



血管内治療の麻酔におけるレミマゾラムの活用

北 浦 淳 寛 坂 本 悠 篤 岡 本 健

松島 麻由佳 中 嶋 康 文

近畿大学医学部 麻酔科学教室

Use of Remimazolam in Anesthesia for Endovascular Therapy

Atsuhiko Kitaura, Hiroatsu Sakamoto, Ken Okamoto,
Mayuka Matsushima, Yasufumi Nakajima

Department of Anesthesiology, Kindai University Faculty of Medicine, Osaka, Japan

抄 録

心臓血管領域の治療は、近年の血管内治療の進歩により外科的手術から血管内治療へのシフトが進みつつある。血管内治療は、外科的治療に比較し、低侵襲、手術時間が短い、必ずしも全身麻酔や体外循環装置の必要がないといった患者メリットがある。その一方で、これまで外科的手術の対象にならなかった高齢者やハイリスク患者も手術対象が広がり、麻酔科医にとっては麻酔困難な症例が増えている。加えて、ハイブリッド手術室や血管透視室における時間的・場所的制約や、利用可能なデバイスの制約、緊急 conversion 時の対応の煩雑さなど麻酔科医にとっては高ストレスである。一方で、レミマゾラムは、2018年に世界に先駆けて日本で発売開始された超短時間作動性ベンゾジアゼピン系全身麻酔薬である。レミマゾラムには、循環動態への影響の少ない、半減期が拮抗薬（フルマゼニル）と同程度まで短く臨床上十分な確実性をもって拮抗が可能、自発呼吸が維持されやすい、そして注入時血管痛がないといった特長がある。これらの特長から、レミマゾラムは心疾患を有する患者への親和性が高いと考えられる。そこで、レミマゾラムの血管内治療における活用について、文献をもとに検討したい。

Key words: レミマゾラム, 血管内治療, 構造的な心疾患, 鎮静, 麻酔, Monitored anesthesia care

緒 言

心臓血管領域の治療は、近年の血管内治療の進歩により外科的（開胸）手術から血管内治療へのシフトが進みつつある。血管内治療は、外科的（開胸）手術に比較し、低侵襲、手術時間が短い、必ずしも全身麻酔や体外循環装置の必要がないといった患者メリットがある。その一方で、これまで外科的手術の対象にならなかった高齢者やハイリスク患者も手術対象が広がり¹、麻酔科医にとっては麻酔困難な症例が増えている。実際に血管内治療の患者は外科的手術に比較して高齢で複雑な医学的背景を持つ、ASA-PS 3～5に分類される患者が多い¹、多くが

外科的治療の対象外となるとの報告がある²。加えて、ハイブリッド手術室や血管透視室における時間的（手術室占拠時間短縮や回転数の要求）・場所的（透視装置等による麻酔スペースの制限）制約や、利用可能なデバイスの制約、緊急 conversion 時の対応の煩雑さなど麻酔科医にとっては高ストレスな麻酔になりつつある（表1）。また、昨今の麻酔科医不足により、非麻酔科医による麻酔管理が行われることもある。

レミマゾラムは、2018年に世界に先駆けて日本で発売開始された超短時間作動性ベンゾジアゼピン系全身麻酔薬である³。レミマゾラムには、ベンゾジアゼピン系の特長である循環動態への影響の少なさ⁴、

表 1 血管内手術 vs 外科的（開胸）手術

血管内手術		外科的（開胸）手術
低	侵襲	高
短い	所要時間	長い
手術室 or 手術室外	施行場所	手術室
なし	補助循環	あり
全身麻酔 or 鎮静	麻酔法	全身麻酔
術場抜管 or 挿管しない	抜管	未抜管帰室が多い
制約あり	麻酔科医のスペース	充実
最低限	麻酔関連機器	充実
麻酔に不慣れなことも	医療チーム	麻酔に理解がある

半減期が拮抗薬（フルマゼニル）と同程度まで短く臨床で十分な確実性をもって拮抗が可能⁵、自発呼吸が維持されやすい⁶、そして注入時血管痛がない⁴といった特長がある（表 2）。これらの特長から、レミマゾラムは心疾患を有する患者への親和性が高いように考えられる。そこで、血管内治療におけるレミマゾラムの可能性について、これまでの文献を引きつつ検討していきたい。

表 2 レミマゾラムの特長

・作用時間が短い
・拮抗薬（フルマゼニル）がある
・呼吸・循環抑制が少ない
・注入時の痛みがない
・水溶性である

血管内手術の麻酔に適した麻酔薬とは

血管内治療の麻酔薬として理想的な条件は、一般的な麻酔薬と大きくは変わらない。ただし、血管内治療は高齢でハイリスクな患者群も対象とすること¹、1日に数件の手術を行うことが要求されることから、循環動態への影響が小さく、素早く麻酔の導入・覚醒が可能であることが望ましい。加えて、ハイブリッド手術室や手術室外での麻酔に適しており、術式による麻酔法の制約や操作（呼吸停止など）、モニタリング（運動誘発電位など）の妨げにならないほうが望ましい。

レミマゾラムの循環動態への影響は小さい

レミマゾラムは、国内後期第Ⅱ相 / 第Ⅲ相試験において、12 mg/kg/h で導入した場合も、プロポフォールに比較して循環動態への影響が少ないこと

が示されている⁴。また、ASA-PS 3 にあたる患者においても同様の結果が示されている⁷。一方で、ASA-PS 4 に当てはまるような重症弁膜症や心不全合併の患者におけるエビデンスは未だ不足している。既報告の文献からは、おおむね導入時の血圧低下は軽度であるとの報告が多い^{6, 8-13}。多くの報告で、導入流量を減量して用いられており、本邦からの報告は 6 mg/kg/h が多い⁸⁻¹⁰ が、より低用量を用いた報告¹¹ もある。国内後期第Ⅱ相第Ⅲ相試験でも 12 mg/kg/h よりも 6 mg/kg/h で投与したほうが低血圧イベントは少なかった⁴。また、低流量で導入したほうが、就眠時の効果部位濃度が低いという報告もある¹⁴。自験例では、症候性重症大動脈弁狭窄症患者の経カテーテル的大動脈弁留置術（transcatheter aortic valve implantation: TAVI）に対して、レミマゾラムを 12 mg/kg/h で用いて導入を行っているが、血圧の低下は中央値で 12 mmHg 程度と比較的小さかった¹⁵。一方で、重症心不全と低左室機能から心不全となっている症例に同様に導入した経験では、一時的な高度低血圧を経験している¹⁶。よって、添付文書どおりの投与方法でも、ほとんどの患者において、レミマゾラムによる血圧低下は臨床で十分許容されうるが、症例によって低血圧のリスクを否定しきれないと考えている。低流量で導入したほうが循環動態への影響は少なくなる傾向にあったが、導入所要時間が延長する傾向にあったので、どこまで許容できるかの問題かと考えられる。

導入方法に関しては、近年本邦ではボラス投与が主流となりつつあるようである¹⁶。添付文書の「覚醒兆候が認められた場合は、最大 0.2 mg/kg を静脈内投与してもよい」を根拠としているものと考えられる。実際、国内第 1 相試験では、健康成人が 0.2 mg/kg、高齢者が 0.1 mg/kg で入眠するという結果が得られている¹⁶。就眠という薬効に基づくタイトレーションを行う持続投与は、どうしても過剰投

与傾向になりやすい¹⁶。就眠の確認方法や薬剤の投与方法によるタイトレーションのずれの影響が報告されており、国内後期第Ⅱ相・第Ⅲ相試験における結果は、就眠観察の専任評価者を置いての結果にもかかわらず、やや国内第Ⅰ相試験より投与量が多かったとのことである^{4, 16}。よって、実臨床ではよりタイトレーションが緩くなってしまうことに留意が必要だと考えられる。また、心拍出が低下している心不全患者ではさらに薬効発現が遅延する可能性も考慮すべきであろう。よって、単に簡便であるだけではなく、導入用量削減の観点からもボラス投与には利点がある可能性があると考えられる。

迅速な麻酔導入と覚醒が可能

レミマゾラムは超短時間作動性ベンゾジアゼピン系全身麻酔薬であり、他のベンゾジアゼピン系薬剤と比較して迅速な効果発現・消失が期待できる⁵。レミマゾラム単独での効果発現時間や覚醒所要時間は、プロポフォールと比較してほぼ同等かやや長い程度である⁴。加えて、臨床上確実性のある拮抗薬であるフルマゼニルとの併用で、迅速かつ確実な覚醒が可能となる（ただし、不適切な拮抗による再鎮静には注意が必要である）^{6, 15, 16}。我々の報告においてもフルマゼニル投与後の覚醒所要時間は中央値で1分程度^{6, 16}であった。この覚醒の速さは、回転率を要求される血管内治療には有利であると考えられる。また、レミマゾラムは術後回復の質の指標であるQoR-40を改善させるという報告¹⁷もあり、術後

回復も期待される。

ハイブリッド手術室や手術室外麻酔の空間的制約

ハイブリッド手術室や血管造影室での麻酔は、血管造影装置による制限や干渉を少なからず受けることになる。患者頭側に十分な空間を確保できない場合や、患者へのアクセスが制限されることに留意が必要である¹⁸。特に、全身麻酔の施行を想定した設計となっていない血管造影室等における麻酔にこの傾向がある。図1は当院の血管透視室での全身麻酔の施行例であるが、ご覧のように血管透視装置が頭側にあり退避できない（図1A）ため、血管透視装置を跨いでの導入や抜管を強いられている。また、手術中は透視装置の張り出しにより、患者や麻酔器に触れることも難しい（図1B）。蛇管の長さや麻酔器の配置の制約と比較し、静脈ラインは比較的制約が少ないので、輸液ラインの配置を透視装置との関係で自在に変更可能で、その場の状況に柔軟に対応可能である（図1C）と考えられる。

また、手術室外麻酔（non-operation room anesthesia: NORA）では、人的・物的リソースからの隔絶（手術室から遠く離れている）している。手術室とは異なり、単独もしくは最小限の麻酔科医が派遣されて麻酔を施行することが多く、離れた手術室から追加の麻酔科医の応援を得ることが難しい。加えて、麻酔介助をするスタッフは麻酔に不慣れなことが多く、適切な援助を受けづらい^{18, 19}。NORAにおける麻酔トラブルのほとんどは呼吸器関連事象

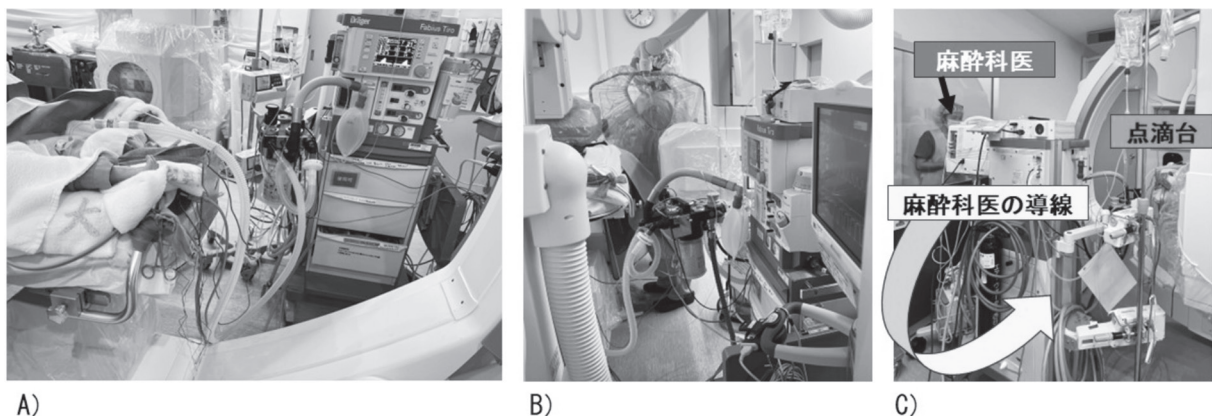


図1. 心臓カテーテル検査施行中の血管造影室の風景（著者所属施設）

小児の先天性心疾患患者に対する心臓カテーテル検査を全身麻酔下に施行している様子。全身麻酔施行を考慮した設計となっていない場所における麻酔施行は多くの場所的制約を受ける。

A) 麻酔導入直後の様子。血管透視装置が患者の頭側にあり、麻酔科医の動きを制限する。

B) 検査中の様子。血管造影装置が迫り、患者や麻酔器へアプローチするスペースが著しく制限されている。

C) 検査中の様子。麻酔科医が存在できるスペースは放射線防護ガラスの裏の40 cm幅程度のスペースしかない。麻酔科医の導線は麻酔器の裏側を通ることとなる。輸液ラインを延長することで、シリンジポンプをつけた点滴台は麻酔器の裏に移動させ、麻酔科医が操作可能な配置としている。

で、特に不適切な酸素化や換気に関連していた²⁰。レミマゾラムは導入後も自発呼吸が温存されやすく、フルマゼニルを使用することで迅速に覚醒可能なため^{6, 15, 16, 21}、気道トラブルへの対処がしやすいと考えられる²¹。また、NORAでは麻酔器、気化器そしてTarget control infusion (TCI) 対応シリンジポンプといった麻酔関連機器の故障への迅速な対応も難しい。手術室外でそれらの代替品を迅速に入手することは極めて困難である。投与に気化器や麻酔器が必須な吸入麻酔薬や、Target control infusion を主に用いるプロポフォールと比較して、汎用的な輸液・シリンジポンプで投与可能なレミマゾラムは有利であると考えられる。

術式による麻酔法の制約

血管内治療では、頻回な呼吸停止、不整脈の誘発、運動誘発電位のモニタリング等が併用されることがあり、それらを妨げない麻酔薬が好ましい。

吸入麻酔薬は、TAVI やステントグラフト内挿術などの一部血管内治療では術中頻回の呼吸停止を要求されることがあり、吸入麻酔濃度が不安定となりうる。また、吸入麻酔薬は副伝導路を含む刺激伝導系を抑制するので、Wolff-Parkinson-White 症候群などのアブレーションにおける使用にはあまり向かないかもしれない²²。プロポフォールはアブレーション治療に最も一般的に用いられている麻酔薬である。プロポフォールは刺激伝導系への直接的作用がほとんどないことが知られており²³、ほとんどの症例で頻脈性不整脈の誘発を阻害しない²⁴。しかし、循環抑制効果が強いいため、高度低血圧や高度徐脈を来す危険性がある。レミマゾラムはベンゾジアゼピン系麻酔薬であり、刺激伝導系への影響はほとんどなく、アブレーション治療に影響を与えないと考えられる²⁵ ので、循環動態への影響の少なさから、今後活用が期待される。また、運動誘発電位も問題なく計測できたという報告が複数ある²⁶⁻²⁹ ことから、運動誘発電位をモニタリングする症例でも使用可能と考えられる。

小児での活用

小児への投与に関しては、現在のところその有効性と安全性は確立しておらず、エビデンスの蓄積が望まれる。MRI 撮像中の鎮静³⁰、一般手術³¹ 及び開心術³² における全身麻酔の報告がすでに行われている。心拍数が比較的維持しやすく³¹、注入痛がない⁴ こと、自発呼吸の温存が良好であることは、小児麻酔に適している可能性がある。一方で、レミマゾラムは水溶性がそれほど良くないので溶媒の容量を必

要とし、小児においては輸液負荷の懸念があること、小児にとってクリアな覚醒が好ましいかについては議論があるかもしれない。

鎮静の可能性

血管内治療は低侵襲であるため、全身麻酔のみではなく鎮静も麻酔管理上の選択肢となりうる。実際に、NORA においては麻酔科管理かどうかにかかわらず、鎮静が多く行われている^{18, 19}。レミマゾラムは全身麻酔投与量においても比較的自発呼吸が温存されやすく、緊急時の急速拮抗も可能であることから、鎮静と相性がよいと考えられる³⁻⁶。レミマゾラムは本邦では現状全身麻酔薬としての適応しかないが、海外では鎮静薬としての使用経験が蓄積されている。実際に消化管内視鏡や気管支鏡などの内科的処置³³⁻³⁵ における規模の大きな比較研究が報告されている。消化管内視鏡の鎮静に関するメタ解析では、レミマゾラムはプロポフォールやミダゾラムの中間程度の鎮静効果があり、呼吸や循環の抑制はミダゾラムやプロポフォールよりも少なかった³³。高齢者における上部消化管内視鏡検査の鎮静におけるプロポフォールとの多施設無作為比較試験では、鎮静の成功率や所要時間に有意差はなかったが、低血圧、徐脈、呼吸抑制、注入時痛が少なかった³⁴。近年では、TAVI などの血管内治療の鎮静における使用が報告^{6, 15} されており、安定した血行動態と迅速な覚醒の提供が可能で、呼吸抑制も少ないと報告されていることから、今後の適応拡大が期待される。

結 語

レミマゾラムは血管内治療において今後の活用が期待される麻酔薬であり、さらなるエビデンスの蓄積と適応の拡大が期待される。

利益関係の有無

本論文に関して、開示すべき利益相反関連事項はない。

謝 辞

この総説をまとめるにあたり、レミマゾラムの豊富な臨床使用機会をいただいた近畿大学医学部循環器内科教室と近畿大学病院ハートチーム、総説の論拠となる複数の文献や見地の蓄積に協力いただいた近畿大学医学部麻酔科学教室のSHD麻酔チームのメンバーに感謝する。本論文の要旨は2024年9月、日本心臓血管麻酔学会第29回学術集会で発表した。

引用文献

1. Nagrebetsky A, et al. (2017) Growth of nonoperating room anesthesia care in the United States: a

- contemporary trends analysis. *Anesth Analg* 124: 1261-7. doi: 10.1213/ANE.0000000000001734
2. Chang B, et al. (2018) Interventional procedures outside of the operating room: results from the National Anesthesia Clinical Outcomes Registry. *J Patient Saf* 14: 9-16. doi: 10.1097/PTS.0000000000000156
 3. Masui K (2020) Remimazolam besilate, a benzodiazepine, has been approved for general anesthesia!! *J Anesth* 34(4): 479-482. doi: 10.1007/s00540-020-02755-1
 4. Doi M, et al. (2020) Efficacy and safety of remimazolam versus propofol for general anesthesia: A multicenter, single-blind, randomized, parallel-group, phase IIb/III trial. *J. Anesth* 34: 543-553. doi: 10.1007/s00540-020-02788-6
 5. Kilpatrick GJ, et al. (2007) CNS 7056. *Anesthesiology* 107: 60-66. doi: 10.1097/01.anes.0000267503.85085.c0
 6. Kitaura A, et al. (2023) A retrospective comparative study of anesthesia with remimazolam and remifentanyl versus dexmedetomidine and remifentanyl for transcatheter aortic valve replacement. *Sci Rep* 13: 17074. doi: 10.1038/s41598-023-43895-0
 7. Doi M, et al. (2020) Safety and efficacy of remimazolam in induction and maintenance of general anesthesia in high-risk surgical patients (ASA Class III): Results of a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group comparative trial. *J. Anesth* 34(4): 491-501. doi: 10.1007/s00540-020-02776-w
 8. Satoh T, et al. (2021) Remimazolam Anesthesia for MitraClip Implantation in a Patient with Advanced Heart Failure. *Case Reports in Anesthesiology* 2021: 5536442. doi: 10.1155/2021/5536442
 9. Ito H, et al. (2022) Anesthetic Management Using Remimazolam for Transcatheter Edge-to-Edge Repair of the Mitral Valve in Patients With Reduced Ejection Fraction: A Case Report of Two Cases. *Cureus* 14(10): e30706. doi: 10.7759/cureus.30706
 10. Furuta M, (2021) Anaesthetic management using remimazolam in a patient with severe aortic stenosis: a case report. *BMC Anesthesiology* 21: 202. doi: 10.1186/s12871-021-01422-6
 11. Kim YY, et al. (2022) Assessing the Safety of Total Intravenous Anesthesia with Remimazolam in General Anesthesia for Transcatheter Aortic Valve Implantation of Severe Aortic Valve Stenosis: A Case Series. *Medicina* 58: 1680. doi: 10.3390/medicina58111680
 12. Kitaura A, et al. (2023) Remimazolam-Based Anesthesia in Patients with Heart Failure Due to Mitral Regurgitation and Low Left Ventricular Function: A Case Series. *Medicina* 59: 2136. doi: 10.3390/medicina59122136
 13. Kitaura A, et al. (2022) Remimazolam anesthesia for transcatheter mitral valve repair in a patient with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) syndrome: a case report. *JA Clinical Reports* 8: 38. doi: 10.1186/s40981-022-00528-1
 14. Kim KM, et al. (2022) Effect-site concentration of remimazolam at loss and recovery of responsiveness during general anesthesia: a simulation study. *Anesthesia & Pain Medicine* 17: 262-270. doi: 10.17085/apm.21121
 15. 北浦淳寛, 坂本悠篤, 岡本健ら (2022) レミマゾラムとレミフェンタニルを用いて非挿管全身麻酔で管理した経カテーテル的大動脈弁留置術41例の検討. *日本心臓血管麻酔学会誌* 26(1): 71-5
 16. 土井松幸 (2021) レミマゾラムの活かし方. *日臨麻会誌* 41(4): 359-64
 17. Song SW, et al (2022) Quality of recovery in patients administered remimazolam versus those administered an inhalant agent for the maintenance of general anesthesia: A randomized control trial. *BMC Anesthesiol* 22: 226. doi: 10.1186/s12871-022-01770-x
 18. Metzner J (2009) The risk and safety of anesthesia at remote locations: the US closed claims analysis. *Curr Opin Anaesthesiol* 22: 502-508. doi: 10.1097/ACO.0b013e32832dba50
 19. Metzner J, Domino KB (2010) Risks of anesthesia or sedation outside the operating room: the role of the anesthesia care provider. *Curr Opin Anaesthesiol* 23: 523-31
 20. Woodward ZG, Urman RD, Domino KB (2017) Safety of non-operating room anesthesia: a closed claims update. *Anesthesiol Clin* 35: 569-581
 21. Sekimoto S, Kiyama S, Uezono S (2023) Successful reversal of remimazolam anesthesia in a "cannot intubate, can ventilate" situation: a case report. *JA Clin Rep* 9: 46. doi: 10.1186/s40981-023-00638-4
 22. Sharpe MD, et al (1994) The electrophysiologic effects of volatile anesthetics and sufentanil on the normal atrioventricular conduction system and accessory pathways in Wolff-Parkinson-White syndrome. *Anesthesiology* 80(1): 63-70. doi: 10.1097/00000542-199401000-00013
 23. Sharpe MD, et al. (1995) Propofol has modirect effect on sinoatrial node function or normal atrioventricular and accessory pathway conduction in Wolff-Parkinson-White syndrome during alfentanil/midazolam anesthesia. *Anesthesiology* 82: 888-95. doi: 10.1097/00000542-199504000-00011
 24. Lai LP, et al. (1999) Usefulness of intravenous propofol anesthesia for radiofrequency catheter ablation in patients with tachyarrhythmias: infeasibility for pediatric patients with ectopic atrial tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 22(9): 1358-64. doi: 10.1111/j.1540-8159.1999.tb00629.x
 25. Sharpe MD, et al. (1992) Alfentanil-midazolam anaesthesia has no electrophysiological effects upon the normal conduction system or accessory pathways in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Can J Anaesth* 39(8): 816-21. doi: 10.1007/BF03008294
 26. Arashio A, et al. (2021) Spinal fusion with motor evoked potential monitoring using remimazolam in Alström syndrome. *Medicine* 100: 47. doi: 10.1097/MD.00000000000027990
 27. Yamada S, et al. (2023) The intraoperative motor-evoked potential when propofol was changed to remimazolam during general anesthesia: a case series. *J Anesth* 37: 154-9. doi: 10.1007/s00540-022-03112-0
 28. Aoki Y, et al. (2023) Motor-evoked potentials monitoring with remimazolam during thoracic descending aortic aneurysm surgery: a case report. *J Anesth* 37: 315-8. doi: 10.1007/s00540-023-03168-6
 29. Kamata K, et al. (2022) Successful recording of direct cortical motor-evoked potential from a pediatric patient under remimazolam anesthesia: a case report. *JA Clinical Reports* 8: 66. doi: 10.1186/s40981-022-00555-y
 30. Shoji N, et al. (2022) Pediatric sedation using dexmedetomidine and remimazolam for magnetic

- resonance imaging. *J Anesth* 36: 1-4. doi: 10.1007/s00540-021-02957-1
31. Kimoto Y, et al. (2023) Remimazolam as an Adjunct to General Anesthesia in Children: Adverse Events and Outcomes in a Large Cohort of 418 Cases. *J. Clin. Med* 12: 3930. doi: 10.3390/jcm12123930
32. 山北俊介, 飯田大輔, 武智大和ら (2022) 小児心臓手術にレミゾラムを用いた全静脈麻酔を行った一例. *日本心臓血管麻酔学会誌* 26(1): 77-80
33. Zhu X, et al. (2021) Efficacy and Safety of Remimazolam in Endoscopic Sedation—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Med* 8: 495-8. doi: 10.3389/fmed.2021.655042
34. Lu K, et al. (2022) Remimazolam versus propofol for deep sedation/anaesthesia in upper gastrointestinal endoscopy in elderly patients: A multicenter, randomized controlled trial. *J Clin Pharm Ther* 47: 2230-6. doi: 10.1111/jcpt.13797
35. Pan Y, et al. (2023) Comparison of Remimazolam-Flumazenil versus Propofol for Rigid Bronchoscopy: A Prospective Randomized Controlled Trial. *J. Clin. Med* 12: 257. doi: 10.3390/jcm12010257