

論文の内容の要旨

氏名：佐藤 英 恵

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：Comparison of two electromyography-based neuromuscular monitors, AF-201P and TetraGraph, in rocuronium-induced neuromuscular block: A prospective comparative study
(電位感知型筋弛緩モニタ AF-201P と TetraGraph を用いた小指外転筋のロクロニウム筋弛緩回復過程の比較)

【はじめに】非脱分極性筋弛緩薬のロクロニウムは、気管挿管時や手術中の患者不動化のために使用される。ロクロニウムの効果は個人差が大きいため、定量的筋弛緩モニタに基づき、ロクロニウムを投与することで適切な筋弛緩状態を得ることが可能となり、さらに拮抗薬であるスガマデクスの至適量を滴定し、投与することで筋弛緩状態からの確実な回復を観察できる。スガマデクスの不適切な使用による残存筋弛緩や再クラーレ化は、抜管後の上気道閉塞による低酸素血症や咽喉頭機能低下による誤嚥などの重篤な呼吸器合併症を引き起こすため、定量的筋弛緩モニタによる評価は患者の安全管理のために重要である。これまで筋弛緩モニタには筋張力感知型や圧感知型など様々な測定方法が使用されてきたが、その中でも汎用性、簡便性、適応性などの観点より、加速度感知型モニタ (acceleromyography: AMG) が臨床麻酔において長年に渡り使用されてきた。AMG の場合、信頼できる測定結果を得るためには、装着時のコントロールデータによる標準化や preload としての手指の固定が必要となり、また測定部位への接触だけで測定不良となる等の欠点があった。近年、新たに電位感知型 (electromyography: EMG) 筋弛緩モニタが上市され、筋弛緩状態評価のためのデータの精確性ととも、AMG の問題点を補うことが可能となった。EMG 筋弛緩モニタにも数種の機種が存在する中、これまで機種間のデータの比較はされたことがなかった。先行研究において、AMG は Tetragraph™ より早い回復、AF-201P™ と同等の回復を示している。先行研究の結果と臨床経験より、AF-201P™ が Tetragraph™ よりも早い回復を示すという仮説を立てた。本研究は、EMG 筋弛緩モニタである AF-201P™ と TetraGraph™ で得られる筋弛緩反応を比較することを目的としたものである。

【方法】それぞれのモニタの専用電極（刺激電極および感知電極一体型）を左右の手関節付近で尺骨神経と小指外転筋上に装着し、全静脈麻酔下に尺骨神経に最大上刺激による 2Hz 四連 (train-of-four: TOF、各刺激の名称：T1、T2、T3、T4) 電気刺激を 15 秒ごとに加え、小指外転筋複合筋活動電位を導出した。ロクロニウム 0.9 mg/kg を単回静脈内投与し、TOF 反応が消失後は、6 分ごとにポストテタニックカウント (post-tetanic counts: PTC、TOF 刺激に反応しない深部遮断状態で、5 秒間の 50Hz テタヌス刺激を加え、その 3 秒後より 1Hz 単収縮刺激を連続して加えると、post-tetanic facilitation の原理により一時的に反応が認められ、その反応数をカウントする方法) を評価した。筋弛緩状態からの回復時、両モニタで TOF カウント=2 (T1、T2 に対する反応のみ確認された時点) が得られた時点で、スガマデクス 2 mg/kg を投与した。主要評価項目は、ロクロニウム投与から PTC が最初に出現するまでの時間とし、副次的評価項目は、最大上刺激電流値、複合筋活動電位コントロール値、ロクロニウムの作用発現時間、ロクロニウム投与から TOF カウント=1 と 2 までの作用持続時間、スガマデクス投与から TOF 比 ≥ 0.9 までの回復時間とした。統計には対応のある t 検定とウィルコクソンの符号順位検定を使用し、 $P < 0.05$ を有意差ありと定義した。

【結果】本研究に登録した 20 名のうち、19 名のデータを分析した。

主要評価項目

初めて PTC が出現するまでの時間は、AF-201P™ で TetraGraph™ より有意に速かった。(24.9 \pm 9.4 分 vs. 27.3 \pm 8.9 分, $P=0.026$)。

副次的評価項目

- ① 最大上刺激電流値：AF-201P™ で TetraGraph™ より有意に低値であった (31.7 \pm 13.2 mA vs. 43.2 \pm 8.2 mA, $P=0.002$)。
- ② 複合筋活動電位コントロール値：AF-201P™ と TetraGraph™ 間で有意差はなかった (11.9 \pm 3.2 mV vs. 10.6 \pm 4.2 mV, $P=0.082$)。
- ③ ロクロニウムの作用発現時間：AF-201P™ と TetraGraph™ 間で有意差はなかった (83[65-201]秒 vs.

81[49-219]秒, P=0.83)。

- ④ TOF カウント=1 までの作用持続時間: AF-201P™ が TetraGraph™ より有意に速かった (42.3±9.0 分 vs. 45.1±10.4 分, P=0.03)。
- ⑤ TOF カウント=2 までの作用持続時間: AF-201P™ が TetraGraph™ より有意に速かった (52.0±10.5 分 vs. 54.6±11.7 分, P=0.014)。
- ⑥ スガマデクス投与から TOF 比 \geq 0.9 までの回復時間: AF-201P™ と TetraGraph™ 間で有意差はなかった (78.0[36-197]秒 vs. 82.0[43-184]秒, P=0.73)。

【考察】本研究では、今後臨床麻酔で多用されるであろう2つの EMG モニタのデータを比較する目的で行ったが、AF-201P™ でより早い回復を示すとの仮説のとおり、深部遮断を示す PTC や中等度筋弛緩状態を示す TOF カウント 1-2 までの回復時間において、同じ EMG 機種でありながら約 2.5 分の差を示した。Bland-Altman 分析では、ほとんどのデータが誤差の許容範囲内に入り、2つのモニタの相関性が認められたが、バイアス値は小さいものの、AF-201P™ が早期回復を示す結果となった。この TetraGraph™ よりも AF-201P™ において、ロクロニウム筋弛緩からの回復が早いというバイアスは、機種ごとの反応検出閾値や最大上刺激設定のためのキャリブレーションアルゴリズムの違い、TOF 刺激頻度による影響が考えられる。反応検出閾値は、AF-201P™ の方が低い (0.7mV vs. 1mV) ため、より早く複合筋活動電位を検出した可能性がある。キャリブレーションアルゴリズムの違いから、TetraGraph™ がより大きい最大上刺激電流値を示したが (AF-201P™ : 31.7mA vs. TetraGraph™ : 43.2mA)、両機種とも同じ刺激電流値で測定した場合には、AF-201P™ での検出が早まり、回復時間の差がさらに広がることも予想される。また TOF 刺激頻度は、AF-201P™ では 15 秒ごと、TetraGraph™ では 20 秒ごとであり、AF-201P™ で TOF 刺激の頻度が高いため、その分、筋血流が増加、筋弛緩薬の排泄が増加し、筋弛緩からの回復が早まったとも考えられる。

本研究では、PTC 回復時間あるいは TOF カウント 1 または 2 までの回復時間における平均差で 2.5 分前後の差を認めた。この差により、術中に深い筋弛緩状態を維持する場合と、筋弛緩の拮抗をする時点において、ロクロニウムやスガマデクスの投与量に違いが生じる可能性があるため注意が必要である。良好な手術ワーキングスペースを要する内視鏡手術などで、PTC を維持するような深い筋弛緩管理を維持する場合、AF-201P™ モニタリングでは、TetraGraph™ と比べて、ロクロニウム投与量が増加することが考慮され、過量投与や筋弛緩の遷延に繋がる可能性に留意が必要である。また今回の結果からは、AF-201P™ で TOF カウント 2 に回復した場合、同時期の TetraGraph™ では TOF カウント 1 以下を示すことが推定され、その場合にはスガマデクスの投与量を 4mg/kg に増加せねばならない。今回の研究では、遅く回復する TetraGraph™ で TOF カウント 2 を示した際に、スガマデクス 2mg/kg を投与しているため、全例で至適回復が得られているが、先述したような状況、つまり AF-201P™ で TOF カウント 2 の際にスガマデクスを投与した場合、TetraGraph™ 側では過少投与となり得ないか、至適拮抗されるかを今後検討する必要があると考えられた。

本研究にはいくつかのリミテーションがある。まずは先述した機種ごとの反応検出閾値や最大上刺激、TOF 刺激頻度が異なる点である。これを同一にした場合のデータを検証する必要がある。さらに本研究で使用された EMG 機器と、歴史的に筋弛緩モニタリングのゴールドスタンダードである力感知型筋弛緩モニタ (MMG) との比較がされていない。すでに MMG 機種がなくなっている現状では解決できないが、歴史的には MMG と EMG のデータには互換性があるとされてきた。先行研究での EMG と MMG との差を鑑みても、今回の結果は MMG に近い値を示しているものと考えている。また本研究では PTC=1、TOFC=1、TOFC=2、TOF 比 \geq 0.9 に達するまでの時間のみを比較であり、この特定の時点に限定されていることである。TOF カウント 3 以降の浅い筋弛緩状態での自然回復も比較する必要がある。左右の上肢で筋量や筋の運動性が異なれば、EMG 測定に影響することが推定されるが、今回の研究ではこれら左右差を考慮していないことが挙げられる。MMG における筋弛緩モニタリングでは、血圧測定や静脈内カテーテル留置の左右差に対する影響はないといわれているが、EMG での比較をすべくさらなる研究が必要である。

【結論】AF-201P™ は TetraGraph™ と比較して、ロクロニウム筋弛緩からの回復をより早く示す。