

# AMCoR

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

日本臨床麻酔学会誌 (2007.09) 27巻5号:476～482.

今後、周術期の麻薬性鎮痛薬の使用はこうなる 整形外科手術におけるレミフェンタニル

高畑 治

臨床麻酔報告書

イブニングディスクッション I

「今後、周手術期の麻薬性鎮痛薬の使用はこ  
うなる」

整形外科手術におけるレミフェンタニル

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

整形外科手術における超短時間作用性オピオイド鎮痛薬であるレミフェンタニルの役割について概説した。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レミフェンタニルは安定した麻酔維持において有用であると考えられる。また、意識下気管挿管症例に対しても、レミフェンタニルは従来からの鎮静・鎮痛薬に比べて、優れていることが示唆された。

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

はじめに

超短時間作用性オピオイド鎮痛薬であるレミフェンタニルは、我が国では2007年1月22日から臨床使用が可能になり、その優れた調節性により術中の鎮痛薬として多くの期待が持たれている。今回は整形外科領域での麻酔管理におけるレミフェンタニルの役割について、文献的考察を加えて概説する。

レミフェンタニルの特徴

超短時間作用性オピオイド鎮痛薬であるレミフェンタニルは、選択的に $\mu$ 受容体と結合し鎮痛作用が発揮される。レミフェンタニルは高脂溶性であるため、血液脳関門を速やかに通過する。血液と効果部位である脳内濃度の平衡は1-1.5分と短時間であるため、作用発現は速やかである(表1)<sup>1)</sup>。また中枢コンパートメントの分布容積( $V_1$ )と定常状態の全分布容積( $V_{DSS}$ )はフェンタニルのほぼ1/10であることから、末梢コンパートメント

での蓄積は小さいことになる。

レミフェンタニルの分解は血液中・組織内の非特異的エステラーゼで速やかに行われ、代謝産物の効力はレミフェンタニルの800-2000倍低い。このため、レミフェンタニルは体内で広く代謝が行われ、クリアランス（Cl）は高く、除去半減期はフェンタニルに比べ非常に短時間となる。その薬物動態は腎機能・肝機能に依存しないとされている<sup>2,3)</sup>。

#### レミフェンタニルの使用方法

レミフェンタニルはその速やかな代謝のため、持続投与による使用が行われる。手術刺激に対して投与速度を変更することにより、容易に血圧・心拍数を一定幅にコントロールすることが可能となる。2ないし5mgの製剤を生理食塩液などで100µg/mlに希釈し、麻酔導入時には0.5µg/kg/minで持続投与を開始し、気管挿管後は半量に減量し、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出来る(表2)<sup>4)</sup>。

レミフェンタニルには鎮静効果はないため、術中の麻酔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<sup>5-7)</sup>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、気管挿管、皮膚切開や手術操作に伴う血行動態の変動はわずかであった。また、筋弛緩効果はないため非脱分極性筋弛緩薬による不動化も手術内容により必要となる。

イソフルラン、エンフルランといった揮発性吸入麻酔薬と静脈麻酔薬プロポフォールをレミフェンタニルに併用した場合について、術中刺激に対する反応性の違いが検討されている<sup>8)</sup>。プロポフォール0.5 mg/kgとレミフェンタニル1 µg/kgの単回静脈内投与の後0.5 µg/kg/minの持続投与により麻酔導入がなされ、気管挿管後にレミフェンタニルは0.25 µg/kg/minへと減量さ

れている。イソフルラン・エンフルランは0.5 MAC、プロポフォールは100 µg/kg/minの併用により麻酔が維持された。この麻酔管理法において、手術刺激に対する循環変動と体動・咳嗽、流涙や発汗などの反応を比較している。揮発性吸入麻酔薬の併用に比べ、プロポフォール使用では術中刺激に対する反応性が有意に高くなったことから、術中により安定した麻酔管理を必要とする場合にはレミフェンタニルに揮発性吸入麻酔薬を併用することが勧められる。

レミフェンタニルは長時間投与後も体内蓄積がなく、手術後の回復遅延がみられないことが context sensitive half time により示されており、投与終了後5 - 10分で鎮痛効果は消失する<sup>9)</sup>。このため、手術終了時点までレミフェンタニルは投与することが必要であり、術後鎮痛方法は手術中から考慮することが重要となる。レミフェンタニル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の時間は7分と短時間で麻酔から回復する（表3）。Aldrete scoreが9以上に回復する時間は7-9分と速やかであり、整形外科領域での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。

#### レミフェンタニルの副作用

レニフェンタニルの副作用は他のオピオイド性鎮痛薬と同様であり、呼吸抑制、嘔気・嘔吐、シバリング、血圧低下、徐脈、かゆみを考慮する必要がある<sup>5)</sup>。副作用の発生は麻酔導入時、麻酔維持期と覚醒後に分けて考えると理解しやすい。

麻酔導入時ではレミフェンタニルの投与速度により筋硬直、血圧低下や徐脈が見られる。特に筋硬直はレミフェンタニルの投与速度が早いことが発生要因とされ、緩徐な持続投与により筋硬直の発生頻度を低下させることが可能である<sup>10)</sup>。このため、筋硬直を回避する

には単回静脈内投与の時間を60-90秒かける必要がある。実際の使用ではレミフェンタニルを100 µg/mlに希釈するため、推奨される単回静脈内投与量は1 µg/kgであり、90秒をかけた投与には用量があまりにも少なく、緩徐投与は技術的に困難となる。また、循環変動も単回静脈内投与において見られることから、静脈内単回投与を持続投与に置き換えて使用することは考慮に値する。

麻酔維持期では血圧低下や徐脈といった循環変動に配慮が必要であり、麻酔覚醒後ではシバリング、悪心・嘔吐や呼吸抑制を考慮するべきである。術後の悪心・嘔吐はプロポフォールを併用した場合、揮発性吸入麻酔薬に比べて発生率が半減するとされている(表4)<sup>11)</sup>。したがって、術後の悪心・嘔吐を危惧するべき高リスク群<sup>12)</sup>に属する症例に対しては、レミフェンタニルにプロポフォールを併用することが勧められる。

## 整形外科領域での麻酔管理の特徴

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、膝関節鏡や金属除去などの手術当日に入院し日帰り手術となる症例から、術前からの長期間の入院管理を必要とするリウマチ性関節炎患者の関節置換術や脊椎手術など、要求される麻酔は幅広くなることが容易に予想される。基礎疾患も多様であり、高血圧・糖尿病を初め、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。

また、術後鎮痛対策も硬膜外麻酔や末梢神経ブロックの併用な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とから、整形外科手術において術中から術後の鎮痛対策には硬膜外麻酔や末梢神経ブロックの併用に加え、強力な鎮痛作用を有するオピオイド鎮痛薬や非ステロイド系消炎鎮痛薬を用いることが重要となる。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<sup>13)</sup>の併用が勧められていることから、硬膜外麻酔施行には十分な配慮が必要である。抗凝固療法が行われている症例に対する安易な硬膜外麻酔の併用は注意が必要であることから、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。

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をなすが、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を使用した場合、術後に効果が遷延することが十分に予想される。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レミフェンタニル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などの併用が困難な場合が多い整形外科領域の麻酔管理に有用と考えられる。また、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レミフェンタニルは適していると考えられる。

レミフェンタニル持続投与により麻酔維持が行われている場合で、中程度から重度の術後疼痛が予想される場合の鎮痛方法としては、まずレミフェンタニルを手術終了時まで投与することが必要となる（表5）<sup>9)</sup>。手術終了15-20分前での長時間作用性オピオイド鎮痛薬の投与と非ステロイド系消炎鎮痛薬の併用、可能であれば硬膜外麻酔を組み合わせることが推奨されている。

覚醒下気管挿管におけるレミフェンタニル  
リウマチ性関節炎や頸椎損傷など整形外科  
領域で特徴的な症例では、頸部可動域の制限  
のために意識下気管挿管がしばしば選択され  
る。その際の鎮静・鎮痛手段に一定した見解  
はないものの、優れた調節性を示す鎮痛薬・  
鎮静薬の選択は重要となる。この点、超短時  
間作用性であるオピオイド鎮痛薬であるレミ  
フェンタニルは有用性を示すことが予想され  
る。

意識下経鼻挿管をファイバースコープで施  
行する際の鎮静に関して、フェンタニル・ミ  
ダゾラム併用（併用群）とレミフェンタニル  
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<sup>14)</sup>。併用群ではフェンタニル  
1.5  $\mu$ g/kg、ミダゾラム 1-10 mg（平均 3.8 mg）により  
鎮静がなされたが、気管チューブを鼻から気  
管内へ進める際に血圧と心拍数は有意に上昇  
した。レミフェンタニル 0.1  $\mu$ g/kg/min で鎮静を開

始し、鼻腔内操作時に 0.25  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  へ増量し、ファイバースコープ使用の際に 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  で維持した場合には、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。さらに、チューブの鼻内から気管内への挿入時の体動、咳き込みは表面麻酔施行にかかわらず併用群で多く、レミフェンタニル使用では有意に発生が抑制された。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のに対して、レミフェンタニル使用では37例中1例であったことから、意識下挿管におけるレミフェンタニルの有用性が明らかとなった(表6)。

ミダゾラム 0.05  $\text{mg}/\text{kg}$  とグリコピレート 0.2  $\text{mg}$  静注の併用のもと、意識下経鼻挿管に対するレミフェンタニルの至適投与量が検討されている。レミフェンタニル 0.75  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の単回静脈内投与に続く 0.075  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  の low dose 群、1.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の投与後に 0.15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  の持続投与を施行した high dose 群での鎮静程度、 $\text{PaCO}_2$  を比較した研究<sup>15)</sup>では、

血行動態は両群ともに安定していた。鎮静程度は high dose 群でより深い鎮静程度を示したが、PaCO<sub>2</sub> が高値となった症例が存在すること（図 1）から、意識下経鼻挿管でのレミフェンタニル使用量は 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。この結果は Puchner らの報告に比べ投与量が少ないが、ミダゾラム静注併用の影響があらわれたためと考えられる。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、頸髄疾患に伴う整形外科領域の麻酔管理では、レミフェンタニルの有用性は高いことが推察される。

おわりに

レミフェンタニルの特徴を十分理解し使用方法を習熟することは、多くの麻酔科医にとって重要事項であると考えられる。オピオイド鎮痛薬であるフェンタニルとのすみ分けを明

確にし、レミフェンタニルを用いることで日常麻酔管理をより円滑にされることを切望する。

## 参 考 文 献

- 1) Glass PS, Gan TJ and Howell S: A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Anesth Analg*, 89: S7-14, 1999
- 2) Dershwitz M, Hoke JR, Rosow CE, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in volunteer subjects with severe liver disease. *Anesthesiology* 84: 812-820, 1996
- 3) Hoke JF, Shlugman D, Dershwitz M, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in persons with renal failure compared with healthy volunteers. *Anesthesiology* 87: 533-541, 1997
- 4) Bürkle H, Dunbar S and Van Aken H: Remifentanil: a novel, short-acting  $\mu$ -opioid. *Anesth Analg*, 83: 646-651, 1996
- 5) 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
- 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 ) 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

- 7) 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

- 8) 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

- 9) Albrecht S, Schuttler J and Yarmush J: Postoperative pain management after intraoperative remifentanyl. *Anesth Analg*, 89: S40-5, 1999

- 10) Joshi GP, Warner DS, Twersky RS, et al: A comparison of the remifentanyl and fentanyl adverse effect profile in a multicenter phase IV study. *J Clin Anesth* 14: 494-499, 2002

- 11) 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

12) Gan TJ: Postoperative nausea and vomiting—Can it be eliminated? JAMA 287:

1233–1236, 2002

13) 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

14) Puchner W, Pühringer EF, Löckinger A, et al: Evaluation of remifentanil as single drug for awake fiberoptic intubation. Acta Anaesthesiol Scand 46: 350–354, 2002

15) Machata A-M, Gonano C, Holzer A, et al: Awake nasotracheal fiberoptic intubation: patient comfort, intubation conditions, and hemodynamic stability during conscious sedation with remifentanil. Anesth Analg 97: 904–908, 2003

## Remifentanil in anesthetic management for orthopedic surgery

Osamu Takahata

Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine

Remifentanil is a potent  $\mu$ -opioid receptor agonist, and its onset and duration of action are very short. Its action ceases very quickly after stopping its infusion, and it is therefore thought to be useful in anesthetic management for day surgery. Because its plasma concentration can be easily controlled, remifentanil is suitable for awake intubation. For these reason, remifentanil is thought to be useful for anesthetic management of orthopedic surgery.

**Key Words:** remifentanil, orthopedic surgery, awake intubation

表 1 フェンタニルとレミフェンタニルの薬物動態上の比較（文献 1）より改変引用）

	フェンタニル	レミフェンタニル
V <sub>1</sub> (L/kg)	0.5-1.0	0.1-0.2
V <sub>DSS</sub> (L/kg)	3-5	0.3-0.4
Cl (ml/min/kg)	10-20	40-60
t <sub>1/2β</sub> (min)	180-300	8-20
t <sub>1/2k<sub>e0</sub></sub> (min)	4-5	1.0-1.5

V<sub>1</sub> : 中枢コンパートメントの分布容積

V<sub>DSS</sub> : 定常状態の全分布容積

Cl : クリアランス

t<sub>1/2β</sub> : 除去相の半減期

t<sub>1/2k<sub>e0</sub></sub> : 血液と脳内の平衡半減期

表 2 レミフェンタニルの投与量（文献 4）より一部改変）

	1 回静脈内投与 ( $\mu$ g/kg)	持続静脈内投与	
		開始量 ( $\mu$ g/kg/min)	投与量 ( $\mu$ g/kg/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
Isoflurane（開始濃度 0.5 MAC）	0.5-1.0	0.25	0.05-2.0
Propofol（開始量 100 $\mu$ g/kg/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 3 併用麻酔薬によるレミフェンタニルからの覚醒時間の違い 文献 9 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 スコアー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 4 併用麻酔薬による合併症発生頻度の差異 文献 11 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)
筋硬直	20(7)	16(6)	19(7)
血圧低下	9(3)	14(5)	9(3)
徐脈	7(2)	4(1)	10(4)
シバリング	20(7)	21(7)	18(6)
悪心	39(14)	44(15)	21(7)
嘔吐	18(6)	23(8)	8(3)

N: 対象症例数

表示は例数(%)

表 5 レミフェンタニルでの麻酔維持施行時、中程度から重度の術後疼痛が予想される際の鎮痛方法 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 6 意識下経鼻挿管に対する反応性 文献 14 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

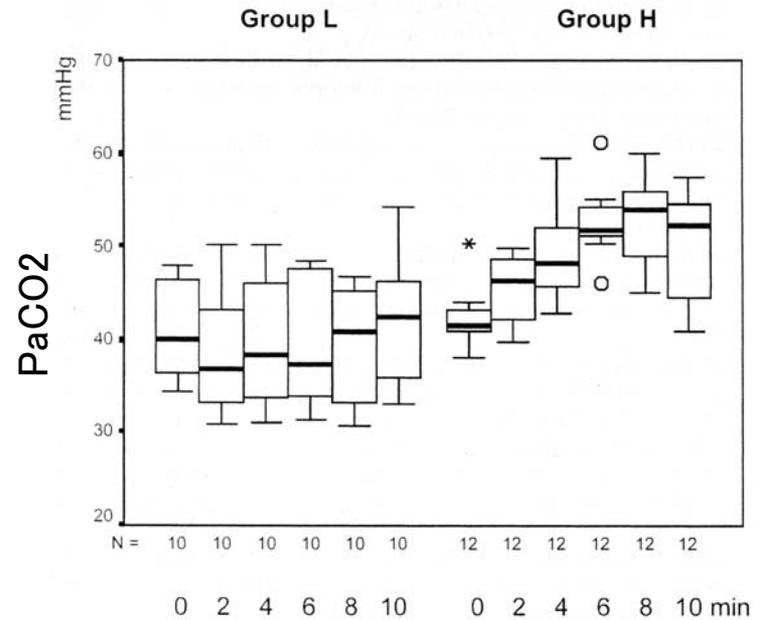
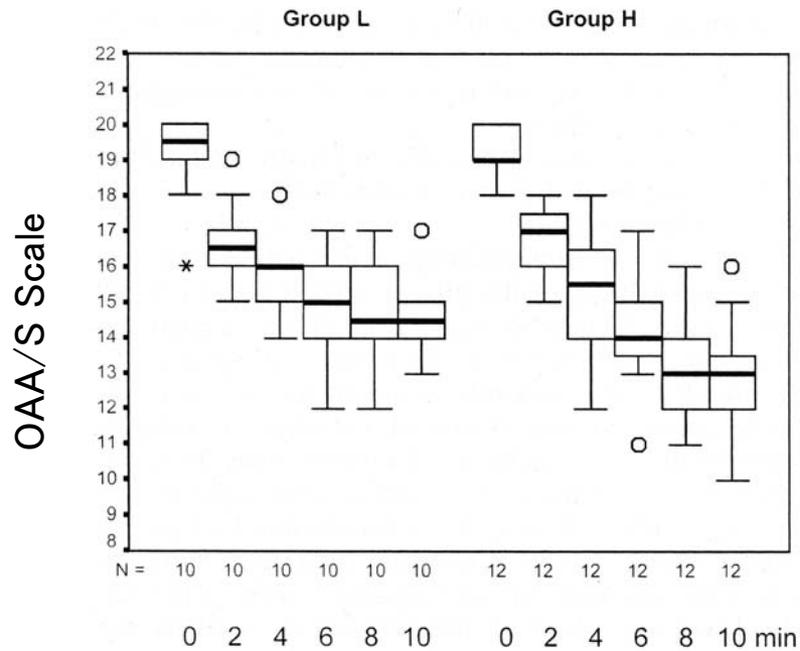


図1 意識下経鼻挿管におけるレミフェンタニル使用量の比較

Group L: 単回静脈内投与 0.75  $\mu$ g/kgに続いて0.075  $\mu$ g/kg/min

Group H: 単回静脈内投与1.5  $\mu$ g/kgに続いて 0.15  $\mu$ g/kg/min

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

OAA/S Scaleは鎮静程度の指標

文献15より改変引用