

【11】

氏 名	なが しま しょう こ 長 嶋 祥 子
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第671号
学位授与の日付	平成28年3月9日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (麻酔・疼痛学)
学位論文題目	Effects of neostigmine and sugammadex on QT interval and QT dispersion (QT間隔及びQT dispersionに及ぼす筋弛緩回復薬の影響について)
論文審査委員	(主査) 教授 奥 田 泰 久 (副査) 教授 石 光 俊 彦 教授 福 田 宏 嗣

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

心電図上のQT間隔は麻酔管理中に変動することが多く、筋弛緩拮抗薬であるネオスチグミン投与後のQT延長による致死的心室性不整脈などの報告が散見されている。一方、空間的なQT時間のばらつきであり、12誘導内の最大QT間隔から最小QT間隔を差し引いた数値で示されるQT dispersion (QTD) も致死的心室性不整脈の発生に関与していると考えられている。QTDは心電図12誘導間でのQT間隔の不均一性であり、正常値は40~50msecとされ、心拍数変動と交感神経の過緊張によって増加する。そして、QTDの増加によって心室性不整脈が発生しやすくなり、心室性不整脈から心室頻拍、心室細動が生じる可能性が高くなる。

【目 的】

本研究では、筋弛緩拮抗薬であるネオスチグミンとスガマデクスのQT間隔及びQTDに及ぼす影響を明らかにする目的で、入室から退室までの間、多機能心電計を用いて経時的に12誘導の心電図を記録した。記録後にQT解析ソフトを用いて解析を行い、ネオスチグミンとスガマデクスのQT間隔及びQTDに与える影響について比較検討を行った。

【対象と方法】

1. 対象と方法

本研究は獨協医科大学倫理審査委員会の承認を得て行われた。

獨協医科大学病院にて全身麻酔下に副鼻腔手術が予定され、同意が得られた年齢20歳から60歳までのASA-PSリスク分類 I の患者39名を対象とし、術前に、全身麻酔時に用いる筋弛緩薬からの拮抗薬を投与する群としてネオスチグミン (0.04mg/kg) とアトロピン (0.02mg/kg) の併用投与 (N群) とスガマデクス (2 mg/kg) 投与群 (S群) の2群に無作為に分けた。

手術室入室直後に多機能心電計 (FDX-4520, フクダ電子社製) で12誘導の心電図を記録し、記録後にレミフェンタニル (0.2 μ g/kg/min) とセボフルラン (1-1.5%) 投与下にプロポフォール (1.5mg/kg) とロクロニウム (0.6mg/kg) を用いて麻酔導入を行った。気管挿管後にバイタルが安定した時点で心電図を記録し、術中はレミフェンタニル (0.2-0.3 μ g/kg/min) の持続投与とセボフルラン (1-1.5%) の吸入で麻酔維持を行った。

手術終了後よりセボフルラン1%投与下にて1分間毎に心電図の記録を開始し、手術終了後5分の時点で筋弛緩拮抗薬としてネオスチグミン (0.04mg/kg) とアトロピン (0.02mg/kg) を併用投与 (N群; 21例)、または、筋弛緩回復薬としてスガマデクス (2 mg/kg) 投与 (S群; 18例) を行った。筋弛緩薬投与後もセボフルラン1%麻酔下に1分間毎に計10分間、心電図を記録し、手術終了後にQT解析ソフト (QTD-1、フクダ電子社製) を用いて両群の筋弛緩拮抗薬投与前後のRR間隔、QT間隔、修正QT間隔 (QTc)、QTD、修正QTD (QTcD) を計測した。

2. 統計学的解析

測定結果は平均 \pm 標準偏差で示し、両群間の比較には二元配置分散分析法 (two-way analysis of variance: two-way ANOVA) を用いた。事後の多重比較検定にはTukey法を用いて統計的有意水準は $p < 0.05$ とした。なお、統計処理は統計ソフトPrism[®]を使用した。

【結 果】

N群 (21例) のQTc (投与前: 417 ± 24 msec、投与後: 422 ± 39 msec) とS群 (18例) のQTc (投与前: 425 ± 23 msec、投与後: 424 ± 20 msec) は筋弛緩拮抗薬投与前後および両群間で有意差を認めず、本研究では筋弛緩拮抗薬の投与前後で有意なQT間隔の変動は示されなかった。

また、N群のQTcD (投与前: 35 ± 15 msec、投与後: 37 ± 15 msec) とS群のQTcD (投与前: 35 ± 37 msec、投与後: 37 ± 40 msec) はいずれも正常範囲内にあり、筋弛緩拮抗薬投与前後および両群間で有意差を認めず、本研究では筋弛緩拮抗薬の投与前後で有意なQTDの変動は示されなかった。

【考 察】

ネオスチグミンなどの筋弛緩拮抗薬はQT間隔に影響し、筋弛緩拮抗薬投与後のQT延長に伴う偶発的心室細動や心停止などの報告が散見されている。また、近年はQTDが致死的心室性不整脈発生に関与していることが明らかになっている。

本研究での両群間の比較した研究では、セボフルラン1%麻酔下ではネオスチグミン+アトロピン投与とスガマデクス投与によって、QT間隔やQTDに有意な変動は観察されなかった。両群間に有意差が認められなかった要因としては、手術終了後のセボフルラン1%麻酔下という鎮静下において筋弛緩拮抗薬の投与を行ったことが可能性として挙げられる。また、手術終了直後より12誘導の心電図の記録を開始したため、麻酔維持に使用していた麻薬性鎮痛薬であるレミフェンタニルの効果が残存

したことが、両群間に有意差をもたらさなかったと考えられる。さらに、ネオスチグミンを投与した群では、併用投与したアトロピンがQT間隔とQTDの変動に関与した可能性が考えられた。

本研究は、セボフルラン麻酔下における心血管疾患を有さない20歳から60歳の症例を対象としたために、ネオスチグミン投与群とスガマデクス投与群で明らかな変化は認められなかった可能性がある。したがって、今後は高齢者、心筋症や陳旧性心筋梗塞などの心筋障害を伴う患者群での検討が必要であり、麻酔覚醒下における筋弛緩拮抗薬の影響についても検討する必要があると考えられた。

【結 論】

本研究結果から、健常成人に対するセボフルラン麻酔下でのネオスチグミン+アトロピンによる筋弛緩拮抗とスガマデクスによる筋弛緩回復は、QT間隔やQTDへの影響は少ないと結論付けた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

心電図上のQT間隔 (QT) は麻酔薬によって影響を受け、筋弛緩拮抗薬であるネオスチグミンによるQT延長に伴う致死的心室性不整脈の報告がある。また、心電図12誘導上のQTの不均一性であるQT dispersion (QTD) も心室性不整脈の重要な発生要因であることが知られている。しかし、筋弛緩拮抗薬のネオスチグミンQTDの関係に注目した研究はない。一方、近年臨床で使用されている筋弛緩回復薬のスガマデクスはQTには影響しないことは報告されているが、QTDへの作用については解明されていない。そのため、ネオスチグミンとスガマデクスがQTとQTDに及ぼす影響について前向き研究を行った。

全身麻酔下に副鼻腔手術が計画されて同意が得られた、米国麻酔学会 (ASA) 術前状態分類による、手術となる疾患以外は健康なclass 1の患者 (ASA-PS-1) を対象とし、多機能心電計 (FDX-4520、フクダ電子) を用いて入室から退室まで12誘導心電図を記録した。プロフォール (1.5mg/kg) とロクロニウム (0.6mg/kg) の投与による麻酔導入後に気管挿管を行い、麻酔維持はセボフルラン (1-1.5%) の吸入とレミフェンタニル (0.2 - 0.3 μ g/kg/min) 持続投与にて行った。手術終了後、セボフルラン 1% 投与下に心電図記録を開始し、5分後にネオスチグミン (0.04mg/kg) とアトロピン (0.02mg/kg) を併用投与 (N群16例)、またはスガマデクス (2mg/kg) 投与 (S群15例) を行い、さらに1分間毎に心電図を計10分間記録し、麻酔終了後にQT解析ソフト (QTD-1、フクダ電子) を用いて両群の筋弛緩拮抗薬投与前後のRR間隔、QT間隔、補正QT間隔 (QTc)、QTD、補正QTD (QTcD) を計測した。両群間の比較には二元配置分散分析法を用い、事後の多重比較検定にはTukey法を用いて $p < 0.05$ を統計的有意水準とした。

入室時にQTcの明らかな延長を認めた9例は本研究の解析対象から除外した。N群では筋弛緩拮抗薬投与1分後から5分後の間に有意なRR間隔低下を認めたが、投与5分後以降は基線に復帰した。N群のQTcとS群のQTcは筋弛緩拮抗薬投与前後と両群間で有意差を認めず、筋弛緩拮抗薬投与前後および両群間で有意なQTの変動は示されなかった。また、N群のQTcDとS群のQTcDはいずれも正常範囲内にあり、筋弛緩拮抗薬投与前後および両群間で有意差を認めず、本研究では筋弛緩拮抗薬の

投与前後で有意なQTDの変動は示されなかった。

以上の結果から、手術終了後の筋弛緩拮抗薬投与が心電図のQTcとQTcDに及ぼす影響は少なく、ASA-PS-1の患者に対して1%セボフルラン麻酔下での筋弛緩の拮抗は、不整脈を発症する可能性が少なくと結論付けた。

【研究方法の妥当性】

本研究は、全身麻酔下に副鼻腔手術が予定されて同意が得られた、20歳から60歳までのASA-PS-1の患者39名を対象とし、手術終了後にネオスチグミン（0.04mg/kg）とアトロピン（0.02mg/kg）を投与した群と、スガマデクス（2mg/kg）を投与した群の2群に無作為に分けて比較検討している。

通常、筋弛緩状態からの回復には筋弛緩拮抗薬の投与が必須であり、いずれの筋弛緩拮抗薬を投与しても患者が不利益を被ることはなく、研究方法の倫理的妥当性に問題はないと考える。また、手術時に多機能心電計を用いて12誘導の心電図記録を行ったが、この心電図測定も非侵襲的な検査法であるため、本研究方法は倫理的に十分配慮を行っている。また、統計学的解析も適切に行われている。

【研究結果の新奇性・独創性】

これまでにネオスチグミンとQT延長の関連性を示唆した報告は多く認められている。しかし、今までにネオスチグミンやスガマデクスとQTD変動の関連性に注目した研究はなく、この点において本研究は新奇性・独創性を有する研究であると評価できる。

【結論の妥当性】

本研究結果は、統計学的解析も適切に行われていることから妥当であると評価できる。ネオスチグミン投与後のQT延長に伴う心室細動や心停止などの報告はみられるが、QTDもTorsades de pointes (TdP)などの心室性不整脈の発生に関与していることが明らかになっており、本研究では、両群でQTとQTDの有意な変動や両群間で有意差を認めなかった。この結果の示した要因としては、1%セボフルラン麻酔下に筋弛緩拮抗薬の投与を行ったことや、麻酔維持に用いた麻薬性鎮痛薬（レミフェンタニル）の効果が残存していたことなどが考えられる。本研究結果で得られた、1%セボフルラン麻酔下での筋弛緩拮抗薬投与によるQTとQTDへの影響は健常成人では少ないという結論は、ASA-PS-1の非心血管疾患患者を評価していることや、ある程度の麻酔深度にて得られた結果であることを踏まえると、妥当であると判断する。

【当該分野における位置付け】

本研究では、1%セボフルラン麻酔下における20歳から60歳の健常成人では、ネオスチグミン及びスガマデクスのいずれの筋弛緩拮抗薬の投与によってもQTとQTDへの影響が少ないことを明らかにしている。今後は全静脈麻酔下での影響や高齢者、また心筋症や陳旧性心筋梗塞などの心血管疾患を有する患者群での検討が必要であり、今後の研究課題を明確にする基盤となった点を考慮すると、本研究結果は麻酔学分野での安全な麻酔管理において有益な情報を示すものと考えられる。

【申請者の研究能力】

申請者は麻酔疼痛学の基礎とともに、心電図、不整脈を検出する心電図マーカー、筋弛緩拮抗薬の作用機序やその利点と欠点を理論的に学んだ上で、新しい筋弛緩拮抗薬（回復薬）であるスガマデク

スの有用性について作業仮説を立てて実験計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。よって、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本申請論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野への貢献度も高いと評価できる。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

（主論文公表誌）

Dokkyo Journal of Medical Sciences

43 : 15-22, 2016