

氏名	梶浦 明
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 757号
学位授与年月日	平成 30年 12月 6日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第4条第3項該当
学位論文名	非脱分極性筋弛緩薬ロクロニウムの持続投与速度に Pringle 法が与える影響に関する研究
論文審査委員	(委員長) 教授 竹内 譲 (委員) 教授 布宮 伸 准教授 佐久間 康成

## 論文内容の要旨

### 1 研究目的

ロクロニウム臭化物(以下ロクロニウムと略す)は生体内代謝率が非常に低く、代謝産物にもほとんど活性が認められないため持続投与に非常に適した筋弛緩薬である。ロクロニウムは約 70%が肝臓を介し胆汁中へ排泄されるため、肝臓への流入血管である肝動脈と門脈を同時遮断する Pringle 法を施行するとロクロニウムの排泄が障害され至適筋弛緩を維持する持続投与速度が変化することが予想される。今回我々は、肝切除術が予定された患者を対象としてロクロニウムの持続投与を行って至適筋弛緩状態の維持を行い、Pringle 法施行によりその投与速度がどの程度変化するのかを検討した。

### 2 研究方法

自治医科大学附属さいたま医療センターにおいて肝切除術が予定された成人患者15名を対象として、筋弛緩モニタ(TOF Watch®SX)使用下にロクロニウムの持続投与を行い、尺骨神経刺激による母指内転筋の収縮をモニタリングした。四連刺激(TOF)によるT1値(%T1)がコントロール値の3~10%となるようロクロニウム投与速度を調節し、Pringle法施行前の効果安定時持続投与速度を集計した。Pringle法開始後も同様にロクロニウム持続投与速度を調節し、効果安定時持続投与速度を集計した。Pringle法終了後も同様に効果安定時持続投与速度を集計し、さらにロクロニウム持続投与終了後の25%回復時間を集計した。

### 3 研究成果

Pringle法施行後、至適筋弛緩維持に必要なロクロニウム持続投与速度は大きく変化し、Pringle法施行前の平均値7.2mcg/kg/minからPringle法施行中4.2mcg/kg/minまで低下した。Pringle法終了後の持続投与速度は平均4.7mcg/kg/minとPringle法施行前の値まで回復しなかった。25%回復時間は平均20分であった。

#### 4 考察

Pringle法施行により効果安定時ロクロニウム持続投与速度は約40%減少した。この理由として肝阻血や虚血再環流障害によりロクロニウムの代謝排泄が障害されたこと、肝切除に伴う肝容積減少により肝にプールされるロクロニウムが減少し、ロクロニウム血中濃度が上昇した可能性が考えられた。25%回復時間とPringle法施行時間、25%回復時間と肝切除範囲に相関は認められず、筋弛緩モニタ使用下に麻酔管理をする限り、Pringle法施行時間の長短、肝切除範囲の大小にかかわらず筋弛緩が遷延する心配は非常に少ないと考えられた。

#### 5 結論

Pringle 法施行により、至適筋弛緩維持に必要なロクロニウム持続投与速度は全症例で減少し且つ Pringle 法終了後も Pringle 法施行前の速度まで回復しなかった。筋弛緩モニタ監視下にそれぞれの時相に合わせてロクロニウム持続投与速度を調節しなければ、術後残存筋弛緩の極めて高いリスクとなると考えられた。

### 論文審査の結果の要旨

- ・肝切除術で出血を減少させるために一般的に行われている Pringle 法という一時的な肝臓の阻血により、阻血中と後に筋弛緩薬の投与量を減少させる必要があることを明らかにした。
  - ・筋弛緩の程度を筋弛緩モニタ使用により一定にし、阻血による筋弛緩薬の必要量を測定した。こうした研究はなく、新規性に優れ臨床的にも有用である。
  - ・問題点は、結果の解釈の前提となる TOF による T1 値が 3-10%にコントロールされていたという証明としてデータがあるかどうかであり、この点に関して訂正するように指導を行った。
  - ・上記が解決されれば合格と全員一致で判断した。
- 再提出により、確認できた。

### 試問の結果の要旨

まず筋弛緩薬に関する総論や筋弛緩モニタの使用法が述べられた。その後、今回の研究の背景ときっかけ、方法が述べられた。肝臓の Pringle による一時的阻血とロクロニウムの作用について、結果が示された。先行研究においても、筋弛緩薬の持続量に関しては 3 倍の個体差があり、今回も同様であった。阻血中や後の筋弛緩薬の必要量は、約 40%減少することが分かった。また阻血後も阻血前の値まで回復しなかった。原因としては、虚血再灌流障害によりロクロニウムの代謝、排泄が障害されたこととロクロニウムの血中濃度が上昇した可能性が考えられた。

(審査員の質疑の具体的な内容)

- ・「結果の解釈の前提となる TOF による T1 値が 3-10%にコントロールされていたという証明としてグラフや表はあるのか?」「はい。あります。」
- ・「Pringle 後に手術時間が延長した場合に、筋弛緩は回復するのか? 著明に時間が延長した症例はあるのか?」「手術時間が延長しても回復しない。実際 1 例著明に延長した症例があったが回復しなかった。」
- ・「考察と結果の論調がやや違うので、修正してください。」「わかりました。」
- ・「他の麻酔薬や硬膜外麻酔から投与した局所麻酔薬に関しては詳しく記載する必要はないのか?」「筋弛緩に与える影響の強い吸入麻酔薬は使用していない。他はあまり影響を与えないので、詳しく書く必要はない。」
- ・「Pringle 時間の長短は、筋弛緩に影響しないのか? また他の一般の手術では、時間経過は影響しないのか?」「あまり影響しない。先行研究の腹腔鏡でもしなかった。」
- ・「切除容積は影響しないのか?」「しません。」

(申請者の応答とそれに対する評価)

良く応対できており、適切であった。

(試問の合否の判断結果及びその理由)

結果の解釈の前提となる TOF による T1 値が 3-10%にコントロールされていたという証明としてグラフや表などのデータがあれば合格である。臨床的に有用な知見である。