

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K16440

研究課題名（和文）ドロペリドールの脊髄における作用機序の解明

研究課題名（英文）Low-dose droperidol reduces the amplitude of transcranial electrical motor-evoked potential

研究代表者

三ツ間 祐介 (Mitsuma, Yusuke)

新潟大学・医歯学総合病院・専任助教

研究者番号：10815765

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：制吐剤として用いる低用量のドロペリドールが経頭蓋電気刺激による運動誘発電位（MEP）振幅を低下させたとするケースレポートはあるものの、これを実証する前向き研究は行われていなかった。そこで二重盲検無作為化比較対照試験をデザインした。その結果、ドロペリドール投与群ではMEP相対振幅はベースラインの32%～49%に減少した。今回の結果は、低用量のドロペリドールがMEP振幅を減少させ、アラームポイントに達する可能性を示唆しており、神経モニタリングとしての偽陽性をもたらし、不必要な介入につながる可能性がある。そのため麻酔科医は低用量であってもドロペリドール投与のタイミングに注意を払う必要があると提言する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の二重盲検無作為化比較対照試験では、臨床的に制吐剤として用いられるドロペリドール（20 µg/kg）のボラス投与により、運動誘発電位（MEP）の相対振幅がベースラインの32%～49%に減少することが明らかになった。これは神経モニタリングとして異常な振幅の減少であるアラームポイントに達する可能性を示唆している。もしも重要な手術操作中にドロペリドールを投与した場合、MEP振幅の減少が神経モニタリングとしての偽陽性をもたらし、不必要な介入につながる可能性がある。そのため、麻酔科医はたとえ低用量であってもドロペリドール投与のタイミングに注意を払う必要があると提言する。

研究成果の概要（英文）：Background: Low-dose droperidol can suppress the amplitude of transcranial electrical motor-evoked potentials (TCE-MEPs); however, no randomized controlled trials have been conducted to assess this. This randomized, double-blinded, placebo-controlled trial aimed to test our hypothesis that low-dose droperidol reduced TCE-MEP amplitudes.

Results: The TCE-MEP amplitude of the left tibialis anterior muscle was significantly reduced in the droperidol group compared to that in the saline group (37% [30%-55%] and 76% [58%-93%], respectively, $P < 0.01$). In the other muscles, the amplitudes were reduced in the droperidol group. Conclusions: Low-dose droperidol (20 µg/kg) reduced TCE-MEP amplitudes. The anesthesiologists should pay attention to the timing of droperidol administration during intraoperative TCE-MEP recordings, even if they use a low dose.

研究分野：麻酔科学

キーワード：運動誘発電位 ドロペリドール 脊髄機能モニタリング

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脊椎外科手術の安全性を高めるために、術中の神経機能モニタリングとして経頭蓋電気刺激による運動誘発電位(transcranial electrical motor-evoked potential : TCE-MEP)の測定が行われている。¹ 様々な麻酔薬によって TCE-MEP の振幅は低下し、偽陽性的原因となることがある。²⁻⁵ 比較的高用量のドロペリドール(ヒトでは 70 μ g/kg, サルでは 300 μ g/kg)は、経頭蓋「磁気」刺激による MEP 振幅を低下させることが報告されているが、臨床で用いられる低用量のドロペリドールが TCE-MEP の振幅に及ぼす影響は不明である。^{6,7} 低用量のドロペリドール(15 ~ 20 μ g/kg)は、術後の悪心・嘔吐(postoperative nausea and vomiting : PONV)を予防するために制吐剤として広く使用されている。⁸ 過去に、低用量ドロペリドール(1~1.25mg)が TCE-MEP 振幅を減少させたとする単一のケースシリーズが報告されている。⁹ また、我々が最近行ったレトロスペクティブな検討では、低用量(約 20 μ g/kg)のドロペリドールが TCE-MEP の振幅を減少させることが示された。¹⁰ しかし、TCE-MEP の振幅に対するドロペリドールの効果を実証する無作為化比較試験はこれまでに行われていなかった。

2. 研究の目的

我々は、低用量のドロペリドール(20 μ g/kg)が TCE-MEP の振幅を減少させるという仮説を臨床研究によって検証することにした。また、ドロペリドールが皮質脊髄路をどのレベルで修飾するのか検討するため F 波、H 波、M 波の検討も同時に行った。また、より詳細な作用機序について電気生理学的に検討するため脊髄運動ニューロンからのパッチクランプ記録を行う方針とした。

3. 研究の方法

まず臨床研究として二重盲検無作為化比較試験をデザインし、2018年7月から2019年9月の間に、思春期特発性側弯症に対する脊椎後方矯正固定術を受ける予定の12~20歳の女性患者を募集した。患者をドロペリドール群または生理食塩水群のいずれかに1:1の割合で無作為に割り付けた。割り付けに従って、ドロペリドール(Droleptan®, 25 mg / 10 ml, 第一三共, 東京, 日本)または0.9%生理食塩水(Otsuka Normal Saline® 20 ml, 大塚製薬工場, 日本・鳴門)が入ったシリンジを試験薬として用意した。全身麻酔はプロポフォールとレミフェンタニルで維持した。TCE-MEPは術中神経モニタリングシステム(Neuromaster MEE-1232, 日本光電工業, 東京, 日本)を用いて記録した。経頭蓋電気刺激は、一對のコークスクリュー電極(SN-100-1500AD, Unique Medical, Tokyo, Japan)を頭皮のC3(陰極)とC4(陽極)に挿入し(国際10-20法)、定電圧刺激装置(SEN-4100, 日本光電工業, 東京)を用いて、刺激間隔2msのパルスを5回繰り返して誘発した(low cut filter 10Hz, high cut filter 3kHz)。刺激強度は300Vで開始し、50Vずつ増加させ、最大上刺激に達するまでとした。対象は、両側の前脛骨筋(TA), 短母指外転筋(APB), 大腿四頭筋(QF), 母趾外転筋(AH), 腓腹筋(GC), ハムストリングス(HAM)とした。試験薬投与前に記録したTCE-MEPのpeak-to-peak振幅を「ベースライン」値とし、各筋のTCE-MEPの相対振幅は、相対値(%) = 絶対値 \times 100 / ベースライン値とした。TCE-MEPのベースライン振幅が50 μ V以下の場合にはデータを除外した。すべてのデータは手術開始前に収集した。TCE-MEP, SSEP, H波, F波, M波のベースライン値は伏臥位で記録した。MEPは、試験薬投与後2, 4, 6, 8, 10分後に記録した。すべてのMEPの記録が終了した後、SSEPおよび誘発筋電図を再度記録した。主要評価項目は、左TAから記録された最小相対MEP振幅(peak-to-peak振幅、ベースライン値の%)とした。副次的評価項目は、他の筋から記録されたMEPの最小相対振幅、MEPの相対立ち上がり潜時、H反射、F波、M波の相対振幅と立ち上がり潜時、SSEPの相対振幅(P38-N46、ベースライン値の%)、SSEPの相対潜時(P38、ベースライン値の%)とした。相対振幅と潜時を2群間で比較し、中央値[IQR xx-yy]で示した。

4. 研究成果

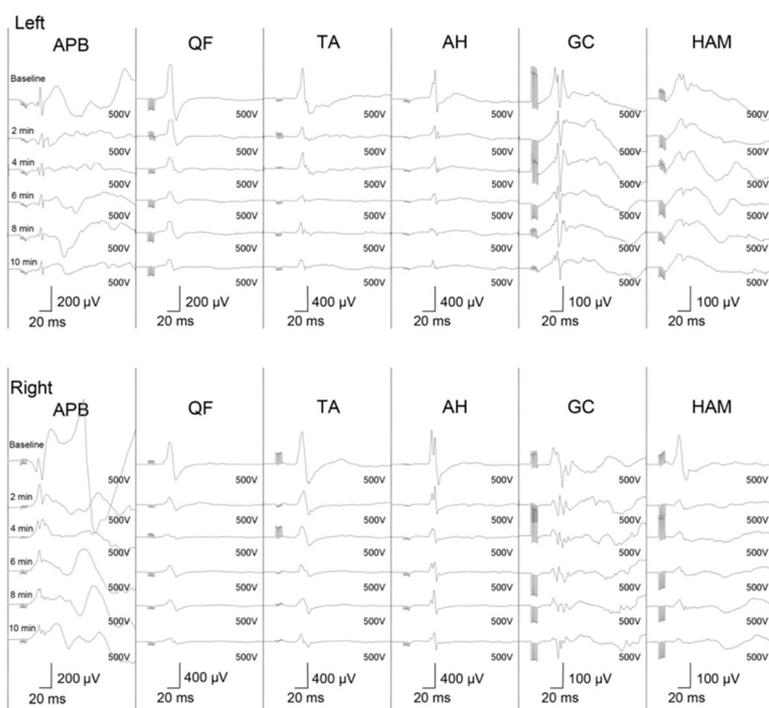
(1) 40人の患者が適格性を評価され、20人が除外された。20名の患者を、ドロペリドール群と生理食塩水群に無作為に割り付けた。生理食塩水群の患者1名は、割り付け後に機器トラブルが生じたため、介入を受けることなく除外された。それ以外の脱落者はなく、最終的に19名の患者が対象となった。患者背景に差はなかった。

主要評価項目である左TAの最小相対TCE-MEP振幅は、ドロペリドール群(n=10)では37% [30%-55%]、生理食塩水群(n=8)では76% [58%-93%]であった(P<0.01)。両側のAPBおよび左QFでは、統計学的に有意差はなかった。その他の筋では、ドロペリドール(20 μ g/kg)のボースライン投与により、各筋のTCE-MEPの相対振幅がベースライン値の32%~49%まで減少した。ドロペリドール投与群では、左H反射および両側のF波の相対振幅も低下した。その他の誘発筋電図の相対振幅や立ち上がり潜時、TCE-MEPの立ち上がり潜時、SSEPの相対振幅と潜時に有意差はなかった。また、ドロペリドールと生理食塩水の投与による血行動態の変化にも有意な差はなかった。錐体外路症状、不整脈、治療が必要な口腔内損傷などの有害事象が発生した患者はいなかった。

表：各筋肉から記録された最小の MEP 相対振幅

	Muscle	Droperidol	<i>n</i>	0.9% Saline	<i>n</i>	<i>P</i> value
Left	APB	53 [35-72]	9	54 [38-76]	7	0.75
	QF	48 [24-64]	10	81 [9-85]	8	0.14
	TA	37 [30-55]	10	76 [58-93]	8	<0.01
	AH	32 [29-47]	9	80 [57-90]	9	0.04
	GC	48 [40-65]	10	80 [63-93]	8	0.03
	HAM	44 [31-61]	7	71 [66-86]	6	0.03
Right	APB	49 [29-59]	8	57 [49-71]	8	0.19
	QF	48 [41-61]	10	98 [78-108]	8	<0.01
	TA	42 [36-53]	10	71 [61-87]	8	0.02
	AH	42 [28-47]	9	73 [49-92]	9	0.01
	GC	49 [37-60]	10	88 [77-94]	7	<0.01
	HAM	39 [39-55]	7	97 [80-125]	5	0.03

図：ドロペリドール投与前後の MEP 波形例



この二重盲検無作為化比較対照試験では、ドロペリドール(20 µg/kg)のボラス投与により、TCE-MEPの相対的な振幅がベースラインの32%~49%に減少した。当院では、過去の多施設共同前向き研究に基づき、ベースラインのTCE-MEP振幅の70%以上の減少(相対振幅30%以下)をアラームポイントとしている¹¹。今回の結果は、制吐剤として使用された低用量のドロペリドールはMEPの振幅を減少させ、アラームポイントに達する可能性を示唆している。

本研究では、ドロペリドールを全身麻酔の導入時に投与した。TCE-MEPの振幅に対するドロペリドールの抑制効果は少なくとも10分間持続したが、ペディクルスクリーの挿入を開始する頃にはMEPの振幅はベースラインレベルに回復していた。さらに、我々のレトロスペクティブ研究では、TCE-MEPの振幅はドロペリドール投与後1~2時間でベースライン値に回復した。¹⁰したがって、ドロペリドールの抑制効果は約60分間持続すると考えられるが、ドロペリドール投与後10分以上経過してからの外科的操作や他の麻酔薬の影響を排除することはできなかった。もしも重要な操作中にドロペリドールを投与した場合、TCE-MEP振幅の減少が神経モニタリングとしての偽陽性をもたらす、不必要な介入につながる可能性がある。そのため、麻酔科医は低用量であってもドロペリドールの投与タイミングに注意を払う必要があると提言する。

ドロペリドールがMEP振幅を減少させた機序については、臨床研究の結果からある程度推察ができる。ドロペリドールは、ドーパミンD2受容体を拮抗し、制吐作用をもたらす、中枢神経系の興奮性を抑制することで鎮静効果を発揮する¹²。ドーパミンについては、視床下部(A11領域)から脊髄前角にドーパミン神経線維が投射しており、脊髄運動ニューロンの興奮の制御に関与していることが報告されている¹³。今回、MEP記録には最大上刺激を用いた。この刺激法では、皮質脊髄路の軸索が直接刺激されるため、ドロペリドールの大脳運動皮質に対する抑制効果はバ

イパスされることになる。さらに、両側のF波の振幅がドロペリドールによって抑制された。神経線維の逆行性電気刺激によって誘発されるF波の振幅は、神経支配を受けている脊髄運動ニューロンの興奮度を反映していることから、今回の結果は、低用量のドロペリドールが脊髄において運動ニューロンの興奮性を抑制し、TCE-MEPの振幅を減少させることを示唆している。

(2) 以上より、臨床研究によって、制吐薬として用いたドロペリドールがTCE-MEP振幅を減少させること、そしてその作用機序まで考察することができた。しかしその機序を電気生理学的に証明した基礎研究はない。そこで、「脊髄前角においてドロペリドールがドパミン受容体を拮抗することで運動ニューロンの興奮性を低下させた」ことを検討するため、まず前角におけるドパミンの作用機序について明らかにする必要があり、基礎研究に着手した。

幼若なWistar系雄性ラット(7~14日齢)をウレタンで麻酔後、椎弓切除を行い脊髄を摘出し、マイクロスライサーを用いて厚さ約500 μ mの脊髄横断スライス標本を作成した。標本をチャンパーに移し、グリッドで固定後、酸素化した人工脳脊髄液(NaCl 117mM, KCl 3.6mM, NaHPO₄ 1.2mM, CaCl₂ 2.5mM, MgCl₂ 1.2mM, NaHCO₃ 25mM, Glucose 11mM)で5-10 mL/minの速度で灌流した。顕微鏡を用いてモニター下に脊髄前角第1層を確認し、水浸対物レンズに切り替えて運動ニューロンと思われる大型の細胞を確認した。記録には先端電極抵抗4~8Mの微小ガラス電極を用いた。脊髄運動ニューロンの単一細胞からパッチクランプ記録を行い、-70mVに膜電位を固定して膜電流の変化を観察した。ドパミン100 μ Mを灌流すると、記録した13細胞のうち7細胞において内向き電流が観察された。5細胞で反応がなく、1細胞では外向き電流が観察された。また、ドパミン濃度を1 μ M, 10 μ M, 30 μ M, 100 μ M, 300 μ Mの5つに分けて調べると用量依存性に内向き電流の振幅が大きくなる様子が観察された。脊髄前角にはドパミンD1-like受容体が存在することが示唆されており、運動ニューロンの興奮性の調節に関与していると考えられている。この内向き電流はD1-like受容体による脱分極を示すものと考えられる。また、1細胞で認められた外向き電流はおそらく介在ニューロンであり、D2-like受容体を介した抑制性の調節の存在が示唆された。脊髄前角におけるドパミンのより詳細な作用機序に関してはさらなる検討が必要であり、今後の課題である。

<引用文献>

1. Kawaguchi M, Iida H, Tanaka S, et al. A practical guide for anesthetic management during intraoperative motor evoked potential monitoring. *J Anesth*. 2020;**34**:5-28. doi: 10.1007/s00540-019-02698-2
2. Legatt AD, Emerson RG, Epstein CM, et al. ACNS guideline: Transcranial electrical stimulation motor evoked potential monitoring. *J Clin Neurophysiol*. 2016;**33**:42-50. doi: 10.1097/WNP.0000000000000253
3. Kalkman CJ, Drummond JC, Ribberink AA, et al. Effects of propofol, etomidate, midazolam, and fentanyl on motor evoked responses to transcranial electrical or magnetic stimulation in humans. *Anesthesiology*. 1992;**76**:502-509. doi: 10.1097/0000542-199204000-00003
4. Scheufler KM, Zentner J. Total intravenous anesthesia for intraoperative monitoring of the motor pathways: an integral view combining clinical and experimental data. *J Neurosurg*. 2002;**96**:571-579. doi: 10.3171/jns.2002.96.3.0571
5. Furutani K, Deguchi H, Matsushashi M, et al. A bolus dose of ketamine reduces the amplitude of the transcranial electrical motor-evoked potential: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2019. [Epub ahead of print]. doi: 10.1097/ANA.0000000000000653.
6. Kalkman CJ, Drummond JC, Patel PM, et al. Effects of droperidol, pentobarbital, and ketamine on myogenic transcranial magnetic motor-evoked responses in humans. *Neurosurgery*. 1994;**35**:1066-1071. doi: 10.1227/00006123-199412000-00008.
7. Ghaly RF, Stone JL, Levy WJ, et al. The effect of neuroleptanalgesia (Droperidol Fentanyl) on motor potentials-evoked by transcranial magnetic stimulation in the monkey. *J Neurosurg Anesth*. 1991;**3**:117-123. doi: 10.1097/00008506-199106000-00006.
8. Gan TJ, Belani KG, Bergese S, et al. Fourth consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2020;**131**:411-448. doi: 10.1213/ANE.0000000000004833.
9. Gonzalez AS, Lorensu PJP, Gomez SC, et al. What can we learn from two consecutive cases? Droperidol may abolish TcMEPs. *Turk J Anaesthesiol*. 2017;**45**:53-55. doi: 10.5152/TJAR.2016.50336.

10. Deguchi H, Furutani K, Mitsuma Y, et al. Low-dose droperidol suppresses transcranial electrical motor-evoked potential amplitude: a retrospective study. *J Clin Monit Comput*. 2021;**35**:175-181. doi: 10.1007/s10877-020-00464-4.
11. Kobayashi S, Matsuyama Y, Shinomiya K, et al. A new alarm point of transcranial electrical stimulation motor evoked potentials for intraoperative spinal cord monitoring: a prospective multicenter study from the Spinal Cord Monitoring Working Group of the Japanese Society for Spine Surgery and Related Research. *J Neurosurg Spine*. 2014;**20**:102-107. doi: 10.3171/2013.10.SPINE12944.
12. Araki R, Hayashi K, Sawa T. Dopamine D2-receptor antagonist droperidol deepens sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology*. 2018;**128**:754-763. doi: 10.1097/ALN.0000000000002046.
13. Simon AS, Jennifer MH, Jensen AM. Dopaminergic modulation of locomotor network activity in the neonatal mouse spinal cord. *J Neurophysiol*. 2015;**113**:2500-2510. doi: 10.1152/jn.00849.2014.

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Yusuke Mitsuma, Kenta Furutani, Hiroyuki Deguchi, Yoshinori Kamiya, Takahiro Tanaka, Nobutaka Kitamura, Hiroshi Baba	4. 巻 -
2. 論文標題 Low-dose droperidol reduces the amplitude of transcranial electrical motor-evoked potential: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgical Anesthesiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Yusuke Mitsuma
2. 発表標題 Low-dose droperidol reduces the amplitude of transcranial electrical motor-evoked potential: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial
3. 学会等名 Euroanaesthesia 2020（国際学会）
4. 発表年 2020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
---------	---------