

	おおくろ みちや
氏 名	大黒 倫也
学 位	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	新大院博(医)第199号
学位授与の日付	平成19年 3月22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	運動誘発電位に対するミダゾラムの影響—運動路における作用部位—
論文審査委員	主査 教授 馬 場 洋 副査 教授 澁 木 克 栄 副査 教授 遠 藤 裕

博士論文の要旨

【背景】現在、脊椎・脊髄手術や胸腹部大動脈瘤手術中の脊髄機能モニタリングとして運動誘発電位 (motor evoked potential ; MEP) 測定が広く行われているが、MEP は各種麻酔薬や筋弛緩薬の影響を受けやすく、術中の MEP 導出やその解釈には麻酔に使用する薬物の影響を熟知する必要がある。ミダゾラムは周術期に前投薬や麻酔導入薬として頻用されている比較的新しいベンゾジアゼピン系薬剤であるが、MEP に対する影響については確立されていない。単発経頭蓋的電気刺激で誘発される MEP に対するミダゾラムの影響については報告間で結果が一定しない。また、連発経頭蓋的刺激による MEP に対する影響については報告がない。今回、申請者らは MEP にほとんど影響がないとされているケタミン麻酔下にミダゾラムを投与し、経頭蓋的 5 連電気刺激により前脛骨筋とひらめ筋に誘発される筋電図 (MEP) に対する作用を調べた。また、膝窩部脛骨神経刺激でひらめ筋に誘発される筋電図 (H 波・M 波) を記録することにより、ミダゾラムの運動路における作用部位についても検討した。

【方法】特発性側弯症に対する後方固定手術に際し、術中脊髄機能モニタリングが必要とされ、本研究に対してインフォームドコンセントが得られた患者 6 名を対象とした。麻酔前投薬は投与せず、ケタミン 2mg/kg、亜酸化窒素 (60%) とスキサメトニウム 1mg/kg にて麻酔導入し、その後は亜酸化窒素を中止してデータ取得終了まではケタミンを 2mg/kg/hr で持続静注した。呼気中亜酸化窒素濃度が 5% 未満になったところで、MEP、H 波、M 波の記録およびミダゾラムの静脈内投与を開始した。経頭蓋的電気刺激および脛骨神経刺激はそれぞれ Digitimer 社製 MultiPuls Stimulator D185 と日本光電社製ニューロパックΣを用い、誘発筋電図の記録はともに日本光電社製ニューロパックΣを用いた。経頭蓋的電気刺激用皿電極は国際 10 - 20 法の C3、C4 の位置に貼付し、刺激設定は刺激強度 600V、0.05ms 矩形波、刺激間隔 2ms、5 連刺激とした。脛骨神経刺激は皿電極を用いて膝窩部で行い、1ms の矩形波を用いて頻度 0.3Hz で刺激した。M 波記録時は最大上刺激で刺激を行い、H 波記録時は最大振幅が得られる刺激強度で刺激を行っ

た。MEP の導出は両側前脛骨筋と片側ひらめ筋の体表上から、H 波・M 波の導出は片側ひらめ筋の体表上からシールド付皿電極を用いて行った。データ取得時の周波数帯域は 20Hz～3kHz とした。MEP、H 波、M 波の記録は①ケタミン麻酔下ミダゾラム投与前（コントロール）、②ミダゾラム 0.1mg/kg 投与 5 分後、③ミダゾラム 0.1 mg/kg 追加投与 5 分後、④フルマゼニル（ベンゾジアゼピンレセプター拮抗薬）0.2mg 投与 5 分後の 4 時点にて行い、それぞれ立ち上がり潜時と振幅を測定した。全てのデータは mean±S. E. で表した。統計処理は paired t-test を用い、 $p < 0.05$ をもって有意差ありとした。データ取得後はケタミンを中止し、プロポフォールの持続静注とフェンタニル静注で麻酔を維持した。

【結果】患者の年齢は 14.0 ± 0.8 歳、身長は 159.0 ± 2.9 cm、体重は 45.2 ± 1.9 kg、男女 3 人ずつであった。MEP の立ち上がり潜時はミダゾラム、フルマゼニル投与の前後で有意差は認められなかったが、振幅はミダゾラム 0.1mg/kg、0.2mg/kg 投与後ではそれぞれコントロールの $47.2 \pm 7.1\%$ 、 $36.6 \pm 6.3\%$ に有意に減少した。フルマゼニル 0.2mg 投与後ではコントロール値の $68.8 \pm 10.3\%$ に回復した。一方、M 波と H 波に関しては、立ち上がり潜時・振幅ともミダゾラム、フルマゼニルによって有意な変化は認められなかった。

【考察】ミダゾラムは経頭蓋的 5 連電気刺激で前脛骨筋及びひらめ筋に誘発される MEP の立ち上がり潜時を遅延させることなく、振幅のみを抑制した。その影響はフルマゼニルによって拮抗されることからベンゾジアゼピン受容体を介する作用であることが確認された。また、ミダゾラムは M 波には影響しないことから、2 次運動ニューロンの伝導、神経筋接合部や筋肉には影響しないことが明らかとなった。さらにミダゾラムは今回の投与量では H 波にも有意な影響を及ぼさないことから、脊髄前角細胞の活動性を含む脊髄反射弓全体の活動性には影響は少ないものと考えられる。以上のことから、ミダゾラムは 2 次運動ニューロンではなく、1 次運動ニューロンの興奮性あるいは 1 次運動ニューロンから 2 次運動ニューロンへのシナプス伝達を抑制することによって MEP の振幅を減少させることが示唆された。

(論文審査の要旨)

脊椎・脊髄手術や胸腹部大動脈瘤手術中の脊髄機能モニタリングとして運動誘発電位 (MEP) 測定が広く行われているが、MEP は各種麻酔薬の影響を受けやすいという特徴がある。ミダゾラムは麻酔導入薬や前投薬として頻用されている比較的新しいベンゾジアゼピン系薬剤であるが、MEP に対する影響については確立されていない。本研究はケタミン麻酔下にミダゾラムを投与し、経頭蓋的 5 連電気刺激により前脛骨筋とひらめ筋に誘発される筋電図 (MEP) に対する作用を調べた。また、膝窩部脛骨神経刺激でひらめ筋に誘発される筋電図 (H 波・M 波) を記録することにより、ミダゾラムの運動路における作用部位についても検討した。

術中脊髄機能モニタリングが必要とされた特発性側弯症患者 6 名を対象とした。ケタミン 2mg/kg、亜酸化窒素 (60%) とスキサメトニウム 1mg/kg にて麻酔導入し、その後は亜酸化窒素を中止してデータ取得終了まではケタミンを 2mg/kg/hr で持続静注した。MEP、H 波、M 波の記録はケタミン麻酔下ミダゾラム投与前、ミダゾラム 0.1mg/kg 投与 5 分後、ミダゾラム 0.1 mg/kg 追加投与 5 分後、フルマゼニル (ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬) 0.2mg 投与 5 分後の 4 時点にて行い、立ち上がり潜時と振幅を測定した。MEP の立ち上がり潜時はミダゾラム、フルマゼニル投与の前後で有意差は認められなかったが、振幅はミダゾラム 0.1mg/kg, 0.2mg/kg 投与後ではそれぞれコントロールの 47.2%、36.6% に有意に減少し、フルマゼニルの投与によって回復した。一方、ミダゾラムは M 波と H 波には有意な影響を与えなかった。これらの結果から、ミダゾラムは MEP の振幅を減少させること明らかとなり、その作用点は 1 次運動ニューロンである可能性が高いことが示唆された。

以上、本研究は未だ不明な点が多い全身麻酔機序の一部と MEP 記録時にミダゾラムを使用することの問題点を明らかにしたものであり、この点に学位論文としての価値を認める。