

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K08810

研究課題名(和文) ケタミンが脊髄伝導路および脊髄シナプス伝達に及ぼす作用に関する基礎および臨床研究

研究課題名(英文) Effect of ketamine on spinal synaptic transmission: electrophysiological analysis

研究代表者

古谷 健太 (Furutani, Kenta)

新潟大学・医歯学系・准教授

研究者番号：40535176

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：ケタミンは運動誘発電位(MEP)の振幅に影響を与えない薬剤とされている。しかし、我々は二重盲検無作為化比較試験によって、ケタミン(1 mg/kg)のボラス投与はMEPの振幅を減少させることを示した。次に、ケタミンがMEPを減少させる機序およびケタミンの有する鎮痛機序について掘り下げるために、基礎研究を行った。ラット脊髄横断スライスを用いて、ホールセルパッチクランプ記録を行い、ケタミンの作用を調べた。ケタミンの灌流投与によって、NMDA起因性電流の振幅は減少した。自発性興奮性および抑制性シナプス後電流に対しては、変化がなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ケタミンは鎮静作用と鎮痛作用を併せ持つ。術中の運動機能モニタリングに運動誘発電位が用いられているが、運動誘発電位には影響を与えない薬剤とされてきた。しかし、我々はケタミンが運動誘発電位を抑制することを臨床研究によって証明した。ケタミンには鎮痛作用があるが、痛み感覚の中継場所である脊髄後角ニューロンに対し、どのような作用があるかわかっていなかった。ラットの脊髄を用いた実験により、ケタミンはグルタミン酸受容体を抑制する一方で、シナプス伝達機構には大きな影響を与えないことが分かった。

研究成果の概要(英文)：Ketamine had been believed to have little effect on amplitude of motor-evoked potential. However, our double blinded, randomized, placebo-controlled trial demonstrated that a bolus administration of ketamine (1 mg/kg) reduced the amplitude of MEP. Next, I tried to show the mechanism how ketamine reduce the amplitude of evoked potential. A patch clamp recording from spinal dorsal horn neurons of rat showed that bath-application of ketamine reduced the amplitude of NMDA-induced current. However, ketamine did not affect the frequency and amplitude of spontaneous excitatory postsynaptic current, These results indicate that ketamine in a clinical dose may not affect synaptic transmission in spinal dorsal horn.

研究分野：麻酔科学

キーワード：ケタミン 誘発電位 脊髄 パッチクランプ

### 1. 研究開始当初の背景

ケタミンは、他の全身麻酔薬と異なり、運動誘発電位 (MEP) の振幅に全く影響がない麻酔薬である、とされている。実際に、0.5 mg/kg 程度のボース投与や持続投与は、MEP の振幅に影響しないようだ。しかし過去の報告を遡ると、ヒトでの研究において、ケタミン 1 mg/kg のボース投与は、被検者 5 名中 2 名において経頭蓋磁気刺激によって誘発される MEP の振幅を減少させていた。<sup>1</sup> また動物実験では、ケタミンは用量依存性に MEP の振幅を抑制すると報告されていた。<sup>2,3</sup> 加えて自験例として、ケタミン 1 mg/kg の投与後に、経頭蓋電気刺激による MEP の振幅が著明に低下した症例を経験した。<sup>4</sup> 以上のことから、ケタミンのボース投与によって MEP の振幅が減少する可能性が示唆された。そこで自施設のデータを後ろ向きに振り返ったところ、ケタミン 1 mg/kg 以上が投与された症例では、投与前に比して MEP 振幅が減少している可能性が示唆された。これらのことから、ケタミンが皮質脊髄路に存在する興奮性シナプス伝達機構を抑制する結果、多シナプス性の反応で形成される MEP の振幅が減少したのではないかと考えるに至った。

ケタミンは鎮静作用と鎮痛作用を併せ持つ静脈麻酔薬であるとともに、近年は抗うつ作用も注目されている。その作用は、主に N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体への拮抗作用によって発揮されると考えられているが、その他にもオピオイド受容体やセロトニン受容体をはじめとする様々な受容体と相互作用がある。ケタミンは術後痛や神経障害性痛に対しても有効であり、静脈内投与、硬膜外投与などで鎮痛作用が発揮される。ケタミンの鎮痛作用の一部は、脊髄への作用によって発揮されると考えられるが、脊髄におけるその詳細な作用機序は明らかにされていない。

< 研究課題の核心をなす学術的「問い」 >

- ・ケタミンは脊髄後角において、NMDA 受容体のみならず、オピオイド受容体なども介し、興奮性シナプス伝達を抑制することによって、鎮痛作用を発揮しているのではないか。
- ・ケタミンは皮質脊髄路、特に脊髄における興奮性シナプス伝達を、上記機序によって抑制するのではないか。その結果として、ケタミンは MEP の振幅を減少させるのではないか。

### 2. 研究の目的

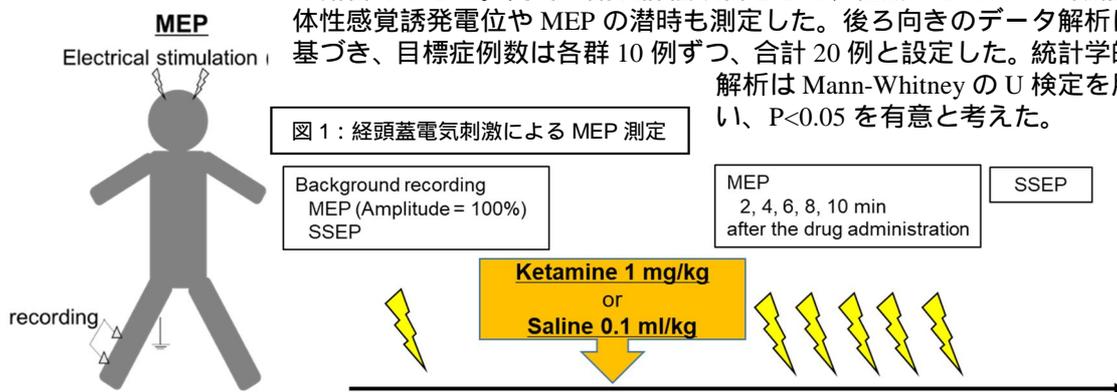
基礎研究と臨床研究を組み合わせることで、以下のことを明らかにする。

- ・臨床研究によって、ケタミン 1 mg/kg の単回投与が MEP の振幅に与える作用を解明する。
- ・脊髄後角ニューロンからホールセルパッチクランプ記録を用い、ケタミンの脊髄におけるシナプス伝達機構に対する作用を解明する。

### 3. 研究の方法

< 臨床研究 >

本二重盲検無作為化比較対照試験の実施に際し、倫理委員会の承認を取得、また臨床試験の事前登録を行った (UMIN000022349)。研究参加者および保護者から書面による同意を得た。思春期特発性側弯症に対し、後方矯正固定術が予定された 12 歳から 18 歳の女性 20 名を対象とし、ケタミン群と生食群に無作為割り付けを行った。プロポフォル、レミフェentanil の持続静注によって麻酔を導入、維持した。腹臥位に体位変換を行った後、経頭蓋電気刺激による MEP を測定した。最大上刺激となるよう刺激強度を調整し、ケタミン 1 mg/kg もしくは生食 0.1 ml/kg を投与した。試薬は薬剤師が調剤し、麻酔担当医および誘発電位測定者は使用薬剤に関して盲検化された。試薬投与 2 分後から 10 分後まで 2 分おきに MEP を記録した (図 1)。本研究の主要評価項目は、試薬投与後の前脛骨筋における MEP 振幅の最小値とし、投与前を 100% とした場合の割合で表した。同時に副次評価項目として、他筋からの MEP 振幅、体性感覚誘発電位や MEP の潜時も測定した。後ろ向きのデータ解析に基づき、目標症例数は各群 10 例ずつ、合計 20 例と設定した。統計学的解析は Mann-Whitney の U 検定を用い、 $P < 0.05$  を有意と考えた。



#### <基礎研究>

ケタミンの脊髄への灌流投与が脊髄におけるシナプス伝達機構に与える影響を調べた。

・脊髄横断スライスからのホールセルパッチクランプ記録(図2)

Wistar系成熟雄性ラットにウレタン麻酔を行った後、腰仙部脊髄を摘出し、厚さ約600 $\mu$ mの脊髄横断スライス標本を作製した。微小ガラス電極を用い、脊髄後角ニューロンからホールセルパッチクランプ記録を行った。人工脳脊髄液に溶解したケタミン(50 $\mu$ M)を脊髄表面に灌流し、以下の事項を観察した。

- ・NMDA起因性電流の変化
- ・微小興奮性および抑制性シナプス後電流(EPSC/IPSC)の変化
- ・後根刺激によって誘発される興奮性シナプス後電流の変化

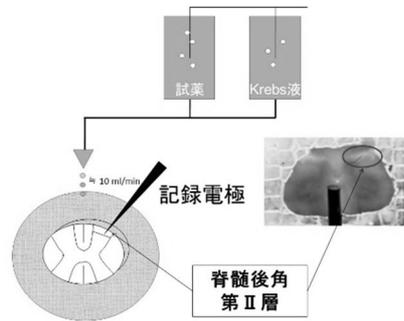


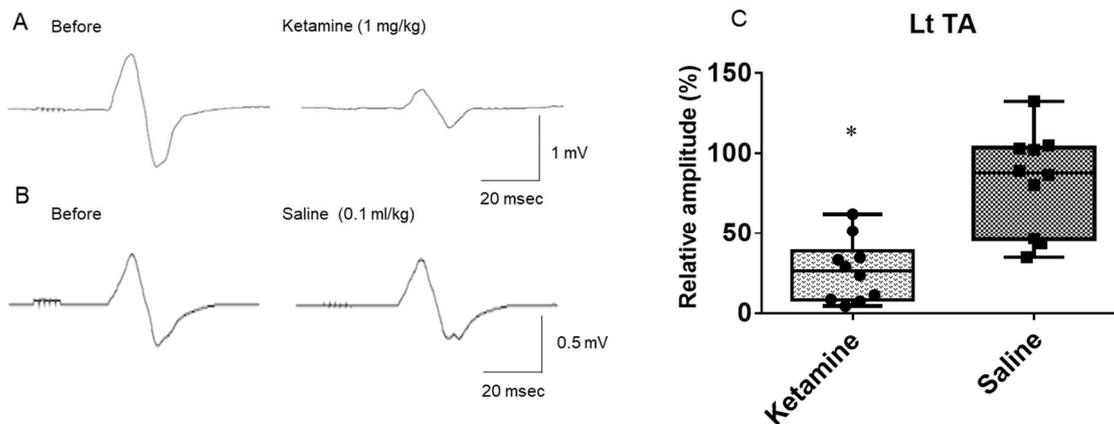
図2：脊髄後角ニューロンからのパッチクランプ記録

#### 4. 研究成果

##### <臨床研究>(図3)

各群10例ずつが登録され、逸脱症例はなかった。データを中央値(四分位範囲)で表すと、左前脛骨筋のMEP振幅は、ケタミン群、生食群でそれぞれ26(9-34)%、87(55-103)%であった( $p < 0.001$ 、図3)。短母指外転筋、上腕二頭筋、大腿四頭筋、短母趾外転筋、腓腹筋においてもケタミン群は生食群に比べ有意にMEP振幅が減少していた。またMEPの立ち上がり潜時はケタミン群で有意に延長し、体性感覚誘発電位の振幅もケタミン群で有意に減少した。

図3：ケタミンのボラス投与がMEP振幅に与える作用



以上の結果より、従来の定説であった「ケタミンはMEPの振幅を減少させない」という定説は否定された。MEP振幅は、各筋においてケタミン投与前の30%前後(臨床的なアラームポイント)まで低下しており、臨床的にも有意な水準に達していた。投与するタイミングによっては、MEPモニタリングの偽陽性所見となりうるため、手術への影響が懸念される。ケタミンは術後鎮痛に対する効果が報告されており、術後痛の強い脊椎脊髄外科手術に対しても有効な薬剤と考えられるが、術中にケタミンを投与する際、用量及びタイミングには注意が必要である。以上の成果は、国内外の学会で発表し、国際誌に受理された。

#### <基礎研究>

脊髄横断スライスに対し、NMDAを灌流投与すると、記録細胞に興奮性の電流が発生する。3このNMDA起因性電流に対するケタミン(50 $\mu$ g)の作用を調べた。ケタミンの灌流投与によって、NMDA起因性電流の振幅は有意に減少した(平均57.8 pA vs. 22.3 pA,  $P < 0.001$ 、図4)。

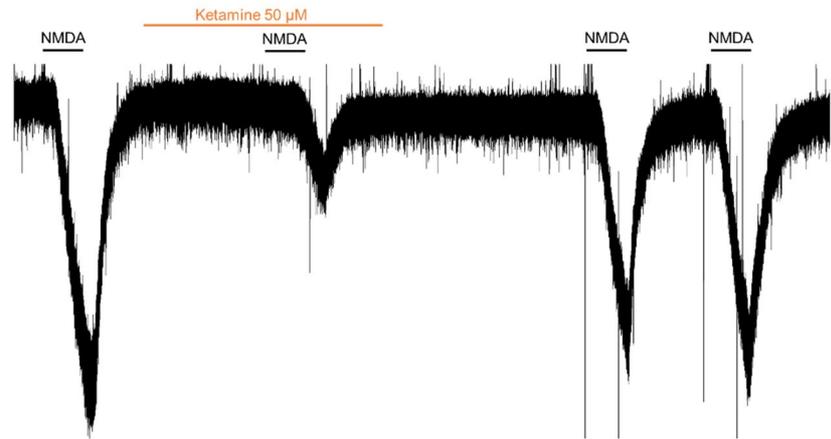
次に、EPSC/IPSCに対するケタミンの作用を調べたが、ケタミンはEPSC、IPSCに有意な変化をもたらさなかった。

さらに後根付き脊髄スライスを作成し、誘発性EPSCに対する作用を調べた。解析に耐えうるデータが少数である(Washoutが明確に取れたものが少ない)ため詳細な解析には至っていないが、一部の細胞でEPSCの振幅が減少した。

後根付き脊髄スライスからの記録に時間を要したこと、研究代表者の海外留学に伴い2年間本課題に対する研究を中断せざるを得なかったことから、in vivo標本からのパッチクランプ記録には至らなかった。

図4：ケタミンの灌流投与がNMDA起因性電流に与える作用

以上の結果から、ケタミンは脊髄後角ニューロンにおいてNMDA受容体に対する抑制作用を發揮することで興奮性伝達を抑制する可能性がある一方で、使用した濃度(50  $\mu\text{M}$ )は臨床使用濃度よりも高濃度と考えられ、臨床的な麻酔作用や抗侵害作用を説明することは難しいといえる。ケタミンはNMDA受容体拮抗薬としての性質からその作用が語られることが多いが、オピオイド受容体やセロトニン受容体をはじめとする様々な受容体やイオンチャネルと相互作用があることが知られている。本研究課題を進める中で、ケタミンが特定のカリウムチャネルと相互作用することによって、抗うつ作用を發揮しているという報告<sup>6</sup>がなされた。このことから、このカリウムチャネルがケタミンの有する鎮痛作用に関与しているのではないかと仮説のもと、新たな実験を計画している。



#### 参考文献

1. Kalkman CJ. Neurosurgery 1994;35:1066-71
2. Scheulfer KM. J Neurosurg 2002; 96: 571-9、
3. Scheufler KM. Anesth Analg 2003; 96: 238-44
4. Furutani K. J Med Case Rep 2018;12(1):204.
5. Furutani K. J Neurosurg Anesthesiol 2022;33:230-8
6. Lopez, JP. Neuron 2022;110:2283-98

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Deguchi Hiroyuki, Furutani Kenta, Mitsuma Yusuke, Kamiya Yoshinori, Baba Hiroshi	4. 巻 35
2. 論文標題 Low-dose droperidol suppresses transcranial electrical motor-evoked potential amplitude: a retrospective study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Monitoring and Computing	6. 最初と最後の頁 175 ~ 181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10877-020-00464-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Furutani Kenta, Tobita Toshiyuki, Ishii Hideaki, Deguchi Hiroyuki, Mitsuma Yusuke, Kamiya Yoshinori, Baba Hiroshi	4. 巻 132
2. 論文標題 Epidural Administration of Ropivacaine Reduces the Amplitude of Transcranial Electrical Motor-Evoked Potentials: A Double-Blinded, Randomized, Controlled Trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anesthesia and Analgesia	6. 最初と最後の頁 1092 ~ 1100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1213/ANE.0000000000005236	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Furutani Kenta, Deguchi Hiroyuki, Matsuhashi Mari, Mitsuma Yusuke, Kamiya Yoshinori, Baba Hiroshi	4. 巻 33
2. 論文標題 A Bolus Dose of Ketamine Reduces the Amplitude of the Transcranial Electrical Motor-evoked Potential	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgical Anesthesiology	6. 最初と最後の頁 230-238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/ANA.0000000000000653	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Furutani Kenta, Matsuhashi Mari, Deguchi Hiroyuki, Mitsuma Yusuke, Ohashi Nobuko, Baba Hiroshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Marked attenuation of the amplitude of transcranial motor-evoked potentials after intravenous bolus administration of ketamine: a case report	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Medical Case Reports	6. 最初と最後の頁 204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13256-018-1741-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 古谷健太、出口浩之、松橋麻里、三ツ間祐介、馬場洋
2. 発表標題 ケタミンのボラス投与は運動誘発電位の振幅を減少させる（無作為化比較試験）
3. 学会等名 日本麻酔科学会第65回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kenta Furutani, Hiroyuki Deguchi, Yusuke Mitsuma, Hiroshi Baba
2. 発表標題 Bolus administration of ketamine reduced the amplitude of transcranial electrical motor evoked potential: a randomized controlled trial
3. 学会等名 annual meeting of the American society of anesthesiologists (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 古谷健太
2. 発表標題 運動誘発電位を用いた麻酔薬の作用の解析
3. 学会等名 日本臨床麻酔学会第42回学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------