

学 位 論 文 の 要 旨

学位の種類	博 士	氏 名	鷹 架 健 一
-------	-----	-----	---------

学 位 論 文 題 目

The Association Between Intraoperative Objective Neuromuscular Monitoring and Rocuronium Consumption During Laparoscopic Abdominal Surgery:
A Single-Center Retrospective Analysis

(腹腔鏡下腹部手術における筋弛緩モニター使用の有無とロクロニウム投与量の関連性を調べた研究:
単一施設後ろ向き研究)

共 著 者 名

Hajime Iwasaki, Yosuke Inaba, Takashi Matsuno, Risako Matsuno, Sarah K. Luthe,
Hirotugu Kanda, Yohei Kawasaki

Cureus 13(11): e19245. DOI 10.7759/cureus.19245 2021年掲載

研 究 目 的

ロクロニウムは本邦で最も多用される筋弛緩薬で、全身麻酔中の患者不動化や腹腔鏡下腹部手術中における術野の視野確保・手術手技の容易化を目的に投与される。しかし、麻酔覚醒時まで筋弛緩作用が残存すると誤嚥などの致死呼吸器合併症を増加させる。よって、手術中の十分な筋弛緩状態維持と術後の確実な筋弛緩回復には客観的筋弛緩モニターの使用が必要不可欠であるが世界的に普及しているとは言い難い状況である。

これまでに実臨床において筋弛緩モニター使用の有無によってロクロニウム投与量がかわるかを調べた先行研究はない。また、これまでに筋弛緩作用に影響を与える因子は複数報告されるも全て個々の単一因子の有無と筋弛緩作用の関係を前向きに調べた研究のみであり、実臨床においてこれら複数の因子を共変量として調べた後ろ向き研究はない。

当院では教育によって筋弛緩モニター使用率が大きく向上し、そのデータが電子カルテ上に自動保存されている。そこで、今回私たちはロクロニウム投与量を目的変数、筋弛緩モニター使用の有無と筋弛緩作用に影響を与える交絡因子(先行研究から年齢、性別、BMI、肝・腎機能、麻酔薬の種類、ロクロニウム維持投与法)を説明変数とした多変量線形回帰モデルを作成し後ろ向きに検討した。また、ある層(高齢や肝腎機能低下など)においては特にロクロニウム投与量に与える筋弛緩モニター使用の影響が大きいという仮説を立証するためにインターアクション解析を行った。

材 料 ・ 方 法

本研究は旭川医科大学倫理委員会で承認を受けた後ろ向きコホート研究である(承認番号18242)。対象は2017年5月1日から2018年4月30日の期間に当院で全身麻酔下に腹腔鏡下腹部手術を受けた成人患者と設定した。筋弛緩モニターIntelliVue NMT Module®(フィリップス社, アムステルダム, オランダ)使用の有無とロクロニウム投与法を含めた麻酔方法は担当麻酔科医に一任されていた。電子麻酔記録ORSYS®(フィリップス社, 東京, 日本)から以下のデータを抽出した。患者特性として年齢、性別、BMI、術前採血データ(ALT、eGFR)。手術特性として手術の種類、手術時間。麻酔特性として麻酔時間、麻酔方法(吸入麻酔または静脈麻酔)、ロクロニウム総投与量(mg)、ロクロニウム維持投与法(持続静注または間欠的ボーラス投与)。

主要評価項目は筋弛緩モニター使用の有無による単位体重・単位時間当たりのロクロニウム総投与量(mg/kg/h)の差と設定した。副次評価項目として筋弛緩モニター使用とロクロニウム投与量の関係性を修飾する交互作用項を検討した。

統計は主要評価項目の解析目的に多変量線形回帰分析、副次評価項目の解析目的にインターアクション解析、感度分析の目的に3種類の傾向スコア分析(共変量として投入、逆数重み付け、マッチング)を行った。主要評価項目の解析に際し残差の正規性を得るために目的変数の対数変換を要した。副次評価項目の解析に際し交互作用項の候補として層別解析から得られたカットオフ値(年齢[<65, 65≤]、性別[男性/女性]、BMI[<18.5, 18.5-25, 25≤]、ALT[<40, 40≤]、eGFR[<60, 60≤]、麻酔薬の種類[吸入/静脈])を用いた。統計ソフトはR version 3.4.1 (R Foundation for Statistical Computing, ウィーン, オーストリア) と、SAS version 9.4 (SAS Institute, ケアリー, ノースカロライナ州, アメリカ合衆国) を使用した。P<0.05を統計学的有意とした。

成 績

腹腔鏡下腹部手術を受けた429名の成人患者症例が抽出された。筋弛緩モニター使用症例数は371症例(86%)、非使用症例数は58症例(14%)であった。

主要評価項目について筋弛緩モニター使用の有無によってロクロニウム投与量(mg/kg/h)に有意差を認めなかった(back-transformed β coefficients [95% CI]: 1.080 [0.951-1.226]; P=0.23)。ロクロニウム投与量(mg/kg/h)に影響を与える独立した有意な因子として男性、BMIが同定され、それぞれの因子の存在によって15%減少(0.853 [0.788-0.924]; P<0.001)、3%減少(BMI 1kg/m²増加毎に)(0.971 [0.963-0.979]; P<0.001)と関連した。ロクロニウム投与量(mg/kg/h)は年齢<65歳、ALT低下、eGFR増加、静脈麻酔(vs 吸入麻酔)、間欠的ボーラス投与(vs 持続静注)によって増加する傾向を示したが、有意差には至らなかった。

副次評価項目について筋弛緩モニター使用と年齢≥65の間にのみ統計学的に有意なインターアクションが検出された(β : 0.803 [0.662-0.974]; P = 0.026)。

感度分析については3種類の傾向スコア分析ともに主解析を支持する結果が得られた。

考 案

当院の腹腔鏡下腹部手術におけるロクロニウム投与量は筋弛緩モニター使用の有無で大きく変わらないことが示された。しかし、65歳以上の高齢者に限定すると筋弛緩モニター使用群のロクロニウム投与量は非使用群と比べて約20%有意に少なかった。つまり、高齢者に対して客観的筋弛緩モニターを使用せずに主観的判断でロクロニウムを投与し続けると過量投与が生じていたことが明らかになった。高齢者のロクロニウム感受性の変化については過去に前向き研究が報告されている。Matteoらは高齢者と若年者にロクロニウムを0.6mg/kg投与して作用持続時間を調べ、それぞれ 42.4 ± 14.5 分、 27.5 ± 7.1 分と高齢者で延長したと報告した。Arainらは高齢者にロクロニウム0.6mg/kgを投与した後の作用持続時間の範囲に言及し、33-119分と個人間のばらつきがとても大きいことに警鐘を鳴らした。高齢者におけるロクロニウムの作用持続時間延長とばらつきが生じる機序として加齢に伴う肝臓サイズの縮小・肝腎血流の低下による血漿クリアランス低下や、分布容積の低下があげられる。本研究によって過去の実験的に得られた高齢者のロクロニウム感受性に関する知見を実臨床データで再現することができた。高齢者では実際に過量投与が生じやすいことが立証されたため筋弛緩モニターの使用を特に強く推奨する。

先行研究によると、ロクロニウムの投与量を減少させる因子として加齢、女性、肥満、肝・腎機能低下、吸入麻酔薬の使用、持続静注によるロクロニウム投与が報告されている。本研究においても性別以外は合致する結果を得られた。Xueらは前向き研究の中で女性は男性より30%ロクロニウム投与量が少なかったと報告し、脂肪組織が多いこと、筋肉が少ないこと、男性より分布容積が少ないことを理由にあげている。一方、本研究では男性で15%ロクロニウム投与量が減少しており、この違いが生じた理由は不明だが対象患者の年齢の違いが一因かもしれない(本研究の平均年齢65歳、先行研究の平均年齢30歳)。

本研究にはいくつかの限界がある。1つ目として、本研究は単一施設研究のため他施設ではあてはまらない可能性がある。しかし、筋弛緩モニターが広く普及した施設の臨床データとしての価値は十分にある。2つ目として、筋弛緩モニターを使用しなかった症例におけるロクロニウム投与タイミングは担当麻酔科医の主観的判断に委ねられたが、その主観的判断の形成には施設要因や教育背景が大きく関わる。本研究では筋弛緩モニターの有無でロクロニウム投与量に有意差を認めず、筋弛緩モニターがない状況でも過剰に不適切な投与量とはならなかったと解釈できる。3つ目として、当院麻酔科医の意識改革によって筋弛緩モニター使用率が86%と高くなったため非使用群の患者数が減り研究対象としては人数に不均衡が生じていた。最後に、観察研究の特性上未測定交絡因子が存在する可能性は否定できないが、過去に報告された交絡因子の調整によって先行研究の結果と矛盾しない結果が得られた。

結 論

筋弛緩モニター使用率が向上した当院の腹腔鏡下腹部手術症例において、ロクロニウム投与量は筋弛緩モニター使用の有無で有意差を認めなかった。しかし、65歳以上の高齢者に限定すると筋弛緩モニター使用群では非使用群よりロクロニウム投与量が約20%有意に少なく、モニタリングなしでは過量投与を招きかねない。本研究をきっかけに今後も筋弛緩モニター使用の普及を促す研究が待たれる。

引 用 文 献

1. Iwasaki H, Kurosawa A, Iida T, Sasakawa T, Kanda H: Use of intraoperative neuromuscular monitor reduces the reversal dose of sugammadex: a single-center retrospective study. J Anesth. 2020, 34:276-80.
2. Fuchs-Buder T, DE Robertis E, Brunaud L: Neuromuscular block in laparoscopic surgery. Minerva Anesthesiol. 2018, 84:509-14.
3. Murphy GS, Szokol JW, Avram MJ, et al.: Residual neuromuscular block in the elderly: incidence and clinical implications. Anesthesiology. 2015, 123:1322-36.

参 考 论 文

1. Naguib M, Brull SJ, Kopman AF, et al.: Consensus statement on perioperative use of neuromuscular monitoring. Anesth Analg. 2018, 127:71-80.
2. Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE, Ostapkovich N, Stone JG: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium (Org 9426) in elderly surgical patients. Anesth Analg. 1993, 77:1193-7.
3. Arain SR, Kern S, Ficke DJ, Ebert TJ: Variability of duration of action of neuromuscular-blocking drugs in elderly patients. Acta Anaesthesiol Scand. 2005, 49:312-5.
4. Evers BM, Townsend CM Jr., Thompson JC: Organ physiology of aging. Surg Clin North Am. 1994, 74:23-39.
5. Xue FS, Tong SY, Liao X, Liu JH, An G, Luo LK: Dose-response and time course of effect of rocuronium in male and female anesthetized patients. Anesth Analg. 1997, 85:667-71.

学位論文の審査結果の要旨

報 告 番 号	第 号		
学位の種類	博士(医学)	氏 名	鷹架 健一
		審査委員長	紙谷 寛之 
		審査委員	伊藤 浩 
		審査委員	清水 恵子 
学 位 論 文 題 目 The Association Between Intraoperative Objective Neuromuscular Monitoring and Rocuronium Consumption During Laparoscopic Abdominal Surgery: A Single-Center Retrospective Analysis (腹腔鏡下腹部手術における筋弛緩モニター使用の有無とロクロニウム投与量 の関連性を調べた研究:単一施設後ろ向き研究)			
ロクロニウムは本邦で最も多用される筋弛緩薬で、全身麻酔中の患者不動化や腹腔鏡下腹部手術中における術野の視野確保・手術手技の容易化を目的に投与される。しかし、麻酔覚醒時まで筋弛緩作用が残存すると誤嚥などの致死呼吸器合併症を増加させる。よって、手術中の十分な筋弛緩状態維持と術後の確実な筋弛緩回復には客観的筋弛緩モニターの使用が必要不可欠であるが世界的に普及しているとは言い難い状況である。今回申請者らはロクロニウム投与量を筋弛緩モニター使用の有無と筋弛緩作用に影響を与える交絡因子との関係を多変量線形回帰モデルで後ろ向きに検討した。 対象は2017年5月1日から2018年4月30日の期間に当院で全身麻酔下に腹腔鏡下腹部手術を受けた成人患者429名である。筋弛緩モニター使用の有無とロクロニウム投与法を含めた麻酔方法は担当麻酔科医に一任されていた。筋弛緩モニター使用症例数は371症例(86%)、非使用症例数は58症例(14%)であった。 主要評価項目について筋弛緩モニター使用の有無によってロクロニウム投与量(mg/kg/h)に有意差を認めなかった。ロクロニウム投与量(mg/kg/h)に影響を与える独立した有意な因子として男性、BMIが同定された。副次評価項目について筋弛緩モニター使用と年齢≥ 65の間にのみ統計学的に有意なインターアクションが検出された。感度分析については3種類の傾向スコア分析ともに主解析を支持する結果が得られた。 本研究では腹腔鏡下腹部手術におけるロクロニウム投与量は筋弛緩モニター使用の有無で大きく変わらないことが示された。しかし、65歳以上の高齢者に限定すると筋弛緩モニター使用群のロクロニウム投与量は非使用群と比べて約20%有意に少なかった。つまり、高齢者に対して客観的筋弛緩モニターを使用せずに主観的判断でロクロニウムを投与し続けると過量投与が生じていたことが明らかになった。本研究により高齢者では実際に過量投与が生じやすいことが立証されたため、ガイドラインの順守としての筋弛緩モニターの使用が強く推奨されることが明らかとなった。			

本論文は英文雑誌、Cureus に掲載されているものである。申請者に対して論文・関連領域に関する諮問を行ったが、いずれも的確な回答がなされ、この領域において十分な見識と経験を有することが確認された。以上より、本論文は学位授与に値するものと結論した。