

FIG. 4. Severity of mucosal injury during 4 h of acute hypoxia. The degree of mucosal injury was graded on a scale of 0 (normal) to 4 (severe cell disruption). Data are expressed as the percentage of 25 fields of each animal. Chi-square test showed significant difference between the control and the sivelestat groups.

hypoxia study groups, the activity of neutrophil elastase could be a key element to induce the significant accumulation of neutrophils and the alterations of gut mucosa. Previous study showed that neutrophil elastase directly degraded the components of basement membrane to allow for neutrophil migration into the interstitial space (21). Hence, the augmented activity of neutrophil elastase caused by hypoxia contributes to facilitate the migration of neutrophils into gut mucosa via chemotactic factor production as observed in lungs (22, 23), thereby allowing gut mucosal dysfunction.

In clinical situations potentially complicated by hypoxia, the severity of diseases was reported to correlate well with the increased number of primed and/or activated leukocytes in blood (24). In addition, the neutrophils obtained from rats exposed to hypoxia ( $FiO_2$ , 0.09) for 12 h enhanced the responses against stimulation, indicating that hypoxic exposure could prime the circulating neutrophils (25). Therefore, it is rational to hypothesize that the inhibition of neutrophil elastase suppressed the moderate level of hypoxia-induced gut mucosal injury. Although acute hypoxia in the present study did not modulate neutrophil priming *per se* as assessed by chemiluminescence, the enhanced discharges of neutrophil elastase in the control group compared with those of the sham indicated that neutrophil degradation rather than production of reactive oxygen species might play more consequential roles in the development of hypoxia-induced gut injury. In addition, neutrophil accumulation into gut mucosa evoked by hypoxia was minimized by the inhibition of neutrophil elastase activity with sivelestat. This finding suggests that activated neutrophils exposed to acute hypoxia are adhered in the intramucosal microcirculation, thereafter migrating into intramucosal tissues of gut through the involvement of neutrophil elastase activity. Laboratory reports indicated that the inhibition of neutrophil elastase with sivelestat attenuated the endotoxin-induced alterations of pulmonary microcirculation, including the number of adhered leukocytes and tissue edema (26), whereas it remains unclear whether the substantial mechanisms of neutrophil elastase inhibition with sivelestat to lung injury are applied to the other organs. However, the present study demonstrated that neutrophil

elastase *per se* played a consequential role for the development of noninflammatory insult-elicited gut injury.

Another important finding of the present study was to show that HMGB1, usually detectable 12 to 16 h after endotoxin infusion (27), was discharged and quantified significantly for 4 h of alveolar hypoxia. Although HMGB1 has been appreciated as a consequential mediator of mortality and acute lung injury (13), the role for the development of gut mucosal dysfunction has not been previously examined. The present study showed that 4-h hypoxic insult was long enough to discharge HMGB1 from macrophages or other cells, such as neutrophils. A different model to evoke ventilator-induced lung injury recently demonstrated that injurious mechanical ventilation expressed the marked elevation of HMGB1 in bronchoalveolar lavage fluid only for 4 h and showed a decrease in tumor necrosis factor (TNF)  $\alpha$  concentration in bronchoalveolar lavage fluid by treatment with anti-HMGB1 antibody (28). Collectively, noninflammatory insults, such as hypoxia or mechanical stretch, may evoke HMGB1 discharges through different mechanisms from lethal endotoxemia. It should also be noted that plasma HMGB1 levels in both study groups significantly increased and remained unchanged with or without the inhibition of neutrophil elastase activity. Therefore, HMGB1 was unlikely to be involved directly in this model of gut mucosal dysfunction during acute hypoxia, although we did not assess the changes on TNF- $\alpha$  and interleukin 1, both of which were considered as the upstream regulators of HMGB1 release. Further investigation using HMGB1 antagonist is warranted to explore the involvement of this mediator for hypoxia-induced gut injury.

There are several limitations to interpret the data in this study. First, inasmuch as the results of this study were obtained during 4 h of acute hypoxia, the very short term or the long-term effects, which could be more clinically relevant, remain to be fully determined. Indeed, the length of exposure to hypoxia could be a key factor to reflect the responses. For example, *in vivo* 3-min exposure of rats to severe hypoxia induced a reversible increase of leukocyte adhesion in the mesenteric venules, whereas 30-min exposure to hypoxia provided leukocyte activation (29, 30). On the other hand, the present study showed that the gut mucosal barrier function deteriorated through the involvement of proinflammatory cells and mediators at least within 4 h of moderate hypoxia. Second, neutrophil priming was not significantly augmented in this experimental setting, whereas other reports indicated that circulating neutrophils were primed even under noninflammatory insults (31). Although the reason for such discrepancy remains unclear, the difference on study model or design might be involved. Third, inasmuch as enzyme-linked immunoassay kits for many kinds of cytokines were not commercially available for rabbits, we were unable to examine these markers, which seem to be of interest to elucidate the underlying mechanisms of hypoxia-induced mucosal injury in combination with the changes on HMGB1. Previous studies indicated that hypoxia induced the production of proinflammatory cytokines, such as TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$ , from macrophages and endothelial cells (32, 33). However, hypoxia of

these studies using *ex vivo* experimental settings were too severe to mimic clinical studies. Further study is needed to explore the roles of proinflammatory cytokines in acute hypoxia-induced tissue injury. Finally, the clinical effectiveness of neutrophil elastase inhibitor in heterogeneous patients with lung injury still remains controversial (34), although neutrophil elastase has been recognized as a key element in the development of acute lung injury in multiple animal models (35). Accordingly, the therapeutic effects of neutrophil elastase inhibitor to protect the barrier function of gut must be examined in clinical situations.

In conclusion, moderate hypoxia induces both functional and structural alterations of gut mucosa through the involvement of neutrophil infiltration in the intestinal wall and the activation of HMGB1, and that the inhibition of neutrophil elastase activity with a specific inhibitor ameliorates such modulation of gut barrier dysfunction during acute hypoxia.

### ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Hitoshi Sugiura, M.D., Kawasaki Municipal Hospital, for histological analysis, and Michiko Yamamoto, B.S., for technical support.

### REFERENCES

- Aoki N, Yanagisawa A, Shimoyama K, Taniguchi M, Fujita H, Mizuno H, Yoshino H, Ishizawa K. Clinical significance of hypoxemia without congestive heart failure in patients presenting with acute myocardial infarction. *Cardiology* 89:40-45, 1998.
- Bowton DL, Scuderi PE, Haponik EF. The incidence and effect on outcome of hypoxemia in hospitalized medical patients. *Am J Med* 97:38-46, 1994.
- Stocchetti N, Furlan A, Volta F. Hypoxemia and arterial hypotension at the accident scene in head injury. *J Trauma* 40:764-767, 1996.
- Madjdpour C, Jewell UR, Kneller S, Ziegler U, Schwendener R, Body C, Klausli L, Pasch T, Schimmer RC, Beck-Schimmer B. Decreased alveolar oxygen induces lung inflammation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 284:L360-L367, 2003.
- Braudry N, Danialou G, Boczkowski J, Vicaut E. *In vivo* study of the effect of systemic hypoxia on leukocyte-endothelium interactions. *Am J Respir Crit Care Med* 158:477-483, 1998.
- Thompson LF, Eltzschig HK, Ibla JC, van de Wiele CJ, Resta R, Moroto-Garcia JC, Colgan SP. Crucial role for ecto-5'-nucleotidase (CD73) in vascular leakage during hypoxia. *J Exp Med* 200:1395-1405, 2004.
- Kawabata K, Hagio T, Matsumoto S, Nakao S, Orita S, Aze Y, Ohno H. Delayed neutrophil elastase inhibition prevents subsequent progression of acute lung injury induced by endotoxin inhalation in hamsters. *Am J Respir Crit Care Med* 161:2013-2018, 2000.
- Zeiber BG, Matsuoka S, Kawabata K, Repine JE. Neutrophil elastase and acute lung injury: prospects for sivelestat and other neutrophil elastase inhibitors as therapeutics. *Crit Care Med* 30(suppl):281-287, 2002.
- Casley-Smith R, Gannon BJ. Intestinal microcirculation: spatial organization and fine structure. In: Shepherd AP, Granger DN, eds. *Physiology of the Intestinal Circulation*. New York, NY: Raven Press, 9-31, 1984.
- Marshall JC, Nathans AB. The gut in critical illness: evidence from human studies. *Shock* 6(suppl 1):10-16, 1996.
- Ai K, Kotake Y, Satoh T, Serita R, Takeda J, Morisaki H. Epidural anesthesia retards acidosis and reduce portal vein endotoxin concentrations during progressive hypoxia in rabbits. *Anesthesiology* 94:263-269, 2001.
- Satoh T, Morisaki H, Ai K, Kosugi S, Yamamoto M, Serita R, Kotake Y, Takeda J. Olprinone, a phosphodiesterase III inhibitor, reduces gut mucosal injury and portal endotoxin level during acute hypoxia in rabbits. *Anesthesiology* 98:1407-1414, 2003.
- Kim JS, Park JS, Strassheim D, Douglas I, Del Valle FD, Asehnoune K, Mitra S, Kwak SH, Yamada S, Maruyama I, et al.: HMGB1 contributes to the development of acute lung injury after hemorrhage. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*:288:L958-L965, 2005.
- Kotake Y, Yamamoto M, Matsumoto M, Morisaki H, Takeda J: Sivelestat, a neutrophil elastase inhibitor, attenuates neutrophil priming after hepatoenteric ischemia in rabbits. *Shock* 23:156-160, 2005.
- Yoshimura K, Nakagawa S, Koyama S, Kobayashi T, Homma T: Roles of neutrophil elastase and superoxide anion in leukotriene B<sub>4</sub>-induced lung injury in rabbits. *J Appl Physiol* 76:91-96, 1994.
- Yamada S, Yakabe K, Ishii J, Imaizumi H, Maruyama I: New high mobility group box 1 assay system. *Clin Chim Acta* 372:173-178, 2006.
- Kosugi S, Morisaki H, Satoh T, Ai K, Yamamoto M, Serita R, Soejima J, Kotake Y, Ishizaka A, Takeda J: Epidural anesthesia ameliorates endotoxin-induced gut mucosal injury in rabbits. *Anesth Analg* 101:265-272, 2005.
- Suzuki K, Ota H, Sagawa T, Sakatani T, Fugikura T: Assay method for myeloperoxidase in human polymorphonuclear leukocytes. *Anal Biochem* 132:345-352, 1983.
- Deitch EA, Morrison J, Berg R, Specian RD: Effect of hemorrhagic shock on bacterial translocation, intestinal morphology, and intestinal permeability in conventional and antibiotic-decontaminated rats. *Crit Care Med* 18:529-536, 1990.
- Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, Scott HJ, Gurd FN: Intestinal mucosal lesion in low-flow states. *Arch Surg* 101:478-483, 1970.
- Cepinskas G, Noseworthy R, Kvietys PR: Transendothelial neutrophil migration: role of neutrophil-derived proteases and relationship to transendothelial protein movement. *Circ Res* 81:618-626, 1997.
- Leavell KJ, Peterson MW, Gross TJ: The role of fibrin degradation products in neutrophil recruitment to the lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 14:53-60, 1996.
- Ruef C, Jefferson DM, Schlegel-Haueter SE, Suter S: Regulation of cytokine secretion by cystic fibrosis airway epithelial cells. *Eur Respir J* 6:1429-1436, 1993.
- Rosenbloom AJ, Pinsky MR, Bryant JL, Shin A, Tran T, Whiteside T: Leukocyte activation in the peripheral blood of patients with cirrhosis of the liver and SIRS. Correlation with serum interleukin-6 levels and organ dysfunction. *JAMA* 274:58-65, 1995.
- Tremblay PB, Macari DMT, Martel D, Du Souich P, Barja-Fidalgo C, Marteau S: Hypoxemia modifies circulating and exudate neutrophil number and functional responses in carrageenin-induced pleurisy in the rat. *J Leukoc Biol* 67:785-792, 2000.
- Inoue Y, Seiyama A, Tanaka H, Ukai I, Akimau P, Nishino M, Shimazu T, Sugimoto H: Protective effects of a selective neutrophil elastase inhibitor (sivelestat) on lipopolysaccharide-induced acute dysfunction of the pulmonary microcirculation. *Crit Care Med* 33:1814-1822, 2005.
- Czura CJ, Tracey KJ: Targeting high mobility group box 1 as a late-acting mediator of inflammation. *Crit Care Med* 31(1 suppl):46-50, 2003.
- Ogawa EN, Ishizaka A, Tasaka S, Koh H, Ueno H, Amaya F, Ebina M, Yamada S, Funakoshi Y, Soejima J, et al.: Contribution of high mobility group box-1 to the development of ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 174:400-407, 2006.
- Mian R, Marshall JM: Effect of acute systemic hypoxia on vascular permeability and leukocyte adherence in the anesthetized rat. *Cardiovasc Res* 27:1531-1537, 1993.
- Mian R, Westwood D, Stanley P, Marshall JM, Coote JH: Acute systemic hypoxia and the surface ultrastructure and morphological characteristics of rat leukocytes. *Exp Physiol* 78:839-842, 1993.
- Tamura DY, Moore EE, Partrick DA, Johnson JL, Offner PJ, Silliman CC: Acute hypoxia in humans enhances the neutrophil inflammatory response. *Shock* 17:269-273, 2002.
- Ertel W, Morrison MH, Ayala A, Chaudry IH: Hypoxemia in the absence of blood loss or significant hypotension causes inflammatory cytokine release. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 269(1 pt 2):160-166, 1995.
- Yan SF, Tritto I, Pinsky D, Liao H, Huang J, Fuller G, Brett J, May L, Stern D: Induction of interleukin 6 (IL-6) by hypoxia in vascular cells. Central role of the binding site for nuclear factor-IL-6. *J Biol Chem* 270:11463-11471, 1995.
- Zeiber BG, Artigas A, Vincent JL, Dmitrienko A, Jackson K, Thompson T, Bernard G: Neutrophil elastase inhibition in acute lung injury: results of the STRIVE study. *Crit Care Med* 32:1695-1702, 2004.
- Kawabata K, Hagio T, Matsuoka S: The role of neutrophil in acute lung injury. *Eur J Pharmacol* 451:1-10, 2002.

# 新しい非脱分極性神経筋遮断薬 ロクロニウム (Org 9426) の紹介

小竹良文

武田純三

慶應義塾大学医学部麻酔学教室

## 1. 本邦と欧米における 神経筋遮断薬の現況

本邦では1988年のベクロニウム販売開始以来新しい神経筋遮断薬が導入されておらず、最近の神経筋遮断薬の市場ではベクロニウムが90%以上を占めているとのことである。

一方、欧米では1994年よりロクロニウムの臨床使用が開始され、これまでに1億例以上の使用実績がある。さらに atracurium, cisatracurium, mivacurium などベンジルイソキノリン系神経筋遮断薬も使用可能であり、非脱分極性神経筋遮断薬の選択肢が多い点が本邦と異なる点である。加えて1999年には、より作用発現が早い rapacuronium の使用が開始されたが、気管支攣縮のため2001年に自主回収となっている。

本邦でも1994年以降、ロクロニウムの臨床使用が待たれていたが<sup>1-3)</sup>、2003年に第III相臨床治

キーワード：神経筋遮断薬、臭化ロクロニウム、Org 9426

Review  
Introduction of New Non-depolarizing Neuromuscular Blocking Agent, Rocuronium (Org 9426)  
Yoshifumi Kotake and Junzo Takeda (Department of Anesthesiology, School of Medicine, Keio University)

〒160-8582 東京都新宿区信濃町35  
慶應義塾大学医学部麻酔学教室 (教授：武田純三)

験が再実施され、現在承認申請中である。

ところで、神経筋遮断薬の理想として以下の様な特徴が挙げられている<sup>4)</sup>。

- ① 非蓄積性、非脱分極性であること。
- ② 作用発現および回復が速やかであること。
- ③ 適当な拮抗薬投与により作用が確実に消失すること。
- ④ 心血管系およびその他の有意な副作用をもたないこと。

2番目に挙げられている作用発現および回復が速やかに優れた神経筋遮断薬が必要とされる理由は以下のような点である。

- ① 安全な気道確保と difficult airway への対策<sup>5-8)</sup>。
- ② full stomach 対策として rapid sequence intubation への対応 (後述)。
- ③ 残存筋弛緩による問題点への対策<sup>9,10)</sup>。

本稿ではロクロニウムの特徴を、当施設を含めて実施した臨床治験の結果を加えて紹介し、ロクロニウムが理想の筋弛緩薬にどの程度該当するか、について解説する<sup>11-14)</sup>。

## 2. 神経筋遮断薬に関する 基本用語の解説

ロクロニウムの特徴を解説する前に、神経筋遮断薬に関する基本事項を整理しておく。

**1 力価 (potency)**

神経筋遮断薬の dose-response は投与量と単収縮高の抑制によって表現され、S 字曲線となる。一般的な筋弛緩モニターでは4連刺激が行われることがほとんどで、初回刺激に対する反応 ( $T_1$ ) を単収縮高とする場合が多い。一般的に  $T_1$  を95% 抑制する量、すなわち  $ED_{95}$  を力価の指標とする。当然のことながら  $ED_{95}$  が低い神経筋遮断薬ほど力価は高い。気管挿管の際の標準的な投与量としては  $ED_{95}$  の2倍量を選択することが多い。

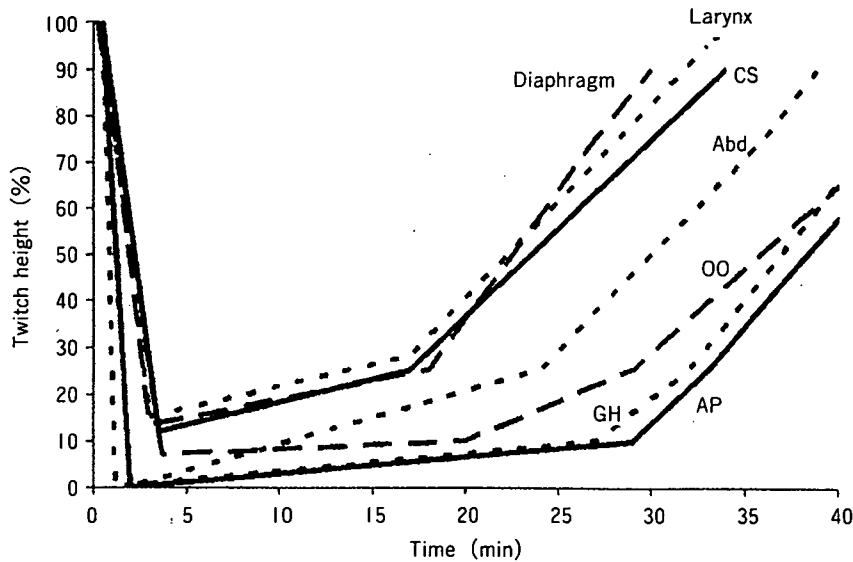
**2 作用発現時間 (onset)**

神経筋遮断薬投与完了から最大遮断 ( $T_{max}$ ) までの時間。一般的に力価が低い神経筋遮断薬ほど作用発現が早い傾向が認められる<sup>15)</sup>。この理由としては、分子量が同程度であれば、力価が低い神経筋遮断薬ほど投与量が多く、投与される神経筋遮断薬の分子数が増える。結果として筋弛緩薬分子の血中から間質液への移行、神経筋接合部への

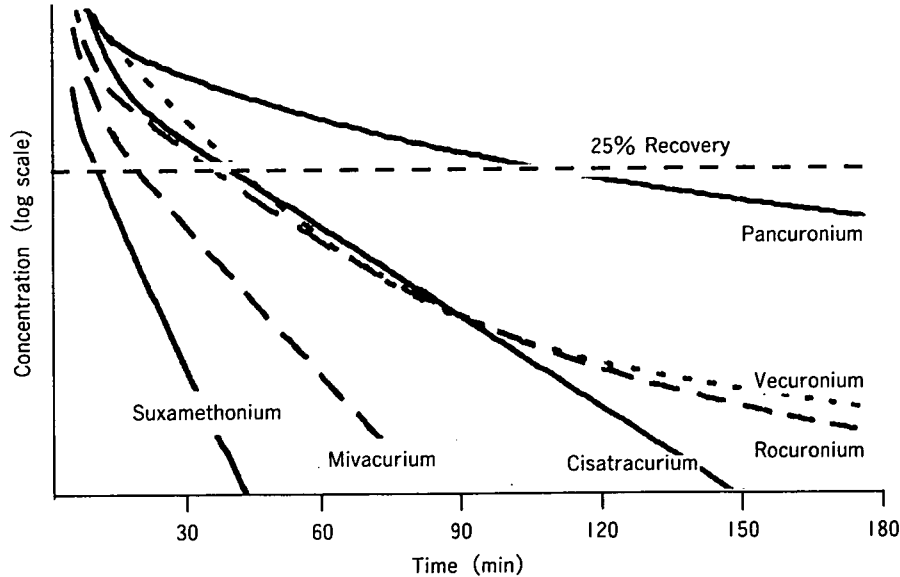
到達が速やかになるため、と説明されている。通常、筋弛緩のモニタリングは母指内転筋 (AP) で行われるため、作用発現および後述する作用持続は AP における神経筋遮断薬の効果に基づいて算出されている。しかし、臨床的には喉頭筋における作用発現、持続が重要である。喉頭筋における神経筋遮断薬の効果は AP よりも作用発現、持続ともに短い、 $ED_{50}$  および  $ED_{95}$  が大きく、AP と同程度の筋弛緩効果を得るためには高用量を必要とする<sup>16)</sup>。図①にロクロニウムの標準投与量である 0.6 mg/kg を投与した場合の横隔膜、喉頭筋、皺眉筋 (CS)、腹筋 (Abd)、眼輪筋 (OO)、上気道開存に重要なオトガイ舌骨筋 (GH) および AP における神経筋遮断作用のシミュレーションを示す<sup>17)</sup>。

**3 作用持続時間 (duration)**

神経筋遮断薬投与完了から  $T_1$  がコントロールの25% あるいは95% まで回復するまでの時間、25% 回復までの時間 ( $Duration_{25}$ ) が臨床的作



図① ロクロニウム 0.6 mg/kg による神経筋遮断作用の筋肉別のシミュレーション<sup>17)</sup>。縦軸は対照に対する単収縮高 ( $T_1$ ) の割合 (%), 横軸は時間経過を示す。Diaphragm: 横隔膜, Larynx: 喉頭筋, CS: 皺眉筋, Abd.: 腹筋, OO: 眼輪筋, GH: オトガイ舌骨筋, AP: 母指内転筋。



図② 神経筋遮断薬の神経筋接合部における濃度のシミュレーション<sup>17)</sup>。各神経筋遮断薬を ED<sub>95</sub> の 2 倍量投与した場合のシミュレーションであり、点線で示した 25% 回復時点での濃度が一致するように各濃度曲線を移動してある。

用持続時間の指標として一般的に用いられており、本稿でもこちらを用いる。各神経筋遮断薬の作用持続時間は主として血中からの神経筋遮断薬の消失する速度に依存する。スキサメトニウムや mivacurium は血中のコリンエステラーゼによって代謝され、血中濃度が速やかに低下するため作用持続が短い。一方、ロクロニウム、ベクロニウムの場合、組織における再分布、肝臓における取り込みによって濃度が低下し、中間時間作用性となる (図②)。

#### 4 回復時間 (recovery index)

T<sub>1</sub> が 25% から 75% まで回復するのに必要な時間。

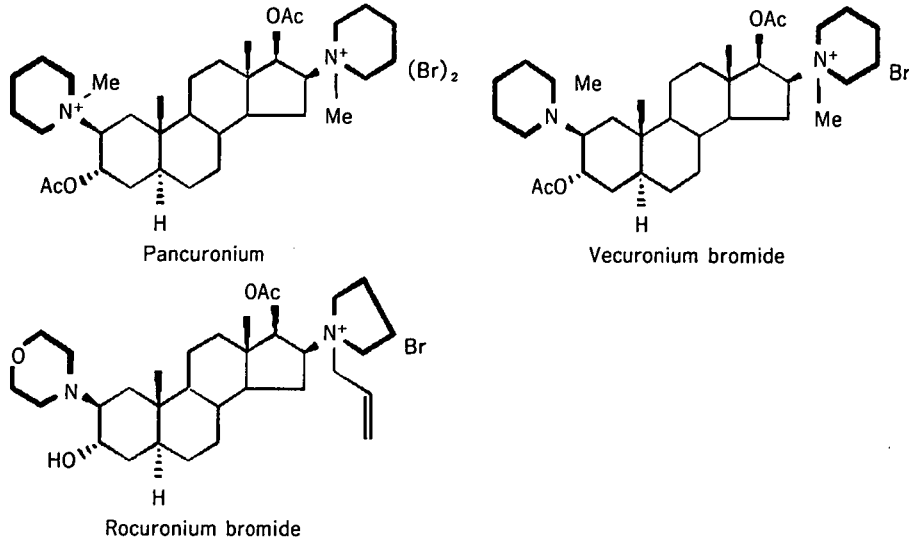
#### 5 臨床的持続時間 (clinical duration)

神経筋遮断薬投与完了から 4 連刺激比 (TOFR) が 0.7 または 0.9 まで回復するのに必要な時間。最近では筋弛緩からの回復の指標として TOFR 0.9 が推奨されており、clinical duration につい

ても 0.9 を用いる場合が多い。

### 3. ロクロニウムの特徴

今回紹介するロクロニウムはアミノステロイド系非脱分極性神経筋遮断薬のうち、中間作用時間型に属している。すなわちベクロニウムと同じカテゴリーに属しており、本稿でも本邦で現在最も用いられているベクロニウムとの比較を中心として記述を進めていくこととする。構造上はベクロニウム、パンクロニウムに認められるステロイド構造の A-リングにアセチルコリン様の構造 (Me-N<sup>+</sup>-C-C-OAc) を欠いている点と 4 級アミンの側鎖がメチル基からアリル基に置換されている点の特徴である (図③)。これらの構造上の特徴によりロクロニウムはパンクロニウム、ベクロニウムと比較して力価が低い。ロクロニウムの開発番号は Org 9426 であり、rocuronium という一般名は rapid onset の r と o に由来するとのことである。ちなみに欧州での商品名は Esmeron、米国での



図③ 代表的なアミノステロイド型神経筋遮断薬の構造。

商品名は Zemuron であり、日本での商品名はエスラックスの予定とのことである。

水溶液中で安定しており、25 mg および 50 mg のバイアルで供給される予定である。取り扱い上、冷蔵保存することになっているが、欧州における添付文書では 12 週間、8~30℃ で保管した場合でも力価は低下しないと記載されている。

#### 4. 力価と作用発現時間

ベクロニウムの ED<sub>95</sub> は 0.05 mg/kg である。一般的に気管挿管に用いられる投与量は ED<sub>95</sub> の 2 倍であり、該当する 0.1 mg/kg を投与した場合の作用発現時間は 125.7±38.0 秒であった<sup>12)</sup>。ベクロニウムを用いてロクロニウム 0.6 mg/kg と同程度の作用発現時間を得るためには大量投与か分割投与 (priming principle) いずれかの方法が必要となる。

構造上の相違により、ロクロニウムの ED<sub>95</sub> は 0.3 mg/kg であり、ベクロニウムの約 1/6 の力価である。前述したように力価が小さい神経筋遮断薬ほど作用発現が早い傾向があり、実際ロクロニウム

はベクロニウムよりも作用発現が早い (図④)<sup>15)</sup>。

本邦で行われた臨床治験を総合した成績を表①に示すが、ED<sub>95</sub> の 2 倍量である 0.6 mg/kg 投与時の作用発現は 84.8±28.5 秒であり、ベクロニウム 0.1 mg/kg の 125.7±38.0 秒よりも有意に作用発現が速やかである。

0.9 mg/kg 投与ではさらに作用発現が短縮し、77.8±31.0 秒であると報告されている。また、投与後 60 秒での挿管スコアを投与量別に比較した研究では 0.9 mg/kg 投与の場合 0.6 mg/kg 群と比較して有意に優秀と評価された症例が増えたが、0.9 mg/kg と 1.2 mg/kg の間には差がないと報告されている<sup>18)</sup>。

この作用発現が早いという特徴は投与から気管挿管までの時間短縮につながり、低酸素血症、誤嚥などのリスク軽減に有用であると考えられている。とくに rapid sequence intubation (RSI)<sup>19)</sup>の際にスキサメトニウムに替わって用いられる可能性を示唆している。RSI は full stomach に伴う誤嚥のリスクが高い場合に選択される導入方法であり、従来 crush induction と呼ばれていた手技である。原則的にマスクによる換気を行わない

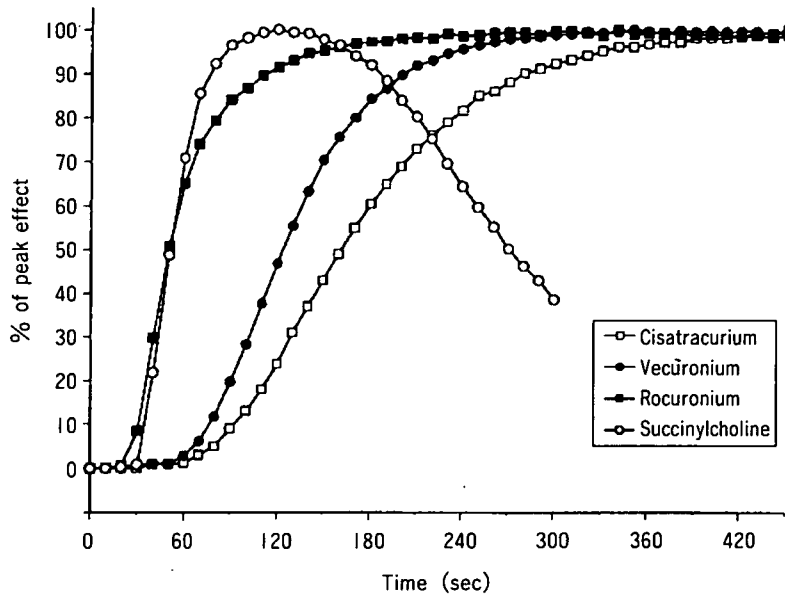


図4 神経筋遮断薬のED<sub>95</sub>相当量投与時の神経筋遮断作用の発現<sup>15)</sup>。  
○：スキサメトニウム，●：ベクロニウム，■：ロクロニウム，□：cisatracurium。

表1 国内での第III相臨床試験における投与量別の作用発現時間および挿管スコア

挿管用量	ロクロニウム 0.6 mg/kg				ロクロニウム 0.9 mg/kg			
	優 秀	良 好	不 良	不 可	優 秀	良 好	不 良	不 可
90%遮断時間(秒)	70.7±22.1 (n=71)				65.6±17.5 (n=64)			
作用発現時間(秒)	84.8±28.5 (n=71)				77.8±31.0 (n=64)			
最大遮断率(%)	99.7±1.1 (n=71)				99.7±1.1 (n=64)			
挿管完了時間(秒)	166.7±94.4 (n=71)				151.6±76.4 (n=63)			
挿管スコア	優 良 不 不				優 良 不 不			
症例数	32	34	5	0	37	26	1	0
%	45.1	47.9	7.0	0	57.8	40.6	1.6	0

初回投与時の作用発現については麻酔薬の影響が少ないため、poolした結果を平均±標準偏差で表示。挿管スコアは以下のように定義。優秀：下顎の弛緩，声帯の乖離および不動，横隔膜運動なし，良好：下顎の弛緩，声帯の乖離および不動，横隔膜運動あり，不良：下顎の弛緩，声帯の運動あり，体動あり，不可：下顎の弛緩なし，声帯の閉鎖（日本オルガノン社社内資料より）。

ため、意識消失から短時間で気管挿管に必要な筋弛緩が得られる方法が望ましく、欧米では precurarization およびスキサメトニウムを用い

る方法が主流のようである。ロクロニウムによる precurarization の場合の投与量は 0.03~0.09 mg/kg と報告により異なる。一方、ロクロニウム

0.6 mg/kg とスキサメトニウム 1 mg/kg を比較した報告によると、優れた筋弛緩効果が得られる割合はスキサメトニウムより劣るものの、許容範囲の筋弛緩が得られる割合には差がない、とされている<sup>20)</sup>。

後述するようにロクロニウムは短時間作用性とはいえない。そこで作用持続時間を短縮するために少量投与が検討されている<sup>21,22)</sup>。具体的には ED<sub>95</sub> の 1.5 倍量 (0.45~0.5 mg/kg) 投与によって 75~90 秒程度で挿管に必要な喉頭筋の筋弛緩が得られるようである。この場合は作用持続時間を 22 分程度まで短縮させることが可能とされている。ちなみにベクロニウムを 0.04~0.07 mg/kg まで減量した場合は挿管までに 3.3 分必要とされており、現実的とはいえない<sup>23)</sup>。

## 5. 作用持続

作用持続は主として神経筋接合部からの消失速度により決定され、ロクロニウムとベクロニウムの消失速度はほとんど同程度であることから両者の作用持続時間は同程度と予想される (図 2)<sup>17)</sup>。

### ■ 初回投与量の作用持続時間

ロクロニウムもベクロニウムと同じく中間作用時間型に分類されるが、初回投与後の単収縮回復 25% までの作用持続時間、recovery index いずれもロクロニウムのほうがベクロニウムよりも若干短い傾向にある。

揮発性麻酔薬は静脈麻酔薬と比較して筋弛緩効果を増強することが知られており、この作用は麻酔薬投与開始 30 分後以降に生じると考えられている。主に薬力学的な変化による現象で、薬物動態には大きな影響がない。教科書的には desflurane > セボフルラン > イソフルラン > ハロタン > 静脈麻酔の順で筋弛緩効果を増強するとされている<sup>24-26)</sup>。国内での臨床治験では初回投与量 0.6 mg/kg (ED<sub>95</sub> の 2 倍量) および 0.9 mg/kg (ED<sub>95</sub> の 3 倍量) の持続時間をセボフルラン-亜酸化窒素麻酔下とプロポフォール麻酔下で比較しており、表 2 に示すような結果が得られた。一方、対照として用いたセボフルラン麻酔下でのベクロニウム 0.1 mg/kg の作用持続は 59.9 ± 28.3 分であった<sup>12)</sup>。

これらの結果からロクロニウムの作用持続に関

表 2 国内での臨床治験における挿管用量および麻酔薬別の作用持続時間。作用持続時間は T<sub>1</sub> 25% 回復までの時間 (Duration<sub>25</sub>)。結果は平均 ± 標準偏差および中央値で表示。バランス麻酔は亜酸化窒素-酸素-フェンタニルおよびドロペリドールの併用 (日本オルガノン社社内資料より)

ロクロニウムの挿管用量 (mg/kg)	麻酔法	症例数	作用持続時間
0.6	バランス	25	37.0 ± 11.9 (34)
0.9		28	60.0 ± 25.9 (56)
0.6	セボフルラン	30	53.4 ± 36.9 (45.5)
0.9		28	73.4 ± 20.5 (66.0)
0.6	セボフルラン	12	56.4 ± 23.6 (49.5)
0.9	プロポフォール	9	41.2 ± 8.7 (41.0)
0.6	セボフルラン	9	108.1 ± 38.3 (105.0)
0.9	プロポフォール	9	63.4 ± 25.2 (57.0)



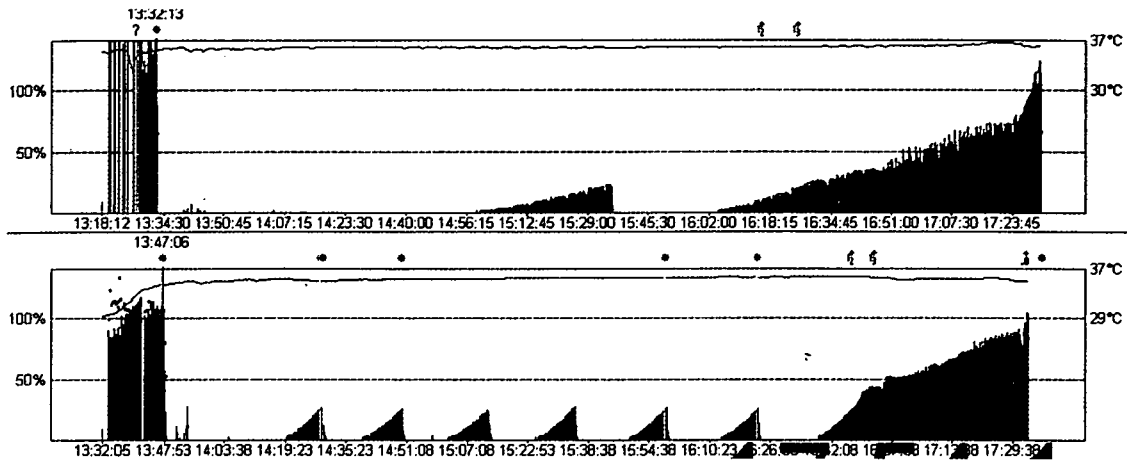


図5 国内での第III相臨床治験におけるセボフルラン麻酔下(上段)およびプロポフォール麻酔下(下段)における筋弛緩モニタ(TOF Watch SX, Organon, Netherland)の代表的なトレース(文献14)および日本オルガノン社内資料より)。

してはそれなりの初回投与量を用いた場合、持続に関してはベクロニウムと同程度であると考えて差し支えなさそうである。したがって、追加投与のタイミングについてもベクロニウムと同様に取り扱うことが可能であろう。一方、スキサメトニウムと比較して明らかに作用持続が長く、気道確保困難症例における注意あるいは過量投与による筋弛緩効果の遷延の可能性もベクロニウムと同程度と考えておく必要がある。ただし、現在臨床治験実施中の Sugammadex という新しい拮抗薬の臨床使用が可能になれば状況は一変する可能性がある<sup>27-29)</sup>。

## 2 追加投与

中間時間作用型の神経筋遮断薬で一般的な追加投与量は挿管用量の25%程度とする意見が多く、ロクロニウムの場合は0.15 mg/kgに相当する。国内臨床試験で得られたセボフルランおよびプロポフォール投与下での0.15 mg/kg追加投与を行った症例から得られた典型的な神経筋モニターのトレースを図5に示す<sup>14)</sup>。

さらに0.15 mg/kg追加投与の作用持続時間を挿管用量および麻酔薬別にまとめた(図6)。ちなみにセボフルラン麻酔下におけるベクロニウム

の一般的な挿管用量0.1 mg/kgの25%である0.025 mg/kg追加の持続時間は $38.8 \pm 16.2$ 分であった<sup>12)</sup>。すなわち維持量に関してもロクロニウムと有意な差はないようであるが、ベクロニウムよりロクロニウムの作用持続が長いとする報告も見受けられる<sup>30)</sup>。

本邦における治験および既報のいずれでも累積投与量の増加による作用時間の延長は認められていない<sup>31)</sup>。また、後述するように蓄積効果がない点は持続投与に適した特徴であり、実際持続投与も試みられている<sup>32,33)</sup>。持続投与の場合 $T_1$ を10%程度に維持することにより安定した筋弛緩が得られると考えられている。これまでの報告では、持続投与開始後60分程度までは調節を必要とするが、その後は必要な投与量が安定すると報告されている<sup>33)</sup>。ちなみに国内での臨床治験では $7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で開始し、 $T_1$ を3~10%に維持するよう適宜調節した結果、90分後の投与量はセボフルラン麻酔下では $3.4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、プロポフォール麻酔下では $7.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ であった(図7)<sup>13)</sup>。すなわち、セボフルラン麻酔下でのロクロニウム持続投与の場合、 $7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で投与開始後、60~90分後には50%程度まで減量すること

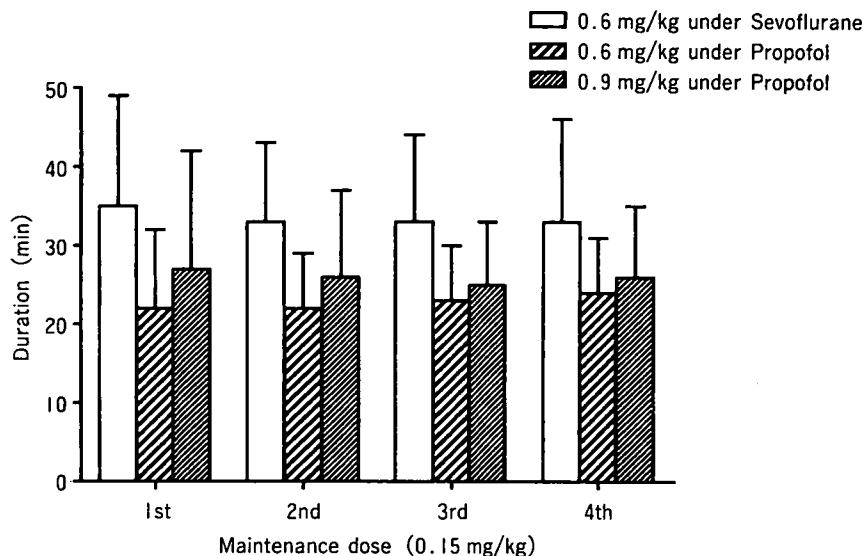


図6 国内での第III相臨床試験における麻酔薬別、初回投与量別のロクロニウム 0.15 mg/kg 追加投与の  $T_1$  25% 回復までの時間 ( $Duration_{25}$ )<sup>14)</sup>。結果は平均±標準偏差で表示。セボフルラン麻酔下での初回投与 0.9 mg/kg についてはデータが少なく省略。

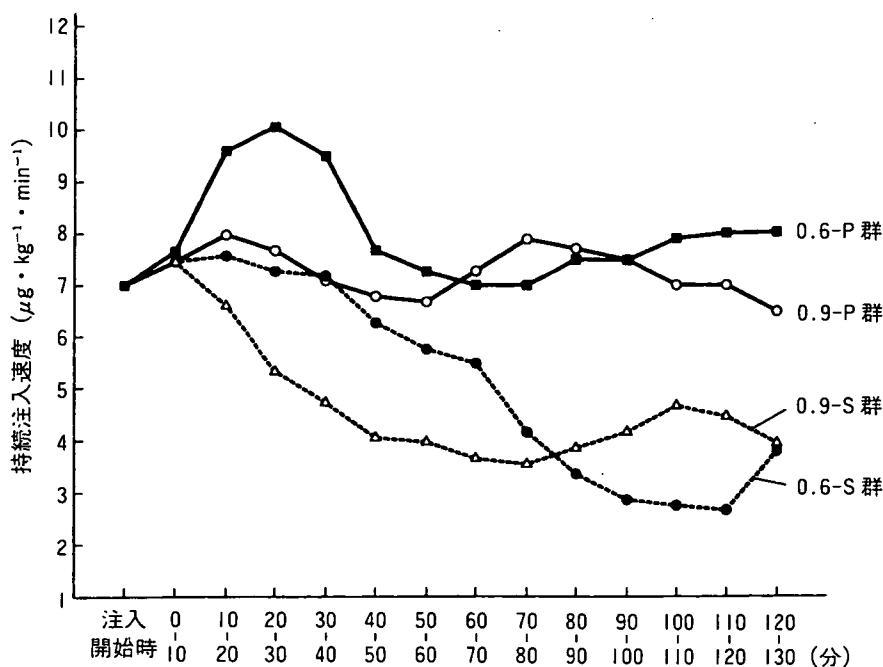


図7 国内での第III相臨床試験における麻酔薬別、初回投与別の持続注入速度<sup>13)</sup>。  $T_1$  を 3~10% に維持するよう調節した場合の 10 分ごとの平均投与速度で表示。0.6-S: セボフルラン麻酔下初回投与 0.6 mg/kg, 0.9-S: セボフルラン麻酔下初回投与 0.9 mg/kg, 0.6-P: プロポフォル麻酔下初回投与 0.6 mg/kg, 0.9-P: プロポフォル麻酔下初回投与 0.9 mg/kg。

が多いが、プロポフォール麻酔下では投与量の減量は必要なさそうである。いずれにしても必要な投与速度には個人差が大きく、持続投与の場合は適切なモニタリング下を実施するのが適切であろう。

## 6. 代謝と蓄積性

ベクロニウムは主として肝臓から排泄され、25%程度が腎臓から排泄される。肝臓における代謝は未変化のまま胆汁中に排泄される経路と肝臓で3-脱アセチル化を受け、尿中に排泄される経路の2つがある<sup>34)</sup>。ヒトで3-desacetylベクロニウムはベクロニウムの80%程度の筋弛緩効果を有するとされており<sup>35,36)</sup>、長時間投与の場合に筋弛緩効果の遷延をきたし得る<sup>37)</sup>。

一方、ロクロニウムは主として肝臓から未変化のまま排泄され、腎臓から排泄される割合は10%以下である<sup>38)</sup>。代謝産物である17-desacetylロクロニウムは生成量、神経筋遮断作用ともごく

わずかであり、長時間投与の場合でも残存筋弛緩のリスクは低いと考えられる。

ただし、排泄経路から考えて肝障害、腎障害を有する患者に対して配慮が必要な可能性がある。肝疾患患者におけるロクロニウムの薬物動態の特徴は初期分布容積の増加とクリアランスの低下である<sup>39-41)</sup>。臨床的には初回投与量を減らす必要はないものの、追加投与の作用時間が延長する可能性があり、筋弛緩モニターに基づいた慎重な投与が推奨されている。

腎不全患者におけるロクロニウムの薬物動態の特徴も肝疾患患者と同様、初期分布容積の増加とクリアランスの低下である。しかし、前述したように、排泄過程のうち腎臓に依存する割合が少ないため臨床的に投与量の調節は必要ないとされている<sup>42,43)</sup>。

## 7. 小児および高齢者における使用

ロクロニウムは小児および老人でも成人と同様

表③ 小児における年齢別の挿管用量投与時 (0.6 mg/kg) の作用発現, 作用持続時間 (Duration<sub>25</sub>) および回復時間 (オルガノンインターナショナル社内資料より)

	新生児, 乳児	幼児, 学童	成人
作用発現 (秒)	50~60	50~60	60~120
作用持続 (分)	42	21~29	30~40
回復時間 (分)	27	9~13	14

表④ 国内での臨床試験における年齢別, 挿管用量および麻酔薬別の作用持続時間 (Duration<sub>25</sub>)。結果は平均±標準偏差 (症例数) で表示 (日本オルガノン社社内資料より)

挿管用量	麻酔法	20~44 歳	45~64 歳
ロクロニウム 0.6 mg/kg	チオペンタール	32.3±8.1 (n=14)	41.8±11.3 (n=25)
	またはプロポ フォール		
	セボフルラン	48.6±15.5 (n=21)	59.9±44.4 (n=21)
ロクロニウム 0.9 mg/kg	チオペンタール	50.6±15.2 (n=25)	75.1±30.7 (n=15)
	またはプロポ フォール		
	セボフルラン	78.7±32.7 (n=17)	85.1±27.2 (n=19)
ベクロニウム 0.1 mg/kg	セボフルラン	54.7±22.9 (n=15)	65.1±32.9 (n=15)

に使用が可能であり、これまでの報告をみる限り投与量の変更が必要な可能性は少ない。新生児、乳児では神経筋接合部の神経筋遮断薬に対する感受性が高く、作用時間が延長する。一方、幼児から学童期には作用発現、作用持続とも成人と比較して短縮する傾向が認められている<sup>44,45)</sup> (表③)。また、ロクロニウムの筋肉内投与による気管挿管も過去に検討されたことがあるが、臨床的な有用性は示されていない<sup>46)</sup>。

一方、高齢者におけるロクロニウムの作用発現は非高齢者と同程度とする報告と、遅れるとする報告に分かれている<sup>47,48)</sup>。一方、作用持続時間に関しては延長するとする報告が多い<sup>48)</sup>。本邦における臨床治験では対象年齢が20~64歳までであり、これらの対象を年齢別に解析した結果を表④に示した。ロクロニウム0.6 mg/kgおよびベクロニウム0.1 mg/kgいずれの場合も年齢の高い群で作用時間が若干延長している。

## 8. 胎盤通過性と帝王切開における使用

妊婦におけるロクロニウムの臍帯静脈血と母体静脈血の濃度比は0.16と報告されており<sup>49)</sup>、ベクロニウム、パンクロニウムがそれぞれ0.11, 0.22であるのと比較して大きな差はない。本邦では妊婦に対するベクロニウムの投与は禁忌とされているが、これは有害事象が生じたためではなく安全性が確立されていないため、と説明されている。したがって、医療上必要な場合には投与が容認されると考えて差し支えないであろう。原稿執筆時点でロクロニウムの妊婦に対する投与の是非がどのように判断されるかは不明であるが、妊娠後期は誤嚥のリスクが高く、マスク換気および挿管の難易度も増すことから、作用発現の早いロクロニウムは臨床的に有用である可能性が高い<sup>49)</sup>。

## 9. 筋弛緩からの回復

$T_1$  が25% から75% まで回復するのに要する

時間が回復時間であり、ロクロニウム初回0.6 mg/kg、追加0.15 mg/kg投与の際の回復時間は $29.1 \pm 8.7$ 分と報告されている<sup>12)</sup>。ちなみにベクロニウムの維持投与0.025 mg/kgの回復時間は $42.5 \pm 26.9$ 分と報告されており、両者の間に統計学的な有意差はなかった。拮抗薬を投与すると75%までの回復に必要な時間が5分以内に短縮する<sup>50,51)</sup>。また、拮抗薬投与により四連刺激比が0.8まで回復するのに要する時間は8分以内とされている。なお、ロクロニウムとベクロニウムの比較では拮抗薬投与のタイミングによらず、回復に必要な時間には差がないと報告されている<sup>52)</sup>。前述したSugammadexは包接という概念を用いたロクロニウムの拮抗薬であり、投与時の筋弛緩の程度にかかわらず短時間で拮抗が可能である。今後安全性が確認できれば、さらにロクロニウムを用いた筋弛緩の調節性が向上するものと予想する。

## 10. 心血管系への影響

神経筋遮断薬による心血管系への影響は主としてヒスタミン遊離および副交感神経遮断作用の程度によって決定されている。

### 1) ヒスタミン遊離

ヒスタミンはmast cellに蓄積されており、この細胞が脱顆粒することによって血中濃度が増加する。ヒスタミンの血中濃度が2~5 ng/ml (正常値0.3~1 ng/ml) 程度まで上昇すると頻脈、紅潮、血圧低下などの典型的な症状をきたす。ただし、アナフィラキシーとは異なり気管支攣縮をきたすことは稀とされている。また、個人差はあまり認められず、投与された対象の多くでみられる現象である。

ロクロニウム、ベクロニウムとも有意なヒスタミン遊離作用を持たず、この作用に由来する血圧低下、頻脈などの症状を認めることはない<sup>53,54)</sup>とされている。

## 2 副交感神経遮断作用

ベクロニウムは心臓への副交感神経遮断作用を示さず、remifentanilを含むオピオイドと併用した場合徐脈となる場合があるが、これはベクロニウムの直接作用ではなく、オピオイドの副交感神経刺激作用が強調された結果と考えられている<sup>55)</sup>。

一方、ロクロニウムはベクロニウムと比較すると弱い迷走神経遮断作用があるとされている。ただし、その程度は弱く、ED<sub>95</sub>の4倍量程度までの投与量では血圧、心拍数とも有意な変化を示さないと報告されている<sup>56-58)</sup>。逆にオピオイドと併用した場合でも徐脈になる頻度は少ないとされている<sup>59,60)</sup>。

## 11. アナフィラキシー<sup>61)</sup>

特異的IgE抗体を介した即時型免疫反応によるアナフィラキシーと特異的なIgEを伴わないアナフィラキシー様反応に分けられる。いずれにせよ特定の患者にのみ生じる反応で、発症直後のヒスタミン血中濃度は数10～数1,000 nM/l (1 nM/l=0.11 ng/ml) に達すると報告されている<sup>62-64)</sup>。

初期の報告によると周術期におけるこれらの反応の発生頻度は1万から2万例に1例程度、このうち神経筋遮断薬が原因とされているものが58.2%、さらに43.1%がロクロニウムによるとされている<sup>65)</sup>。ただし、この報告で起因薬物の検索に用いられた検査法の感度、特異度が低いことが指摘されており、ロクロニウムおよび神経筋遮断薬全体によるアナフィラキシー反応のリスクについては疑問を呈する論文も見受けられる<sup>66,67)</sup>。また、ロクロニウムによるアナフィラキシーは性差および地域差がある点が特徴的であり、女性における頻度が多いと共に地域的にはフランスおよびノルウェーで頻度が高い<sup>68-70)</sup>。一方、ノルウェーと比較してデンマーク、スウェーデンなど他のスカンジナビア諸国における頻度は約6分の1である<sup>71)</sup>。また、米国、英国あるいはオースト

リアではロクロニウムとベクロニウムのアナフィラキシーのリスクは同程度であるという結果が報告されている<sup>72-74)</sup>。アナフィラキシーの原因として他の神経筋遮断薬および化粧品、鎮咳薬、その他の化学製品の成分との交差反応を指摘する文献もあり<sup>75,76)</sup>、これらの成分に対する感作率の差が発生頻度の性差、地域差に関与している可能性が考えられる<sup>61)</sup>。したがって、日本人におけるロクロニウムによるアナフィラキシーの頻度に関しては臨床使用開始後の追跡結果を待った上で判断すべきであろう。仮に皮膚の紅潮、発疹、高度の血圧低下、脈拍触知不能、呼吸困難などのアナフィラキシーを疑わせる徴候が生じた場合の処置としては抗原薬物(物質)の投与をただちに中止し、気道確保、酸素投与、循環量の維持などの対応を迅速に行うべきである<sup>61,77)</sup>。

また、導入時に頻脈、血圧低下および低酸素血症が生じる頻度を筋弛緩薬別に調査した報告があり、アナフィラキシーを含む、薬物由来する導入直後の呼吸循環系への影響を反映したデータと考えられる<sup>78)</sup>。この報告を見る限り、ロクロニウムの安全性は他の筋弛緩薬と同程度あるいはそれ以上と見て差し支えないであろう。

## 12. 注入時痛<sup>79)</sup>

ロクロニウム投与時に投与ルートがある四肢が屈曲し逃避反応を示すことが報告されており、この原因が注入時痛であることが明らかになった。注入時痛の発生頻度は50～80%とさまざまであり<sup>80-83)</sup>、原因としてpH、浸透圧などの物理的な性質よりも局所におけるメディエーター放出の関与が疑われている。予防策としてはリドカイン、フェンタニル、重炭酸ナトリウムの併用が有用であるとされている<sup>81,82,84)</sup>。

## 13. 欧米での適応

当初述べたようにロクロニウムは欧米で10年

表⑤ 欧米諸国におけるロクロニウムの適応症および用法用量

	適応症	用法用量
オランダ, 英国	気管挿管時の補助, 手術時の骨格筋弛緩 RSI 集中治療室での人工呼吸の補助	標準的な挿管用量: 0.6 mg/kg 維持用量: 0.15 mg/kg RSI: 1.0 mg/kg 持続投与: 0.3~0.6 mg/kg/hr
フランス	気管挿管時の補助, 手術時の骨格筋弛緩	標準的な挿管用量: 0.6 mg/kg 維持用量: 0.15 mg/kg 持続投与: 0.3~0.6 mg/kg/hr
ドイツ	気管挿管時の補助, 手術時の骨格筋弛緩 集中治療室での人工呼吸の補助 スキサメトニウムが禁忌の場合の RSI	オランダ, 英国と同様
米 国	RSI および気管挿管時の補助 手術時および人工呼吸時の骨格筋弛緩	RSI を含む導入時使用量: 0.6~1.2 mg/kg 維持用量: 0.1~0.2 mg/kg 持続投与: 10~12 μg/kg/min

RSI: rapid sequence intubation (日本オルガノン社社内資料より).

以上の使用経験があり, 症例数も1億例を超えたとされている。欧米各国で承認されている適応症および用法用量を表⑤にまとめた。なお, 本稿では人工呼吸中の筋弛緩に関する記載は割愛させていただいた。興味のある読者は文献<sup>85,86)</sup>を参照いただきたい。

#### ま と め

(1) ロクロニウムはステロイド構造を有する非脱分極性神経筋遮断薬であり, その最大の特徴は作用発現の早さである。ED<sub>95</sub>の2倍量である0.6 mg/kg 使用により90秒程度で気管挿管に必要な筋弛緩が得られる。投与量を0.9 mg/kgまで増やすことによってさらに作用発現までの時間を短縮することが可能となる。

(2) 一方, ED<sub>95</sub>の1.5倍量程度を挿管に用いることによって臨床的に許容できる程度の作用発現時間を保ったまま作用持続時間を短縮することが可能となる。

(3) 作用持続時間に関してはベクロニウムと比較して若干短い程度であり, 実際の使用に当たってはこれまでの使用方法を大きく変更する必要は

なさそうである。肝障害, 腎障害による影響も同程度かあるいは若干軽度であると予想される。

(4) したがって, 通常どおりの投与量を用いて, 気管挿管までの時間を短縮しつつ, ベクロニウムとほとんど同じ程度に追加投与をする使用法もあり得るし, 挿管用量を減少させて作用持続時間の短縮を目指した場合でもベクロニウムより早い作用発現が得られる。このような調節性の良さが特徴である。

(5) 心血管系に対する影響はほとんどない。アナフィラキシー反応の発現頻度に関しては地域差が大きい。本邦での臨床治験では発現しておらず, 臨床使用開始後の経緯をみるのが妥当であろう。

(6) 冒頭で述べた理想の神経筋遮断薬という観点から, 現行最も頻用されているベクロニウムと比較して作用発現の早さ, 非蓄積性の点では明らかに優位であり, アナフィラキシーの可能性は未解決ではあるものの, 明らかな欠点は見あたらない。諸外国と比較して使用開始が10年以上遅れたが, 近々予定されている臨床使用の開始によって全身麻酔の調節性ならびに安全性の向上に寄与し得ると考える。

文 献

- 1) 天木嘉清：各種筋弛緩薬の使い方。筋弛緩薬—基礎からみた臨床への応用—。東京，真興交易医書出版部，1994；89-100
- 2) 小林俊司，中川智永子，佐藤直史，他：ロクロニウムと新しい拮抗薬。臨床麻酔 2004；28：905-12
- 3) 岩崎 寛：麻酔科関連の新しい薬物とその効果ロクロニウム。麻酔 2006；55：826-33
- 4) Savarese JJ, Kitz RJ: Does clinical anesthesia need new neuromuscular blocking agents? *Anesthesiology* 1975；42：236-9
- 5) Nagaro T, Yorozuya T, Sotani M, et al: Survey of patients whose lungs could not be ventilated and whose trachea could not be intubated in university hospitals in Japan. *J Anesth* 2003；17：232-40
- 6) Adnet F: Difficult mask ventilation: an underestimated aspect of the problem of the difficult airway? *Anesthesiology* 2000；92：1217-8
- 7) Practice guidelines for management of the difficult airway: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. *Anesthesiology* 2003；98：1269-77
- 8) Peterson GN, Domino KB, Caplan RA, et al: Management of the difficult airway: a closed claims analysis. *Anesthesiology* 2005；103：33-9
- 9) Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, et al: Residual paralysis at the time of tracheal extubation. *Anesth Analg* 2005；100：1840-5
- 10) Eikermann M, Blobner M, Groeben H, et al: Postoperative upper airway obstruction after recovery of the train of four ratio of the adductor pollicis muscle from neuromuscular blockade. *Anesth Analg* 2006；102：937-42
- 11) 鈴木孝浩，佐伯 茂，武田純三，他：バランス麻酔下の成人手術患者における Org 9426 の薬物動態，薬力学および安全性試験。麻酔 2006；55：419-27
- 12) 新宮 興，増澤宗洋，表 圭一，他：Org 9426 (臭化ロクロニウム) の筋弛緩作用 臭化ベクロニウムとの比較。麻酔 2006；55：1140-8
- 13) 高木俊一，尾崎 真，岩崎 寛，他：Org 9426 (臭化ロクロニウム) 持続注入時における麻酔薬との相互作用。麻酔 2006；55：963-70
- 14) 小竹良文，武田純三，尾崎 真，他：Org 9426 (臭化ロクロニウム) のボーラス投与時における麻酔薬との相互作用検討試験。麻酔 2006；55：873-9
- 15) Kopman AF, Klewicka MM, Kopman DJ, et al: Molar potency is predictive of the speed of onset of neuromuscular block for agents of intermediate, short, and ultrashort duration. *Anesthesiology* 1999；90：425-31
- 16) Naguib M, Kopman AF: Low-dose rocuronium and tracheal intubation. *Middle East J Anesthesiol* 2003；17：193-204
- 17) Donati F, Bevan DR: Neuromuscular blocking agents. In: *Clinical Anesthesia*. Edited by Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Philadelphia, Lippincott Williams Wilkins, 2006；421-52
- 18) Schultz P, Ibsen M, Ostergaard D, et al: Onset and duration of action of rocuronium from tracheal intubation, through intense block to complete recovery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001；45：612-7
- 19) Reynolds SF, Heffner J: Airway management of the critically ill patient: rapid-sequence intubation. *Chest* 2005；127：1397-412
- 20) Sluga M, Ummenhofer W, Studer W, et al: Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction of anesthesia and endotracheal intubation: a prospective, randomized trial in emergent cases. *Anesth Analg* 2005；101：1356-61
- 21) Kopman AF, Klewicka MM, Neuman GG: Reexamined: the recommended endotracheal intubating dose for nondepolarizing neuromuscular blockers of rapid onset. *Anesth Analg* 2001；93：954-9.
- 22) Schlaich N, Mertzluft F, Soltesz S, et al: Remifentanyl and propofol without muscle relaxants or with different doses of rocuronium for tracheal intubation in outpatient anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000；44：720-6
- 23) Donati F, Meistelman C, Plaud B: Vecuronium neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis. *Anesthesiology* 1991；74：833-7
- 24) Wulf H, Ledowski T, Linstedt U, et al: Neuromuscular blocking effects of rocuronium during desflurane, isoflurane, and sevoflurane anaesthesia. *Can J Anaesth* 1998；45：526-32
- 25) Bock M, Klippel K, Nitsche B, et al: Rocuronium potency and recovery characteristics during steady-state desflurane, sevoflurane, isoflurane or propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 2000；84：43-7
- 26) Lowry DW, Mirakhor RK, McCarthy GJ, et al: Neuromuscular effects of rocuronium during sevoflurane, isoflurane, and intravenous anesthesia. *Anesth Analg* 1998；87：936-40
- 27) Gijsenbergh F, Ramael S, Houwing N, et al:

- First human exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide. *Anesthesiology* 2005 ; 103 : 695-703
- 28) Shields M, Giovannelli M, Mirakhur RK, 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
- 29) 武田純三 : 非脱分極性筋弛緩薬に対する新しい拮抗薬. *臨床麻酔* 2006 ; 30 : 323-32
- 30) Kim DW, Joshi GP, White PF, et al : Interactions between mivacurium, rocuronium, and vecuronium during general anesthesia. *Anesth Analg* 1996 ; 83 : 818-22
- 31) Foldes FF, Nagashima H, Nguyen HD, et al : The neuromuscular effects of ORG 9426 in patients receiving balanced anesthesia. *Anesthesiology* 1991 ; 75 : 191-6
- 32) Shanks CA, Fragen RJ, Ling D : Continuous intravenous infusion of rocuronium (ORG 9426) in patients receiving balanced, enflurane, or isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1993 ; 78 : 649-51
- 33) Miller DR, Wherrett C, Hull K, et al : Cumulation characteristics of cisatracurium and rocuronium during continuous infusion. *Can J Anaesth* 2000 ; 47 : 943-9
- 34) Miller RD, Rupp SM, Fisher DM, et al : Clinical pharmacology of vecuronium and atracurium. *Anesthesiology* 1984 ; 61 : 444-53
- 35) Caldwell JE, Szenohradszky J, Segredo V, et al : The pharmacodynamics and pharmacokinetics of the metabolite 3-desacetylvecuronium (ORG 7268) and its parent compound, vecuronium, in human volunteers. *J Pharmacol Exp Ther* 1994 ; 270 : 1216-22
- 36) Naguib M, Lien CA : Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. In : *Anesthesia*. Edited by Miller RD, Philadelphia, Elsevier Churchill-Livingstone, 2005 ; 481-572
- 37) Segredo V, Caldwell JE, Matthay MA, et al : Persistent paralysis in critically ill patients after long-term administration of vecuronium. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 524-8
- 38) Khuenl-Brady KS, Sparr H : Clinical pharmacokinetics of rocuronium bromide. *Clin Pharmacokinet* 1996 ; 31 : 174-83
- 39) Khalil M, D'Honneur G, Duvaldestin P, et al : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with cirrhosis. *Anesthesiology* 1994 ; 80 : 1241-7
- 40) Servin FS, Lavaut E, Kleef U, et al : Repeated doses of rocuronium bromide administered to cirrhotic and control patients receiving isoflurane. A clinical and pharmacokinetic study. *Anesthesiology* 1996 ; 84 : 1092-100
- 41) van Miert MM, Eastwood NB, Boyd AH, et al : The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with hepatic cirrhosis. *Br J Clin Pharmacol* 1997 ; 44 : 139-44
- 42) Szenohradszky J, Fisher DM, Segredo V, et al : Pharmacokinetics of rocuronium bromide (ORG 9426) in patients with normal renal function or patients undergoing cadaver renal transplantation. *Anesthesiology* 1992 ; 77 : 899-904
- 43) Khuenl-Brady KS, Pomaroli A, Puhlinger F, et al : The use of rocuronium (ORG 9426) in patients with chronic renal failure. *Anaesthesia* 1993 ; 48 : 873-5
- 44) Scheiber G, Ribeiro FC, Marichal A, et al : Intubating conditions and onset of action after rocuronium, vecuronium, and atracurium in young children. *Anesth Analg* 1996 ; 83 : 320-4
- 45) Taivainen T, Meretoja OA, Erkola O, et al : Rocuronium in infants, children and adults during balanced anaesthesia. *Paediatr Anaesth* 1996 ; 6 : 271-5
- 46) Kaplan RF, Uejima T, Lobel G, et al : Intramuscular rocuronium in infants and children: a multicenter study to evaluate tracheal intubating conditions, onset, and duration of action. *Anesthesiology* 1999 ; 91 : 633-8
- 47) Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE, et al : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium (Org 9426) in elderly surgical patients. *Anesth Analg* 1993 ; 77 : 1193-7
- 48) Bevan DR, Fiset P, Balendran P, et al : Pharmacodynamic behaviour of rocuronium in the elderly. *Can J Anaesth* 1993 ; 40 : 127-32
- 49) Abouleish E, Abboud T, Lechevalier T, et al : Rocuronium (Org 9426) for caesarean section. *Br J Anaesth* 1994 ; 73 : 336-41
- 50) Van den Broek L, Proost JH, Wierda JM, et al : Neuromuscular and cardiovascular effects of neostigmine and methyl-atropine administered at different degrees of rocuronium-induced neuromuscular block. *Eur J Anaesthesiol* 1994 ; 11 : 481-7
- 51) Zhou TJ, Chiu JW, White PF, et al : Reversal of rocuronium with edrophonium during propofol versus sevoflurane anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001 ; 45 : 246-9



- 52) Bevan JC, Collins L, Fowler C, et al: Early and late reversal of rocuronium and vecuronium with neostigmine in adults and children. *Anesth Analg* 1999 ; 89 : 333-9
- 53) Naguib M, Samarkandi AH, Bakhamees HS, et al: Histamine-release haemodynamic changes produced by rocuronium, vecuronium, mivacurium, atracurium and tubocurarine. *Br J Anaesth* 1995 ; 75 : 588-92
- 54) Koppert W, Blunk JA, Petersen LJ, et al: Different patterns of mast cell activation by muscle relaxants in human skin. *Anesthesiology* 2001 ; 95 : 659-67
- 55) Thompson JP, Hall AP, Russell J, et al: Effect of remifentanyl on the haemodynamic response to orotracheal intubation. *Br J Anaesth* 1998 ; 80 : 467-9
- 56) McCoy EP, Maddineni VR, Elliott P, et al: Haemodynamic effects of rocuronium during fentanyl anaesthesia: comparison with vecuronium. *Can J Anaesth* 1993 ; 40 : 703-8
- 57) Levy JH, Davis GK, Duggan J, et al: Determination of the hemodynamics and histamine release of rocuronium (Org 9426) when administered in increased doses under N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>-sufentanyl anesthesia. *Anesth Analg* 1994 ; 78 : 318-21
- 58) Hudson ME, Rothfield KP, Tullock WC, et al: Haemodynamic effects of rocuronium bromide in adult cardiac surgical patients. *Can J Anaesth* 1998 ; 45 : 139-43
- 59) Hall AP, Thompson JP, Leslie NA, et al: Comparison of different doses of remifentanyl on the cardiovascular response to laryngoscopy and tracheal intubation. *Br J Anaesth* 2000 ; 84 : 100-2
- 60) Maguire AM, Kumar N, Parker JL, et al: Comparison of effects of remifentanyl and alfentanil on cardiovascular response to tracheal intubation in hypertensive patients. *Br J Anaesth* 2001 ; 86 : 90-3
- 61) Hepner DL, Castells MC: Anaphylaxis during the perioperative period. *Anesth Analg* 2003 ; 97 : 1381-95
- 62) Laroche D, Vergnaud MC, Sillard B, et al: Biochemical markers of anaphylactoid reactions to drugs. Comparison of plasma histamine and tryptase. *Anesthesiology* 1991 ; 75 : 945-9
- 63) Laroche D, Lefrancois C, Gerard JL, et al: Early diagnosis of anaphylactic reactions to neuromuscular blocking drugs. *Br J Anaesth* 1992 ; 69 : 611-4
- 64) Murrant T, Bihari D: Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. *Int J Clin Pract* 2000 ; 54 : 322-8
- 65) Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F: Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology* 2003 ; 99 : 536-45
- 66) Levy JH, Gottge M, Szlam F, et al: Weal and flare responses to intradermal rocuronium and cisatracurium in humans. *Br J Anaesth* 2000 ; 85 : 844-9
- 67) Dhonneur G, Combes X, Chassard D, et al: Skin sensitivity to rocuronium and vecuronium: a randomized controlled prick-testing study in healthy volunteers. *Anesth Analg* 2004 ; 98 : 986-9
- 68) Laxenaire MC, Mertes PM: Anaphylaxis during anaesthesia. Results of a two-year survey in France. *Br J Anaesth* 2001 ; 87 : 549-58
- 69) Laake JH, Rottingen JA: Rocuronium and anaphylaxis—a statistical challenge. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001 ; 45 : 1196-203
- 70) Guttormsen AB: Allergic reactions during anaesthesia—increased attention to the problem in Denmark and Norway. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001 ; 45 : 19-90
- 71) Harboe T, Guttormsen AB, Irgens A, et al: Anaphylaxis during anesthesia in Norway: a 6-year single-center follow-up study. *Anesthesiology* 2005 ; 102 : 897-903
- 72) Watkins J: Incidence of UK reactions involving rocuronium may simply reflect market use. *Br J Anaesth* 2001 ; 87 : 522
- 73) Rose M, Fisher M: Rocuronium: high risk for anaphylaxis? *Br J Anaesth* 2001 ; 86 : 678-82
- 74) Bhananker SM, O'Donnell JT, Salemi JR, et al: The risk of anaphylactic reactions to rocuronium in the United States is comparable to that of vecuronium: an analysis of food and drug administration reporting of adverse events. *Anesth Analg* 2005 ; 101 : 819-22
- 75) Moss J: Allergic to anesthetics. *Anesthesiology* 2003 ; 99 : 521-3
- 76) Florvaag E, Johansson SG, Oman H, et al: Prevalence of IgE antibodies to morphine. Relation to the high and low incidences of NMBA anaphylaxis in Norway and Sweden, respectively. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005 ; 49 : 437-44
- 77) Levy JH: The allergic reaction. In: *Clinical Anesthesia*. Edited by Barash PG, Cullen BF,

- Stoelting RK, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006 ; 1298-312
- 78) Booij LH, Houweling PJ : Rocuronium : high risk for anaphylaxis? Br J Anaesth 2001 ; 87 : 805-6
- 79) Sparr HJ, Beaufort TM, Fuchs-Buder T : Newer neuromuscular blocking agents : how do they compare with established agents? Drugs 2001 ; 61 : 919-42
- 80) Borgeat A, Kwiatkowski D : Spontaneous movements associated with rocuronium : is pain on injection the cause? Br J Anaesth 1997 ; 79 : 382-3
- 81) Cheong KF, Wong WH : Pain on injection of rocuronium : influence of two doses of lidocaine pretreatment. Br J Anaesth 2000 ; 84 : 106-7
- 82) Chiarella AB, Jolly DT, Huston CM, et al : Comparison of four strategies to reduce the pain associated with intravenous administration of rocuronium. Br J Anaesth 2003 ; 90 : 377-9
- 83) Tuncali B, Karci A, Tuncali BE, et al : Dilution of rocuronium to 0.5 mg/ml with 0.9% NaCl eliminates the pain during intravenous injection in awake patients. Anesth Analg 2004 ; 99 : 740-3
- 84) Ahmad N, Choy CY, Aris EA, et al : Preventing the withdrawal response associated with rocuronium injection : a comparison of fentanyl with lidocaine. Anesth Analg 2005 ; 100 : 987-90
- 85) Sparr HJ, Wierda JM, Proost JH, et al : Pharmacodynamics and pharmacokinetics of rocuronium in intensive care patients. Br J Anaesth 1997 ; 78 : 267-73
- 86) Circeo LE, Reeves ST : Multicenter trial of prolonged infusions of rocuronium bromide in critically ill patients : effects of multiple organ failure. South Med J 2001 ; 94 : 36-42

\* \* \*

小谷 聡 秀  
慶應義塾大学病院研修医  
森山 潔 山田 達 也  
森崎 浩 武田 純 三  
慶應義塾大学医学部麻酔学教室

## 冠攣縮性狭心症を合併した QT 延長症候群 患者の麻酔経験

<Brief Report>

### Anesthetic Management of a Patient with Congenital Long QT Syndrome and Vasospastic Angina Pectoris

Sosyu Kotani

Keio University Hospital

Kiyoshi Moriyama, Tatsuya Yamada,  
Hiroshi Morisaki and Junzo Takeda  
Department of Anesthesiology,  
School of Medicine, Keio University

A 47-year-old man was scheduled for enucleation of a mandibular cyst. The patient was diagnosed of congenital long QT syndrome on pre-operative examinations. Because he had a history of vasospastic angina pectoris, pre-operative medication with beta receptor blocker was not indicated. The surgery was performed under total intravenous anesthesia using propofol and fentanyl. The patient received continuous infusion of landiolol, a short-acting selective beta 1 receptor blocker, only in the operating room, and the QTc remained unchanged throughout the perioperative period.

(*J Clin Anesth (Jpn)* 2007 ; 31 : 905-6)

**Key words :** Long QT syndrome, Landiolol,  
Vasospastic angina pectoris

QT 延長症候群 (Long QT syndrome : LQTS) は、心電図上での QTc 時間延長 (0.425 秒以上) により定義される症候群の総称で、交感神経刺激により多型性心室性頻拍 (torsade de pointes : TdP) や心室細動が惹起され、その結果、失神や突然死をきたす<sup>1)</sup>。Romano-Ward 症候群や Jervell-Large Nielsen 症候群を代表とする遺伝子異常が原因と考えられている先天性 LQTS は頻度としては出生 5,000~7,000 人に 1 人といわれ、また、後天的なものでは薬物性、電解質異常、徐脈が原因となることが多い<sup>2)</sup>。今回、冠

キーワード : QT 延長症候群, ランジオロール,  
冠攣縮性狭心症

攣縮性狭心症 (vasospastic angina pectoris : VSA) に対する加療中に下顎骨嚢胞摘出術を予定し、術前検査で LQTS が指摘された患者の麻酔管理を経験した。

### 症 例

47 歳の男性。母親が LQTS と診断され、ホルター心電図装着中に心室頻拍より心室細動を起こし死亡している。患者本人は失神などを起こしたことはなかったが、過去に胸痛を認め心臓カテーテル検査を施行したところ、有意な冠動脈狭窄は認めなかったが、アセチルコリン負荷試験で左右冠動脈の著明な攣縮および心電図胸部誘導での ST 低下を認めた。この結果より VSA と診断され、シルチアゼムの内服で加療されていた。

VSA に対して加療中、右下顎臼歯部の疼痛を主訴に近医を受診し、下顎骨嚢胞と診断され、嚢胞摘出術を予定した。術前に心電図検査を行ったところ QTc の延長を認め、LQTS の可能性を指摘された。LQTS に関しての精査を行ったところ、アドレナリン 0.2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  の持続負荷で 1 分後から QTc の延長を認めた (control QTc : 0.42 秒  $\rightarrow$  max QTc : 0.52 秒)。5 分間かけてのメキシレチン 125 mg の投与では QTc に変化はなく、10 分間かけてのプロプラノロール 10 mg の投与では 2 mg 静注時より QT が戻り始め、7 mg 静注時には完全に QT 波形および QTc は元に戻った。臨床心臓電気生理検査で洞機能、房室結節機能に異常を認めなかった。また、右室流出路の基本周期 600 ms で再現性をもって心室細動が誘発された。以上の検査結果より LQTS と診断され、下顎骨嚢胞摘出術施行のため当院受診となった。

### <麻酔経過>

LQTS の治療には  $\beta$  遮断薬の内服あるいは埋め込み型除細動器が適応となっているため、手術施行に際して、埋め込み型ペースメーカーの挿入を勧めたが、患者の承諾が得られなかったため断念した。術当日朝

は普段から内服しているジルチアゼムを前投薬として経口投与した。手術室には除細動器を準備し、術野の局所麻酔にアドレナリンを用いないように術者に要請した。手術室入室時より短時間作用型 $\beta$ 遮断薬であるランジオロールを、導入から挿管までは0.02 mg/kg/min、それ以後は0.01 mg/kg/minの濃度で持続投与した。麻酔管理はプロポフォールとフェンタニルを用いた完全静脈麻酔で導入、維持をし、プロポフォールはTCIで血中濃度が3~4 $\mu$ g/mlとなるように投与し、血行動態に注意をはらいながらフェンタニルを適宜投与した。QTcは術中0.42秒前後で経過した。手術は3時間で終了し、良好な覚醒を得て手術室で抜管し、手術当日は集中治療室に入室した。術翌日には一般病棟に転床し、同日よりジルチアゼムの経口摂取を再開した。周術期を通してとくに問題なく経過し、術後7日目に退院した。

#### 考 察

LQTS患者の予定手術に際しては、手術侵襲に対し交感神経優位となる結果、致死性不整脈を起こすことを予防することに留意した周術期管理が必要とされる<sup>3)</sup>。本症例では、VSAを合併していたため、LQTSに対する第一選択薬である $\beta$ 遮断薬による加療は術前には行われていなかった。しかし、手術に際しては、手術侵襲による交感神経刺激が致死的不整脈を惹起する可能性が考えられたため、 $\beta$ 遮断薬の投与は必須と考えられ、超短時間作用型 $\beta$ 遮断薬であるランジオロールを選択した。実際の投与に際しては、最も

血行動態が変動すると思われる導入から挿管までは高濃度を維持し、以後は予防的濃度とした<sup>4)</sup>。ランジオロールは $\beta$ 遮断薬の中でも血圧を低下させる作用が弱く、また、作用時間が短いため調節性が良い<sup>5)</sup>と思われたため本症例で使用したが、術中は過度の低血圧は起こらず、安全に投与が可能であった。

全身麻酔管理に関しては、セボフルランなどの揮発性麻酔薬はQTを延長させTdPを誘発するとの報告があるため、プロポフォールとフェンタニルを用いた全静脈麻酔を選択した。その結果、麻酔中の血行動態は、最も変動しやすい挿管時、抜管時を含め著変なく手術を終えることができた。

#### 文 献

- 1) 清水 渉: QT延長症候群. 臨床麻酔 2007; 31: 5-14
- 2) Kies SJ, Pabelick CM, Hurley HA, et al: Anesthesia for patients with congenital long QT syndrome. Anesthesiology 2005; 102: 204-10
- 3) Booker PD, Whyte SD, Ladusans EJ: Long QT syndrome and anaesthesia. Br J Anaesth 2003; 90: 349-66
- 4) Kubo K, Murao K, Nakao S, et al: Successful management of cesarean section in a patient with Romano-Ward syndrome using landiolol, a selective and short-acting beta 1 receptor antagonist. J Anesth 2005; 19: 174-6
- 5) Sugiura S, Seki S, Hidaka K, et al: The hemodynamic effects of landiolol, an ultra-short-acting beta 1-selective blocker, on endotracheal intubation in patients with and without hypertension. Anesth Analg 2007; 104: 124-9

\* \* \*