

日本臨床麻酔学会第41回大会 ランチョンセミナー8

2021年11月6日・ロイトン札幌にて開催

適正な手術環境を 提供するために

座長



山内 正憲 先生

東北大学大学院 医学系研究科
外科病態学講座 麻酔科学・周術期医学分野 教授

講演
1

再クラーレ化を防ぐために必要な筋弛緩薬と 筋弛緩拮抗薬と筋弛緩モニタリングの知識

村松 隆宏 先生 千葉市立海浜病院 麻酔科 / 千葉大学医学部附属病院 麻酔・疼痛・緩和医療科 助教

講演
2

神経筋遮断からの回復はTOF比0.9ですか？

高木 俊一 先生 日本大学医学部 麻酔科学系麻酔科学分野 准教授

再クラーレ化を防ぐために必要な筋弛緩薬と筋弛緩拮抗薬と筋弛緩モニタリングの知識



村松 隆宏 先生 千葉市立海浜病院 麻酔科 / 千葉大学医学部附属病院 麻酔・疼痛・緩和医療科 助教

スガマデクス投与後の再クラーレ化の発生に関与する筋弛緩薬の安全域

筋弛緩薬の効果は個人差が大きいことが知られており¹⁾、筋肉の種類によって感受性が異なる²⁾。また、筋弛緩薬は神経筋接合部の受容体を75%以上占拠してから、急激に筋弛緩作用を発現する³⁾。筋弛緩作用が発現するまでの安全域が広いこと、筋弛緩からの回復状態にあっても神経筋接合部に筋弛緩薬が残存している可能性がある。これが「残存筋弛緩」や、何かのきっかけで筋弛緩作用が再発現する「再クラーレ化」の発生につながる。

2010年に筋弛緩拮抗薬であるスガマデクスが登場したが、残存筋弛緩や再クラーレ化の問題がすべて解決されたわけではない。わが国の調査では、筋弛緩モニターを使用せずに麻酔科医の判断でスガマデクスを投与して抜管した場合、約4割がTOF比1.0を下回っていたことが報告されている⁴⁾。スガマデクス投与後の再クラーレ化も国内外から報告されており、その原因として不十分量のスガマデクス投与や筋弛緩モニターの不使用などが示唆された。このような状況に対し、日本麻酔学会からは「スガマデクスの適正使用に関する注意喚起」⁵⁾がなされるとともに、「安全な麻酔のためのモニター指針」⁶⁾として筋弛緩モニタリングの重要性が提示された。

スガマデクスによる拮抗に注意すべき患者像とその対処法

高齢者は筋弛緩薬の効果が遷延しやすく、スガマデクスによる拮抗にも注意を要する。千葉大学では拮抗に及ぼす影響として、高齢者と非高齢者を対象に不十分量のスガマデクスを投与し、TOF比の回復状況やTOF比の回復速度低下(再クラーレ化)に関与する因子を調べる検討を行った⁷⁾。その結果、非高齢者に比して高齢者は再筋弛緩の発生率が有意に高く〔5% (1/20例) vs. 35% (7/20例)、 $p=0.044$ 、Mann-Whitney rank-sum test〕、多変量解析(重回帰分析)で再クラーレ化に関与する因子としてBMI高値、TOF比の自然回復速度遅延、腎機能低下が抽出された。加えて高マグネシウム血症も筋弛緩薬の安全域を狭め、筋弛緩作用を増強する可能性が示唆されている(図1)。

図1 筋弛緩薬を特に注意して使用、拮抗すべき患者

- 高齢者
- 腎機能低下患者(高齢者は高率に合併)
- 肥満患者
- 高マグネシウム血症患者
(酸化マグネシウム常用高齢者、マグネシウム投与中の妊婦など)

盲目的なスガマデクス投与は医原性合併症のもと

適切な筋弛緩モニタリングが絶対に必要

再クラーレ化を回避するには、筋弛緩モニタリングを行ったうえで適正量のスガマデクスを投与することが重要である。具体的には、筋弛緩モニターを用いた母指内転筋によるモニタリングを基本として、1-2PTCが認められた場合はスガマデクス4mg/kgを、T₂の再出現が認められた場合は2mg/kgを投与する。なお、体重が50kgを超える患者が1-2PTCを示した場合、スガマデクス200mg製剤1バイアルでは不足するため、千葉大学では手術室の薬剤カートに2バイアル設置して対応している(図2)。

- 1) Debaene B, et al. *Anesthesiology* 2003; 98(5): 1042-1048.
- 2) Fuchs-Buder T 著, 鈴木孝浩 訳. 臨床麻酔と研究における筋弛緩モニタリング, p13, 真興交易, 2012
- 3) Paton WD, et al. *J Physiol* 1967; 191(1):59-90.
- 4) Kotake Y, et al. *Anesth Analg* 2013; 117(2):345-351.
[利益相反:著者にMSDと講師謝金の授受, コンサルタント契約を締結しているものが含まれる]
- 5) 日本麻酔学会. 「注意喚起 スガマデクスの適正使用について」. 2019年1月21日提示
- 6) 日本麻酔学会. 「安全な麻酔のためのモニター指針」. 2019年5月9日提示
- 7) Muramatsu T, et al. *Anesthesiology* 2018 ;129(5): 901-911.
[利益相反:S. Isonohは, MSDと講師謝金の授受がある]

図2 再クラーレ化を回避するためのスガマデクス投与時の注意点

スガマデクス最低必要量は、筋弛緩モニターで決定
尺骨神経刺激→母指内転筋感知が基本

PTC1以上⇒4mg/kg^{注)} T₂以上⇒2mg/kg^{注)}

- 皺眉筋は筋弛緩拮抗の基準としては不適
- 体重に合わせてしっかり投与
- 麻酔薬剤カートには十分量投与が可能なスガマデクスを配置
- 筋弛緩モニタリングして十分量のスガマデクスを投与

千葉大学附属病院の通常薬剤カート



注)【スガマデクスの用法及び用量(電子添文より抜粋)】 通常、成人にはスガマデクスとして、浅い筋弛緩状態(筋弛緩モニターにおいて四連(TOF)刺激による2回目の収縮反応(T₂)の再出現を確認した後)では1回2mg/kgを、深い筋弛緩状態(筋弛緩モニターにおいてポスト・テタニック・カウント(PTC)刺激による1~2回の単収縮反応(1-2PTC)の出現を確認した後)では1回4mg/kgを静脈内投与する。また、ロクロニウム臭化物の挿管用量投与直後に緊急に筋弛緩状態からの回復を必要とする場合、通常、成人にはスガマデクスとして、ロクロニウム臭化物投与3分後を目安に1回16mg/kgを静脈内投与する。
【スガマデクスの用法及び用量に関連する使用上の注意(電子添文より抜粋)】 1. 筋弛緩モニターによる確認ができない場合は、十分な自発呼吸の発現を確認した後はスガマデクスとして2mg/kgを投与すること。十分な自発呼吸の発現を確認する前のロクロニウム臭化物による筋弛緩に対してはスガマデクスとして4mg/kgを投与するが、筋弛緩状態からの回復が遅延することがあるため、患者の状態を十分に観察すること。なお、筋弛緩モニターによる確認ができない場合の自発呼吸の発現を確認する前のペクロニウム臭化物による筋弛緩に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていない。



高木 俊一 先生 日本大学医学部 麻酔科学系麻酔科学分野 准教授

筋弛緩モニタリング指標であるTOFとモニターによる回復基準の違い

TOF (Train Of Four) は、1970年にAliらによって提唱された概念である。TOF刺激は四連刺激とも呼ばれ、2Hz (0.5秒ごと) の刺激を4回連続で行う。この際、1回目 (T₁) と4回目 (T₄) の反応比がTOF比 (T₄/T₁) であり、これが筋弛緩状態からの回復指標として有用であることが示され¹⁾、今や欠かせない筋弛緩モニタリングの指標となった。

筋弛緩モニターの種類として定性的モニターと定量的モニターがあり、主な定量的モニターとして力感知型、加速度感知型 (acceleromyography: AMG)、電位感知型 (electromyography: EMG) が存在する。これまで臨床ではAMGが標準的に用いられてきたが、いくつかの問題点があった (図1)。AMGの主な測定方法は、尺骨神経を刺激して母指内転筋の収縮反応をみるため、母指の動きを妨げないことが必要である。また、AMGはセンサーの特性上、筋弛緩薬の作用がないコントロール状況においてもTOF刺激に対する収縮高が漸増し、TOF比が1.0以上を示すことが認められる。

一方、複合筋活動電位を測定するEMGは再現性が高く、装着が簡便、ベースラインのTOF比を必要としないため術中からの測定も可能という特徴がある。回復基準としては、TOF比0.9以上を指標とする (図1)。EMGはノイズに弱いという欠点があったが、最近の技術進歩によって改善された機種が臨床に導入されつつある。EMGを用いた測定に際しては、尺骨神経単独の支配を受け、正中神経などその他の神経の影響を受けない小指外転筋によるモニタリングが有用である。

わずかな受容体占拠率の変動で生じる筋弛緩回復と再クラーレ化

神経筋接合部におけるアセチルコリン (ACh) 受容体は、75%以上が占拠されるまでその機能が維持され (受容体の安全域: Margin of

Safety)、筋弛緩状態を呈する。すなわち筋弛緩状態からの回復とは、ACh受容体の占拠率が75~100%の範囲で起こるもので、特に受容体占拠率75~80%というわずかな間にTOF比は1.0から0.5へと大きく変動する²⁾。先に示したAMGやEMGを用いた測定で示されるTOF比0.9、および1.0という回復指標は、わずかなACh受容体占拠率の差でもたらされているということを意識する必要がある。実際に、筋弛緩状態からの回復をEMGで計測すると、TOF比0.9まで回復し、TOF比1.0に安定するまでは時間を要することが分かる。TOF比0.9という数値は、安全な回復に向けた第一歩として捉えるべきである。

村松先生からご紹介いただいたスガマデクス投与後の再クラーレ化の問題も、このような安全域の存在とわずかなACh受容体の占拠率の差によって引き起こされている。また、スガマデクスの用法・用量は、回復時間にバラツキが少ない用量としてT₂の再出現後に2mg/kg、1-2PTC出現後に4mg/kgと設定されたものであり、この用量に従い投与することが重要である。なお、ロクロニウムによる深い筋弛緩状態 (1-2PTC) からのスガマデクス投与による回復をみた用量設定試験では、0.5~1.0mg/kgの過少投与例において再クラーレ化を示した症例が複数認められているが、再クラーレ化の発現時間の範囲は広く、最小ならびに最大TOF比にもバラつきが認められた (海外データ)³⁾。スガマデクス過少投与においても一時的に筋弛緩状態は回復することがあり、一旦1バイアル200mg投与して回復状況を確認し追加投与を判断するという投与方法は大変危険であり、電子添文に基づき、リバース時の深さに応じた用量を投与することが必須である。

本講演のまとめを図2に示した。なお、抜管時のTOF比 (AMGを用いて測定) と術後肺合併症の発現率の関係を調べた検討において、抜管時のTOF比を0.95とすると術後肺合併症発現率が低下することが示されている (海外データ)⁴⁾。EMGの普及と相まって、筋弛緩状態からの回復基準は今後も変化することが予想される。

1) Ali HH, et al. *Br J Anaesth.* 1971; 43(5): 478-485.
2) Wood SJ, et al. *Progress in neurobiology* 2001; 64(4): 393-429.
3) Duvaldestin P, et al. *Anesth Analg* 2010; 110(1): 74-82.
4) Blobner M, et al. *Br J Anaesth.* 2020; 124(1): 63-72.
[利益相反: 著者にMSDと謝金・助成金の授受があるものが含まれる]

図1 AMGの問題点とEMGの特徴

AMGの問題点	EMG
 ● 親指の完全フリーが必要 ● ベースラインTOF比>1.0 ● ベースラインTOF比なしでは回復基準が分からない	 ● 複合筋活動電位を測定 (動作は不要) ● 最大TOF比≒1.0 ● ベースラインTOF比不要




図2 本講演のまとめ

神経筋遮断からの回復はTOF比0.9ですか？

- TOFはAliが1970年に発明
- AMGは回復基準が不明瞭 (TOF比が1.0を超える)
- EMGの回復基準は0.9
- EMGの標準測定は小指外転筋
- Margin of Safety (受容体の安全率): 安全率4
Safety Factor (アセチルコリン放出量の安全率): 安全率4
- TOF回復はロックライミング
- 再クラーレの原因は、相対的スガマデクス不足
- 回復基準は年々上昇している
- 今後はEMGが主流となると考えられる

ブリディオ[®] 静注 200mg/500mg

BRIDION[®] Intravenous 200mg, 500mg スガマデクスナトリウム注射液

処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号	873929	
	200mg	500mg
承認番号	22200AMX00228000	22200AMX00229000
薬価収載	2010年4月	2010年4月
販売開始	2010年4月	2010年4月
貯法	遮光、室温保存	
使用期間	3年	
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること	

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

1バイアル中に、それぞれ次の成分・分量を含有

販売名	ブリディオ [®] 静注200mg	ブリディオ [®] 静注500mg
有効成分	スガマデクスナトリウム	スガマデクスナトリウム
含量	2mL中スガマデクスとして200mg	5mL中スガマデクスとして500mg
添加物	pH調整剤	

2. 性状

無色～淡黄褐色澄明の液

pH:7~8

浸透圧比:約1~2(生理食塩液に対する比)

【効能・効果】

ロクロニウム臭化物又はベクロニウム臭化物による筋弛緩状態からの回復

<効能・効果に関連する使用上の注意>

本剤はロクロニウム臭化物又はベクロニウム臭化物以外の筋弛緩剤による筋弛緩状態からの回復に対しては使用しないこと。

【用法・用量】

通常、成人にはスガマデクスとして、浅い筋弛緩状態(筋弛緩モニターにおいて四連(TOF)刺激による2回目の収縮反応(T₂)の再出現を確認した後)では1回2mg/kgを、深い筋弛緩状態(筋弛緩モニターにおいてポスト・テック・カウント(PTC)刺激による1~2回の単収縮反応(I-2PTC)の出現を確認した後)では1回4mg/kgを静脈内投与する。また、ロクロニウム臭化物の挿管用量投与直後に緊急に筋弛緩状態からの回復を必要とする場合、通常、成人にはスガマデクスとして、ロクロニウム臭化物投与3分後を目安に1回16mg/kgを静脈内投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 筋弛緩モニターによる確認ができない場合は、十分な自発呼吸の発現を確認した後はスガマデクスとして2mg/kgを投与すること。十分な自発呼吸の発現を確認する前のロクロニウム臭化物による筋弛緩に対してはスガマデクスとして4mg/kgを投与するが、筋弛緩状態からの回復が遅延することがあるため、患者の状態を十分に観察すること。なお、筋弛緩モニターによる確認ができない場合の自発呼吸の発現を確認する前のベクロニウム臭化物による筋弛緩に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていない。
- ベクロニウム臭化物の挿管用量投与直後に緊急に筋弛緩状態からの回復を必要とする場合の本剤の有効性及び安全性は確立していない。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 腎機能障害のある患者[本剤は腎排泄されるため、排泄が遅延するおそれがある。](薬物動態)の項参照]
- 高齢者[筋弛緩からの回復が遅延するおそれがある。](高齢者への投与)の項参照]
- 肝機能障害のある患者[使用経験が少ない。]
- 心拍出量の低下のある患者[筋弛緩からの回復が遅延するおそれがある。]
- 浮腫性疾患の患者[筋弛緩からの回復が遅延するおそれがある。]
- アレルギー素因のある患者
- 妊婦又は妊娠している可能性のある患者[妊婦、産婦、授乳婦等への投与]の項参照]
- 呼吸器疾患の既往歴のある患者[気管支痙攣を起こすおそれがある。]
- 血液凝固障害を伴う患者[健康成人を対象とした海外試験において活性化部分トロンボプラスチン時間又はプロトロンビン時間の一過性の延長が認められている。]

2. 重要な基本的注意

- 筋弛緩及び筋弛緩の回復の程度を客観的に評価し、本剤を安全かつ適切に使用するために、筋弛緩モニターを可能な限り行うこと。
- 挿管困難が予測される患者に対しては、気道確保の方法について予め十分に検討を行い、緊急に筋弛緩状態からの回復を必要とする場合の本剤16mg/kgの投与は、必要最小限の使用に留めること。
- 自発呼吸が回復するまで必ず調節呼吸を行うこと(ガス麻酔器又は人工呼吸器を使用すること)。
- 筋弛緩作用の残存による呼吸抑制、誤嚥等の合併症を防止するため、患者の筋弛緩が十分に回復したことを確認した後に抜管すること。また、抜管後も患者の観察を十分にすること。
- 維持麻酔中に本剤を投与すると、浅麻酔となつてくる場合には、四肢や体幹の動き、バッキングなどが起こることがあるので、必要に応じて麻酔薬又はオピオイドを追加投与すること。
- 手術後にロクロニウム臭化物及びベクロニウム臭化物の筋弛緩作用を増強する薬剤を併用する際は筋弛緩の再発に注意し、筋弛緩の再発が発現した場合は、人工呼吸など適切な処置を行うこと。
- 本剤の投与後に筋弛緩剤を再投与する必要があるが生じた場合、再投与する筋弛緩剤の作用発現時間の遅延が認められるおそれがあるため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
トレミフェン	筋弛緩状態からの回復の遅延又は筋弛緩の再発が生じるおそれがあるので、本剤投与後6時間以降に投与すること。	本剤に包接されたロクロニウム臭化物又はベクロニウム臭化物と置換し、ロクロニウム臭化物又はベクロニウム臭化物の血中濃度が上昇することがある。
経口避妊剤	経口避妊剤の作用が減弱することがある。経口避妊剤服用当日に本剤が投与された場合は飲み忘れた場合と同様の措置を講じること。	本剤と包接体を形成し、経口避妊剤の血中濃度が低下することがある。
** 抗凝固剤	本剤との併用により、抗凝固作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を観察するとともに血液凝固に関する検査値に注意すること。	作用機序は不明であるが、海外試験において、本剤4mg/kgと抗凝固剤の併用中に活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)又はプロトロンビン時間(P.T)の程度で一過性の延長が認められている。

4. 副作用

承認用量(2~16mg/kg)での総投与例1,477例(国内試験99例、海外試験1,378例)中175例(11.8%)に副作用が認められた。主な副作用は、悪心38例(2.6%)、嘔吐19例(1.3%)等であった(承認時)。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー(頻度不明): ショック、アナフィラキシー(潮紅、蕁麻疹、紅斑性皮疹、喘鳴、血圧低下、頻脈、舌腫脹、咽頭浮腫等)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと[※]。
- 2) 心室細動、心室頻拍、心停止、高度徐脈(頻度不明): 本剤投与後数分以内に心室細動、心室頻拍、心停止、高度徐脈があらわれることがある。循環動態の観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 3) 冠動脈痙攣(頻度不明): 冠動脈痙攣があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと。
- 4) 気管支痙攣(0.3%未満): 気管支痙攣があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

**注) 外国人健康成人に本剤を非麻酔下で投与したとき、アナフィラキシーを含む過敏反応は16mg/kg投与群で14/148例(9.5%)、4mg/kg投与群で10/151例(6.6%)認められた。

(2) その他の副作用

	頻度不明	1~5%未満	1%未満
消化器		悪心、嘔吐	
精神神経系			浮動性めまい、味覚異常
循環器			頻脈、徐脈、高血圧、低血圧
呼吸器		咳嗽	
泌尿器			β -N-アセチル-D-グルコサミナーゼ増加、尿中アルブミン陽性、尿中 β -2-ミクログロブリン増加
骨格筋・結合組織			筋力低下
過敏症	潮紅、そう痒、発疹		
その他			悪寒、体動

5. 高齢者への投与

外国の臨床試験において、高齢者で回復時間がわずかに遅延する傾向が認められたので、慎重に投与すること。【臨床成績】の項参照)

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]。
- 2) 授乳婦等への投与は避けることが望ましい[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。]。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない[低出生体重児及び新生児に対しては使用経験がない。乳児、幼児又は小児に対しては使用経験が少ない。]。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

血清中プロゲステロンの測定値が見かけ上低値を示すことがあるので注意すること。

9. 適用上の注意

他の薬剤と併用する場合には、別々の投与経路で使用するか、又は同一点滴回路を使用する場合は回路内を生理食塩水等の中性溶液を用いて洗浄するなど混合しないようにすること。なお、オンダンセトロン塩酸塩水和物、ペラパミル塩酸塩及びラニチジン塩酸塩との混合において、配合変化が報告されている。

【包装】

ブリディオ[®]静注200mg: (2mL) 10バイアルブリディオ[®]静注500mg: (5mL) 10バイアル●詳細は電子添文をご参照下さい。
●電子添文の改訂に十分ご注意ください。※※2015年10月改訂(第7版)
※2014年8月改訂

製販販売元[文献請求先及び問い合わせ先]

MSD株式会社

〒102-8667 東京都千代田区九段北 1-13-12 北の丸スクエア
http://www.msd.co.jp/

製品のお問い合わせ先

MSDカスタマーサポートセンター

医療関係者の方 ☎ 0120-024-961

<受付時間>9:00~17:30(土日祝日・当社休日を除く)

2021年12月作成
BR121PH0097