

【10】

| | |
|---------|--|
| 氏 名 | こまつぎ まこと 小松崎 誠 |
| 学位の種類 | 博士（医学） |
| 学位記番号 | 甲第726号 |
| 学位授与の日付 | 平成31年3月6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 | Impact of thoracic epidural sympathetic block on cardiac repolarization (胸部硬膜外ブロックが心筋再分極に及ぼす影響) |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 奥 田 泰 久 (副査) 教授 徳 田 信 子 教授 藤 田 朋 恵 |

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

12誘導心電図上の最大QT間隔 (QT) と最小QTの差で算出されるQT dispersion (QTD) とT波の頂点とその終点の間隔であるT peak-T end (Tp-Te) は、心室性不整脈発生の予測因子とされており、その測定は致死性不整脈の予測に有用である。当教室では以前、右側星状神経節ブロック後でQT及びQTDが有意に延長し、左側で延長しないことを報告している。しかし、星状神経節ブロック同様にペインクリニック外来で痛みや血流障害の治療に対して行われる胸部硬膜外ブロックによるQT及びQTDへの影響、さらにはTp-Teへの影響については明確になっていない。

【目 的】

本研究では、胸部硬膜外ブロックの安全性、特に心伝道系を確かめるために、12誘導心電図上の心筋再分極への影響について調べた。

【対象と方法】

本研究は、獨協医科大学生命倫理委員会の承認を得た後に行った。また、対象とした患者全てから書面による同意を得た。対象は獨協医科大学病院で全身麻酔下に呼吸器外科手術が予定され、米国麻酔学会術前状態分類 I (既往歴なし) もしくは II (軽度の既往歴あり) の患者23名とした。尚、心疾患、呼吸器疾患、脳血管疾患を有する患者ならびに心電図異常を有する患者を本研究より除外した。また、対象とした患者全てでQTを延長させる薬物の使用歴がないことを確認した。

対象とした患者に、手術前日、胸椎第4/5または5/6棘間より硬膜外カテーテルを頭側方向に5 cm

留置した。カテーテル留置後、血液および髄液の流出がないことを確認、10分間の仰臥位安静を保った後に、胸部硬膜外ブロックを行うために1%メピバカイン7mlを注入した。硬膜外注入直前から30分間、12誘導心電図と血圧（非観血的測定）を記録した。心電図の記録は多機能心電計（FDX-4520、フクダ電子）を用いた。なお、全例とも冷覚試験にて左右とも十分な交感神経遮断を得たことを確認した。

その後、QT解析ソフト（QTD-1、フクダ電子）を用いて、RR間隔（RR）、QT、補正QT間隔（QTc）、QTD、補正QTD（QTcD）、Tp-Te、Tp-Te/QT、Tp-Te/QTcを算出した。尚、QTcの算出にはBazzetの公式を用いた。

【結 果】

収縮期血圧は1%メピバカイン注入後10分と15分に有意な低下を認めた（投与前：125±14mmHg、投与後10分：113±13mmHg、投与後15分：111±14mmHg、 $p<0.05$ ）。しかし、RR、QT、QTc、QTD、QTcD、Tp-Te、Tp-Te/QT、Tp-Te/QTcの何れにおいても、1%メピバカイン注入後30分間に有意な変化は認めなかった。

【考 察】

近年、QTのばらつきであるQTDに加え、貫壁性の心筋再分極を反映しているTp-Teが致死性不整脈発生の指標として注目されている。そして、致死性不整脈のリスクを抱える患者においてTp-Teが有意に増加することが指摘されている。特に、Tp-Te/QTの値が0.25より高い場合、致死性不整脈のリスクが高まることが知られている。

Owczukらの報告では、高濃度（0.5%）のブピバカインによる胸部硬膜外麻酔がQTおよびTp-Teを有意に短縮するとされていたが、本研究ではQTおよびTp-Teの変化は観察されなかった。この違いには、胸部硬膜外ブロックに使用した薬剤の種類、濃度の違いが大きく影響していると推察している。さらに、Owczukらの報告では、手術の麻酔に使用され得る高濃度の局所麻酔薬である0.5%ブピバカインを使用していたのに対して、本研究ではペインクリニック外来で痛みや血流改善の治療に使用される1%メピバカインを使用した。ブピバカインの分配係数は346、メピバカインの分配係数は21とされ、0.5%ブピバカインと1%メピバカインの局所麻酔作用としての力価も大きく異なっている。これらの薬理学的特徴が両者の結果の違いになっていると考えられる。

本研究では、QT及びQTDにおいても胸部硬膜外ブロック後、変化が認められず、我々の施設で行った先行研究と異なる結果となった。先行研究では交感神経ブロックに星状神経節ブロックを用い、QT及びQTDの延長が右側で観察されていた。左右それぞれの交感神経ブロック後の心筋再分極に対する影響が異なった要因としては、交感神経分布の偏りが挙げられる。右交感神経線維は主に心室前壁に分布する一方、左交感神経線維は心室後壁に分布する。Rogerらは交感神経促進線維が右側でより発達していると報告しており、さらに洞結節への支配は主に右側交感神経が優位であることが実証されている。このような解剖学的違いから左右の交感神経ブロックによる心筋再分極に与える影響が異なると考えられている。本研究で施行した胸部硬膜外ブロックは左右同時に交感神経心臓枝をブロックするため、心筋再分極に対する影響が出なかったと考えている。外来において胸部の交感神

経遮断を目的にブロックを行う際には、心筋再分極への影響についてのみを考慮すると、心室性不整脈を有する患者では胸部硬膜外ブロックが推奨されるかもしれない。

【結 論】

1%メピバカインによる胸部硬膜外ブロックは心室性不整脈発生の予測因子であるQTD、QTcD、Tp-Te、Tp-Te/QT、Tp-Te/QTcに影響をしないことが示唆された。したがって、右側の星状神経節ブロックと比較して、胸部硬膜外ブロックは心筋再分極の観点から安全であると結論付けた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

12誘導心電図上の最大QT間隔（QT）と最小QTの差で算出されるQT dispersion（QTD）とT波の頂点とその終点の間隔であるT peak-T end（Tp-Te）は、心室性不整脈発生の予測因子とされており、その測定は致死性不整脈の予測に有用であることが報告されている。過去の報告では、右側星状神経節ブロック後にQT及びQTDが有意に延長し、左側で延長しないことが示されている。また、高濃度ブピバカインによる胸部硬膜外麻酔後では補正QT間隔（QTc）とTp-Teが短縮することが報告されている。しかし、星状神経節ブロック同様にペインクリニック外来で痛みや血流障害の治療で行われている胸部硬膜外ブロックによるQT及びQTDへの影響、さらにはTp-Teへの影響については明確になっていない。

申請論文は、通常外来で痛みの軽減や血流改善を目的に行われている1%メピバカインによる胸部硬膜外ブロックが心伝導系に与える影響を観察した。対象者は硬膜外麻酔併用全身麻酔下に呼吸器外科手術が予定された患者（23名）とし、手術前日に留置した硬膜外カテーテルから1%メピバカイン7mLを注入して硬膜外ブロックを行い、ブロック直前から30分間、12誘導心電図上のRR間隔（RR）、QT、QTc、QTDおよび補正QTD（QTcD）、Tp-Te、Tp-Te/QT、Tp-Te/QTcの変化と血圧（非観血的測定）を記録した。

得られた結果では、収縮期血圧において胸部硬膜外ブロック後10分と15分に有意な低下が認められたが、RR、QT、QTc、QTD、QTcD、Tp-Te、Tp-Te/QT、Tp-Te/QTcの何れにおいても有意な変化は認めなかった。

申請論文では、心室性不整脈発生の予測因子であるQTD、QTcD、Tp-Te、Tp-Te/QT、Tp-Te/QTcに1%メピバカインによる胸部硬膜外ブロックが影響を及ぼさないことの考察として、心室壁への分布が異なる左右の交感神経心臓枝を、硬膜外ブロックが同時に遮断したことを挙げている。そして、臨床において、右側の頸胸部の交感神経遮断を目的とする患者に対して、心伝導系への影響がより少ない胸部硬膜外ブロックが推奨されるかもしれないと結論付けている。

【研究方法の妥当性】

申請論文は、対象患者をQTの異常を来していない健康成人とし、適切な方法で硬膜外ブロックを行い、冷覚試験にて左右とも十分な交感神経遮断を得たことを確認している。そして、自動測定装置を用いて記録し、その後のデータ解析に適切な解析ソフト（QT解析ソフト）を用いて行っており、

本研究の方法は妥当なものである。倫理的な配慮も十分に行われている。

【研究結果の新奇性・独創性】

星状神経節ブロック同様にペインクリニック外来で痛みや血流障害の治療で行われている胸部硬膜外ブロックによる心伝導系への影響について調べた報告はない。右側星状神経節ブロック後にQT及びQTDが有意に延長する一方、胸部硬膜外ブロックによりQT及びQTD、Tp-Teへの影響はなく安全であるということは、ペインクリニック外来において重要な情報であり、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】

右側星状神経節ブロック後にQT及びQTDが有意に延長し、高濃度0.5%プリバカインを用いた胸部硬膜外麻酔後にQTc及びTp-Teが延長するといった先行研究がある一方、胸部硬膜外ブロックではそういった値に影響を与えないという結果になった。申請論文ではその結果を左右の交感神経心臓枝の分布の違いや局所麻酔薬の薬理学的特性の違いから説明しており、それらに矛盾はなく、この結論は妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、1%メピバカインによる胸部硬膜外ブロックにおいて心室性不整脈発生の予測因子であるQTD、QTcD、Tp-Te、Tp-Te/QT、Tp-Te/QTcに影響しないということを明確にしており、これらの結果はペインクリニック外来において安全な治療をする上で、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に関し、幅広い学識を有しており、過去の報告をもとに胸部硬膜外ブロックにおける心筋再分極への影響という実地臨床に即した研究に着手している。データの収集方法やその統計学的解析・評価も適切であり、そこから得られる情報に関し、適切な考察を行い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】

本申請論文は胸部硬膜外ブロックにおける新しい知見を示したという点で独創的かつ優れた研究内容であり、安全なペインクリニック外来を行う上で、有益な情報を示した点で当該分野への貢献度も高い。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）

Local and Regional Anesthesia

(11 : 81-85, 2018)