

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

日本大学医学部麻酔科学系麻酔科学分野

北島 治

申請年 2023年

指導教員 鈴木孝浩



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

Osamu Kitajima¹ · Mai Yamamoto¹ · Shunichi Takagi¹ · Takahiro Suzuki¹

Received: 18 October 2019 / Accepted: 10 February 2020 / Published online: 24 February 2020
© Japanese Society of Anesthesiologists 2020

Abstract

Purpose There is no report investigating the precise potency of sugammadex for antagonizing various intensities of rocuronium-induced neuromuscular block. The aim of this study was to evaluate the ED₉₅ of reversibility of sugammadex and reveal the safety factor of 2 mg/kg of sugammadex for moderate rocuronium-induced neuromuscular block.

Methods Fifteen patients were enrolled in this study. After induction of anesthesia, we recorded the adductor pollicis muscle response to ulnar nerve stimulation using acceleromyography. All patients received 0.6 mg/kg rocuronium. When the first twitch (T1) of the train-of-four (TOF) response reappeared, rocuronium infusion was commenced to maintain T1 at 10% of the control. After the surgery was completed and infusion of rocuronium was stopped, patients were given sugammadex by a cumulative dose technique. The effective doses of sugammadex that led to recovery of the amplitude of T1 and the TOF ratio by 95% (ED₉₅) were calculated from the regression lines of least-squares regression analysis.

Results The mean ED₉₅ of sugammadex for recovery of T1 and the TOF ratio from rocuronium-induced moderate neuromuscular block was 1.34 (0.24) and 1.14 (0.24) mg/kg, respectively.

Conclusions The ED₉₅ of sugammadex for the recovery of T1 was significantly greater than that for the TOF ratio. However, a sugammadex dose of 2 mg/kg is equivalent to about 1.5 times the ED₉₅ of sugammadex for reversal of moderate rocuronium-induced block, indicating its safety margin.

Keywords Sugammadex · Rocuronium · Dose–response

Introduction

Dose recommendations of sugammadex for completely antagonizing rocuronium-induced neuromuscular block depend on the depth of neuromuscular block, and are reportedly 2 mg/kg for moderate block and 4 mg/kg for profound and deep block. The doses are based on the results of dose-finding studies with sugammadex that have shown dose-dependent decreases in time to recovery from neuromuscular block [1, 2]. In that study, at the reappearance of T2 during recovery from rocuronium-induced neuromuscular block, a single dose of sugammadex of 0.5, 1, 2, or 4 mg/

kg was administered. The averaged time for recovery to a train-of-four (TOF) ratio of 0.9 decreased from 16.3 and 4.6 min in the 0.5 and 1 mg/kg groups to 1.4 and 1.5 min in the sugammadex 2 and 4 mg/kg groups, respectively [1]. When incremental sugammadex doses of 0.5, 2, 4 or 8 mg/kg were administered at the reappearance of 1–2 post-tetanic counts (PTC), mean recovery time to a TOF ratio of 0.9 decreased from 79.8 min (0.5 mg/kg group) to 3.2 min (2 mg/kg), 1.7 min (4 mg/kg) and 1.1 min (8 mg/kg) [2]. Once dose–responses reached a plateau, there were no further shortening effects on the recovery time. In this manner, 2 or 4 mg/kg of sugammadex were derived as adequate doses by dose-finding studies conducted, respectively, for moderate and deep rocuronium-induced neuromuscular block and were not based on the potency of sugammadex. However, there is no report investigating the precise potency of sugammadex for antagonizing various intensities of rocuronium-induced neuromuscular block. Therefore, the aim of this study was to evaluate the ED₉₅ of sugammadex for

✉ Takahiro Suzuki
suzuki.takahiro@nihon-u.ac.jp

¹ Department of Anesthesiology, Nihon University School of Medicine, 30-1, Oyaguchi Kamicho, Itabashi-Ku, Tokyo 173-8610, Japan

reversibility and reveal the safety factor of the dose of 2 mg/kg of sugammadex in rocuronium-induced moderate neuromuscular block.

Patients and methods

The study protocol (protocol number: RK-160913-05) was approved by the Hospital Ethics Committee on Human Rights in Research (Nihon University Itabashi Hospital, Clinical Research Judging Committee). After registration with the University Hospital Medical Information Network (ID: UMIN000025218), we studied 15 patients (9 males, 6 females), ASA I-III, aged 37–81 years, who consented to participate in this study. None of the patients were allergic to neuromuscular blocking agents, nor were they taking any drugs known to interact with these agents.

An intravenous infusion of Ringer's acetated solution was commenced and electrocardiogram, pulse oximeter, and non-invasive arterial pressure were continuously monitored after arrival in the operating theater. Anesthesia was induced with continuous infusion of remifentanyl 0.2–0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ min and propofol 1–2 mg/kg, while patients received 100% oxygen through an anesthesia facemask. After insertion of a supraglottic airway without a neuromuscular blocking agent, anesthesia was maintained with 4–6% end-tidal desflurane and a continuous infusion of 0.1–0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ remifentanyl. Ventilation was adjusted to maintain end-tidal PCO_2 within the range of 35–40 mm Hg.

Then, the ulnar nerve at the wrist was stimulated with square-wave stimuli of 0.2-ms duration, which were delivered in a TOF mode at 2 Hz every 15 s. Contraction of the ipsilateral adductor pollicis muscle was measured using an acceleromyograph (TOF-Watch SX™, Organon Ltd., Dublin, Ireland). After application of 50-Hz tetanic stimulation over 5 s and when the response to TOF stimulation had stabilized, calibration and supramaximal stimulation were ensured by the built-in calibration function (CAL2) of the acceleromyograph. After obtaining stable baseline responses for at least 2 min, all patients received 0.6 mg/kg rocuronium intravenously. Immediately after recovery of the first twitch (T1), a continuous infusion of rocuronium was commenced at a rate of 7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. The infusion rate was adjusted to maintain T1 at 10% of control values for at least 1 h. After the surgery was completed and infusion of rocuronium was stopped, patients were given sugammadex by a cumulative dose technique. Sugammadex 0.2 mg/kg was administered repeatedly via a rapidly running infusion whenever three successive T1s were of similar height until T1 recovered maximally. Considering the recommendations of good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular block [3], T1 recorded during sugammadex-facilitated recovery from rocuronium-induced neuromuscular

block was normalized to the final T1 value. The data for patients in whom T1 did not return above 80% of the control or exceeded 120% of the control due to a baseline shift were excluded from analysis. Since control TOF ratios measured by acceleromyography are usually greater than 100% [4], TOF ratios during recovery from neuromuscular block were normalized with the control TOF ratio. The individual dose–response relationship was examined by plotting the log dose against the recovery of T1 and TOF ratio relative to baseline. Regression lines were constructed using least-squares regression analysis and parallelism of the lines was determined. The effective doses of sugammadex that led to recovery of the amplitude of T1 and the TOF ratio by 95% (ED_{95}) were calculated from the regression lines. After the dose–response study, additional increments of sugammadex were administered to a total dose of 2 mg/kg.

For neuromuscular dose–response study, sample size of 15 subjects need to be recruited if an error of $\pm 20\%$ is deemed enough [5]. Data are presented as mean (SD). Statistical analysis was performed using the StatView™ software for Windows (SAS Institute, Cary, NC, USA). For comparison of ED_{95} between T1 and the TOF ratio, the unpaired Student's *t* test was used. A *P* value of <0.05 was considered statistically significant.

Results

Data from all 15 patients could be analyzed. Mean values of the patient's height, weight, and body mass index were 163.7 (9.7) cm, 63.7 (12.1) kg, and 23.7 (3.8) kg/m^2 , respectively. Averaged T1 value and TOF counts immediately before sugammadex administration were 13.5 (3.5) % and 1 ($n=8$) or 2 ($n=7$). The final T1 averaged 98.6 (7.6) %.

Dose–responses in the T1 value and TOF ratio after cumulative dosing of sugammadex are shown in Figs. 1 and 2. The mean ED_{95} of sugammadex for recovery of T1

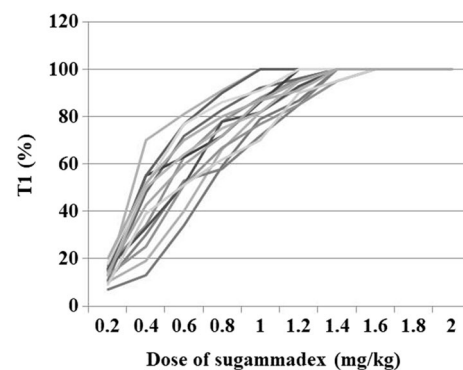


Fig. 1 Dose–responses in the T1 value after cumulative dosing of sugammadex in all patients

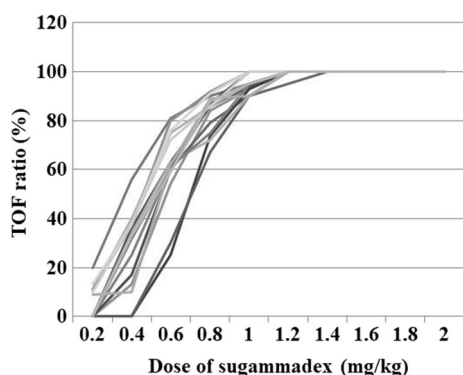


Fig. 2 Dose–responses in the TOF ratio after cumulative dosing of sugammadex in all patients

and the TOF ratio from rocuronium-induced moderate neuromuscular block was 1.34 (0.24) and 1.14 (0.24) mg/kg, respectively. There was a statistically significant difference between ED_{95} for facilitated recovery of T1 and that for TOF ratio ($P = 0.037$). Averaged times required for full recovery in the T1 and TOF ratio from the first dose of sugammadex were 835 (234) s and 609 (205) s, respectively. There were no cases of recurarization after the dose–response study.

Discussion

In clinical settings, the dose of sugammadex depends on the depth of neuromuscular block, as evaluated by neuromuscular monitoring. We revealed in this study that the dose of 2 mg/kg sugammadex is about 1.5 times the ED_{95} of sugammadex for antagonizing moderate neuromuscular block induced by rocuronium, indicating an adequate safety margin.

Sugammadex has been replacing neostigmine as the reversal agent for rocuronium-induced neuromuscular block in clinical anesthesia. However, even sugammadex cannot completely prevent postoperative residual neuromuscular block. The incidence of a TOF ratio < 0.9 after sugammadex was reportedly 3.7 [6]–4.3% [7] when sugammadex was dosed without the guidance of a neuromuscular monitor. To secure full recovery of neuromuscular function and prevent recurarization because of under-dosing of sugammadex, an adequate dose of sugammadex as evaluated by neuromuscular monitoring should be administered. A dose-finding study revealed that under-dosing with 0.5 mg/kg sugammadex administered at the reappearance of T2 had caused significant recurrence of neuromuscular block in four of 10 adult patients [1]. In particular, it was reported that elderly patients had a greater risk of recurarization when lower doses of sugammadex were administered [8]. A randomized study in pediatric patients

also concluded that an inappropriately small dose of sugammadex could not completely antagonize rocuronium-induced neuromuscular block and additional increments of the drug were required [9]. In a case report [10] regarding recurarization after sugammadex administration, the dose of sugammadex was not decided based on the level of neuromuscular block determined by objective neuromuscular monitoring. Our results suggest that in cases in which rocuronium-induced moderate neuromuscular block is objectively confirmed, a 2 mg/kg dose of sugammadex provides an adequate safety margin for adequate recovery.

In clinical anesthesia, sugammadex is administered based on the TOF counts during moderate neuromuscular block. While, in this study, sugammadex was administered when the T1 was 10% of control because the effective dose of sugammadex for reversal from the same depth of neuromuscular block was needed to be evaluated. When sugammadex will be administered at the TOF count of 2, it is likely that the ED_{95} of sugammadex for full recovery of neuromuscular function will vary greatly and be smaller than the results of this study. It is known that recovery speed of the T1 is characteristically slower than that of the TOF ratio after the reversal with sugammadex [11]. Therefore, we consciously made a choice that T1 of 10% of baseline as a measure of rocuronium-induced moderate neuromuscular block to detect safety margin of the dose of sugammadex. Even when an acceleromyograph shows the TOF count of 1, it is suggested from the results of our study that sugammadex 2 mg/kg may be safe for full recovery of neuromuscular function. However, 4 mg/kg of sugammadex, recommended during deep neuromuscular block, should have a much wider safety margin.

The ED_{95} for facilitated recovery of T1 tended to be higher than that for recovery of the TOF ratio. Increase in T1 represents a decrease in the occupancy rate of postsynaptic nicotinic acetylcholine receptors (nAChR) at the motor endplate with rocuronium. By contrast, an increase in the TOF ratio represents a decrease in the fade phenomenon with repetitive muscle contractions and progressive reduction in the amount of presynaptic acetylcholine released from the motor nerve ending during TOF stimulation. It is believed that fade in the TOF response during partial non-depolarizing neuromuscular block arises from inhibition of presynaptic autoreceptors. The normally innervated endplate mostly contains muscle-type $\alpha_1\beta_1\delta\epsilon$ nAChRs, while presynaptic nAChRs are composed of neuronal subtype $\alpha_3\beta_2$ receptors. It was previously reported that the potency of rocuronium for blockade of muscle-type $\alpha_1\beta_1\delta\epsilon$ nAChRs was significantly greater than that for neuronal $\alpha_3\beta_2$ nAChRs [12]. It is, therefore, possible that rocuronium might more easily dissociate from presynaptic neuronal nAChRs, as compared to the affinity between rocuronium and postsynaptic muscle nAChRs, resulting in

the significantly lower ED₉₅ of sugammadex for recovery of the TOF ratio.

A limitation of this study is that although the cumulative dose method requires fewer patients and individual dose–response curves can be constructed for each subject, this method is not suitable for determining the dose–response of short or intermediate acting drugs. A cumulative dose technique results in reduced potency of short or intermediate acting neuromuscular blocking agents, because significant recovery occurs before the next dose [13, 14]. We cumulatively administered small doses of 0.2 mg/kg sugammadex for reversal of rocuronium-induced neuromuscular block whenever three successive T1s were of similar height. Since recurarization might occur between the intervals of administration of sugammadex, the dose of sugammadex required to produce 95% reversal might have been overestimated in this study. As a second limitation, data obtained by acceleromyography cannot be used interchangeably with that obtained by mechanomyography [15] or electromyography [16], which is the gold standard method for assessing neuromuscular function. Acceleromyographic TOF values tend to overestimate the extent of recovery as compared with other monitoring systems. It is, therefore, possible that the potency of sugammadex was overestimated in this study. Although TOF values were normalized with the baseline value to improve the accuracy of determination of recovery, further studies using other monitoring methods are desired.

In conclusion, 2 mg/kg sugammadex is equivalent to about 1.5 times the ED₉₅ of sugammadex for reversal of rocuronium-induced moderate block and, therefore, this dose seems to have an adequate safety margin.

Acknowledgements Osamu Kitajima and Mai Yamamoto are equally contributing first authors of this article.

Funding Departmental funding.

Conflict of interests Suzuki T and Takagi S have received speaker's fee from MSD. Inc, Japan.

References

- Puhringer FK, Gordon M, Demeyer I, Sparr HJ, Ingimarsson J, Klarin B, van Duijnhoven W, Heeringa M. Sugammadex rapidly reverses moderate rocuronium- or vecuronium- induced neuromuscular block during sevoflurane anaesthesia: a dose-response relationship. *Br J Anaesth*. 2010;105:610–9.
- Duvaldestin P, Kuizenga K, Saldien V, Claudius C, Servin F, Klein J, Debaene B, Heeringa M. A randomized, dose-response study of sugammadex given for the reversal of deep rocuronium- or vecuronium-induced neuromuscular blockade under sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg*. 2010;110:74–82.
- Fuchs-Buder T, Claudius C, Skovgaard LT, Eriksson LI, Mirakhor RK, Viby-Mogensen J. Good clinical research practice in pharmacodynamics studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007;51:789–808.
- Suzuki T, Fukano N, Kitajima O, Saeki S, Ogawa S. Normalization of acceleromyographic train-of-four ratio by baseline value for detecting residual neuromuscular block. *Br J Anaesth*. 2006;96:44–7.
- Kopman AF, Lien CA, Naguib M. Neuromuscular dose-response studies: determining sample size. *Br J Anaesth*. 2011;106:194–8.
- Nemes R, Fülesdi B, Pongrácz A, Asztalos L, Szabó-Maák Z, Lengyel S, Tassonyi E. Impact of reversal strategies on the incidence of postoperative residual paralysis after rocuronium relaxation without neuromuscular monitoring. A partially randomized placebo controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34:609–16.
- Kotake Y, Ochiai R, Suzuki T, Ogawa S, Takagi S, Ozaki M, Nakatsuka I, Takeda J. Reversal with sugammadex in the absence of monitoring did not preclude residual neuromuscular block. *Anesth Analg*. 2013;117:545–51.
- Muramatsu T, Isono S, Ishikawa T, Nozaki-Taguchi N, Okazaki J, Kitamura Y, Murakami N, Sato Y. Differences of recovery from rocuronium-induced deep paralysis in response to small doses of sugammadex between elderly and nonelderly patients. *Anesthesiology*. 2018;129:901–11.
- Matsui M, Konishi J, Suzuki T, Sekijima C, Miyazawa N, Yamamoto S. Reversibility of rocuronium-induced deep neuromuscular block with sugammadex in infants and children—a randomized study. *Biol Pharm Bull*. 2019;42:1637–40.
- Ito S, Seki H, Sannohe J, Ouchi T. A case of deep residual neuromuscular blockade after sugammadex administration. *J Clin Anesth*. 2019;58:33–4.
- Suzuki T. A train-of-four ratio of 0.9 may not certify adequate recovery after sugammadex. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55:368–9.
- Jonsson M, Gurley D, Dabrowski M, Larsson O, Johnson EC, Eriksson LI. Distinct pharmacologic properties of neuromuscular blocking agents on human neuronal nicotinic acetylcholine receptors. A possible explanation for the train-of-four fade. *Anesthesiology*. 2006;105:521–33.
- Smith CE, Donati F, Bevan DR. Dose-response curves for succinylcholine: single versus cumulative techniques. *Anesthesiology*. 1988;69:338–42.
- Gibson FM, Mirakhor RK, Clarke RSJ, Lavery GG. Comparison of cumulative and single bolus dose techniques for determining the potency of vecuronium. *Br J Anaesth*. 1985;57:1060–2.
- Claudius C, Skovgaard LT, Viby-Mogensen J. Is the performance of acceleromyography improved with preload and normalization? A comparison with mechanomyography. *Anesthesiology*. 2009;110:1261–70.
- Kopman AF, Chin W, Cyriac J. Acceleromyography vs. electromyography: an ipsilateral comparison of the indirectly evoked neuromuscular response to train-of-four stimulation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49:316–22.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

論文和文要約

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的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ED₉₅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ーを用いて、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(ED₉₅)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ED₉₅(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ED₉₅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ED₉₅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ばと考えられ、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 ED₉₅ は、TOF 比回復のための ED₉₅ 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、ED₉₅ 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。

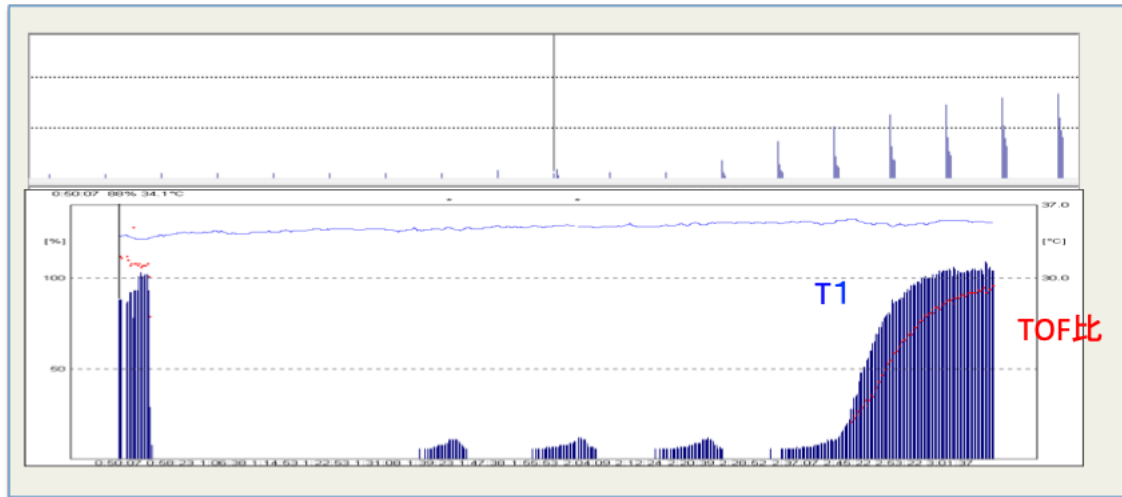
本論文を理解するための追記

・ TOF 比の意味、T1 高の回復過程の比較する意味、意義の説明

TOF 比とは、2Hz、0.5 秒ごとの四連 (train-of-four: TOF) 刺激に対する第 1 (T1)、第 2 (T2)、第 3 (T3)、第 4 (T4) 反応のうち、T1 と T4 の比 (T4/T1) を表したものです。通常、非脱分極性筋弛緩薬が作用していない時は T4/T1 はほぼ 1 を示しますが、ロクロニウムによる部分筋弛緩状態では、T1-T4 の振幅がコントロールに比べ減少するとともに、T1 から T4 にかけて減衰し、TOF 比 < 1 となり、筋弛緩の強度により増減します。ロクロニウムは終板の筋型アセチルコリン受容体 ($\alpha 2 \beta \delta \epsilon$) に結合し、その占拠がある運動単位における安全域を超えると、筋収縮力が減少し始め、その結果 T1-T4 の各振幅を減少させます。T1 の振幅高は、ロクロニウムによるシナプス後アセチルコリン受容体の占有率によって増減し、完全遮断時には T1-T4 は検出できなくなり、筋弛緩からの回復時にはまず T1 より再出現し、その後順次 T2、T3、T4 が再出現します (以下に述べる減衰作用による)。

ロクロニウムは終板以外にも、シナプス前の運動神経終末上の神経型アセチルコリン受容体 ($\alpha 3 \beta 2$) に結合し、神経膜の脱分極による神経内へのカルシウム流入を阻害する結果、アセチルコリンを含有するシナプス小胞の貯蔵型から放出型への動員機序を抑制します。TOF 比は神経終末からのアセチルコリン放出量の推移を表し、ロクロニウム作用時には TOF 刺激時のアセチルコリン放出量の段階的減少に伴うフェード現象の結果、TOF 比は低値となり、筋弛緩からの回復とともに TOF 比は回復します。

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して用いられます。ロクロニウムなどの非脱分極性筋弛緩からの自然回復時には、筋型、神経型のアセチルコリン受容体への親和性の違いから、下図のように T1 の回復が先に、TOF 比の回復が後になりますので、最終的な至適回復の評価には TOF 比が用いられます。従来用いられていた抗コリンエステラーゼであるネオスチグミンは、その作用機序が神経筋接合部内でのアセチルコリン量の増加にあり、アセチルコリンが競合的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 の回復が先行しておりました。よって自然回復時と同様、その後の TOF 比の回復が至適回復とみなされておりました。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ます。そのためロクロニウムとの親和性のより低い神経終末の受容体より解離が起こればと考えられ、そのため自然回復や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いう現象がわれわれの調査で確認されています。



図：非脱分極性筋弛緩薬投与下における TOF 刺激時の回復過程

→非脱分極性筋弛緩薬投与による部分遮断時には連続刺激に対して減衰反応が認められる。その回復過程は T1 よりも TOF 比の回復が遅れて起こることが知られている。そのため TOF 比で至適回復を評価する。

- ・ TOF 比と T1 高の乖離は、臨床上何を意味し、重要と考えられるか？

臨床上、T1 高は瞬発的な筋力、TOF 比は筋力の持続力と考えられています。たとえば筋弛緩からの臨床的な回復評価には、強く手を握れるか、頭部挙上をできるかが用いられますが、5 秒間の持続性が求められます。これは TOF 比の回復をも含めた評価になります。T1 は回復しているのに、TOF 比の回復がまだ不十分でその乖離が持続する中、手術終了後に抜管した際に、筋弛緩モニタリングしている母指内転筋よりも筋弛緩薬に抵抗性を有する横隔膜や喉頭筋などは十分に回復し、呼吸努力はできる状態でも、母指よりも筋弛緩に感受性が高い咽頭筋、外舌骨筋、舌骨上筋などの上気道筋ではいまだ筋弛緩状態にある場合には、上気道閉塞による呼吸障害や、嚥下の機能不全による誤嚥のリスクが高くなると考えられます^{1,2)}。また TOF 比の回復が不十分な状態では、低酸素性換気応答が抑制され、低酸素時の呼吸量増加が起こりにくくなることも予測されます³⁾。

今回の結果では、スガマデクスの初回投与から T1 および TOF 比の完全回復に要した時間の平均は、それぞれ 835 (234) 秒および 609 (205) 秒であり、用量反応試験後に再発した症例もなく、その差は約 4 分でありました。本来の推奨投与量のスガマデクス 2mg/kg (今回の結果である ED95 の約 1.5 倍量) のボーラス投与であれば、その差はより短時間となり、臨床上では有害事象を引き起こすことはないと考えられます。

1. Eriksson LI, et al. Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans: simultaneous videomanometry and mechanomyography of awake human volunteers. *Anesthesiology* 1993; 78: 693-99.
2. Eikermann M, et al. Muscle weakness after administration of neuromuscular blocking agents: Do not immobilize the diaphragm unnecessarily. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 9-15.
3. Broens SJL, et al. Reversal of partial neuromuscular block and the ventilatory response to hypoxia: A randomized controlled trial in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2019; 131: 467-76

- ・ T1 高、TOF 比の回復について、抗コリンエステラーゼとの違いについて

ロクロニウムは終板の筋型アセチルコリン受容体 ($\alpha 2 \beta \delta \epsilon$) に結合し、その占拠がある運動単位における安全域を超えると、筋収縮力が減少し始め、その結果 T1-T4 の各振幅を減少させます。T1 の振幅高は、ロクロニウムによるシナプス後アセチルコリン受容体の占有率によって増減し、完全遮断時には T1-T4 は検出できなくなり、筋弛緩からの回復時にはまず T1 より再出現し、その後順次 T2、T3、T4 が再出現します (以下に述べる減衰作用による)。

ロクロニウムは終板以外にも、シナプス前の運動神経終末上の神経型アセチルコリン受容体 ($\alpha 3 \beta 2$) に結合し、神経膜の脱分極による神経内へのカルシウム流入を阻害する結果、アセチルコリンを含有するシナプス小胞の貯蔵型から放出型への動員機序を抑制します。TOF 比は神経終末からのアセチルコリン放出量の推移を表し、

ロクロニウム作用時には TOF 刺激時のアセチルコリン放出量の段階的減少に伴うフェード現象の結果、TOF 比は低値となり、筋弛緩からの回復とともに TOF 比は回復します。

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して用いられます。ロクロニウムなどの非脱分極性筋弛緩からの自然回復時には、筋型、神経型のアセチルコリン受容体への親和性の違いから、T1 の回復が先に、TOF 比の回復が遅くなりますので、最終的な至適回復の評価には TOF 比が用いられます。

従来用いられていた抗コリンエステラーゼであるネオスチグミンは、その作用機序が神経筋接合部内でのアセチルコリン量の増加にあり、アセチルコリンが競合的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 の回復が先行しておりました。よって自然回復時と同様、その後の TOF 比の回復が至適回復とみなされておりました。

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ます。そのためロクロニウムとの親和性のより低い神経終末の受容体より解離が起こると考えられ、そのため自然回復や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いう現象を、世界に先駆けて当科の鈴木が警鐘を鳴らしました (図) ¹⁾。

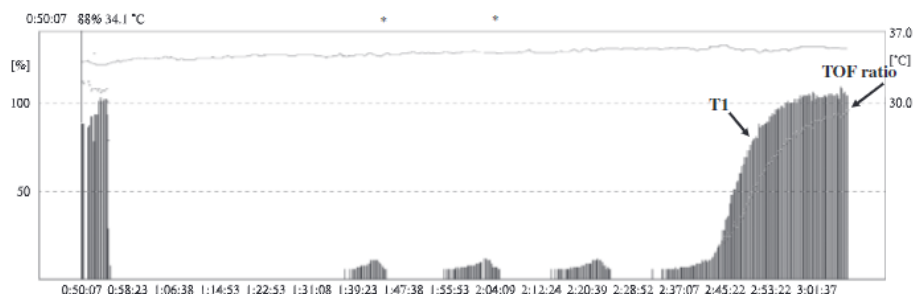


Fig. 1. Neostigmine-facilitated recovery from rocuronium-induced neuromuscular block. The first twitch of the train-of-four (TOF) (T1, bars) recovers faster than the TOF ratios (dots).

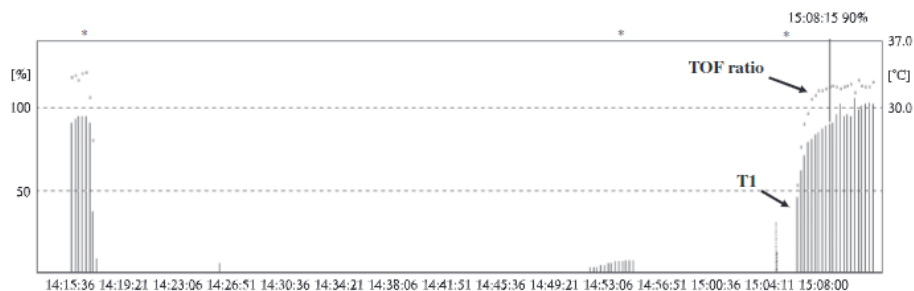


Fig. 2. Sugammadex-facilitated recovery from rocuronium-induced neuromuscular block. The train-of-four (TOF) ratios recovers faster than the first twitch of the TOF (T1, bars).

図. ネオスチグミンとスガマデクス投与後の回復過程の差

ロクロニウムの拮抗に用いられたネオスチグミンの、T1 および TOF 比のそれぞれの回復に要される有効投与量に関する 2 つの論文を参照に挙げさせていただきます。

Smith らによる研究 ¹⁾ では、尺骨神経に 2Hz-四連 (train-of-four: TOF、T1、T2、T3、T4 より成る) 刺激を 15 秒ごとに加え、母指内転筋収縮反応を導出し、全例にロクロニウムと同じ中間性ステロイド型に属するベクロニウムを投与後、筋弛緩からの回復時に T1 高が対照の 10% に達した時点でネオスチグミンを投与し、投与 10 分後の T1 高と TOF 比の ED50 を測定した結果、T1 高の 0.01mg/kg に比し、TOF 比では 0.023mg/kg とより高用量を必要としておりました ²⁾。

また Abdulatif らによる研究 ³⁾ では、ロクロニウム筋弛緩時にネオスチグミン投与後の T1 高と TOF 比の回復推移を評価しました。ネオスチグミンを通常投与量の 0.05 mg/kg 投与から 5 分後の T1 高、TOF 比の平均回復率はそれぞれ 81.6%、61.8%、10 分後では 95.8%、77.6% であり、やはり TOF 比の回復が遅いことが示されていました。

つまり抗コリンエステラーゼによる拮抗時には、T1の回復が先行し、TOF比の回復が遅れます。今回のスガマデクスの研究では、反対にTOF比回復に要するED95 (1.14 mg/kg)が、T1回復に要するED95 (1.34 mg/kg)より小さい結果となっており、ネオスチグミンとの差が明らかになりました。

1. Suzuki T. A train-of-four ratio of 0.9 may not certify adequate recovery after sugammadex. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55: 368-9
2. Smith CE, et al. Dose-response relationships for edrophonium and neostigmine as antagonists of atracurium and vecuronium neuromuscular blockade. *Anesthesiology*. 1989; 71: 37-43.
3. Abdulatif M, et al. Dose-response relationships for neostigmine antagonism of rocuronium-induced neuromuscular block in children and adults. *Br J Anaesth* 1996; 77: 710-15.

・回数、時間、量など、スガマデクスの投与方法を変えた場合に結果が変わる可能性があるか。

今回の研究では、ロクロニウムの持続投与を中止し、スガマデクスの累積投与を行っています。ロクロニウムは中時間作用型の筋弛緩薬であり、そのためスガマデクスの各投与間隔内で包接機序による回復とともに、ロクロニウムの排泄による自然回復も生じている可能性があります。そのため本研究で算出されたスガマデクスのED95は、過大評価された可能性があり、これは研究のlimitationに挙げさせていただいております。累積投与ではなく、one dose methodを用いたとすると、スガマデクスのED95がより小さい値となることが予測されますので、その場合には現在のスガマデクス推奨投与量の安全域はさらに高まると思われれます。

・複合筋活動電位の計測に影響を与える因子と、本研究の限界について。

複合筋活動電位の計測に影響を与える因子としては、刺激電流値、反応検出閾値、皮膚抵抗、皮膚温、刺激電極と神経までの距離、電極間の距離、年齢、身長、性別などが挙げられます。本研究の限界については、加速度型筋弛緩モニタによって得られたデータは、神経筋機能の評価のためのゴールドスタンダードである力感知型筋弛緩モニタや電位感知型筋弛緩モニタによって得られたデータと互換性をもって評価することはできません。加速度型筋弛緩モニタによるTOF値は、他のモニタリングシステムと比較して、回復の程度を過大評価する傾向があります。したがって、この研究ではスガマデクスの効力が過大評価された可能性があります。TOF値をベースライン値で正規化することにより回復の判定精度を向上させましたが、他のモニタリング方法を用いたさらなる研究が必要と考えております。

・体重過多および過少患者について、スガマデクスの2.0mg/kgの至適投与量の安全性をよび、基礎疾患や手術時間などがスガマデクスの至適投与量に影響について。

Van Lanckerら¹⁾は、BMI>40kg/m²の肥満患者を対象に、スガマデクスの投与量を理想体重換算群、理想体重+20%換算群、理想体重+40%換算群、実体重換算群の4群に分け、ロクロニウム筋弛緩からT1またはT2再出現時にスガマデクス2mg/kgを投与しています。その結果では、TOF比0.9までの平均回復時間は、理想体重+40%群(113秒)、実体重投与群(129秒)に比して、理想体重群(189秒)、理想体重+20%群(155秒)と有意に回復時間が延長していました。このことより病的肥満患者での至適量は理想体重+40%と結論付けています。しかしLe Correら²⁾は、理想体重+90%のスガマデクスを投与されたにもかかわらず、再クラーレ化を生じた症例を報告しています。その詳細は、54歳女性、体重115kg(理想体重52.2kg)、BMI48kg/m²であり、T2でスガマデクスを200mg(理想体重量+90%)投与5分後にTOF比>0.9に回復し、抜管され座位も可能なほど筋力は回復しました。しかし20分後に呼吸数減少、TOF刺激でTOFカウント1と再クラーレ化が確認され、スガマデクス200mgの追加投与にて、3分後にTOF比>0.9に回復しました。つまり先の報告の理想体重量+40%量では過少投与となる可能性があり、肥満患者におけるスガマデクスは実体重換算が推奨されます²⁾。

同じ体重でも理想体重が異なることは多々あり、理想体重換算によるスガマデクスの投与は危険であり、拮抗時の筋弛緩状態に合わせた推奨量で、かつ実体重換算量が投与されれば安全に拮抗できると考えております。

過少体重については研究がされておらず、私見を述べさせていただきます。低体重では低栄養状態が少なからず存在すると考慮すると、アルブミン低値となる状態も推察されます。そのため投与された血中の遊離ロクロニウムは増えるため、筋弛緩薬の作用は延長すると考えられますが、悪液質などの炎症状態ではα酸性糖タンパクの増加により、むしろ筋弛緩作用は短縮します。個々の症例で筋弛緩作用の推移は変わる可能性が高いと考えられますが、スガマデクスの投与量は実体重換算よりも理想体重換算が適する可能性はあると思われれます。この点は今後の研究に活かしたいと思っております。

また基礎疾患に関しては、腎機能低下例、妊婦での考察を上げさせていただきます。

スガマデクスは主に腎から排泄されるため、腎機能障害を有する患者、特に慢性腎不全の人工透析患者では、スガマデクスとスガマデクス-ロクロニウム複合体は体内に長時間蓄積される可能性が示唆されており、その安全性に関する研究が行われています。Staals ら³⁾はクレアチニンクリアランス 80ml/min 以上の腎機能正常患者と 30ml/min 未満の重症腎機能障害患者を対象に、ロクロニウム投与後の T2 再出現時にスガマデクス 2mg/kg を投与したところ正常腎機能患者では 1.65 分、重症腎機能障害患者では 2.0 分で TOF 比 0.9 に回復し、有意差は認められませんでした。48 時間後も再クラーレは認められず、重症腎機能患者でも安全に使用できると報告しています。またクレアチニンクリアランス 30ml/分以下の重症腎機能障害患者を対象に、血液透析によるスガマデクスの除去効果を調べた報告⁴⁾によると、低分子量タンパク質の除去効率の高い high-flux 膜による 3-6 時間の透析で、スガマデクスの血漿中濃度は約 70%減少しました。以上より、腎機能障害患者においてもスガマデクスは安全に使用できると考えられます。安全性が示されている一方で、肥満患者、高齢患者に加え、腎機能障害を有する患者では、再クラーレ化が生じた場合の重症度が高いことが示されていることから、これらの患者でのスガマデクスの有効投与量の再検討が必要と思われる。

妊娠中は体脂肪率の増加に伴い、ロクロニウムを実測体重換算で投与した場合、過量投与となることや、ステロイドホルモンによるロクロニウムの肝取り込み競合の結果、ロクロニウムの作用延長が予測されます。よってスガマデクスの効果の検証も必要となります。Williamson ら⁵⁾は、妊婦の迅速導入時にロクロニウム 1.2mg/kg を投与し、帝王切開術終了後の深部遮断状態で、スガマデクス 4mg/kg を投与した結果、全例で迅速な回復を得たと報告しています。Pühringer ら⁶⁾も TOF 反応に応じたスガマデクス量を検討することで、すべての患者で 2 分以内に TOF 比 0.9 以上が確認され、安全に使用できたと報告しています。また術前よりマグネシウムを投与されている妊婦では、ロクロニウムの作用は増強されますが、そのような状態においてもスガマデクスによる回復効果には影響がないことが報告されています⁷⁾。肥満患者と同様に、実体重換算のスガマデクスの投与により至適回復が得られると判断されます。

手術時間に関しては、ロクロニウムには蓄積性が認められませんが、スガマデクスの至適投与量への影響はないと考えております。Shields らの研究⁸⁾では、150 分以上を要する長時間手術で、ロクロニウム筋弛緩状態を 120 分以上維持した際のスガマデクスによる回復について報告していますが、通常通りスガマデクス 2mg/kg を投与すれば、平均 1 分台で至適回復が可能であると結論付けています。

1. Van Lancker P, et al. Ideal versus corrected body weight for dosage of sugammadex in morbidly obese patients. *Anaesthesia* 2011; 66: 721-5
2. Le Corre F, et al. Recurarization after sugammadex reversal in an obese patient. *Can J Anesth* 2011; 58: 944-7
3. Staals LM, et al. Multicentre, parallel-group, comparative trial evaluating the efficacy and safety of sugammadex in patients with end-stage renal failure or normal renal function. *Br J Anaesth* 2008; 101: 492-7.
4. Macnab WR, et al. Pharmacokinetics of sugammadex 4 mg/kg given for reversal of deep rocuronium-induced blockade in patients with severe renal impairment versus patients with normal renal function. *Eur J Anaesth* 2011; 28: 132-3.
5. Williamson RM, et al. Rocuronium and sugammadex for rapid sequence induction of obstetric general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55: 694-9.
6. Pühringer FK, et al. Sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular block in Caesarean section patients. A series of seven cases. *Br J Anaesth* 2010; 105: 657-60.
7. 桜井 康良, 他. マグネシウム投与症例を含む帝王切開分娩症例におけるスガマデクスの筋弛緩回復効果. *麻酔* 2014; 63: 315-9.
8. Shields M, et al. Org 25969 (sugammadex), a selective relaxant binding agent for antagonism of prolonged rocuronium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth* 2006; 96: 36-43

・ TOF 比ではなく、T1 高にて評価したほうが良い場合(症例)について。

T1 高にて評価をしたほうが良い点についてですが、終板のアセチルコリン受容体の減少している重症筋無力症(myastheria gravis: MG)患者においては、病態的には有用と思われる。MG はその病態から、ロクロニウムは少量投与でも効果が強く、作用は延長しますが、正常患者と同じように TOF カウント 1 を示している筋弛緩状

態では、健常人よりも血中のロクロニウム濃度は少ない状態と推察できます。スガマデクスはロクロニウムと1対1で結合するために、T1の場合のスガマデクスの投与量は2mg/kgですが、MG患者では健常人と比較して少ないスガマデクスでも拮抗が可能かもしれません。Vymazalら¹⁾の117例のMG患者を対象にした報告では、推奨投与に従いスガマデクス2または4mg/kgを投与した際には、平均117秒でTOFが0.9まで回復しています。この報告ではT1高に関しては言及されておらず、今後の研究の課題の1つとなります。MGの一部の症例では筋特異的受容体型チロシンキナーゼ抗体が原因となっており、終板のみでなくシナプス前の神経終末の機能にも障害を起こします。またMGの症例の中にはTOF刺激のコントロール段階からTOF比が100%を下回るフェードする症例が散発します。この現象はチロシンキナーゼ抗体の影響か、脱感作の影響が考えられます。その際はTOF比の回復は至適回復の指標になりにくいいため、T1高のモニタリングが重要になると考えております。

1. Vymazal T, et al. Feasibility of full and rapid neuromuscular blockade recovery with sugammadex in myasthenia gravis patients undergoing surgery - a series of 117 cases. Ther Clin Risk Manag 2015; 11: 1593-6.