

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 出口 浩之
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 1003 号
学位授与の日付 令和3年3月23日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
博士論文名 Low-dose droperidol suppresses transcranial electrical motor-evoked potential amplitude: a retrospective study.
(ドロペリドールは経頭蓋電気刺激運動誘発電位振幅を抑制する: 後ろ向き研究)

論文審査委員 主査 教授 川島 寛之
副査 教授 藤井 幸彦
副査 講師 渡邊 慶

博士論文の要旨

【目的】低用量ドロペリドール(15-20 $\mu\text{g}/\text{kg}$)は制吐薬として使用されており、術後悪心嘔吐の発生率を有意に減少させる。経頭蓋電気刺激運動誘発電位(Trans-cranial electrical Motor Evoked Potential = TCE-MEP)測定は、脊椎手術中の脊髄障害を検出するための有用な術中モニタリング法であるが、麻酔薬によって影響を受ける。鎮静薬の一つであるドロペリドールは高用量(70 $\mu\text{g}/\text{kg}$)では経頭蓋磁気刺激 MEP 振幅を減少させることが報告されているが、低用量ドロペリドールの TCE-MEP 振幅への影響については体系的な報告はない。申請者は、低用量ドロペリドールの TCE-MEP 振幅抑制効果を明らかにし、術中神経学的モニタリングの質を向上させることを目的として、後方視的研究を行った。

【方法】新潟大学医歯学総合病院において、2016年2月から2017年2月までに全身麻酔下で TCE-MEP モニタリング併用の脊椎手術を受けた患者のデータを検討した。選択基準は、3つの時点(T0:ベースライン値としてドロペリドール投与前、T1:ドロペリドール投与後1時間以内、T2:ドロペリドール投与後1~2時間以内)で TCE-MEP 振幅が測定された患者とした。除外基準は、3時点(T0、T1、T2)で TCE-MEP 測定を受けなかった患者、ドロペリドール投与後2時間以内に体位変換が行われた患者、術前からの神経障害や技術的な問題により全部位で TCE-MEP 波形が得られなかった患者とした。T0、T1、および T2 における両側母指外転筋、両側前脛骨筋、両側短母趾屈筋の TCE-MEP 振幅を解析した。また、麻酔記録から脈拍数、平均血圧、呼気終末二酸化炭素分圧、パルスオキシメトリ、体温、麻酔薬(プロポフォール、レミフェンタニルおよびフェンタニル)の投与量および効果部位濃度、バイスペクトラルインデックス値のデータを収集した。T0、T1 および T2 で得られた TCE-MEP 振幅、他の薬剤の投与量、およびバイタルサインについて、Friedman 検定を用いて統計解析を行った。Friedman 検定で有意性が判定された場合には、Bonferroni 法で補正した Wilcoxon 符号順位検定を事後解析に使用した。統計的有意性は p 値 < 0.05 で定義された。

【結果】期間中50人の患者が、TCE-MEP モニタリング併用の脊椎手術を受けた。16人の患者が除外された。1人の患者では両側母指外転筋で TCE-MEP 振幅が得られなかったが、他の2部位(両側前脛骨筋、両側短母趾屈筋)は解析に含めた。したがって、34人の患者のデータ(母指外転筋:66部位、前脛骨筋:68部

位、短母趾屈筋：68 部位) を解析した。ドロペリドールの投与量の中央値は 21 $\mu\text{g}/\text{kg}$ だった。全例でプロポフォールによる全静脈麻酔が行われており、その投与量は Friedman 検定では有意差が認められたが、事後解析では有意差は認められなかった。他のバイタルサインや薬剤には有意差はなかった。全筋の TCE-MEP 振幅は、T1 で有意に低下し、T2 でベースライン値に回復した。ドロペリドール投与後に各部位から記録された TCE-MEP の減少率の中央値は 37-45% だった。

【考察】本研究では、低用量ドロペリドール (約 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$) が TCE-MEP 振幅を抑制することが示された。これまでの研究では、70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の高用量ドロペリドールが経頭蓋磁気刺激 MEP 振幅を抑制することが報告されている。しかし、制吐剤として使用される低用量のドロペリドールの TCE-MEP 振幅への影響に関する臨床研究は行われていなかった。脊椎手術における神経学的損傷を回避するための TCE-MEP 測定のアラームポイントは明確に定義されていないが、TCE-MEP 振幅の 50-80% の減少が臨床的に適切であると結論づけられている。本研究における TCE-MEP 振幅減少率は 37-45% であったため、低用量ドロペリドール投与によって偽陽性を引き起こす可能性がある。そのため、投与後の新たなベースラインの設定とその後の経時的な評価が必要であると考えられる。低用量ドロペリドールの詳細な作用機序は不明だが、制吐効果はドパミン D2 受容体拮抗に起因すると考えられている。更に、ドロペリドールは、 γ -アミノ酪酸 A 受容体作動薬、ナトリウムチャンネル遮断薬として作用し、神経細胞の自発的な電気活動を抑制することが報告されている。したがって、ドロペリドールは興奮性神経伝達を阻害することで、運動系の神経細胞の興奮の総和によって誘発される TCE-MEP の振幅を減衰させていると考えられる。術後嘔気嘔吐予防のための低用量ドロペリドール投与により TCE-MEP 振幅が抑制された。脊椎手術における術中 TCE-MEP モニタリングでは、麻酔科医は低用量であってもドロペリドール投与のタイミングに注意を払う必要がある。

審査結果の要旨

低用量ドロペリドール (中央値は 21 $\mu\text{g}/\text{kg}$) の TCE-MEP 振幅抑制効果を明らかにし、術中神経学的モニタリングの質を向上させることを目的として、後方視的研究を行った。全筋の TCE-MEP 振幅は、投与後 1 時間以内で有意に低下し、投与後 1 時間から 2 時間以内でベースライン値に回復した。ドロペリドール投与後に各部位から記録された TCE-MEP の減少率の中央値は 37-45% であり、この結果からは術中モニタリングとして偽陽性を引き起こす可能性が示された。そのため、投与後の新たなベースラインの設定とその後の経時的な評価が必要であると考えられた。なお、低用量ドロペリドールの詳細な作用機序は不明だが、興奮性神経伝達を阻害することで、運動系の神経細胞の興奮の総和によって誘発される TCE-MEP の振幅を減衰させていると考えられた。術後嘔気嘔吐予防のための低用量ドロペリドール投与により TCE-MEP 振幅が抑制されたことから、脊椎手術における術中 TCE-MEP モニタリングでは、麻酔科医は低用量であってもドロペリドール投与のタイミングに注意を払う必要があることが示された。以上の内容により、本研究は、学位論文としての価値を有するものと判断する。