Remimazolam to prevent hemodynamic instability during catheter ablation under general anesthesia : a randomized controlled trial

全身麻酔下でのカテーテルアブレーション中に
血行動態を保つのはレミマゾラム
：無作為化比較試験

日本大学医学部附属板橋病院　麻酔科専攻医　竹中彩乃

はじめに

- 全身麻酔下で心臓カテーテルアブレーション中の血行動態を保つことは難しい🌨
- 超短時間作用型ベンゾジアゼピンであるレミマゾラムは

  🌞血圧を維持

  🌞心臓伝導系に影響を与えない
- レミマゾラムは術中の低血圧を低下させるのではない？という仮説💡
- レミマゾラムとデスフルランを比較

・introduction

・アブレーション
熱で不規則な伝導路を焼却するため痛みをともなう。

・全身麻酔ではなく、鎮静下だと痛みを伴うため呼吸が不規則になったり、患者が動いたりする。

・全身麻酔下で行うアブレーションは患者の不動化、一定の呼吸が保てるため
手技の成功率が高く、心房細動の再発率も低い。

・アブレーションでの麻酔薬の選択は血行動態が保たれるものが良い
→レミマゾラムは超短時間作用型ベンゾジアゼピン
プロポフォールや吸入麻酔薬よりも低血圧になるリスクが低いといわれている

フルマゼニルで拮抗できる
高齢者、腎・肝臓機能低下患者にも影響しない、容量を調節する必要なし

・レミマゾラムは最近の薬

全身麻酔薬として承認されたのは

日本2020年　韓国中国2021年　欧州2023年

↓

レミマゾラムは他の麻酔薬と比べて、効果がよくわからない。。

↓

仮説

レミマゾラムを用いた全静脈麻酔は、デスフルランに比べて術中の低血圧リスクを低下させるのではないか。

・Methods

・RCT研究（ランダム化比較試験）

・2022/8/2-2023/5/19

・@Seoul National University Bundang Hospital

・患者20歳以上

除外
20歳未満
同意が得られない
ベンゾジアゼピンの副作用の既往
心臓疾患以外でのショック状態
緑内障
急性アルコール中毒

・導入開始から意識消失までの時間、麻酔からの回復時間
・術後の悪心嘔吐　酸素飽和度　低血圧についても評価

麻酔科医は盲検化されておらず
バイタルサインは自動的に電子カルテシステムに記録された

・麻酔計画

・intervention group
レミマゾラム 6mg/kg/hrで導入、1mg/kg/hrで維持

・control group
プロポフォール 1-2mg/kgで導入、デスフルラン 6-10%維持

・レミフェンタニル効果部位濃度 3ng/ml、ロクロニウム 0.6mg/kg、BIS 40－60、
・スガマデックスはTOFに応じて投与した。
・フルマゼニルは、医師が必要だと判断した患者に 0.1-0.2mgを60秒間隔で
最大 1 mg まで投与した。　（除外：完全覚醒患者）

・モニタリング
観血的動脈圧、マンシェット圧、MAP、ECG、SpO2、EtCO2、BIS

・術後は集中治療室で４時間のバイタル管理　のち医師の判断で一般病棟に移動、翌日退院した

・the primary outcome
術中の低血圧の発生率（MAP 60 mmHg 以下）
術中低血圧はしばしば起こりうるが、腎・神経系・心臓血管系の合併症と関連している。
MAP＜ 80mmHg が10分以上続くと臓器機能障害、MAP＜ 55mmHgが1分続くと周術期合併症がでてくる。
以上から低血圧イベントを主要アウトカムとした。

・the secondary outcome
昇圧薬の使用、持続投与時間、最大注入速度、導入から意識消失までの時間、術直後合併症
5 分以上の低血圧に対して 50-100μgフェニレフリン、5 -10 mgエフェドリン投与
15 分以上の低血圧に対して昇圧薬持続投与

・術後鼻カニューラ、face mask バッグバルブマスクによる手動陽圧換気、人工呼吸器を 20 分以上要した場合、酸素飽和度低下と定義づけた

・導入時の注入時痛
患者が痛いと言う、痛いといわないが動作を伴う（前腕を動かすなど）

・術後痛：術後 24 時間以内に感じるあらゆる強度の疼痛を術後痛と定義した

・術後悪心嘔吐：術後 24 時間以内に感じるあらゆる強度のものと定義した

・result ①

・患者 96人中、
レミマゾラム群 47人　デスフルラン群 49人

・導入開始から意識消失までの
レミマゾラム投与量（中央値）は 0.1mg/kg
デスフルラン群でのプロポフォール投与量（中央値）1.4mg/kg

・導入開始から手術終了までのレミフェンタニル投与量（中央値）は
レミマゾラム群では500μg、デスフルラン群では250μgだった。

・レミマゾラム群、デスフルラン群での手術時間の中央値はそれぞれ100分、95分
麻酔時間の中央値はそれぞれ130分、122分だった。

・*induction and recovery*
・デスフルラン群では全員が導入から意識消失まで2分以内、レミマゾラム群では2分以内に意識消失したのが83%だった。

・レミマゾラム群では全員にフルマゼニルを使用し中央値は0.3mgだった。
4名が0.7-1mg要した。

・result ②

・incidence of hypotension and vasopressor use

・レミマゾラム群ではデスフルラン群に比べて MAP60 mmHg 未満となることが明らかに少なかった。

麻酔中に低血圧を示したのは

レミマゾラム 14/47 人、デスフルラン 29/49 人

・昇圧薬の使用もレミマゾラム群で明らかに少なかった。

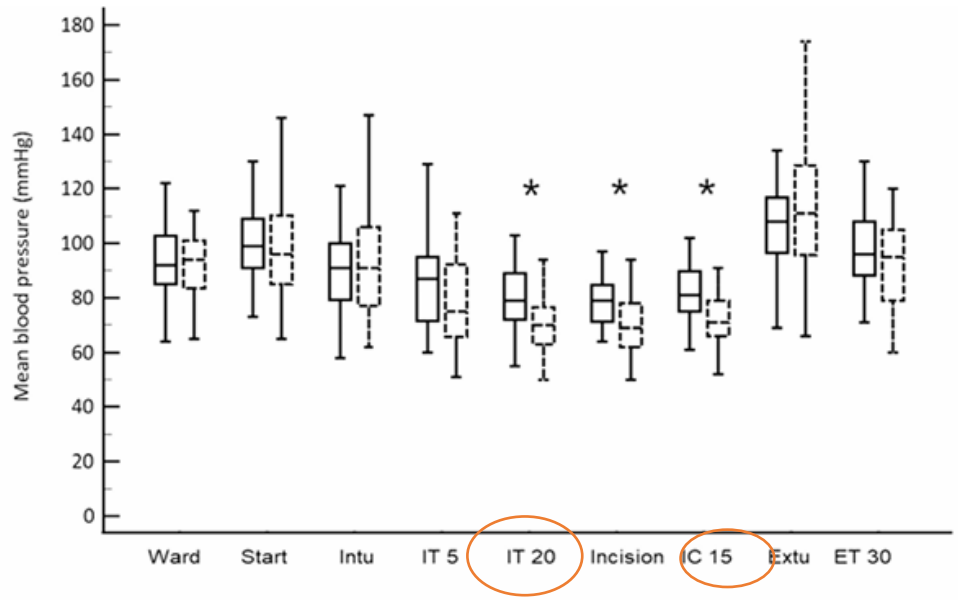
Table 2 Comparison of intra- and postoperative hypotensive events and vasopressor use between the remimazolam and the desflurane groups

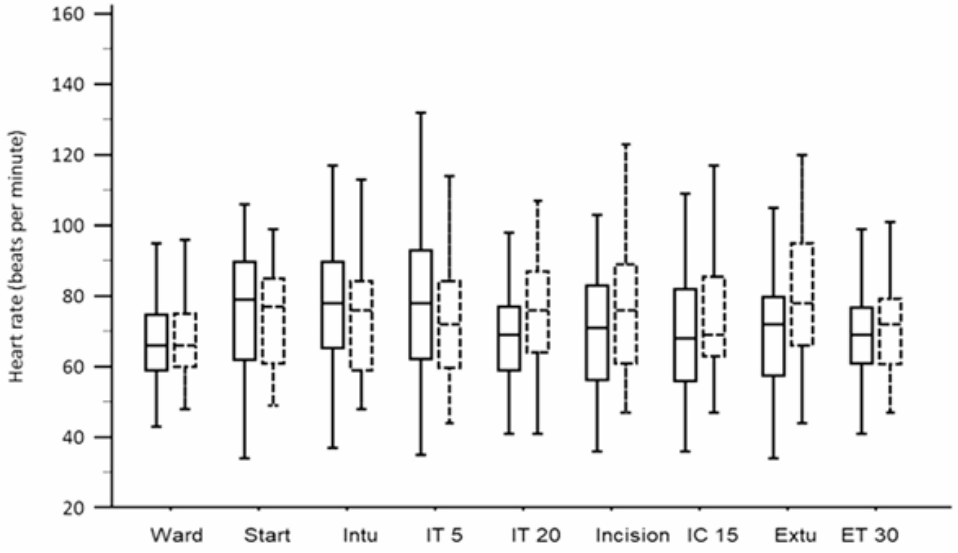
Variables	Remimazolam $N = 47$	Desflurane $N = 49$	RR/MD (95% CI)	P value
Hypotension, n/total N (%)	14/47 (30%)	29/49 (59%)	0.50 (0.31 to 0.83)	0.004[a]
Before incision	4/47 (9%)	11/49 (22%)	0.38 (0.13 to 1.1)	0.09[a]
After incision	13/47 (28%)	28/49 (57%)	0.48 (0.29 to 0.82)	0.004[a]
Incidence of bolus or continuous infusion of intravenous vasopressors, n/total N (%)	23/47 (49%)	43/49 (88%)	0.56 (0.41 to 0.76)	< 0.001[a]
Incidence of continuous infusion of intravenous vasopressors, n/total N (%)	9/47 (19%)	44/49 (90%)	0.21 (0.12 to 0.39)	< 0.001[a]
Duration of continuous infusion of vasopressors (min), median [IQR]	0 [0–0]	90 [70–115]	−0.41 (−0.52 to − 0.30)	< 0.001[b]
Maximal rate of continuous infusion of vasopressors ($\mu g \cdot min^{-1}$), median [IQR]	0 [0–0]	0.5 [0.3–0.6]	−72 (−92 to − 51)	< 0.001[b]

CI = confidence interval; IQR = interquartile range; MD = mean difference; RR = relative risk

[a]Fisher's exact test

[b]Mann–Whitney U test





・デスフルラン群は挿管後20分に低血圧になる頻度が高く、脈拍に関して2群間に明らかな違いはなかった。

・result ③

・postanesthsia complications

術後の疼痛、嘔気、酸素飽和度低下、低血圧に関しては2群間で明らかな差はなかった。

Table 4 Comparison of perioperative complications between the remimazolam and the desflurane groups

	Remimazolam group $N = 47$	Desflurane group $N = 49$	RR (95% CI)	P value
Injection pain during administration of induction dose, *n*/total *N* (%)	0/47 (0%)	4/49 (8%)	0.12 (0.01 to 2.1)	0.14[a]
Postoperative pain, *n*/total *N* (%)	9/47 (19%)	16/49 (33%)	0.59 (0.29 to 1.2)	0.2[a]
Postoperative pain requiring rescue medication	9/47 (19%)	14/49 (29%)	0.67 (0.32 to 1.4)	0.4[a]
Location of pain, *n*/total *N* (%)				
Chest	2/47 (4%)	8/49 (16%)	0.26 (0.06 to 1.2)	0.11[a]
Operation site	2/47 (4%)	1/49 (2%)	2.1 (0.20 to 22)	0.97[a]
Postoperative desaturation event, *n*/total *N* (%)	2/47 (4%)	1/49 (2%)	2.1 (0.20 to 22)	0.97[a]
Postoperative nausea and vomiting, *n*/total *N* (%)	1/47 (2%)	5/49 (10%)	0.21 (0.03 to 1.7)	0.2[a]
Postoperative nausea and vomiting requiring rescue medication, *n*/total *N* (%)	1/47 (2%)	3/49 (6%)	0.35 (0.37 to 3.2)	0.62[a]
Delayed emergence, *n*/total *N* (%)	2/47 (4%)	0/49 (0%)	5.2 (0.26 to 110)	0.46[a]
Postoperative hypotension event, *n*/total *N* (%)	1/47 (2%)	2/49 (4%)	0.52 (0.05 to 5.6)	1.0[a]

・Discussion

・レミマゾラムはデスフルランに比べて有用だった。

・レミマゾラムによる維持は、デスフルランに比べて低血圧の発生率が有意に低く、昇圧剤投与量も少ない。

・しかし他の研究ではレミマゾラム導入は弁置換時には血行動態を悪化させた
・弁置換の導入時、レミマゾラム0.2mg/kgと低用量で行った場合は、プロポフォールよりも血行動態が安定していたが、レミマゾラム0.3mg/kgで行った場合はバイタルに変動があった

・他の報告では弁置換の導入時、レミマゾラム0.3mg/kgとプロポフォール1.5mg/kgで比較しており、レミマゾラムの方が血行動態に変化が少なかった、とされていた。

・Discussion

・アブレーション中に安定した血圧を保つことは難しい

・理由
①既往に心血管系疾患を有している
②アブレーション自体が心臓に傷をつける
③麻酔薬が低血圧を引き起こしたり、麻酔薬によって不整脈が起こったりする

・レミマゾラムは低血圧を引き起こしにくく、心臓伝導系に影響を起こさないため
アブレーションに適した麻酔薬といえるだろう。

・レミマゾラムが手術中にQT延長や上室性不整脈に関連したという証拠はない。

・Discussion❷

・プロポフォール導入の方がレミマゾラム導入よりも明らかに早かった
高齢患者の心筋障害や、その他の併存疾患に起因している可能性がある。

・アブレーションの終了が予測できず、レミマゾラムの投与量を減らしていくことが困難だったため
今回の研究では全例にフルマゼニルを投与している。

・フルマゼニルなしだと、プロポフォール導入した症例に比べて、抜管までに15分以上時間がかかった。

・本研究においての制限
①単一施設であった：他の施設でも見解を検証すべき
②麻酔科医が周術期に盲検化されていなかった
主観的な判断を避けるために電子カルテシステムで自動的に記録できるようにした
③本研究では再発率などの長期的な転機は評価していない
④術中の低血圧がアブレーションの手技自体によるものなのか、使用薬剤によるものなのかがわからない

・本研究の参加者は無作為に2グループに分けられ、不整脈の種類や手技は同じ

・結論

・レミマゾラムはアブレーションにふさわしい

昇圧薬の必要投与量の減少
低血圧になりにくく、周術期合併症のリスクはへる

・今後
アブレーション後の長期転機に及ぼす影響を比較するために他施設共同RCTをおこなうべき