

プロポフォールとチアミラルの 脊髄前角細胞へ及ぼす影響の比較

葛田 憲道 吳 浜陽 熊谷 雅人

東京慈恵会医科大学麻酔科学講座

(受付 平成 15 年 7 月 12 日)

COMPARISON OF THE EFFECTS OF PROPOFOL AND THIAMYLAL ON SPINAL CORD MOTONEURON

Toshimichi KUZUTA, Wu BINYANG, and Masato KUMAGAI

Department of Anesthesiology, The Jikei University School of Medicine

Purpose: The aim of this study was to clarify the mechanism of muscle relaxation observed during propofol anesthesia.

Methods: We investigated the effects of propofol and thiamylal on spinal cord Motoneuron excitability using the F wave analysis method. Nineteen patients scheduled to undergo elective surgery (American Society of Anesthesiology classification I and II) were randomly assigned to receive either propofol (2 mg/kg, $n=6$) or thiamylal (3 to 5 mg/kg, $n=5$). Changes in the following evoked electromyographic variables were recorded during induction of anesthesia with propofol or thiamylal: M wave amplitude, F wave amplitude, F/M amplitude ratio, F wave occurrence, and F-M latency. Series of 16 supramaximal stimuli (duration, 0.2 milliseconds; frequency 0.5 Hz, filter, 10 Hz to 5 kHz) were delivered to stimulate the posterior tibial nerve near the medial malleolus. The F and M wave were recorded from the abductor hallucis via bar electrodes before induction and 1, 2, 3, and 4 minutes after administration of propofol or thiamylal.

Results: In propofol group, M wave amplitude did not change after injection, but F wave amplitude decreased to 23.3%, 25.1%, 29.1% and 34.3% of baseline at 1, 2, 3, and 4 minutes, respectively, after injection. F wave occurrence decreased 1 minute after injection, but F-M latency did not change. In contrast, in the thiamylal group no changes from baseline were seen in any F wave or M wave variables.

Conclusion: F wave amplitude decreases after induction with propofol, but no F or M wave changes occur after induction with thiamylal. These results indicate muscle relaxation occurs during propofol anesthesia.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2003; 118: 475-9)

Key words: propofol, evoked electromyography, electromyography, thiamylal, F wave

I. 緒 言

全身麻酔には意識の喪失、鎮痛および筋弛緩などが求められる。術中に求められる筋弛緩効果には神経筋接合部に筋弛緩薬によってもたらされる末梢性ブロックと、全身、局所麻酔薬によって起

こる中枢性（脊髄、延髄、皮質など）ブロックがある。本研究は後者の中枢性ブロックについて検討した研究である。Rampil ら¹⁾²⁾ は動物実験にて、全身麻酔薬の不動化の作用部位は脳ではなく脊髄であると報告した。脊髄の運動機能への影響についての研究では、非侵襲的に脊髄の運動機能を評

価する方法としてF波観察がよく採用されている。F波の観察により脊髄の機能とくに脊髄運動ニューロン、脊髄前角の機能を推察することができる。

今まで全身麻酔薬とりわけ吸入麻酔薬について、その脊髄へ及ぼす影響の研究報告は多い。しかし、静脈麻酔薬についての報告は少ない。今回、全身麻酔の導入時に用いるプロポフォールまたはチアミラールについて、F波の変化を測定し両者の比較を行い、静脈麻酔薬が脊髄の運動機能、筋弛緩に及ぼす影響を検討した。

II. 対象と方法

本研究は、研究に先立ち東京慈恵会医科大学倫理委員会の承認を得ており、また主旨に同意したASA (American Society of Anesthesiology) 分類I~IIの予定手術患者11例(年齢53~72歳)から研究についての同意書を得た。対象より神経筋疾患、糖尿病、中枢神経疾患、脊椎と四肢の外傷などのF波に影響する既往歴を有する患者を除外した。麻酔前投薬としてアトロピン0.5 mgを手術室入室45分前に筋注した。静脈路確保の後、フェンタニル3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ が全例に投与された。11例を無作為に麻酔導入用の静脈麻酔薬にて、プロポフォール群 ($n=6$) とチアミラール群 ($n=5$) の2群に分けた。静脈路確保後にプロポフォール2 mg/kgあるいはチアミラール2.0~2.5 mgで導入した。導入前を対照値として、プロポフォールあるいはチアミラールを投与後1分、2分、3分、4分に誘発筋電図を記録した。5分後に麻酔管理のためベクロニウムを投与し、筋弛緩を得てから気管内挿管した。2群とも挿管までは純酸素下にて必要に応じてマスク換気を行い、呼気終末炭酸ガス分圧測定 (Datex社, Capnomac) が35~40 mmHgの範囲となるように維持した。維持はセボフルランで行った。

誘発筋電図は、NeuroPack ($\Sigma\text{MEB-5504}$, 日本

光電, 東京)を用いてプロポフォール, チアミラールの筋電図の変化を記録し、以下の指標を測定した。1) M波振幅 (mV), 2) F波振幅: F波の頂点間振幅のうち最大値 (peak to peak value) (μV), 3) F/M比: F波振幅/M波振幅の比 (%), 4) F波出現頻度: 16回の刺激に対して出現したF波の数 (%) (振幅は40 μV 以下の場合F波がないと判定した), 5) F-M潜時: F波とM波の潜時の差 (ms)。電気刺激は各症例16回行い、その刺激条件は持続時間0.2 ms, 頻度0.5 Hz, フィルターは10 Hz~5 kHzとした。脛骨神経を内果の近くで刺激し、誘発筋電図は皿電極で母指外転筋より導出した。患者入室後、投与前にF波とM波対照値を測定した。M波の最大振幅が得られる強度より20~30%強い刺激 (電流40 mA~90 mA) を極上最大刺激として用い、プロポフォールあるいはチアミラール投与後1分、2分、3分および4分にて誘発筋電図を測定し、上記の指標を内蔵コンピュータで解析した。

数値は平均値±標準偏差で表示した。両群における、基準値と測定時の値の検定は多重比較検定Turkey Kramer法を用い、 $P<0.05$ を推計学的有意とした。

III. 結果

性別、年齢、身長、体重などの患者背景に関して両群間に有意差はなかった (Table 1)。

Table 2とTable 3に両群のF波とM波の変化を示した。プロポフォール群では、投与の対照値と比べて投与後1~4分においてM波振幅に変化は見られなかった。しかし、F波振幅とF/M比が明らかに下降し、有意差が認められた。また、F波出現頻度も低下した。Fig. 1からF波振幅は投与後1分、2分、3分、4分で対照値の25.5%, 33.3%, 41.2%, 45.1%まで低下した (いずれも $P<0.05$)。F波出現頻度は導入前の100%から54.1%, 66.5%, 72.8%, 84.5%まで低下した (1分

Table 1. Patient profile

Group	<i>n</i>	Age (yrs)	Sex (m:f)	Height (cm)	Weight (kg)
Propofol	6	63±6	4:2	163±9	68±14
Thiamylal	5	62±5	3:2	163±8	63±10

Table 2. Propofol group: Changes of M wave and F wave during induction period (n=6)

	Baseline	1 min	2 min	3 min	4 min
M amplitude (mV)	14.8±8.2	14.7±8.0	14.6±7.9	14.4±7.7	14.3±7.7
F amplitude (mV)	0.51±0.18	0.13±0.09*	0.17±0.09*	0.21±0.1*	0.23±0.1*
F/M ratio (%)	3.46±1.5	0.76±0.47*	1.02±0.44*	1.33±0.59*	1.82±1.25*
F-M latency (ms)	37.5±2.1	40.4±2.5	41.1±2.8	40.3±3.1	39.5±2.9
F occurrence (%)	100	51.2±29.9*	65.6±31.2	68.8±21.1	84.5±11.7

*: $P < 0.05$ vs Baseline value
mean±SD

Table 3. Thiamylal group: Changes of M wave and F wave during induction period (n=5)

	Baseline	1 min	2 min	3 min	4 min
M amplitude (mV)	18.0±4.3	17.1±5.5	17.4±4.8	17.1±4.9	17.2±4.8
F amplitude (mV)	0.54±0.14	0.44±0.18	0.45±0.22	0.52±0.28	0.41±0.12
F/M ratio (%)	3.21±1.54	2.66±0.64	2.56±0.82	3.04±1.15	2.63±1.21
F-M latency (ms)	38.8±1.5	39.8±1.5	39.6±1.8	39.8±1.7	39.2±1.5
F occurrence (%)	98.8±2.7	100	98.8±2.7	100	98.8±2.7

*: $P < 0.05$ vs Baseline value

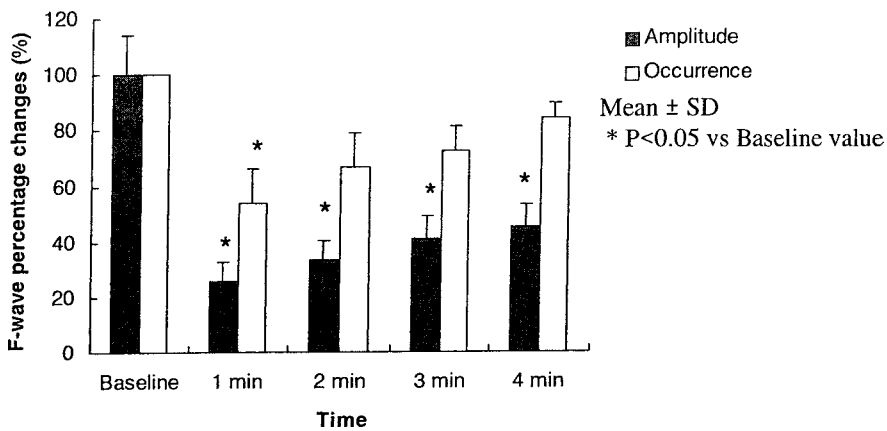


Fig. 1. Propofol group: percentage changes in F-wave amplitude and occurrence. Data are expressed as mean±SD. * $P < 0.05$ vs Baseline value.

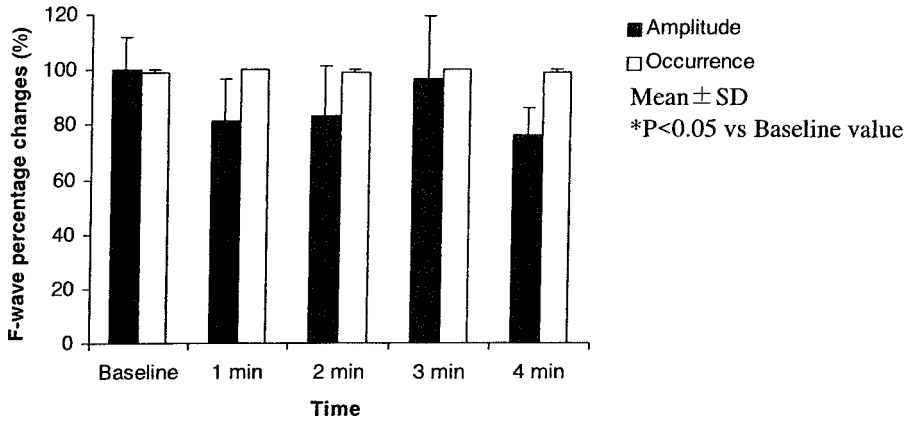


Fig. 2. Thiamylal group: percentage changes in F-wave amplitude and occurrence. Data are expressed as mean \pm SD. * $P < 0.05$ vs Baseline value.

値は $P < 0.05$). 潜時は変化がなかった。チアミラル群の F 波と M 波についての指標では投与前後に変化は見られなかった (Fig. 2)。

IV. 考 察

プロポフォールは現在臨床的に一番頻用されている静脈麻酔薬である。従来用いられていたチアミラルに比して喉頭筋、顎関節筋の弛緩が得られ、マスクによる人工換気が円滑に行える利点がある。この理由を明らかにするために、チアミラルとの比較検討を行った。全身麻酔薬が有する薬理作用の内、筋弛緩効果を明らかにする研究は 1982 年に Nicoll ら³⁾ によって行われた。エーテル、エンフルラン、ハロセン、メトキシフルレン、バルビツレートなどの全身麻酔薬が蛙の脊髄前角細胞を脱分極すると報告し、その抑制の程度は麻酔薬の強さと関係があることが示された。1993 年～1994 年 Rampil ら¹⁾²⁾ は前脳部を摘出して頸髄で横断した無脳ラットにて測定した。イソフルランの MAC (Minimum Alveolar Concentration) は変化しないことを発見し、全身麻酔薬の不動態の作用部位は脳ではなく脊髄であると報告した。この研究では誘発筋電図の F 波を追及している。誘発筋電図では M 波と F 波が出現する。M 波は筋肉の支配神経刺激に対する反応であるが、F 波は、運動神経線維が刺激されると、その部位からの逆行性インパルスにより脊髄前角運動ニューロンの再発火が起きて、順行性インパルスを生じた結果もたらされる複合筋活動電位であると考えら

れるからである。

F 波振幅は吸入麻酔薬によって用量依存的に抑制するが、M 波振幅は変化しないと報告されている^{4)–9)}。イソフルランを吸入させたラットでは 1.2MAC と 1.6MAC 投与時に F 波振幅は対照値の 50% と 60% まで下降している⁴⁾。他の吸入麻酔薬デスフルラン、エンフルラン、ハロセン、セボフルランは、M 波振幅は抑制しなかったが F 波振幅を抑制し、その抑制の程度で用量依存性が観察されている⁵⁾。臨床における研究では、笑気もイソフルランと併用すると F 波振幅の抑制作用が観察された^{6)–8)}。以上は吸入麻酔薬との関係であるが、静脈麻酔薬と F 波の関係を調べた報告もある。フェンタニルもケタミンも F 波の振幅抑制作用がある⁹⁾。しかしプロポフォールは F 波の振幅を抑制したとの報告があり⁹⁾、我々の結果と一致している。我々の研究では現在導入薬として頻用されており、薬理学的特性が比較的類似しているとされてきたチアミラルとプロポフォールの筋弛緩作用について比較検討した。結果はプロポフォールにはチアミラルにはみられない強い F 波抑制作用があり、これは脊髄前角、運動ニューロンへの抑制作用と考えられた。我々は指標として、F 波振幅のみならず出現頻度および潜時についても測定した。F 波の出現頻度は運動ニューロン・プールの興奮性を反映すると考えられる¹⁰⁾。F 波の出現頻度が減少するような場合には必然的に F 波の振幅も低下する。本研究で観察された F 波出現頻度の減少も静脈麻酔薬の中でプロポフォー

ルのみ運動ニューロン・プールの興奮性を抑制することを示すと考えられる。本研究ではプロポフォールでの F-M 潜時に変化はなかった。同じように Rampil ら⁵⁾の報告でも、ハロセン、エンフルラン、デスフルランで F-M 潜時が用量依存性に延長しているが、同じ吸入麻酔薬のセボフルランでは変化がみられていない。この理由として薬物による運動ニューロンへの伝達速度の違いと述べている。チアミラルールおよびプロポフォールに F-M 潜時の変化がみられないのは、二剤間に伝達速度の違いがなかったのではかろうか。さらなる研究が必要である。

V. 結 語

誘発筋電図の M 波, F 波の測定を行った。チアミラルールにはみられないプロポフォールの強い F 波抑制作用がみられ、この作用はプロポフォールの脊髄前角, 運動ニューロンへの抑制作用であると考えられた。本研究は, プロポフォールが臨床的にチアミラルールに比して喉頭筋, 顎関節筋の弛緩をもたらすマスクによる人工換気が円滑に行える利点を客観的に証明する根拠となるであろう。

文 献

- 1) Rampil IJ, Mason P, Singh H. Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat. *Anesthesiology* 1993; 78: 707-12.
- 2) Rampil IJ. Anesthetic potency (MAC) is not

altered following hypothermic spinal cord transection in rats. *Anesthesiology* 1994; 80: 606-10.

- 3) Nicoll RA, Madison DV. General anesthetics hyperpolarize neurons in the vertebrate central nervous system. *Science* 1982; 217: 1055-77.
- 4) King BS, Rampil IJ. Anesthetic depression of spinal motor neurons may contribute to lack of movement in response to noxious stimuli. *Anesthesiology* 1994; 81: 1484-92.
- 5) Rampil IJ, King BS. Volatile anesthetics depress spinal motor neurons. *Anesthesiology* 1996; 85: 129-34.
- 6) Friedman Y, King BS, Rampil IJ. Nitrous oxide depresses spinal F waves in rats. *Anesthesiology* 1996; 85: 135-41.
- 7) Zhou HH, Mehta M, Leis AA. Spinal cord Motoneuron excitability during isoflurane and nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 86: 302-7.
- 8) Zhou HH, Jin TT, Qin B, Turndorf H. Suppression of spinal cord Motoneuron excitability correlates with surgical immobility during isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 88: 955-61.
- 9) 垣花 学, 本永英治, 平良 豊, 奥田佳朗. 脊髄運動神経細胞 (α -Motoneuron) 活動に及ぼす各種麻酔薬の影響: F 波解析による検討. *麻酔* 2000; 49: 596-601.
- 10) Fisher MA. AAEM Minimonograph # 13: H reflexes and F waves: physiology and clinical indications. *Muscle Nerve* 1992; 15: 1223-33.