

# プロポフォールによる標的濃度調節持続静注は低用量の ドロペリドールによる補正 QT 間隔延長を拮抗する

## —チアミラル+セボフルランとの比較—

大路 牧人, 寺尾 嘉彰, 福崎 誠

長崎労災病院麻酔科

(平成 29 年 12 月 25 日受付)

**要旨**：目的：ドロペリドールは優れた制吐作用を持つが、QT 間隔延長作用があり投与に注意が必要である。2.5mg 程度の低用量のドロペリドール投与後の QTc 間隔延長は通常量のプロポフォールを単回投与することで打ち消されることが分かっている。プロポフォールを用いた全静脈麻酔を行い、低用量のドロペリドール投与と挿管後までの QTc 間隔の変化を比較評価した研究はこれまでにない。今回の研究を通して、制吐作用を目的とした低用量のドロペリドールを麻酔中に安全に投与できる方法がないかを調査する。

**対象**：指定の期間内に単施設において予定の腰椎後方手術を受けた ASA 全身状態分類 I, II の、20～79 歳の患者 50 名とした。

**方法**：麻酔開始前より心電図を計測し、麻酔導入直前にドロペリドール 2.5mg 投与した後にランダムに割り付けられた 2 種類の方法で全身麻酔を施行した。1 群ではチアミラル、セボフルラン、もう 1 群ではプロポフォール TCI による全身麻酔を施行した。それぞれ 6 つの時点で心電図、バイタルサインなどの記録を保存した。心電図の記録から QT 間隔を自動計測し、QTc 間隔の変化を解析した。

**結果**：ドロペリドール 2.5mg 投与後、両群で延長した QTc 間隔はチアミラル+セボフルランの麻酔法では挿管後まで延長したが、プロポフォール標的濃度調節持続静注 (TCI: target controlled infusion) の麻酔法ではプロポフォール投与後よりドロペリドールの QT 間隔延長を拮抗した。挿管直後の QTc 間隔延長はプロポフォール TCI の群で軽度であった。

**結論**：低用量ドロペリドールはプロポフォール TCI と組み合わせて投与することで安全に使用できる可能性が示唆された。

(日職災医誌, 66: 436—440, 2018)

### —キーワード—

QT 間隔延長, ドロペリドール, プロポフォール標的濃度調節持続静注 (TCI)

### はじめに

近年、鎮痛薬や鎮静薬、筋弛緩薬、拮抗薬が新たに開発されたため、麻酔薬は非常に調節性が良いものとなった。これにより術後の患者状態は大幅に改善された。しかし、術後嘔気嘔吐 (PONV: postoperative nausea and vomiting) の問題は十分には解決されておらず、PONV は術後の回復に悪影響を及ぼし入院期間の延長や医療費の増大に繋がる<sup>1)</sup>。

ドロペリドールは低用量投与でも優れた制吐作用を持つ<sup>2)3)</sup>が、その QT 間隔延長作用や、それに起因する Torsade de Pointes のような致死性不整脈が報告され<sup>4)</sup>危険

視されるようになったため、その使用は控えられる傾向にある。ドロペリドールは QT 間隔延長が用量依存性に起こる<sup>4)</sup>ため、その投与量には注意が必要である。逆に、重大な副作用が起こりにくい用量や、患者、麻酔法の選択ができれば、比較的 safely 使用できる可能性がある。実際、低リスク患者においては低用量のドロペリドール投与でこれらの重大な副作用は認められず、0.625mg のドロペリドールは補正 QT 間隔 (QTc 間隔; corrected QT interval) を延長させず、術後 3 年間を追跡しても多型性心室頻拍やその関連死は見られない<sup>5)</sup>ようである。致死性不整脈は患者に QT 間隔延長の素因があるか、高用量のドロペリドール投与であるか、QT 延長作用のある

他の薬剤を併用したかなど、その組み合わせがあるために重篤な不整脈が生じたのではないとも考えられる。

我々の過去の研究により、制吐作用目的で使用されるような比較的少量である 2.5mg 程度のドロペリドールを投与後の QTc 間隔延長は入眠量のプロポフォールを単回投与することで回復することが証明されたが、気管挿管後に QTc 間隔延長を認め<sup>6)</sup>。プロポフォールを用いた全静脈麻酔を行い、低用量のドロペリドール投与と挿管後の QTc 間隔の変化を比較評価した研究はこれまでにない。今回、制吐作用目的で使用されるような低用量のドロペリドールを投与し、チアミラール+セボフルランまたはプロポフォールの標的濃度調節持続静注 (TCI; target controlled infusion) による麻酔法で導入後に挿管し、どの程度の QTc 間隔の変化があるかを調査し、ドロペリドールを安全に投与できる方法がないかを上記 2 種類の麻酔法で比較検討した。

### 対象と方法

対象は 2009 年 7 月から 2010 年 3 月までの期間に長崎労災病院において予定の腰椎後方手術を受けた ASA (米国麻酔科学会) 全身状態分類 I, II の、20~79 歳の患者 50 名である。長崎労災病院の倫理委員会の承認を得た後に、すべての患者に対して研究の概要について文書を用いて口頭で説明し、文書による同意を得た。ASA-III 以上、未成年者、80 歳以上の高齢者、12 誘導心電図で不整脈もしくは QTc 間隔延長があるもの、QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤を投与中のものは除外した。患者をランダムにチアミラール+セボフルラン群 (S 群) とプロポフォール TCI 群 (P 群) に分けた。

患者が手術室に入室した後に II 誘導心電図、非観血的血圧、Bispectral index (BIS)、経皮的動脈血酸素飽和度を監視した。II 誘導心電図とは別に装着した 12 誘導心電図計により決められた時間ごとに心電図を電子データとして保存した。麻酔法は、酸素 5L/min の投与を開始し、30 秒後にドロペリドール 2.5mg、フェンタニル 3 $\mu$ g/kg を静脈内投与した。ドロペリドール投与 2 分後に S 群ではチアミラール 5mg/kg 投与後にセボフルラン吸入濃度 5% (新鮮ガス流量 5L/min) を投与開始、P 群ではプロポフォールを TCI で 5 $\mu$ g/ml で持続投与した。両群ともに呼名反応での意識消失後にロクロニウム 0.6mg/kg を投与した。ロクロニウム投与 2.5 分後に喉頭鏡で気管挿管を施行した。挿管後に S 群ではセボフルラン吸入濃度を 1% に、P 群ではプロポフォール TCI 濃度を 3 $\mu$ g/ml に減じた。吸入麻酔薬以外の薬剤は静脈内投与とした。心拍数、非観血的血圧、II 誘導心電図、12 誘導心電図、BIS、経皮的動脈血酸素飽和度をドロペリドール投与直前 (T1)、麻酔急速導入直前 (T2)、麻酔導入 2 分後 (T3)、挿管直前 (T4)、挿管 2 分後 (T5)、抜管後 (T6) の各時点において記録した。II 誘導心電図は体位変換前

表 1 患者背景

変数	P 群	S 群	p 値
患者数	25	25	
ASA PS I/II	15/10	19/6	0.33
性別 (男/女)	17/8	18/7	>0.99
年齢 (歳)	57 (37, 67)	52 (44, 69)	0.95
身長 (cm)	165 (157, 172)	166 (156, 172)	0.45
体重 (kg)	63 (54, 73)	61 (56, 73)	0.80
Na <sup>+</sup> (mmol/L)	141 (140, 142)	142 (141, 143)	0.05
K <sup>+</sup> (mmol/L)	4.2 (4.1, 4.6)	4.2 (4.1, 4.3)	0.34
Ca <sup>++</sup> (mg/dl)	9.3 (9.1, 9.5)	9.3 (9.1, 9.4)	0.52
Hb (g/dl)	14.6 (13.4, 16.0)	14.3 (13.5, 15.8)	0.55

略語 ASA PS: 米国麻酔科学会術前状態分類

まで連続記録し、不整脈の発現を監視した。T5 以後の薬物投与量は担当麻酔科医の任意とした。QT 間隔、RR 間隔はコンピュータソフト (QTD-1, フクダ電子株式会社) を使用し自動計測した。QTc 間隔は Fridericia の公式 [QTc 間隔 = QT/RR<sup>(1/3)</sup>] に従い補正した。QTcD (QTc dispersion) は、各時点で各誘導の QTc の最大値 - 最小値として算出した。QTc 間隔は全誘導の平均値をその時点での値として使用し、QTc 間隔、QTcD とともに各時点の連続する QRST3 セットの平均値を算出した。値は中央値と四分位範囲で示した。

群間の比較には Mann-Whitney U test またはカイ二乗検定を使用し、経時的変化については分散分析の後に必要があれば Bonferroni/Dunn 検定を使用した。p 値 < 0.05 を有意とした。

### 結 果

本研究には基準に一致した連続の患者 50 例が含まれ、そのうちランダムに 25 例を S 群、25 例を P 群とした。術前の ASA 全身状態分類、性別比、年齢、身長、体重、血中のナトリウム、カリウム、カルシウム、ヘモグロビンの濃度には差がなかった (表 1)。

QTc 間隔の経過を (図 1) に示す。経時的に T1 と比較した場合、QTc 間隔は両群とも T2 で有意に延長した。S 群ではさらに T3 から T6 で有意に延長したが、P 群では T3, T4, T6 では延長していなかった。群間の比較では、T4, T5 で S 群では P 群よりも QTc 間隔が有意に延長していた。すなわち、ドロペリドール 2.5mg、フェンタニル投与後に発現した QTc 間隔延長は、チアミラール+セボフルランによる全身麻酔では気管挿管後まで延長し続けたが、プロポフォール TCI で行った場合はプロポフォール投与開始後に正常化しドロペリドールによる QT 間隔延長作用が拮抗された。全身麻酔導入時のプロポフォール TCI 投与はその直前に投与されたドロペリドール 2.5mg 投与による QTc 間隔を正常化するが、チアミラール+セボフルランでは正常化しない。気管挿管 2 分後の QTc 間隔はいずれの麻酔方法でも延長していたが、その程度はプロポフォール TCI の方が軽度であっ

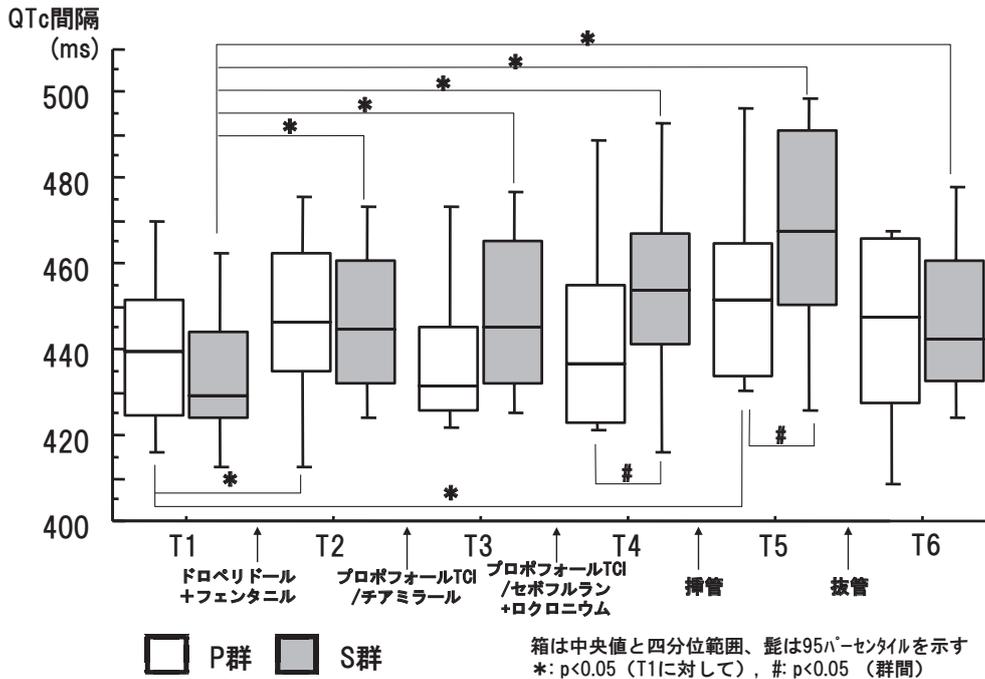


図1 QTc 間隔の経時的変化

表2 BIS, 心拍数, 平均血圧の変化

変数		T1	T2	T3	T4	T5	T6
BIS	P 群	97 (95, 98)	96 (89, 98)	40 (36, 45)*	44 (38, 55)*	45 (39, 51)*	92 (90, 97)*
	S 群	97 (95, 98)	95 (90, 97)	44 (37, 50)*	40 (32, 48)*	49 (36, 59)*	94 (90, 97)
心拍数 (bpm)	P 群	72 (68, 78)	74 (67, 78)	70 (57, 81)	69 (57, 78)	78 (71, 93)*	73 (67, 81)
	S 群	70 (61, 79)	74 (65, 85)	77 (66, 84)*	71 (60, 78)	79 (71, 84)*	78 (69, 82)*
平均血圧 (mmHg)	P 群	100 (93, 111)	92 (85, 107)*	71 (68, 84)*#	66 (59, 78)*#	81 (69, 89)*	90 (84, 100)*
	S 群	103 (84, 111)	92 (80, 102)*	87 (81, 94)*	80 (69, 91)*	87 (74, 97)*	96 (87, 105)
QTcD (ms)	P 群	39.7 (34.5, 50.4)	44.7 (32.9, 64.0)	46.0 (30.0, 55.0)#	37.3 (32.9, 55.3)#	50.3 (31.6, 68.6)	44.3 (30.9, 54.4)#
	S 群	43.8 (37.0, 54.0)	46.0 (37.5, 56.8)	55.5 (46.3, 68.8)	49.8 (39.5, 72.4)	52.0 (39.8, 64.3)	54.9 (45.0, 64.0)

BIS : bispectral index  
 中央値 (四分位範囲)  
 # : P<0.05 vs. S 群  
 \* : P<0.05 vs. T1

た.

不整脈の発生は S 群 25 例中 1 例 (4%), P 群 25 例中 1 例 (4%) の単発性心室性期外収縮のみで発生率に差がなく, 致死性不整脈の発生はなかった. BIS と心拍数, 平均血圧の変化を (表 2) に示した. 群間比較において, BIS と心拍数はすべての時間で両群間に有意差は無かった. 平均血圧は, T3, 4 で P 群が有意に低かった. QTcD は T3, 4, 6 で S 群が有意に増大していた. 群内の経時の変化において, 心拍数は S 群では T3, 5, 6 で P 群では T5, 6 において有意に増加した. 平均血圧は, S 群では T2, 3, 4, 5, P 群では T2, 3, 4, 5, 6 で有意に低下した. QTcD は有意な変化がなかった.

考 察

PONV や PONV 予防に対して投与される制吐薬には

メトクロプラミド, ドンペリドン, プロクロルペラジン, ドロペリドール, オンダンセトロン, デキサメタゾンなどがある. 後者 2 剤は本邦では保険適応がなく, 本邦で投与できるのは前者 4 剤ということになる. メトクロプラミドやドンペリドン, プロクロルペラジンは重大な副作用も少なく投与しやすいが, 効果として不十分なこともある. 一方でドロペリドールは制吐作用が強く, PONV を強力に抑制できる可能性がある. しかし, QT 間隔延長の副作用に伴う致死性不整脈の懸念があるため安易な使用は控えられている. ドロペリドールを安全に投与できる何らかの方法があれば PONV 予防の一助となる.

低用量のドロペリドールにより QT 間隔延長があるかどうかについて統一された見解はないが, 我々はすでにドロペリドールは 1.25mg では有意な QTc 間隔の延長はなく, 2.5mg では短時間の軽度の QTc 間隔延長があ

ることや、2.5mg 投与による QTc 間隔の延長は単回のプロポフォール投与で打ち消されるが、挿管後は再び延長する<sup>6)</sup>ことを報告した。これは、ドロペリドールが比較的 low 用量であっても軽度の QTc 間隔延長が起こる可能性を示している。

プロポフォール単剤の単回もしくは持続投与により、QT 間隔が短縮するかどうかについても議論は分かれているが、優れた補正法である<sup>8)</sup>Fridericia の式を用いた機械による自動計測で QTc 間隔を計測した場合、これまでの我々のプロポフォールを用いたすべての研究で短縮もしくはドロペリドールに拮抗している<sup>6)9)~11)</sup>ことを報告している。プロポフォールの持続静脈内投与による全静脈麻酔は吸入麻酔と比較して術後嘔気嘔吐が少ない傾向にある<sup>12)</sup>と考えられている。さらに、プロポフォールは制吐作用目的の low 用量ドロペリドールを併用しても心筋の再分極の遅れを起こしにくく、ドロペリドールとの併用に向けた静脈麻酔薬である可能性がある。

一方で、チアミラル+セボフルランではドロペリドール投与後の QTc 間隔延長が比較的遷延しており、ドロペリドールだけではなくチアミラルやセボフルランの QT 延長作用<sup>13)</sup>の影響もあるものと思われる。

QTc 間隔変化を起こす機序については、ドロペリドールの QTc 間隔延長は心筋での遅延整流カリウム電流抑制に伴う活動電位持続時間の延長に起因するといわれている<sup>14)</sup>が、プロポフォールはカルシウム電流に影響して QTc 間隔を変化させている<sup>15)</sup>と考えられている。

本研究ではドロペリドール 2.5mg を麻酔導入時に投与し、プロポフォール TCI とチアミラル+セボフルランの麻酔法により気管挿管後、さらに抜管後までの QTc 間隔変化を調査、比較した。今回の結果よりプロポフォールの TCI は低用量のドロペリドールによる QTc 間隔延長を拮抗し、QTcD を増加させにくいことが明らかとなり、プロポフォール TCI によりドロペリドールによる QTc 間隔の延長と QTcD の増加を抑制することで、比較的安全に低用量のドロペリドールを投与できる可能性が示唆された。しかし、気管挿管後の QTc 間隔延長を軽度で留めることができたが、完全には抑制できなかった。気管挿管後の QTc 延長については、挿管刺激による交感神経活動度の亢進が原因と考えられているが、レミフェンタニルなど効果的な鎮痛薬で抑制できる可能性とそのため必要な濃度<sup>16)17)</sup>が明らかとなっており、プロポフォール+レミフェンタニルによる全静脈麻酔がさらに安全性を高めてくれる可能性がある。

術後制吐目的のドロペリドールをどの程度の量をどのタイミングで投与するかについては統一された意見はないが、実際には QTc 延長の観点から踏まえて本研究のタイミングとは異なり、全身麻酔導入後から手術中に 0.625~1.25mg 程度で投与することも多いと思われる。プロポフォール TCI がチアミラル+セボフルランと比較し

てドロペリドール投与後かつ挿管後であっても軽度に留めたことを考慮すると、術中にドロペリドールを投与する場合はプロポフォール TCI を用いながら侵害受容刺激が十分に制御できているタイミングを選ぶことで比較的安全に投与できるのではないかと推察する。

PONV の既往、非喫煙者、若年者、女性、乗り物酔いの体質、腹部や婦人科領域の手術などの PONV の危険因子<sup>1)</sup>を複数持ち、QT 間隔延長がないと考えられる患者にはこれらの麻酔法を考慮してもよいと思われた。

本研究の要旨は米国麻酔科学会 (2011 年、シカゴ) で発表した。  
利益相反：利益相反基準に該当無し

## 文 献

- 1) Cao X, White PF, Ma H: An update on the management of postoperative nausea and vomiting. *J Anesth* 31: 617—626, 2017.
- 2) White PF: Droperidol: a cost-effective antiemetic for over thirty years. *Anesth Analg* 95: 789—790, 2002.
- 3) Watcha MF: The cost-effective management of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 92: 931—933, 2000.
- 4) Lischke V, Behne M, Doelken P, et al: Droperidol causes a dose-dependent prolongation of the QT interval. *Anesth Analg* 79: 983—986, 1994.
- 5) Nuttall GA, Malone AM, Michels CA, et al: Does low-dose droperidol increase the risk of polymorphic ventricular tachycardia or death in the surgical patient? *Anesthesiology* 118: 382—386, 2013.
- 6) Toyoda T, Terao Y, Oji M, et al: The interaction of antiemetic dose of droperidol with propofol on QT interval during anesthetic induction. *J Anesth* 27: 885—889, 2013.
- 7) Uvelin A, Pejaković J, Mijatović V: Acquired prolongation of QT interval as a risk factor for torsade de pointes ventricular tachycardia: a narrative review for the anesthesiologist and intensivist. *J Anesth* 31: 413—423, 2017.
- 8) Charbit B, Samain E, Merckx P, et al: QT interval measurement evaluation of automatic QTc measurement and new simple method to calculate and interpret corrected QT interval. *Anesthesiology* 104: 255—260, 2006.
- 9) Higashijima U, Terao Y, Ichinomiya T, et al: A comparison of the effect on QT interval between thiamylal and propofol during anaesthetic induction. *Anaesthesia* 65: 679—683, 2010.
- 10) Oji M, Terao Y, Toyoda T, et al: Differential effects of propofol and sevoflurane on QT interval during anesthetic induction. *J Clin Monit Comput* 27: 243—248, 2013.
- 11) Terao Y, Higashijima U, Toyoda T, et al: The effects of intravenous anesthetics on QT interval during anesthetic induction with sevoflurane. *J Anesth* 30 (6): 929—934, 2016.
- 12) Gupta A, Stierer T, Zuckerman R, et al: Comparison of recovery profile after ambulatory anesthesia with propofol, isoflurane, sevoflurane and desflurane: a systematic review. *Anesth Analg* 98: 632—641, 2004.
- 13) Shimon D, Whyte, FRCA, Peter B, Whyte SD, Booker PD, Buckley DG: The Effects of Propofol and Sevoflurane on the QT Interval and Transmural Dispersion of Repolari-

- zation in Children. *Anesth Analg* 100: 71—77, 2005.
- 14) Roden DM: Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 350: 1013—1022, 2004.
- 15) Hatakeyama N, Sakuraya F, Matsuda N, et al: Pharmacological significance of the blocking action of the intravenous general anesthetic propofol on the slow component of cardiac delayed rectifier K<sup>+</sup> current. *J Pharmacol Sci* 110: 334—343, 2000.
- 16) Kim EJ, Han DW, Song MK, et al: Effect-site concentration of remifentanyl for attenuating QTc interval prolongation following intubation in hypertensive female patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 59: 1269—1277, 2015.
- 17) Kim SY, Song MK, Kim MS, et al: Sex related differences in the effect-site concentration of remifentanyl for preventing QTc interval prolongation following intubation in elderly normal QT patients. *Drugs Aging* 31: 695—702, 2014.

別刷請求先 〒857-0134 長崎県佐世保市瀬戸越 2—12—5  
長崎労災病院麻酔科  
大路 牧人

**Reprint request:**

Makito Oji  
Nagasaki Rosai Hospital, 2-12-5, Setogoe, Sasebo, Nagasaki,  
857-0134, Japan

## Target Controlled Infusion (TCI) of Propofol Reverses QT Interval Prolongation Caused by Low Dose Droperidol

Makito Oji, Yoshiaki Terao and Makoto Fukusaki  
Nagasaki Rosai Hospital

Droperidol is an anesthetic agent with an excellent antiemetic effect, but it causes QT interval prolongation and its administration is avoided. Electrocardiograms were obtained before the start of anesthesia in patients who were scheduled to undergo surgery under general anesthesia, and anesthesia was performed by randomly assigning patients to one of two groups after administration of 2.5 mg droperidol. In one group, general anesthesia was performed with 5% sevoflurane after induction with 5 mg/dl thiamylal (group S), and in the other group, anesthesia was performed with target-controlled infusion (TCI) of 5 µg/ml propofol (group P). Electrocardiographic data and vital signs were recorded at six time points. The QT interval was automatically measured from the electronic data record of 12-lead electrocardiography, and the changes in the QTc interval were analyzed. Administration of 2.5 mg droperidol prolonged the QTc interval in both groups. The QTc interval prolongation extended until the post-intubation period after administration of 2.5 mg droperidol in group S, while propofol TCI reversed the droperidol-induced QT interval prolongation in group P. The results suggest that low-dose droperidol can be safely administered in combination with propofol TCI.

(JJOMT, 66: 436—440, 2018)

—Key words—

QT interval prolongation, droperidol, target controlled infusion (TCI) of propofol