

令和3年度厚生労働行政推進調査事業補助金
政策科学総合研究事業(政策科学推進事業)

「入院医療の評価のためのDPCデータの活用及びデータベースの活用に関する研究」
分担研究報告書

重症筋無力症患者に対する胸腺切除術における、ロクロニウムと、スガマデックスによる拮抗が
術後合併症に与える影響

研究分担者 伏見 清秀 東京医科歯科大学大学院 医療政策情報学分野 教授
研究協力者 塚田 さよみ 東京医科歯科大学大学院 心肺統御麻酔学分野

研究要旨：

重症筋無力症患者に対する胸腺切除術において、術後の呼吸不全は、周術期の麻酔管理において重要な合併症の一つである。古典的には、筋弛緩薬の使用を避けることが推奨されているが、強いエビデンスはない。本研究では、重症筋無力症患者に対する胸腺摘除術において、ロクロニウムとスガマデックスの投与が、術後呼吸器合併症に与える影響を調べることを目的に、後ろ向きコホート研究を行った。

日本全国の急性期病院から収集した、診療報酬データを使用し、propensity score matchingの手法を用いて、ロクロニウム及びスガマデックスの両方が投与された患者と、いずれも投与されていない患者を比較し、術後の呼吸器合併症の発症頻度を比較した。

1143人が解析対象となった。Propensity score matching後、主要評価項目である血漿交換療法と、免疫グロブリン療法の頻度に有意差はなかった。在院日数は、ロクロニウム及びスガマデックスの使用群で、有意に短かった。

結論として、重症筋無力症患者に対する胸腺摘除術において、ロクロニウム及びスガマデックスの使用は、術後の呼吸器合併症の増加と関連はなかった。

A. 研究目的

重症筋無力症において、胸腺摘除術は、推奨される治療のひとつである。重症筋無力症は、神経筋接合部のレセプターに対する自己免疫疾患である。重症筋無力症にはいくつかのサブタイプがあるが、最も一般的なサブタイプでは、抗アセチルコリンレセプター抗体が関与しており、胸腺が重要な役割を果たしていると考えられている。

重症筋無力症患者に対する胸腺摘除術において、Postoperative myasthenia crisis (POMC)を含む、術後の呼吸不全は、重要な合併

症の一つである。POMCの発生率は、4~30%とされている。原因は明らかになっていないが、術前の呼吸状態や、重症筋無力症の重篤度によるとの報告がある。手術や麻酔の侵襲が引き金になるとも言われる一方、麻酔管理とPOMCとの関連に関する報告は少なく、未だ、重症筋無力症患者における麻酔管理については、確立していない。

重症筋無力症患者の麻酔管理において、古典的には、筋弛緩薬は使用すべきではないとされていた。近年、筋弛緩薬であるロクロニウムを、スガマデックスで拮抗することで、術後の

合併症は増えないとの報告がされてきたが、文献はすくなく、またそれらの論文における症例数も限られている。

本研究の目的は、重症筋無力症患者において、ロクロニウムとスガマデックスを使用した場合の、術後呼吸器合併症に対する影響を調べることである。

B. 研究方法

Diagnosis Procedure Combination (DPC) データベースを用いて、2014年4月1日から2017年3月31日に退院した患者のデータから、後方視的研究を行った。DPCデータベースは、入院患者について、その患者の特徴と保険請求情報、及び患者の疾患に関するICD-10情報を含むデータベースであり、日本全国の急性期病院1058病院から提供されたデータベースである。

今回、我々は、重症筋無力症 (ICD-10: G70.0) を主病名又は併存疾患に持つ患者であって、胸腺摘除術 (診療報酬上のコード: K502, K502-4, K502-5, K504 1, K504 2, K504-2 及び K513-2) を、全身麻酔下に受けた患者を対象とした。ロクロニウムとスガマデックスのいずれも投与されていない患者を対象群、両方を投与された患者を介入群とした。ロクロニウムかスガマデックスのいずれかのみを投与された患者と、胸腺摘除術以外の手術を同時に施行した患者は除外した。

主要評価項目は、術後の入院中の死亡率、血漿交換療法と免疫グロブリン療法の割合とした。副次評価項目は、在院日数、ICU滞在日数と入室率、呼吸補助療法の率とした。共変量として、性別、年齢、BMI、Charlson Comorbidity Index、緊急入院か否か、喫煙歴、術前の治療 (血漿交換、免疫グロブリン、ICU、アザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムス、アセチルコリンエステラーゼインヒビター、ステロイド、酸素療法、呼吸補助療法)、悪性腫瘍に対する手術か否か、術中の胸腔鏡使用の有無、片肺換気の有無、麻酔時間、硬膜外麻酔の有無、吸入麻酔使用の有無及び当該患者が入院した病院の1日あたり平均

入院患者数を設定した。

統計解析については、前述の共変量をもとに、propensity scoreを算出し、propensity score matchingの手法を用いて背景を調整した。

C. 研究結果

1333人の患者が抽出され、1143人が解析対象となった。このうち、873人がロクロニウム及びスガマデックスの両方を投与された介入群、270人がロクロニウムとスガマデックスのいずれも投与されていない対照群となった。

Propensity scoreに基づき、それぞれの群で256人がmatchした。

主要評価項目について、院内死亡は全体で4人のみであり、すべての患者が対照群に属していた (RR 0.23; 95% CI, 0.21 ~ 0.26)。血漿交換と免疫グロブリン療法の頻度については、患者全体について有意差はなく (RR, 0.89; 95% CI, 0.56 ~ 1.41, 0.73; 0.42 ~ 1.31)、propensity score matching後も、2群間に有意差はなかった (RR, 0.96; 0.64 ~ 1.43, 1.09; 0.60 ~ 1.97)。

副次評価項目について、総在院日数と、術後在院日数は、有意差をもって介入群で短かった (23.6 vs. 37.8日, 16.3 vs. 27.1日, いずれも $p < 0.001$)。Propensity score matching後も、同様に、有意差をもって介入群で短かった (29.0 vs. 35.4日; $p = 0.035$; 19.3 vs. 25.2日; $p = 0.010$)。術後集中治療室入室割合と、非侵襲的陽圧換気の割合は、全体で、有意差をもって介入群で少なかったが、propensity score matching後は、有意差はなかった。術後の酸素療法と侵襲的陽圧換気割合については、差がなかった。

D. 考察

重症筋無力症患者に対する胸腺摘除術における、ロクロニウムとスガマデックスの使用は、術後の呼吸器合併症の増加との関連はなかつ

た。

本研究においては、総在院日数と、術後在院日数が、背景調整後も、介入群で短かった。この理由は不明であり、特定の術後合併症の発症もなかった。過去の研究では、術中のロクロニウムの使用によって、術後の疼痛スコアが改善したり、麻酔回復室での麻薬の使用量と滞在時間が減少したとの報告がある。また、術中の筋弛緩薬の使用が、麻酔薬の使用量を減らしたとの報告もあり、これらの要素が今回の結果に影響した可能性がある。

重症筋無力症患者の麻酔管理については、近年、変化している。胸腔鏡手術や、ロボット補助下の手術の増加など、術式はより複雑化しており、術中の不必要な体動を避けることは、より重要化してきている。

今回の研究の結果から、重症筋無力症のみを理由として、筋弛緩の使用を控えることに、有用性はない可能性が判明した。もちろん、それぞれの麻酔科医が、個々の患者の状態に応じて注意深く管理する必要があることに変わりはない。

本研究には長所がいくつかある。まず、日本ではロクロニウムとスガマデックスの利用が、重症筋無力症に限らず一般的であり、麻酔科医が使用に慣れている点がある。2点目として、重症筋無力症は症例数が限られており、単施設で十分な数の症例数を集めることは困難であり、今回の日本全国から集めたデータを用いて行う研究は有用である。さらに、過去の重症筋無力症の麻酔管理に関する論文は限られていることから、重症筋無力症の麻酔管理を確立するにあたり、今回の研究は有用である。

本研究の限界としては、まずは後ろ向き研究であり、ランダム化前向き研究ではないことである。一方、前述のとおり、重症筋無力症患者の数は限られていることから、前向き試験を行うことは現実的には難しい。また、今回我々が使用したデータベースは、臨床データを含んでいないため、臨床症状に応じた背景の調整は困

難であった。しかしながら、術前の治療を共変量とすることで、重症筋無力症の重症度評価を代用し、背景の調整を行った。

E. 結論

重症筋無力症患者に対する胸腺摘除術において、ロクロニウムとスガマデックスの使用は、術後の呼吸器合併症を増加させなかった。ロクロニウムとスガマデックスの使用は、重症筋無力症患者に対する胸腺摘除術において、安全に使用できる可能性がある。重症筋無力症患者の麻酔管理の方法を確立するためには、今後もさらなる研究が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Tsukada S, Shimizu S, Fushimi K. Rocuronium reversed with sugammadex for thymectomy in myasthenia gravis: A retrospective analysis of complications from Japan. *Eur J Anaesthesiol.* 2021;38(8):850-5.

2. 学会発表

10/3/2020 9:00:00 AM - 10/5/2020 3:00:00 PM, The Anesthesiology annual meeting
Combination Use Of Rocuronium And Sugammadex For Thymectomy In Patients With Myasthenia Gravis

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

