

順天堂大学名誉教授
地方独立行政法人東京都立病院機構 東京都立東部地域病院病院長

稲田 英一 著

第12版

麻酔への 知的 アプローチ

多くの麻酔科医に
支持されて34年――

古典にして
最新の
麻酔科必携書

12 筋弛緩薬とその拮抗

● Many ways to achieve muscle relaxation.

筋弛緩薬は、神経筋接合部にあるニコチン性アセチルコリン (ACh) 受容体に作用して筋弛緩作用を発揮する。ロクロニウムは、神経筋接合部以外での自律神経系反応を起こしにくい。非脱分極性筋弛緩薬拮抗に抗コリンエステラーゼ薬と抗コリン薬を投与した場合には、AChの動態が変化し、様々な自律神経系反応が起こりうる。スガマデクスではこのようなAChの動態の変化が起こらないため、自律神経系の変化も起こらない。

筋弛緩薬やその拮抗について理解するためには、AChの作用についての理解が必須である。

1 筋弛緩薬投与の目的

手術中、十分に筋弛緩が得られ、少なくとも術野の不動が得られていることは、手術を促進するだけでなく、患者の安全を守る意味でも重要である。筋弛緩が必要である状況は以下のように分類できる。

1. 気管挿管

意識下挿管やセボフルランを用いた緩徐導入、比較的多い用量のレミフェンタニルとプロポフォールを用いた場合には、筋弛緩薬を投与せずに挿管できる。だが、一般的に、筋弛緩薬を投与したほうが、気管挿管ははるかに容易になり、嘔声などの合併症が減少する。バックキングによる胸腔内圧の変化による頭蓋内圧上昇、眼内圧上昇、壁内外圧較差増大による動脈瘤破裂などの危険を避けることができる。

2. 筋弛緩による手術の促進

開腹手術では十分な筋弛緩が得られていないと、腹筋の収縮により腹腔内臓器が押し出され、手術が困難になる。下腹部手術では脊髄くも膜下麻酔(脊麻)、上・下腹部手術では硬膜外麻酔によっても筋弛緩が得られる。揮発性麻酔薬による筋弛緩作用も有用であるが、上腹部手術などでは新生児などを除き、十分な筋弛緩が得られない。股関節全置換術などでも術中に股関節を脱臼させるために、十分な筋弛緩が必要である。腹腔鏡下手術でも、気腹により腹腔を膨らませるために、十分な筋弛緩が求められる。

3. 全静脈麻酔のテクニック

体表面の手術や開頭術では、手術のためには筋弛緩は不要である。たとえ顕微鏡下の手術でも、十分な麻酔をすれば術野の不動を保つという点では問題はない。ただ、鎮痛にはオピオイドなどの鎮痛薬、催眠のためにはプロポフォールなどの静脈麻酔薬、そして筋弛緩のためには筋弛緩薬を用いるという全静脈麻酔(total intravenous anesthesia; TIVA)もしばしば用いられる。

4. 患者の身体損傷を防ぐ

電気けいれん療法(ECT)では、通電時の全身的な激しい痙攣により身体損傷を起こす危険があるため、スキサメトニウム(Sux)を投与しての修正型電気けいれん療法(m-ECT)とする。経尿道的膀胱腫瘍切除術(TUR-Bt)中に閉鎖神経刺激により下肢が動き、膀胱穿孔を起こす危険がある。閉鎖神経ブロックを行うか、全身麻酔として非脱分極性筋弛緩薬を投与する場合がある。

2 筋弛緩薬投与の危険性

●気道の開通と適切な呼吸管理が必須

筋弛緩薬は、以上のように非常に有用な薬物であるが、呼吸を止めてしまう。呼吸停止に対して適切な気道管理や呼吸管理が行われなければ、重大な事故が起こる。筋弛緩薬投与の最低条件は、気道が確保でき、換

気が十分に行えることである。しかし、「日本麻酔科学会気道管理ガイドライン2014」では、筋弛緩薬を使用することでフェイスマスクによる換気や気管挿管が容易になることから、換気が難しい場合にも積極的に筋弛緩薬を投与することを推奨している(第11章)。ただし、筋弛緩薬を投与しているにもかかわらずマスク換気により十分な気道内圧上昇、カプノグラムを得ることができない場合には筋弛緩薬からの回復を図る。ロクロニウムを用いている場合には、スガマデクス16mg/kgを静注する。

3 術野の不動を保つために

●どこで刺激伝達のブロックをするか

術野の不動を保つにはいくつかの方法がある。外科的刺激があっても防御的な筋収縮が起こらなければ、術野の不動は保たれる。外科的刺激が求心神経を通じ、中枢神経系に伝達され、そこから出されたインパルスが運動神経を伝わり、筋肉まで情報が伝えられて、最終的に筋肉の収縮が起こる。したがって、術野の不動を保つためには、その経路のどこかでブロックすればよい。

術野の不動は、揮発性麻酔薬による中枢神経系レベルでの遮断、脊麻、硬膜外麻酔などによる脊髄神経根、脊髄レベルでの遮断、神経ブロックや神経叢ブロックによる末梢神経レベルや神経叢レベルでの遮断、局所浸潤麻酔による神経末端での遮断あるいは筋弛緩薬による神経筋接合部での遮断などによって得られる。それらを組み合わせてもよい。良好な術野を得るために十分な筋弛緩が必要な腹腔内手術などを全身麻酔下に行う場合には、筋弛緩薬を投与する必要がある。

手術部位や麻酔法によりこれらの手法は組み合わせられたり、使い分けられたりする。

4 揮発性麻酔薬

揮発性麻酔薬は軽度の筋弛緩作用と筋弛緩作用増強作用を持つ。筋弛緩作用増強作用はデスフルラン \geq セボフルラン $>$ イソフルランの順で強

いと報告されている。後述する一般的投与量(亜酸化窒素、オピオイド、鎮静薬で麻酔を維持する場合)の1/2程度となる。ただし、非脱分極性筋弛緩薬の効果持続時間は揮発性麻酔薬では延長しない。前シナプス性のACh放出の減少や、シナプスのサブユニットの用量依存性の遮断などが関与している。揮発性麻酔薬を用いている場合には、非脱分極性筋弛緩薬の投与量は少なくてもよい。

術野の不動を得るといふ目的なら、どの揮発性麻酔薬を用いてもよい。いずれも強い呼吸抑制作用を持つので、筋弛緩薬を用いることなく調節呼吸を行うことも可能である。

揮発性麻酔薬は循環抑制作用を持つため、筋弛緩を得るために濃度を高くしていくと、高度の低血圧が起きる危険がある。

5 区域麻酔

●運動神経線維のブロックには高濃度の局所麻酔薬が必要

運動神経線維をブロックすると筋弛緩が得られる。運動を司る神経は神経線維のうち最も太い有髄性のA α 神経線維(直径6~22 μ m)である。局所麻酔薬によるブロックは(一部例外はあるが)細い神経線維ほど、また有髄より無髄の神経線維ほど起こりやすい。有髄ではあるが、細い自律神経節前線維であるB神経線維(直径<3 μ m)は、低濃度の局所麻酔薬によってもブロックされる。一方、太いA α 運動神経線維のブロックには比較的高濃度の局所麻酔薬が必要である。したがって、高濃度の局所麻酔薬を用いると、運動神経ブロックにより筋弛緩が得られる。

脊麻のほうが硬膜外麻酔よりも、強い筋弛緩作用を持つ。筋弛緩作用は、局所麻酔薬の種類と濃度にも関係する。硬膜外麻酔で十分な筋弛緩を得るためには、2%リドカインや2%メピバカイン、0.75%レボピバカインなど高濃度の局所麻酔薬を用いる。0.5%ピバカインでも筋弛緩は得られるが、前二者よりは劣っている。ロピバカインはさらに筋弛緩作用が弱い。

神経(叢)ブロックでも1.5%リドカインや1.5%メピバカインのような十分高濃度の局所麻酔薬を用いれば、良い筋弛緩が得られる。

6 筋弛緩薬の作用

1. 筋収縮におけるAChの役割

● AChはACh受容体 α サブユニットに結合する

AChは神経終末においてコリンとアセチルCoAから合成される。活動電位が運動神経終末に達すると、シナプス小胞膜と神経終末膜が融合し、シナプス小胞に貯蔵されたAChがシナプス間隙(50nm)に放出される(図12・1)。1回の神経刺激で200~400のquanta (packets)が放出され、100万~400万個ものACh分子がシナプス間隙に放出される。

放出されたAChはシナプス間隙を拡散によって移動し、約80%は神経筋接合部の終板にあるニコチン性ACh受容体に結合する。終板には100万~1,000万個のACh受容体が存在する。AChは陽性にチャージした四級アンモニウム基を持っており、陰性にチャージしたACh受容体に結合する。ACh受容体は437個のアミノ酸からなる5つのサブユニット(2つの α 、 β 、 δ 、 ϵ)からなる。AChが2つの α サブユニットに結合すると、構造変化が起きイオンチャネルが開き、ナトリウムイオンとカルシウムイオンは筋線維内に流入し、カリウムイオンは細胞外に流出する。AChは、 α - δ サブユニットの境界面や、 α - ϵ サブユニットの境界面にも作用する。十分な数のイオンチャネルが開き、静止膜電位(-90mV)から脱分極が起こる。脱分極はナトリウムチャネルの活性化でさらに増強される。閾値(-45mV)を超えると、活動電位がT細管を介して筋線維中に伝播する。T細管は2つの筋小胞体で3つ組み構造を持っている。T細管表面の電位依存性カルシウムチャネルが開き、リアノジン受容体にカルシウムイオンが結合すると、大量のカルシウムイオンが筋小胞体終末槽から筋細胞質内へ大量に放出される(カルシウム誘発性カルシウム放出; calcium-induced calcium release)。カルシウムイオンがトロポニンに結合すると、アクチンとミオシンの結合が起こり、フィラメントがスライディングして筋収縮が起こる(興奮収縮連関機構)。

AChがACh受容体から拡散により離れると、膜の再分極が起こる。

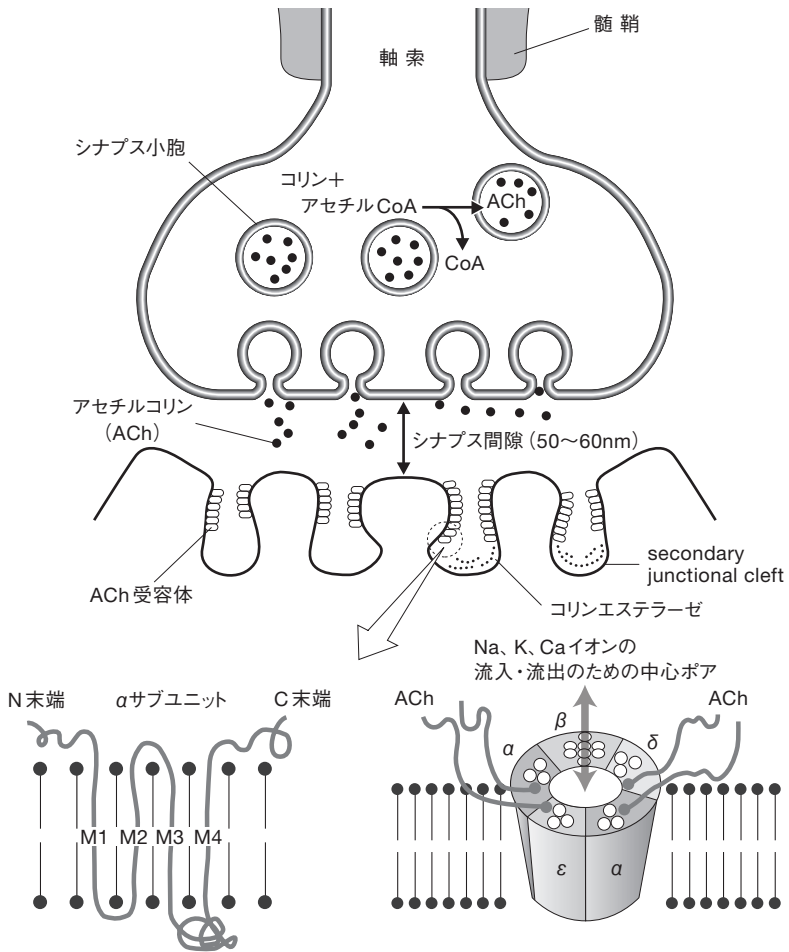


図12・1 神経筋接合部とACh受容体の模式図

成人型 (junctional) ACh受容体は、2つの α 、それぞれ1つの β 、 δ 、 ϵ という5つのサブユニットからなる。AChは α - δ および α - ϵ サブユニットに結合する。両者にAChが結合するとサブユニットで囲まれたcentral poreを通じてナトリウムイオンとカルシウムイオンの流入、その後カリウムイオンの流出が起こる。

表 12・1 筋弛緩薬の特徴

| 筋弛緩薬 | 挿管量 (mg/kg) | ED ₉₅ (mg/kg) | 揮発性麻酔薬 | | 排泄経路 | | 挿管まで の時間 (秒) | 効果持続 時間 (分) |
|----------|----------------|-----------------------------|----------------|-----------------|-----------|-----------|--------------------|-------------------|
| | | | 維持量 (mg/kg) | 1MAC (mg/kg) | 肝臓 (%) | 腎臓 (%) | | |
| スキサメトニウム | 1 | 0.5 | | | <2 | 0 | 60 | 5~10 |
| ロクロニウム | 0.6~0.9 | 0.3 | 0.3 | 0.15 | >70 | <10 | 75~90 | 35~55 |

注：ここに挙げた数字は代表的な数字であり、実際にはモニターしながら投与量を決定したほうが安全・確実である。

臨床的効果持続時間は、挿管量を投与した場合の単収縮が対照値の25%になるまでの時間である。イソフルランやセボフルラン、デスフルランの併用では効果持続時間が延長する。

AChはシナプスにあるアセチルコリンエステラーゼ(AChE)によりコリンとアセテート(酢酸塩)に15msec以内に分解される。AChの一部は基底膜に存在するAChEにより分解されるが、終板電位を起こすのに必要な5倍量ものAChが放出されるために、筋収縮が起こる。コリンはAChの再合成に用いられる。

2. 筋弛緩薬の作用部位

●筋弛緩薬は神経筋接合部だけでなく、他の部位のACh受容体にも作用する

筋弛緩薬(表12・1)は神経筋接合部の終板に存在するACh受容体に作用し、神経から筋へのインパルスの伝達を妨げる。すべての筋弛緩薬は神経伝達物質であるAChに似た構造を持っている。

筋弛緩薬は終板以外のACh受容体も刺激する。筋弛緩薬の副作用の多くは、筋弛緩薬が終板以外に存在するACh受容体を刺激するために起こる。自律神経節のACh受容体(ニコチン作用性)や心臓のACh受容体(ムスカリン作用性)にも作用するために、循環系へ影響を及ぼす。

脳卒中や上位・下位運動ニューロン障害、重症熱傷の場合には、神経筋接合部の成人型ACh受容体が減少する一方、筋膜全体にextrajunctional ACh受容体(胎児型あるいは未熟型、2つの α 、 β 、 γ 、 δ サブユニットからなる5量体)が発現する。このACh受容体のup-regulationが起きた病態では、脱分極性筋弛緩薬に対して感受性が高くなる一方、非脱分極性筋弛

緩薬への感受性は低下する。

7 脱分極性筋弛緩薬

● Suxamethonium is the only survivor of the depolarizing muscle relaxants.

筋弛緩薬はその作用機序から、脱分極性筋弛緩薬と非脱分極性筋弛緩薬とに分類される。

1. 薬物動態

● 血漿コリンエステラーゼによる分解

現在用いられている脱分極性筋弛緩薬はSuxのみである。SuxはAChを2つ合わせた化学構造を持っており、神経筋接合部の後シナプス膜にあるACh受容体の α サブユニットに結合し脱分極を起こす。Suxは神経筋接合部に存在するコリンエステラーゼ(true cholinesterase)で分解されないために、持続性の脱分極を起こす。Suxは肝臓と血漿中に存在する血漿コリンエステラーゼ(plasma cholinesterase、偽コリンエステラーゼ(pseudocholinesterase)とも呼ばれる)によりコリンとサクシニルモノコリンに分解される。終板に存在するコリンエステラーゼでは、ほとんど分解されない。血漿コリンエステラーゼは神経筋接合部には存在しない。Suxは終板から細胞外液中に拡散し、血漿コリンエステラーゼにより分解され、その作用がなくなる。軽度の脱分極が持続している間は、ACh受容体はAChに反応しない。

成人では1~1.5mg/kg、小児では1~2mg/kgを静注する。筋注の場合には、2.5~4mg/kgと、投与量はかなり多くなる。効果発現時間は静注した場合は0.5~1分、筋注した場合は1.5~3分である。Suxでは静注した場合は5~10分間、筋注した場合には10分以上効果が持続する。

2. 副作用

Suxは表12・2に掲げるような多くの副作用を持つ。

悪性高熱症(malignant hyperthermia: MH)の素因を持つ患者、ミオトニア、広範囲熱傷、上位および下位運動ニューロン疾患、広範な筋挫減患者では禁忌となる。