCH は、麻酔科はアカデミックな科ではなかったが病院としては Peabody, Minot(悪性貧血の研究でノーベル賞), Castle(胃の内因子を発見) と続く Thorndyke 研究所を持ち、Castle は健在、感染症の Finland (現在米国の感染症学会に Finland 賞が設けられている)、神経内科の Denny-Brown など活躍する黄金時代だった。とくに当時 66 歳くらいの Castle は朝早くから自分の修理した古い車に乗ってきて学生やインターンとともに無料のカフェテリアで討論をしており、独身を通した Finland は常に病院に泊まり込んでいた。Peabody は東アジアとも多くの接点を持ち、京都や鎌倉を爆撃から救ったといわれている Langdon Warner とはマサチューセッツ州ケンブリッジでの少年時代からの親友である。

産婦人科手術室は別れていたが、当時 afibinogenemia と呼ばれていた DIC の 2 例を経験しいずれも不幸な結果に至るのを見た。しかし、今年生誕 100 年を迎えた Dr. Benjamin Etsten の NEMC に移り、この Rodriguez Erdman が consumption coagulopathy という概念とヘパリンの有効な場合があることを NEJM に提唱して DIC への道を開いた。Etsten は Ralph Waters にも学び、深く尊敬し、厳しい科学的な眼で麻酔の臨床に臨んでいた。バッグ換気が行われていた 1950 年代に手押し式の従量式 Etsten Ventilator を開発し、Radford ノモグラムを使って適正換気を行っていた。また動脈圧の直接測定、終末呼気の CO₂ 濃度測定、サイクロプロロペイン深度を見るための脳波測定も行われていた。私が研究を始めると MIT の Dr. Kurt Lion のもとで Instrumentation and Research Method のコースを取らせてくださった。心筋の Force velocity relation の課題を与えられると心臓内科の Dr. Herbert Levine の研究室でまず始めて、予備的な装置を開発し、これに続いて MIT の Ted Eyrick およびボストンを取り巻く高速道 Route 128 に沿って並んでいた当時の先端技術の会社 Hewlett Packard 社の transducer division の協力を得て、isometric lever system を開発した。当時のボストンは学際的な研究が広く行われていたが、市立病院のようなところでもすでに 20 世紀の初頭に市長が研究の大切さを理解して Peabody を擁護して研究所のチーフとし、援助する気風が綿々と続いていたことを見ると、明治時代からの大学中心で行われていた日本の医学から脱皮しつつある、現在の日本の研修病院制度の方向を示しているように思われる。

【参考文献】

Sugai N: Centennial of the birth of Dr. Benjamin Etsten ASA Annual Meeting Abstract 2008

一般演題 8

Lag time はコンパートメントモデルの予測正確性を改善するか?

防衛医科大学校麻酔学講座

増井健一・風間富栄

薬物濃度の予測に良く使われているコンパートメントモデルには、薬剤投与直後の予測において欠陥がある。コンパートメントモデルでは、薬剤は中心コンパートメントに投与される。中心コンパートメントの濃度は、通常、血漿(または血中)濃度と定義されるため、薬剤投与直後よりモデルによる予測血漿濃度は急激に上昇する。

我々は、この問題を検証するためプロポフォル投与後短時間に頻回の採血を行い、コンパートメントモデルを拡張することで予測の正確性が向上することを確かめた。しかし、採血回数の制約から長時間のデータを得られなかった。

そこで、今回、別の長時間に及ぶ採血データを借用し、従来のコンパートメントモデルに Lag time を付加することで予測正確性が改善されるかを検討した。Lag time は、中心コンパートメントへの薬剤の投与をある時間だけ遅らせる、という単純な関数である。検討した propofol のコンパートメントモデルは、商用ポンプに採用されている、Marsh モデル、Schnider モデルである。

一般演題 11

Web アプリケーションにおける印刷制御について

独立行政法人国立病院機構南岡山医療センター麻酔科

斎藤智彦

現在、医療情報システムをはじめとした病院内イントラネットにおいて、クライアントサーバ(C/S)型のアプリケーションから、Web アプリケーションへの移行が進んでいる。Web2.0によるインターフェースにより、従来のWebアプリケーションの欠点が克服され、ページを遷移することなくサーバとの間でデータ転送を行うことができるようになり、よりC/S型アプリケーションに近づいた点が、Webアプリケーションの応用範囲を

広げたと考えられる。

一方、印刷に関しては、表示されたページをプリンタダイアログで指定されたプリンタに印刷することが前提となっており、複数のプリンタを使い分けたり、サイズの違う用紙を利用したり、決まった処理と同時に印刷処理を行ったり、C/S型アプリケーションでは容易に行うことが出来た業務に関連する印刷処理を自動化することが難しい。

Microsoft Windows上で、Internet Explorerを利用する場合、スクリプト言語としてJava Scriptの他にVB Scriptを利用することが出来る。VB Scriptを利用することで、ExcelやWordなどのオートメーションサーバをブラウザから制御することが可能となる。このオートメーションサーバは、クライアントのWindowsマシンで動作するため、ハードウェアを直接制御することが可能で、オートメーションサーバに印刷制御機能を実装することで、Webアプリケーションからの印刷処理を自動化することができる。

今回、Microsoft Visual C++を使用して印刷制御用オートメーションサーバプログラムを作成した。このプログラムについて簡単に紹介し、Webアプリケーションからの印刷制御について、通常のWebページを利用する場合、サーバ上でPDFを作成する場合、専用のオートメーションサーバプログラムを利用する場合、それぞれの特徴について比較・検討する予定である。

一般演題 16

手稲溪仁会病院におけるメタビジョンによるER-OR-ICU電子記録システムのシームレス運用の試み
手稲溪仁会病院麻酔科・フクダ電子株式会社* —— 片山勝之・佃 昌樹*

メタビジョンは、イスラエルのiMDsoftが開発し、日本ではフクダ電子が総代理店として販売している電子記録システムである。その特徴としてユーザーによる高度なカスタマイゼーションが挙げられ、従来の電子記録システムと一線を画している。主にヨーロッパや米国に於いて採用されているが、日本ではいち早く東京女子医大のORが採用している。当院では、昨年からの現行の最新version5.45を用いてER-OR-ICUにおいてシームレスに運用できる電子記録システムを構築しつつあるので、その現状と問題点を報告する。

当院では21年前の開院間もなくから麻酔記録の電子化を試み、ワークステーションを用いた記録システムを開発したが、その当時のハードウェアの能力は実践に耐えうるものではなく結果的には臨床使用に挫折してしまっ。しかしその経験は現在のORSYS(フィリップス)に生かされて現在に至っている。その後、当院は亀田総合開発の電子カルテシステムを導入し、ER-OR-ICU以外の部門は画像データベースを含めてほぼ全て電子化が完了したが、急性期部門が電子化から取り残されてしまった。昨年7月に救命救急センターを新設する際に急性期部門の電子化を決定し、選考課程を経てメタビジョンの採用を決定した。

その後、各セクションにおいてワーキンググループを発足し、仕様を決定し、現在は試用段階にある。その過程で部門間の患者移動に際して、前部門で患者ファイルを一旦閉じないと次の部門で新しく記録を開始できないという深刻な問題に直面した。これに対してversion 5.45では移動先の部門から前部門のファイルを強制終了させることで対処することで解決することとなった。しかし次世代のversion5.46では患者がER-OR-ICUに入院している間を連続した1ファイルとして、部門間の移動に関してはいくつかのイベントで切り分けることで解決を図ることとなった。

本学会に於いては、メタビジョンのカスタマイゼーションの方法を紹介し、ORとICU用に演者が行ったカスタマイゼーションを紹介すると共に、その可能性についても報告したい。

一般演題 17

自動麻酔記録装置からの周術期記録PDFファイルを複数DBから共有する試み
広島大学大学院医歯薬学総合研究科麻酔蘇生学
讃岐美智義・佐伯 昇・河本昌志

電子カルテの導入に伴い、麻酔記録もカルテ保存される書類の一つとして電子記録化される施設が増えている。電子カルテと自動麻酔記録からのデータはシステム上では、相互に閲覧可能することは可能であるが、その関係を崩した場合、電子化された麻酔記録は自動麻酔記録装置にしか残らない。さらに、個々の麻酔症例記録という観点から見れば見読性の高い記録がPDFファイルとして再現できれば、将来的にも困ることはない。自動記録装置の機種を変更した場合でも、過去の麻酔関連記録が消失することもない。また、電子カルテに登録したはずのPDFファイルは、システムを変更すると移行は行われないことが通常である。そこで、術前診察、麻酔記録、術後回診記録をPDFファイルとして手術症例番号ごとにファイリングして、電子カルテや自動麻酔記録以外の他のデータベースの各レコード単位でアクセス可能な仕組みを考えた。

方法

自動麻酔記録装置より各症例ごとに出力される電子記録を、(術前診察、術中記録、術後記録などの)目次をつけた形でPDFファイルとして出力する。別のデータベース(JSA麻酔台帳や独自のデータベースなど)がアクセスできるディレクトリを作成し、レコード単位(手術症例単位)ごと一定のファイル名(日付8桁-症例番

号 12 桁_ 版数 2 桁.pdf 例：20081206_100000004321_01.pdf) をつけて、同ネットワーク内に存在する別のシステムからも共有できる構造とする。

考察と提案

現在、自動麻酔記録装置のメーカー間のデータ保存形式の互換性はない。PDF であれば、ある程度自由に記述ができ AcrobatReader さえ用意すれば閲覧、印刷は可能になるため、保存ファイル形式としては汎用性がある。PDF 書類内であればページ間のリンクやジャンプ機能、インデックス、付箋機能など自由な形で記述できるため、システム間で共有する仕組みさえ取り決めれば、最低限の互換性は保たれると考える。

現時点ではレポート形式には取り決めはないが、PDF ファイル内に保存する記録項目やインデックス、綴り順などの取り決めを作成すれば、レポート内容に関しても全国標準化が可能である。

高額な電子化麻酔記録装置が単に紙記録の代替に終わることなく様々な形で活用できるように、メーカーの垣根を越えた標準的な記録項目、データ保存形式、レポート機能などを提言すべきと考えられる。

なお、PDF ファイルによる麻酔症例のファイリングに関しては、JSA 麻酔台帳 (JSA 周術期情報管理システム) の次期バージョンに採用すべく、(社) 日本麻酔科学会に提案済みである。

編集後記

2008 年末、福井での第 26 回日本麻酔・集中治療テクノロジー - 学会冊子発行が、大変遅れたことをお詫びいたします。重見会長のご尽力で、福井大学麻酔科学名誉教授後藤先生の特別講演、新潟大学総合機能研究センター長中田先生の特別講演、日本光電工業平井様の特別講演をビデオ録音から原稿を掘り起こすことができました。

後藤先生は心電図の R-R 間隔の揺らぎを測定し、自律神経機能のバランスの定量的分析を理論的そして実験的エビデンスでもって解説していただきました。また、脳に障害のある方の音楽療法の効果判定までなされ、いくつかの著書を出版されておられます。併せて読んでいただければ理解が深まると思います。

中田先生の脳科学は麻酔医にとって大変興味ある講演でした。残念ながらスライドを入手することができず、口頭発表を文字変換しただけであります。脳神経シナプスのコンフォメーションチェンジが記憶や意識で変化する最先端の脳科学を披露していただきました。将来、学校で習ったことを試験で確認するのではなく、脳定量測定器だけで知識の質量が計れる時代になるかもしれません。本講演の副読本というわけではありませんが、ライナス・ポーリングの全身麻酔の分子科学的理論の日本語訳を重見博子先生、またその評価について小栗顕二先生に特別寄稿していただきました。

平井様は本学会設立当初より企業でも個人会員としてもご援助いただいている方ですが、医療業界の日本のリーダとして世界標準化に向けての努力の一端を披露していただきました。日本の保健診療の経営が見通し悪くなっている今日、「カルテ」の共通化が必然の課題となっております。世界に通じる医療技術の標準化について今後も真剣に考えていかなければなりません。

例年、100 ページ以上の冊子の発刊を目標に努力しておりますが、原稿が少なく苦労しているのが実状です。学会員のみならず、そうでない方も発表の有無にかかわらず、気楽に編集長までマイクロソフト Word で記述いただき、メール投稿していただければありがたく存じます。段組み、印刷 PDF 原稿は当方で行います。掲載および印刷費は無料です。

1 ページの報告だと 4~6p 程度になります。すこしまとまった総説だと、6~10p 程度が適当、系統だった内容だとそれ以上のページになります。冊子は全て PDF でウェブ公開しております (<http://www.jsta.net/txt/syoroku.htm>)。それを利用すると、カラーで詳細な図を入手することも可能ですし、また、必要な別冊を独自にカラー印刷することも可能です。

どうぞよろしくお願いいたします。

日本麻酔・集中治療テクノロジー - 学会事務局
編集長 田中 義文
tanaka@koto.kpu-m.ac.jp
京都府立医科大学麻酔科学教室
〒602-0841
京都市上京区河原町広小路梶井町 465

ISBN4-89467-158-1

C3047 ¥3000E



9784894671584

定価（本体3,000円＋税）



1923047030009

**麻酔・集中治療と
テクノロジー
2009**