

【20】

氏 名	やま した ゆう すけ 山 下 雄 介
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第736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	Effects of neostigmine and sugammadex for reversal of neuromuscular blockade on QT dispersion under propofol anesthesia : A randomized controlled trial (プロポフォール麻酔下におけるネオスチグミンおよびスガマデクスがQT dispersionに及ぼす影響)
論文審査委員	(主査) 教授 奥 田 泰 久 (副査) 教授 神 作 憲 司 教授 田 口 功

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

心電図上のQT間隔は吸入麻酔薬や筋弛緩薬などの麻酔関連薬物によって影響を受けることが知られており、筋弛緩拮抗薬であるネオスチグミンによるQT間隔延長に伴った致死的心室性不整脈の報告が散見される。一方で、新しい筋弛緩拮抗薬であるスガマデクスはプロポフォールやセボフルラン麻酔下でQT間隔に影響を与えず、Torsade de Pointesといった致死的不整脈を誘発する可能性は稀と考えられているが、QT dispersionへの影響についての報告はない。QT dispersion (QTD) は、12誘導心電図における最大QT間隔から最小QT間隔を差し引いた数値であり、心電図上の12誘導内での心筋再分極の不均一性を示し、致死的心室性不整脈の発生に関与していると言われている。以前当教室で行った研究では、ネオスチグミンとスガマデクスはセボフルラン麻酔下でのQT間隔とQTDに影響を与えなかったことを報告したが、セボフルラン自体がQT間隔に影響を与えられ、筋弛緩拮抗薬のQTおよびQTDに与える影響の正確な評価は困難であった。そこで、本研究ではQT間隔とQTDに対するセボフルランの影響を排除するために、プロポフォールを用いた全静脈麻酔下における筋弛緩拮抗薬がQT間隔とQTDにおよぼす影響について評価することにした。

【目 的】

本研究の目的は、QTに影響を与えないといわれているプロポフォール麻酔下に、筋弛緩拮抗薬であるネオスチグミンおよびスガマデクスがQT間隔とQTDに及ぼす影響を明らかにすることである。

【対象と方法】

本研究は獨協医科大学生命倫理審査委員会の承認を得て実施した。対象患者は、獨協医科大学病院にて全身麻酔下に耳鼻咽喉科の予定手術患者で、書面にて同意が得られた年齢20歳から65歳までの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40名とした。

対象患者を手術終了時に筋弛緩拮抗薬としてネオスチグミン（40 μ g/kg）とアトロピン（20 μ g/kg）を併用投与するN群（20例）と、手術終了時に筋弛緩拮抗薬としてスガマデクス（2 mg/kg）を投与する群をS群（20例）の2群に無作為に分けた。

麻酔導入はレミフェンタニル（0.2 μ g/kg/min）とプロポフォール持続導入により行った。プロポフォールは輸注ポンプシステム（TCI、TE-371：テルモメディカル）を用いて効果部位標的プロポフォール濃度（プロポフォールTCI）を3-4 μ g/mlに設定した。全例、意識消失を確認した後に0.6 mg/kgのロクロニウムを投与し、気管挿管を施行した。麻酔維持はBIS値が40~60を維持するようにレミフェンタニル（0.2-0.3 μ g/kg/min）とプロポフォールTCI（2-3 μ g/ml）の投与量を調節した。手術終了後にレミフェンタニル投与を中止し、プロポフォール（TCI 2-3 μ g/ml）麻酔下に12誘導心電図を記録した。手術終了から6分後に、筋弛緩の回復を目的にN群ではネオスチグミンとアトロピンの併用投与し、S群ではスガマデクスを投与し、RR間隔、QT間隔、補正QT間隔（QTc間隔：Bazzet法（QTcB）、Fredericia法（QTcF））、QTDおよび補正QTD（QTcD：Bazzet法（QTcBD）、Fredericia法（QTcFD））を手術終了から筋弛緩拮抗薬投与後10分まで毎分記録した。QT間隔、QTc間隔、QTD、およびQTcDはQT解析ソフト（フクダ電子、QTD-1 217 TM）を用いて測定と解析を行った。また、これらの評価項目の変化を投与前の値からの変化率も算出し評価した。

QTおよびQTDの統計学的分析は二元配置分散分析法を用いて行い、有意差を認めた場合はBonferroniの多重比較を行った。また患者背景は、*t*検定およびFisherの正確検定を用いて行った。尚、*p*<0.05をもって有意差ありとした。

【結 果】

筋弛緩拮抗薬投与後に、N群のRR間隔はS群と比較して有意に減少した。一方、N群とS群間でQT間隔、QTcB間隔、QTcF間隔、QTD、QTcBD、QTcFDに有意差はみられなかった。しかし、筋弛緩拮抗薬投与前の値からの変化率では、N群ではS群と比較して有意にQT間隔が短縮していたがQTc間隔は有意に延長し、さらにQTcDも有意に増加した。

【考 察】

筋弛緩拮抗薬投与前の値からの変化率の比較検討で、N群ではS群と比較してQT間隔が短縮したが、QTc間隔が延長した原因として、アトロピンによって誘発される頻脈が補正されていないQT間隔を短くするという報告を考慮し、QT間隔とQTc間隔に対する効果の差はアトロピンの薬理作用に起因したと考えている。

QTcDは心室性不整脈の予測因子と考えられており、QTDに基づく全身麻酔中の影響を評価するためのいくつかの研究が行われている。当教室の以前の研究で、スガマデクスもネオスチグミンもセボフルラン麻酔下でQTDとQTcDに影響しなかったことを報告した。その原因は揮発性麻酔薬であるセ

ボフルランにあり、セボフルランなどの揮発性麻酔薬はベースライン値と比較してQT_Dを有意に増加すると報告されている。しかし、プロポフォールはQT_Dに影響を及ぼさないため、本研究ではセボフルランの影響を避ける目的で麻酔維持をプロポフォールにより行った。本研究で得られたプロポフォール麻酔下ではネオスチグミンはQT_{cD}を増加させるが、スガマデクスQT_{cD}に影響を与えないという結果を考慮すると、今後は心伝導系への影響が少なく、心室性不整脈のリスクを低減するためにスガマデクスの使用が推奨されるであろう。

【結 論】

本研究では、プロポフォール麻酔下でネオスチグミンとアトロピンの併用がQT_c間隔を延長して、QT_{cD}を増加させた。したがって、プロポフォール麻酔下でのネオスチグミン投与は致命的不整脈を引き起こす可能性があるが、スガマデクスはQT_cとQT_{cD}に影響を与えず、今後筋弛緩拮抗薬の選択としてスガマデクスが推奨されると結論付けた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

筋弛緩回復薬を含めた麻酔関連薬物が致死的心室性不整脈の危険因子である心電図上のQT間隔の延長やQT dispersion (QT_D)の増大を引き起こす可能性がある。そして、筋弛緩回復薬であるネオスチグミンによるQT間隔延長に伴う致死的心室性不整脈の報告が散見される。そのため、筋弛緩回復薬の心伝導系への影響の詳細は周術期の不整脈予防にとって重要な情報である。

申請論文では、筋弛緩回復薬であるネオスチグミン（アトロピン併用）とスガマデクスの心伝導系への影響を観察している。全身麻酔下が予定された健常成人40名を対象とし、プロポフォール麻酔下にネオスチグミン（アトロピン併用）投与したN群（20例）とスガマデクスを投与したS群（20例）の2群に無作為に分け、筋弛緩回復薬投与後の心電図上のRR間隔、QT間隔、補正QT間隔（QT_c間隔：Bazzet法（QT_{cB}）、Fredericia法（QT_{cF}）、QT_Dおよび補正QT_D（QT_{cD}：Bazzet法（QT_{cBD}）、Fredericia法（QT_{cFD}））の変化を記録している。

得られた結果は、①筋弛緩回復薬投与後にN群のRR間隔はS群と比較して有意に短縮したが、両群間でQT間隔、QT_{cB}間隔、QT_{cF}間隔、QT_D、QT_{cBD}、QT_{cFD}に有意差は認めなかった、②筋弛緩回復薬投与前の値と比較した変化率で両群を比較したところ、N群ではS群と比較して有意にQT間隔が短縮していたがQT_c間隔は有意に延長し、さらにQT_{cD}も有意に増大した、という2点であった。

申請論文では、プロポフォール麻酔下ではネオスチグミンはQT_{cD}を増大させるが、スガマデクスQT_{cD}に影響を与えないという結果から、今後は心伝導系への影響が少なく、心室性不整脈のリスクを低減するためにスガマデクスの使用が推奨されると結論付けている。また、筋弛緩回復薬投与前の値からの変化率の比較検討で、N群ではS群と比較してQT間隔が短縮したが、QT_c間隔が延長した原因として、アトロピンによって誘発される頻脈が補正されていないQT間隔を短縮するため、QT間隔とQT_c間隔に対する効果の差はアトロピンの薬理作用に起因したと推察している。

【研究方法の妥当性】

申請論文は、対象患者をQT間隔の異常を来していない健常成人としたこと、麻酔薬による影響を最小限としたこと、適切な麻酔深度下に自動測定装置を用いて記録したこと、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】

申請論文のような筋弛緩回復薬による心伝導系への影響について詳細に調べた報告はない。申請論文に示されたネオスチグミンがQTD増大に伴う心室性不整脈の可能性を有すること、スガマデクスがQTDへの影響がなく安全であるということは、周術期管理における重要な情報であり、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】

申請論文では、QT間隔やQTDに影響を及ぼす可能性が指摘されている吸入麻酔薬の影響を除外するために静脈麻酔薬であるプロポフォールを用いて、客観的な麻酔深度の指標であるBispectral Indexを参考に麻酔深度を維持した状態で筋弛緩回復薬のQT間隔及びQTDへの影響を観察しており、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、プロポフォール麻酔下における健常成人では、ネオスチグミンとアトロピンの併用による筋弛緩回復が致死的不整脈発生の危険因子であるQTc間隔を延長、QTcDを増大させるが、スガマデクスにはそのような影響がないということを明確に示しており、これらの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、QT間隔及びQTDと不整脈の関連性、筋弛緩回復薬の作用機序やその利点と欠点を理論的に学んだ上で、麻酔関連薬特に筋弛緩回復薬と鎮静薬と不整脈の相互関係を前回の研究をもとに仮説を立て、実験計画を立案、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】

本申請論文はスガマデクスにおける安全な麻酔管理において有益な情報を示した点について、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)

Cardiology and Therapy

(7 : 163-172, 2018)