

AMCoR

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

日本臨床麻酔学会誌 (2009.01) 29巻1号:2~14.

神経筋接合部を意識した筋弛緩投与方法とモニタリング
効果部位濃度を意識した筋弛緩薬投与

笹川智貴、岩崎 寛

日本臨床麻酔学会第 27 回大会 シンポジウム 1
～神経筋接合部を意識した筋弛緩投与方法とモニタリング

効果部位濃度を意識した筋弛緩薬投与

旭川医科大学麻酔蘇生学講座 笹川 智貴 岩崎 寛

抄録

近年、調節性の良い静脈麻酔薬の登場と目標制御注入法 (Target Control Infusion : TCI) の使用により、周術期の適切な麻酔深度と覚醒の調節を行うことが可能になった。目標とする効果部位濃度まで素早く上昇させ、その濃度を維持する投与方法は静脈投与する薬剤において理想的な投与方法といえる。プロポフォールやフェンタニル・レミフェンタニルがその効果部位濃度を意識して投与されるようになり、コントロールが容易になった中、筋弛緩薬に対して同様の意識を持って投与する者は少ない。ベクロニウムはプロポフォールやフェンタニルと比較しても決してクリアランスの高い薬物ではない。過量投与や患者特性によりその効果は予想外に延長する可能性がある。ベクロニウムの $PkPd$ パラメーターは 1987 年に Rupp らが発表して以来 1)、各種薬物動態シミュレーションに使用されており、理論上の TCI は十分可能である。ベクロニウムを用いて TCI 投与を行う場合、その障害になるのはその代謝産物 3-desacetylvecronium の存在である。3-desacetylvecronium はベクロニウムの 80% の力価を持ち、その薬物動態も考慮しなければ一定の筋弛緩効果を得ることは難しい 2)。この代謝物を無視した TCI は実際の濃度と大きな差異を生じ、覚醒遅延を引き起こす原因になりうる。ロクロニウムはこのような薬理活性を持つ代謝物を産生せず、より TCI に適した薬物であるといえる。

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

1. 日常臨床における問題点

麻酔維持中において筋弛緩薬を投与する際、筋弛緩薬の投与の明確な指標の設定が必ずしも明確ではない。

プロポフォールでは過量投与により循環抑制や覚醒遅延を引き起こし、過少投与では術中覚醒のリスクがある。フェンタニルにおいても過量投与は徐脈や呼吸抑制の遷延を招く。過少投与では鎮痛不十分となり、交感神経刺激反応を引き起こす。

また、発売から約 2 年が経過したレミフェンタニルにおいてはその素早い作用消失により、呼吸抑制が遷延するリスクは少ないが、投与が過量になると循環抑制作用が強く、特に徐脈に悩まされることが多い。

このような薬剤の調節には薬物動態学・薬力学的 (Pk/Pd) アプローチを基本にした調節を

行うことで十分且つ安定した作用を得ることが出来る。

プロポフォールはDiprifusor®を使用してTCIを行うことができる。BISモニタを使用すればその効果を推測することができる。レミフェンタニルはその薬物動態学的特徴により、単純な持続投与でも血中濃度が一定に安定しやすい³⁾。臨床においては患者の交感神経反応を効果判定の指標として薬物動態・薬力学的調節を行っているのが現状である。フェンタニルはレミフェンタニルと同様に患者の交感神経反応を指標とした薬力学的コントロールを行うことが多いが、蓄積性の高い薬物であるため、単純に投与を繰り返していると思わぬ効果遷延に悩むことがある。このような経験から近年は簡易シミュレータを用いた薬物動態学的シミュレーションを行い、過量投与を防止するような試みが行われている⁴⁾。

一方、筋弛緩薬においては多くの施設において筋弛緩モニタを使用した薬力学的調節が行われている。

筋弛緩薬を術中に投与する大きな理由には術中の完全な不動化を得る目的がある。

相反する目標として手術が終了したらすぐに抜管にむけて完全な筋力の回復が求められる。この一見矛盾した問題を両立できるよう他の薬剤と同様に、Pk/Pd アプローチが必要となるのである。

2. 筋弛緩薬の血中濃度モデル化の留意点

筋弛緩薬の薬物動態も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に3コンパートメントモデルに従う。

血中に投薬された筋弛緩薬の濃度は一度急速に上昇するが、まず体全体に広く分布するため、急速にその濃度を低下させる（分布相（rapid））。その後その傾きが変曲し（分布相（slow））最終的には緩徐にその濃度を低下させていく（排泄相）この血中濃度の変化を数学的モデルで表したのが3コンパートメントモデルである。（図1）

この数式を簡便に図示したものが図2である。

薬剤は血液を表す第一コンパートメントに入り、その濃度を上昇させる。その後、第一コンパートメントから血流を多くうける第二コンパートメント、血流量の少ない第三コンパートメントにそれぞれ移行した結果、血中濃度は低下する。また同時に第一コンパートメントから薬剤は体外に排泄される。

実際に薬剤を投与し、ある血中濃度に安定してからも実際の効果が発現するまでには時相のずれが生じる。この時間差を表現するために仮想的に効果部位というコンパートメントを想定し、そこに薬剤が出入りする時間の差を表現している。

3. 分布容積とクリアランス

もう一つ薬物動態学的特徴を表現するのに使用されるのが分布容積とクリアランスである。薬剤を血中に投与すると急速に体内に分布する。その分布する空間は薬剤の特性（脂溶性

か水溶性か、蛋白結合性か否かなど)によって大きく異なる。分布容積を知ることで薬剤の特性をある程度推察することが可能である。

分布容積は次の式で表される

$$\text{分布容積} = \text{総投与量} \div \text{血中濃度}$$

もう一つの指標がクリアランスである。

クリアランスとは、ある薬物を完全に除去することの出来る臓器があると仮定しそこを通過する単位時間あたりの血流量のことである。

クリアランスの大きな薬剤ほど体内から除去される時間が早くなるため、クリアランスの大小を認識して投薬しないと薬剤の消失する感覚がつかめない。

図3は各種薬剤を分布容積とクリアランスによって分類した表である。

ベクロニウムがロクロニウムとほぼ同じ座標に位置することは、薬物動態学的類似性を強く示唆するものである。プロポフォールやフェンタニルは脂溶性なので分布容積がより大きい、クリアランスも高いため体内から消失するのも早い。逆に筋弛緩薬のクリアランスは小さいが、分布容積もこれらの薬剤より小さいために消失する時間はやはり早い薬剤になることが理解できる。

4. ベクロニウムの薬物動態研究とシミュレーション

ベクロニウムの薬物動態についての研究の歴史は古くからあり、Cronnellyらは25-50mcg/kgのベクロニウムを投与し、その血中濃度の推移と筋弛緩の関係を示した。(図4) その結果パンクロニウムと比較してベクロニウムはクリアランスが高く、排泄半減期が短い薬剤であることを示している5)。

Ruppらは患者を若年者群と(年齢平均36±4)高齢者群(年齢平均77±5)に分類し、ベクロニウムの各薬物動態パラメータの算出比較を行っている。高齢者では分布容積とクリアランスが若年者と比較して約30%低下していた。しかしその他のパラメータに有意な差は認められなかった1)。

これらのような過去の報告を参考にした薬物動態パラメータを利用して予測血中濃度や予測効果部位濃度計算をすることができる。

現在簡便に使用することができる薬物動態シミュレータにはhand held deviceの一つであるPalm®を使用して薬物動態計算ができるPalmacokinetics®というソフトがある6)。(図5) このソフトはデフォルトでプロポフォールとフェンタニル、ミダゾラムのパラメータのみ入力されている。このパラメータに自分の使用したい薬剤のパラメータを入力することで簡便に薬物動態予測をすることが可能となる。

このパラメータ入力には各コンパートメント間の薬剤の移行を表す速度定数 k を使用する。しかし先に挙げた Rupp らのパラメータは分布容積とクリアランス、及び半減期で表記されたものである。これらのパラメータを速度定数 k に変換する。(図 6)

算出された k と第一コンパートメント容積 V_1 を **Parmacokinetics®** に入力するとベクロニウムの血中濃度の計算を行うことが可能となり、体重と投与量を入力すれば、血中濃度と効果部位濃度の時間的推移が画面上に描出される。

① 目標となる効果は？

これで患者の血液を採取して実際に血中濃度を測定しなくとも大体の予測ができるようになった。

そこで次に目標となる筋弛緩の程度を考える。

図 7 に筋弛緩の臨床症状と T1/control ratio、TOF count の関係について挙げる 7)。

特に開腹手術や静脈麻酔を使用した手術ではより深い筋弛緩状態が求められる。これらの手術を含め、手術中に求められる筋弛緩の程度は TOF count 1～2 が目標となる。

これは単収縮高で考えると 10~20%となる。

② 目標となる濃度は？

さて、この目標となる効果を実現するためにはどのくらいの血中濃度・効果部位濃度が必要となるだろうか。

単収縮高 10~20%を達成するという先ほどの Cronnelly らのグラフ(図 8)で考えてみる。

この血中濃度と筋弛緩の関係を表すグラフから、80~90%の筋弛緩を得るための血中濃度をそれぞれ追うとその濃度は約 0.2mcg/ml となる。

この濃度がベクロニウムにおける単収縮高 10~20%を達成する濃度となる。

③ 実際のシミュレーション

これで薬物動態パラメータと目標濃度を決定することができた。

そこで臨床で実際によくみかける投与方法をシミュレーションで考えてみる。

a)よくある投与方法 (bolus 編) シミュレーション

30 才男性、体重 60kg 身長 170cm

麻酔導入後ベクロニウムを 0.1mg/kg 単回投与を行い、その後 30 分おきにベクロニウム 2mg 投与を継続した。抜管予定時間の一時間前に最終投与を行い、最終的に麻酔時間 4 時間 10 分で抜管された症例である。

この患者におけるベクロニウムの予測血中濃度・効果部位濃度の推移を図 9 にしめす。

このシミュレーションでは効果部位濃度（Ce）は間欠的に上昇・低下を繰り返すが、その間欠的投与時における最低値は 0.123mcg/ml であった。この値は先に述べた目標血中濃度よりも低く、このタイミングで強い疼痛刺激が加わるなどすれば咳嗽反射を引き起こす可能性もある。抜管時の Ce は 0.037mcg/ml で単収縮高はほぼ 100%まで回復している。

b)よくある投与方法（持続投与編）シミュレーション

30 才男性、体重 60kg 身長 170cm

麻酔導入後ベクロニウムを 0.1mg/kg 単回投与を行い、30 分後よりベクロニウム 4mg/h にて持続投与を行った。抜管予定時間の一時間前に投与を中止し、最終的に麻酔時間 4 時間 10 分で抜管された症例である。

この患者におけるベクロニウムの予測血中濃度・効果部位濃度の推移を図 10 に示す。

持続投与を行うことにより予測効果部位濃度は安定した値をとり、その維持値は 0.2mcg/ml となった。これは先に示した目標維持濃度とほぼ同様であり、目標の筋弛緩状態が得られると推察される。また、抜管時の Ce は 0.029mcg/ml となり、単収縮高はほぼ 100%まで回復している。

このように血中濃度や効果部位濃度を予測することにより、体重や投与量、投与間隔、投与速度、抜管までのインターバルなどで刻々と変化する筋弛緩の状態を筋弛緩モニタ無しにもある程度コントロールすることは可能である。

5. ベクロニウムの TCI の可能性

静脈麻酔薬を投与する方法にはいくつか種類がある。単回投与法は血中濃度が急速に上昇するため早急な効果発現を求める際には都合がいい。しかし、血中濃度は安定しないため、維持には向いていない。持続投与法は一回投与法と比較し維持期の血中濃度が安定しやすい特徴をもつが、単回投与法のように血中濃度は急速に上昇しないため、効果発現が遅くなる可能性がある。また、投与速度が一定でも薬剤排泄の速度を上回る投与を行ってしまうと知らず知らずのうちに過量投与をおこなってしまう可能性がある。

そこでそれぞれの薬物動態を基礎に、目標制御注入法（TCI）が行われる。

TCI の特徴は速やかに効果を得られる血中濃度まで上昇させ、その後の維持も過量・過少投与になることなく、安定した濃度を維持できるということである。

先述の通り、日本国内で TCI が商用化されているのは Diprifusor® だけであるが、理論上は筋弛緩薬も TCI を行うことは可能である 8)。

図 11 は当院において臨床研究に用いられている筋弛緩薬の TCI モデルである。

外部コントロール可能なシリンジポンプ(Grassby3500)を使用し、そのポンプをコントロールするソフトとして STANPUMP 9) を使用している。STANPUMP とはスタンフォード大学のホームページより無料でダウンロードできる薬物動態シミュレーションソフトであ

る。

一例として実際にベクロニウムによる TCI を行った筋弛緩と血中濃度・効果部位濃度の推移を図 1 2 に示す。

まず、挿管時には可能な限り早く、高い効果部位濃度が必要となる。そこで導入時は 0.1mg/kg の単回投与とし、その後の維持を TCI モードに切り替えて行った。目標濃度を 0.2mcg/ml に設定して行ったが筋弛緩から強く回復してきたため、設定濃度を漸増し、0.25mcg/ml の濃度で T1 height が 10~20% の範囲で安定した。しかしそのうち T1 が消失してしまったために目標濃度をさらに漸減して 0.22mcg/ml の濃度にしたところ T1 height はまた 10~20% の範囲で安定した。しかしまた T1 が消失したため更に濃度を漸減し、0.2mcg/ml で最終的に安定した。その後の回復は早く、抜管時にはリバースを使用し、T1 height は 100% まで回復した。

6. ベクロニウム TCI の問題点

このように TCI を使用しても筋弛緩効果の安定は困難であった。

その問題点として以下のような点が挙げられる。

① 代謝物質の存在

ベクロニウムは肝臓で代謝され脱アセチル化される。3 位のアセチル基がヒドロキシ基に置換された代謝産物 (3-desacetyl vecuronium) (図 1 3) はベクロニウムの 80% の筋弛緩作用を有するため、長時間ベクロニウムを投与されると効果が遷延する可能性がある 2)。この代謝物はベクロニウムと比較して分布容積が広く、クリアランスが低いいため排泄に時間のかかる物質であることが知られている。また、腎臓で排泄されるために腎不全患者ではこの代謝物の排泄が遅くなり、さらに効果が遷延する可能性がある 1 0)。

上記の TCI を施行した症例においてもこの代謝物の影響は考慮されていないため、ベクロニウムの効果部位濃度を安定させても代謝物による筋弛緩の効果が反映され、効果が一定にならなかった可能性がある。よってベクロニウム単独のパラメータのみで TCI を施行することは困難であることが示唆された。

② 血中濃度と効果の関係

筋弛緩の効果目標を T1 height 10~20% と設定した場合、それを達成するための血中濃度の範囲は非常に狭い。図 1 4 を見ると、この設定区間の濃度変化はおおよそ 0.01~0.02mcg/ml 程度の幅しか無いことがわかる。「T1 height 10~20% で維持する」という目標設定こそ薬物動態的には非常に小さい的である。ベクロニウムはその分布容積とクリアランスの関係から単回投与における濃度変化が比較的大きいため、この範囲に血中濃度を固定することは容易ではない。

③ 麻酔法

筋弛緩薬は併用する全身麻酔の薬剤による影響を強く受ける。デスフルランやセボフルランは筋弛緩作用が強く、TIVA は筋弛緩作用が小さい(11)。

今回の TCI 症例では TIVA を施行したが、Cronnelly らの研究では TIVA よりもやや筋弛緩作用の強いハロタンを使用しているため、より高い設定濃度が必要となった可能性がある。目標濃度設定の参考とされた研究と同様の麻酔法を施行しなくては同様の効果部位濃度でも効果に違いを生じる可能性がある。

④ Pk/Pd パラメータ

そもそも今回使用した Rupp らのパラメータがわれわれ日本人にそのまま適応できるかどうかは疑問が残る。他の薬剤では人種間でのパラメータの違いが報告されており、日本人にやアジア人におけるパラメータを解析・使用すれば精度は高くなると推察される。

パラメータに影響する因子には他にも肝不全や腎不全、肥満、高齢などがある。

ベクロニウムは肝代謝を受けるため肝不全の患者ではクリアランスが低下する(12)。

腎不全では先に述べた 3-desacetylvecuronium の排泄が遅れるためにクリアランスが低下する(2)。

肥満患者においては肝クリアランスの低下や再分布によって作用時間の延長を認める(13)。

高齢者は体内水分量の減少と体脂肪増加、肝血流・腎血流の低下などの理由から分布容積の減少とクリアランスの低下が起きるために薬物動態が大きく変化する(14)。

Rupp らのパラメータを使用して図 15、図 16 に高齢者と若年者における予測効果部位濃度の相違を示す。単回投与においても持続投与においても予測効果部位濃度は高齢者で高くなるため、若年者と同様の投与を行うと思わぬ効果遷延に悩む可能性があるため注意が必要である。

7. ロクロニウムによる TCI は可能か

ロクロニウムはベクロニウムと同様にステロイド系非脱分極性筋弛緩薬に属し、力価がベクロニウムの 1/6 と小さいために投与量が増え、効果発現が早い薬剤として使用されている(15)。

ロクロニウムはベクロニウムとことなり、代謝を受けないために薬理活性を持つ代謝物が産生されないことからベクロニウムよりも TCI に適した薬剤と考えられる。

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(図 17)が、実測された薬剤の効果とそれぞれのパラメータでの予測効果を比較したときに最も適合したのは Weirde らのパラメータであった(16)。そのパラメータを Rupp らのベクロニウムのパラメータと比較してみるとほとんど差がなく、同様の分布と排泄が期待される。(図 18)

今回はこの Weirde らのパラメータを使用して同様の TCI を行った。(図 19)

初回の目標濃度設定時に上手く濃度を決定することができずに大きく筋弛緩状態から回復してしまった期間はあったものの、その後はほとんど濃度設定を変更することなく一定の効果を維持することが可能であった。

代謝物の影響が少ないことがこのような安定性に関与している可能性はあるが、先述したような他の因子による不具合はベクロニウムと同様にうける可能性があるため一概に容易にコントロールできるとは言い難く、今後の検討を要すると考えられる。

まとめ

以上筋弛緩薬の薬物動態学的コントロールについて言及した。

筋弛緩モニタのみならず、このような薬物動態学的考察を加えることによって術中の完全な不動化と術後の素早い回復という、相反する状況をコントロールすることが容易になると考えられる。

図1 3コンパートメントモデルにおける単回投与時の血中濃度の推移

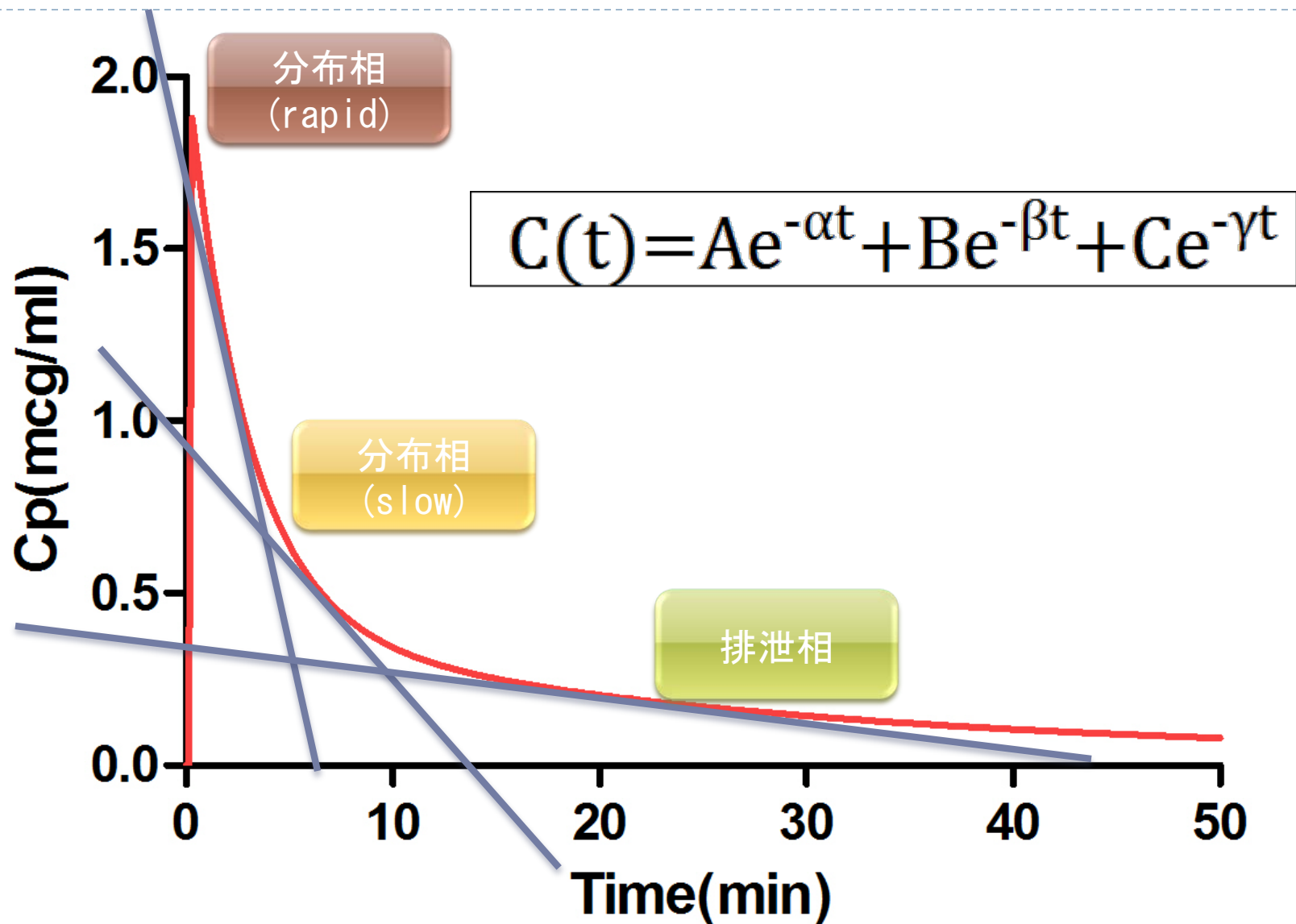


図2 3コンパートメントモデルと速度定数

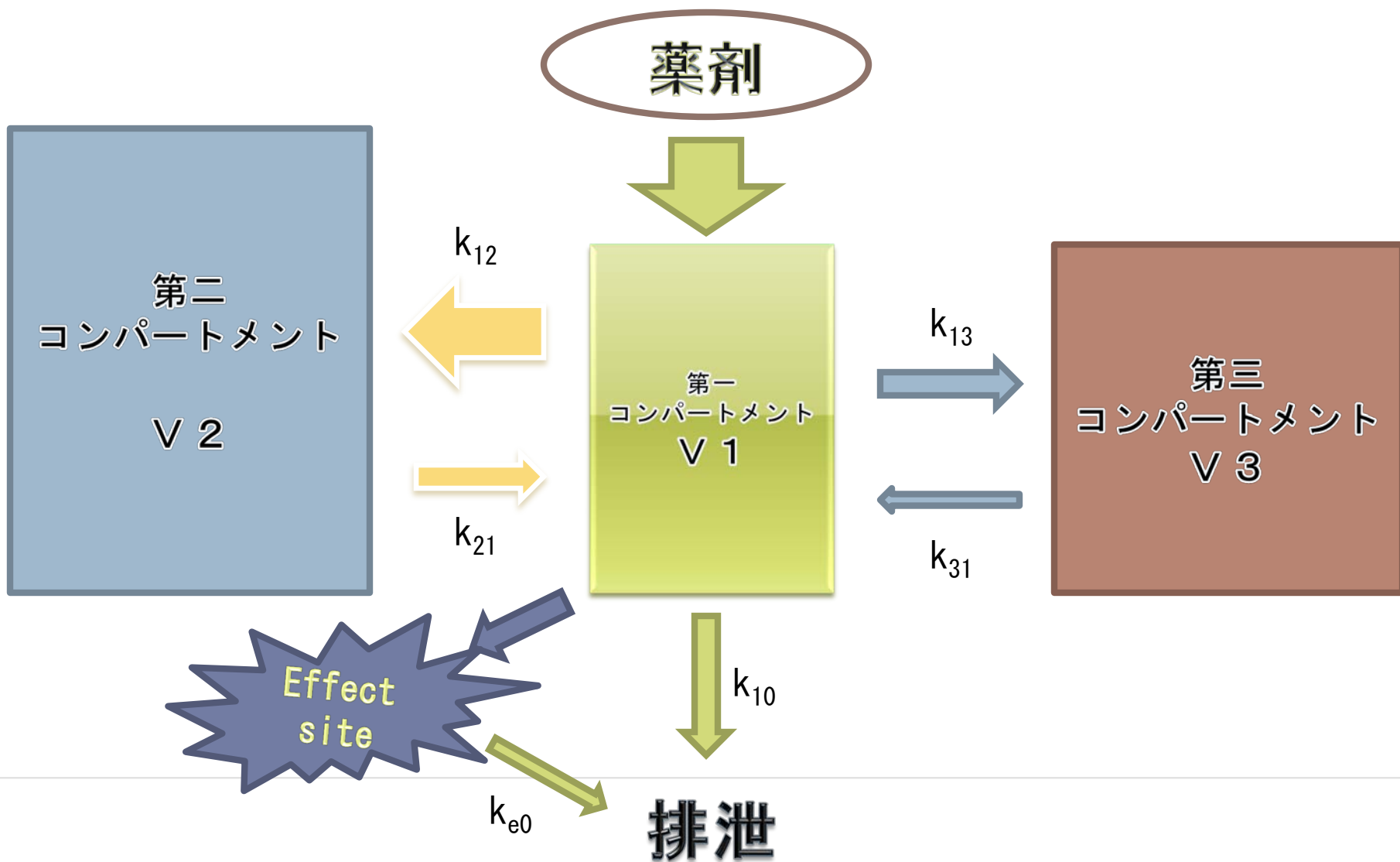
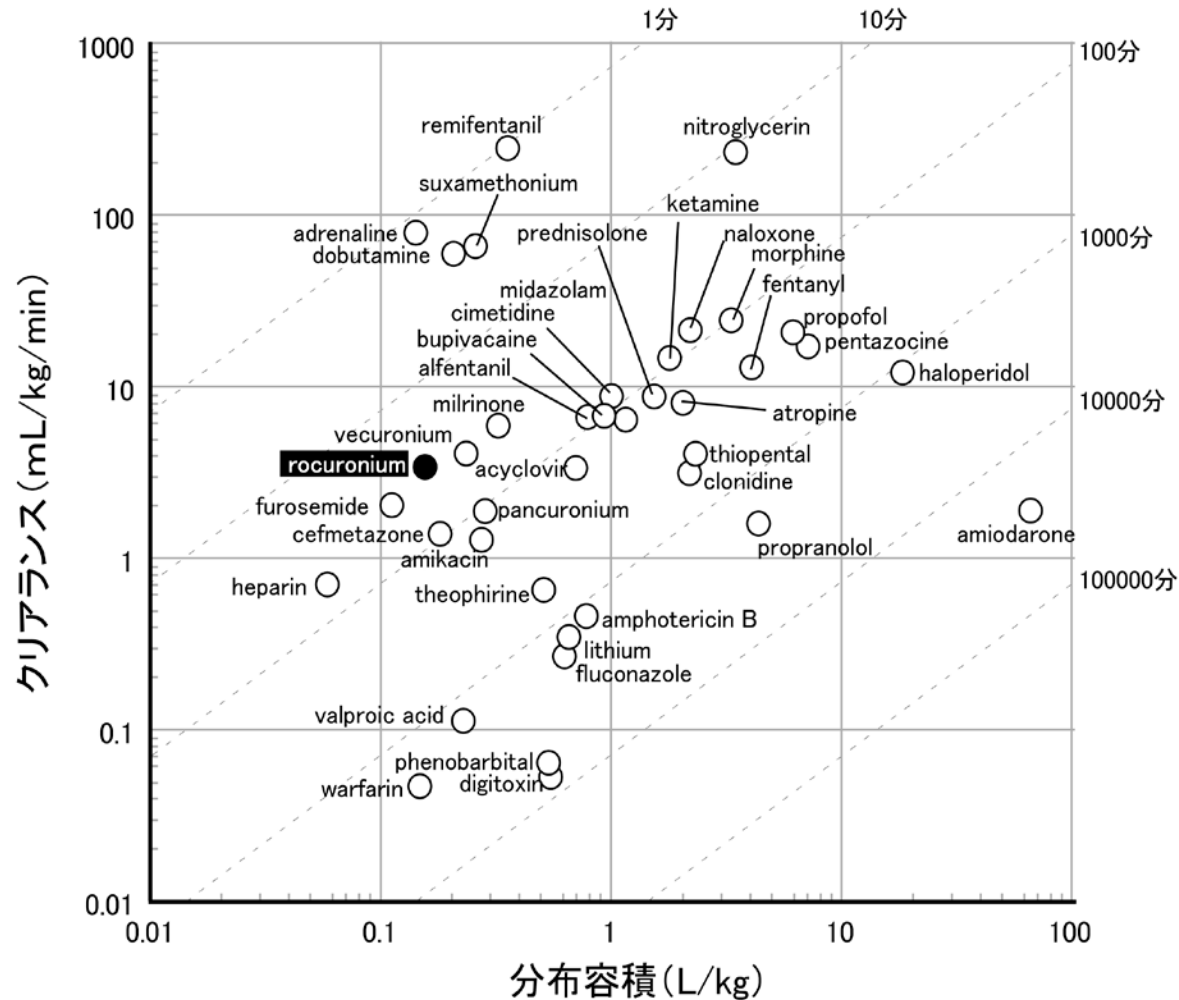


図3 各種薬剤における分布容積とクリアランス

金沢大学大学院医学系研究科麻酔蘇生学講座 坪川 恒久先生提供



分布容積とクリアランスによる薬剤の分類

図4 バクロニウム単回投与後の血中濃度推移及び神経筋遮断率の変化

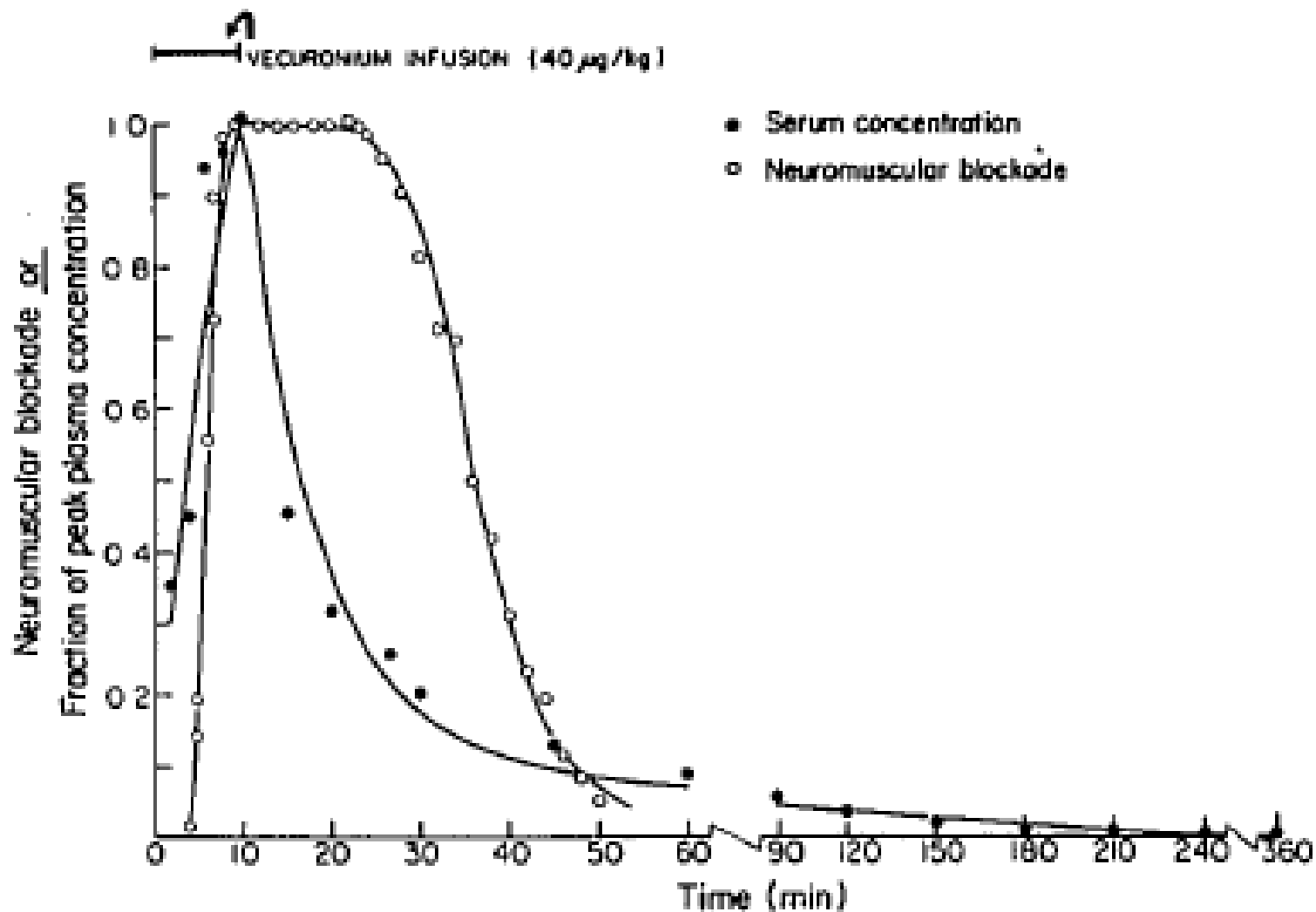
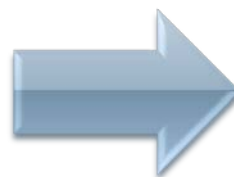


図5 palmacokineticsと速度定数



図6 速度定数への変換

n	Younger Adults (5)
$t_{1/2\pi}$ (min)	2 ± 2
$t_{1/2\alpha}$ (min)	15 ± 6
$t_{1/2\beta}$ (min)	70 ± 20
V_1 (ml · kg ⁻¹)	52 ± 26
Vd_{ss} (ml · kg ⁻¹)	244 ± 38
Cl (ml · kg ⁻¹ · min ⁻¹)	5.2 ± 0.8
k_{eo} (min ⁻¹)	0.169 ± 0.021
Cp_{1050} (ng · ml ⁻¹)	92 ± 37
γ	5.80 ± 0.95



Spreadsheet	
Given Parameters	Three Compartment
<i>Volumes</i>	
V_1	52
Vd_{ss}	244
<i>Metabolic Clearance</i>	
Cl_1	5.20
<i>Half-lives</i>	
$t_{1/2\alpha}$	2.000
$t_{1/2\beta}$	15.0
$t_{1/2\gamma}$	70
Derived Parameters	
<i>Exponents</i>	
α	0.347
β	0.0462
γ	0.00990
<i>Volumes</i>	
V_1	52.00
V_2	67.8
V_3	124
Vd_{ss}	244.00
<i>Clearances</i>	
Cl_2	7.472
Cl_3	1.787
<i>Micro Rate Constants</i>	
k_{10}	0.100
k_{12}	0.1437
k_{13}	0.03436
k_{21}	0.1102
k_{31}	0.01438
<i>True Coefficients</i>	
▶ ReadMe <(1). Volumes and Clearance	

図7 筋弛緩の程度と臨床症状

T1/control ratio	T0F count	臨床症状
T1=0.75		肺活量減少
T1=0.7		抜管可能だが観察必要
T1=0.25	T1, T2, T3	吸入麻酔下で適切な筋弛緩 開腹以外の手術
T1=0.2	T1, T2	開腹手術に必要な筋弛緩 (T2出現で追加投与)
T1=0.1	T1のみ	亜酸化窒素・麻薬麻酔で 外科手術に適する
T1<0.05		気管挿管に適する

齋藤 繁ら LISA 2005より改変

単収縮高 10~20%を目標

図8 ベクロニウムの目標血中濃度

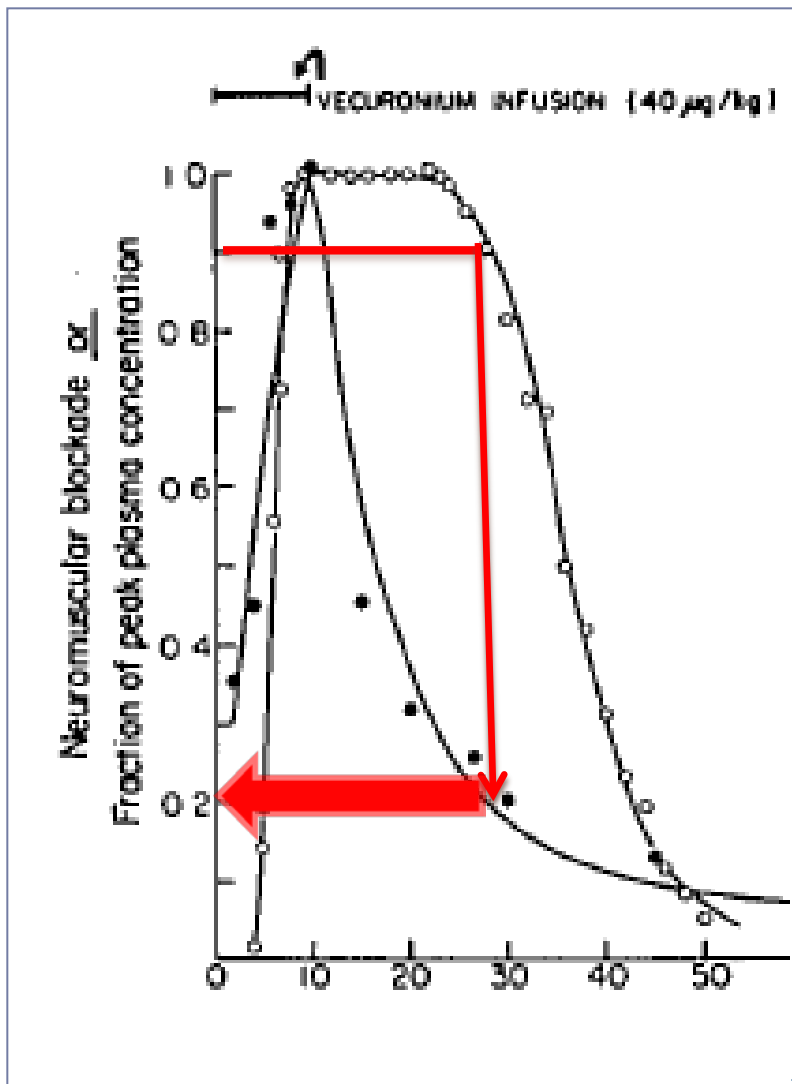


図9 ベクロニウム単回投与時の血中・効果部位濃度の推移

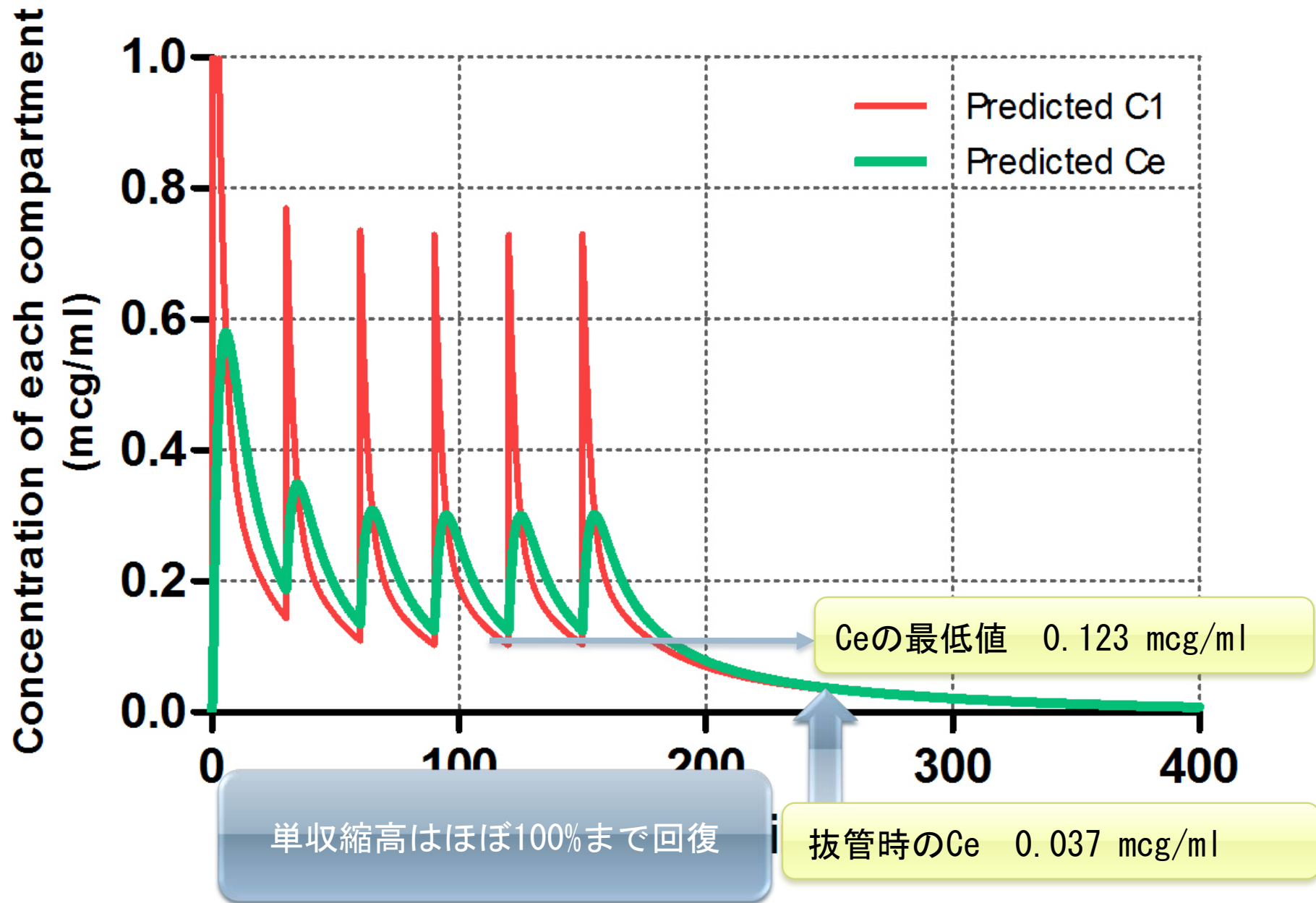


図10 ベクロニウム持続投与時の血中・効果部位濃度の推移

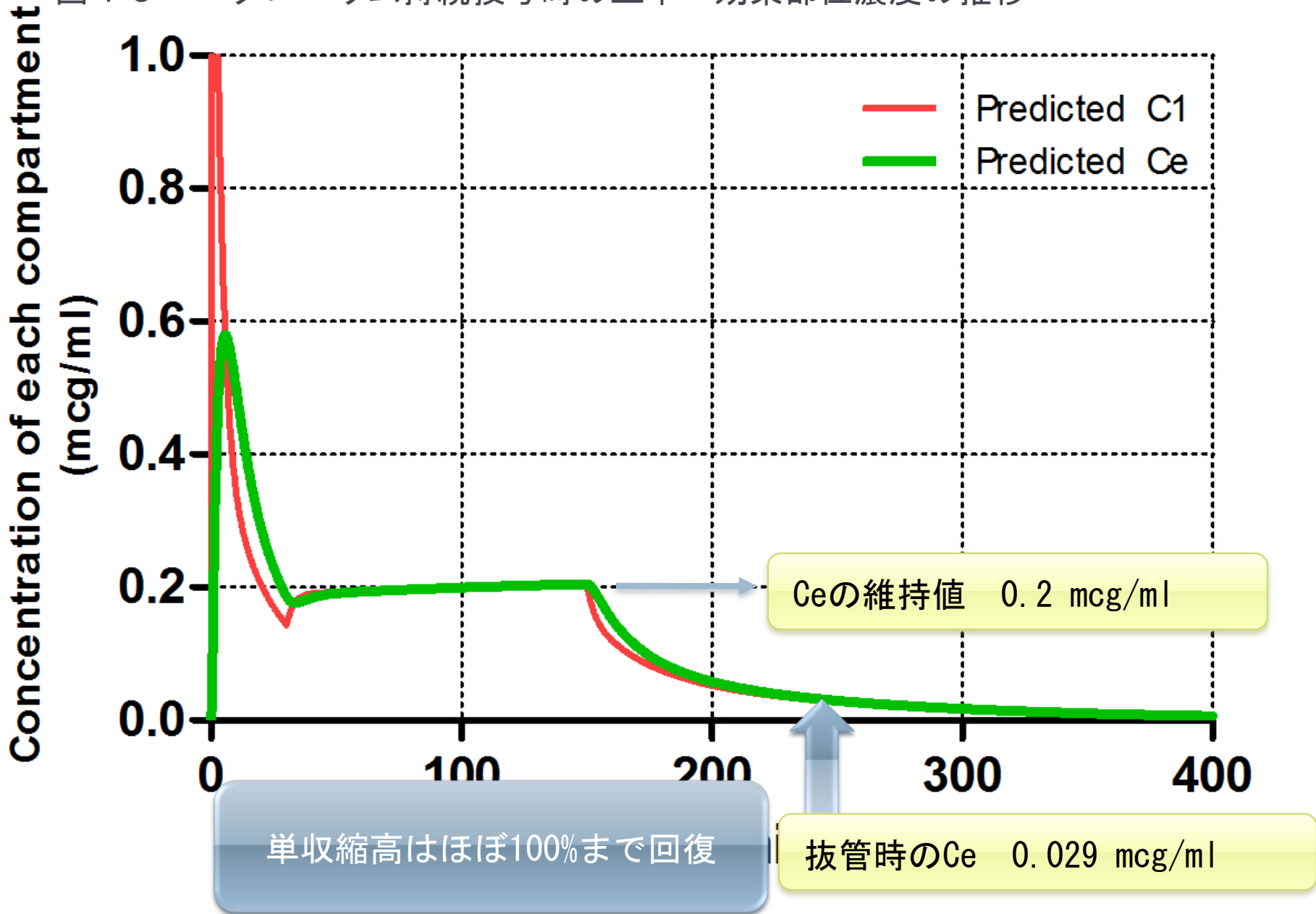


図 1 1 コンピュータとシリンジポンプを使用したTOCシステム

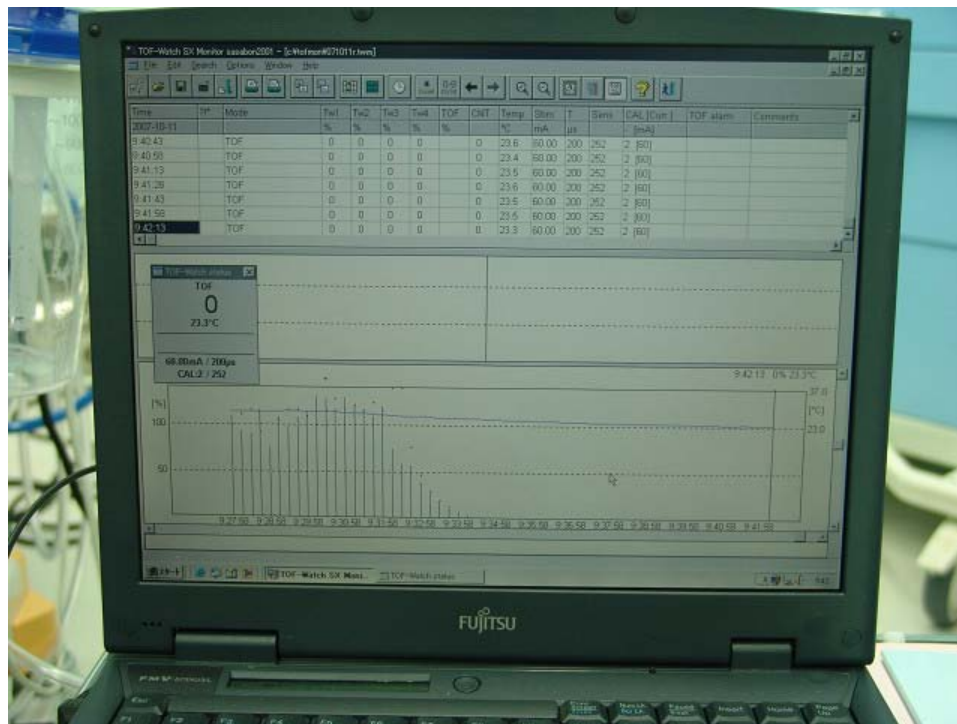


図 1 2 ベクロニウムTCIによる筋弛緩・血中効果部位濃度の推移

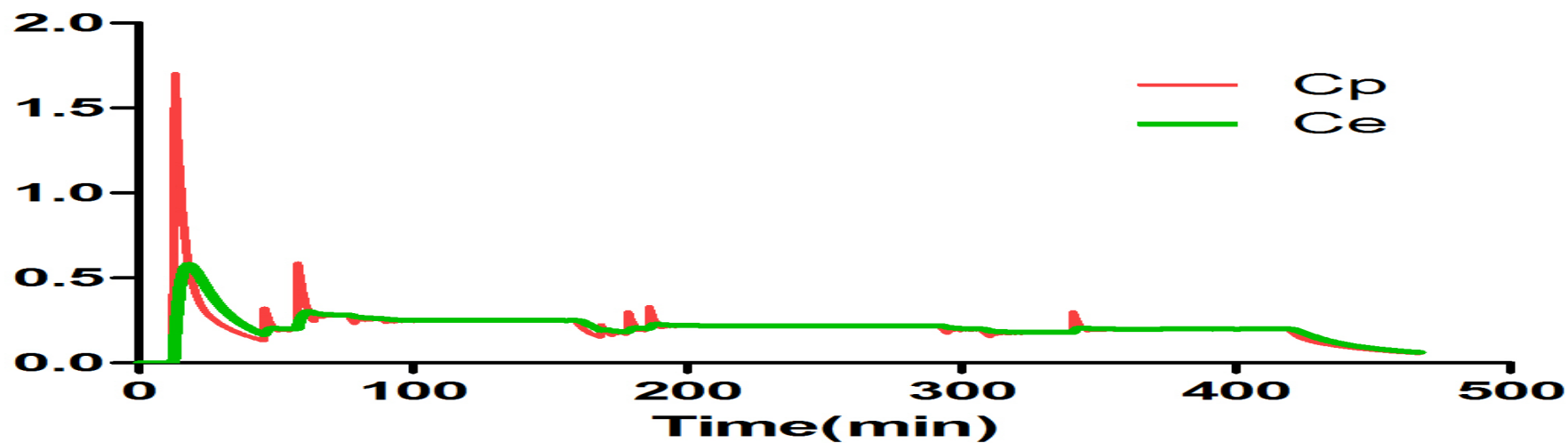
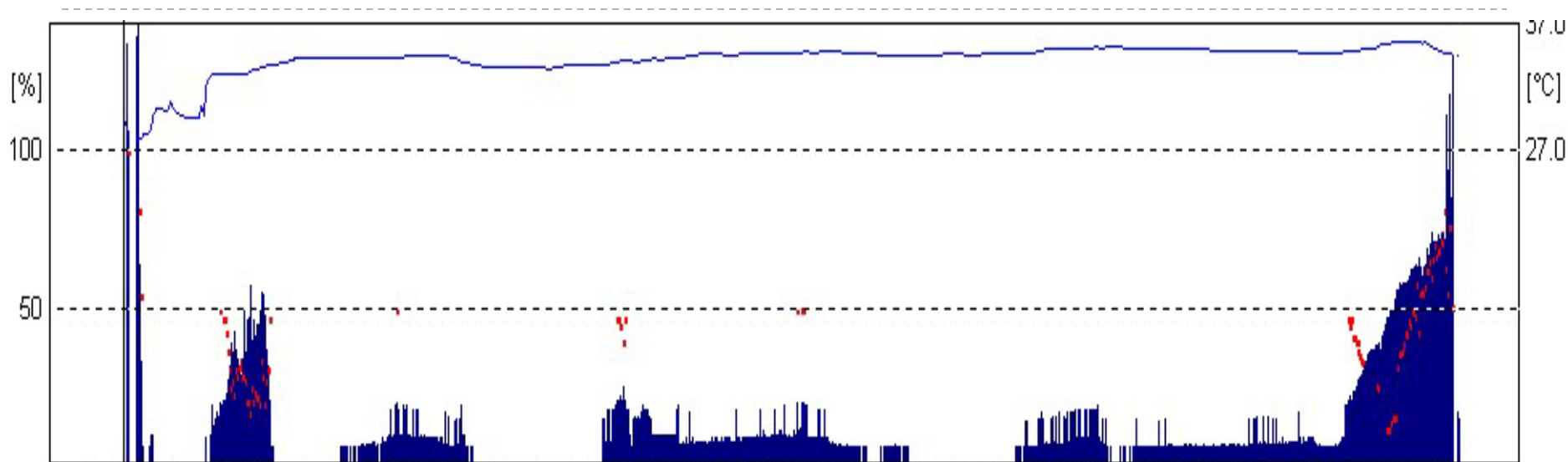


図 1 3 ベクロニウムの脱アセチル化

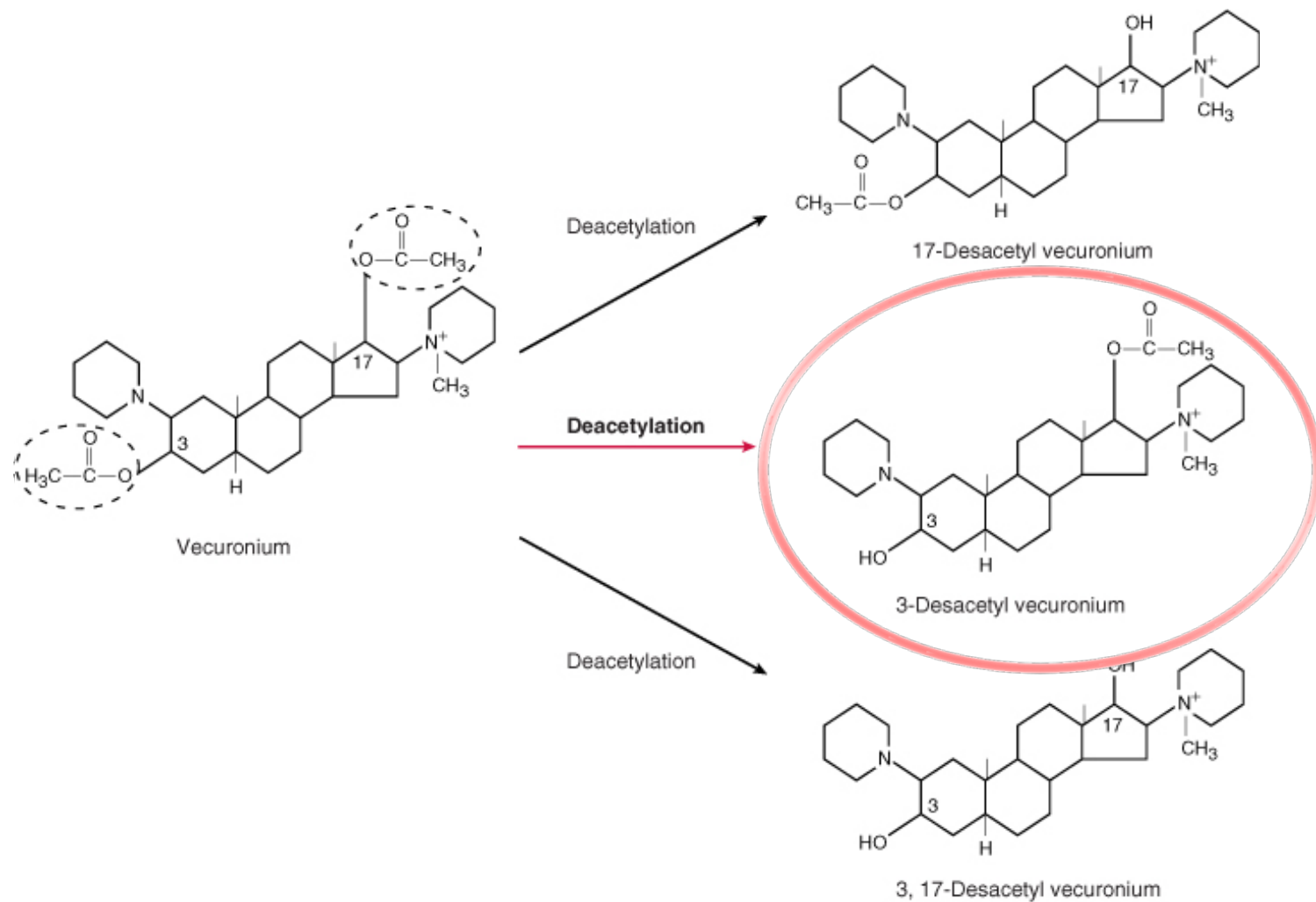
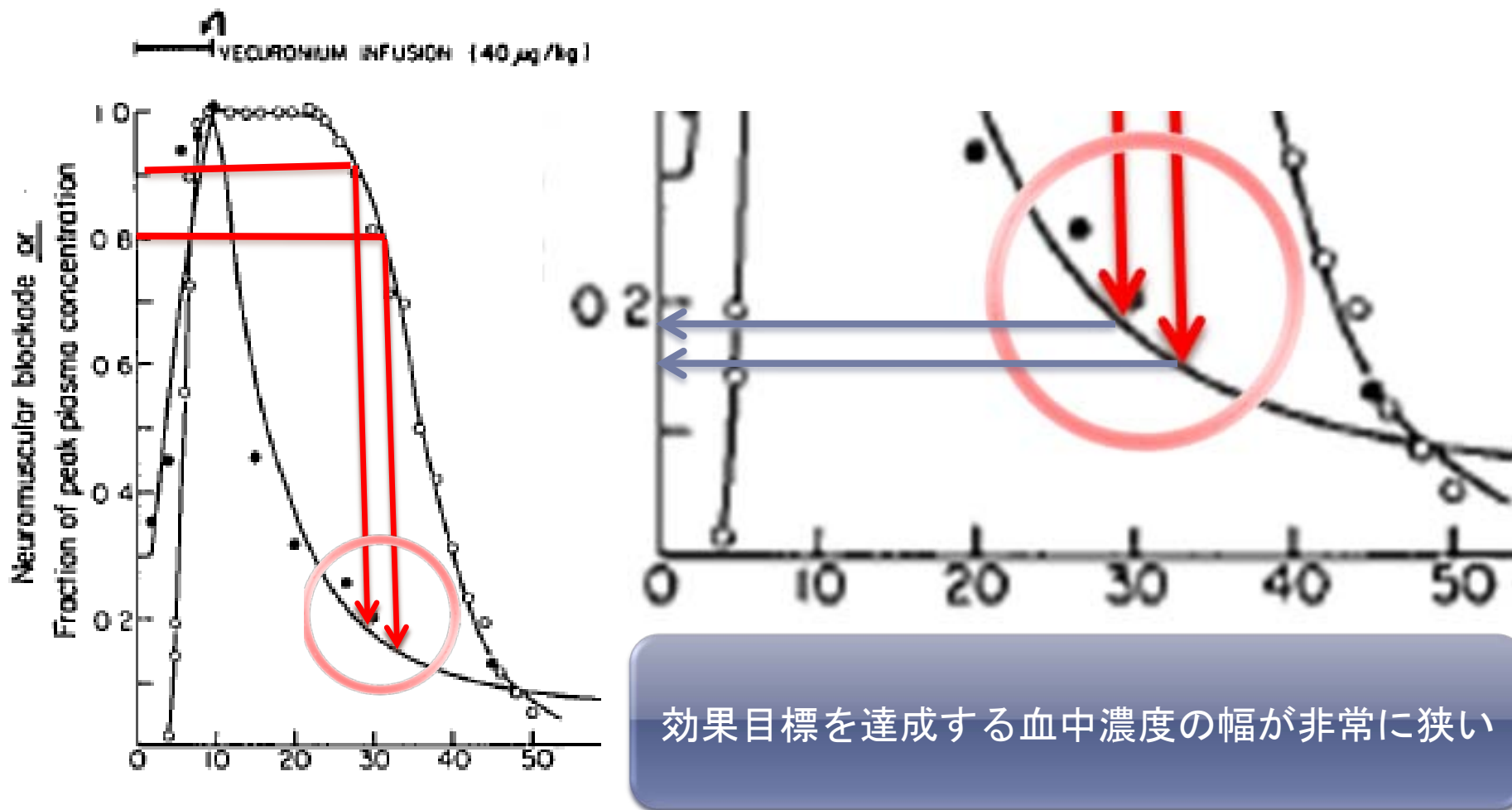


図 1 4 目標血中濃度の範囲が狭いベクロニウム



効果目標を達成する血中濃度の幅が非常に狭い

図 1 5 高齢者・若年者におけるベクロニウム単回投与時の効果部位濃度の推移

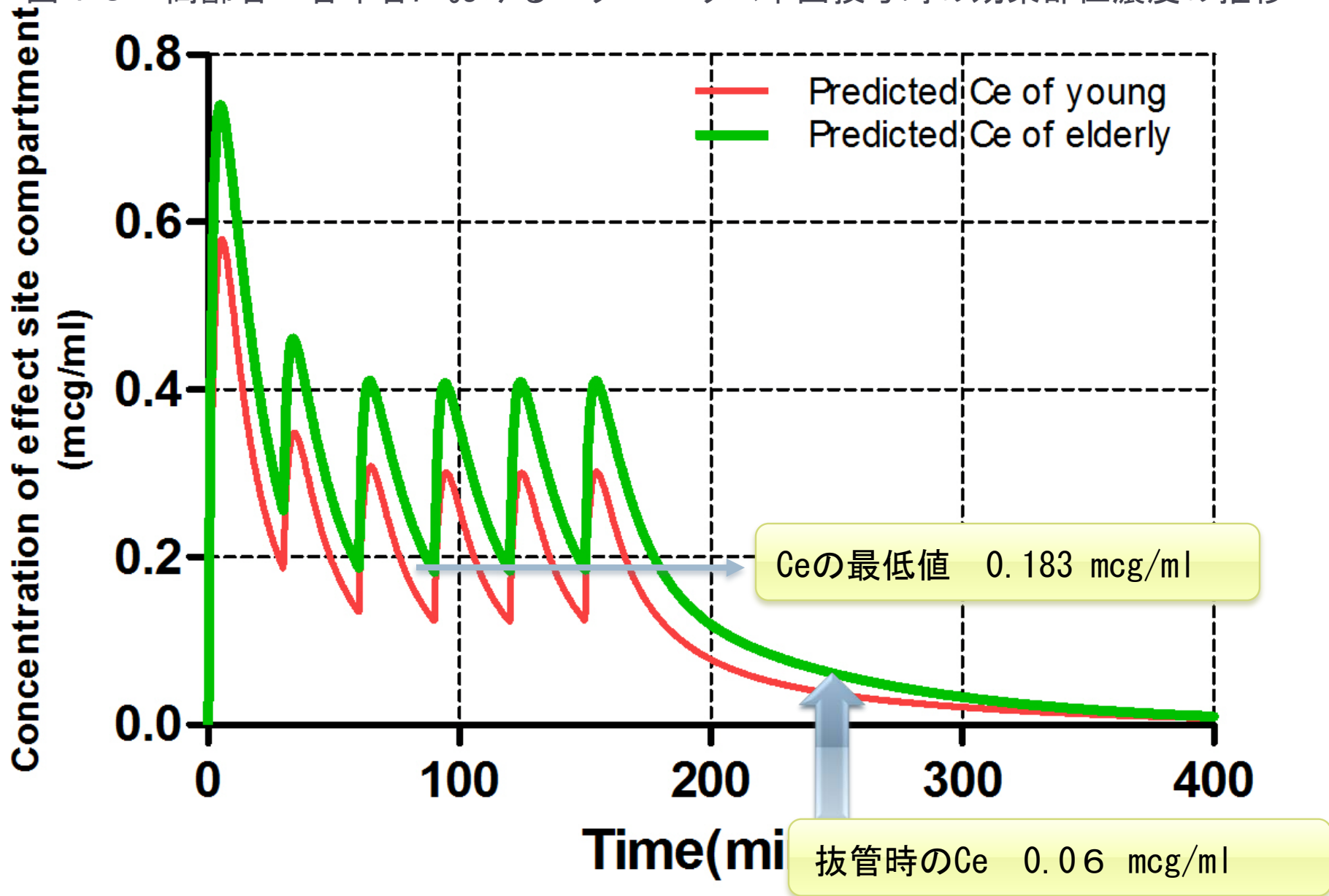


図 1 6 高齢者・若年者におけるベクロニウム持続投与時の効果部位濃度の推移

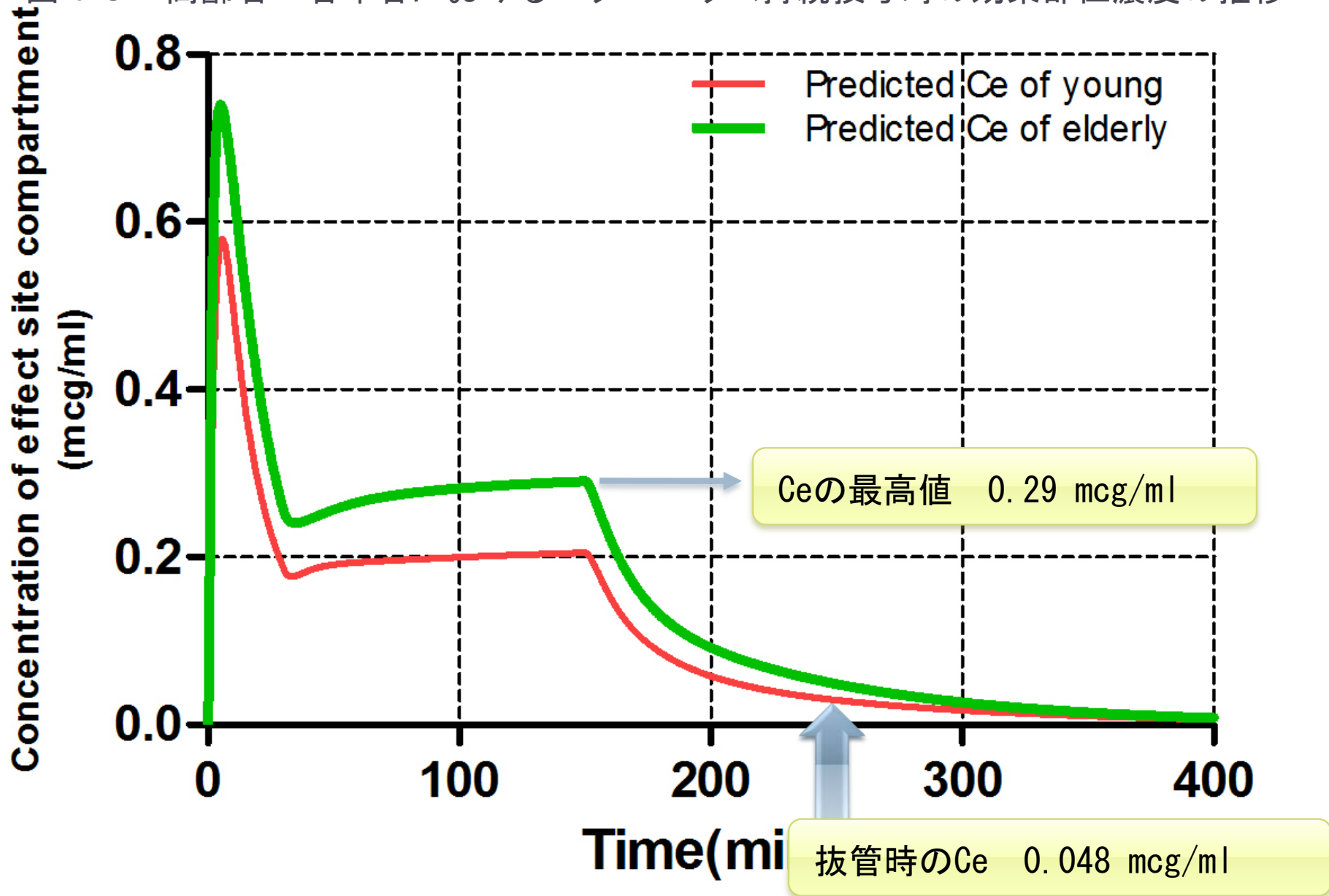


図 17 ロクロニウムにおける各種Pk/Pdパラメータ

	Szenohradzkay	Alvarez-Gomez	Wierda	Cooper
Vc (mlkg ⁻¹)	77	57	45	38.5
k ₁₂ (min ⁻¹)	0.1142	0.2807	0.21	0.259
k ₂₁ (min ⁻¹)	0.1758	0.2149	0.13	0.163
k ₁₃ (min ⁻¹)	0.0196	0.0322	0.028	0.06
k ₃₁ (min ⁻¹)	0.0189	0.0166	0.01	0.012
k ₁₀ (min ⁻¹)	0.0375	0.0952	0.1	0.119

K. M. Vermeyen: .Br J Anaesth 2003; 90: 183-8より改変

図 1 8 ベクロナウムとロクロナウムにおけるPk/Pdパラメータの比較

	Vecuronium (young)	Vecuronium (elderly)	Rocuronium (Wierde)
Vc (ml · kg ⁻¹)	52	29	45
k ₁₀ (min ⁻¹)	0.1	0.0389	0.1
k ₁₂ (min ⁻¹)	0.1436	0.4368	0.21
k ₁₃ (min ⁻¹)	0.0344	0.107	0.028
k ₂₁ (min ⁻¹)	0.1102	0.0787	0.13
k ₃₁ (min ⁻¹)	0.0144	0.0039	0.01
k _{e0} (min ⁻¹)	0.169	0.5923	

図19 ロクロニウムによるTCIを利用した筋弛緩効果の推移

