

# AMCoR

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

日本臨床麻酔学会誌 (2008.07) 28巻4号:655～669.

ロクロニウムの上手な使い方  
麻酔維持におけるロクロニウムの使い方

笹川智貴、岩崎 寛

## 第3章 麻酔維持におけるロクロニウムの使い方

旭川医科大学医学部 麻酔・蘇生学教室

笹川 智貴

### 要旨

筋弛緩薬の術中維持投与には間欠的投与法と持続投与法、目標制御注入法がある。筋弛緩モニターを有効に使用するとともに薬物動態的コントロールを意識することが重要である。

キーワード：ロクロニウム、Target controlled infusion(TCI)、

### はじめに

ロクロニウムが本邦において発売されるようになり、臨床使用にも慣れてきた頃であろう。しかし未だ上手に使えないという声をよく耳にする。難しくさせる一番の原因は何であろうか。

作用発現の早さがロクロニウムの特徴である。しかし、実はその利点を最大限利用しようとするれば持続時間を含めた術中の筋弛緩維持に悩むこととなる。初期研修医が筋弛緩薬を使用するとき最も悩むことは発現の早さをどうしようかということではない。脳神経外科の手術のように不動化が特に求められる手術において、いかに咳嗽反射や体動を抑制するかということにこそ最も関心があり、手術が終了したら抜管に十分な自発呼吸がきちんと回復することができるか否か悩みながら、恐怖を抱きつつ投薬しているのが現状だろう。

このような悩みに少しでも答えることができるようにロクロニウムの薬物力学・薬物動態学的知識を活用しながら考えてみよう。

### I. 筋弛緩薬の作用時間に関する一般的知識

#### 1. 基本用語

筋弛緩薬の術中維持を考える上で最も重要なことはその作用持続時間を知ることである。次に挙げる筋弛緩薬における特別な用語を理解することで、その後の理解が深まるであろう。

#### 1) 力価

薬剤にはその効果の程度を基準化できる指標が必要である。筋弛緩薬の場合、単収縮高 (T1 height) が 95%抑制される時の薬剤の量 ED95 を力価として使用

する。ロクロニウムはベクロニウムの 1/6 の力価であるため、結果的に投与する分子数が増加し、作用発現が早くなっている。

## 2) 作用持続時間

血中に投与された薬剤は分布と排泄の過程を経てその濃度を減少させ、その効果は徐々に減弱する。筋弛緩薬が投与されたところから単収縮高が 25%まで回復する時間を作用持続時間と呼ぶ。研究によっては目標となる単収縮高を 5～10%にしているものもあり、そこまで回復する時間を作用持続時間とするものもあるので必ず確認することが重要である。

## 3) 回復時間

単収縮高が 25%から 75%まで回復するまでの時間。抜管に向けて回復させる時間の指標。術中の筋弛緩の程度は単収縮高 25%以下に設定することが多く、筋弛緩薬の投与を停止してからの回復してくる時間の指標である。

特に「～時間」の区別がつきにくいのが、理解しやすいよう図 1 にまとめた。参照してその違いを覚えて頂きたい。

## II. 単回投与による術中維持

単回投与では素早く血中濃度が上昇し、迅速な効果発現が期待できる利点がある。しかし血中濃度はその後に調節されず、過量投与された場合は筋弛緩効果が遅延し、過小投与の場合は予想外の咳嗽反射や体動を引き起こす可能性がある。その予防のために投与間隔は個々の患者の薬物動態学的予測に基づく投与もしくは筋弛緩モニタを用いた薬力学的調節をすることが重要である。

### 挿管用量の作用持続時間～麻酔法が与える影響

まず術中の単回投与を開始する前に挿管のために初回投与した筋弛緩薬がどれほどの作用持続時間を持つのか確認しよう。

ロクロニウムの初回投与量は添付文書上「0.6mg/kg を静脈内投与し、挿管用量の上限は 0.9mg/kg までとする」とある 1)。

0.6mg/kg 投与した場合の作用持続時間は  $53.4 \pm 36.9$  分、0.9mg/kg 投与した場合は  $73.4 \pm 20.5$  分である (図 2)。しかし実際に臨床においてこの作用時間を鵜呑みにして筋弛緩薬の追加投与を待機していると、思わぬ咳嗽反射に驚くことがある。

海外での報告をみるとロクロニウムの作用持続時間は 0.6mg/kg の投薬で約 36 分、0.9mg/kg で 53 分と大きく異なる 2) (図 3)。

これはおそらく併用する麻酔法の違いによる影響が大きい。添付文書の元となった研究では笑気を併用してセボフルランを 2%と比較的高濃度で維持している 3)。一般的に吸入麻酔薬を使用した場合、静脈麻酔を使用したときよりも、筋弛緩薬の効果は遷延する。特に本邦で最も使用頻度の高いセボフルランは、デスフルランについて筋弛緩作用の強い吸入麻酔薬である (図 4) 4)。

そのため、全静脈麻酔(TIVA)にて麻酔を行うと特にその効果の短さに驚く。

後述するが、薬剤の血中濃度は代謝・排泄の経路が変わらないかぎり麻酔法によらず一定である 4)。その濃度の薬剤がもたらす効果を吸入麻酔薬は補助しているにすぎない。結局手術が終了し、吸入麻酔薬濃度が減少すれば、基本的には投与された筋弛緩薬の本来の効果が現れる。

このように作用持続時間を考える際には必ず併用する麻酔方法を認識しなければならない。

添付文書を参考にしてエスラックスの単回投与を行う場合、セボフルランを使用する状況で考慮するということを心にとめてもう一度作用持続時間をみてみよう。

#### **追加投与の作用持続時間**

ロクロニウムを術中単回追加投与する方法として、添付文書では「術中必要に応じて 0.1~0.2mg/kg を追加投与する」とある 1)。この量はどのように設定され、どの程度の作用持続時間をもたらすのであろうか。

通常筋弛緩薬の術中単回維持投与は挿管用量の約 25%が慣習的に投与される。ロクロニウムの場合、酸素・亜酸化窒素投与下において挿管用量は 0.6mg/kg である。よってその 25%となるとおおよそ 0.15mg/kg となる。また、ロクロニウムがベクロニウムの 1/6 の力価であることを考えると 0.15mg/kg のロクロニウムは 0.025mg/kg のベクロニウムと等価と考えられる。体重 60 kg の人におおよそ 1.5mg のベクロニウムを投与するのと同義ということである。ベクロニウム投与に慣れている読者諸君はこのイメージで読み解くとよいであろう。

新宮らは日本人を対象にロクロニウムとベクロニウムをそれぞれ挿管用量投与し、単収縮高が 25%まで回復したところで追加投与を行ってそれぞれの作用持続時間を測定した 3) (図 5)。この研究でベクロニウムは 0.025mg/kg 投与されている。これをロクロニウムで考えると 0.15mg/kg が等価ということになる。0.15mg/kg 投与された各群はベクロニウムと作用持続時間に有意な差を認めな

かった。0.1mg/kg 投与された群は有意に作用持続時間が短かった。

この研究をもとに単回投与の至適追加量とタイミングを考えてみよう。  
まず挿管に対する初回投与量によってその後の作用持続時間が変化する。  
添付文書上最低用量である 0.6mg/kg のロクロニウムを投与したときの作用持続時間は  $53.4 \pm 36.9$  分である。最高用量の 0.9mg/kg を投与したときは  $73.4 \pm 20.5$  分である 3)。

問題はこの単収縮高 25%まで回復したときの作用持続時間の標準偏差の大きさにある。この約 37 分という時間が個々の差として存在すると、ロクロニウムの回復時間はほとんどの場合それ以下であるため (図 6)、抜管可能な域に到達する可能性がある。

つまり、筋弛緩モニタなしに、単収縮高 25%に固定するという命題は個体差と、目標範囲の狭さからほぼ不可能である。安全性を考慮するならば、より深い筋弛緩状態を許容し安全域を持って投薬する方が望ましい。

#### 血中濃度を意識する

そもそも筋弛緩薬を追加投与するときの至適タイミングを考慮する場合、血中濃度を考慮するとその理解も早い。ロクロニウムはプロポフォールやフェンタニルなど他の静脈麻酔薬と同様、分布相と排泄相によって血中濃度は減少し、3コンパートメントモデルでその経時的変化を説明することができる。(図 7) この各コンパートメント間を移行する速度定数kがわかればコンピュータを用いてシミュレーションすることが可能である。ロクロニウムの薬物動態パラメータは各種報告されているが、Wierdaのパラメータが実際の薬力学動態とよく一致することが知られている 5)。表 1 に各種パラメータを示す。このパラメータを使用してhand held device のpalm<sup>®</sup>上で作動するpalmacokinetics 6) にそのデータを入力すれば手術中手軽に血中濃度の予測ができ便利である。(図 8) また、同様のパラメータをもとにSTANPUMPを使用して (図 9) シリンジポンプをコントロールし、TCIを行うことも可能である 7)。

#### 血中濃度の目標値は

このようなシミュレーターを用いることによって実測値ではないが、ある程度の血中濃度の予測がつく。では実際の患者に使用する場合どの程度の血中濃度を目標にすればよいのだろうか。McCoy らはハロタンと笑気を併用した患者 8 名にロクロニウムを投与し、その血中濃度と効果の比較を行っている 8)。単収縮高が 25%に回復したときのロクロニウムの血中濃度は  $1.29 \pm 0.62$ mcg/ml であつ

た。この値をそのまま目標血中濃度として使用したいところだが、最小値と最大値の範囲が 0.53~2.5mcg/ml と大きな幅を持っているので注意が必要である。また、ハロタンは吸入麻酔薬の中でも筋弛緩効果の弱い薬剤であるのでセボフルラン麻酔を行う場合よりも濃度が高めに設定された可能性がある。

日本人のデータでは高木らがセボフルラン・プロポフォールをそれぞれ併用したときの血中濃度について言及している<sup>9)</sup>。この研究では単収縮高を 3~10% になるようにロクロニウムを持続投与した。図 10 に各群での血中濃度の推移を示す。McCoy の報告と比較してもより高濃度で推移していることがわかる。これは単収縮高の設定値をより強い筋弛緩状態に設定したためであろう。詳細な値は提示されていないが、おおよそセボフルラン群 (2%) では 0.1~0.15mcg/ml、プロポフォール群では 0.15~0.25mcg/ml が目標濃度になると考えられる。

### 単回投与のシミュレーション

この目標血中濃度を頭において単回投与のシミュレーションを検討してみよう。シミュレーションは STANPUMP を使用し、シミュレーションモードで検討を行った。

#### 1) ダメな単回投与の一例

50kg の成人を対象に挿管用量として 0.6mg/kg を単回投与し、その後 40 分おきに 0.15mg/kg を単回投与したシミュレーションを行った (図 11)。挿管用量を投与して初回追加投与を行う直前の血中濃度は 0.78mcg/ml と、単収縮高 25% になる濃度を大幅に下回っており、個体によっては TOF 0.7 となりうる濃度である。

単回投与により 0.15mg/kg のロクロニウムが追加投与されるとまた急速に血中濃度は上昇していく。追加投与の間隔を 40 分と設定し、シミュレーションを続けた。追加投与後 40 分経過したときの血中濃度は 0.47mcg/ml とほぼ抜管可能な状態まで回復してしまう。この投与方法では他の麻酔が浅くなったときに咳嗽反射を引き起こすのは目に見えている。

#### 2) 挿管用量 0.6mg/kg 投与後の単回投与

同じ条件で投与間隔を工夫してみよう (図 12)。初回の単回投与追加のタイミングを初回投与から 30 分後に繰り上げる。そうすることで直前の血中濃度は 1.08mcg/ml と 1mcg/ml 近辺にすることができる。その後の単回投与も投与間隔を 20 分と短縮させる。結果単回投与直前の血中濃度も 1mcg/ml を下回ることなく咳嗽反射のリスクは低減できる。このシミュレーションを使い慣れたベクロニウムに力価を考慮し置き換えて考えてみると、挿管用量に 5mg 使用して、

30分後に1.25mgずつ投与する概念と同じである。

実際の臨床では7.5mgという細かい単位での投与は手間がかかり実践的ではない。エスラックス<sup>®</sup>は1mlが10mgの製剤なので実際のところ1mlずつ使用している麻酔科医が多いように見受けられる。そこで図13に単回投与量として10mgずつ使用した場合のシミュレーションを提示した。挿管用量投与後30分経過したところから30分の投与間隔にて10mgずつ投与している。結果追加投与直前の血中濃度は0.8mcg/mlとなり、10mgの投与においても30分のインターバルを空けると投与直前の濃度は単収縮高が十分回復してくるレベルになるので注意が必要である。

### 3) 挿管用量0.9mg/kg(それ以上?)投与後の単回投与

それでは次に挿管用量を添付文書上の上限である0.9mg/kg使用したときのシミュレーションを考える。50kgの患者に0.9mg/kg使用すると45mgとなる。しかし、ほとんどの施設が50mg/5ml製剤を使用しているであろうから、簡便な方法として挿管用量に1バイアル5ml投与して、その後10mg(1ml)ずつ投与していく方法が一般的に行われているのではないだろうか?この場合のシミュレーションを図14に示す。初回追加投与まで40分程度と少し長めに投与間隔を空ければその後の血中濃度は図13とほぼ同様に推移する。作用発現時間を短縮させるために挿管用量を多く投与してもその後の投与間隔と投与量の調整で十分筋弛緩からの回復は可能なことがわかる。ちなみに0.9mg/kg以上の挿管用量は添付文書上認められていないのでご注意頂きたい。

## III 持続投与による術中維持

持続投与法には二種類の投与法が現在存在する

一つは単純に時間あたり一定の量を投与する通常の投与法、もう一つは目標調節投与法(Target Controlled Infusion: TCI)である。

## ロクロニウムと持続投与

ベクロニウムには持続投与の適応がなく、我々は臨床的に筋弛緩薬の持続投与についてあまり慣れていないのが現状である。肝臓においてベクロニウムは代謝を受け、その代謝物(3desacetyl-vecronium)が生理的活性を持つため、長時間投与を行うとその効果の遷延が示唆されたため(10)である。ロクロニウムは生体内で代謝をうけず、薬理活性をもつ副産物は産生されない。よって長時間の持続投与においても安定した効果を得ることができるので、持続投与の適応になっている。

### 目標となる筋弛緩薬の血中濃度は？

前述した McCoy らの研究では笑気とハロタンを使用した麻酔下に 0.45mg/kg のロクロニウムを投与し、その後単収縮高 10%となるようにロクロニウムを持続投与している。

ロクロニウムの維持速度の平均は  $528 \pm 163 \text{mcg/kg/h}$ であった。50kgの成人でおおよそ 25mg/h、エスラックス<sup>®</sup>の製剤を使用すると一時間あたり、2.5ml/hで投与する計算である。

前述の高木らの研究においては日本人に対してロクロニウムを持続投与したときの投与速度について言及している。この研究では筋弛緩効果の目標値を単収縮高 3~10%に設定し、セボフルランを使用した群とプロポフォールを使用した群とで患者を分け、さらに導入時の挿管用量を 0.6mg/kg と 0.9mg/kg とで比較している。

この結果ではロクロニウムの維持濃度は併用する麻酔薬の影響を強く受け、セボフルランを使用した場合はロクロニウムの必要量は徐々に減少していくのに対して、プロポフォールを使用した場合はほぼ持続投与開始から終了まで濃度を変更する必要はなかった。両群ともに 7mcg/kg/min の投与量から投与を開始し、プロポフォール群ではほぼ濃度を変えることなく、セボフルラン群では徐々に漸減して 3mcg/kg/min 程度になるまで低下させると安定した筋弛緩効果が得られるとしている。(図 15)

セボフルランの筋弛緩効果は時間とともに徐々にその効果を増すことが報告されており(11)、時間経過とともに投与量を漸減しなければならないのは納得のいく結果である。

McCoy らの研究においてもその持続投与量は 7~8 mcg/kg/min であり、筋弛緩作用の弱いハロタンを併用した研究であるため、高木らの報告にあるようなプロポフォール群で 7mcg/kg/min で維持と状況が似ているのは非常に興味深い結果である。

筋弛緩の効果を一定にするように漸減する投与方法もよいが、セボフルランは投与終了すれば急速に呼吸によって体外へ排泄される。この筋弛緩作用は遺残する効果ではないので術中は詳細に変更しなくても、麻酔終了と同時に急速に回復してくる可能性があるためあまり麻酔薬による差は考慮せず 7mcg/kg/min をベースにした投与でよいだろう。



## 持続投与のシミュレーション

それでは持続投与においてもシミュレーションを行ってみよう。

### 1) 挿管用量 0.6mg/kg 投与後の持続投与

挿管用量として 0.6mg/kg を投与した後、30 分経過したところで持続投与量として 7mcg/kg/min 投与したときの血中濃度の推移を図 16 赤色のグラフに示す。持続投与開始直前が最も血中濃度が低下する時間帯となるが、このときの濃度は 1.09mcg/ml と 1mcg/ml を切ることはない。この後 7mcg/kg/min の持続投与したところから血中濃度は緩やかに上昇していく。持続投与 70 分での最高血中濃度は 1.42mcg/ml となり、投与を停止すると 6 分程度で 1mcg/ml を割るようになる。

このように持続投与は間欠的投与と比べて無駄な血中濃度の上昇がないため、投与停止から回復までの時間が早いのも特徴の一つである。

図 16 の緑色のグラフは持続投与量を 10mcg/kg/min に設定したシミュレーションである。

持続投与開始から血中濃度は上昇し始め、持続投与 70 分を経過したところで最大血中濃度は 1.95mcg/ml になる。その後血中濃度が 1mcg/ml を下回るまでおよそ 15 分である。不動化が強く求められるような手術であればこのように維持投与量を増量し、安全域を広く設定する必要性もあるが、血中濃度の最高値がそれほど高値にはならないので、筋弛緩作用が遷延する可能性は低い。注意すべき点は 10mcg/kg/min で長時間投与を行うと時間経過に伴って血中濃度も徐々に増加するため、手術が長時間行われる場合は予想以上の高濃度になる可能性がある。

### 2) 挿管用量 0.9mg/kg 投与後の持続投与

挿管用量を増すと用量依存的に作用持続時間が延長するため、持続投与の投与開始時間を遅らせる必要がある。40 分経過時で血中濃度は 1.17mcg/ml で最低値となり、持続投与開始後血中濃度は徐々に増加する (図 17 緑)。持続投与 70 分では 1.47mcg/ml となり、投与終了後およそ 6 分で 1mcg/ml を下回る。挿管用量 0.6mg/kg の時も同様であるが、7 mcg/kg/min の投与は血中濃度が一定になりやすく、10mcg/kg/min まで投与してしまうと時間経過とともに血中濃度は上昇過程にある。7mcg/kg/min の投与は後述する TCI 投与をしなくてもほぼ血中濃度を一定に保つことができる投与速度であるといえよう。これはロクロニウムの排泄速度と投与速度のバランスが釣り合っていることを意味している。

両投与方法とも 7mcg/kg/min で投与すれば安定して 1.4~1.5mcg/ml の血中濃度が保てることが予想された。1.4mcg/ml の血中濃度はセボフルラン併用時においてはほぼ十分な筋弛緩が得られ、プロポフォールやハロタンを併用した群では単収縮高 25%以下に維持できる可能性は高いが、個体によっては体動する可能性がある濃度といえるだろう。

#### ロクロニウムとTCI

他の静脈麻酔薬と同様ロクロニウムも理論上TCI投与が可能である。

TCIは速やかに効果を得られる濃度まで上昇させ、安定した薬物の効果部位濃度が得られることが特徴の投与方法である。TCIに使用する各種 Pk/Pd パラメータが報告されており 5)、前述の STANPUMP を実行プログラムとして使用することでシリンジポンプをコントロールすることが可能である。目標濃度がある程度決まっているのであれば、TCIシステムを使用することで単純な持続投与よりもより安定した薬効を得ることができる。しかしながら商用ポンプが存在しないこと、持続投与でもほぼ安定した血中濃度を保て、その濃度予測はコンピュータ上で可能なこと、筋弛緩の効果は個体差が大きいため、筋弛緩モニターを用いて薬力学的コントロールの方が簡便なことからも現時点でその使用にはハードルが高いといえよう。

#### IV予測血中濃度を狂わせる因子は

ロクロニウムの予測血中濃度を狂わせる因子として高齢者・肝機能低下・腎機能低下が挙げられる。

##### 1) 高齢者

高齢者は体水分量の低下から薬物動態学的に分布容積が小さいことが報告されている。また、臓器機能の低下からクリアランスの低下も示唆されている 1 2)。よって若年者と同様の投与を行うと作用持続時間が延長することが予想される。注意する点として「老人は筋弛緩が効きやすい」という発想になりやすい。しかし老人も若年者も神経終板の機能的感受性は変化しておらず、薬力学的見地から考えると差はない 1 3)。老人に筋弛緩薬が効きやすいのは基本的には薬物動態的な問題であるといえる。

##### 2) 肝機能低下

ロクロニウムは生体内でほとんど代謝を受けずにその 70%以上が胆汁排泄される。つまり肝機能低下患者においてはクリアランスが低下し、血中濃度が予測値と乖離することが予想される。Miert らは肝硬変患者と正常患者を比較し、

クリアランスと作用持続時間、TOF0.7までの回復時間を比較している(図18)14)。肝硬変患者ではクリアランスは有意に低下していた。興味深いのは作用持続時間は12分の差しかないのに対して、TOF0.7までの回復時間では39分もの差になっている。これは肝機能低下が、分布よりも排泄に強く影響している結果といえる。このことから長時間の持続投与では排泄の影響を強く受けるため肝機能低下患者では予測値と実測値に大きな差を認める可能性が示唆される。

### 3) 腎機能低下

ロクロニウムの10~20%は腎臓から直接尿中に排泄される。腎機能低下患者ではクリアランスが低下して作用時間の延長が期待されるが、排泄の多くを肝臓に依存しているため、クリアランスは延長するものの作用持続時間には有意な延長は認められない15)。しかし、肝機能低下患者と同様の理由から長時間投与となる場合はその効果遷延には注意しなければならない。

## V 拮抗と筋弛緩モニタ

### 1) ネオスチグミンによる拮抗

ロクロニウムも現段階では抗コリンエステラーゼ阻害薬を使用した拮抗が中心である。麻酔維持中の筋弛緩薬濃度の調整も拮抗が簡便にまた安全に施行できるならばその幅は広がる。Bevanらはネオスチグミン0.07kg/ml使用してロクロニウムの作用を拮抗し、TOF0.9まで何分かかるかを検討している(図19)16)。

もし単収縮高が25%あれば拮抗薬の投与によっておよそ5分でTOF0.9まで回復することができる。この時間は臨床的にも十分短時間であり、望ましい拮抗であるといえる。しかし、前述のように単収縮高を25%に保ち続けることは血中濃度のコントロールの観点と個体差の観点から筋弛緩モニタなしに行うことは難しく、より深い筋弛緩状態で安全域をとることとなる。もし単収縮高が1%(TOF count 1が出始めた時点)ならば、ネオスチグミンの投与から19分が必要となる。この時間を長時間とみるかどうかは施設によって意見も異なるだろう。最近術後ガーゼ確認のためにレントゲン写真を撮影する施設も増えているので抜管までの時間的余裕が麻酔科に残されていることが多い。その時間を用いれば十分に回復できる時間ではある。

### 2) スガマデクスによる拮抗

環状多糖体ガンマシクロデキストリンによる包接と呼ばれる作用で筋弛緩薬を

環の中に取り込み失活させ、その効果を拮抗する新しい筋弛緩拮抗薬スガマデクスが治験され、まもなく発売される(17)。

この拮抗形式は不可逆的であり、かつ用量依存性のために筋弛緩の拮抗が不十分と判断された場合はさらに用量を追加していけばよい。スガマデクスが大量投与となっても合併症はほとんど認めない。

スガマデクスが臨床に登場すれば維持濃度を微妙に調節するという概念がほとんど必要なくなるであろう。ロクロニウムは臨床使用濃度でほとんど副作用を発現しないので、術中は副作用が発現しない程度の高濃度で十分な筋弛緩を効かせ、手術が終了すれば筋弛緩が完全に拮抗されるまでスガマデクスを追加投与していけばよい。

#### 筋弛緩モニタと薬物動態解析

ここまで筋弛緩薬の維持について筋弛緩モニタなく薬物動態学的解析によってコントロールするコツを述べてきた。実際のところ筋弛緩モニタは比較的安価であるため多くの施設で採用され、使用している臨床医も多い。筋弛緩モニタは前述の通り薬物動態学的個体差を実測するための薬力学的モニタとして非常に有用である。それでは全例に筋弛緩モニタを使用していれば安全に筋弛緩薬を使用できるのだろうか？筋弛緩モニタを使用していて最も困ることは偽陰性となることである。横隔膜の筋運動が回復していても、母指内転筋でその回復を発見することが遅れ、咳嗽反射を引き起こすことがある。これは筋肉ごとの回復時間の違いによる可能性もあるし、単純に筋弛緩モニタの装着ミスの可能性もある。母指内転筋の方が横隔膜よりも筋力の回復は遅いことが知られており、母指内転筋で単収縮がみられなくても横隔膜は筋力を回復している可能性もある)。薬物動態的見地から筋弛緩薬の血中濃度を予測する利点はこのような筋弛緩モニタの異質な挙動をチェックできる点にある。

血中濃度の上昇・低下を予想できることは現在の筋弛緩モニタの反応を評価し、今後の追加投与方法を考慮する点で有用である。

#### まとめ

以上麻酔維持におけるロクロニウムの使い方についてシミュレーションを交えて概説した。

現段階では術中の筋弛緩と速やかな回復を得るために、必要かつ最低限の投与量で筋弛緩の効果をj得ることが重要である。そのためにはロクロニウムの薬物動態を理解し、筋弛緩モニタを使用して個体差をクリアすることが上手な投与への第一歩である。

文献

- 1) エスラックス<sup>®</sup>静注：日本オルガノン株式会社
- 2) Magorian T, Flannery KB, Miller RD.: Comparison of rocuronium, succinylcholine, and vecuronium for rapid-sequence induction of anesthesia in adult patients. *Anesthesiology* 79:913-918,1993
- 3)新宮興, 増澤宗洋, 表圭一ほか:Org 9426(臭化ロクロニウム)の筋弛緩作用 臭化ベクロニウムとの比較:麻酔:55:1140-1148,2006
- 4) Wulf H, Ledowski T, Linstedt U et al.: Neuromuscular blocking effects of rocuronium during desflurane, isoflurane, and sevoflurane anaesthesia. *Can J Anaesth* 45:526-532,1998
- 5) K. M. Vermeyen: Target controlled infusion of rocuronium: analysis of effect data to select a pharmacokinetic model.*Br J Anaesth* 90 : 183-188, 2003
- 6) 内田 整 : <http://homepage1.nifty.com/o-uchida/palmacokinetics/>
- 7) STANPUMP : <http://anesthesia.stanford.edu/pkpd>
- 8) McCoy EP, Mirakhur RK, Maddineni VR et al.: Pharmacokinetics of rocuronium after bolus and continuous infusion during halothane anaesthesia. *Br J Anaesth* 76:29-33, 1996
- 9)高木俊一, 尾崎眞, 岩崎寛, 畑埜義雄, 武田純三:Org9426(臭化ロクロニウム)持続注入時における麻酔薬との相互作用:麻酔:55:963-970,2006
- 10) Segredo V, Caldwell JE, Matthay MA.et al: Persistent paralysis in critically ill patients after long-term administration of vecuronium. *N Engl J Med.*20:327(8):524-528. 1992
- 11) Ahmed AA, Kumagai M, Otake T.et al: Sevoflurane exposure time and the neuromuscular blocking effect of vecuronium.*Can J Anaesth.* 46:429-432, 1999
- 12) Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE.et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium (Org 9426) in elderly surgical patients.*Anesth Analg.* 77:1193-1197, 1993
- 13) Matteo RS, Backus WW, McDaniel DD.et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of d-tubocurarine and metocurine in the elderly.*Anesth Analg.* 64:23-29, 1985
- 14) van Miert MM, Eastwood NB, Boyd AH.et al: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with hepatic cirrhosis.*Br J Clin Pharmacol.* 44:139-144. 1997
- 15) Cooper RA, Maddineni VR, Mirakhur RK.et al: Time course of neuromuscular effects and pharmacokinetics of rocuronium bromide (Org 9426) during isoflurane

anaesthesia in patients with and without renal failure. *Br J Anaesth.* 71:222-226, 1993

1 6 ) Bevan JC, Collins L, Fowler C.et al: Early and late reversal of rocuronium and vecuronium with neostigmine in adults and children. *Anesth Analg.* 89:333-339, 1999

1 7 ) Sparr HJ, Vermeyen KM, Beaufort AM.et.al: Early reversal of profound rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex in a randomized multicenter study: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Anesthesiology.* 106:935-943,2007

1 8 ) Donati F,Bevan DR:Neuromuscular blocking agents.In:Clinical Anesthesia.Edited by Barash PG,Cullen BF,Stoelting RK,Philadelphia,Lippincott Williams Wilkins;421-452,2006

単収縮高

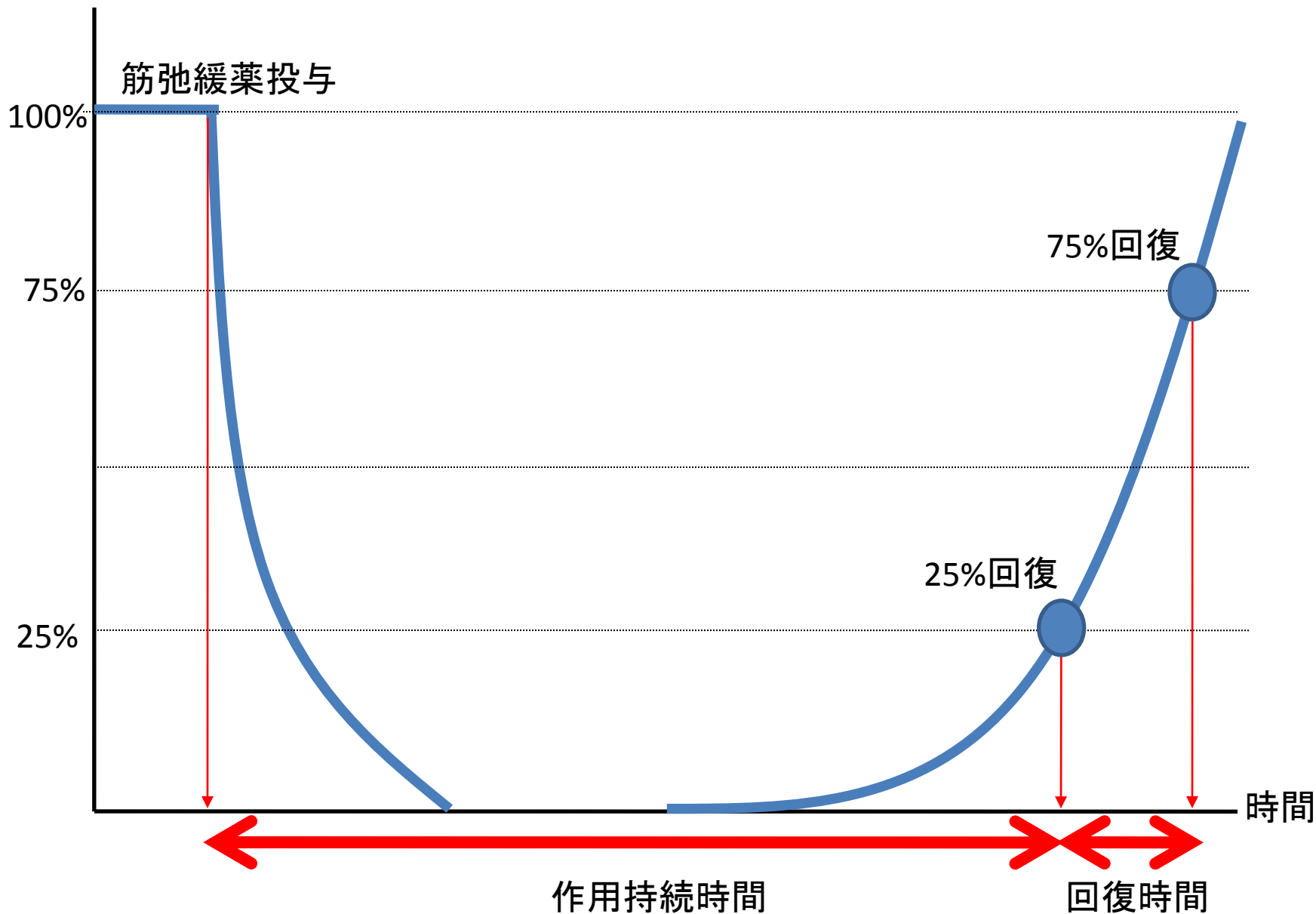
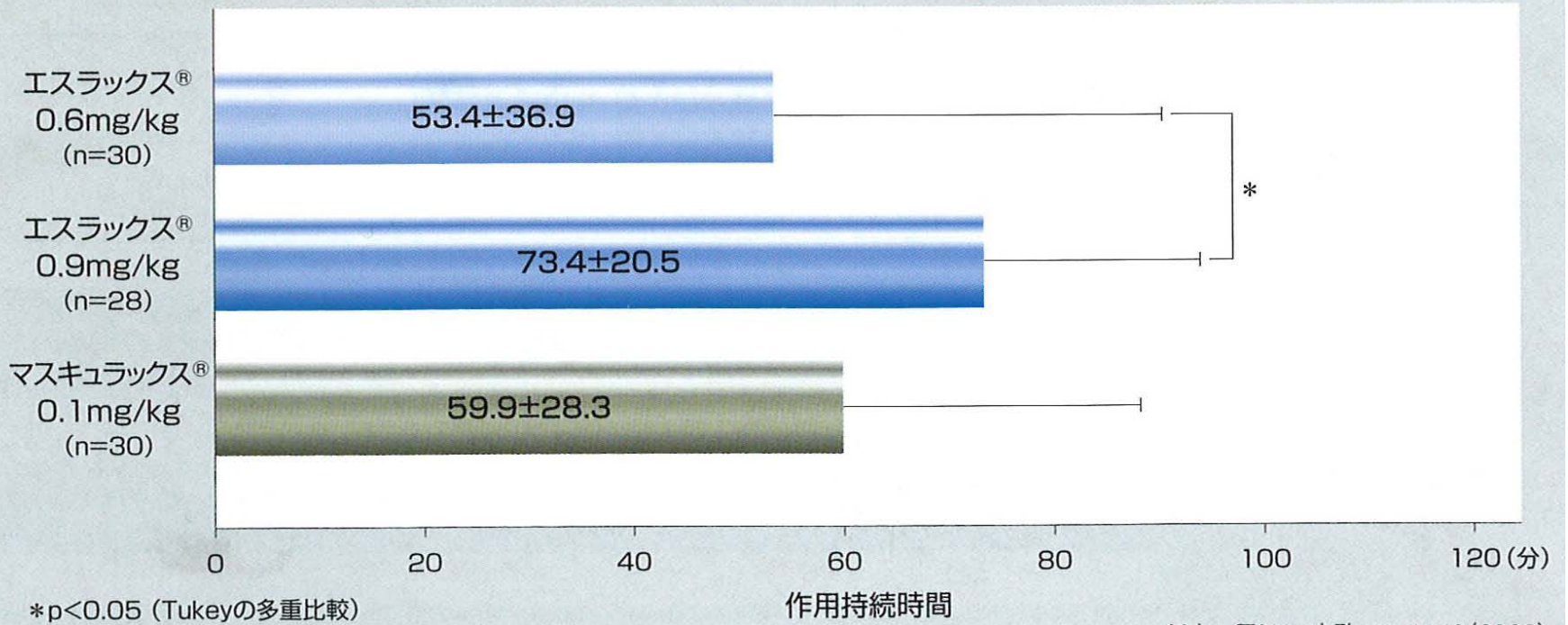


図 1. 作用持続時間と回復時間の違い。

## 作用持続時間(分)



新宮 興ほか:麻酔 55, 1140(2006)

図2. ロクロニウムとベクロニウムの作用持続時間。セボフルラン使用時のデータのため、TIVA施行時には短縮する可能性がある。



# 作用持続時間

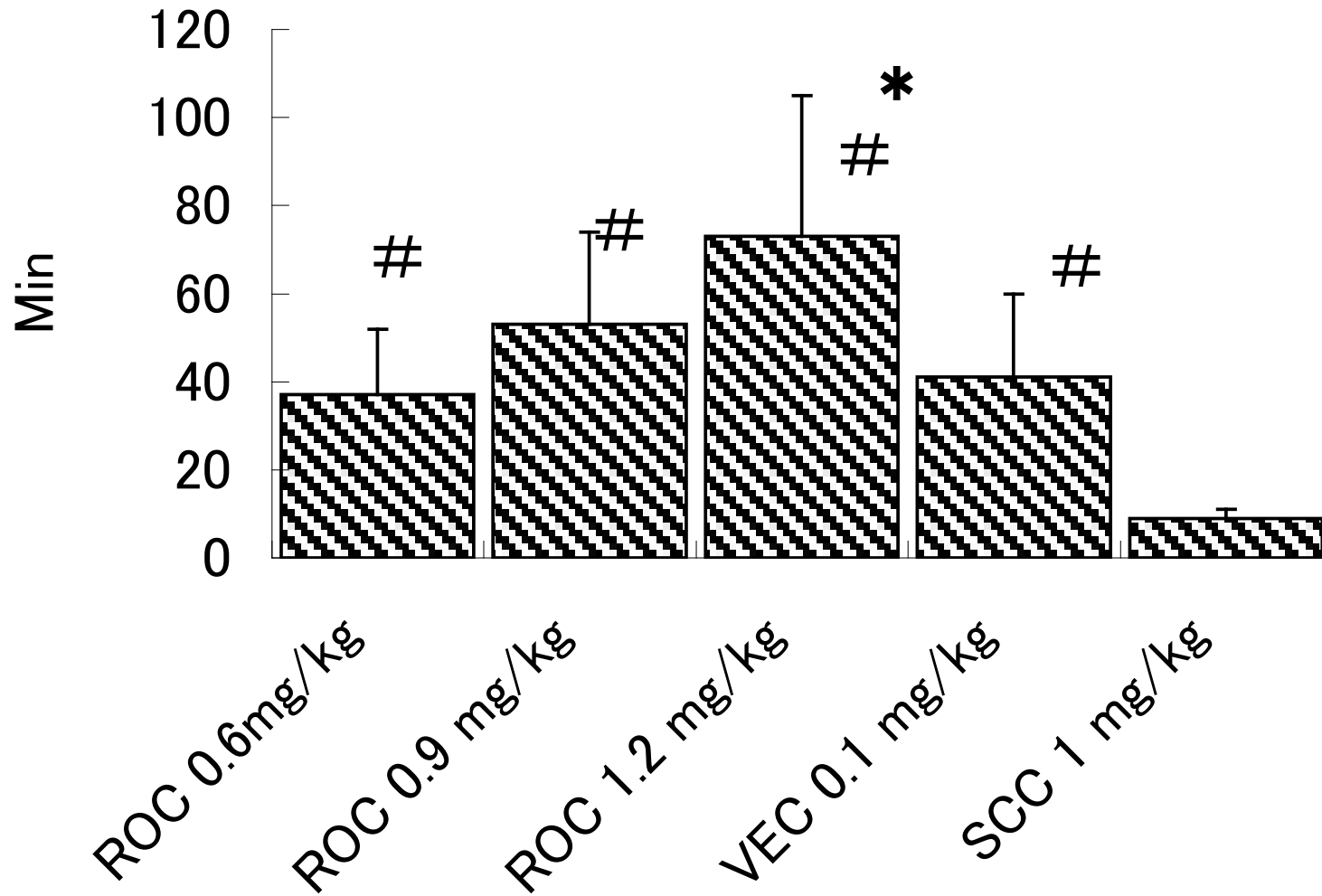


図3. 作用持続時間。筋弛緩薬投与後、母指内転筋を用いてT1の高さが25%に回復するまでの時間を作用時間とした。  
ROC:ロクロニウム、 VEC:ベクロニウム、 SCC:スキサメトニウム。 \* : VEC 0.1 mg/kgに対して、 # : SCC 1mg/kgに対して  
有意差があることを表す。文献2のデータより

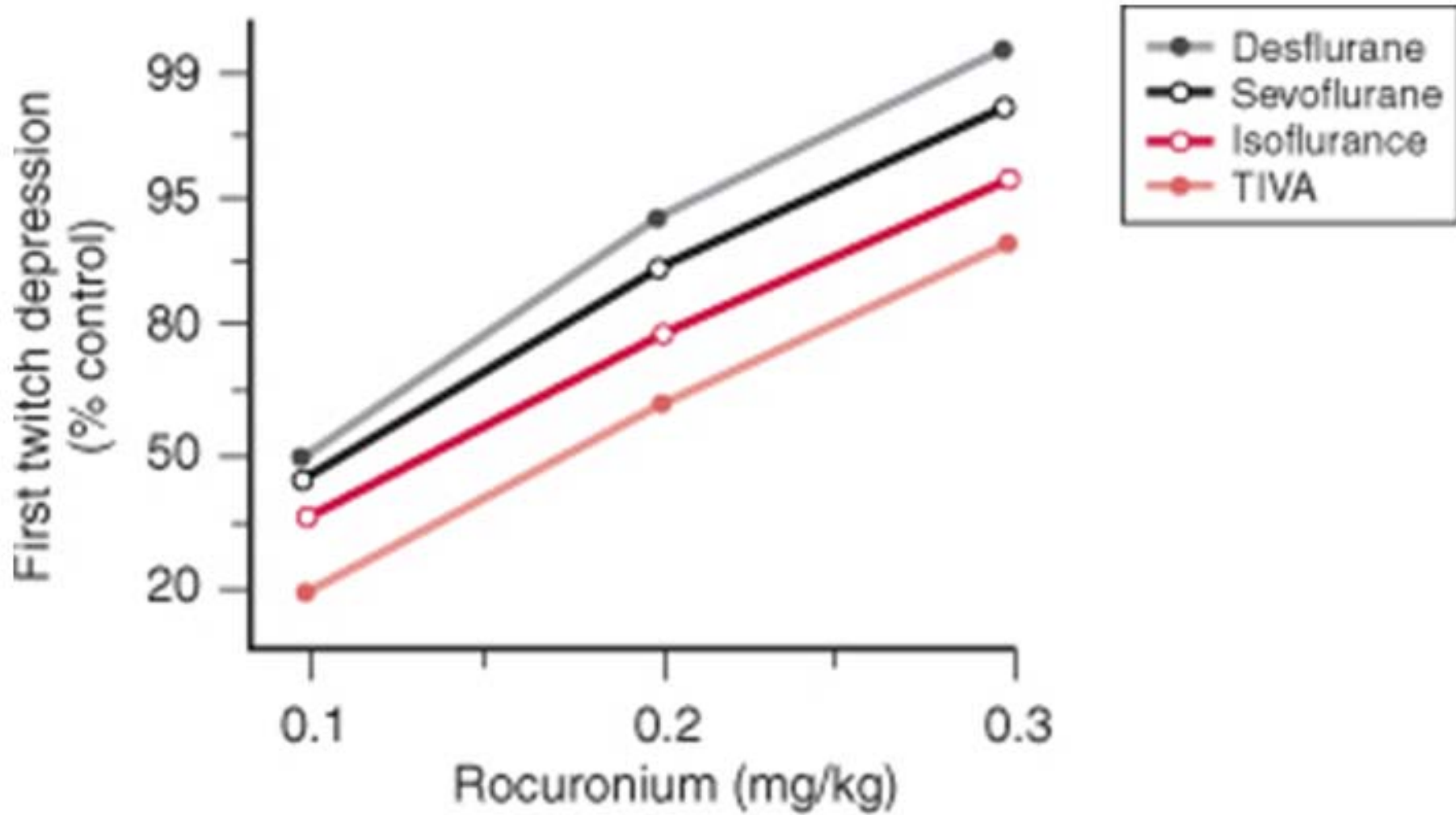
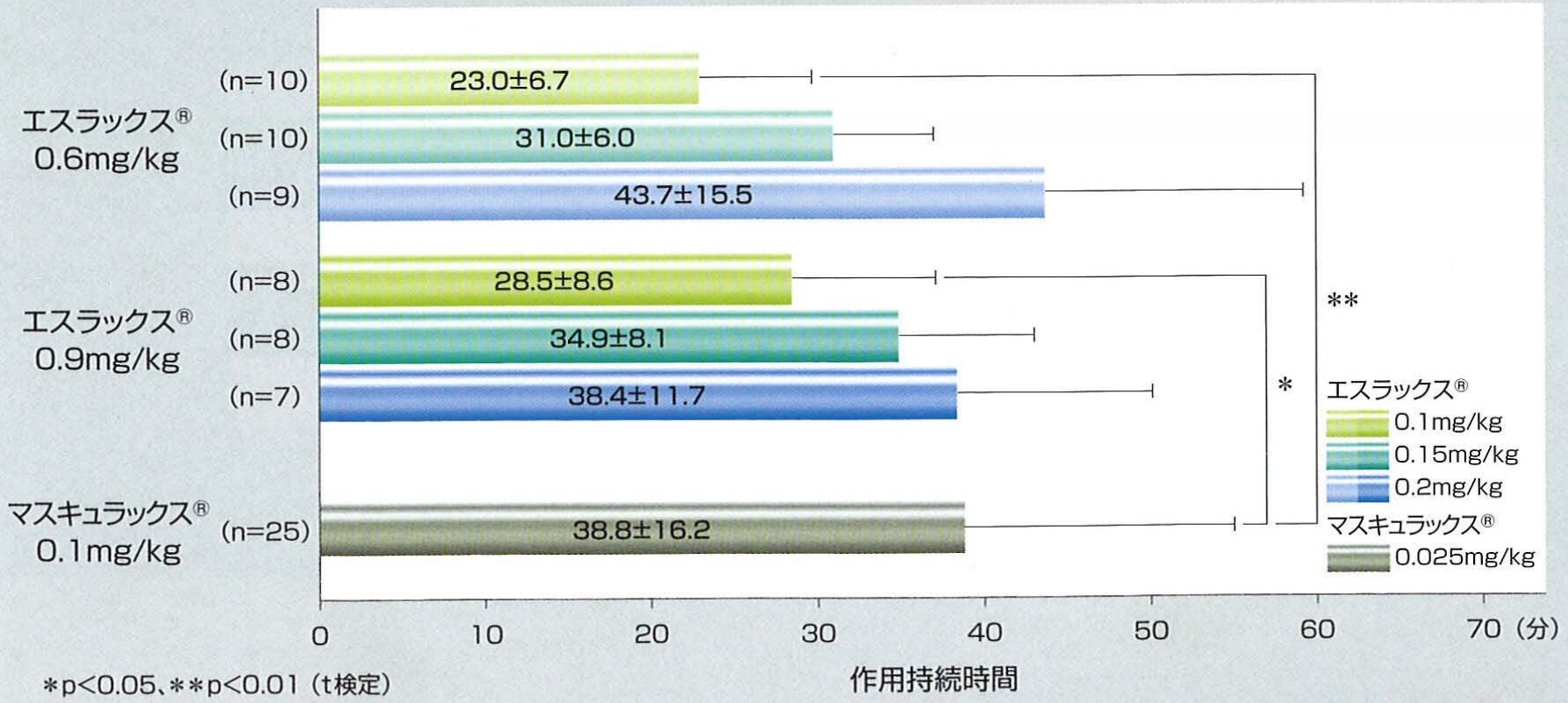


図4. 各種麻酔法が筋弛緩に与える影響。デスフルラン>セボフルラン>イソフルラン>ハロタン>TIVAの順に与える影響が大きい

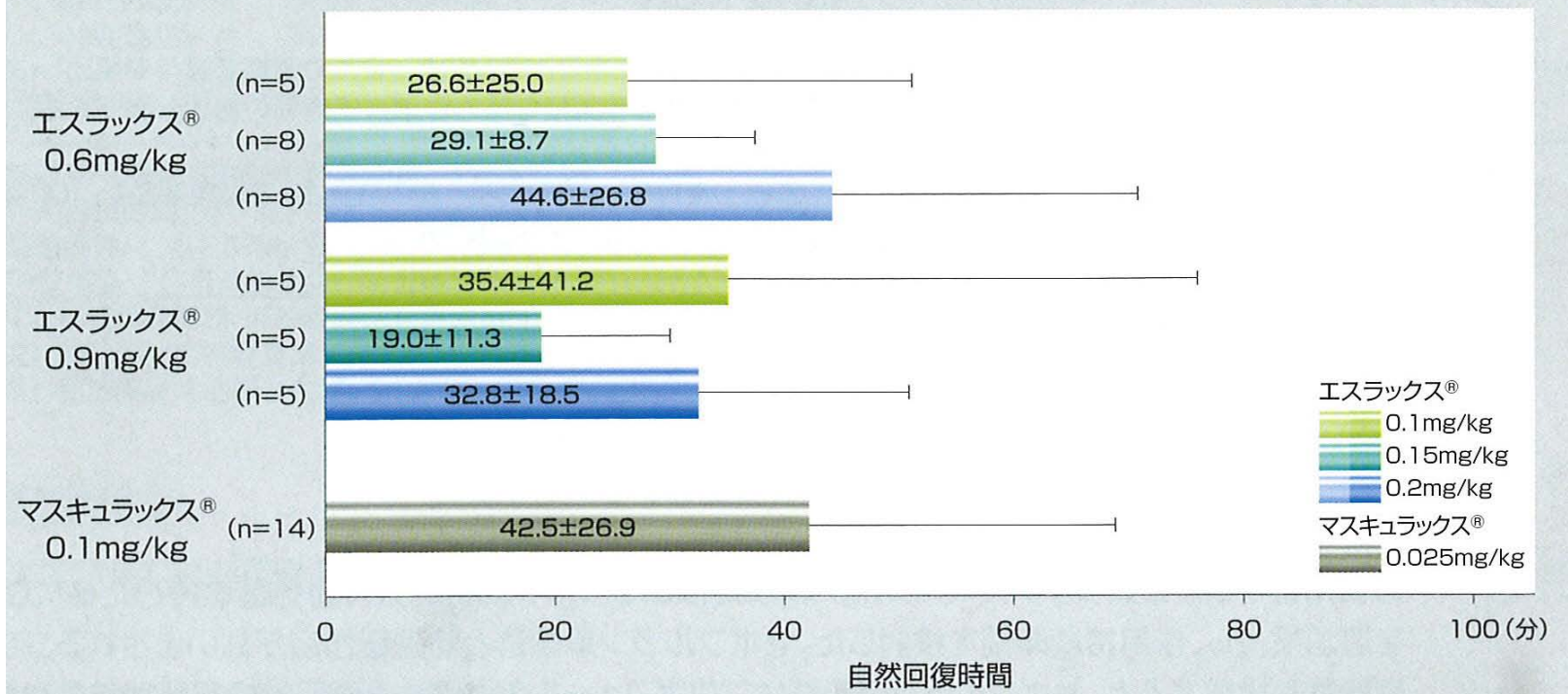
# 1回目追加投与の作用持続時間(分)



新宮 興ほか:麻酔 55, 1140(2006)

図5. 追加投与した各種筋弛緩薬の作用持続時間。ロクロニウム0.1mg/kg投与はベクロニウム0.1mg/kgと比較して有意に作用持続時間は短い

# 自然回復時間(分)



新宮 興ほか:麻酔 55, 1140(2006)

図6. 各種筋弛緩薬投与時の回復時間。投与量は回復時間に影響を与えない。

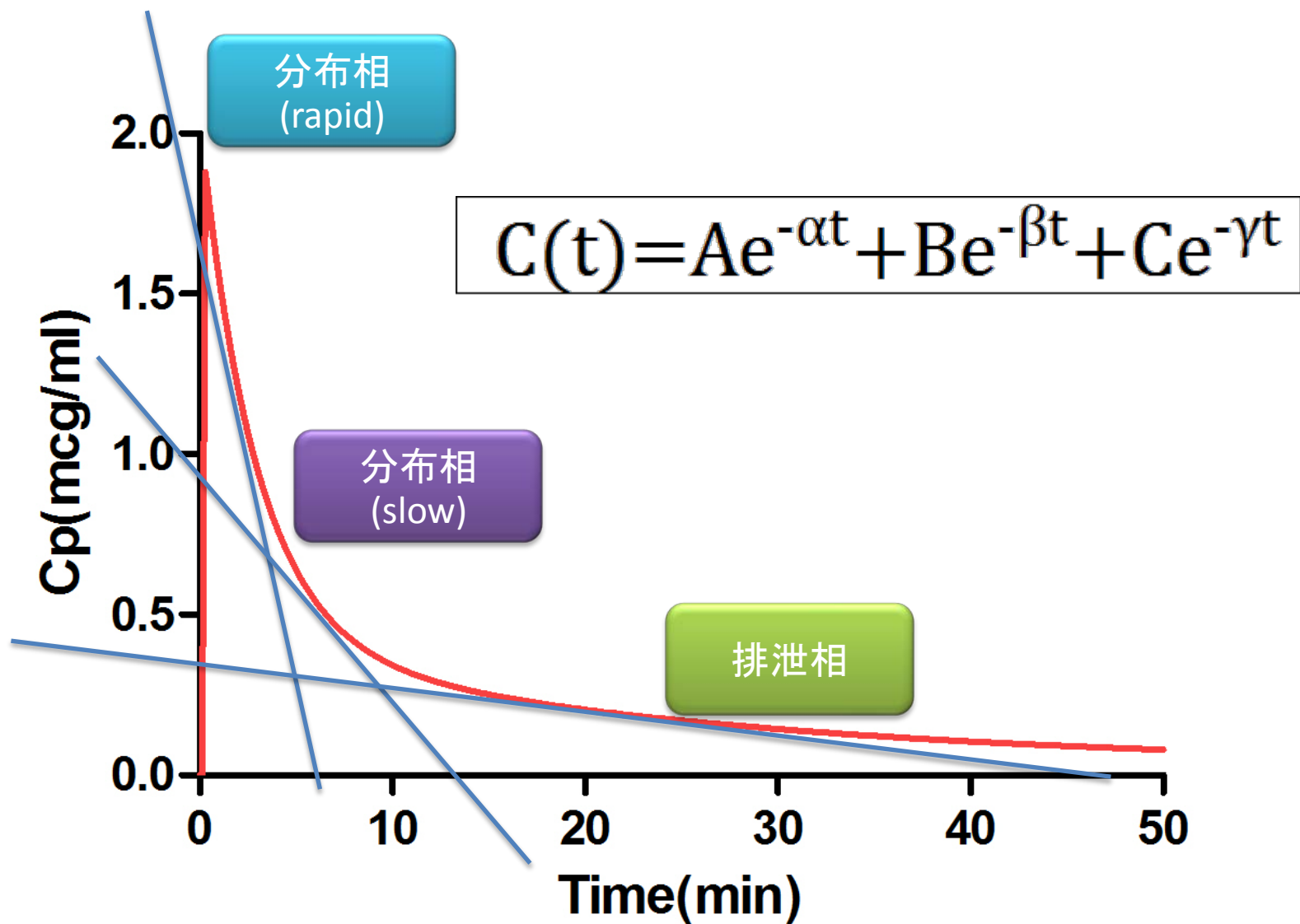


図7. ロクロニウムも薬物動態は3コンパートメントモデルに従う。分布相と排泄相とに大きく分かれる。

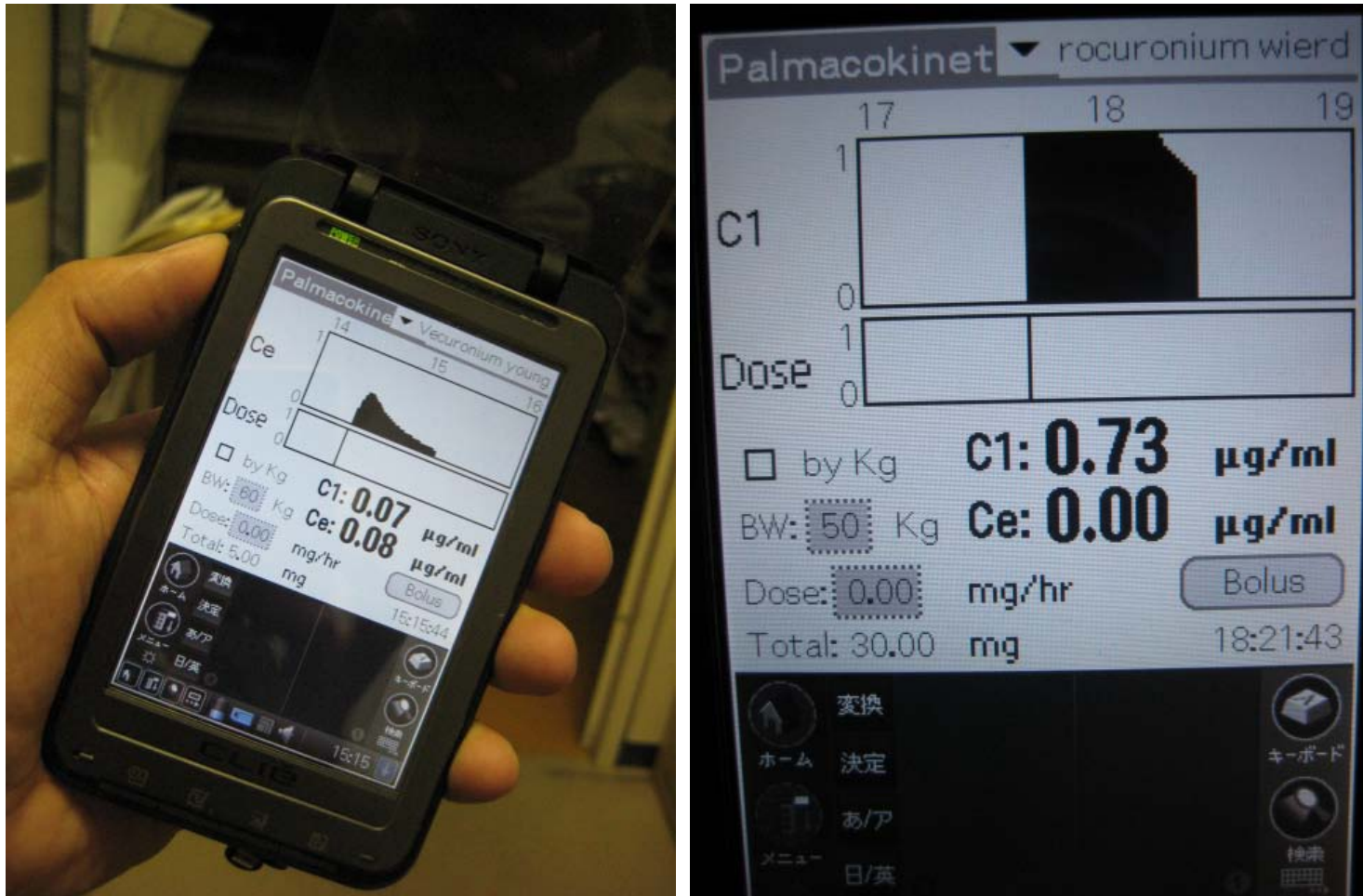


図8. PalmにPalmacokineticsをインストールして使用。ロクロニウムのPk/Pdパラメータを入力すると血中濃度の予測が可能となる。



図9. コンピュータにSTANPUMPをインストールしてシリンジポンプをコントロールするとTCIも可能である。

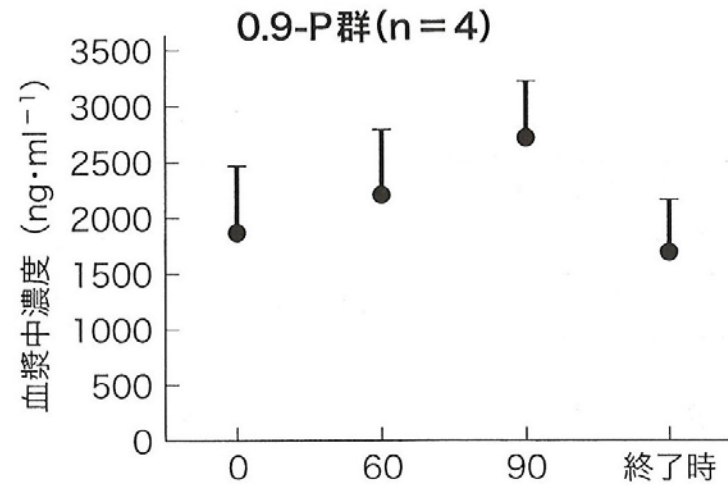
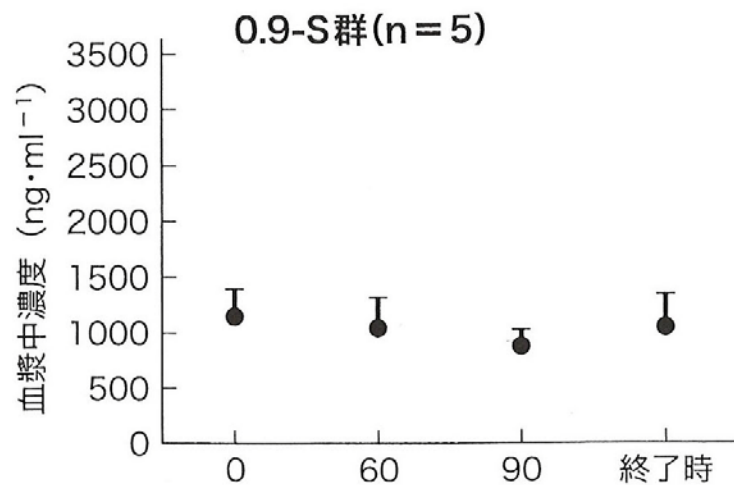
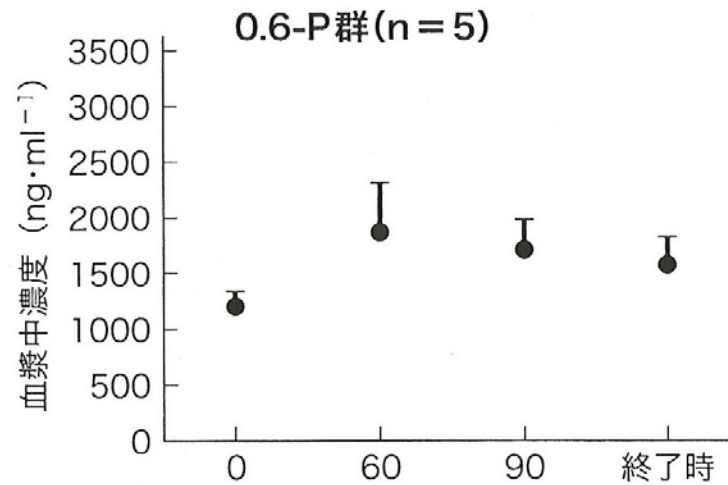
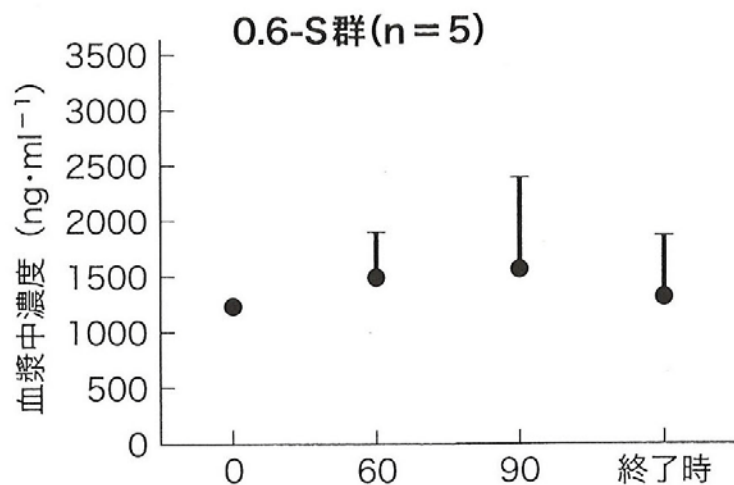


図 10. 0.6群は挿管用量に0.6mg/kgのロクロニウムを使用。0.9群では0.9mg/kg使用。維持は単収縮高が3~10%になるように持続投与した。各時間の実測された血球濃度を示す。S:セボフルラン P:プロポフォル 文献9より。



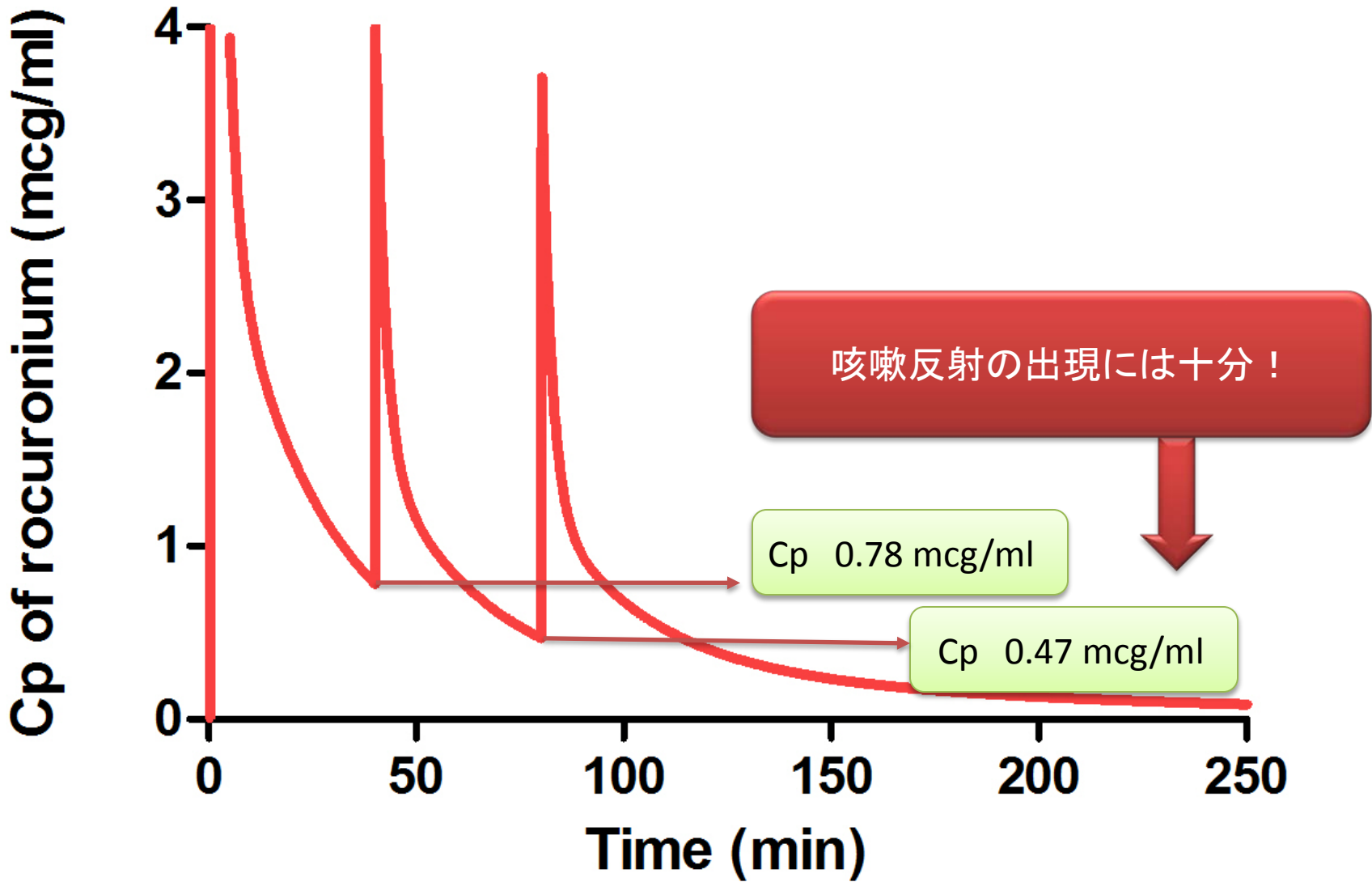


図11. ロクロニウム0.6mg/kgを挿管用量に使用して、40分おきに追加投与量として0.15mg/kgを投与した予測血中濃度シミュレーション。単回投与直前に血中濃度が低値をしめすことがわかる。投与間隔をあげすぎている悪い例である。

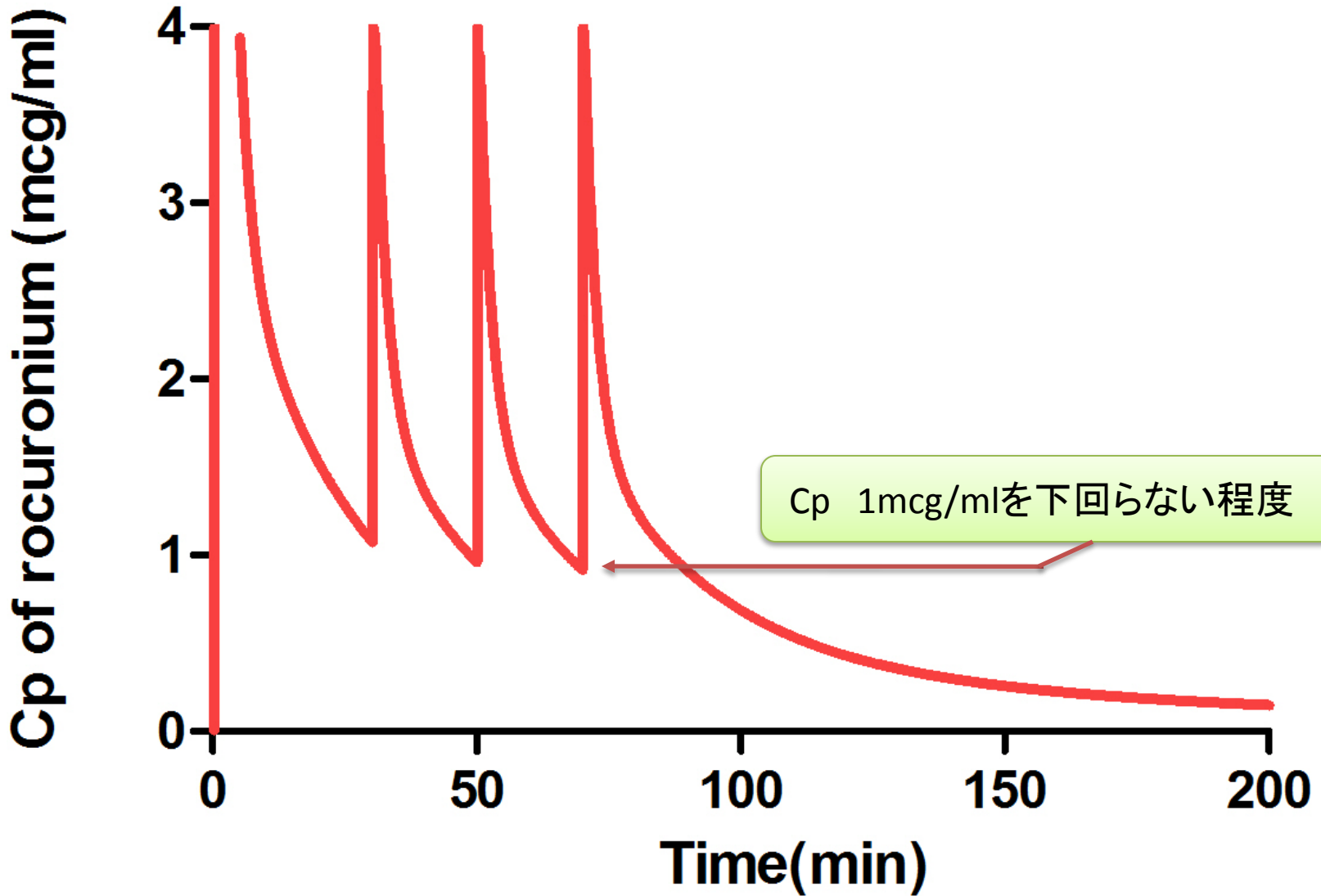


図12. ロクロニウム0.6mg/kgを挿管用量に使用して、30分後に初回追加投与を行い、その後の追加投与間隔を20分とした予測血中濃度シミュレーション。追加投与量は0.15mg/kgを投与した。  
 図11と比較すると血中濃度は1mcg/mlを下回らない。ただ、患者によってはこれでも咳嗽反射を起こす可能性がある。

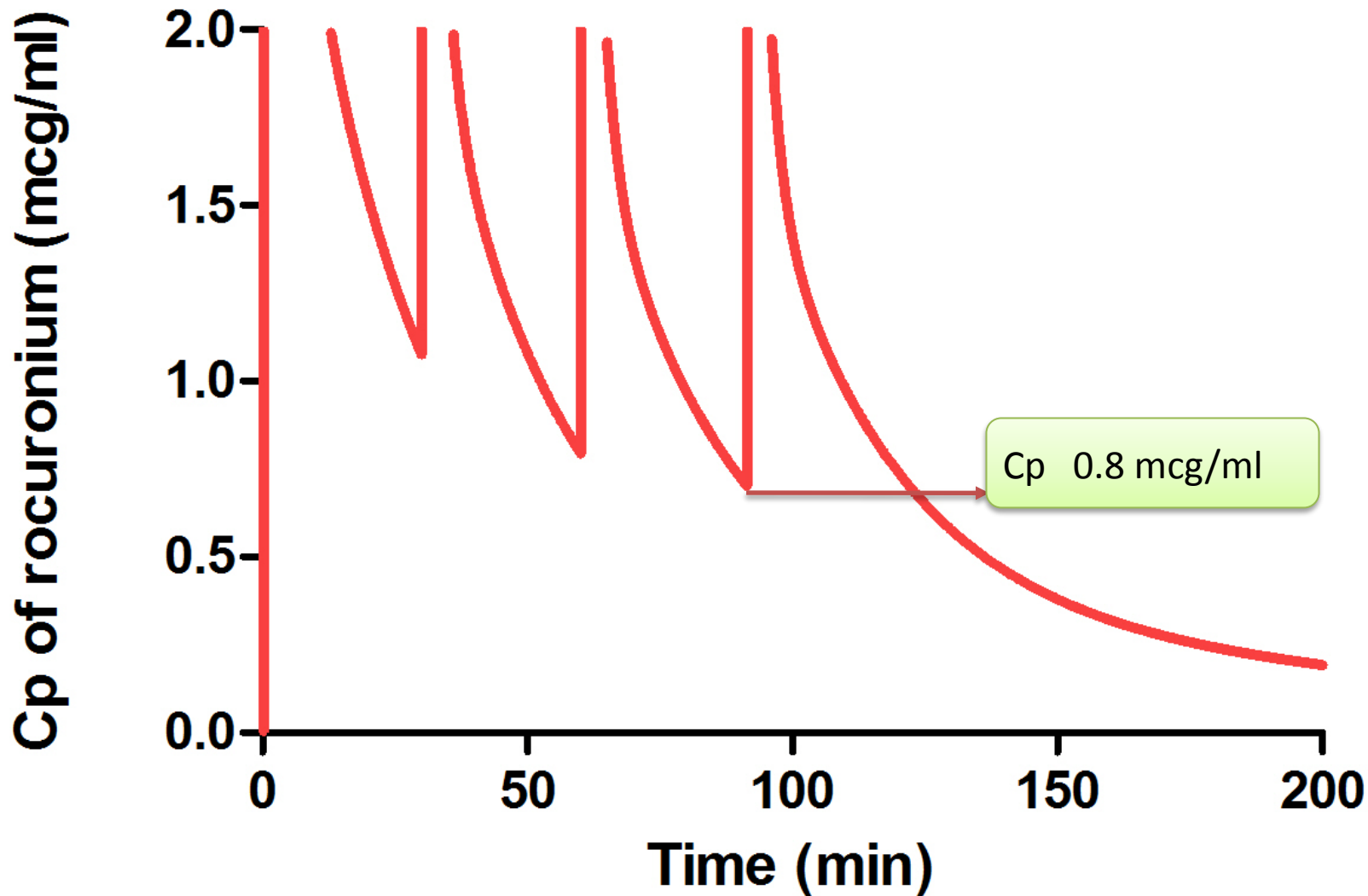


図13. ロクロニウム0.6mg/kgを挿管用量に使用して、30分後に初回追加投与を行い、その後の追加投与間隔も30分とした予測血中濃度シミュレーション。追加投与量は0.2mg/kgを投与した。追加投与量を増加しても投与間隔が大きくなると血中濃度は目標値より低値をとる。

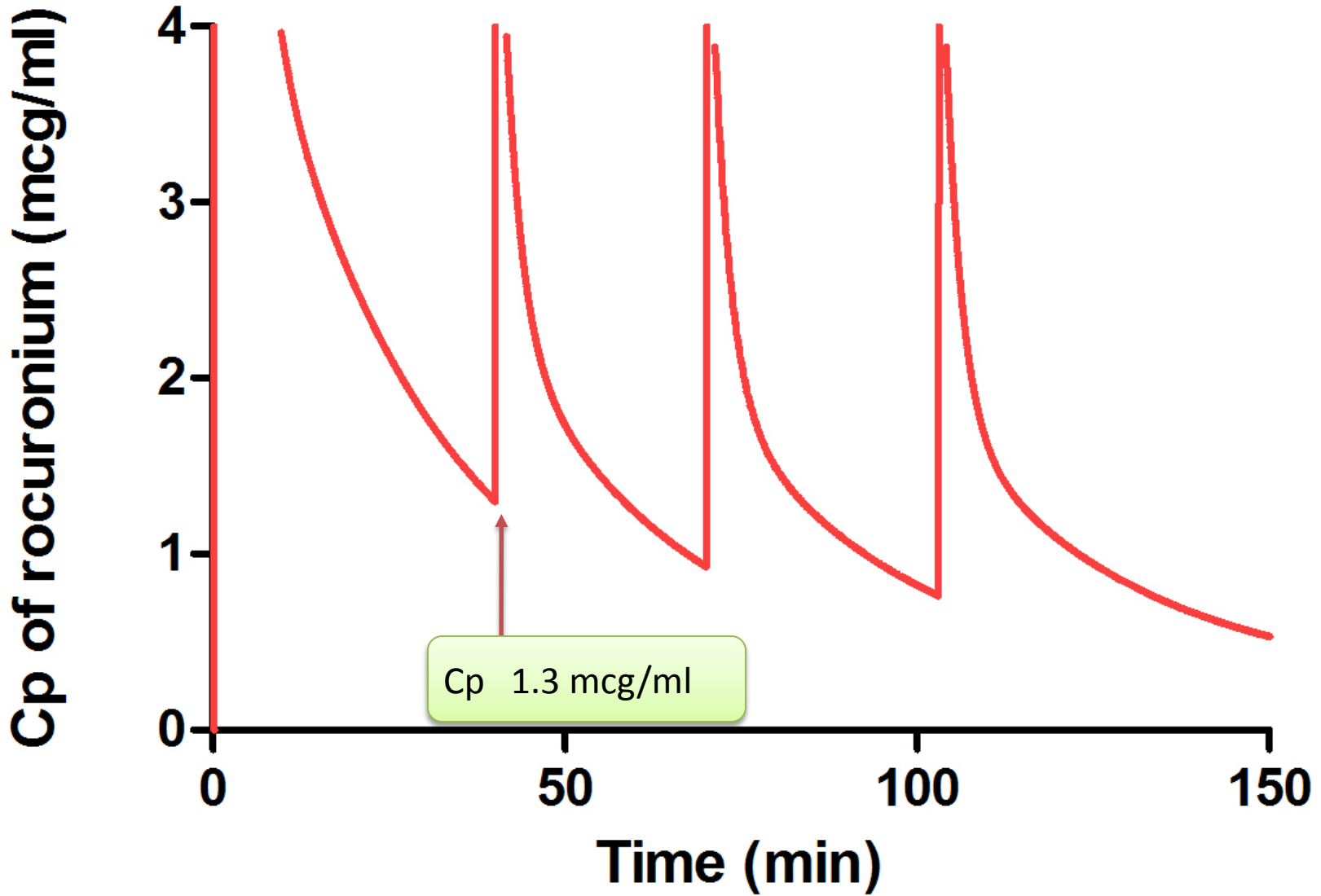


図14 50kgの成人に対してロクロニウム50mgを挿管用量に使用し、40分後に初回追加投与した後、その後の追加投与間隔を30分とした予測血中濃度シミュレーション。追加投与量は10mgを投与した。初回追加投与時の血中濃度は高めだが、その後は徐々に低値となり効果遷延の危険性は少ない。

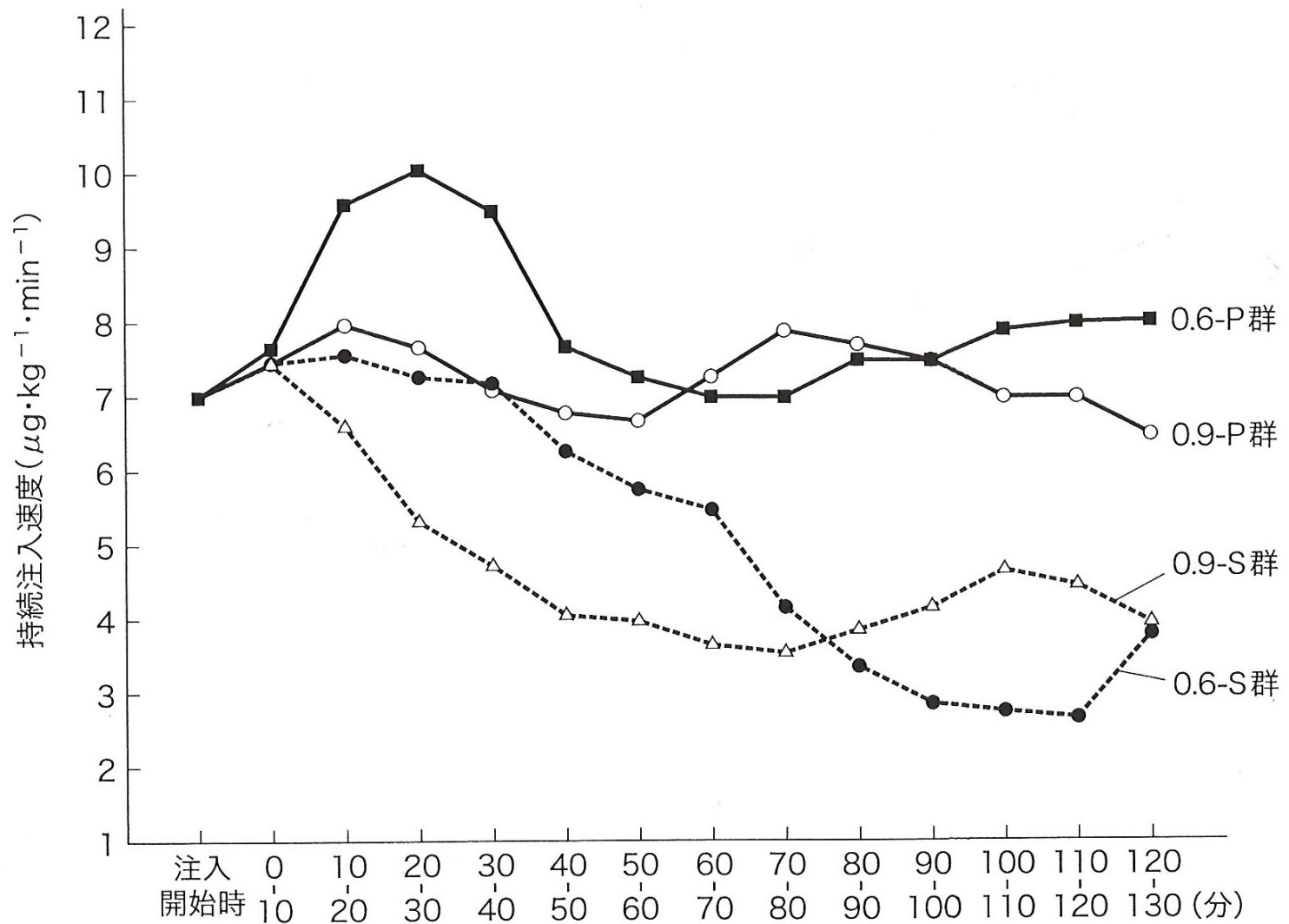


図15. 0.6群は挿管用量に0.6mg/kgのロクロニウムを使用。0.9群では0.9mg/kg使用。維持は単収縮高が3~10%になるように持続投与した結果持続注入速度の経時的变化を示す。S:セボフルラン P:プロポフォル 文献9より。

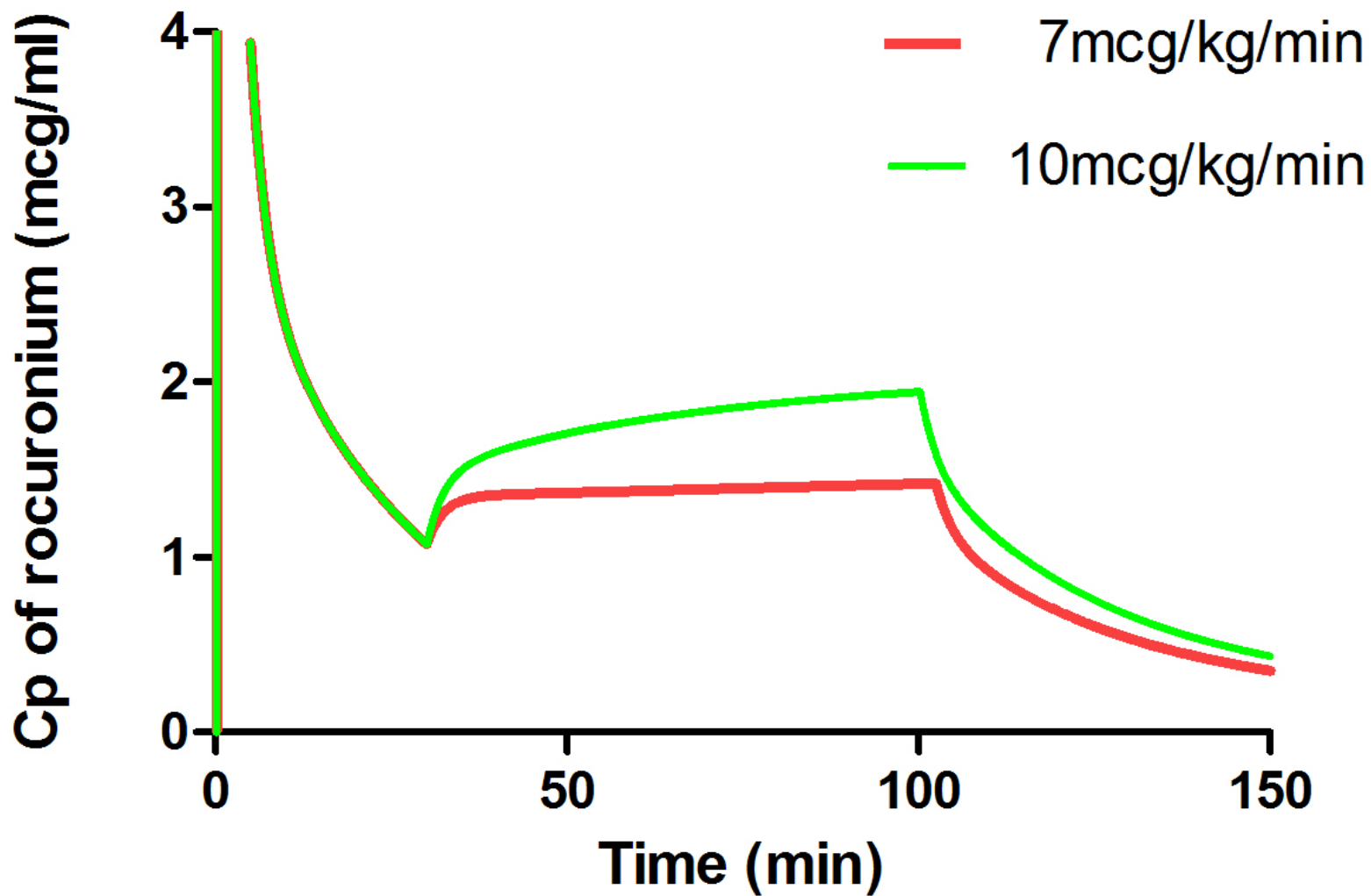


図16. 挿管用量に0.6mg/kg投与した後30分後から7mcg/kg/min (赤) 及び10mcg/kg/min (緑) 持続投与10mcg/kg/min投与したモデルでは時間経過とともに血中濃度は上昇していく。

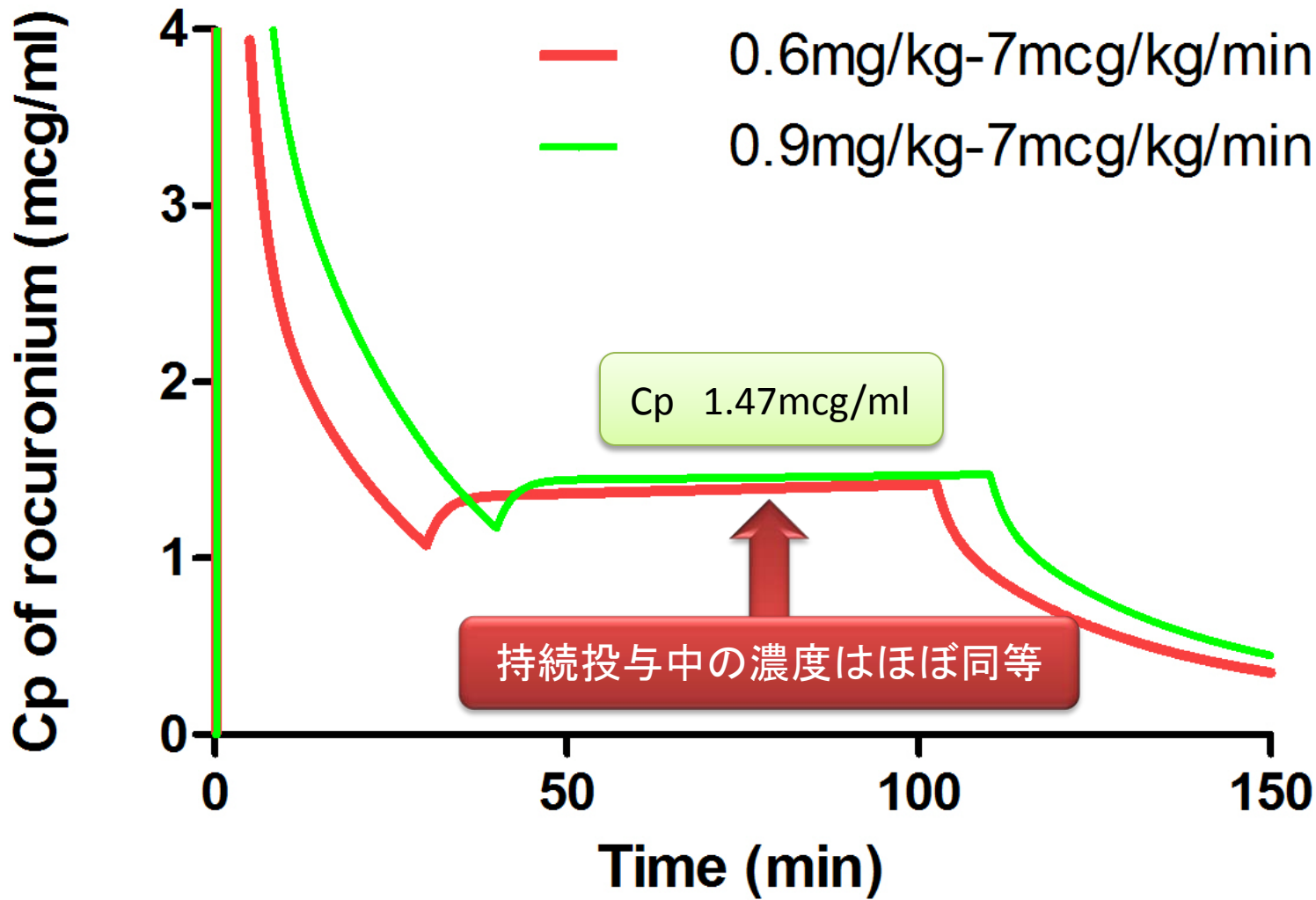


図17. 挿管用量に0.6mg/kg投与した後30分後から7mcg/kg/min持続投与（赤）及び挿管用量に0.9mg/kg投与した後40分後から7mcg/kg/min持続投与（緑）持続投与中の血中濃度はほぼ同等の濃度になる

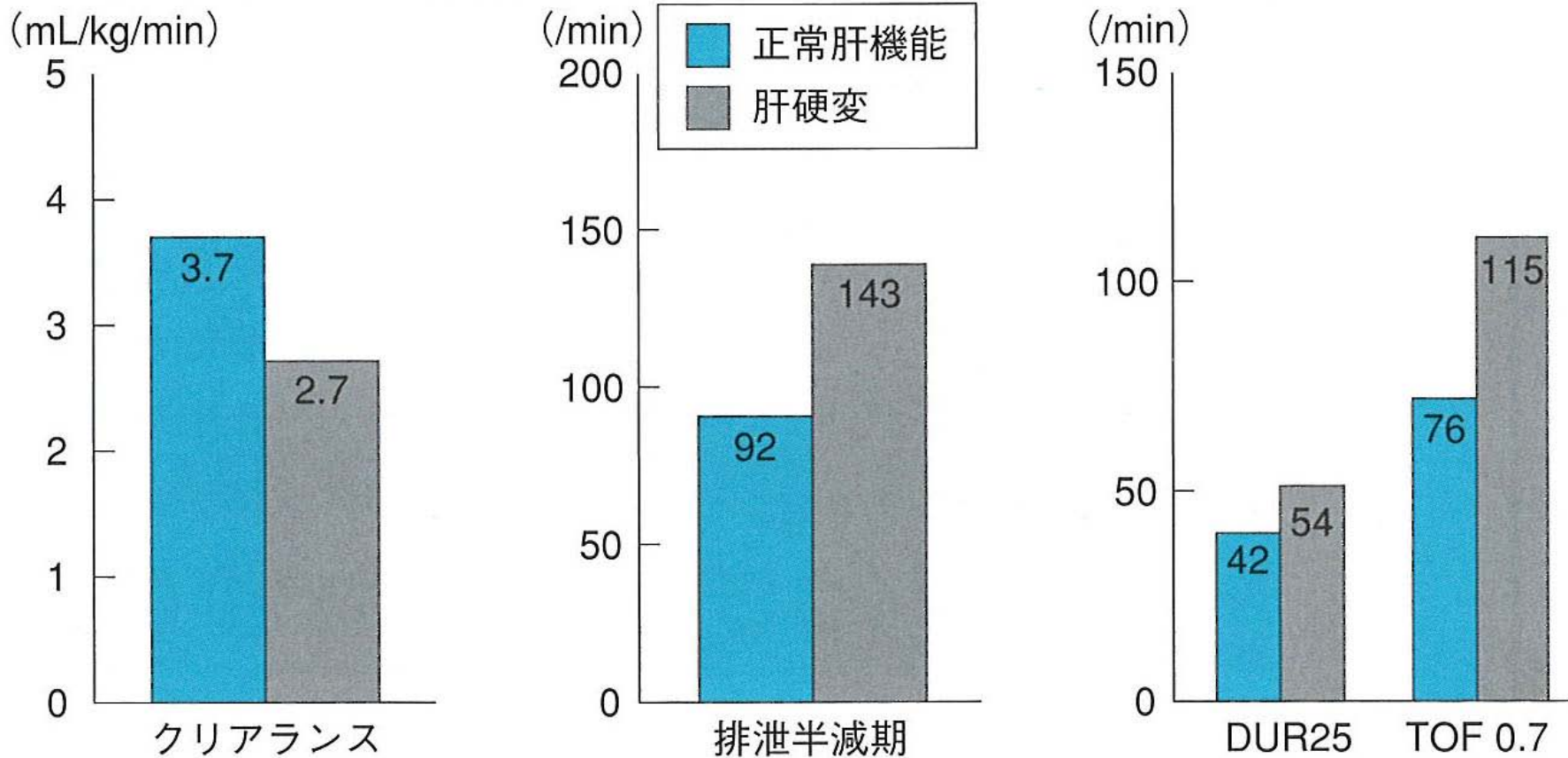


図18. ロクロニウムにおける正常肝機能と肝硬変患者のクリアランス・排泄半減期・作用持続時間およびTOF0.7までの自然回復時間。



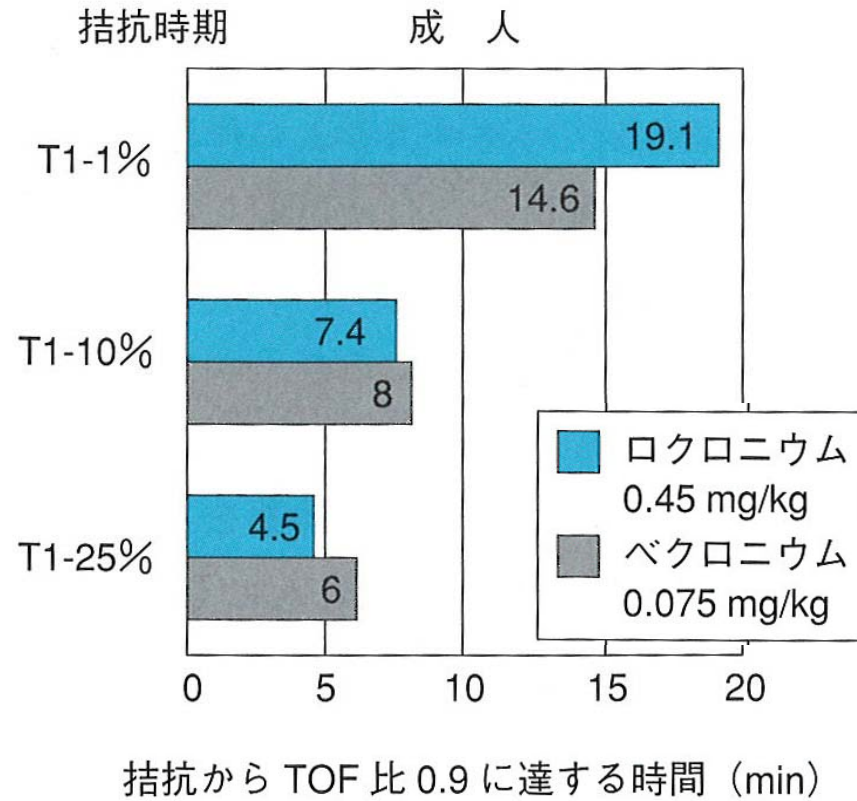


図 19. ネオスチグミンによるロクロニウムの拮抗。単収縮が出現すればおよそ 19 分で拮抗可能である

# ロクロニウムの各種Pk/Pdパラメータ

	Szenohradzkay	Alvarez-Gomez	Wierda	Cooper
$V_c$ (mlkg <sup>-1</sup> )	77	57	45	38.5
$k_{12}$ (min <sup>-1</sup> )	0.1142	0.2807	0.21	0.259
$k_{21}$ (min <sup>-1</sup> )	0.1758	0.2149	0.13	0.163
$k_{13}$ (min <sup>-1</sup> )	0.0196	0.0322	0.028	0.06
$k_{31}$ (min <sup>-1</sup> )	0.0189	0.0166	0.01	0.012
$k_{10}$ (min <sup>-1</sup> )	0.0375	0.0952	0.1	0.119