

令和 3 年 6 月 10 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：18K16441

研究課題名（和文）麻酔薬の脊髄前角細胞における作用機序の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanism of action of anesthetics in motor neuron in the spinal cord.

研究代表者

出口 浩之（Deguchi, Hiroyuki）

新潟大学・医歯学総合病院・専任助教

研究者番号：30804562

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：運動誘発電位は、術後の永続的な運動障害などを回避するために有用な術中神経生理学的モニタリングの一つである。しかし運動誘発電位は麻酔薬の影響を強く受けるためにその作用機序を解明することはモニタリングの解釈などの質を向上させるために重要である。比較的影響が少ないとされ、頻用されるプロポフォルも運動誘発電位振幅を要領依存性に抑制する。しかし、その詳細な作用機序は不明である。今回ヒトを対象としてプロポフォルの脊髄前角細胞の興奮性の指標である誘発筋電図振幅と運動誘発電位振幅を同時に評価することにより、プロポフォルの運動誘発電位振幅抑制効果の機序の一端を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、全身麻酔下の手術中の神経生理学的モニタリングとして運動誘発電位が頻用されている。術後の永続的な神経障害を回避するために重要なモニタであるが、麻酔薬の影響を強く受ける。麻酔薬の種類や用量などによって容易に振幅が抑制され、偽陽性やモニタ失敗の原因となりうる。そのため、麻酔薬の運動誘発電位振幅への影響に関して、その機序を解明することで、モニタリングの質の向上に繋がる。本研究結果は、運動誘発電位測定の際に頻用されるプロポフォルの作用の一端を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：Motor-evoked potential are one of the useful intraoperative neurophysiological monitoring to avoid permanent postoperative motor impairment. However, since motor-evoked potential is strongly affected by anesthetic agents, elucidation of their mechanism of action is important to improve the quality of monitoring interpretation. Propofol, which is considered to have relatively little effect and is frequently used, also suppresses the amplitude of motor-evoked potentials in a dose-dependent manner. However, its detailed mechanism of action is still unknown. In the present study, the mechanism of the suppression of motor-evoked potential amplitude by propofol was elucidated by simultaneously evaluating evoked EMG amplitude and motor-evoked potential amplitude, which are indices of motor neurons in the spinal cord excitability, in human subjects.

研究分野：麻酔科学

キーワード：運動誘発電位 誘発筋電図 脊髄前角細胞 プロポフォル

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

経頭蓋電気刺激による運動誘発電位 (Motor Evoked Potential; MEP) は、脳神経外科、脊椎外科、血管外科手術術中における、有用な神経機能モニタリングの1つである。適切に MEP をモニタリングすることによって、術中の脊髄機能障害を早期発見し、循環管理や術式の変更などによる介入を行うことができ、術後の神経学的後遺症を予防することが可能である。

術中の MEP 測定は通常、全身麻酔管理下で行われる。しかし MEP 振幅は、日常よく用いられている揮発性麻酔薬 (セボフルラン、デスフルランなど) や静脈麻酔薬 (プロポフォール、ミダゾラムなど) によって低下する。しかし、皮質脊髄路のどの部分にそれぞれの麻酔薬が作用し、MEP 振幅の低下をもたらすのか、詳細にはわかっていない。

MEP 抑制効果に関して、脊髄前角細胞に対する作用が示唆されており、誘発筋電図 (M 波、H 波) を用いて、侵害刺激への不動化と脊髄前角細胞との関係性が検討されている。ここで、M 波とは運動神経を刺激した際に刺激点から順行性に伝達された興奮として、H 波とは G a 線維を刺激点から逆行性に伝達し、後根を通して脊髄内に入り、脊髄前角細胞を興奮させて記録される誘発筋電位である。麻酔薬が脊髄前角細胞を抑制することで、MEP 振幅を低下させるのであれば、MEP 振幅と H 波の振幅は同程度に低下するはずである。しかし、実際の MEP 振幅と M 波、H 波との関係性はこれまでに検討されていなかった。

2. 研究の目的

当初は揮発性麻酔薬と静脈麻酔薬の比較を行う予定であったが、倫理的な問題から、臨床で頻用されるプロポフォールの機序を以下のように、基礎研究と臨床研究の両面から検討することを目的とした。

- ・臨床研究によって、プロポフォールが、MEP 振幅および H 波に与える影響を調べる。
- ・脊髄前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、プロポフォールの脊髄前角ニューロンにおけるシナプス伝達機構に対する作用を調べる。

3. 研究の方法

臨床研究では、プロポフォールの増量に対する誘発筋電図、経頭蓋電気刺激 MEP 振幅の前後比較試験を行った。対象は、術中脊髄機能モニタリングが必要とされる脊椎手術が予定された患者とした。術前からの下肢末梢神経障害がある者やてんかん、認知機能障害等の既往がある者などは除外した。

プロポフォールとレミフェンタニルを用いて、全身麻酔を導入・維持した。気管挿管後、スガマデクスを用いて筋弛緩を拮抗し、プロポフォールは TCI (target-controlled infusion) 2.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に設定した。神経刺激装置は Neuromaster MEE-1232 (日本光電) を使用した。C3、C4 (国際 10-20 法) にコイル電極を設置し、経頭蓋電気刺激による MEP を測定した。刺激は日本光電社製 SEN-4100 を使用した定電圧刺激とした。刺激強度は最大上刺激で、トレインパルス数は 5 連、刺激間隔 2 msec とした。記録部位は前脛骨筋、ヒラメ筋、短母趾屈筋など 6 筋とした。

また、膝窩部に刺激用の電極を貼付し、脛骨神経刺激 (定電流刺激) による M 波、H 波をヒラメ筋にて測定した。同時に、刺激強度を上昇させ、シナプスを介さない反応である F 波を測定した。その後、プロポフォールを TCI 3.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ および 4.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に段階的に増量し、再度 MEP、M 波、H 波を測定した。また、各濃度でバイタルサイン (脈拍、平均血圧、ETCO₂、SpO₂、体温、脳波モニタである BIS 値) を記録した。

主要評価項目は、TCI 2.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と 4.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のヒラメ筋の H 波振幅とした。副次評価項目は各筋の MEP 振幅、F 波および M 波振幅とした。目標症例数は、過去の報告から 15 例とした。統

計は正規分布する連続変数は反復測定分散分析、非正規分布の変数はフリードマン検定を行い、事後検定として t 検定、ウィルコクソン符号付順位検定を行い、ホルム法で補正した。

基礎研究では、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を試みた。Wistar 系幼若ラット（1-2 週齢）にウレタン麻酔を行った後、椎弓切除を行った。腰仙部脊髄を摘出し、氷冷人工脳脊髄液（Krebs 液）中で、厚さ約 500 μm 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、脊髄前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もしくはパブリングによって飽和した薬剤を脊髄表面に還流し、以下の事項を観察した。

- ・興奮性および抑制性シナプス後電流の振幅および頻度の変化
- ・上記研究の結果に応じて、各種拮抗薬（CNQX、Bicuculline、Strychnine など）を使用した際の各電流の変化

4 . 研究成果

(1)臨床研究の結果について述べる。研究期間中に MEP のモニタリングを必要とする脊椎手術を受けた成人患者は 74 名であった。59 人の患者が基準により除外された（下肢の末梢神経機能障害 55 人、インフォームド・コンセントが得られない 1 人、参加の承諾が得られなかった 3 人）。そのため、15 人の患者のデータを解析した。なお、左ハムストリングの MEP が得られなかった患者が 1 名いた。患者背景を表 1 に示す。術中のバイタルサインと血行動態のデータを表 2 に示す。BIS 値、呼気中の二酸化炭素分圧、体温はプロポフォール投与量の増加とともに低下した。

		N = 15	
性別	男性	1	(6.6 %)
年齢		34	[20-70]
身長 (cm)		155.4	[147-165]
体重 (kg)		50	[40.3-60.3]
疾患			
	側弯症	12	(80 %)
	後弯症	3	(20 %)

表 1 患者背景
数値は中央値[四分位範囲]

	n	プロポフォール目標血中濃度			P 値 [§]
		2.0 $\mu\text{g/mL}$	3.0 $\mu\text{g/mL}$	4.0 $\mu\text{g/mL}$	
心拍数 (bpm)	15	58 (5.7)	60 (5.1)	60 (5.1)	0.23
平均血圧(mmHg)	15	67 (9.6)	68 (8.0)	68 (5.1)	0.8
ETCO ₂ (mmHg)	15	36 (1.7)	35 (1.3) [*]	34 (1.5) [‡]	<0.001
SpO ₂ (%)	15	100 (0)	100 (0)	100 (0)	-
体温 (°C)	14	36.2 (0.4)	36.1 (0.4)	36.1 (0.3) [‡]	0.002
BIS 値	15	61 (9.6)	45 (10.9) [*]	34 (5.8) ^{†‡}	<0.001

表 2 術中のバイタルサイン

* : p<0.05 (2.0 対 3.0 $\mu\text{g/mL}$ 、ホルム法で補正した t 検定)

† : p<0.05 (3.0 対 4.0 $\mu\text{g/mL}$) ‡ : p<0.05 (2.0 対 4.0 $\mu\text{g/mL}$)

§ : 反復測定分散分析

		プロポフォール目標血中濃度							
振幅		n	2.0 µg/mL		3.0 µg/mL		4.0 µg/mL		p 値 [§]
H 反射 (mV)	左	15	5.60	[4.17, 7.46]	6.00	[3.59, 7.45]	4.71	[3.42, 6.6]	0.4
	右	15	4.94	[2.97, 7.73]	4.98	[2.89, 7.89]	4.12	[3.05, 7.90]	0.2
	両側	30	5.57	[3.82, 7.66]	5.56	[3.42, 7.61]	4.69	[3.25, 6.84]	0.1
M 波 (mV)	左	15	23.2	[19.1, 27.8]	22.4	[18.1, 27]	22.7	[18.4, 26.8]	0.06
	右	15	26.1	[17.5, 32.7]	26.2	[16.9, 31.9] [*]	26.7	[17.3, 31.4] [‡]	0.009
	両側	30	24.7	[17.8, 31.6]	24.0	[17.1, 29.9] [*]	24.0	[17.6, 30.8] [‡]	<0.001
F 波 (mV)	左	15	1.73	[0.89, 3.68]	1.79	[0.94, 3.57]	1.48	[0.92, 3.68]	0.4
	右	15	1.46	[1.10, 2.65]	1.24	[0.82, 2.66]	1.30	[0.83, 2.54]	0.1
	両側	30	1.55	[1.00, 3.49]	1.59	[0.89, 3.37]	1.39	[0.90, 3.41]	0.08
経頭蓋 電気刺 激 MEP (µV)	ヒラメ筋	30	798	[430, 1275]	742	[334, 996] [*]	625	[348, 999] ^{†‡}	<0.001
	母指内転筋	30	1486	[385, 3608]	1275	[285, 2207] [*]	1039	[185, 1914] ^{†‡}	<0.001
	大腿四頭筋	30	1112	[547, 2328]	1023	[433, 2026] [*]	775	[477, 1879] ^{†‡}	<0.001
	前脛骨筋	30	1839	[1345, 3550]	1734	[1290, 3097] [*]	1680	[841, 2676] ^{†‡}	<0.001
	短母趾屈筋	30	1171	[757, 1830]	872	[624, 1476] [*]	802	[469, 1148] ^{†‡}	<0.001
	ハムストリ ング	29	332	[187, 525]	316	[178, 416] [*]	252	[119, 367] ^{†‡}	<0.001

表3 H 反射、M 波、F 波、経頭蓋電気刺激 MEP 振幅

*p<0.05 (2.0 対 3.0 µg/mL ホルム法で補正したウィルコクソン符号付順位検定)

†p<0.05 (3.0 対 4.0 µg/mL) ‡p<0.05 (2.0 対 4.0 µg/mL) §フリードマン検定

数値は中央値[四分位範囲]

誘発電位の振幅を表3に示す。左H反射の振幅は、プロポフォールの投与量を増やしても有意差はなかった。同様に、右のH反射、両側のF波、左のM波の振幅も、プロポフォールの投与量を変えても有意な差はなかった。右M波の振幅は、3.0および4.0 μ g/mL投与群で2.0 μ g/mL投与群に比べて増加した。すべての筋肉の経頭蓋電気刺激MEP振幅は、用量依存的に有意に減少した。観察期間中、患者に有害事象は発生しなかった。

(2)プロポフォールによってすべての筋肉でTCE-MEP振幅が有意に抑制されたものの、両側のH反射およびF波の振幅は、有意差がなかった。H反射やF波の振幅は脊髄の運動ニューロンの興奮性を反映することが知られていることから、本研究の結果は、TCE-MEP振幅に対するプロポフォールの抑制効果に脊髄の運動ニューロンの抑制が大きく寄与していないことを示唆するものであった。ヒトでは錐体路の一部には多シナプス経路が存在しており、また、H反射とF波は、それぞれ単シナプス性伝達とシナプス性伝達を伴わないことから、プロポフォールが経頭蓋電気刺激MEP振幅を抑制するのは、運動ニューロン自体を直接抑制するのではなく、特に脊髄上の運動経路における興奮性神経伝達の中でも多シナプス経路を抑制することによると推察された。

現在までのところ、誘発筋電図、H反射、F波と組み合わせた経頭蓋電気刺激MEP振幅に対するプロポフォールの効果を検討した報告はない。本研究では、プロポフォール投与量の臨床使用範囲内では、経頭蓋電気刺激MEPは誘発筋電図よりもプロポフォールの影響を受けやすかった。これらの誘発筋電図を経頭蓋電気刺激MEPと一緒にモニターすると、MEP振幅減少の原因からプロポフォールの増量効果を除外することができ、偽陽性を避けることができる可能性がある。また、これらの誘発筋電図は、末梢神経と脊髄運動ニューロンを結ぶ局所回路の状態を反映しているため、TCE-MEPモニタリングと組み合わせたH反射とF波を用いて末梢神経損傷を検出するためのより多くの情報を得ることができ、偽陰性を回避できる可能性がある。

基礎研究に関しては、実験器具の故障などの影響もあり、実験系の確立には至らなかったが、本臨床研究結果の詳細な作用機序の推定のために今後も検討を続けたい。

<引用文献>

- Woodforth IJ *Anesth Analg* 1999;89:1182-7.
- Haghighi SS *J Neurosurg Anesthesiol* 1996;8:47-51.
- Nathan N Br *J Anesthesia* 2003;91:493-7.
- Wakai A *Anesthesiology* 2005;102:379-86.
- Benno R *Anesthesiology* 2004;100:44-5.
- Lawrence DG *Brain* 1968;91:1-14.
- Lemon RN *Brain*. 2012;135:2290-5.
- Rathelot JA *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:918-23.
- Lemon RN *Annu Rev Neurosci*. 2008;31:195-218.
- Ueno M *Cell Rep*. 2018;23:1286-300.

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 Deguchi Hiroyuki, Furutani Kenta, Mitsuma Yusuke, Kamiya Yoshinori, Baba Hiroshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Propofol reduces the amplitude of transcranial electrical motor-evoked potential without affecting spinal motor neurons: a prospective, single-arm, interventional study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Anesthesia	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） 10.1007/s00540-021-02927-7	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0件

〔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
---------	---------