

# AMCoR

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

日本臨床麻酔学会誌 (2010.09) 30巻5号:751～758.

TIVA新時代到来!筋弛緩薬をどう使うか?  
筋弛緩薬をしっかり管理・投与する  
～コントロールされた筋弛緩の必要性～

笹川智貴、岩崎 寛

<表題>

筋弛緩薬をしっかりと管理・投与する～コントロールされた筋弛緩の必要性～

<所属機関名>

旭川医科大学 麻酔蘇生学講座

<著者名>

笹川 智貴 岩崎 寛

<著者連絡先>

笹川 智貴

078-8510

北海道旭川市緑が丘東4条2丁目1-23

旭川医科大学 麻酔蘇生学講座

0166-68-2583

[sasakawa@asahikawa-med.ac.jp](mailto:sasakawa@asahikawa-med.ac.jp)

<論文原稿枚数>

11枚

<図表>

8点

### <要旨>

レミフェンタニルが一般的に使用され、術中の筋弛緩薬使用量を減じる麻酔科医が増えている。高濃度のオピオイドを使用すれば強力な呼吸抑制と鎮痛作用により咳嗽反射や体動は発生しにくい。筋弛緩薬を使用せずに挿管、術中維持を行うことは理論的には可能であるが安全性の観点から考えると必ずしも推奨されない。筋弛緩薬なしに挿管を行った症例では挿管がより困難となり術後の合併症が多いことが報告されている<sup>1)</sup>。レミフェンタニルは代謝が迅速なため、投与ミスから術中覚醒・体動を容易に来しやすいことから安易に不動化をそのみに依存するのは危険である。

### <キーワード>

筋弛緩薬、ロクロニウム、薬物動態シミュレーション

### <レミフェンタニルの台頭>

レミフェンタニルの登場により術中の筋弛緩薬使用を控える麻酔科医が増加しているようである。図1に当院における研修医が眼科手術の全身麻酔を施行した麻酔記録を提示する。終始循環動態は安定しているが、筋弛緩薬は挿管時と術中維持に一度使用したのみである。

眼科や脳外科のように不動化が重要な意義を持つ手術であってもレミフェンタニルの使用により不動化を達成することは理論上可能であろう。

比較的多量のレミフェンタニルを使用することによって筋弛緩薬の使用量が減少しても、浅麻酔による咳嗽反射や体動はその強力な鎮痛作用と呼吸抑制によって抑制され、大きな問題とはなりにくい。

極端な方法として重症筋無力症の患者に対して筋弛緩薬を使用せずに挿管する方法も報告されている2)。

筋弛緩薬が十分量投与されていれば確実に不動化されるのは明らかである。一方、鎮静や鎮痛のみで安全・確実な不動化を保証できるのかどうかを考証する。

### <レミフェンタニルで不動化を達成できるか>

皮膚切開 (SI) 刺激に対して血行動態の変動を 50%の患者で抑制するレミフェンタニルの効果部位濃度 $EC_{50}SI$ は  $2.1ng \cdot ml^{-1}$ であり、ロジスティック回帰分析により算出された $EC_{95}SI$ は  $3.6ng \cdot ml^{-1}$ であるとAlbertinらは報告している3)。

このような血行動態の変化がないほどの麻酔深度では吸入麻酔における $MAC_{BAR}$ と $MAC$ の関係と同様の関係が成立すると考えると、おそらく術中の体動もほぼ抑制されると考えられる。おおよそ  $4ng/ml$ の効果部位濃度を達成していればほとんどの患者で血行動態変動や体動を抑制することが可能であろう。効果部位濃度の簡便な推定式としてレミフェンタニルの投与量 ( $X \mu g/kg/min$ ) の 25 倍がピークの効果部位濃度になると考えると4)、 $4ng/ml$ の効果部位濃度を達成するには  $0.16 \mu g/kg/min$ で十分な時間投与すればよいこととなる。

筋弛緩薬を使用せずに挿管する方法について Troy らが報告している。Target Controlled Infusion(TCI)を用いて レミフェンタニルを  $6 \cdot 8 \cdot 10 ng/ml$  で投与した場合、 $6ng/ml$  では 15/20、 $8ng/ml$  では 19/20、 $10ng/ml$  では 20/20 が筋弛緩薬を使用せずに挿管可能であった5)。

また国沢らは術中運動誘発電位測定を施行した開頭手術に対しレミフェンタニル TCI を用いて麻酔管理を行った一症例を報告している。レミフェンタニル効果部位濃度  $5ng/ml$  で終始安定した MEP の描出が可能であり、術中の体動や循

環動態の変動は見られなかった6)。

これらよりレミフェンタニルを挿管時には 10ng/ml、術中の維持に 4~5ng/ml となるように維持すれば筋弛緩薬なしに不動化を達成することが理論上は可能であると考えられる。

<筋弛緩薬使用派の根拠>

Mencke らはフェンタニル、プロポフォールで麻酔導入し、気管挿管前に筋弛緩薬を投与する群としない群に分けた場合、後者で有意に挿管の質が低下し声帯損傷と術後の嘔声を起こす頻度が高かったことを報告している。筋弛緩薬を投与しない群では声帯の浮腫や血腫を形成する割合が高く、抜管後の気道閉塞や嘔声を考慮すると筋弛緩薬非使用の危険性を訴えている1)。

論文化はされていないが Feussner らは腹腔鏡の視野が筋弛緩薬を使用することでより低圧の気腹圧で改善することを報告した7)。

視野のよい術野の提供は筋弛緩薬の大きな役割であることを考慮すると、レミフェンタニル主体の麻酔では開腹・腹腔鏡ともに十分な視野を確保できない可能性があるろう。

<レミフェンタニル投与に関連する危険性>

レミフェンタニルの利点の一つに半減期が短時間で覚醒が早いという点が挙げられるが、この利点は逆に筋弛緩薬非使用時のリスクでもありうる。

以下に日々の臨床で散見される実際に経験した危険な状態について示す。

#### ① レミフェンタニルの未溶解 (図2)

このミスは研修医に多く見られる傾向がある。薬剤を準備する段階で溶媒のみを吸引したシリンジにレミフェンタニルのラベルを貼付してすでに薬剤を溶解したと思い込みをしてしまうミスである。レミフェンタニルを投与していると思いついでいるが実際は溶媒のみが投与され、まったくレミフェンタニルの効果が得られない状態である。そのような状況で手術を開始すれば疼痛刺激による体動や循環動態変動をきたすのは明白である。

このような事態を回避するためには薬剤溶解までは決して薬剤ラベルを貼付しない、薬剤投与前に上級医と必ず溶解の有無を確認するという手段が有用であろう。

#### ② 輸液の停止 (図3)

このミスはレミフェンタニルを投与している点滴ラインの輸液がなくなってい

るのに気づかず、キャリアウォーターを失ったレミフェンタニルが体内に到達できずに血中濃度が急激に減少していく現象である。例としてレミフェンタニルを接続している三方活栓からテルモ社エクステンションチューブ X2-100 で接続した輸液ラインでこの現象が起きた状態を考える。0.1mg/ml に調整したレミフェンタニルを 50kg の患者に 0.15mcg/kg/min で投与していたとするとこのときの投与速度は 4.5ml/h となる。X2-100 の容積は 3.9ml であるので、キャリアウォーター停止から薬液が体内に到達するまでの時間は  $3.9\text{ml} \div 4.5\text{ml/h} =$  約 52 分もかかることとなる。これを TIVA TRAINER を使用してレミフェンタニルの効果部位濃度をシミュレーションすると、5ng/ml で定常状態だったレミフェンタニルもおよそ 9 分で 1/5 の濃度となり、咳嗽反射や疼痛刺激に反応するには十分な効果部位濃度となる。このことから輸液の停止が危険なことが理解できる。

### ③ 三活に接続されていない

溶解されたレミフェンタニルがシリンジポンプに接続され、作動も確認できるが、実は三方活栓に接続されておらず床に薬液が散布されている状態をまれに見る。研修医の麻酔状況を確認する際にはシリンジポンプの動作状態を確認するのみならず、輸液回路の接続も丁寧に確認しなければならない。

このようなミスがいつでも起こりうる可能性をもっているにも関わらず、レミフェンタニルに依存した不動化を求めるのは非常に危険であることが理解できよう。「不動化が可能」であることと「安全な不動化を提供する」ことは同義ではない。

レミフェンタニルを併用することによって万が一筋弛緩薬の作用が減弱した際に、咳嗽反射の発生を抑制することは安全性の観点からは推奨できる。

レミフェンタニルに依存した麻酔の危険性を認識し、筋弛緩薬を使用することで相補的により安全な麻酔を提供することが重要である。

### <安全な筋弛緩薬の投与とは>

筋弛緩薬投与が避けられる原因に術後筋弛緩作用の遷延（postoperative residual curarization：PORC）が挙げられる。このような合併症を引き起こさないためには筋弛緩モニタを使用し、四連刺激比（TOFR）0.9 以上の回復が必要とされる<sup>8)</sup>。

もちろん筋弛緩モニタが臨床上適正に使用できればよいが、モニタが常備されてなかったり、装着しても刺激に反応せず偽陰性となったりして思わぬ咳嗽反射に悩むことがある。現在臨床で使用される筋弛緩モニタのほとんどが加速度

式である。加速度式は固定の方法が重要であり、体位に影響を受けやすい9)。筋弛緩モニタを使用して筋弛緩薬投与から回復までの過程を記録したものを図4に示す。一方筋弛緩モニタの固定が不十分であった症例での記録(図4下)を比較してみると安定した記録が得られていないことがわかる。

また筋弛緩モニタは一般的に尺骨神経を刺激して母指内転筋の運動で評価することが一般的である。しかし筋弛緩薬の反応は筋肉の部位で異なることが示されており、特に咳嗽反射に関与する横隔膜や喉頭筋はより早く回復していると考えられる10)。これは母指内転筋のみで筋弛緩状態を評価していると予期せぬ咳嗽反射が起こりうることを示唆している。これらの筋肉の反応に近い挙動をとるのが皺眉筋であり、皺眉筋での筋弛緩モニタの評価を推奨するものもある11)が、術後筋弛緩薬からの完全な回復を評価するのであれば母指内転筋でTOF0.9以上あることが望ましい。

これらのことから筋弛緩モニタのみを過信して臨床に臨むとその値の解釈を誤る可能性があり、筋弛緩モニタ単独の評価では判断を誤ることがある。

#### <筋弛緩薬における薬物動態学の利用>

筋弛緩モニタの評価に絶対の信頼を置けないとなると、ほかにどのような投与の指標があるのだろうか？

他の麻酔薬はBISモニタや循環動態の変動など薬力学的な解釈に加え、商用TCIや薬物動態シミュレータを使用した薬物動態学を意識した投与を臨床上行っている。

筋弛緩薬は歴史的に筋弛緩モニタが比較的確実な薬力学モニタであったために薬物動態をその投与の参考にすることはされてこなかった。

しかし筋弛緩薬も薬物動態パラメータは多くの研究で報告されており、それを用いて薬物動態シミュレーションをおこなうことが可能である。

どの薬物動態パラメータを使用すべきかについてVermienらが検討している12)。実際の効果に近似したのはWierdaのパラメータを使用した場合であった。このパラメータをTIVATRAINER13)やSTANPUMP14)、palmacokintics15)などのシミュレータに入力することで予測血中濃度を算出することができる。

#### <予測血中濃度の目標濃度は>

それではこれらシミュレータで計算された予測血中濃度をどの程度に保つべきであろうか。

予測血中濃度を算出したパラメータが実測濃度から算出されていることを考慮すると、過去の文献を参考にして目標とする効果が得られた時の実測濃度を指

標にすればよい。

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(16)。この研究では単収縮高が3~10%になるようにロクロニウムを持続投与している。おおよそセボフルラン群(2%)では1~1.5mcg/ml、プロポフォール群では1.5~2.5mcg/mlが目標濃度になると考えられる(図5)。この研究からわかるように併用する麻酔薬によって筋弛緩薬の濃度効果関係は変化するので注意が必要である。

#### < Post-tetanic-count を適正に評価する >

これらの濃度を目標濃度として設定した場合、その範囲の狭さから調節が難しいことがある。7mcg/kg/min 程度の速度で持続投与を行った場合は予測血中濃度はほぼ横ばいとなり安定するが、10mcg/kg/min 程度になると時間経過と共に少しずつ血中濃度は増加していく。(図6)

先述の目標濃度は短母指球筋を測定筋として使用した値を指標としている。しかし、実際術中の咳嗽反射や体動に影響を与える筋肉は喉頭筋や横隔膜が主体であり、短母指球筋より回復が早いことが知られている(7)。そこで術中の安定した不動化を提供するには高木らの論文で得られた効果・濃度よりも深い筋弛緩状態で維持することが望ましい。TOFで測定できない程の深い筋弛緩状態はpost-tetanic-count (PTC)で測定する。PTCで刺激に反応した回数と単収縮が再出現するまでの時間との関連が明らかになっている(17)ため、PTCが出現する状態に保つことができれば回復に要する時間を予見しながら安全な筋弛緩状態を維持することができるだろう。図7は予測血中濃度とPTCの関係を示したグラフである。およそ1.5~2.0mcg/mlに維持すればPTCの反応がある状態で維持できることがわかる。

#### < 単回投与時の血中濃度予測 >

予測血中濃度を計算して実際の臨床に応用する場合、その値と実際の効果の間に差異を認め、実際に効果があるまで時間を必要とすることがある。この時間のずれを修正するために効果部位コンパートメントを設定し、効果部位濃度を計算する。

この効果部位濃度は長時間の安定した持続投与下では予測血中濃度と等しくなるため問題ないが、ボラス投与下では血中濃度の減少が急峻で、効果部位濃度との差も大きくなる。

高木らの報告の実測血中濃度は持続投与下のものであり、この実測値は効果部位濃度とも近似している可能性がある。よってこの濃度をボラス投与時の目標濃度にしてしまうと、同時点での効果部位濃度はより高値をとり、目標濃

度で得られる筋弛緩の効果より深い時点で追加投与することにつながる。  
以上より単回投与時の目標濃度としてこのような持続投与の目標濃度をそのまま予測血中濃度に適用するのは正確ではない。

#### <予測血中濃度と筋弛緩モニタとの連動>

そこで、ボーラス投与時に目標とする血中濃度が過去の論文から参照できないのであれば、それぞれの症例で個々に筋弛緩モニタを使用して目標血中濃度を決定できるかどうかを検討した。

ボーラス投与時に筋弛緩モニタを使用し、筋弛緩から回復し目標の効果（T1 25%）まで回復した時点（初回回復時）での TOF と予測血中濃度を記録した。次に追加投与する際に同様の TOF と予測血中濃度の関係が成立すれば、今後筋弛緩モニタが適正な反応をとらなかった場合にも、初回追加投与時の予測血中濃度を参考に追加投与することができるかと仮定した。

図 8 にボーラス投与時における T1height 25%回復時の予測血中濃度を示す。予測血中濃度の絶対値には幅を認めるが、初回投与時と 2 回目投与時の予測血中濃度に有意差を認めず、初回投与時の予測血中濃度を参考に 2 回目投与をしてもよいことがわかった。

このように様々なアプローチで筋弛緩薬の投与量を調整することが安全な不動化と回復につながると考える。

#### <まとめ>

筋弛緩薬を使用せずにレミフェンタニルを使用して不動化を得ることはできるが、投与ミス、投与量不足などを契機として突然の咳嗽反射を誘発するリスクがある。筋弛緩薬投与は安全性の観点からも必須である。術後の筋弛緩残存を防止し、十分な筋弛緩作用を得るために筋弛緩の厳密なコントロールが必要である。その際には予測血中濃度を参考にした投与を行うことで筋弛緩モニタのみに依存せず、よりコントロールされた投与が可能となる。

予測血中濃度の絶対値が参考にならない場合は筋弛緩モニタと連動して相補的に監視することが安全につながる。

<参考文献>

- 1) Mencke T, Echternach M, Kleinschmidt S, Lux P, Barth V, Plinkert PK, et al. Laryngeal morbidity and quality of tracheal intubation. *Anesthesiology* 98 : 1049-56, 2003
- 2) Ju-Mei Ng. Total intravenous anesthesia with propofol and remifentanil for video-assisted thoracoscopic thymectomy in patients with myasthenia gravis. *Anesth Analg* 103 : 256-7, 2006
- 3) Albertin A, Casati A, Federica L, et al: The effect-site concentration of remifentanil blunting cardiovascular responses to tracheal intubation and skin incision during bispectral index-guided propofol anesthesia. *Anesth Analg* 101 : 125-30, 2005
- 4) 国沢卓之. アルチバ投与方法としての TCI. *日臨麻会誌* 27 : 381-7, 2007
- 5) Troy AM, Hutchinson RC, Easy WR and Kenny GN. Tracheal intubating conditions using propofol and remifentanil target-controlled infusions. *Anaesthesia* 57 : 1204-07, 2002
- 6) Kunisawa T, Ito T, Iwasaki H, et al. Anesthetic management of a case of craniotomy using TCI of remifentanil with intraoperative monitoring of motor evoked potential. *Masui* 57 : 467-70, 2008
- 7) Feussner. et. al : neuromuscular meeting 2009 : Munich : 2009
- 8) Eriksson LI, Lennmarken C, Wyon N, Johnson A. Attenuated ventilatory response to hypoxaemia at vecuronium-induced partial neuromuscular block. *Acta Anaesthesiol Scand* 36 : 710-5, 1992
- 9) Claudius C, Viby-Mogensen J. Acceleromyography for use in scientific and clinical practice: a systematic review of the evidence. *Anesthesiology* 108 : 1117-40, 2008
- 10) Meistelman C, Plaud B, Donati F. Rocuronium (ORG 9426) neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis in humans. *Can J Anaesth* 39 : 665-9, 1992
- 11) Hemmerling TM, Donati F. Neuromuscular blockade at the larynx, the diaphragm and the corrugator supercilii muscle: a review. *Can J Anaesth* 50 : 779-94, 2003
- 12) K. M. Vermeyen: Target controlled infusion of rocuronium: analysis of effect data to select a pharmacokinetic model. *Br J Anaesth* 90 : 183-188, 2003

1 3) TIVATRAINER:

[http://www.eurosiva.org/TivaTrainer/tivatrainner\\_main.htm](http://www.eurosiva.org/TivaTrainer/tivatrainner_main.htm)

1 4) STANPUMP : <http://anesthesia.stanford.edu/pkpd>

1 5) 内田 整 : <http://homepage1.nifty.com/o-uchida/palmacokinetics/>

1 6) 高木俊一, 尾崎真, 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

1 7) El-Orbany MI, Joseph NJ, Salem MR. The relationship of posttetanic count and train-of-four responses during recovery from intense cisatracurium-induced neuromuscular blockade. Anesth Analg 97 : 80-4, 2003

< 英文抄録 >

**The necessity of getting level of neuromuscular block under control.**

The anesthesiologists increase who use remifentanil for preventing coughing and body movement intraoperative period instead of neuromuscular blocking agent (NMBA). From the aspect of the safety, non-use of NMBA has more risk because remifentanil has very short half-life. Meanwhile, over administration of NMBA leads to postoperative residual curarization. Pharmacokinetic simulation and proper use of neuromuscular monitor make anesthesia more safely.

**Tomoki Sasakawa M.D., Hiroshi Iwasaki M.D. Ph.D.**  
**Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine**  
**Asahikawa Medical College**

**Key word**

**Neuromuscular blocking agent**

**Rocuronium**

**Pharmacokinetic simulation**

# 図1 レミフェンタニル主体の麻酔の一例



レミフェンタニルの持続投与  
とロクロニウムの少量投与

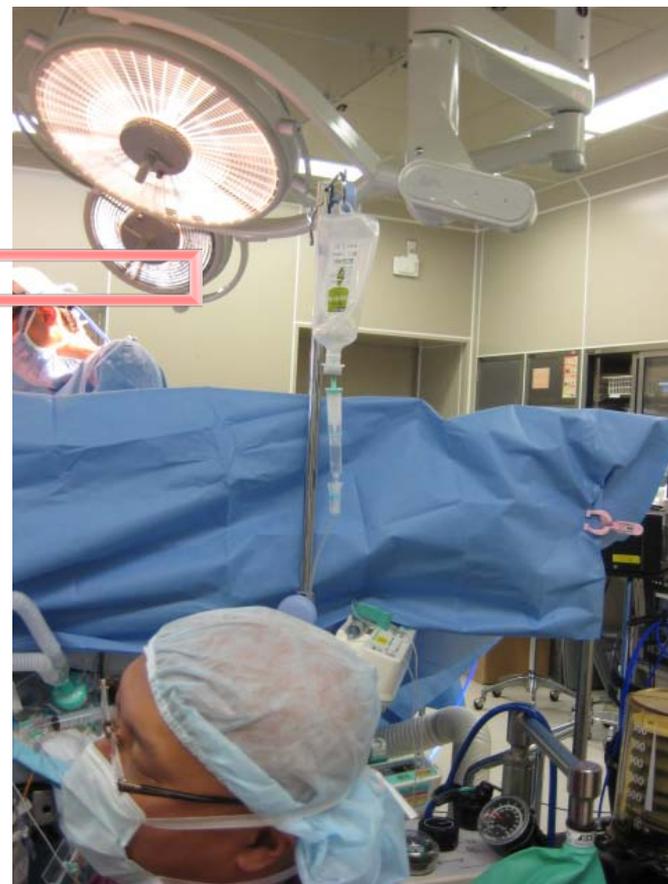
## 図 2 薬剤の未溶解



ラベルが貼られて溶解されているように見えるが、薬剤の蓋は開封されておらず、溶解されていない。

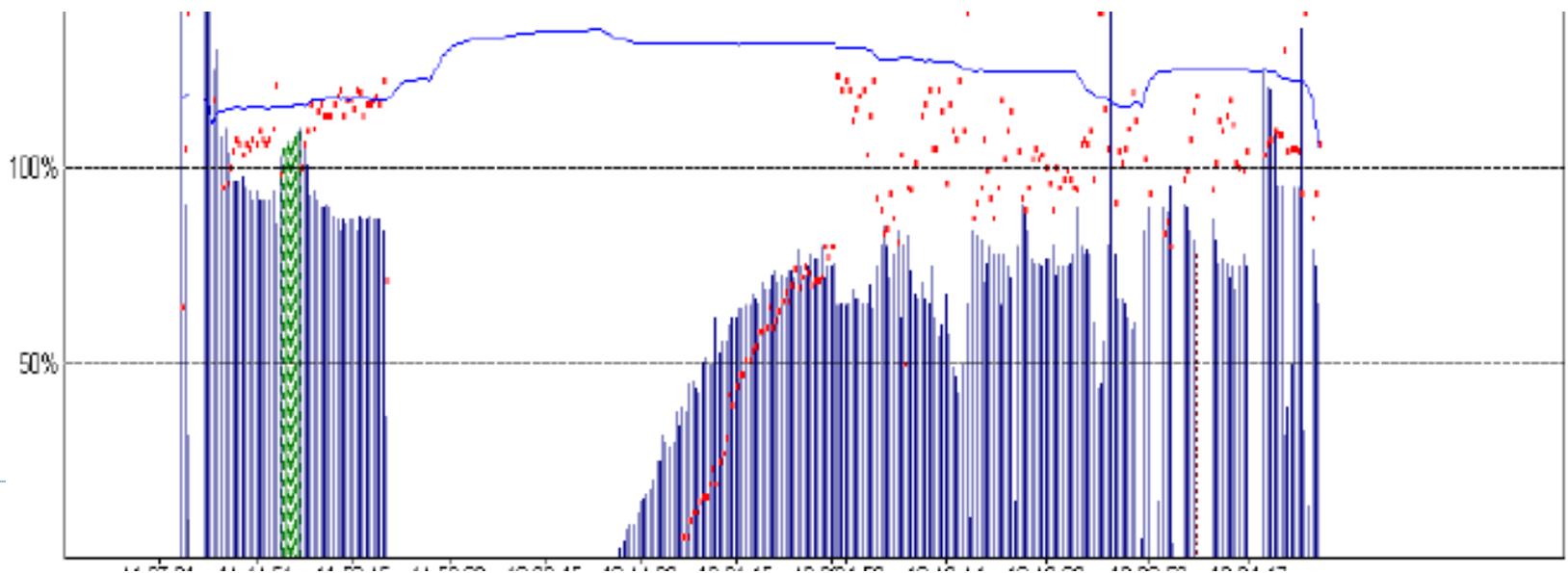
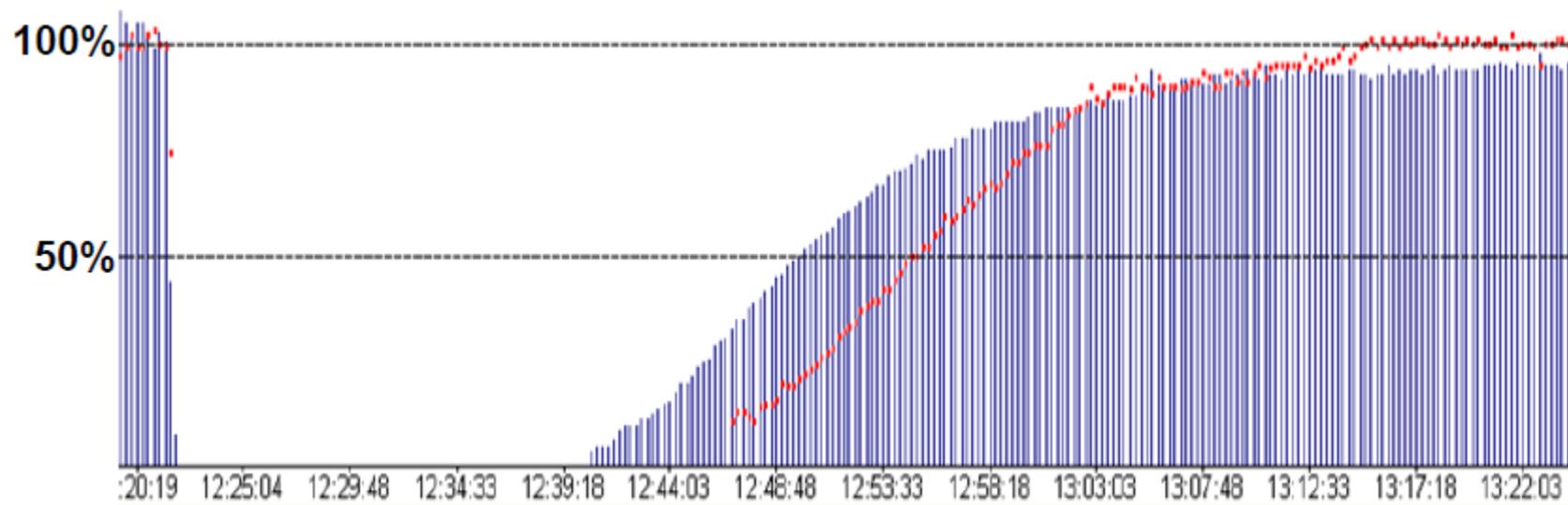


## 図 3 輸液の停止

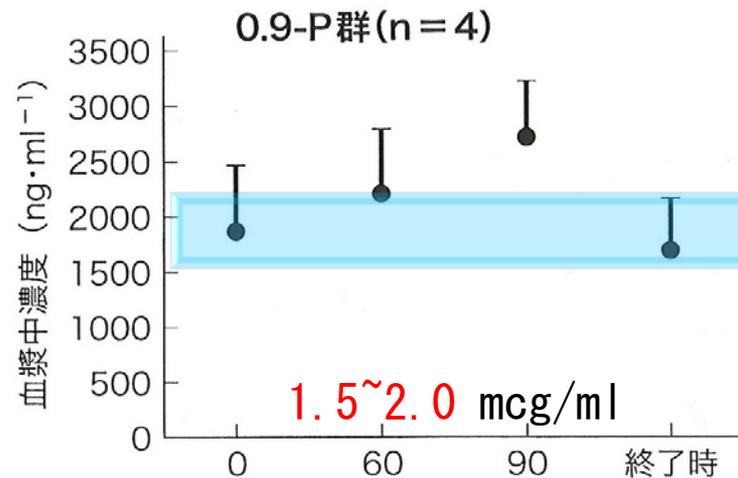
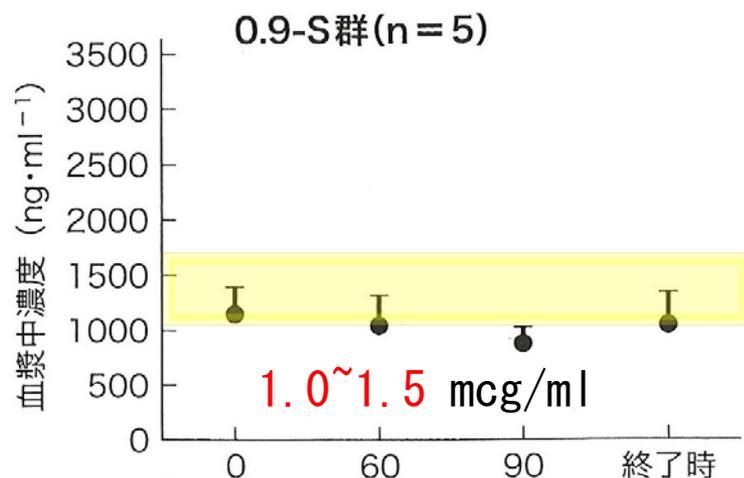
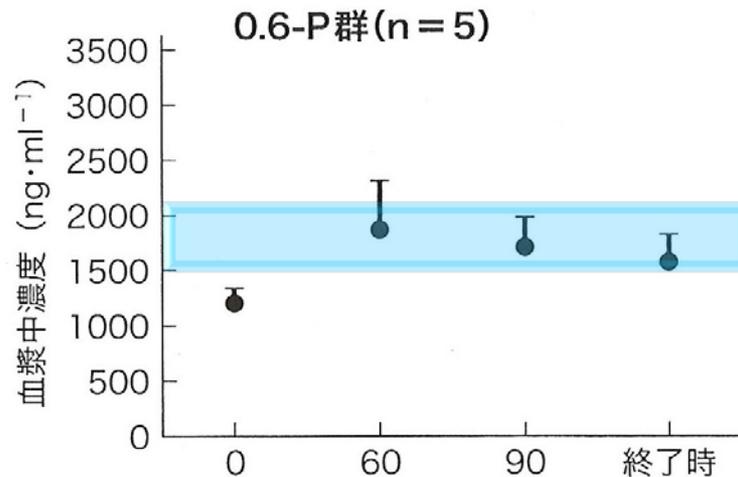
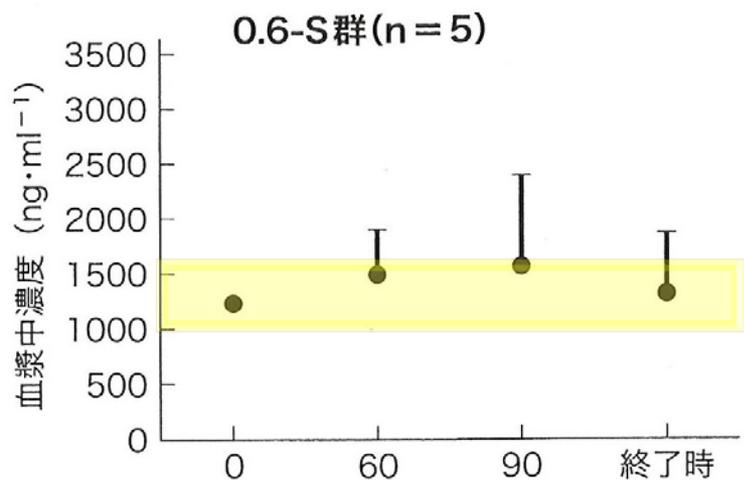


輸液回路が空になっていることに気づかず、レミフェンタニルが体内に到達できない

図4 筋弛緩からの理想的な回復（上）  
筋弛緩モニタの不十分な装着によるアーチファクト（下）



# 図5 各麻酔法におけるロクロニウムの目標濃度



▶ 単収縮高 3 ~ 10%の維持濃度

S : セボフルラン P : プロポフォール

図6 ロクロナウム持続投与による予測血中濃度の推移

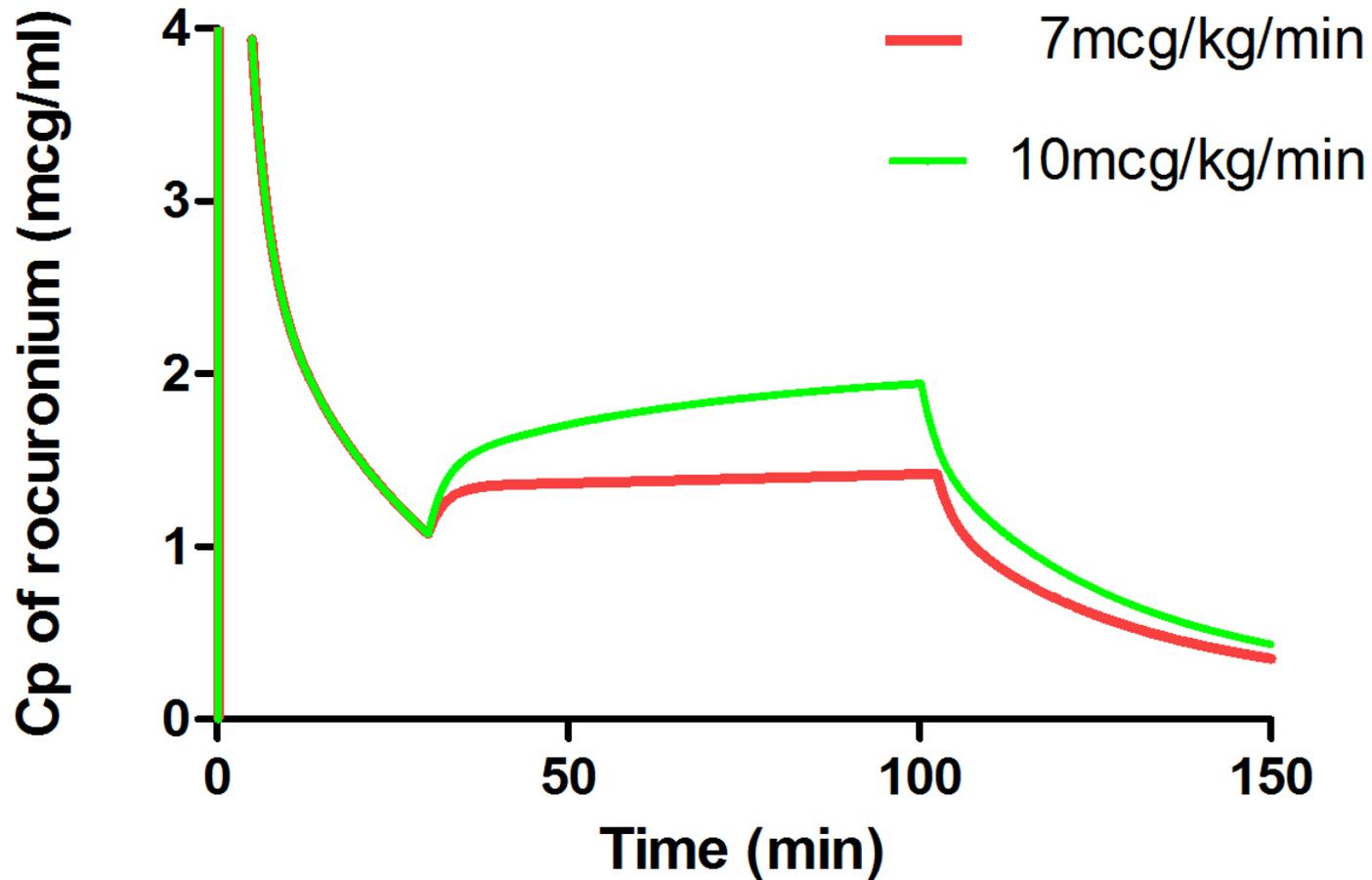
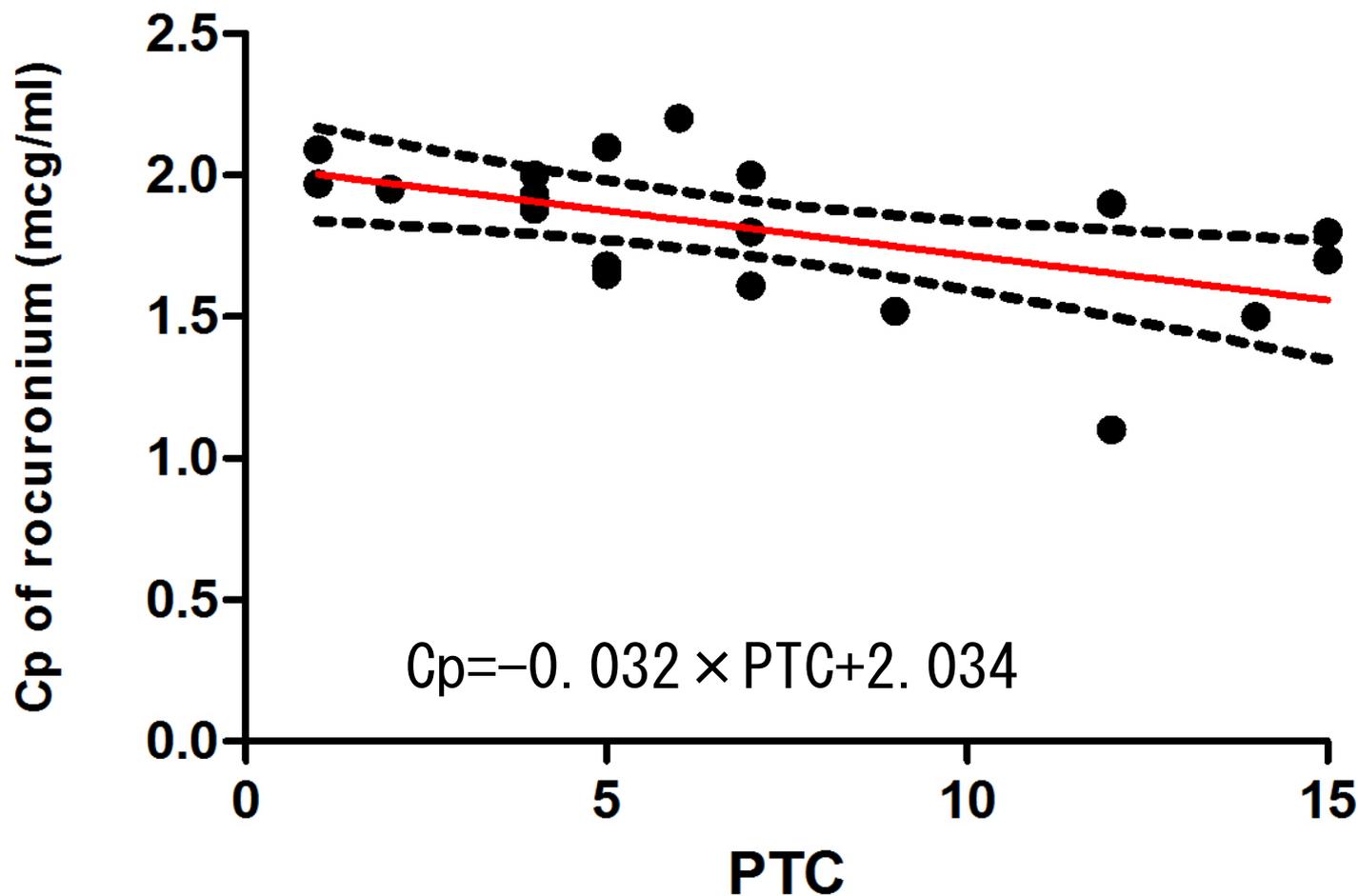


図7 PTCとロクロニウム予測血中濃度の関係



PTC を 1~15の間に保つには Cp 1.55~2.00 mcg/mlの間に保つことが目標となる

図 8 T1 height 25%時における予測血中濃度の推移

