

令和 5 年 6 月 17 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K18273

研究課題名(和文) 虚血に対する非脱分極性筋弛緩薬ロクロニウムの筋細胞保護効果に関する研究

研究課題名(英文) Protective effect of rocuronium on ischemic myocyte injury induced by tourniquet.

研究代表者

田口 真也 (Taguchi, Shinya)

神戸大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：50803855

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：人工膝関節置換術を受ける患者を対象に、駆血前にロクロニウムを投与する群と投与しない群とで血液中HPX(hypoxanthine)の変化量を比較した。

2019年7月から2022年5月の間に43名で研究を実施し、研究プロトコルから外れた6名を除いた37名(ロクロニウム投与群19名、ロクロニウム非投与群18名)で比較した結果、ロクロニウム投与群はロクロニウム非投与群と比較してHPXの上昇が有意に少なかった。本研究の結果から、駆血前にロクロニウムを投与することで虚血の影響を軽減できる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

虚血に対するロクロニウムの筋細胞保護効果を利用することによって、整形外科などの駆血を要する手術の他にも、血管手術、遊離筋皮弁手術、胸腹部外科手術などで筋組織を保護することができ、手術成績や術後の機能回復の向上に貢献できると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In patients undergoing knee arthroplasty, changes in blood HPX (hypoxanthine) were compared between a group to which rocuronium was administered before avascularization and a group to which rocuronium was not administered.

From July 2019 to May 2022, the study was conducted in 43 patients, and 37 patients (19 in the rocuronium group and 18 in the non-rocuronium group) were compared, excluding 6 patients who were out of the study protocol. The rocuronium group showed significantly less increase in HPX than the non-rocuronium group. The results of this study suggest that administration of rocuronium before avascularization may reduce the adverse effects of ischemia.

研究分野：麻酔科学

キーワード：ロクロニウム 筋弛緩薬 ターニケット 虚血 細胞保護 ヒポキサンチン マロンジアルデヒド 人工膝関節置換術

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

整形外科などで四肢の手術を行う際は、無血術野の確保と出血量の抑制を目的として駆血帯(ターニケット)による駆血が行われることが多い。また大動脈手術など他の手術でも血流遮断が行われる。しかし長時間の虚血は神経筋組織の損傷を引き起こすため、手術直後に横紋筋融解症を生じた報告や、術後長期的に神経障害や筋萎縮が残存した報告がある。これらの予防には駆血圧や虚血時間を最小限にとどめることが望ましいが、明確な基準がなく、また手術の進行状況によっては虚血時間を予定より延長せざるを得ない場合がある。その場合でも、虚血に陥った組織の酸素消費量を抑制することができれば細胞寿命は延長すると予想され、術後の合併症予防および機能回復を早めることが期待できる。

ラットにおける研究では、虚血前に非脱分極性筋弛緩薬ロクロニウムを投与することで筋細胞の壊死が予防できたとする報告(Ledowski T, et al. Scientific reports. 2018)があり、臨床応用できる可能性が示唆されていた。

ロクロニウムがヒトにおいても虚血に対する筋細胞保護効果を有するの否かはわかっておらず、またそれがどのような機序によるものかは十分解明されていない。

申請者は、全身麻酔中の患者において筋弛緩薬の作用が不十分な状態では他覚的に認められない程度の筋収縮が生じており、それが酸素消費量を増大させているのではないかと考えた。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、虚血に対する非脱分極性筋弛緩薬ロクロニウムの筋細胞保護効果およびそのメカニズムを明らかにして、より質の高い麻酔・周術期管理を患者に提供することで手術成績や術後の機能回復の向上に貢献することである。

## 3. 研究の方法

全身麻酔で人工膝関節置換術を受ける患者において、以下の選択基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない患者を対象者として臨床研究を行った。(本研究は施設の介入研究倫理審査委員会の承認を得て実施した)

### ・選択基準

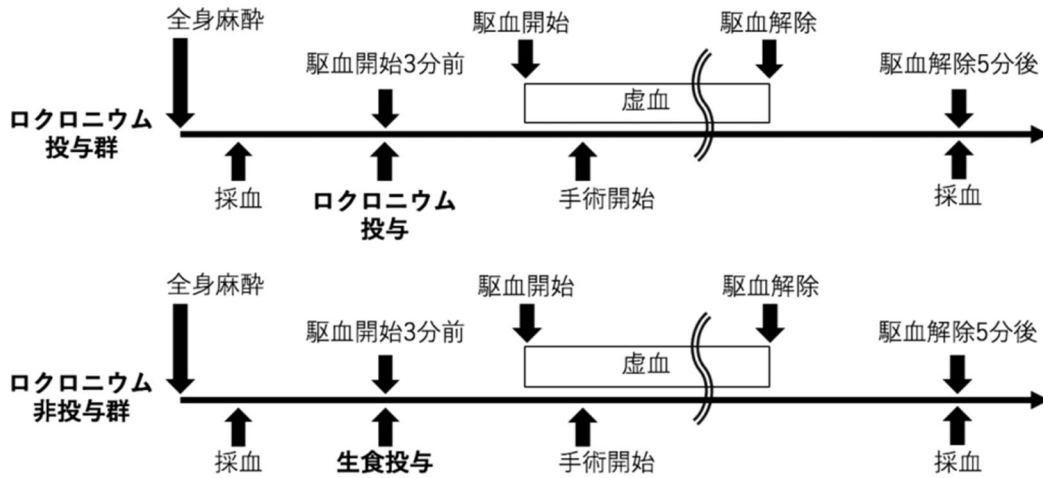
1. 人工膝関節置換術を受ける患者
2. 手術時の年齢が50歳以上80歳未満の女性患者
3. 本試験への参加について、本人の自由意思による文書同意が得られた患者

### ・除外基準

1. 肝機能に異常がある患者 (ALT > 100 U/L)
2. 腎機能に異常がある患者 (Cr > 1.5 mg/dL)
3. 神経筋疾患の既往がある患者
4. アレルギー等薬剤過敏体質の患者
5. 妊婦および妊娠している可能性のある患者、または授乳中の患者
6. 筋弛緩薬の作用に影響する薬物 [リチウム塩製剤、カリウム排泄型利尿薬(フロセミド、チアジド系)、MAO阻害薬、プロタミン製剤、カルシウム拮抗薬、遮断薬、シメチジン、抗菌薬(メトロニダゾール、アミノグリコシド系、リンコマイシン系、ポリペプチド系、アシルアミノペニシリン系)、マグネシウム塩製剤、キニジン、キニーネ、抗痙攣薬(フェニトイン、カルバマゼピン)、塩化カルシウム製剤、塩化カリウム製剤、プロテアーゼ阻害薬(ガベキサート、ウリナスタチン)、ステロイド]を使用している患者
7. その他、本試験の担当者が不適当と判断した患者

下肢を駆血する前にロクロニウムを投与する群と投与しない群(ロクロニウム非投与群)とに無作為割り付けを行い、駆血開始3分前および駆血解除5分後にミオグロビン、CK(creatine kinase)、AST(aspartate aminotransferase)、LDH(lactate dehydrogenase)、カリウムなど筋細胞崩壊時に上昇することが知られている物質、また乳酸、尿酸、HPX(hypoxanthine)など嫌気性代謝時に上昇することが知られている物質、さらに虚血再灌流障害の指標となるMDA(malondialdehyde)を測定し、これらの変化量を比較することによってロクロニウムの筋細胞保護効果を評価した(図1)。

図1 麻酔および採血スケジュール



また、徒手筋力測定評価器（図2）を用いて、手術前日および術後14日目における膝の伸展筋力を測定し、二群間で比較した。

さらに、筋弛緩薬の作用が不十分な状態で筋収縮が生じているか否かを客観的に確認するため、患肢にワイヤレス型筋音図・筋電図ハイブリッドセンサー（図3）を装着し、麻酔中の筋収縮を評価した。

図2 徒手筋力測定評価器



図3 筋音図・筋電図センサー



縦43mm×横30mm×高さ25mm

#### 4. 研究成果

2019年7月から2022年5月の間に43名で研究を実施し、研究プロトコルから外れた6名を除いた37名（ロクロニウム投与群19名、ロクロニウム非投与群18名）で比較した結果、ロクロニウム投与群はロクロニウム非投与群と比較してHPXの上昇が有意に少なかった。本研究の結果から、駆血前にロクロニウムを投与することで虚血の影響を軽減できる可能性が示唆された。

膝の伸展筋力および麻酔中の筋収縮については、臨床上の理由から十分なデータ収集ができなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------