

# 3

## 非脱分極性筋弛緩薬に 対する新しい拮抗薬

武田 純三

慶應義塾大学医学部麻酔学教室

(臨床麻酔 2006 ; 30 (増) : 323-32)

### はじめに

薬物の作用を拮抗するには、相反する作用を有する薬物の投与、受容体の競合的拮抗薬の投与、薬物の代謝を促進する方法、薬物に直接作用して不活性化する方法などが考えられる。

従来から非脱分極性筋弛緩薬の拮抗にはコリンエステラーゼ阻害薬が主に用いられ、一部で4-アミノピリジン、カルシウムの投与などが行われてきた。コリンエステラーゼ阻害薬はアセチルコリンの分解を抑え、神経筋接合部でのアセチルコリンを増やしてニコチン性アセチルコリン受容体で筋弛緩薬との競合的阻害により筋弛緩薬の作用を拮抗する。しかし、この方法はアセチルコリンの増加量に限度があるため Train of Four (TOF) の  $T_1$  が出現しないような深い筋弛緩状態では拮抗が困難なこと、作用の長い筋弛緩薬や代謝・排泄の抑制、代謝産物が活性をもつ場合などは recurarization が起こる可能性があること、神経筋接合部以外のアセチルコリンも増やすため副交感神経作用が出現し、唾液の分泌、徐脈・心停止、気管支収縮・喘息発作などの副作用を起こすこと、また、脳脊髄関門を通過して中枢神経に作用すると神経症状を起こす可能性もある。そこで、より確実に副作用の少ない拮抗方法が望まれてきたが、最近非脱分極性筋弛緩薬に対して、筋弛緩薬を不活性化する新しい拮抗方法が確立されようとしている。

## 1. シクロデキストリン

シクロデキストリンは、でんぷんに酵素が作用してできる環状オリゴ糖で、天然にも存在している。発見されてから 100 年が経過している。グルコースが  $\alpha$ -1, 4 結合

キーワード：シクロデキストリン, Org 25969, スガマデックス (Sugammadex), 筋弛緩拮抗薬, 包接

A Novel Agent to Reverse the Action of Steroidal Neuromuscular Blockade

Junzo Takeda (Department of Anesthesiology, School of Medicine, Keio University)

で環状に連なった化合物で、グルコースの数が6, 7, 8個環状に結合したものを、それぞれ $\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\gamma$ -シクロデキストリンと呼んでいる。代謝されず、腎より排泄され、でんぷん由来であるため安全性の面で優れている。環状の外側に水酸基が配列しているため親水性である。内部の空洞は疎水性で脂肪親和性で、他の分子を取り込む性質があり「包接」と呼ばれている。このような性質を利用して、疎水性薬物の水溶化に用いられている。

シクロデキストリンは食品や医薬品をはじめとしたさまざまな分野で広く利用されている。市販のチューブ入り練りわさびなどに、わさびのツンとくる成分(AITC)を食品から揮散しないように保持・安定化させるために使われたり、化粧品の香料の徐放や、“たばこの臭い”や“焼き肉の臭い”を消臭する目的でも製品化されている。

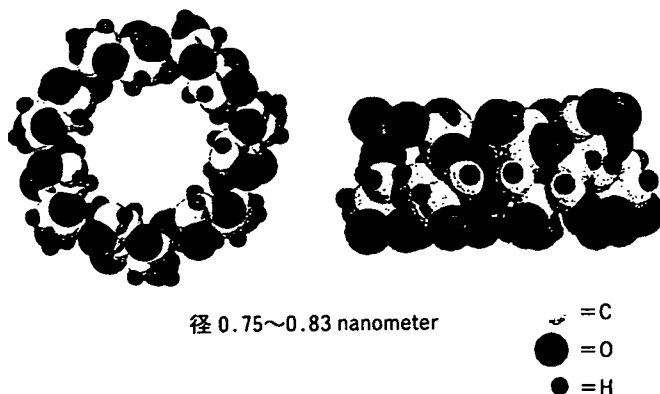
医薬品の分野では薬物と複合体を形成して、医薬品の水溶化や安定化、溶解性の調節、吸収性や放出制御など bioavailability 改善の目的で利用されている。プロスタグランジンはきわめて不安定で水に溶けにくい、包接化合物が本邦で初めて実用化され、安定した水溶性製剤として利用されている。

シクロデキストリンの包接現象は、どんな分子に対しても起こるわけではなく、シクロデキストリンに“包接されやすい分子”と“包接されにくい分子”とがある。これはシクロデキストリンが分子を見分けているような現象であり、「分子認識」と呼ばれている。近年、研究が活発になってきた超分子化学の分野で最も重要な現象の1つにこの分子認識が挙げられ、シクロデキストリンの分子認識能を利用したさまざまな超分子が合成されている。

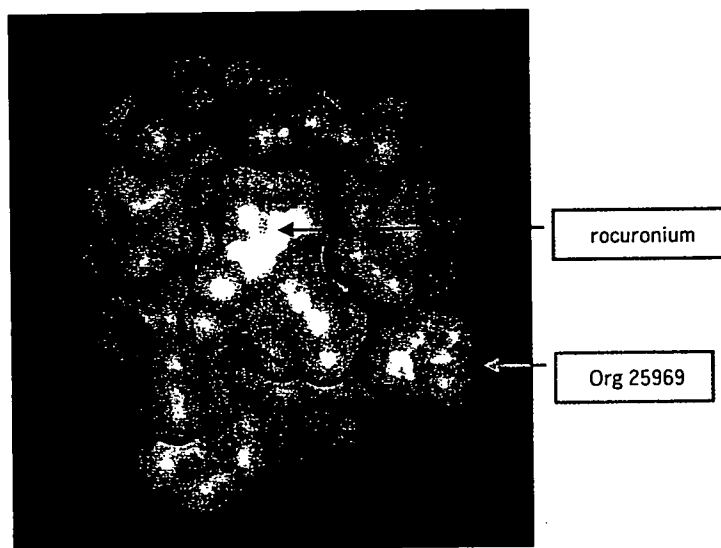
## 2. Org 25969 : Sugammadex

Org 25969 (Sugammadex : スガマデックス) は  $\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\gamma$ -シクロデキストリンの3種類のうち、内腔の大きい  $\gamma$ -シクロデキストリン (径 7.5~8.3 Å)<sup>1)</sup> (図①) の誘導体で、非脱分極性筋弛緩薬のロクロニウムに高い親和性をもっており、一分子の筋弛緩薬に対し一分子のシクロデキストリンが結合してフリーの筋弛緩薬を減少させ、神経筋遮断作用を拮抗する (図②)。side-chain を付けて内腔を深くし、その先が negative charge となるように工夫がなされ、結合性を強くしている<sup>2,3)</sup>。

フリーの筋弛緩薬分子分画が複合体を形成して、ニコチン性アセチルコリン受容体の占有率が100%から75%に減少しただけで十分に拮抗作用を発現することができる。従来のコリンエステラーゼ阻害薬による拮抗に比べて作用は早く、また、たとえ複合体の血中濃度が上昇しても、神経筋接合部での作用が減るので迅速に<sup>4)</sup>、かつ深い筋弛緩状態にあってもリバースが可能となる。ニコチン性だけでなくムスカリン性アセチルコリン受容体の刺激作用がなく、筋弛緩薬による筋弛緩作用以外の作用も拮



図① γ-シクロデキストリン。



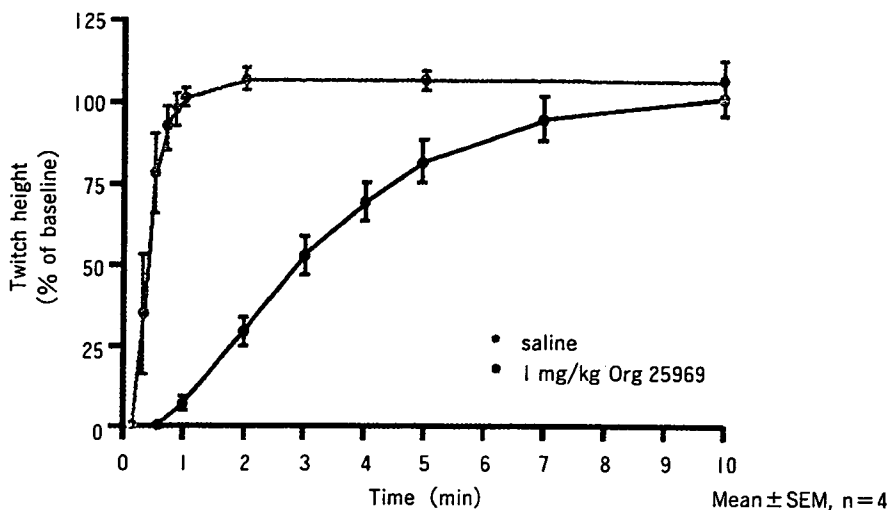
図② ORG 25969 とロクロニウム複合体。

抗できる。さらに水溶性であり、体内に標的臓器がないので副作用が少ないことも大きな特徴である<sup>5)</sup>。

### 3. 作 用

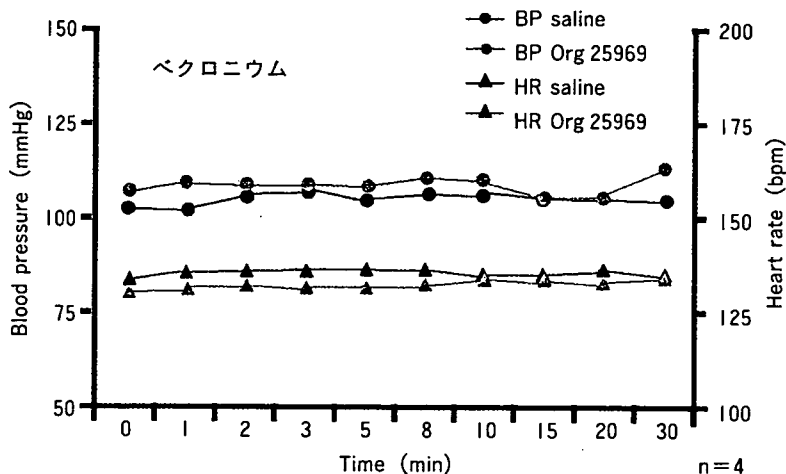
Org 25969 の最大の特徴は、迅速な筋弛緩作用の拮抗である。ネコ<sup>6)</sup>、アカゲザル<sup>7)</sup>、モルモット<sup>8)</sup> (図③) などでの研究では、ロクロニウムによる筋弛緩作用に対して数分以内に完全な拮抗作用が認められる。また、コリンエステラーゼ阻害薬による拮抗とは異なり、ニューロトランスマッターとしてのアセチルコリンを増加させないの

非脱分極性筋弛緩薬に対する新しい拮抗薬



図③ Org 25969 の拮抗作用 (モルモット)。ロクロニウムによる筋弛緩作用からの回復 (文献 8 より引用)。

で、ムスカリン作用に対する対策や注意を必要とせず、重篤な循環器系への影響はなく、アトロピンの併用も不要である。



図④ Org 25969 の循環への影響 (サル) (文献 7 より引用)。

Org 25969 投与後の心拍数、血圧などの循環器系はきわめて安定している<sup>2,6,7)</sup> (図④)。代謝を受けることなく、酸塩基状態にも左右されない<sup>9)</sup>。排泄は腎からであるが、筋弛緩薬拮抗の作用機序はロクロニウムあるいは Org 25969 の血中濃度の低下ではないので、作用が腎機能に影響を受けることはない<sup>10)</sup>。

## 4. 特異性：筋弛緩薬による差

アミノステロイド系の筋弛緩薬に有効で、とくにロクロニウムに対する拮抗作用が強く、ベクロニウムにも有効であるが効力はロクロニウムに比べ低い<sup>11)</sup> (図5)。パンクロニウムやラパクロニウムには効力が弱い。分子認識能があるためベンジルイソキノリン系のミバクリウム、アトラクリウムへの作用はほとんどなく、脱分極性筋弛緩のスキサメトニウムへの効果は小さい。

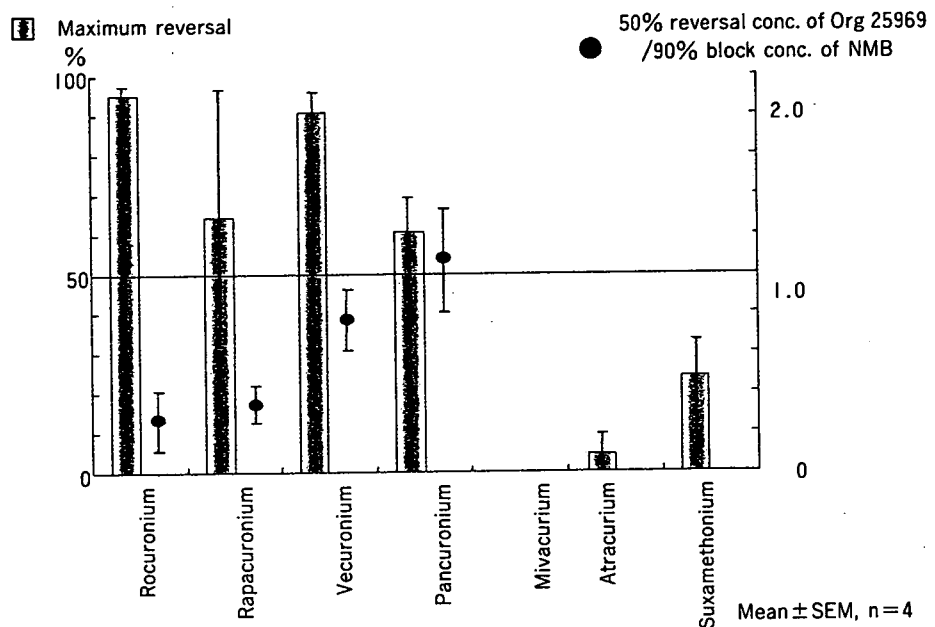


図5 Org 25969の拮抗作用(マウス横隔膜)(文献11より引用)。

## 5. 臨床データ

ヒトへの投与でも用量依存性に、迅速に筋弛緩薬に拮抗する(図6)。ロクロニウム 0.6 mg/kg 投与3分後のOrg 25969の投与では、TOF比が0.9にまで戻る時間は、1.0 mg/kgの投与で23~31分、2.0 mg/kgの投与で13~17分、4.0 mg/kgの投与では2.6~3.3分、さらに8.0 mg/kgの投与では1.0~1.2分であった<sup>9)</sup>。また、90分間の観察期間では、recurarizationは認められない<sup>9)</sup>。

Suyら<sup>13)</sup>も39名にロクロニウム0.6 mg/kgを、40名にベクロニウム0.1 mg/kgを投与し、T<sub>2</sub>が出現したときに、ロクロニウムではOrg 25969を0.5~4.0 mg/kg、ベクロニウムではOrg 25969を0.5~8.0 mg/kg投与した。ロクロニウム、ベクロ

非脱分極性筋弛緩薬に対する新しい拮抗薬

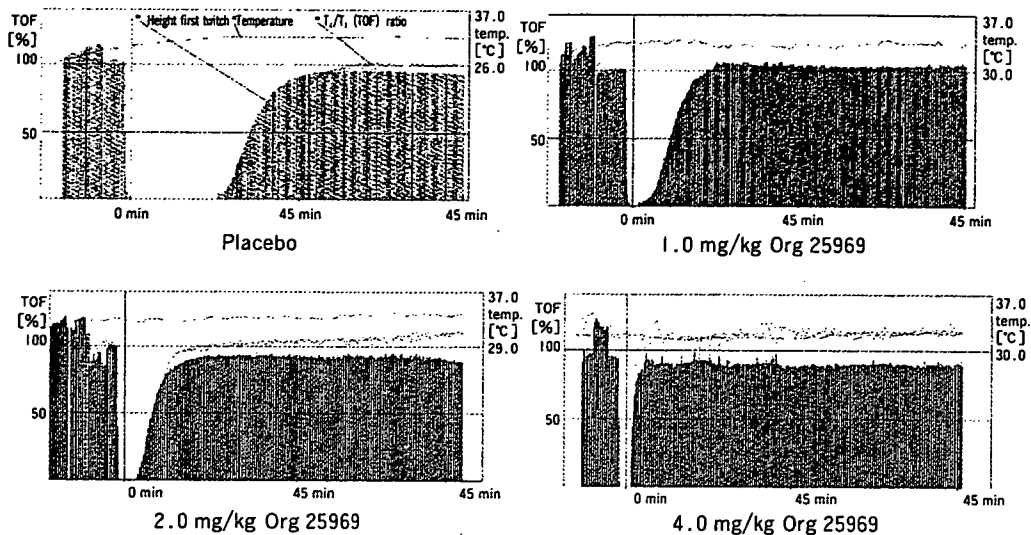


図6 ロクロニウム 0.6 mg/kg と Org 25969 投与後の TOF (文献 12 より引用)。

ニウムともに Org 25969 の投与で、プラセボに比べて回復時間が短縮され、用量依存性にリバースされた。重篤な副作用は観察されず、recurarization は認められていない。

1 単独での作用，副作用

Gijsenbergh ら<sup>5)</sup> は 29 名のボランティアに、Org 25969 の単独投与か、あるいは麻酔導入し、ロクロニウム 0.6 mg/kg 投与 3 分後に Org 25969 を投与した研究では、5 名に薬物と関連があると考えられる副作用を認めている。単独投与群のうち 1 名では、Org 25969 4.0 mg/kg 投与 15 分以内に味覚倒錯、温度感覚異常、咳嗽、嗅覚錯誤を同時に発症し、咳嗽は 25 分続いたが、他は 2 分間で消失している。他の 1 名は Org 25969 の 0.1 mg/kg の投与で味覚倒錯を 7 分以内に感じ、43 分持続した。もう 1 名は 8.0 mg/kg の投与 1 時間後に口渇が始まり 2.5 時間持続した。麻酔をかけた群でも口渇を 2 名が訴えており、1 名は 6 時間後に、もう 1 名は 3 時間後に始まっており、1 時間 50 分と 3 時間 18 分持続している。これらは試験薬物と関連があるとされたが、プラセボのヒトでも 12 時間後に起きている。

Rex ら<sup>14)</sup> は 87 名の検討で、1 名に Org 25969 によるとみられる QTc 延長がみられた以外は重篤な副作用は認めていない。その他の薬物と関連した副作用は、嘔気・嘔吐、めまい、高血圧、低血圧などで、安全性が高いとしている。

2 深い筋弛緩状態での投与，recurarization

87 名の患者を対象に、1.2 mg/kg の高用量のロクロニウム投与 3 分後および 15 分

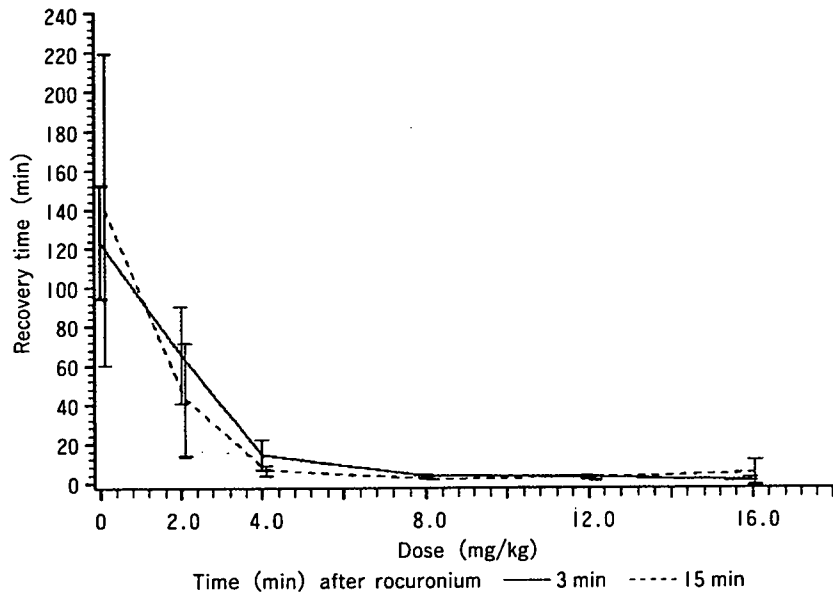


図7 ロクロニウム 1.2 mg/kg 投与 3 分後および 15 分後に Org 25969 を投与したときの Org 25969 の投与量と  $T_4/T_1$  比が 0.9 に回復するまでの平均時間 (文献 14 より引用).

後に, Org 25969 を 2.0, 4.0, 8.0, 12.0, 16.0 mg/kg を投与した研究では, Org 25969 の投与後速やかに  $T_4/T_1$  ratio は回復し, 用量依存性であった. 12.0 mg/kg 以上の投与では 3 分以内に 90% の患者でリバースされた<sup>14)</sup> (図7). また, 高用量のロクロニウム投与でも recurarization は認められなかった. このように Org 25969 はロクロニウムによる深い神経筋遮断もリバースできるし, 残存効果や recurarization の発生が防止できるため, 術後肺合併症を減らすことが可能と考えられる.

## 6. 複合体と腎排泄

モルモットを用いた研究では, 90% ブロックが定常状態になる濃度でロクロニウムを 30 分間持続注入し, その後ロクロニウムに加えて Org 25969 あるいは生理食塩液を持続静注した研究では, Org 25969 の開始で twitch height は急速に回復した<sup>4)</sup> (図8). 血中ロクロニウム濃度 (単体とロクロニウム-Org 25969 複合体) は, 生理食塩液群では平衡状態になるのに対して, Org 25969 群では Org 25969 の投与開始で上昇し, 30 分の投与で約 2 倍に上昇している. Org 25969 注入後の血中ロクロニウム濃度の増加は, 複合体の増加と考えられる. 包接により血中のフリーのロクロニウム濃度が低下すると, 組織との濃度勾配ができるため組織から血中へ移行し, それらが Org 25969 とさらに結合すると考えられる. このようにして, 神経筋接合部での受容体を占拠していた筋弛緩薬が, 急速に減少するものと考えられる.

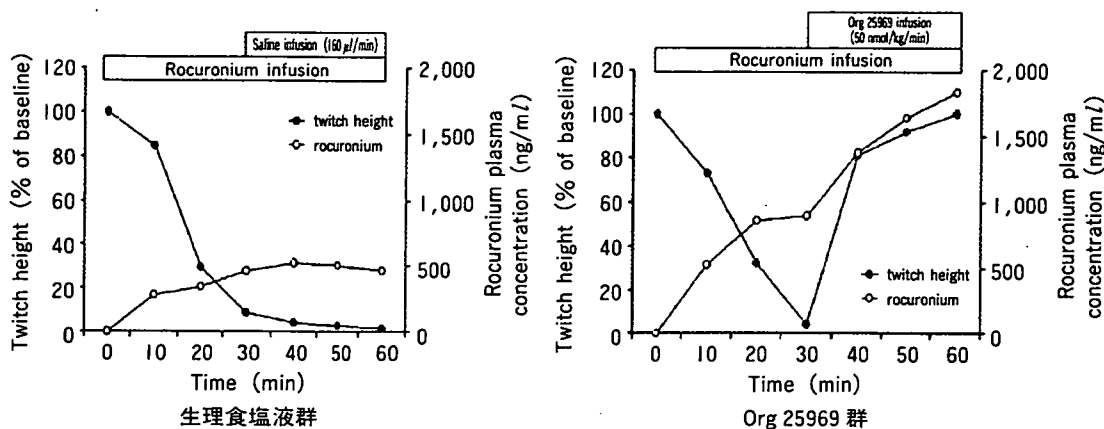


図3 ロクロニウム持続注入中の Org 25969 注入による複合体血中濃度と twitch height (文献 4 より引用).

ヒトへのロクロニウム単独投与時の distribution volume は 50 l であるが, Org 25969 の 2.0~8.0 mg/kg の投与後には 15 l に減少し<sup>5)</sup>, 分布速度も低下する<sup>15)</sup>. Org 25969 単独投与では約 90%<sup>5)</sup> が尿中に排泄され, 用量依存性で主に糸球体濾過による<sup>15)</sup>. また, ロクロニウムの 24 時間での尿への排泄は平均 14% であるが, ロクロニウム投与後 Org 25969 の投与で, 尿への排泄は 39~68% に増加した<sup>5,15)</sup> (表 1). Org 25969 の投与でロクロニウムとの複合体ができ, 腎以外の排泄が行われにくくなり, 腎からの排泄が増加すると考えられる.

## 7. 吸入麻酔薬

吸入麻酔薬にも筋弛緩作用がみられるので, 相互作用の可能性が考えられる. 42 名の患者を対象にして, セボフルランの影響をみた研究では<sup>16)</sup>, ロクロニウム 0.6 mg/kg 投与後, プロポフォールあるいはセボフルランで維持し, T<sub>2</sub> が出現した時

表 1 モルモットでのロクロニウムの有無による Org 25969 の薬動学 (文献 15 より引用)

Rocuronium	Org 25969 (mg/kg)					
	0.15		0.5		1.0	
	-	+	-	+	-	+
Cinital (ng/ml)	644	1,014	2,443	4,043	4,834	8,844
AUC (ng/ml/hr)	539	492	1,450	1,703	1,755	3,090
Cl (ml/hr/kg)	278	305	345	293	570	323
T <sub>1/2</sub> (min)	104	39	71	42	38	33
Volume of distribution (V <sub>z</sub> ) (ml/kg)	698	288	586	299	522	255



点で、Org 25969 を 2.0 mg/kg 投与した。T<sub>2</sub> が出現するまでの時間はセボフルランで長かったが、リバース後の回復時間には差がなかった (表②)。Org 25969 の投与時期に差がある研究であるが、Org 25969 の作用はセボフルランに影響を受けないと考えられる。

表② Org 25969 開始から T<sub>2</sub>/T<sub>1</sub> 比が 0.9 にまで回復する時間 (分:秒) に及ぼす麻酔薬の影響 (文献 16 より引用)

	Treatment Group	
	Sevoflurane	Propofol
n	20	20
Mean (SD)	1 : 48 (0 : 43)	1 : 50 (0 : 40)
Median	1 : 40	1 : 42
Min-max	1 : 06~4 : 29	0 : 51~3 : 21

## 8. リバース後に筋弛緩薬が必要となった場合

Org 25969 で非脱分極性筋弛緩薬を拮抗した後の緊急再手術時に再度筋弛緩薬の使用が必要となったとき、Org 25969 が十分に投与されているとアミノステロイド系非脱分極性筋弛緩薬を投与しても中和され、効果が期待できない。マウスを用いた実験では、非ステロイド型の筋弛緩薬は効果があり、その効果は増強される傾向にある<sup>17)</sup>。しかし、本邦ではミバクリウムやアトラクリウムのようなベンジルイソキノリウム系の非脱分極性筋弛緩薬が使用できないので、スキサメトニウムのみが使用可能ということになる。

### おわりに

迅速に、かつ深い筋弛緩状態でも確実にリバースでき、残存効果や recurarization を起こすことなく、また、臓器不全に受ける影響も少ないなど優れた性質をもつ拮抗薬である。2005 年 7 月にスウェーデンのストックホルムで開催された国際神経筋肉学会では、トピックスの 1 つとして Org 25969 が取り上げられた。そこでは優れた作用が発表される一方で、臨床での検討が始められて間も短く、体内で化学反応を起こすような薬物の使用に対する批判や、ラバクロニウムで経験した苦い経験がトラウマとなって、慎重な臨床使用を求める声なども多く出された。本邦でも 2005 年の暮れより臨床試験が開始されている。われわれもこの新しい薬物が有効に使われるのに貢献したいと考えている。

### 文 献

- 1) Bom A, Bradley M, Cameron K, et al: A novel concept of reversing neuromuscular block: Chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin-based synthetic host. *Angew Chem Int Ed Engl* 2002; 41: 266-70

- 2) Tarver GJ, Grove SJ, Buchanan K, et al: 2-O-substituted cyclodextrins as reversal agents for the neuromuscular blocker rocuronium bromide. *Bioorg Med Chem* 2002 ; 10 : 1819-27
- 3) Adam JM, Bennett DJ, Bom A, et al: Cyclodextrin-derived host molecules as reversal agents for the neuromuscular blocker rocuronium bromide: Synthesis and structure-activity relationships. *J Med Chem* 2002 ; 45 : 1806-16
- 4) Epemolu O, Bom A, Hope F, et al: Reversal of neuromuscular blockade and simultaneous increase in plasma rocuronium concentration after the intravenous infusion of the novel reversal agent Org 25969. *Anesthesiology* 2003 ; 99 : 632-7
- 5) Gijzenbergh 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
- 6) Hope F, Bom A: Org 25969 reverses rocuronium-induced neuromuscular blockade in the cat without important hemodynamic effects. *Eur J Anaesthesiol* 2001 ; 18 : A 99
- 7) van Egmond J, van de Pol F, Booij L, et al: Neuromuscular blockade induced by steroidal NMBs can be rapidly reversed by Org 25969 in the anaesthetised monkey. *Eur J Anaesthesiol* 2001 ; 18 : A 100
- 8) Mason R, Bom A: Org 25969 causes selective reversal of neuromuscular block induced by steroidal NMBs in anaesthetized guinea pigs. *Eur J Anaesthesiol* 2001 ; 18 : A 100
- 9) Bom AH, Mason R, McIndewar I: Org 25969 causes rapid reversal of rocuronium-induced neuromuscular block, independent of acid-base status. *Anesthesiology* 2002 ; 97 : A 1009
- 10) Bom AH, van Egmond J, Hope F, et al: Rapid reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by Org 25969 is independent of renal perfusion. *Anesthesiology* 2003 ; 99 : A 1158
- 11) Miller S, Bom A: Org 25969 causes selective reversal of neuromuscular blockade induced by steroidal NMBs in the mouse hemi-diaphragm preparation. *Eur J Anaesthesiol* 2001 ; 18 : A 100-1
- 12) Gijzenbergh F, Ramael S, Bruyn SD, et al: Preliminary assessment of Org 25969 as a reversal agent for rocuronium in healthy male volunteers. *Anesthesiology* 2002 ; 97 : A 1008
- 13) Suy K, Morias K, Hans P, et al: Fast, effective and safe reversal of rocuronium and vecuronium-induced moderate neuromuscular block by the selective relaxant binding agent Sugammadex (Org 25969). *Anesthesiology* 2005 ; 103 : A 1119
- 14) Rex C, Khuenl-Brady K, Sielenkaemper A, et al: Reversal of high-dose rocuronium (1.2 mg/kg) with Org 25969. *Anesthesiology* 2005 ; 103 : A 1129
- 15) Epemolu O, Mayer I, Hope F, et al: Liquid chromatography/mass spectrometric bioanalysis of a modified -cyclodextrin (Org 25969) and rocuronium bromide (Org 9426) in guinea pig plasma and urine: its application to determine the plasma pharmacokinetics of Org 25969. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2002 ; 16 : 1946-52
- 16) Vanacker B, Vermeyen K, Struys MRF, et al: Reversal by Org 25969 is not affected by sevoflurane when compared with propofol. *オルガノン社内資料*
- 17) Bom AH, Thomson K: The potency and efficacy of non-steroidal neuromuscular blocking agents is not reduced when administered after reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by Org 25969. *Anesthesiology* 2004 ; 101 : A 1144

## 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

小竹良文\*<sup>1</sup> 武田純三\*<sup>1</sup> 尾崎 眞\*<sup>2</sup> 佐伯 茂\*<sup>3</sup>  
小田切徹太郎\*<sup>4</sup> 木山秀哉\*<sup>5</sup> 内本亮吾\*<sup>6</sup> 巖 康秀\*<sup>7</sup>

### 要 旨

Org 9426 (臭化ロクロニウム) の筋弛緩効果に対する麻酔薬の影響を多施設無作為化試験によって検討した。成人患者 39 名を対象とし、プロポフォール麻酔下に Org 9426 を  $0.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  あるいは  $0.9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  を投与したのち、プロポフォールあるいはセボフルランで麻酔を維持した。プロポフォール麻酔下と比較してセボフルラン麻酔下では作用持続時間が有意に延長した。また、いずれの麻酔下においても用量依存性に作用持続時間が延長した。一方、Org 9426 の血中半減期は麻酔薬の影響を受けなかった。Org 9426 の作用持続時間は揮発性麻酔薬によって延長し、その機序は薬力学的な変化である可能性が高い。

特徴を有しているが、他の非脱分極性筋弛緩薬と同様に、揮発性麻酔薬による作用増強が起こりうる可能性が高い。本論文では Org 9426 の日本での承認申請に向けて実施された第 III 相試験のうち、Org 9426 の筋弛緩効果に及ぼすセボフルランおよびプロポフォールの影響を検討した結果を報告する。

### 1. 対象および方法

本試験は「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」(GCP) に準拠して実施された無作為化、非盲検、多施設臨床試験で、2003 年 6 月から 12 月にかけて武田純三 (慶應義塾大学医学部麻酔学教室教授) を治験調整医師として、表 1 の施設において実施された。試験にあたり、各施設の治験審査委員会の承認および患者本人から試験参加に関する文書による同意を得た。

対象は全身麻酔下に予定時間 1.5-3 時間程度の手術を受ける ASA 分類 1-3 の 20 歳以上 65 歳未満の男性または非妊娠女性とし、 $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , クレアチニン, 血中尿素窒素, 総ビリルビン, アルカリホスファターゼ, SGOT (AST) および SGPT (ALT) の臨床検査値が総合的に問題ないことを選択基準とした。さらに、既往に腎機能不全, 重篤な肝障害, 気管支喘息, アトピー性疾患, 全身性アレルギー症状, パンクロニウム, ベクロニウム, 臭素に対する過敏症を有する患者, 1 カ月以上抗ヒスタミン薬, 抗アレルギー薬を服用している患者は除外した。患者を無作為に、麻酔薬および Org 9426 の初回投与量によって 4 群に分けた。具体的にはセボフルラン麻酔  $0.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  投与群, セボフルラン麻酔 0.9

キーワード：非脱分極性筋弛緩薬, ロクロニウム, セボフルラン, プロポフォール, 筋弛緩モニター

Org 9426 (臭化ロクロニウム) は、ステロイド骨格を有する非脱分極性筋弛緩薬である<sup>1)2)</sup>。欧米で 1994 年に発売が開始され、現在すでに 1 億症例を超える使用実績があると報告されている。Org 9426 は従来使用されている非脱分極性筋弛緩薬であるパンクロニウム, ベクロニウムと比較して、作用発現および回復が速やかであるという

\*<sup>1</sup> 慶應義塾大学医学部麻酔学教室

\*<sup>2</sup> 東京女子医科大学医学部麻酔科学教室

\*<sup>3</sup> 駿河台日本大学病院麻酔科

\*<sup>4</sup> 信州大学医学部麻酔・蘇生学講座

\*<sup>5</sup> 北里研究所病院麻酔科

\*<sup>6</sup> 国立下関病院 (現: 国立病院機構関門医療センター) 麻酔科

\*<sup>7</sup> 杏林大学医学部麻酔科学教室

2006 年 2 月 24 日受領: 2006 年 3 月 24 日掲載決定 (特掲)

表 1 治験実施医療機関名, 責任医師名, 分担医師名

治験実施医療機関名	責任医師名	分担医師名
慶應義塾大学病院	武田 純三	小竹 良文
東京女子医科大学病院	尾崎 眞	長田 理 高木 俊一
駿河台日本大学病院	佐伯 茂	宗像 和彦 渡部 直人
信州大学医学部附属病院	小田切 徹太郎	成田 昌弘
北里研究所病院	木山 秀哉	首村 智久 吉川 保 山田 好則
国立下関病院 (現: 国立病院機構関門医療センター)	内本 亮吾	—
杏林大学医学部付属病院	巖 康秀	高木 敏行

mg · kg<sup>-1</sup> 投与群, プロポフォール麻酔 0.6 mg · kg<sup>-1</sup> 投与群, およびプロポフォール麻酔 0.9 mg · kg<sup>-1</sup> 投与群の 4 群であった。

前投薬は必要に応じ, 麻酔導入 60-90 分前にアトロピン 0.01 mg · kg<sup>-1</sup> を筋肉内投与, ジアゼパム 5-10 mg を経口投与した。手術室入室後, 心電計, 血圧計, パルスオキシメータを装着するとともに, 加速度マイオグラム (TOF Watch SX<sup>TM</sup>, オルガノン社) を装着した。一側上肢を固定後, 手関節近位の尺骨神経上に刺激電極, 母指掌側に加速度トランスデューサおよび母指球筋上に皮膚温計を装着した。0.05-0.3 mg のフェンタニルおよび 2-2.5 mg · kg<sup>-1</sup> のプロポフォールの静脈内投与による麻酔導入後, TOF Watch SX<sup>TM</sup> による筋弛緩モニターを開始した。具体的にはマスクを用いた 100%酸素人工呼吸下に尺骨神経に 2 Hz の TOF 刺激 (15 秒間隔, パルス幅 200 μs) を与え, 得られた筋収縮をコンピュータに転送し記録した。T<sub>1</sub> が安定した時点で TOF Watch SX<sup>TM</sup> のキャリブレーションを行い, 割付けされた Org 9426 の初回投与量を速やかに静脈内投与し, 筋弛緩効果の推移を観察記録した。この間, プロポフォール, フェンタニルおよびドロペリドールを適宜追加し, 麻酔を維持した。T<sub>1</sub> の最大抑制が得られた時点で気管挿管を開始し, 気管挿管後は割り付けられた麻酔薬による全身麻酔の維持を行った。具体的にはセボフルラン麻酔群では酸素 33%, 亜酸化窒素 66%吸入下にセボ

フルラン 0.5-2% の濃度で投与を開始し, 麻酔深度を調節し, 少なくとも 1 回目の追加ボラス投与時の作用持続時間の測定が完了するまでは, 原則として呼気中セボフルラン濃度を 2% に維持するよう努めた。プロポフォール麻酔群ではプロポフォール持続注入初期速度を 4-10 mg · kg<sup>-1</sup> · hr<sup>-1</sup> とし, 適宜フェンタニル 0.025-0.5 mg, ドロペリドール 0.75-1.25 mg の投与によって麻酔を維持した。術中の筋弛緩薬投与に関しては, T<sub>1</sub> がコントロール値 (T<sub>c</sub>) の 25 ± 3% まで回復した時点で Org 9426 0.15 mg · kg<sup>-1</sup> をボラス反復投与した。最終の筋弛緩薬追加投与後には TOFR が 0.8 以上に自然回復するまで筋弛緩モニタリングを継続し, その後の拮抗薬投与は担当麻酔科医の判断に任せた。ただし, 臨床上の必要性から TOFR 回復が 0.8 未満であっても拮抗薬投与を行うことは許容した。このほか, 呼気終末二酸化炭素濃度および深部体温については, それぞれ 35-40 mmHg と 35.5-37°C に維持することを目標とした。

Org 9426 の筋弛緩作用の評価項目としては, 作用発現時間 (Org 9426 投与完了から T<sub>1</sub> の最大抑制発現までの時間), 90%遮断時間 (Org 9426 投与完了から T<sub>1</sub> の 90%遮断発現までの時間), 最大遮断率, 挿管完了時間 (Org 9426 投与完了から気管挿管完了までの時間), 挿管スコア (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

表 2 患者背景

	セボフルラン 麻酔 0.6 mg·kg <sup>-1</sup> 投与群 (n=12)	プロポフォール 麻酔 0.6 mg·kg <sup>-1</sup> 投与群 (n=9)	セボフルラン 麻酔 0.9 mg·kg <sup>-1</sup> 投与群 (n=9)	プロポフォール 麻酔 0.9 mg·kg <sup>-1</sup> 投与群 (n=9)
年齢	36±14	50±7	46±12	44±11
性別 (男/女)	5/7	4/5	5/4	4/5
身長 (cm)	165±9	161±3	167±9	165±9
体重 (kg)	60±14	57±11	70±13	63±14
ASA 分類 (PS 1/PS 2)	11/1	9/0	6/3	9/0

(平均値±標準偏差)

不動, 横隔膜運動あり, 不良: 下顎の弛緩, 声帯運動あり, 体動あり (バッキング), 不可: 下顎の弛緩なし, 声帯の閉鎖), 作用持続時間 (Org 9426 投与完了から  $T_1$  が  $T_c$  の 25% に回復するまでの時間) および回復時間 ( $T_1$  が  $T_c$  の 25% から 75% に回復する時間) とし, それぞれを記録した。

薬物動態検討のために挿管用量投与の 5 分前, 投与後 2, 5, 10, 20 分, 第 1 回追加ボース投与の直前, 2 分後, 10 分後, 第 2 回以降の追加ボース投与前, 最終追加ボース投与後 2, 10, 30, 60 および 70 から 230 分までの任意の 3 点と 240 分に静脈血を採血した。得られた血漿を -20°C で保存したのち, 血漿 Org 9426 濃度を液体クロマトグラフィ・マススペクトロメトリにより定量した。薬物動態の検討はノンコンパートメントモデルを用い, 直線回帰分析を用いて半減期を算出した。

安全性の指標として, 心血管系機能 (血圧, 心拍数の変化), 有害事象, ヒスタミン遊離に関連した臨床所見の有無, 血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査およびバイタルサインを検討した。

測定値は平均値±標準偏差で表し, 筋弛緩作用の検討項目に関する各群間の比較には挿管用量および麻酔を要因とした二元配置分散分析を用いた。なお, 上記の有意差検定はすべて両側で行い,  $P < 0.05$  を有意とした。

## 2. 結 果

40 名の患者から文書同意を取得し, このうち実際に治験薬の投与が行われた被験者は 39 名で

あった。これらの患者背景に関して, 各群間に問題となる差を認めなかった (表 2)。

表 3 に挿管用量投与による筋弛緩効果に関する各指標を示した。いずれの群でも Org 9426 投与から 70 秒程度で最大遮断が得られ, 投与から 150 秒程度で気管挿管を完了できることが示された。

表 4 に追加ボース投与ごとの作用持続時間および最終投与後の回復時間を示した。挿管用量投与後の作用持続時間は, セボフルラン麻酔群においてプロポフォール麻酔群と比較して有意に長いことが明らかとなった。また, 両群とも挿管用量に依存して, 作用時間が有意に延長することも示された。一方, 追加投与に関しても, セボフルラン麻酔群においてプロポフォール麻酔群と比較して作用持続時間が有意に長かった。一方, 同一麻酔群において挿管用量は追加投与の作用持続時間には影響を及ぼさなかった。表 5 に各群における Org 9426 の血中濃度の半減期を挿管用量, 1 回目追加時, 最終追加時に分けて示した。挿管用量が 0.6 mg·kg<sup>-1</sup> であった群では, セボフルラン麻酔群においてプロポフォール麻酔群よりも, わずかに半減期の延長が認められた。一方, 挿管用量が 0.9 mg·kg<sup>-1</sup> であった群では, 逆にプロポフォール麻酔群においてセボフルラン麻酔群よりも, わずかに半減期の延長が認められた。しかしながら, 各投与群間で Org 9426 の血中濃度の半減期に顕著な差は認められなかった。

安全性に関しては, 死亡あるいは重篤な有害事象を来した症例はなかった。有害事象として報告されたもののうち, Org 9426 と関連があると判断されたものはなかった。術中バイタルサインお

表 3 挿管用量に関する筋弛緩効果

	0.6 mg·kg <sup>-1</sup> 投与群 (n=21)	0.9 mg·kg <sup>-1</sup> 投与群 (n=18)
90%遮断時間 (秒)	66±21	60±17
作用発現時間 (秒)	76±28	66±22
最大遮断率 (%)	100±2	100±0
挿管完了時間 (秒)	150±69	134±50
挿管スコア		
優秀	12	11
良好	9	7
不良	0	0
不可	0	0

結果は平均値±標準偏差で表示した。

挿管用量投与から気管挿管までの間は、いずれの群でもプロポフォル麻酔による維持が行われているため、Org 9426 の投与量によって区別した。

表 4 作用持続時間および回復時間

	セボフルラン 麻酔 0.6 mg·kg <sup>-1</sup> 投与群 (n=12)	プロポフォル 麻酔 0.6 mg·kg <sup>-1</sup> 投与群 (n=9)	セボフルラン 麻酔 0.9 mg·kg <sup>-1</sup> 投与群 (n=9)	プロポフォル 麻酔 0.9 mg·kg <sup>-1</sup> 投与群 (n=9)
作用持続時間				
挿管用量 <sup>1)</sup>	56±24 (n=12)	41±9 (n=9)	108±38 (n=9)	63±25 (n=9)
1 回目追加 <sup>2)</sup>	35±14 (n=11)	22±10 (n=8)	42±12 (n=8)	27±15 (n=8)
2 回目追加	33±10 (n=8)	22±7 (n=8)		26±11 (n=6)
3 回目追加	33±11 (n=6)	23±7 (n=8)		25±8 (n=6)
4 回目追加	33±13 (n=4)	24±7 (n=8)		26±9 (n=4)
回復時間 <sup>3)</sup>	25±12 (n=11)	25±6 (n=8)	33±22 (n=7)	20±18 (n=6)

結果は平均値±標準偏差 (症例数) で表示した。

作用持続時間：投与完了から T<sub>1</sub> が 25%まで回復するまでの時間 (分)。

回復時間：T<sub>1</sub> が 25%から 75%まで回復するまでの時間 (分)。

挿管用量，1 回目追加および回復時間について 2-way ANOVA による統計解析を実施した。

<sup>1)</sup>：挿管用量群間，麻酔群間に有意差あり，P<0.05。

<sup>2)</sup>：麻酔群間に有意差あり，P<0.05。

<sup>3)</sup>：拮抗薬投与症例を含む。

表 5 半減期

	セボフルラン 麻酔 0.6 mg·kg <sup>-1</sup> 投与群 (n=12)	プロポフォル 麻酔 0.6 mg·kg <sup>-1</sup> 投与群 (n=9)	セボフルラン 麻酔 0.9 mg·kg <sup>-1</sup> 投与群 (n=9)	プロポフォル 麻酔 0.9 mg·kg <sup>-1</sup> 投与群 (n=9)
挿管用量	12.5±3.2	10.6±1.0	11.2±1.4	13.3±2.4
1 回目追加	8.9±4.2	7.8±5.0	7.1±2.3	8.6±3.5
最終追加	70.6±20.6	66.5±30.8	81.8±36.0	94.1±58.9

結果は平均値±標準偏差 (分) で表示した。

表 6 既報における作用持続時間

投与量	セボフルラン投与下の作用持続時間(分)	プロポフォール投与下の作用持続時間(分)	文献
0.6 mg · kg <sup>-1</sup>	45 ± 13.1	35 ± 9.2	3)
0.6 mg · kg <sup>-1</sup>	47.8 ± 19.0	39.1 ± 14.2	4)
0.6 mg · kg <sup>-1</sup>	48.1 ± 19.7	39.3 ± 14.6	5)
0.9 mg · kg <sup>-1</sup>	58.86 <sup>#</sup>	51.11 <sup>#</sup>	6)

<sup>#</sup>: T<sub>1</sub> 5%までの回復時間, その他は T<sub>1</sub> 25%までの回復時間。  
結果は平均値または平均値 ± 標準偏差 (分) で表示した。

よび周術期の血液生化学検査においても、Org 9426 と関連があると判断された異常はなかった。手術中にヒスタミン遊離を疑わせる臨床症状を来した症例はなかった。

### 3. 考 察

本研究の結果、日本人においても Org 9426 は作用の発現時間が早かった。さらにセボフルラン麻酔下では、プロポフォール麻酔下と比較して、作用持続時間が延長した。

作用発現時間に関しては、プロポフォール麻酔下において ED<sub>50</sub> のそれぞれ2倍量、3倍量に相当する 0.6 および 0.9 mg · kg<sup>-1</sup> を投与し検討した。この結果、いずれの投与量においても70秒前後で最大効果が得られ、投与から150秒前後で気管挿管を完了することが可能であることが明らかとなった。白人を対象として、同様の条件で実施された報告<sup>3)</sup>でもプロポフォール麻酔下における Org 9426 0.6 mg · kg<sup>-1</sup> の作用発現時間は 1.02 ± 0.15 分とされており、同程度であった。一般的にスキサメトニウム 1 mg · kg<sup>-1</sup> およびベクロニウム 0.1 mg · kg<sup>-1</sup> の作用発現時間はそれぞれ 1.1 分、2.4 分とされていることから<sup>1)</sup>、Org 9426 の作用発現はスキサメトニウムと同程度、ベクロニウムの約 50% に相当することが確認された。この特徴は全身麻酔の導入から気管挿管完了までの時間を短縮することを可能とし、導入時の低酸素血症および誤嚥のリスク軽減につながる利点であると考えられる。また、投与量増加による有意な作用発現時間の短縮および挿管スコアの改善といった臨床的な利点は認められなかった。

一方、作用持続時間に関して、いずれの麻酔薬投与下においても初回投与量の作用持続時間は用量依存性に延長すること、追加投与の際の作用持続時間は初回投与量および麻酔薬投与からの時間経過の影響を受けないことが明らかとなった。また、セボフルランとプロポフォールの影響を比較した結果、セボフルラン群において有意な作用の延長が認められた。

これまでに白人を対象として類似した条件下において Org 9426 の作用持続時間に及ぼすセボフルランとプロポフォールの影響を比較した報告を表 6 にまとめた<sup>3)~6)</sup>。今回の結果からは、日本人においても Org 9426 の作用持続時間に及ぼす麻酔薬の影響は、白人における結果と同程度、あるいは若干延長が認められることが示された。人種差に関しては、Collins ら<sup>7)</sup> がプロポフォール麻酔下において 0.6 mg · kg<sup>-1</sup> 投与後のカナダ在住の白人と中国人とで比較し、作用持続時間はそれぞれ 33.2 ± 10.3 分、42.9 ± 12.7 分、回復時間はそれぞれ 10.9 ± 3.8 分、15.9 ± 7.2 分であったと報告している。今回の結果と合わせて、中国人および日本人においては Org 9426 の作用持続時間は、白人に比べ長くなる可能性が示唆された。なお、いずれの研究からも人種差が生じる原因に関しては明らかにしえないが、薬物体内動態、薬力学を含む複数の因子が関与して生じているものと推察される。

揮発性麻酔薬の非脱分極性筋弛緩薬に対する作用増強は、揮発性麻酔薬の種類、濃度および曝露時間にも依存することが知られている。Org 9426 を反復ボラス投与した際の作用持続時間を評価した結果、セボフルラン、プロポフォールのいず

れの群においても麻酔薬の曝露時間に依存した作用時間の延長は認められなかった。一般的に揮発性麻酔薬が筋肉組織において平衡状態に達するのに40分程度を必要とされており、平衡状態に達するまでは時間依存性に筋弛緩薬の作用延長が認められるとする報告<sup>9)~10)</sup>が多い。ただし、本研究では0.6 mg · kg<sup>-1</sup> 投与群においても揮発性麻酔薬曝露から90分程度経過した時点で1回目の追加投与の作用持続が検討されており、すでに揮発性麻酔薬が平衡状態に達しており、経時的な変化が認められなかった可能性もある。

Org 9426 の薬物動態に関しては、挿管用量および1回目追加の場合と最終投与の場合で検討する時間に差があるため、それぞれ分布相半減期と代謝相半減期を評価しているものと予想する。白人においてはプロポフォール麻酔下でのOrg 9426 の分布相半減期、代謝相半減期がそれぞれ18.46 ± 9.89 分、86.62 ± 23.24 分と報告されており、本研究においても同様の結果が得られた。また、麻酔薬による有意な半減期の差は認められなかった<sup>11)</sup>。揮発性麻酔薬が非脱分極性筋弛緩薬の作用を増強することは以前から知られており、最近の研究では揮発性麻酔薬がニコチン性アセチルコリン受容体に直接作用して脱分極を抑制していることが示唆されている<sup>12)</sup>。本所見は、セボフルランによる筋弛緩薬の作用延長の機序が薬物代謝よりも受容体レベルにおける影響によるものとする報告を支持するものと考えられる。

Org 9426 は血行動態への影響およびヒスタミン遊離作用がほとんど認められないとされており<sup>13)</sup>、本研究においても同様の結果が得られた。

日本人を対象としたOrg 9426 の作用時間に對するセボフルランとプロポフォールの影響を検討した結果、セボフルランによる作用時間の延長が認められた。この機序には薬力学的変化の関与が示唆された。

本研究の実施に当たっては、表1に記した治験分担医師の先生方にご協力いただいた。ここに感謝の意を表する。

#### 引用文献

1) Hunter JM. New neuromuscular blocking

drugs. *N Engl J Med* 1995; 332: 1691-9.

- 2) Hunter JM. Rocuronium: the newest aminosteroid neuromuscular blocking drug. *Br J Anaesth* 1996; 76: 481-3.
- 3) Lowry DW, Mirakhur RK, McCarthy GJ, Carroll MT, McCourt KC. Neuromuscular effects of rocuronium during sevoflurane, isoflurane, and intravenous anesthesia. *Anesth Analg* 1998; 87: 936-40.
- 4) Zhou TJ, White PF, Chiu JW, Joshi GP, Dullye KK, Duffy LL, et al. Onset/offset characteristics and intubating conditions of rapacuronium: a comparison with rocuronium. *Br J Anaesth* 2000; 85: 246-50.
- 5) Zhou TJ, Chiu JW, White PF, Forestner JE, Murphy MT. Reversal of rocuronium with edrophonium during propofol versus sevoflurane anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 246-9.
- 6) Maidatsi PG, Zaralidou AT, Gorgias NK, Amaniti EN, Karakoulas KA, Giala MM. Rocuronium duration of action under sevoflurane, desflurane or propofol anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21: 781-6.
- 7) Collins LM, Bevan JC, Bevan DR, Villar GC, Kahwaji R, Smith MF, et al. The prolonged duration of rocuronium in Chinese patients. *Anesth Analg* 2000; 91: 1526-30.
- 8) Wulf H, Kahl M, Ledowski T. Augmentation of the neuromuscular blocking effects of cis-atracurium during desflurane, sevoflurane, isoflurane or total i.v. anaesthesia. *Br J Anaesth* 1998; 80: 308-12.
- 9) Bock M, Klippel K, Nitsche B, Bach A, Martin E, Motsch J. Rocuronium potency and recovery characteristics during steady-state desflurane, sevoflurane, isoflurane or propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 2000; 84: 43-7.
- 10) Motamed C, Donati F. Sevoflurane and isoflurane, but not propofol, decrease mivacurium requirements over time. *Can J Anaesth* 2002; 49: 907-12.



- 11) Dragne A. Rocuronium pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship under stable propofol or isoflurane anesthesia. *Can J Anaesth* 2002 ; 49 : 353-60.
- 12) Paul M, Fokt RM, Kindler CH, Dipp NC, Yost CS. Characterization of the interactions between volatile anesthetics and neuromuscular blockers at the muscle nicotinic acetylcholine receptor. *Anesth Analg* 2002 ; 95 : 362-7.
- 13) Levy JH, Davis GK, Duggan J, Szlam F. Determination of the hemodynamics and histamine release of rocuronium (Org 9426) when administered in increased dose under N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>-sufentanil anesthesia. *Anesth Analg* 1994 ; 78 : 318-21.

**ABSTRACT**

Randomized, Multicenter Study of Interaction between Org 9426 (Rocuronium Bromide) and Anesthetic Agents in Japanese Population

Yoshifumi KOTAKE\*<sup>1</sup>, Junzo TAKEDA\*<sup>1</sup>,  
Makoto OZAKI\*<sup>2</sup>, Shigeru SAEKI\*<sup>3</sup>,  
Tetsutaro OTAGIRI\*<sup>4</sup>, Shuya KIYAMA\*<sup>5</sup>,  
Ryogo UCHIMOTO\*<sup>6</sup>, Yasuhide IWAO\*<sup>7</sup>

\*<sup>1</sup>Department of Anesthesiology, School of Medicine, Keio University, Tokyo 160-8582

\*<sup>2</sup>Department of Anesthesiology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo 162-8666

\*<sup>3</sup>Department of Anesthesiology, Surugadai Nihon University Hospital, Tokyo 101-8309

\*<sup>4</sup>Department of Anesthesiology, Shinshu University, Matsumoto 390-8621

\*<sup>5</sup>Kitasato Kenkyusho Hospital, Tokyo 108-8642

\*<sup>6</sup>Department of Anesthesiology, Kanmon Medical Center (formerly National Shimonoseki Hospital), Shimonoseki 751-8501

\*<sup>7</sup>Department of Anesthesiology, Kyorin University,

*School of Medicine, Mitaka 181-8611*

**Background:** The purpose of this randomized, multi-center phase III trial was to investigate the influence of sevoflurane and propofol on the neuromuscular blocking effects and pharmacokinetic parameters of Org 9426 (rocuronium bromide) in Japanese population.

**Methods:** Thirty-nine adult Japanese patients participated in this randomized, multi-center study. Neuromuscular function was monitored continuously with TOF-Watch SX® (Organon NV, Netherlands) after anesthetic induction with propofol. These subjects randomly received either 0.6 mg · kg<sup>-1</sup> or 0.9 mg · kg<sup>-1</sup> of rocuronium for endotracheal intubation. These two groups were further divided to two anesthetic regiments: sevoflurane group and propofol group. The difference in onset and recovery of rocuronium-induced neuromuscular block was statistically analyzed with two-way ANOVA.

**Results:** Mean duration for maximal block was 76 seconds and 66 seconds, respectively. The duration between Org 9426 administration and 25% recovery of first twitch response was significantly prolonged in patients given 0.9 mg · kg<sup>-1</sup> of Org 9426. Sevoflurane also significantly increased this duration. However, the serum concentration of Org 9426 was not statistically different between the four study groups.

**Conclusions:** The duration of Org 9426-induced neuromuscular blockade was significantly increased under sevoflurane anesthesia compared to propofol anesthesia. This difference may be attributed to pharmacodynamic change.

**key words:** nondepolarizing muscle relaxant, rocuronium bromide, sevoflurane, propofol, neuromuscular transmission monitor



# 術後痛

改訂第2版

Postoperative Pain

JR東京総合病院院長  
東京大学名誉教授

花岡一雄

*Kazuo Hanaoka*



克誠堂出版

# 目 次

<b>I</b>	<b>術後痛の成因</b> —————林田 真和, 藤本 幸弘, 花岡 一雄…1
	はじめに……………3
	術後痛コントロールの基本的考え方……………3
	疼痛の伝達経路……………5
	術後痛の発生機序……………8
	疼痛の抑制機構……………13
	術後痛による生体への影響……………15
	おわりに……………17
<b>II</b>	<b>術後痛に対する硬膜外鎮痛法</b>
	<b>—局所麻酔+鎮痛薬—</b> —————19
	<b>胸 部</b> —————石村 博史…21
	はじめに……………21
	術前患者評価……………21
	硬膜外穿刺……………22
	硬膜外試験注入……………22
	術中管理……………22
	術後評価……………24
	術後硬膜外鎮痛……………24
	おわりに……………32
	<b>上腹部</b> —————田中 裕之, 弓削 孟文…33
	はじめに……………33
	上腹部痛に対する硬膜外鎮痛の基礎……………33
	上腹部痛に対する硬膜外鎮痛の実際……………35
	術後痛研究会の知見……………42
	特殊な場合……………42
	おわりに……………43
	<b>下腹部</b> —————田口 仁士…45
	はじめに……………45

下腹部手術の種類と侵襲	45
下腹部手術患者の特徴	48
硬膜外鎮痛に用いる薬物	50
硬膜外鎮痛法の手技	51
硬膜外鎮痛の利点と問題点	53
産婦人科手術の術後鎮痛	54
泌尿器科手術の術後鎮痛	55
消化器外科手術の術後鎮痛	55
副作用・合併症対策	56
まとめ	56
<b>四肢・体表</b> ————— <b>角田 俊信, 花岡 一雄</b>	<b>60</b>
はじめに	60
硬膜外鎮痛法	60
各種四肢・体表手術の術後硬膜外鎮痛法	62
術後硬膜外鎮痛法の副作用への対応	64
神経系の可塑性と術後硬膜外鎮痛	65
まとめ	66
<b>III</b> <b>ディスポーザブル微量持続注入器による術後疼痛管理</b> ————— <b>光畑 裕正</b>	<b>67</b>
はじめに	69
ディスポーザブル微量持続注入器を用いた術後鎮痛法	69
使用薬物の選択	71
ディスポーザブル微量持続注入器による投与方法	76
副作用	80
疼痛評価	81
急性疼痛管理チーム	81
<b>IV</b> <b>自己調節鎮痛 (PCA) 用ポンプ</b> ————— <b>尾崎 眞</b>	<b>87</b>
PCA と PCA 用ポンプ	89
PCA ポンプとその使用について	90
PCA ポンプの実際—ハードウェア—	91