

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  $ED_{95}$  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  $ED_{95}$  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  $125.7 \pm 38.0$  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  $ED_{95}$  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、 $ED_{95}$  の 2 倍量である 0.6 mg/kg 投与時の作用発現は  $84.8 \pm 28.5$  秒であり、ベクロニウム 0.1 mg/kg の  $125.7 \pm 38.0$  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、 $77.8 \pm 31.0$  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

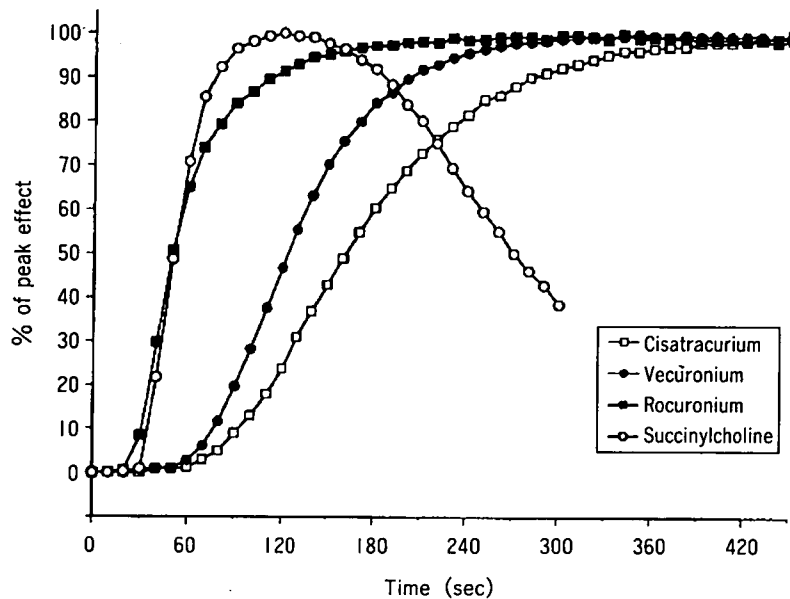


図4 神経筋遮断薬のED<sub>95</sub>相当量投与時の神経筋遮断作用の発現<sup>15)</sup>.  
○：スキサメトニウム，●：ベクロニウム，■：ロクロニウム，  
□：cisatracurium.

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			
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 秀	良 好	不 良	不 可	優 秀	良 好	不 良	不 可
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と比較しており、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		9	41.2± 8.7 (41.0)
0.6	プロポフォール	9	108.1±38.3 (105.0)
0.9		9	63.4±25.2 (57.0)

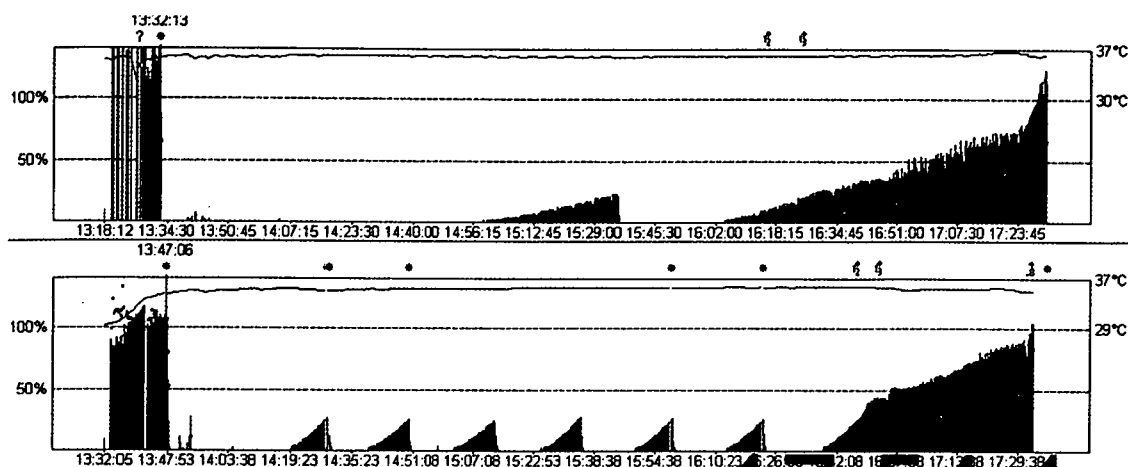


図6 国内での第III相臨床試験におけるセボフルラン麻酔下(上段)およびプロポフォル麻酔下(下段)における筋弛緩モニタ (TOF Watch SX, Organon, Netherland) の代表的なトレース (文献14) および日本オルガノン社内資料より).

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、現在臨床試験実施中の 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>。

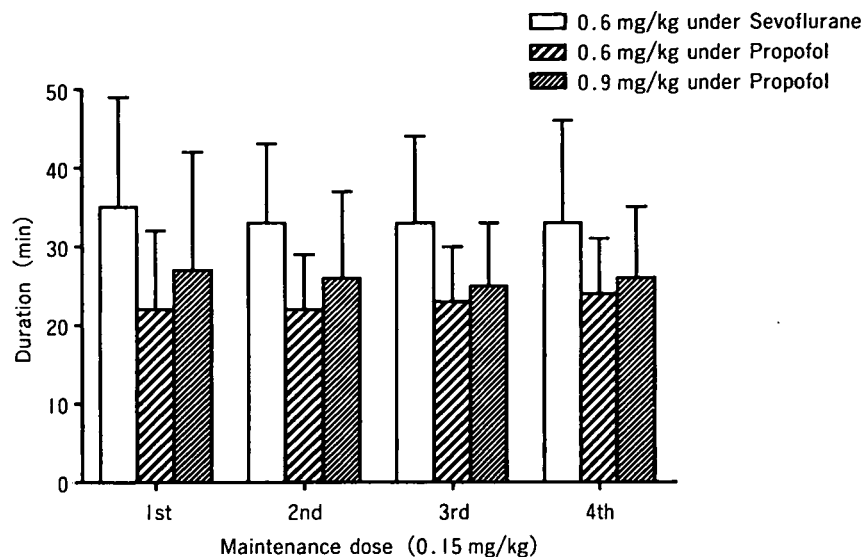
## 2 追加投与

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6に示す<sup>14)</sup>。

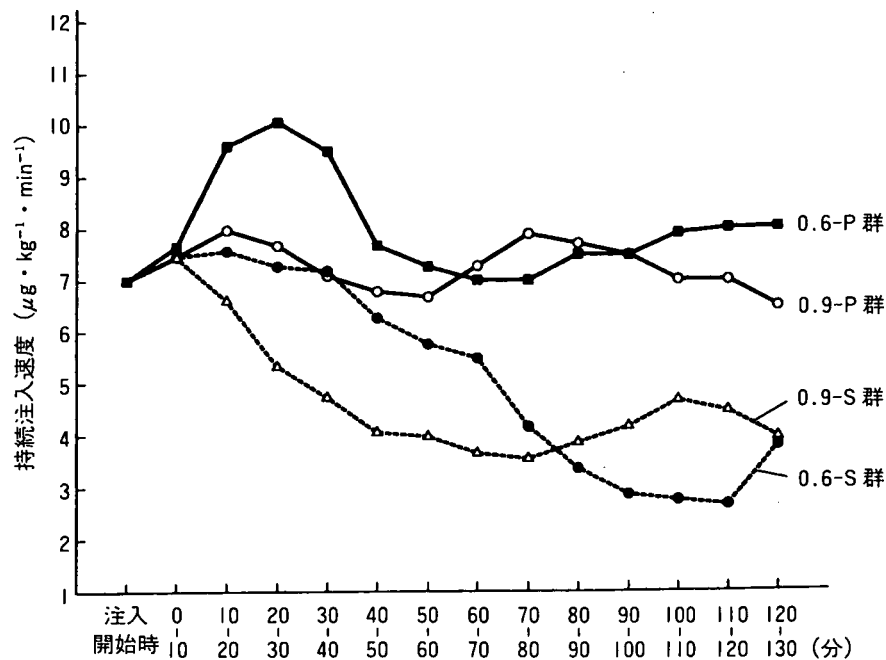
さらに0.15 mg/kg追加投与の作用持続時間を挿管用量および麻酔薬別にまとめた(図6)。ちなみにセボフルラン麻酔下におけるベクロニウム

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>。

本邦における試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試験では7  $\mu$ g/kg/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  $\mu$ g/kg/min、プロポフォル麻酔下では7.5  $\mu$ g/kg/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  $\mu$ g/kg/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 ( $\text{Duration}_{25}$ )<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>。本邦における臨床試験では対象年齢が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とされている<sup>53,54)</sup>。

## 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受率の差が発生頻度の性差、地域差に關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るべきであろう。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、薬物に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いっ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	標準的な挿管用量: 0.6 mg/kg 維持用量: 0.15 mg/kg
	集中治療室での人工呼吸の補助	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 眞, 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 眞, 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, Mertzlufft 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, Mirakhur 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>-sufentanil 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

\* \* \*

## 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、ジ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

\* \* \*

## 麻酔科医からの期待

武田 純三

TAKEDA Junzo

慶應義塾大学医学部麻酔学教室教授

### 手術室におけるチーム医療

麻酔科医の業務は、手術室から飛び出して、集中治療、救急医療、ペインクリニック・外来へと広がってきたが、その基盤はやはり手術室の麻酔業務にある。手術室内での麻酔科医の果たす役割は安全な麻酔業務の遂行であり、その目的を果たすためには質の高い麻酔科医を、十分な数確保することが必要である。しかし、現在は麻酔科医不足という大きな問題を抱えている。特に2004年より開始された新臨床研修制度は、麻酔科医不足を社会問題化することになった。この事態に対して日本麻酔科学会は、麻酔科医を対象としたアンケート調査を行い、2005年2月にその結果と対策を「麻酔科医マンパワー不足に対する日本麻酔科学会の提言」<sup>1)</sup>としてまとめ、公表した。そのなかで、手術室内でのチーム医療の実施が盛り込まれている。医師、看護師、臨床工学技士（ME）に加え、薬剤師がチームの一員として医療を行うことが、麻酔の安全と効率化の推進に有用であるとするものである。薬剤師に対する要望は、「麻酔科医不足に対する対策」のなかの「麻酔の準備や麻酔介助の委託」に、以下のように盛り込まれており、薬剤師の果たす役割が大きく期待されている。

手術に際して手術器具の準備を看護師が行うように、麻酔業務の中で医師でなくとも可能な業務を医師以外に委託することで、麻酔科医の麻酔業務をより有効にすることが可能となる。

薬剤の準備；病棟において薬剤の準備は指示箋に従い看護師が行うことが一般的であると同様、手術室においては麻酔に関する薬剤は指示箋に従って看護師に準備してもらっている医療機関が多い。もしこれが未だに麻酔科医の業務として行われているようであれば、麻酔科医の業務を軽減し、手術室を円滑に運用するためにも看護師、あるいは薬剤師に委託すべきである。業務の専門化と事故防止の点からは薬剤師が担当することが最も望ましい。

### 慶應義塾大学病院における取り組み

慶應義塾大学病院手術室に薬剤師が入り、手術室内に薬局が作られるようになったきっかけは、手術室内の薬剤管理の徹底を図ることが目的であった。2000年に起きた仙台での筋弛緩薬事件を契機に、筋弛緩薬の管理の徹底が強く求められることになった。しかし、全身麻酔件数が大きく伸びて麻酔科医の業務量が増加していたにもかかわらず、麻酔科医の数の増加が行われなかったところに、筋弛緩薬の管理が求められる可能性が出てき



た。2000年当時は年間6,000件、1日平均約25件を上回る数の全身麻酔が行われており、開心術や臓器移植などのMajor surgeryも多く行われていた。筋弛緩薬は、1日に100本近い本数が薬剤庫を出し入れされており、麻酔科医が片手間に管理できる状況にはなかったため、薬剤部に筋弛緩薬の出納管理を委託することになった。さらに、従来から手術室の薬剤管理は野放し状態で、薬剤全般の出納・在庫管理ができていなかったため、筋弛緩薬以外の劇薬、毒薬の管理をはじめとして、手術室内のすべての薬剤管理を同時にお願いすることになった。薬剤師が手術室内に常駐するとなると人件費が必要となるが、行政より求められている管理を適正に行うこと、薬剤に関する安全性を高めることで事故の防止とトラブルにかかる経費が軽減できること、薬剤管理を的確に行うことで在庫数を減らし紛失などの損失を減らせること、麻酔科医や看護師が自分の仕事に特化することにより多くの件数をこなす収益が増やせること、などに対応することとなり、2001年8月に手術室内にサテライトファーマシーを開設して、薬剤師が手術室内に常駐することとなった。

手術室内サテライトファーマシーが軌道に乗ったところに要求が高まったのが、チーム医療であった。2004年度から始まった医師の卒後研修必修化により、2年間の研修医不在が大学病院のマンパワー不足を招く結果となった。手術件数の減少は手術待ち患者の増加を招き、提供できる医療の減少を招くだけでなく、病院経営の面でも大きな影響を及ぼすこととなる。手術件数を減少させないために、麻酔科医の不足を補うために、看護師、ME、薬剤師などのコメディカルの協力によるチーム医療の効率化が必須のものとなった。同時にチーム医療の達成は、医療安全を達成するうえでも大きな武器となっている。自分の専門とする

分野で互いに協力し合うことは、一人が専門分野の領域を越えた仕事を行うよりも、技術面で見逃しや間違いを減少させ、またいくつかの目で監視を行うことができ、安全性の向上に大きく役立つことになった。

### 日本麻酔科学会からの要望

薬剤師による薬剤管理の強化は、在庫管理の徹底、必要在庫数の減少、紛失の減少などによる経済面のメリットがあるが、近年問題視されている薬物乱用の抑制策の一つとして、果たす役割も期待されている。薬物乱用は病気の一つであり、薬剤に容易に手の届くところにある手術室では、誰もがその立場になりうる可能性がある。完全に防止することは不可能に近いかもしれないが、薬剤管理をしっかりと行い、監視の目を強めることで、その誘惑や犯罪的行為をかなりの程度で抑止できると考えている。日本麻酔科学会ではこの問題に以前より取り組んでおり、厚生労働省、日本医師会をはじめとして、日本病院薬剤師会にも協力をお願いしてきている。また、日本麻酔科学会では、本年5月2日付けで麻酔科学会認定病院施設長あてに、「病院・診療所における適正な麻薬管理に関する要望」<sup>2)</sup>(図1)を送付した。これは、「麻薬及び向精神薬取締法」<sup>3)</sup>および「病院・診療所における麻薬管理マニュアル」<sup>4)</sup>に沿って作成されたもので、

- ①麻薬施用者が麻薬管理者を兼ねないこと
- ②麻薬の管理、保管は麻薬管理者が行うこと
- ③堅固な保管設備を備えること
- ④手術室や集中治療室内での定数保管する場合には、麻薬管理者に薬剤師を充てること
- ⑤定数保管では、施用した場合は取り決めた時間内に定数に戻すこと

2007年5月2日

社団法人日本麻酔科学会認定病院  
施設長各位

社団法人日本麻酔科学会理事長 武田 純三  
安全委員会委員長 森田 潔

病院・診療所における適正な麻薬管理に関する要望書

社団法人日本麻酔科学会は、平成18年12月に厚生労働省から通知された「病院・診療所における麻薬管理マニュアル」を踏まえ、会員が診療に用いる麻薬の管理を厳格、適正に遂行できるよう、また薬物の不適正使用を防止する観点から、会員および会員が所属する施設（麻薬診療施設）に対し、以下の事項に特段の配慮を要望する。

なお、この要望は「麻薬及び向精神薬取締法」と「病院・診療所における麻薬管理マニュアル」に沿って作成した。ここでいう麻薬施用者とは、「都道府県知事の免許を受けて、疾病の治療の目的で業務上麻薬を施用し、若しくは施用のため交付し、又は麻薬を記載した処方箋（麻薬処方箋）を交付する者」を指し、また、麻薬管理者とは、「都道府県知事の免許を受けて、麻薬診療施設で施用され、又は施用のため交付される麻薬を業務上管理する者」を指す。

1. 麻薬診療施設の開設者は、麻薬管理者を置く際に、薬物の不適正使用を防止する観点から、麻薬施用者が麻薬管理者を兼ねないよう配慮すること。
2. 麻薬の管理、保管については、麻薬管理者が管理（受払、保管、廃棄等）を行うこと。
3. 麻薬は、麻薬診療施設内に設けた鍵のかかる堅固な設備内に保管すること。ここでいう堅固な設備とは、固定した麻薬専用の金庫又は容易に移動できない重量金庫で、施設設備のあるものを指し、手提げ金庫、スチール製ロッカー、事務機の引き出し等は保管庫としない。
4. 手術室や集中治療室等の緊急に麻薬を施用する場所では、麻薬を定数保管することができるが、この場合は麻薬管理者および補助者には薬剤師を充てること。なお、この場合は盗難防止等を念頭において適正数を決めること。
5. 定数保管する麻薬は、麻薬保管庫に保管し、麻薬を施用した場合は、診療施設で取り決めた時間内に定数に戻すこと。
6. 定数保管する麻薬は、定期的に帳簿と現品とを照合して在庫の確認を行うこと。

なお、「麻薬及び向精神薬取締法」\*および「病院・診療所における麻薬管理マニュアル」\*\*も参照のうえ、今後も麻薬の適正な使用に心懸けていただきたい。

\* 「麻薬及び向精神薬取締法」

<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S28/S28HO014.html>

\*\* 「病院・診療所における麻薬管理マニュアル」

[http://ganjoho.ncc.go.jp/pro/med\\_info/drug2/drug\\_man2006hosp.html](http://ganjoho.ncc.go.jp/pro/med_info/drug2/drug_man2006hosp.html)

図 1 病院・診療所における適正な麻薬管理に関する要望書

⑥定期的に照合を行うことを要望している。

### 薬剤師による薬剤管理の意義

慶應義塾大学病院手術室では、平日は朝の7時半より19時半まで薬剤師が手術室内に常駐している。しかし、薬剤師が常駐する必要があるほど手術室内での業務がない施設も多いと考える。また、施設内の状況・事情も異なっていると思われる。各施設の状況に合わせて、その見合ったシステムの構築が必要で、各施設内での話し合いと提案が必要と考えている。

手術室内での薬剤師による薬剤管理は、服薬指導などと並んで薬剤師の臨床での活躍の場を広げているだけでなく、薬剤師の教育のうえでも活用できると考えられる。麻酔科が使用する薬剤の多くが、劇薬、毒薬、麻薬であり、管理が最も求められている薬剤であると同時に、院内で使用されるほかの薬剤に比較してその薬効が、確実、急速な効果発現をする薬剤であり、その効能を理解、体験するうえでも有用な場所と考えている。

薬剤師による手術室内医薬品の一元管理は、そ

れによる薬品管理の適正化、薬剤の定数化と手術室内業務の効率化、保険請求の適正化および薬物乱用防止やリスクマネジメントなど、多くのメリットがある。さらに手術室内での誤薬、誤投与をさらに減少させるためには、一層の薬剤師の協力が必要となる。薬剤の取り違い、希釈の誤りなど、麻酔科医と薬剤師との手術室内での協力を強めることで、これらのミスを減少させられると考えている。また現在、術後痛対策としてPCA (patient-controlled analgesia) や簡易持続注入機が多く導入されている。ここでも薬剤の適正な希釈、麻薬の使用、薬剤調製時の菌の混入防止など、今後さらに薬剤師の介入が望まれるところである。当初、薬剤師に求められたものは、薬剤管理の強化とマンパワー不足の打開策であったが、たどり着いた先は、チームによる医療の安全性の向上である。

### 引用文献

- 1) <http://www.anesth.or.jp/news/p050209.html>
- 2) <http://www.anesth.or.jp/news/000731.html>
- 3) <http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S28/S28HO014.html>
- 4) [http://ganjoho.ncc.go.jp/pro/med\\_info/drug2/pdf/drug\\_man2006hosp.pdf](http://ganjoho.ncc.go.jp/pro/med_info/drug2/pdf/drug_man2006hosp.pdf)

JSIVA賞

## プロポフォールとデクスメデトミジン併用による鎮静と 血中濃度のシミュレーションに関する検討

小竹良文\* 鈴木武志\* 長田大雅\*  
山田高成\* 武田純三\*

〔要旨〕筆者らは人工呼吸中の鎮静薬として、プロポフォールとデクスメデトミジンを併用している。本報告では心臓外科術後患者を対象として、両者の投与量を retrospective に検討した。Ramsay sedation scale 5 を目標として鎮静した場合、プロポフォール、デクスメデトミジンの投与量はそれぞれ  $1.83 \pm 0.73$  mg/kg/hr,  $0.25 \pm 0.11$   $\mu$ g/kg/hr であり、血中濃度はそれぞれ  $0.98 \pm 0.42$   $\mu$ g/ml,  $0.34 \pm 0.17$  ng/ml であった。離脱時のプロポフォールの投与量は  $1.30 \pm 0.64$  mg/kg/hr, 血中濃度は  $0.43 \pm 0.11$   $\mu$ g/ml であり、デクスメデトミジンの投与量、血中濃度には大きな変化はなかった。併用によって両者の投与量を、単独投与の場合と比較して減量することが可能であった。

キーワード：デクスメデトミジン、プロポフォール、鎮静

(日臨麻会誌 Vol.27 No.4, 351 ~ 357, 2007)

### はじめに

デクスメデトミジンは  $\alpha_2$  受容体作動薬であり、新しいタイプの鎮静薬である<sup>1),2)</sup>。デクスメデトミジンの利点として呼吸抑制作用がない点、抗侵害刺激作用があり、鎮痛剤の使用量を減量できる点、投与中も容易に覚醒させることが可能な点、代謝速度が速く、持続投与速度の調節によって鎮静レベルの調節が可能な点などがあげられている。さらに中枢神経への保護作用、腎保護作用などの可能性も指摘されている<sup>3),4)</sup>。一方、重症患者への使用にあたっては、 $\alpha_2$  受容体刺激作用に由来する血圧低下、徐脈

などの血行動態への影響を考慮する必要がある。特に投与開始時には作用発現に必要な血中濃度を達成するために高用量を必要とし、この段階で低血圧をはじめとする血行動態への影響が生じやすいとされている。また高用量投与の場合、血管平滑筋への直接作用が降圧作用を上回り、一過性の高血圧をきたすことも報告されている<sup>5)</sup>。さらに、過剰鎮静の弊害は広く指摘されており<sup>6)</sup>、調節性に優れた鎮静は有利であるが、必要な時期に的確に覚醒させることが可能であれば、途中の見当識の有無には大きな意義があるかどうかについても定かではない。デクスメデトミジンは前述したように、理論的には従来広

\*慶應義塾大学医学部麻酔学教室、一般集中治療室

著者連絡先 小竹良文  
〒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