

【20】

氏 名	立川 真人
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第758号
学位授与の日付	令和2年3月4日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (先端外科学)
学位論文題目	Rocuronium Bromide Intravenous Solution Maruishi® is more suitable than ESLAX Intravenous® during rapid-sequence induction of anesthesia (先発品ロクロニウム臭化物注射液とロクロニウム臭化物注射液「マルイシ」の投与時血管痛の比較検討)
論文審査委員	(主査) 教授 山口 重 樹 (副査) 教授 井 川 健 教授 藤 田 朋 恵

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

緊急手術を受ける時など、胃内に食物が存在している症例では、胃内容物が逆流し、それを誤嚥する危険性があるため、誤嚥を最小限に抑えるためには全身麻酔薬の投与後すぐに筋弛緩薬を投与し、できる限り速やかに気管挿管をする迅速導入法を行うのが一般的である。

非脱分極性筋弛緩薬のロクロニウムは脱分極性筋弛緩薬のスキサメトニウムに比べ副作用が少ないという利点があるため、安全性が求められる臨床の場で多く用いられてきた。

迅速導入時のロクロニウム使用の問題点は、ロクロニウム注入時に灼熱痛を伴う血管痛が発生し、成人では約50%、小児では約80%で注入部の逃避反応が生じるとされていることである。肘を曲げるなどの体動が起きれば筋弛緩薬の循環が妨げられ、作用発現時間が延長する危険性があり、また全身の体動が起これば胃内圧が上昇して誤嚥の危険性が上昇する。先発品ロクロニウム臭化物注射液（エスラックス®、MSD株式会社）の血管痛の原因としてロクロニウム製剤に含まれる緩衝液の酢酸ナトリウム水和物が考えられている。

後発品ロクロニウム臭化物注射液「マルイシ」（丸石製薬株式会社）は緩衝液をグリシンに変更することで血管痛を軽減するとされており、ラットを用いた評価では先発品と比べて有意に血管痛によると思われる逃避反応を軽減したと報告されている。

【目 的】

先発品ロクロニウムと後発品ロクロニウム臭化物注射液「マルイシ」投与時の逃避反応の発生頻度を比較し、後発品ロクロニウム臭化物注射液「マルイシ」が先発品ロクロニウムに比べて迅速導入時の体動が起こる頻度が低いかどうかを検証した。

【対象と方法】

本研究に対して当院における研究倫理審査委員会の承認を得た。対象となる患者に対して本研究に関する書面による同意書を得た。

全身麻酔下に気管挿管を要する症例で、ASA分類ⅠからⅡで18歳から65歳までの患者60名を対象とする。対象者をランダム化区分し、Ⅰ群で先発品ロクロニウム臭化物注射液を、Ⅱ群でロクロニウム臭化物注射液「マルイシ」を投与する。

慢性疼痛症候群、神経障害、血栓性静脈炎を有する患者、運動障害、アルコール中毒、薬物乱用の既往のある患者、妊娠している可能性のある患者、気道確保困難、あるいは静脈路確保困難が予想される患者、意思疎通が困難な患者、鎮静薬、鎮痛薬を常用している患者、使用薬物が投与禁忌となる疾患を有する患者は除外する。また、誤嚥の危険性の高い判断される患者や24時間以内に鎮痛薬を投与した患者も除外する。

各対象者に対してランダム区分された筋弛緩薬を注射器に用意する。投与薬の準備は迅速導入時に、筋弛緩薬の投与及び気管挿管の施行、そして体動の有無を確認する者以外の者が準備する。注射器にはどちらのロクロニウムか鑑別がつかないようにロクロニウムのみを表示テープを貼布しておく。

前投薬は投与しない。手術室に入室後、心電図モニター、血圧計、パルスオキシメーターを装着し、20ゲージの静脈留置カニューラを手術室で挿入し、酢酸リンゲル液の投与を開始する。20ゲージカニューラを3回以内に挿入できなかった場合は被験者対象から除外する。

麻酔導入は迅速導入を行う。フェイスマスクを用いて100%酸素を3分以上投与した後、チアミラルール4.5 mg/kg-1を投与、直後にロクロニウム0.9 mg/kg-1を投与する。ロクロニウム投与後の患者の反応の有無及び、程度を確認する。患者の反応の程度はA以下の4段階に分類する。

分類1：反応なし。

分類2：ロクロニウム注入側の手首のみの動きを認める。

分類3：肩あるいは肘などロクロニウム注入側の upper limb に限定した体動を認める。

分類4：ロクロニウム注入側以外の四肢の動き、咳、息堪えなどの全身性の体動を認める。

筋弛緩投与1分後に気管挿管を施行し、成功したか否か及び、合併症の有無を確認する。体動などにより、1分後に気管挿管すべきでないと判断した場合は、「1分後の気管挿管は失敗」と判断し、筋弛緩薬の効果が出たと判断してから気管挿管を施行する。気管挿管後は通常の全身麻酔の維持を行う。

主要評価項目は筋弛緩薬投与後の体動の有無とする。副次的評価項目は体動の程度、および気管挿管時の体動などの合併症の発生率とする。

主要評価項目に関してはフィッシャーの正確確立検定法で比較する。副次的評価項目の体動の程度は傾向性カイ二乗検定、そして気管挿管時の体動の有無はフィッシャーの正確確立検定法で比較する。検定は両側検定とし、 $p < 0.05$ で有意差ありと判定する。

【結 果】

中等度から重度の体動は先発品ロクロニウム群で11名（37%）、マルイシ群では3名（10%）で認められ、有意差を認めた（ $P = 0.013$ ）。マルイシ群に比べて先発品ロクロニウム群の方が体動の程度は有意に大きかった（ $P = 0.015$ ）。マルイシ群では21名（70%）で体動を認めなかった。

両群のすべての患者で気管挿管が施行され、声帯の反射や緊張などの合併症を伴わず成功している。

【考 察】

ロクロニウム注入時の血管痛や逃避反応のメカニズムは明らかになっていないが、その原因はロクロニウム自体ではなく、注射液の浸透圧かpHが引き起こすと考えられている。

ロクロニウム注入時の血管痛は緩衝液の弱酸から生じる H^+ イオンが原因であり、低濃度の緩衝液ではラットを用いた評価において血管痛を改善した、という報告がある。

先発品ロクロニウムの緩衝液には酢酸（pH4）を、マルイシの緩衝液は低濃度グリシン塩酸（pH3）を用いている。この違いが血管痛と逃避反応の発生の差を生じていると考えられる。

【結 論】

先発品ロクロニウムと比較して、マルイシは体動の頻度、程度が少なく、迅速導入に適している。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

迅速導入時のロクロニウム使用の問題点は、注入時に血管痛が発生し、体動が生じることである。後発品のロクロニウム臭化物注射液「マルイシ」[®]（丸石製薬株式会社、以下マルイシ）は、ラットでの評価で先発品と比べて有意に血管痛による体動を軽減したと報告されている。申請論文では先発品ロクロニウムとマルイシ投与時の体動の発生頻度を比較し、体動が起こる頻度が低いかどうかを検証している。

全身麻酔を要する症例で、米国麻酔学会術前状態分類（ASA physical status classification）1または2で20歳から65歳までの患者60名を、先発品ロクロニウム投与群30人とマルイシ投与群30人にランダムに分け、100%酸素を3分以上投与した後、チアミラール4.5 mg/kgを投与、直後にロクロニウム0.9 mg/kgを投与した。ロクロニウム投与後の患者の反応の有無及び、程度を確認した。

中等度から重度の体動は先発品ロクロニウム群で11名（37%）、マルイシ群では3名（10%）で認められ、有意差を認めた（ $P = 0.013$ ）。マルイシ群に比べて先発品ロクロニウム群の方が体動の程度は有意に大きかった（ $P = 0.015$ ）。

これらの結果から先発品ロクロニウムと比較して、マルイシは体動の頻度、程度が少なく、迅速導入に適していると結論づけている。

【研究方法の妥当性】

申請論文では対象者数を、先発品ロクロニウムで体動が生じる頻度とマルイシで体動が生じる頻度を用いて、パワー分析より合計60人と定めている。また、2種類の筋弛緩薬をそれぞれ30人にランダム割付けし、二重盲検下で投与するランダム化二重盲検比較試験としてデザインされている。また、本学倫理委員会で承認を受け、対象者であるすべての患者から文書同意を得、また患者組入れ前に研究概要を公開データベースに登録されている。以上から、本研究は科学的、倫理的に行われており、その研究方法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

先発品ロクロニウムとマルイシ投与時の逃避反応の発生頻度は、ラットを用いて評価されているが、臨床での評価は明らかされていない。申請論文ではその評価を臨床にて明確にしており、本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、適切に設定された対象者数の下、確立された研究デザインと統計解析を用いて、先発品ロクロニウムとマルイシ投与時の体動の発生頻度を比較し、体動が起こる頻度、程度を評価している。本研究の結果から導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく、関連領域における知見を踏まえても妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、マルイシが先発品ロクロニウムに比べて迅速導入時の体動が起こる頻度を評価し、明らかにしている。これはロクロニウムの研究のみならず、血管痛を伴う他の薬品の研究の進歩にも大いに役立つ大変意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、麻酔科学の理論を学び実践した上で、作業仮説を立て、研究計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌への掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

(主論文公表誌)

Journal of Anesthesia

(33 : 600-603, 2019)