

## 論文の内容の要旨

氏名：北 島 治

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：Potency estimation of sugammadex for the reversal of moderate rocuronium – induced neuromuscular block: a non – randomized dose-response study

（ロクロニウム誘発性神経筋遮断に対するスガマデクスの有効性の評価：非ランダム化用量反応試験）

### 【目的】

不動化を担う筋弛緩は、手術中においては鎮痛、鎮静とともに必要なものであるが、手術が終了し、患者が覚醒、病室に帰室する際には、完全に拮抗された状態が必要である。無気肺や肺炎などの術後呼吸器合併症などを予防するためにも、手術終了時には速やかで確実な筋弛緩からの拮抗が必要である。現在、臨床使用されている筋弛緩薬は、主にステロイド型非脱分極性筋弛緩薬のロクロニウムであり、従来はその筋弛緩拮抗にはアセチルコリンエステラーゼ阻害薬のネオスチグミンなどが使用されてきた。ネオスチグミンは神経筋接合部におけるアセチルコリン濃度を高め、ロクロニウムのアセチルコリン受容体への結合に競合する間接的な拮抗機序のため、高率に術後残存筋弛緩と呼吸器合併症が生じることが問題視されていた。それに対し、スガマデクスはロクロニウムに対する直接のおよび特異的筋弛緩回復薬であり、血漿内で1:1の包接体を形成することでロクロニウムを不活性化し、神経筋接合部から血中へのロクロニウムの濃度勾配に基づく拡散を促進させる新しい作用機序を有しており、投与量の調整により筋弛緩からの迅速な回復が得られる。ロクロニウム誘発性神経筋遮断を完全に回復するためのスガマデクスの推奨用量は、筋弛緩深度に依存し、通常末梢神経刺激に反応しない深部遮断時には4 mg/kg、中等度筋弛緩以後の回復時には2 mg/kgとされている。この投与量はある一定の筋弛緩レベルでの用量設定試験の結果に基づいているが、スガマデクスの有効投与量を評価した研究はなされていない。本研究の目的は、日常臨床で投与されることが多い中等度筋弛緩状態におけるスガマデクスのED<sub>95</sub>を評価し、その際の至適投与量とされている2mg/kgの安全性を明らかにすることである。

### 【方法】

本研究への参加に同意したASAリスク分類I-III、年齢37-81歳の患者15名（男性9名、女性6名）を対象とした。筋弛緩薬に対するアレルギーの既往を有する患者や筋弛緩薬と相互作用する薬物を服用している患者は除外した。レミフェンタニル0.2-0.5 μg/kg/min、プロポフォール1-2 mg/kgで麻酔導入し、筋弛緩薬非投与下に声門上器具を挿入、調節呼吸し、麻酔維持はレミフェンタニル0.1-0.25 μg/kg/minとデスフルラン4-6%で行った。加速度型筋弛緩モニタを用いて、尺骨神経に2Hz-四連(train-of-four: TOF)刺激を15秒ごとに加え、母指内転筋収縮反応としてTOF反応(T1、T2、T3、T4)を導出した。キャリブレーションおよびTOF反応の安定後、全例にロクロニウム0.6 mg/kgを単回静脈内投与した。筋弛緩からの回復が始まり、TOF刺激に対するT1が再出現した時点で、ロクロニウムの持続投与を7 μg/kg/minの速度で開始し、投与速度を適宜調節しながらT1振幅高を対照の10%に維持した。手術が終了し、ロクロニウムの持続投与を終了後、スガマデクスを0.2 mg/kgずつ累積投与した。T1高とTOF比(T4高/T1高)をそれぞれ95%回復させるスガマデクスの有効投与量(ED<sub>95</sub>)を最小二乗法により算出した。

### 【結果】

ロクロニウムによる中等度筋弛緩からの、T1高およびTOF比の回復に要するスガマデクスの平均ED<sub>95</sub>(SD)は、それぞれ1.34(0.24) mg/kg、1.14(0.24) mg/kgであり、T1回復により高用量を要することがわかった。また中等度筋弛緩状態でのスガマデクスの至適量である2 mg/kgはED<sub>95</sub>の1.5倍量であり、十分な安全域を有していることがわかった。

### 【考察】

T1高は終板の筋型アセチルコリン受容体のロクロニウム占拠率によって変化する一方、TOF比は運動神経終末からのアセチルコリン放出量の推移を表し、ロクロニウム非作用時には≒1を示すが、筋弛緩時にはTOF刺激時のアセチルコリン放出量の段階的減少によりT1からT4にかけて振幅は減衰し、TOF比<1となる。つまり神経筋刺激伝達において、T1は終板機能、TOF比は神経終末機能を評価する指標とな

る。以前用いられていた筋弛緩拮抗薬であるネオスチグミンは、神経筋接合部内で増加したアセチルコリンが競合性にロクロニウムによる終板の筋型受容体の占拠を解くため、T1 の回復が先行後に TOF 比が回復し、一定時間内に筋弛緩から回復させる ED<sub>95</sub> は T1 回復よりも TOF 比回復でより高用量を要した。スガマデクスによる拮抗の場合、今回の結果からはネオスチグミンとは逆に、TOF 比が回復しやすく、T1 高の回復に高用量を要することがわかった。これは血管内に投与されたスガマデクスが血中の遊離ロクロニウムと結合し、血管内でのロクロニウムの濃度が低下、その濃度勾配により神経筋接合部内でのロクロニウム濃度も低下することに起因する。スガマデクスは血漿内で直接的にロクロニウムを包接し、フリーのロクロニウムが減少することで、さらに神経筋接合部から血管内へと濃度勾配に基づくロクロニウムの拡散が生じ、筋弛緩から迅速に回復するというメカニズムを有している。そのため終板の筋型アセチルコリン受容体に比較して、ロクロニウムとの親和性がより低い神経終末の神経型アセチルコリン受容体より早期に解離が起これと考えられ、そのためネオスチグミンによる拮抗時とは異なり、TOF 比が先に回復し、T1 振幅高の回復が遅れると推測された。スガマデクス投与後の神経筋機能の回復時には、T1 高の回復過程の評価がより重要であると考えられた。

**【結論】** ロクロニウムにより T1 高がコントロールの 10% 振幅に維持された中等度筋弛緩から、T1 回復に要するスガマデクスの ED<sub>95</sub> は、TOF 比回復のための ED<sub>95</sub> より高用量であった。中等度筋弛緩時のスガマデクスの推奨量 2 mg/kg は、ED<sub>95</sub> の約 1.5 倍に相当し、安全な設定量であることが示された。