

令和 5 年 5 月 19 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K18263

研究課題名(和文)筋弛緩拮抗薬投与後の再クラレ化危険因子とそのメカニズム解明に関する研究

研究課題名(英文) Risk Factors and Mechanisms of Recrualization after Administration of antagonist for neuromuscular blocking agent.

研究代表者

村松 隆宏 (Muramatsu, Takahiro)

千葉大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80807446

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：筋弛緩薬は手術麻酔に必須の薬剤だが、術後の筋弛緩作用の残存は患者の不利益につながる医原性合併症である。我々はこれまでの先行研究において、高齢者が術後残存筋弛緩の1つである再クラレ化のリスクが高いことを明らかにした。その際に肥満患者も同様にリスクが高いことが予測されたため、肥満患者での研究を計画したが、コロナ禍に伴う研究は中断し、これについては十分な成果は出せなかった。しかし、筋弛緩研究者として国際学会へのオンライン参加や日本国内の学会での招待講演などを行い、残存筋弛緩の危険性について広く啓発活動を行ってきた。また千葉大学病院での筋弛緩管理についての実態について調査し、論文文化を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

筋弛緩薬は手術麻酔に必須の薬剤だが、術後の筋弛緩作用の残存は患者の不利益につながる医原性合併症である。我々はこれを防ぐため、どのような患者に残存筋弛緩のリスクが高いのかを調査した。また、患者要因のみならず、我々医療者も適切な管理を行うことが不可欠である。そこでその第一歩として、筋弛緩管理の現状を調査し、その改善方法の提案を含めて論文を執筆し、報告した。

研究成果の概要(英文)：Neuromuscular blocking agents are essential drugs for surgical anesthesia, but residual neuromuscular blocking after surgery is a medical complication. Our previous studies found that elderly patients are at higher risk for one type of residual postoperative neuromuscular blocking, recrualization, and we predicted that obese patients would be at higher risk as well. We then predicted that obese patients would be at higher risk as well, so we planned to study obese patients, but were unable to do so adequately because of the interruption of research due to the coronavirus disaster. However, as a neuromuscular blocking researcher, I have been widely educating the public about the dangers of residual muscle relaxation by participating online in international conferences and giving invited lectures at academic conferences in Japan. We also investigated the actual situation of neuromuscular blocking management at Chiba University Hospital and published a paper on the subject.

研究分野：麻酔

キーワード：筋弛緩管理 残存筋弛緩 再クラレ化

1. 研究開始当初の背景

筋弛緩薬は安全かつ円滑な麻酔導入および安全で良好な術野を確保するために必須の薬剤だが、手術終了後の筋弛緩作用残存は術後呼吸器合併症を約3倍に増加させるため問題である[Norton M et al., 2013]。一方で、筋弛緩拮抗薬使用後も筋弛緩モニタリング非施行下では約5%もの患者は重度の残存筋弛緩状態であると報告されている[Kotake Y et al., 2013]。筋弛緩拮抗薬投与後に一過性の筋弛緩回復後に再度筋弛緩状態となる再クラレ化も問題であるが、そのメカニズムや危険因子は十分明らかではない。また再クラレ化は、術後のモニターが不十分となる病棟で起こることもあり、致命的な報告もなされている[Nozaki J et al., 2012]。筋弛緩拮抗薬の投与量不足はその一つの危険因子であると考えられているが、十分量の筋弛緩拮抗薬を投与したにも関わらず、再クラレ化を発生し、術後再挿管を必要とした症例報告もあり、投与量以外の危険因子があると考えられるが十分な検討をされていない。申請者はこれまでに高齢者を対象とした先行研究を行っており(図1)筋弛緩拮抗薬投与方法の工夫により再クラレ化を全身麻酔中に再現するモデルを構築(図2)し、70歳以上の高齢者が再クラレ化の危険因子であり、腎機能低下患者や筋弛緩自然回復が遅い患者も同様に再クラレ化の危険因子であると明らかとした[Muramatsu T et al., 2018]。しかし先行研究では血中濃度測定を施行できず、そのメカニズム解明ま

では至らなかった。薬物作用は体内濃度に対する反応性により個人差が生じると考えられるため、適切な薬物動態シミュレーションによる血中濃度予測と表現形である筋弛緩モニタリングが重要であるが、健康成人と異なる薬物動態を示す患者群での適切なシミュレ

ーションソフトは存在しない。また、薬物動態以外にも筋弛緩薬作用の個人差の原因として作用部位である筋肉量の差がその一つの要因と考えている。筋肉量は体組成計による測定が簡便に可能であり、筋肉量/体重比は筋弛緩作用を個人差なく予測可能なパラメータとなると考えている。新規薬物動態シミュレーションから再クラレ化危険因子を有する患者群での適切な術中筋弛緩維持、筋弛緩拮抗薬投与量を設定でき、術後の呼吸器合併症発生率低下が期待できると考えている。そこで健康成人とPK/PDの異なる肥満患者が再クラレ化の危険因子であるかを検証するとともに非健康患者でのシミュレーションソフトの開発を行うこととした。

2. 研究の目的

本研究では、申請者が先行研究で構築した再クラレ化再現モデルを用いて、再クラレ化の危険因子とその予防方法を明らかとし、術後呼吸器合併症発生率を低下させることを目的としている。

筋弛緩拮抗薬投与後の再クラレ化については、症例報告レベルのエビデンスであり、全身麻酔中に安全な状況下で筋弛緩拮抗薬投与後の再クラレ化再現モデルの構築は申請者の先行研究が世界初の独創的研究モデルである。さらに筋弛緩薬の自然回復過程と筋弛緩拮抗薬投与後の回復過程を同一患者で経時的に観察可能とする方法は、個人差の大きい筋弛緩作用の自然回復過程から、筋弛緩拮抗薬に対する個人差に關与する様々な因子の分析によって再クラレ化の危険因子を同定できる可能性がある。また筋弛緩薬と筋弛緩拮抗薬の血中濃度測定を行うことで、薬物動態が健康人と異なる可能性の高い患者群における薬物分布や薬力学作用、排泄などを同一患者において筋弛緩拮抗薬の有無で評価できるため、再クラレ化のメカニズム解明に大変有用なモデルであると考えている。また、体組成計による筋肉量測定値および筋肉量/体重比を基にした投与量設定は、これまでに報告はなく、申請者独自の研究モデルであり、実測血中濃度と薬力学作用との関連性も同時に測定できるため有用性はさらに高いと考えられる。高齢者や肥満患者などの特殊な患者群や術前検査結果まで考慮した薬物動態シミュレーションソフトは存在せず、欧米化や高齢化している日本の現状に即したシミュレーションが可能となれば、適切で安全な手術麻酔および術後の残存筋弛緩の予防方法として極めて有用であると考えている。

3. 研究の方法

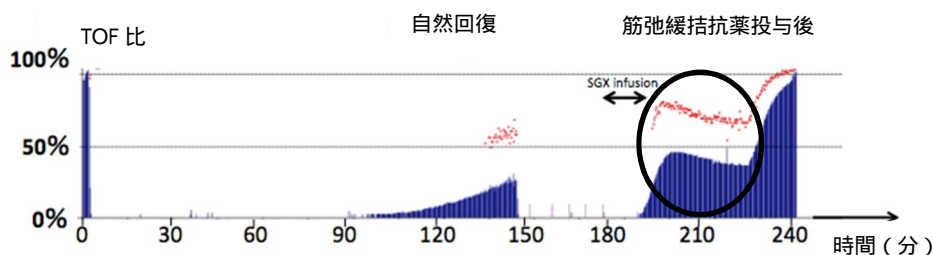
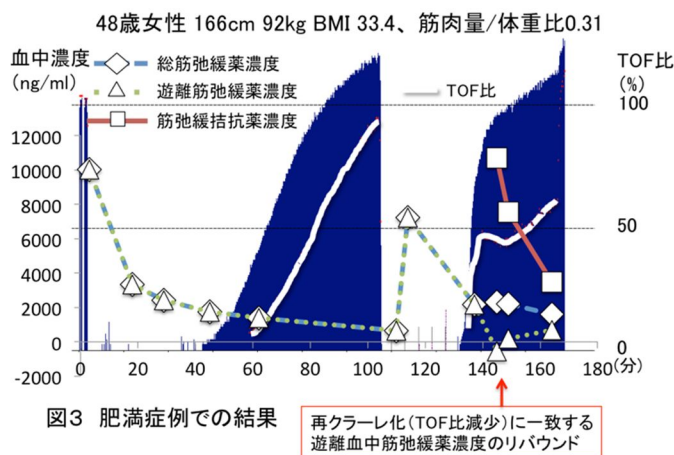


図2 申請者が構築した全身麻酔下再クラレ化再現モデル
縦軸に筋弛緩状態からの回復度合い (TOF 比)、横軸に時間を示している。
全身麻酔下に筋弛緩拮抗薬投与後、円で囲んだ部分で一度回復した筋弛緩状態
が再度筋弛緩状態に移行している (再クラレ化の再現)

対象者の人数：40名（非肥満群、肥満群のそれぞれ20名を対象とする。（非）肥満はBMI 30kg/m²以上(25 kg/m²以下)と定義する。先行研究の結果（TOF回復速度のSD:1.67）からTOF回復速度1.2の変化を臨床的に意味ある変化と考え、 $\alpha=0.05$ 、power=80%として計算した必要症例数(N=19)から各群20症例と設定した。

測定項目：筋弛緩モニターのTOFモードを用いて、筋弛緩状態からの自然回復過程、および筋弛緩拮抗薬投与時（50 μg/kg/minで投与開始しT3出現時に中止）投与後の筋弛緩回復過程を、主要評価項目であるTOF回復速度を用いて経時的に測定する。体組成計により測定する筋肉量値および筋肉量/体重比、各種術前検査値（アルブミン、腎機能、肝機能）の確認、筋弛緩薬投与後の筋弛緩薬血中濃度測定を行う。

予測される結果：肥満群で、TOF回復速度が遅延し、再クラレ化発生頻度も多くなる。血中濃度測定では、筋弛緩拮抗薬投与後に肥満群でより大きな筋弛緩薬血中濃度のリバウンドが発生し、それに伴い筋弛緩モニターでも再クラレ化が起こる（図3；肥満症例での実際の結果）。肥満群と非肥満群では、そのリバウンド様式が異なると考えられ、その様式は筋肉量/体重比および肝腎機能で一般化でき、より安全な筋弛緩管理が可能となると予測される。また、筋弛緩薬血中濃度と筋弛緩モニタリングの結果から、特殊患者群での筋弛緩薬およびその筋弛緩拮抗薬投与後の薬物分布や排泄、薬力学作用などのPK/PDモデルを明らかにでき、筋弛緩拮抗薬投与前後の比較から再クラレ化メカニズムの解明とさらなるリスク因子の解明が可能になると考えている。



4. 研究成果

以上の研究を計画し、コロナ禍前は12例の患者リクルートを行うことができていたが、2020年からの新型コロナウイルスのパンデミックにより、患者リクルートが困難となった。また、学外への異動も決まったため、本研究については断念せざるを得なかった。

そこで、筋弛緩研究者として国際学会へのオンライン参加や日本国内の学会で招待講演などを行い、残存筋弛緩の危険性について広く啓発活動を行ってきた。また千葉大学病院で筋弛緩管理についての実態について調査し、論文化を行った。

2019年に日本麻酔科学会から筋弛緩薬使用時の筋弛緩モニター使用の指針が示された。千葉大学病院では以前から筋弛緩モニター装着率上昇に取り組んでいたが、この取り組みが適切な筋弛緩管理につながるかは不明であった。そこで当院で28ヶ月間から抽出した筋弛緩薬使用予定手術患者267名を対象に後ろ向き観察研究を行った。

モニター装着率（56から94%）、筋弛緩管理適正率（38から64%）は大きく改善した一方で、拮抗薬の投与量不足や筋弛緩モニター不使用での投与量決定という不適切な管理が約1/3の症例で行われていた。この結果は筋弛緩モニタリングのみでは適切な筋弛緩管理を完全には担保できないことを示唆している。今後もこの内容をふまえて、千葉大学大学院生の指導を継続して行っている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 村松隆宏、磯野史朗	4. 巻 68
2. 論文標題 気道管理における筋弛緩薬 - 残存筋弛緩と防止可能な致命的呼吸器合併症を防ぐために -	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 麻酔	6. 最初と最後の頁 21-29
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 村松隆宏
2. 発表標題 再クラーレ化を防ぐために必要な筋弛緩薬と筋弛緩拮抗薬と筋弛緩モニタリングの知識
3. 学会等名 第41回日本臨床麻酔学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takahiro Muramatsu
2. 発表標題 Mechanisms of depressed recovery from rocuronium-induced paralysis after insufficient sugammadex administration: possible contributions of pre and postsynaptic neuromuscular junction
3. 学会等名 Euroanaesthesia 2020（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 村松隆宏
2. 発表標題 Differences of Recovery from Rocuronium-induced Deep Paralysis in Response to Small Doses of Sugammadex between Elderly and Nonelderly Patients
3. 学会等名 Neuromuscular Webseminar（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 村松隆宏
2. 発表標題 筋弛緩モニタリングが困難であった肥満患者の一例
3. 学会等名 臨床モニター学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村松隆宏
2. 発表標題 JSA気道管理アルゴリズムにおけるスガマデクスの意義
3. 学会等名 日本臨床麻酔学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahiro Muramatsu
2. 発表標題 Mechanisms of depressed recovery from rocuronium-induced paralysis after insufficient sugammadex administration: possible contributions of pre and postsynaptic neuromuscular junction
3. 学会等名 Euroanaesthesia 2020（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 村松隆宏
2. 発表標題 Differences of Recovery from Rocuronium-induced Deep Paralysis in Response to Small Doses of Sugammadex between Elderly and Nonelderly Patients
3. 学会等名 日本臨床麻酔学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔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
---------	---------