

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	三ツ間 祐介
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 1071 号
学位授与の日付	令和4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 reduces the amplitude of transcranial electrical motor-evoked potential: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. (低用量ドロペリドールは経頭蓋電気刺激の運動誘発電位の振幅を減少させる：二重盲検無作為化比較対象試験)
論文審査委員	主査 教授 川島 寛之 副査 教授 藤井 幸彦 副査 准教授 渡邊 慶

博士論文の要旨

背景と目的

脊椎外科手術の安全性を高めるために、術中の神経機能モニタリングとして経頭蓋電気刺激による運動誘発電位(transcranial electrical motor-evoked potential : TCE-MEP)の測定が行われている。様々な麻酔薬によって TCE-MEP の振幅は低下し、偽陽性の原因となることがある。比較的高用量のドロペリドール (ヒトでは 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$, サルでは 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$) は、経頭蓋「磁気」刺激による MEP 振幅を低下させることが報告されているが、臨床で用いられる低用量のドロペリドールが TCE-MEP の振幅に及ぼす影響は不明である。低用量のドロペリドール (15~20 $\mu\text{g}/\text{kg}$) は、術後の悪心・嘔吐を予防するために制吐薬として広く使用されている。過去に、低用量ドロペリドール(1~1.25 mg)が TCE-MEP 振幅を減少させたとする単一のケースシリーズが報告されている。また、申請者らが最近行ったレトロスペクティブな検討では、低用量(約 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$) のドロペリドールが TCE-MEP 振幅を減少させることが示された。しかし、TCE-MEP 振幅に対するドロペリドールの効果を実証する無作為化比較試験はこれまでに行われていなかった。そこで申請者らは、低用量のドロペリドール (20 $\mu\text{g}/\text{kg}$) が TCE-MEP の振幅を減少させるという仮説を検証することにした。

方法

二重盲検無作為化比較試験をデザインし、2018年7月から2019年9月の間に、思春期特発性側弯症に対する脊椎後方矯正固定術を受ける予定の12~20歳の女性患者を募集した。患者をドロペリドール群または生理食塩水群のいずれかに1:1の割合で無作為に割り付けた。全身麻酔はプロポフォールとレミフェンタニルで導入・維持を行なった。すべてのデータは手術開始前に収集した。麻酔導入し、伏臥位とした後、TCE-MEP, SSEP, H波, F波, M波のベースライン値を記録した。そして割り付けに従って試験薬を投与した後、2, 4, 6, 8, 10分後に TCE-MEP を記録した。すべての TCE-MEP の記録が終了した後で、SSEP および誘発筋電図を再度記録した。

TCE-MEP は術中神経モニタリングシステム (Neuromaster MEE-1232) を用いて記録した。経頭蓋電気刺激

は、一対のコークスクリュー電極を頭皮の C3 (陰極) と C4 (陽極) に挿入し (国際 10-20 法)、定電圧刺激装置 (SEN-4100) を用いて刺激間隔 2 ms のパルスを 5 回繰り返して誘発した。刺激強度は 300 V で開始し、50 V ずつ増加させ、最大上刺激に達するまでとした。対象は、両側の前脛骨筋 (TA)、短母指外転筋 (APB)、大腿四頭筋 (QF)、母趾外転筋 (AH)、腓腹筋 (GC)、ハムストリングス (HAM) とした。試験薬投与前に記録した TCE-MEP の peak-to-peak 振幅を「ベースライン」値とし、各筋の TCE-MEP の相対振幅は、相対値 (%) = 絶対値 × 100 / ベースライン値とした。TCE-MEP のベースライン振幅が 50 μ V 以下の場合にはデータを除外した。

主要評価項目は、左 TA から記録された最小の相対 TCE-MEP 振幅 (peak-to-peak 振幅, ベースライン値の%) とした。副次的評価項目は、他の筋から記録された TCE-MEP の最小相対振幅、TCE-MEP の相対立ち上がり潜時、H 波、F 波、M 波の相対振幅と立ち上がり潜時、SSEP の相対振幅 (P38-N46, ベースライン値の%)、SSEP の相対潜時 (P38, ベースライン値の%) とした。相対振幅と潜時を 2 群間で比較し、中央値 [IQR xx-yy] で示した。

結果

40 名の患者が適格性を評価され、20 名が除外された。20 名の患者を、ドロペリドール群と生理食塩水群に無作為に割り付けた。生理食塩水群の患者 1 名は、割り付け後に機器トラブルが生じたため、介入を受けることなく除外された。それ以外の脱落者はなく、最終的に 19 名の患者が解析対象となった。患者背景に差はなかった。

主要評価項目である左 TA の最小相対 TCE-MEP 振幅は、ドロペリドール群 (n=10) では 37%[30%-55%]、生理食塩水群 (n=8) では 76%[58%-93%]であった (P<0.01)。両側の APB および左 QF では統計学的に有意差はなかった。その他の筋では、ドロペリドール (20 μ g/kg) のボラス投与により、各筋の TCE-MEP の相対振幅がベースライン値の 32%~49%まで減少した。ドロペリドール投与群では、左 H 波および両側の F 波の相対振幅も低下した。その他の誘発筋電図の相対振幅や立ち上がり潜時、TCE-MEP の立ち上がり潜時、SSEP の相対振幅と潜時に有意差はなかった。また、ドロペリドールと生理食塩水の投与による血行動態の変化にも有意な差はなかった。錐体外路症状、不整脈、治療が必要な口腔内損傷などの有害事象が発生した患者はいなかった。

考察と結論

この二重盲検無作為化比較対照試験では、ドロペリドール (20 μ g/kg) のボラス投与により、TCE-MEP の相対振幅がベースラインの 32%~49%に減少した。当院では、過去の多施設共同前向き研究に基づき、ベースラインの TCE-MEP 振幅の 70%以上の減少 (相対振幅 30%以下) をアラームポイントとしている。今回の結果は、臨床的に制吐薬として使用される低用量のドロペリドールが TCE-MEP 振幅を減少させ、アラームポイントに達する可能性を示唆している。もしも重要な手術操作中にドロペリドールを投与した場合、TCE-MEP 振幅の減少が神経モニタリングとしての偽陽性をもたらし、不必要な介入につながる可能性がある。そのため、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と提言する。

審査結果の要旨

術中の神経機能モニタリングとして経頭蓋電気刺激による運動誘発電位 (transcranial electrical motor-evoked potential : TCE-MEP) の測定が行われているが、様々な麻酔薬によって TCE-MEP の振幅は影響を受ける。低用量のドロペリドール (15~20 μ g/kg) は、術後の悪心・嘔吐を予防するために制吐薬として使用されているが、TCE-MEP の振幅に与える影響は不明である。本研究では、思春期特発性側弯症に対する脊椎

後方矯正固定術を受ける予定の患者に対して、ドロペリドール投与群と生理食塩水投与群に分け、二重盲検無作為化比較試験を行った。その結果、ドロペリドール (20 μ g/kg) のボラス投与により、TCE-MEP の相対振幅がベースラインの 32%~49%に減少した。これは、実際の術中神経モニタリングにおけるアラームポイントに達する可能性のある値であった。以上から、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という提言に至った。

以上の内容は、臨床現場へのフィードバックされるべき重要な所見であり、学位論文に資するものと判断する。