

AMCoR

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

日本臨床麻酔学会誌 (2007.07) 27巻4号:388～394.

すぐ役に立つレミフェンタニル(アルチバ)の使用法 整形外科手術におけるレミフェンタニルの使用法

高畑 治

すぐ役に立つアルチバ（レミフェンタニル）
の使用方法

整形外科手術におけるアルチバ[®]の使用方法

旭川医科大学 麻酔科蘇生科

高畑 治

旭川市緑が丘東2条1丁目1-1

電話：0166-68-2583

ファックス：0166-68-2589

E-mail: osamu@asahikawa-med.ac.jp

要 旨

超短時間作用性オピオイド鎮痛薬であるアルチバ[®]の整形外科手術での使用方法ならびに注意点を概説した。日帰り手術から長時間の脊椎疾患まで、さまざまな手術内容を含む整形外科領域において、優れた調節性をもつアルチバ[®]は円滑な麻酔管理を施行する上で有用であると考えられる。整形外科的手術症例に特徴的な頸髄疾患合併症例では、意識下気管挿管を必要とするが、このような状況でもアルチバ[®]は従来からの鎮静・鎮痛薬に比べて優れていることが示唆された。硬膜外麻酔や腕神経叢ブロック施行時での鎮静・鎮痛法の選択枝の一つとしてもアルチバ[®]は使用可能と考えられ、整形外科手術領域においてアルチバ[®]は優れた麻酔薬のひとつとなることが推察された。

キーワード：レミフェンタニル、整形外科手術、意識下気管挿管、ラリンジアルマスク

はじめに

アルチバ[®]（レミフェンタニル）は特徴的な薬物動態のため、長年我が国で使用されてきたオピオイド鎮痛薬であるフェンタニルと異なり、長時間にわたる持続静脈内投与が行われても、その投与中止により5-10分で速やかに作用が消失する。その優れた調節性により、日帰り手術から長時間手術までの幅広い手術内容を含む整形外科領域での麻酔管理においても、アルチバ[®]の有用性は大きいことが推察される。本年初めに臨床導入されたこの薬剤の整形外科手術における使用方法に関して、文献的考察を加えて概説する。

整形外科手術における麻酔管理上の特徴

整形外科手術の麻酔は手術内容の多様性、患者自身の身体状況の幅広さから、それぞれの症例の特性を的確に判断し、対処する必要がある。入院日数から考えても、膝関節鏡や金属抜去など手術当日に入院し、日帰りとな

る症例から、術前からの長期間の入院管理を余儀なくされるリウマチ性関節炎患者の関節置換・固定術など、要求される麻酔は個々の症例により種々雑多となる。また、各症例における基礎疾患も多様であり、高血圧・糖尿病はもとより、深部静脈血栓症の合併を念頭に置く必要がある股関節、膝関節置換症例など、対応に苦慮する症例が増加している。

術後鎮痛対策では、硬膜外麻酔や末梢神経ブロックの併用可能な四肢の手術部位から、神経ブロック併用が困難な脊柱・脊髄領域の手術など、対応に苦慮する症例もみられ、術前において周手術期の疼痛管理への入念な検討が必要となる。

現在、使用可能な全身麻酔薬の多くには強力な鎮痛作用がない。このため、整形外科手術では術中から術後の鎮痛対策として硬膜外麻酔や末梢神経ブロックを積極的に併用している。これらの麻酔方法は麻薬性鎮痛薬の全身投与に比べ優れた鎮痛作用を示すのみなら

ず、出血量や輸血量の軽減、膝関節置換後の成績改善につながるとされている^{1,2)}。しかしながら股関節・膝関節置換術では、深部静脈血栓症の発症予防のために術前から抗凝固療法の併用が勧められている³⁾ことから、硬膜外麻酔の施行に際しては十分配慮しなければならない。抗凝固療法が施行されている症例に対して、安易に硬膜外麻酔を施行することは注意が必要⁴⁾であり、整形外科領域の麻酔管理では、周手術期の鎮痛対策が重要となる。

整形外科手術症例でのアルチバ[®]

整形外科手術症例であっても、術中における疼痛管理の中心はオピオイド鎮痛薬が主役であることに違いはない。作用時間が長く投与時間とともに血中消失時間が延長するフェンタニルでは、術後においてもその効果が遷延することが十分予想される。このため、長時間に渡り持続投与がなされていても、投与中止とともに速やかに血中濃度が低下するア

ルチバ[®]は術中の鎮痛薬として優れており、硬膜外・脊髄くも膜下ブロックの併用が困難な状況においても有用な麻酔薬と考えられる。鎮痛効果が速やかに消失することから、適切な術後疼痛管理が必要であるものの、血中からの消失が短時間であるため、関節鏡や金属抜去などの日帰り麻酔においてもアルチバ[®]は適していると考えられる。

アルチバ[®]は2ないし5mgの製剤で供給されており、生理食塩液などで100 μ g/mlに希釈し、麻酔導入時には0.5 μ g/kg/minで持続投与を開始し、気管挿管後は半量、年齢によっては0.1 μ g/kg/minに減量し、手術開始による血行動態の変化により投与量を調節することで十分な鎮痛効果と安定した血行動態を得ることができると報告⁵⁾されている。アルチバ[®]には鎮静効果はなく、麻酔導入・維持には揮発性吸入麻酔薬または静脈麻酔薬を併用することが必須となる。我が国で施行された第II相・III相臨床試験⁶⁻⁸⁾では併用麻酔薬としてセボフルラン終末呼気濃度

1.0% またはプロポフォール 4.5 mg/kg/hr が併用されていたが、血行動態から麻酔深度を推察することは困難である。したがって、術中覚醒の危険性が高いと考えられる心臓外科、帝王切開術などの症例では BIS モニターを行うことが勧められる⁹⁾。

アルチバ[®]の効果消失は投与中止後すみやかである。アルチバ[®]投与終了から意識回復までの時間は併用する全身麻酔薬の種類による違いはなく、投与終了から抜管までは7分と速やかな回復が期待できる(表2)¹⁰⁾。

Aldrete score が9以上に回復する時間も併用麻酔薬による差はなく7-9分であることから、整形外科領域で特徴的な金属抜去や関節鏡といった短時間手術での日帰り麻酔に適していると考えられる。

しかしながら、あまりにも速やかに鎮痛効果が消失するため、アルチバ[®]の持続投与は手術終了時まで行われるべきであり、術後鎮痛対策を麻酔終了までに十分検討する必要がある。

ある。長時間作用性オピオイドや非ステロイド系消炎鎮痛薬の併用を考慮した場合、効果発現時間を念頭におくために手術終了前からの投与が必要となる（表3）¹¹⁾。麻酔薬投与終了後の覚醒時点で十分な鎮痛がなされず、一度疼痛を訴えた場合、その以降の除痛は困難となる可能性を考慮するべきである。

ラリンジアルマスク（LMA）挿入時のアルチバ[®]

四肢の観血的骨接合術や金属抜去術、関節鏡など整形外科手術に対する麻酔法では、硬膜外麻酔や腕神経叢などの神経ブロック法にラリンジアルマスク挿入による全身麻酔管理が多用されると考えられる。LMA挿入には十分な開口と適切な麻酔深度が必要であり、プロポフォルなどの静脈麻酔薬やセボフルランにより麻酔導入がなされている。プロポフォル単独でLMAを挿入する場合、円滑な挿入には推奨投与量である2.5 mg/kgを超えること

がしばしばあり¹²⁾、特に高齢者や全身状態の不良な場合には循環変動が危惧される。LMA挿入時、プロポフォールにフェンタニルやアルフェンタニルを併用すると円滑に挿入することが可能^{13,14)}であり、また必要なプロポフォール量を減少させることが可能となる^{12,15,16)}。

LMA挿入時におけるアルチバ[®]の有用性については、単回静脈内投与と持続投与の双方で検討がなされている。プロポフォールを標的濃度調節持続静注（target controlled infusion: TCI）で効果部位濃度 $2\text{ }\mu\text{g/ml}$ となるように設定し、アルチバ[®] $0.3\text{ }\mu\text{g/kg}$ の単回静脈内投与によるLMA挿入の成否、円滑さを評価したところ、アルチバ[®]併用により挿入成功率と円滑さが有意に改善した¹⁷⁾。また、アルチバ[®]投与量を $0\text{ }\mu\text{g/kg}$ 、 $0.25\text{ }\mu\text{g/kg}$ ならびに $0.5\text{ }\mu\text{g/kg}$ とし、プロポフォール 2.5 mg/kg を併用してLMA挿入を比較した報告¹⁸⁾では、アルチバ[®]併用によりLMA挿入はより円滑なものとなった。しかしながら、無呼吸時間が非投与群で平均85秒であったものが、

アルチバ® 0.5 µg/kg 投与では 284 秒に延長し、血圧変動もみられたことから、LMA 挿入においてプロポフォル 2.5 mg/kg を用いる場合には、アルチバ® 投与量は 0.25 µg/kg が推奨されることとなった。

一回静脈内投与では 30-60 秒かけて緩徐に投与することになっている。これは、血圧低下や筋硬直といった急速投与に伴う副作用発生を抑えることが主たる目的となっている¹⁹⁾。

100 µg/ml の濃度では、体重 60 kg の成人に対して 0.25 µg/kg を投与する場合には 0.15 ml というごく僅かな投与量であり、60 秒かけての投与には希釈倍率の変更といった煩雑さが発生する。

アルチバ® を TCI で投与し、咽頭部位の表面麻酔を併用した覚醒状態における LMA 挿入について、円滑な LMA 挿入での効果部位濃度を計測した報告がある²⁰⁾。この研究結果では、円滑な LMA 挿入に必要なアルチバ® 効果部位濃度は中央値で 2.5 ng/ml であった。またアルチバ® 投与開始から LMA 挿入終了までの時間は

中央値で9分を要した。LMA挿入におけるアルチバ[®]の有用性については更なる検討が必要であるものの、日常臨床において試みる価値は十分あると考えられる。

覚醒下気管挿管におけるアルチバ[®]

頸椎損傷による頸椎固定術などの整形外科領域に特徴的な症例では、頸部可動域が制限されるため、意識下気管挿管が選択されることとなる。意識下気管挿管時の鎮静・鎮痛手段には一定した見解はみられないが、調節性の優れた鎮痛薬・鎮静薬は必要不可欠となる。この点から、超短時間作用性オピオイド鎮痛薬であるアルチバ[®]は意識下気管挿管時に有益であることが推察される。

意識下経鼻挿管をファイバースコープで施行した場合、フェンタニル・ミダゾラム併用（併用群）とアルチバ[®]持続投与で血行動態変化、患者反応の違いが検討されている²¹⁾。併用群ではフェンタニル 1.5 μ g/kg、ミダゾラム

平均投与量 3.8 mg により鎮静がされた。気管チューブを鼻から気管内へ進める際、併用群では血圧・心拍数の有意な上昇がみられた。アルチバ[®]使用群ではアルチバ[®] 0.1 µg/kg/min で鎮静が開始され、鼻腔内操作時に 0.25 µg/kg/min、ファイバースコープによる気管チューブ挿管時に 0.5 µg/kg/min まで増量された。この投与量では気管チューブ挿入時の血行動態変動を有意に抑えることが可能であった。チューブの鼻内から気管内への挿入時、体動や咳き込みは表面麻酔施行を用いても併用群で多くみられ、アルチバ[®]使用群では有意に体動発生が抑制された。併用群では4割の症例で気管チューブ挿入時に激しい咳き込みが見られたが、アルチバ[®]使用群では37例中1例であり、意識下挿管におけるアルチバ[®]の有用性が明らかとなった(表4)。

ミダゾラム 0.05 mg/kg とグリコピレート 0.2 mg 静注を併用し、意識下経鼻挿管に対するアルチバ[®]の至適投与量が検討されている²²⁾。ア

ルチバ[®] 0.75 µg/kg の単回静脈内投与に続く 0.075 µg/kg/min の low dose 群、1.5 µg/kg の投与後に 0.15 µg/kg/min の持続投与を施行した high dose 群での鎮静程度、PaCO₂ を比較した研究では、血行動態は両群ともに安定する結果となった。鎮静程度は high dose 群でより深い鎮静程度を示したが、PaCO₂ が高値となった症例があり（図 1）、意識下経鼻挿管でのアルチバ[®] 使用量は 0.75 µg/kg 単回静脈内投与に続く 0.075 µg/kg/min の持続投与が推奨されることになった。この投与量では効果部位濃度は 2 ng/ml になるとされており、LMA 挿入時に必要な 2.5 ng/ml にほぼ近似している。いずれにしても、気管チューブの気管内への挿入に伴う刺激を麻薬性鎮痛薬は強く軽減することから、頸髄疾患を伴う整形外科領域の麻酔管理では、アルチバ[®] の有用性は高いことが推察される。

神経ブロック施行時の鎮痛手段としてのアルチバ[®]

全身麻酔の導入・維持に用いられるアルチバ[®]を麻酔導入前の硬膜外麻酔や神経ブロック施行時の鎮痛手段として用いることは、誰しも容易に考えることである。残念ながら、我が国においては硬膜外麻酔施行時または神経ブロック施行時の鎮痛手段としての保険適応はアルチバ[®]にはないため、ここでは簡単に記載する。疼痛を伴う検査や硬膜外麻酔・腕神経叢施行時にアルチバ[®]持続静注もしくは間欠的投与が行われ、有効性が検討されている²³⁻²⁶⁾。ミダゾラム 2 mg と併用することでアルチバ[®]使用量を低下させ、十分な鎮静を得ることが可能となる^{23,24)}。しかしながら呼吸抑制には十分な注意が必要であり、特に間欠的投与では厳重な監視が必要となる。投与量は 0.1 µg/kg/min を超えるべきではないことを念頭に置く必要がある²⁶⁾。

おわりに

アルチバ[®]の臨床使用が開始された現在、

その特徴を十分理解し使用法を習熟することは麻酔科医にとって重要事項である。優れた調節性からもたらされる多くの利点を十分に生かすことで、様々な要望を持つ整形外科疾患の麻酔管理に対処されることを切望する。

参 考 文 献

- 1) Liu S, Carpenter RL, Neal JM: Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 82: 1474–1506, 1995
- 2) Capdevila X, Barthelet Y, Biboulet P, et al: Effects of perioperative analgesic technique on the surgical outcome and duration of rehabilitation after major knee surgery. *Anesthesiology* 91: 8–15, 1999
- 3) 肺 血 栓 症 / 深 部 静 脈 血 栓 症 (静 脈 血 栓 塞 栓 症) 予 防 ガ イ ド ラ イ ン 作 成 委 員 会 : 肺 血 栓 塞 栓 症 / 深 部 静 脈 血 栓 症 (静 脈 血 栓 塞 栓 症) 予 防 ガ イ ド ラ イ ン ・ ダ イ ジ ェ ス ト 版 .
メ デ ィ カ ル フ ロ ン ト イ ン タ ー ナ シ ョ ナ ル ,
東 京 , 2004
- 4) Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, et al: Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (The second ASRA consensus conference on neuraxial anesthesia and anticoagulation). *Reg Anesth Pain Med* 28: 172–197, 2003
- 5) Bürkle H, Dunbar S and Van Aken H: Remifentanyl: a novel, short-acting μ -opioid. *Anesth Analg*, 83: 646–651, 1996
- 6) 槇 田 浩 史 、 真 下 節 : 超 短 時 間 作 用 性 オ ピ オ イ ド 鎮 痛 薬 ; GG084(塩 酸 レ ミ フ ェ ン タ ニ ル) の 単 回 静 脈 内 投 与 (STEP1) 及 び 持 続 静

- 脈内投与（STEP2）における薬物動態、有効性と安全性の探索的検討 - 前期第Ⅱ相臨床試験 -. 麻酔と蘇生 41: 105-115, 2005
- 7) 榎田浩史、真下 節：超短時間作用性オピオイド鎮痛薬；GG084(塩酸レミフェンタニル)と静脈麻酔薬プロポフォールの併用による国内第Ⅲ相臨床試験 - 並行群間・二重盲検・用量比較試験 -. 麻酔と蘇生 41: 117-126, 2005
- 8) 山蔭道明、加藤正人：超短時間作用性オピオイド鎮痛薬；GG084（塩酸レミフェンタニル）と吸入麻酔薬セボフルランの併用による国内第Ⅲ相一般臨床試験 . 麻酔と蘇生 41: 127-135, 2005
- 9) Myles PS, Leslie K, McNeil J, et al: Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. Lancet 363: 1757-1763, 2004
- 10) Chung F, Mulier JP, Scholz J, et al: A comparison of anaesthesia using remifentanyl combined with either Isoflurane, enflurane or propofol in patients undergoing gynaecological laparoscopy, varicose vein or arthroscopic surgery. Acta Anaesthesiol

Scand 44: 790–798, 2000

- 11) Albrecht S, Schuttler J and Yarmush J: Postoperative pain management after intraoperative remifentanil. *Anesth Analg*, 89: S40–5, 1999
- 12) Driver IK, Wiltshire S, Mills P, et al: Midazolam co-induction and laryngeal mask insertion. *Anaesthesia* 51: 782–784, 1996
- 13) Cheam EW, Chui PT: Randomised double-blind comparison of fentanyl, mivacurium or placebo to facilitate laryngeal mask airway insertion. *Anaesthesia* 55: 323–326, 2000
- 14) Ang S, Cheong KF, Ng TI. Alfentanil co-induction for laryngeal mask airway insertion. *Anaesth Intensive Care* 27: 175–178, 1999
- 15) Vuyk J, Engbers FH, Burm AG, et al: Pharmacodynamic interaction between propofol and alfentanil when given for induction of anaesthesia. *Anesthesiology* 84: 288–299, 1996
- 16) Short TG, Plummer JL, Chui PT: Hypnotic and anaesthetic interactions between midazolam, propofol and alfentanil. *Br J Anaesth* 69: 162–167, 1992
- 17) Grewal K, Samsoon G: Facilitation of laryngeal mask airway insertion effects of remifentanil administered before induction with target-controlled propofol infusion. *Anaesthesia* 56: 898–901, 2001
- 18) Lee MP, Kua JS Chiu WK: The use of remifentanil to facilitate the insertion of the laryngeal mask airway. *Anesth Analg* 93: 359–362, 2001
- 19) Joshi GP, Warner DS, Twersky RS, et al: A comparison of the remifentanil and

- fentanyl adverse effect profile in a multicenter phase IV study. *J Clin Anesth* 14: 494–499, 2002
- 20) Lee MC, Absalom AR, Menon DK, et al: Awake insertion of the laryngeal mask airway using topical lidocaine and intravenous remifentanyl. *Anaesthesia* 61: 32–35, 2006
- 21) Puchner W, Pühringer EF, Löckinger A, et al: Evaluation of remifentanyl as single drug for awake fiberoptic intubation. *Acta Anaesthesiol Scand* 46: 350–354, 2002
- 22) Machata A–M, Gonano C, Holzer A, et al: Awake nasotracheal fiberoptic intubation: patient comfort, intubating conditions, and hemodynamic stability during conscious sedation with remifentanyl. *Anesth Analg* 97: 904–908, 2003
- 23) Avramov MN, Smith I, White PF: Interactions between midazolam and remifentanyl during monitored anesthesia care. *Anesthesiology* 85: 1283–1289, 1996
- 24) Gold MI, Watkins WD, Sung YF, et al: Remifentanyl versus remifentanyl/midazolam for ambulatory surgery during monitored anesthesia care. *Anesthesiology* 87: 51–57, 1997
- 25) Lauwers M, Camu F, Breivik H, et al: The safety and effectiveness of remifentanyl as an adjunct sedative for regional anesthesia. *Anesth Analg* 88: 134–140, 1999
- 26) Servin F, Desmots JM, Watkins WD: Remifentanyl as an analgesic adjunct in local/regional anesthesia and in monitored anesthesia care. *Anesth Analg* 89: S28–32, 1999

Ultiva® as an anesthetic for orthopedic surgery

Osamu Takahata

Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine

Ultiva® is a potent μ -opioid receptor agonist, and its onset and duration of action are very short. Its action disappears very quickly after cessation of its infusion, and it is therefore thought to be useful in anesthetic management for day surgery. Because its plasma concentration can be easily controlled, Ultiva® is suitable for awake intubation and insertion of laryngeal mask airway. For these reason, Ultiva® is thought to be useful for anesthetic management of orthopedic surgery.

Key Words: remifentanil, orthopedic surgery, awake intubation, laryngeal mask airway

表 1 レミフェンタニルの投与量（文献 5 より一部改変）

	1 回静脈内投与 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	持続静脈内投与	
		開始量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)
麻酔導入（換気中）	1.0	0.5-1.0	
麻酔維持（換気中）			
亜酸化窒素 (66%)	0.5-1.0	0.4	0.1-2.0
イソフルラン(開始濃度 0.5 MAC)	0.5-1.0	0.25	0.05-2.0
プロポフォール(開始量 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	0.5-1.0	0.25	0.05-2.0
術直後	推奨されず	0.1	0.025-0.2

表 2 併用麻酔薬によるアルチバ投与終了からの覚醒時間までの比較 文献 10 より改変引用

	イソフルラン (N=282)	エンフルラン (N=285)	プロポフォール (N=282)
自発呼吸開始までの時間	5(0-15)	5(0-18)	6(0-19)
十分な自発呼吸回復時間	7(1-30)	7(1-20)	7(1-20)
抜管までの時間	7(1-20)	7(1-20)	7(1-20)
従命可能	6(1-20)	6(1-20)	7(1-20)
Aldrete スコア-9 以上	7(1-49)	9(1-45)	9(1-50)

N: 対象症例数

表示は分: 中央値(範囲)

表 3 アルチバ使用時、術後に中程度から重度の疼痛が予想される場合の鎮痛方法 文

献 11 より改変引用

手術終了までのレミフェンタニル投与

手術終了15～20 分前の長時間作用性オピオイド鎮痛薬使用

硬膜外麻酔の併用(局所麻酔薬・オピオイド)

手術終了60-30 分前の非ステロイド系消炎鎮痛薬静注

表 4 意識下経鼻挿管時での鎮静方法による反応性の差異 文献 21 から改変引用

反応性	レミフェンタニル群	併用群
鼻腔通過時		
No reaction	23	1
Slight grimacing	11	14
Heavy grimacing	3	22
Verbal objection	2	10
Defending movement	0	13
喉頭通過時		
No coughing	27	5
Slight coughing	9	7
Severe coughing	1	14

数値は症例数

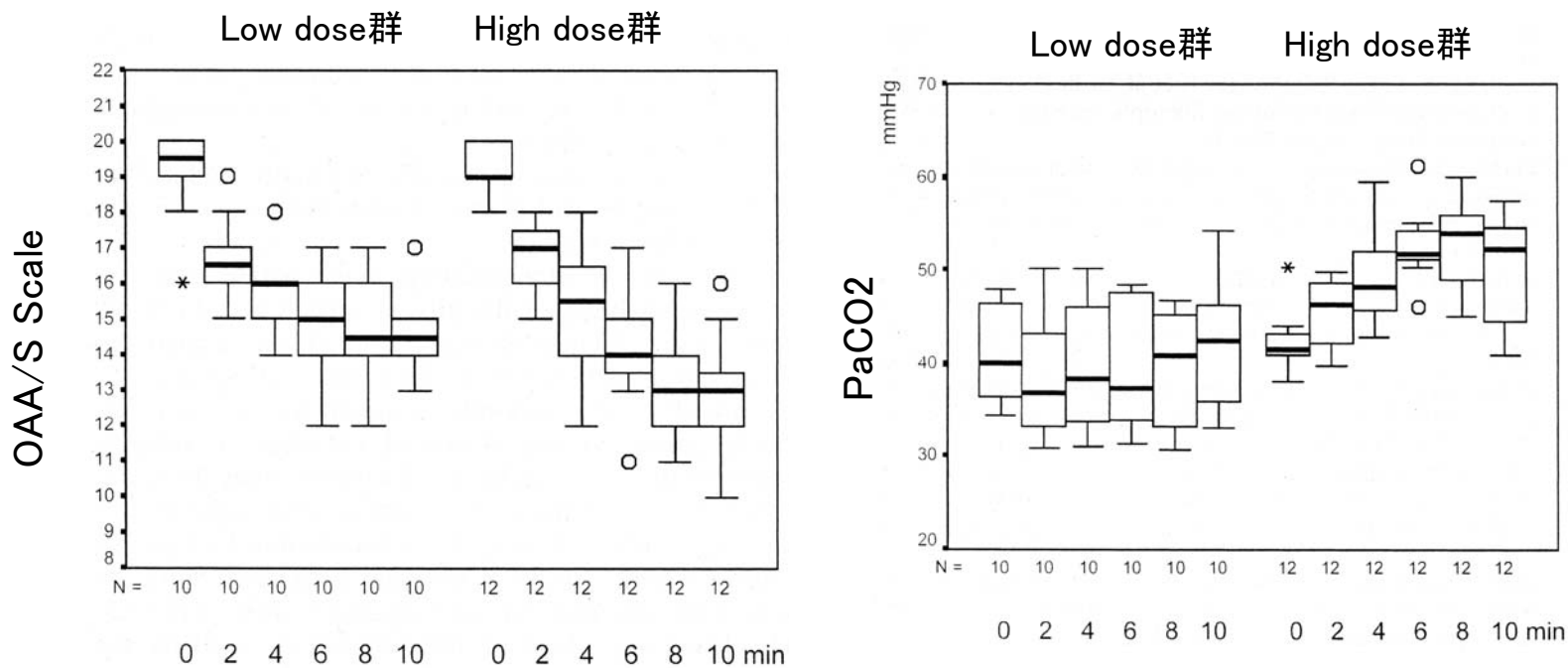


図1 意識下経鼻挿管におけるアルチバ使用量の比較

Low dose 群: 単回静脈内投与 $0.75 \mu\text{g}/\text{kg}$ に続いて $0.075 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

High dose 群: 単回静脈内投与 $1.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ に続いて $0.15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

両群ともにミダゾラム $0.05 \text{mg}/\text{kg}$ 、グリコピロレート 0.2mg の静注を併用

OAA/S Scale は鎮静程度の指標

High dose 群では時間経過とともに鎮静度が高くなり、PaCO₂の上昇が見られた
文献22より改変引用