

BJA



British Journal of Anaesthesia, 131 (3): 523–530 (2023)

doi: [10.1016/j.bja.2023.06.001](https://doi.org/10.1016/j.bja.2023.06.001)

Advance Access Publication Date: 6 July 2023

Neuroscience and Neuroanaesthesia

## Effect of sugammadex on processed EEG parameters in patients undergoing robot-assisted radical prostatectomy

Iñigo Rubio-Baines<sup>1</sup> , Cristina Honorato-Cia<sup>1,2,\*</sup>, Miguel Valencia<sup>2,3</sup> , Alfredo Panadero<sup>1</sup>, Elena Cacho-Asenjo<sup>1</sup>, Oscar Manzanilla<sup>3,4</sup>, Manuel Alegre<sup>2,3,4</sup>, Jorge M. Nuñez-Cordoba<sup>5,†</sup>  and Antonio Martinez-Simon<sup>1,2,†</sup> 

<sup>1</sup>Department of Anaesthesia and Critical Care, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain, <sup>2</sup>IdiSNA, Navarra Institute for Health Research, 31080, Pamplona, Spain, <sup>3</sup>University of Navarra, CIMA, Systems Neuroscience Laboratory, Pamplona, Spain, <sup>4</sup>Clinical Neurophysiology Section, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain and <sup>5</sup>Central Clinical Trials Unit, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain

Web抄読会 佐藤英恵

# ロボット支援根治的前立腺摘除術を受けた患者の 脳波パラメータに対するスガマデクスの効果

## Background

- 全身麻酔中の皮質脳活動モニタリングは一般的である
- 皮質脳活動モニタリングの目的：
  - 術中覚醒の可能性を減少、個々に合わせた麻酔深度を設定
  - 術中の脳イベントを評価、神経学的合併症のリスクを軽減など
- 脳活動モニタリングの指標は、脳波以外にもいくつかの変数を含む複雑的な数学的アルゴリズムを用いて導き出されている
- BISは最も広く使用され、研究されている脳波モニターである

## Background

- 血液脳関門を通過しない薬物(筋弛緩薬や拮抗薬等)が処理脳波に与える影響が最近報告されている
- 一部の麻酔科医は臨床的にスガマデクス投与後に患者の覚醒が早くなったと感じている
- しかし、これらの薬物が皮質活動に直接作用するのか、末梢作用が皮質変化を引き起こすのか、あるいは筋電図活動の増加による二次的なものなのかは不明である

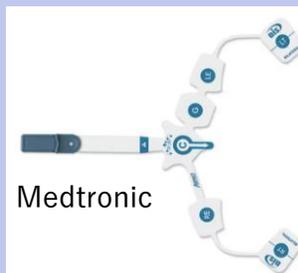


## The Aim of this study

- ロボット支援根治的前立腺摘除術(RALP)を受けた成人男性を対象
- 前向き観察研究
- 脳波、筋電図、BISに対するスガマデクス投与の影響を分析すること

## Methods

- 前向き観察研究 2018年10月~2021年11月まで
- 対象：Clínica Universidad de Navarraで参加に同意したRALPを受ける男性患者
- 除外基準：参加拒否、ロクロニウム・スガマデクス・BISを含まない麻酔を予定していること、脳卒中・てんかん・薬物乱用・筋弛緩薬やベンゾジアゼピン系薬剤・神経筋障害・中等度から重度の血管疾患などの脳波記録を変化させる可能性のある関連神経疾患の既往
- 前頭部脳波を両側BIS Vista™モニターを用いて記録
- 国際10-20電極配置法にて配置
- BIS Vista™モニターから  
生データ(DSA、SEF95、抑制比、バーストカウント、EMGによる信号品質)をダウンロード  
→本チームが開発したMatlab™ scriptsを使用  
→BIS Vista™ファイルをSpike2™ データ形式に変換し、さらなる解析を行った



患者の額に貼って測定  
6つの電極から構成

## Methods

### ◦ 麻酔のプロトコール

セボフルラン+オピオイド	SEF95を10~14Hz、 $\alpha$ および $\delta$ の活動が優位、 $\beta$ 帯の活動が低いor抑制されたDSAを得ることを目標に維持投与
ロクロニウム	初期ボース0.6~1.2mg/kg後、TOFC1と2の間になるよう0.3~0.4mg/kg/h から持続投与、尿道吻合が完了した時点で停止
スガマデクス	TOF値をもとに投与量を規定して手術終了時に投与

- セボフルランの最小肺胞濃度はスガマデクス投与2分前~投与後6分後まで維持
- HR、BP、SpO<sub>2</sub>、EtCO<sub>2</sub>、MAC、覚醒の臨床的徴候(開眼、席、四肢の動き)も記録
- BIS Vista™の記録から120秒ブロックを4つに時間間隔で分析：

ベースライン(スガマデクス投与2分前)、0~2分(スガマデクス投与から2分後まで)、  
2~4分(スガマデクス投与後2~4分間)、4~6分(スガマデクス投与後4~6分間)

∴スガマデクス2mg/kg投与後の中等度筋弛緩からの回復時間の中央値が1.3~1.7分であると予想されることに基づいて選択

# Results

○ 最終解析：25人

平均手術時間	266 分
平均ロクロニウム投与量	196 mg
スガマデクス投与前のTOF	全患者TOFC 4、TOFR <90%
スガマデクス投与量	全患者2 mg/kg

○ スガマデクス投与後のBIS、SEF95、EMGの経時的変化

P<0.05で統計的有意差あり

**Table 1** Summary of BIS Index, SEF95 and EMG parameters over time according to right and left measures. BIS, bispectral index; CI, confidence interval; SD, standard deviation; SEF95, spectral edge frequency below 95%.

Parameter (units)		Time from sugammadex administration (min)				
		-2 to 0	0-2	2-4	4-6	
<u>BIS</u>	Left, mean (SD)	46.1 (7.2)	45.9 (7.5)	46.3 (7.9)	49.8 (9.8)	
	Right, mean (SD)	46.5 (7.1)	46.3 (7.7)	47.2 (8.2)	50.1 (10.2)	
	Left and right values included	$\beta$ -coefficient (95% CI)	Reference	-0.21 (-1.62 to 1.20)	0.42 (-0.99 to 1.83)	3.63 (2.22-5.04) ↑
	P-value	-	0.766	0.561	<0.001	
<u>SEF95 (Hz)</u>	Left, mean (SD)	14.6 (2.0)	14.8 (2.1)	15.0 (2.3)	15.4 (2.4)	
	Right, mean (SD)	15.0 (1.8)	15.0 (1.9)	15.2 (2.2)	15.6 (2.4)	
	Left and right values included	$\beta$ -coefficient (95% CI)	Reference	0.09 (-0.15 to 0.32)	0.29 (0.05-0.52)	0.71 (0.47-0.94) ↑
	P-value	-	0.464	0.016	<0.001	
<u>EMG (dB)</u>	Left, mean (SD)	25.4 (2.4)	24.9 (1.3)	25.4 (1.6)	27.2 (5.0)	
	Right, mean (SD)	25.1 (1.4)	24.9 (1.0)	25.2 (1.0)	27.0 (4.5)	
	Left and right values included	$\beta$ -coefficient (95% CI)	Reference	-0.31 (-1.22 to 0.60)	0.10 (-0.81 to 1.00)	1.91 (1.00-2.81) ↑
	P-value	-	0.500	0.835	<0.001	

スガマデクス投与後、全てのパラメーターが経時的に増加

# Results

## スガマデクス投与後の脳波の周波数帯の経時的変化(CIは信頼区間)

Table 2 Changes in frequency bands over time after sugammadex administration. CI, confidence interval; model 1, unadjusted; model 2, adjusted for EMG.

Frequency band [Hz]			Time from sugammadex administration (min)			
			-2 to 0	0-2	2-4	4-6
SEF95	未調整	Model 1	Reference	0.09 (-0.15 to 0.32)	0.29 (0.05-0.52) ↑	0.71 (0.47-0.94) ↑
			P-value	-	0.016	<0.001
	EMGで調整 (コンタミネーションの可能性を排除)	Model 2	Reference	0.08 (-0.15 to 0.32)	0.29 (0.06-0.52) ↑	0.74 (0.49-0.98) ↑
			P-value	-	0.015	<0.001
Delta [1, 4]	未調整	Model 1	Reference	136 (-115 to 387)	-223 (-474 to 28)	-527 (-778 to -276) ↓
			P-value	-	0.288	<0.001
	EMGで調整 (コンタミネーションの可能性を排除)	Model 2	Reference	127 (-124 to 377)	-220 (-470 to 31)	-468 (-730 to -206) ↓
			P-value	-	0.322	<0.001
Theta [4, 8]	未調整	Model 1	Reference	65 (-113 to 242)	65 (-113 to 242)	65 (-113 to 242)
			P-value	-	0.476	0.167
	EMGで調整 (コンタミネーションの可能性を排除)	Model 2	Reference	63 (-114 to 241)	65 (-112 to 243)	-119 (-305 to 68)
			P-value	-	0.484	0.212
Alpha [8, 14]	未調整	Model 1	Reference	-43 (-296 to 209)	-56 (-308 to 196)	-47 (-299 to 205)
			P-value	-	0.736	0.665
	EMGで調整 (コンタミネーションの可能性を排除)	Model 2	Reference	-37 (-288 to 216)	-58 (-310 to 193)	-93 (-358 to 171)
			P-value	-	0.781	0.651
Beta [14, 3]	未調整	Model 1	Reference	49 (-43 to 141)	93 (1-185) ↑	208 (116-300) ↑
			P-value	-	0.297	0.046
	EMGで調整 (コンタミネーションの可能性を排除)	Model 2	Reference	50 (-42 to 142)	93 (1-185) ↑	201 (104-298) ↑
			P-value	-	0.286	0.047

- ・ 未調整データ (Model1) と EMG で調整したデータ (Model2) に差はなかった
- ・ 経時的に増加 : SEF95、 $\beta$  経時的に減少 :  $\delta$
- ・  $\theta$  と  $\alpha$  の変化なし

# Results

## SEF95とBISの時間調整した関連図

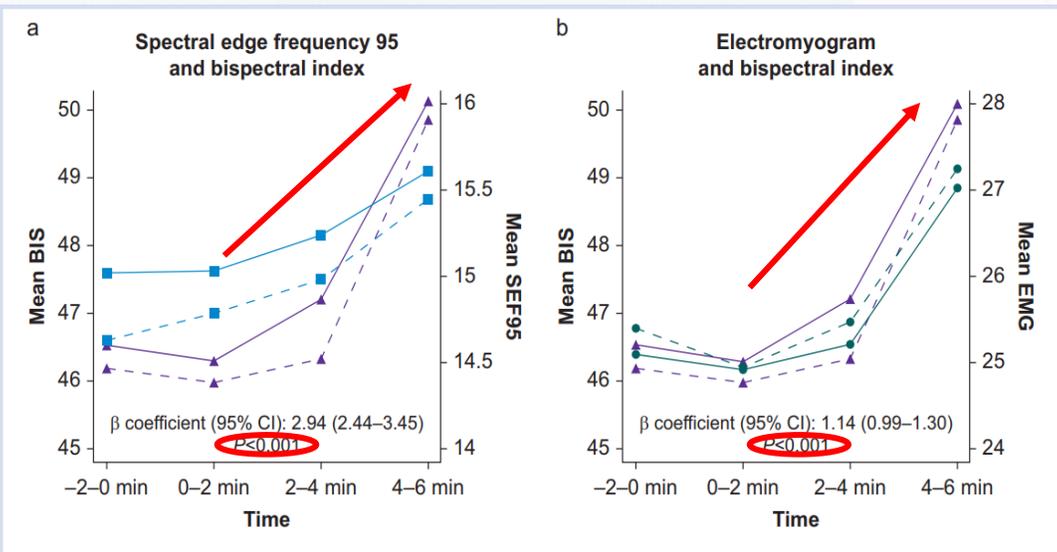


Fig 2. Time-adjusted association of spectral edge frequency 95 and electromyogram with bispectral index. Solid lines indicate right hemispheres, dashed lines left hemispheres. Red triangles indicate BIS means, blue squares SEF95 means, and black circles EMG means. BIS, bispectral index; CI, confidence interval; SEF95: spectral edge frequency 95.

- SEF95とBISは経時的に増加
- SEF95とBISの関連あり

## スガマデクス投与前～投与6分後までの変化

Table 3 Relative change of haemodynamic, oximetry, and capnography parameters from baseline to 4–6 min after sugammadex administration. CI, confidence interval; MAC, minimum alveolar concentration.

Parameters	At sugammadex administration	6 min after sugammadex administration	Mean % change (95% CI)
HR (beats min <sup>-1</sup> )	70 (12)	69 (12)	-2.0 (-3.5 to -0.5)
Mean arterial pressure (mm Hg)	68 (14)	68 (13)	-0.1 (-3.7 to 3.5)
Pulse oximetry (SpO <sub>2</sub> )	97 (1)	97 (1)	0.1 (-0.2 to 0.3)
Capnography (ETCO <sub>2</sub> )	34 (2)	34 (2)	-0.8 (-2.6 to 1.0)
Sevoflurane MAC	1 (0.07)	1 (0.07)	-

- HRは投与後低下あり
- 平均BP、SpO<sub>2</sub>、EtVO<sub>2</sub>、セボフルランMACは変化なし

## Discussion

安定した麻酔深度下において、スガマデクス2mg/kg投与による筋弛緩の拮抗は…

- わずかではあるが有意なBISの上昇と関連していた
- $\beta$  周波数  $\uparrow$ 、 $\delta$  周波数  $\downarrow$  : 浅い麻酔深度パターンと同じであった
- SEF95  $\uparrow$  : 30Hz以下の大脳皮質活動の増加と推定
- SEF95とBISの上昇は密接に関連していた

## Discussion

- なぜスガマデクス投与後に大脳皮質の脳活動の増加が観察されたのか？

### 仮説

- ①スガマデクスがロクロニウムやベクロニウムを包接する作用のほかにプロポフォールやレミフェニルのような他の薬剤を包接化する可能性
- ②筋弛緩拮抗後、EMGが増加し $\beta$ および $\gamma$ 活動を妨げることでBISが上昇する可能性
- ③筋肉の伸張受容器によって生成される信号が脳へ到達し、覚醒を誘導する可能性

本研究結果から③の説が濃厚

- EMG調整モデルで大きな変化は認められなかった：EMGの影響は小さい
- 深麻酔下で拮抗したが臨床的覚醒徴候を伴わず $\beta$ 活動 $\uparrow$   $\delta$ 活動 $\downarrow$

：浅い麻酔深度パターンを誘発させた

## ここで解説…

- 筋肉の伸張受容器 (stretching muscular receptors) … 筋肉の張りを感知する
- 筋弛緩状態では伸張受容器への刺激がない：筋肉からの脳への刺激もない
- スガマデクス投与で筋弛緩状態が解除



筋肉の伸張受容器が刺激される



末梢の筋肉活動の刺激が求心経路で脳へ入力

### 本研究結果より

スガマデクス投与によって筋伸張受容器が大量に活性化 → 皮質活動 ↑ と考えられる

## Discussion

- スガマデクス投与後本研究の麻酔深度では覚醒の臨床的徴候示さなかった

But!

- 通常スガマデクスは手術終了時のかなり麻酔深度が浅い条件で投与される
- より浅い麻酔深度下でスガマデクスを投与した場合

大脳皮質活動の増加→覚醒へとつながる転換点となる可能性？

## Limitations

- 値の信頼ができなかったため45Hz以上の信号を解析できなかった
- サンプル(年齢・性別・手術)が均質であり結果の一般化に限界がある
- 前頭葉のみのモニタリングしか行っていないため、後頭葉のような筋肉の少ない部位ではどうなっていたのか
- 全患者TOFC4で拮抗したが、深い筋弛緩状態での拮抗でより大きな影響を得られる可能性がある

## Conclusion

- 深い麻酔深度下でスガマデクス2mg/kg投与すると、  
BIS・ $\beta$ 活動・SEF95の変化が観察された：前頭部脳波の活動が増加した
- この変化は、より浅い麻酔深度パターンと一致するが、  
安定した麻酔深度を維持している間、覚醒の臨床的徴候は認められなかった