

令和 2 年 6 月 1 日現在

機関番号：13802

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K18936

研究課題名(和文)術後患者におけるデクスメトミジンの体内動態および臨床効果の個人差要因の解明

研究課題名(英文)Optimized Dosage of Dexmedetomidine Based on its Pharmacological Activity in Post-surgical Patients

研究代表者

八木 達也(Yagi, Tatsuya)

浜松医科大学・医学部附属病院・薬剤師

研究者番号：70719575

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)：33名の術後デクスメトミジン投与患者がエントリーされた。デクスメトミジンの血中濃度、AUC、分布容積および全身クリアランスの中央値(四分位数)はそれぞれ、0.54 ng/mL (0.37, 0.64 ng/mL)、4.27 ng h/mL (2.92, 5.60 ng h/mL)、228 L (160, 313 L) および 29.4 mL/h (21.2, 37.0 mL/h)であった。排泄パラメータは、クレアチニンクリアランス変動率に相関した。RCSQとデクスメトミジンの血中濃度のカットオフ値は、0.55 ng/mL (感度：0.71、特異度0.26、AUC=0.767)であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

健康成人でのデクスメトミジンの体内動態については明らかとなっているが、デクスメトミジンの主な投与患者群である術後患者における体内動態の評価は乏しい。本研究の特色としては、心臓血管外科手術などの大侵襲手術を含む患者を対象としたことにある。術後患者におけるデクスメトミジンの体内動態およびその変動要因を解明した点、血中デクスメトミジン濃度と精神神経保護効果との関連を明らかにした点は、臨床現場において問題となっている術後せん妄の発症予防や体内動態変動を考慮したデクスメトミジンの最適な投与方法の開発につながる。また、術後せん妄をはじめとする他の精神疾患の治療の研究に発展する可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Thirty-three post-surgical patients receiving continuous intravenous dexmedetomidine were enrolled. Blood specimens and clinical data (included RCSQ) were sampling 12-h after starting administration of dexmedetomidine. The medians (interquartile range) of the concentration, area under the concentration-time curve of dexmedetomidine from 0 to 12 h (AUC<sub>0-12</sub>), apparent elimination half-life, distribution volume, and total clearance were 0.54 ng/mL (0.37, 0.64 ng/mL), 4.27 ng h/mL (2.92, 5.60 ng h/mL), 5.72 h (5.23, 6.22 h), 228 L (160, 313 L) and 29.4 mL/h (21.2, 37.0 mL/h), respectively. Distribution volume and total clearance of dexmedetomidine were correlated with the elevation ratio of creatinine clearance. The medians (interquartile range) of RCSQ were 66.2 (32.4, 87.8) mean mm, and AUC and plasma concentration of dexmedetomidine were higher in patients with above 76 mean mm for RCSQ.

研究分野：臨床薬理学

キーワード：デクスメトミジン 術後患者 薬物動態

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

手術後の患者において、循環動態の変動やせん妄の厳密な管理が集中治療管理の早期離脱の観点などから重要となっている。血圧変動や術後せん妄の発症には、ノルアドレナリン、ドパミンなどの生体内神経伝達物質のバランスの乱れなどが原因であることが報告されている。中枢性  $\alpha_{2A}$  受容体刺激薬のデクスメドミジンは、他の術後鎮静薬であるミダゾラムやプロポフォールと比較して、呼吸抑制や薬物間相互作用が少ない点や神経保護作用による術後せん妄の発現リスク低下効果を有することなどから術後患者の鎮静に対して広く用いられている。その一方で、カテコラミン分泌抑制作用により徐脈や血圧変動などの循環動態への有害作用が報告されており、臨床において術後患者の鎮静管理上問題となっている。

デクスメドミジンは、既報において腎機能や肝機能変動による排泄遅延が報告されているが、それらの治療への影響は小さいとされている。このようなことから腎機能・肝機能や疾患ごとの厳密な用量調節は推奨されておらず、循環動態が安定していない大侵襲手術後の患者に対しても広く用いられている。しかし、上記の研究で対象となっている患者には、大侵襲手術後の患者は含まれておらず、あらゆる侵襲度の手術後の患者におけるデクスメドミジンの体内動態が明らかになっていない。また、大侵襲手術後の患者は循環動態が不安定であることから、デクスメドミジンによる血圧変動の影響を大きく受けることも考えられる。デクスメドミジンには、 $\alpha_{2A}$  受容体刺激作用の他に直接末梢血管収縮作用を有することから、低血中濃度では血圧低下、高血中濃度では血圧上昇の二相性を示す(引用文献)。しかし、循環動態が不安定である術後患者での血中濃度や血圧変動に基づくデクスメドミジンの投与設計を検討した報告は存在しない。さらに、 $\alpha_{2A}$  受容体には遺伝子多型が存在し、デクスメドミジンと同様の  $\alpha_2$  受容体刺激薬であるクロニジンのノルアドレナリン分泌抑制作用に影響することが報告されている(引用文献)。デクスメドミジンの有害作用である徐脈や血圧変動の発現やその重症度には個体差がある。それら個体間変動には、デクスメドミジン、ノルアドレナリンおよびドパミンの血中濃度、 $\alpha_{2A}$  受容体には遺伝子多型が関連することが予測されるがそれらの検討は行われていない。

近年、集中治療患者のせん妄が長期死亡率の上昇と関連することが報告されており、せん妄の発現予防の重要性が示唆されている。2018年9月に American College of Critical Care Medicine : ACCM より発表された、「ICUにおける成人患者の鎮静に関するガイドライン」では睡眠の質とせん妄の発生には関連があると言及されており、睡眠の質の改善の重要性が示唆されている(引用文献)。デクスメドミジンに関しては、神経保護作用が報告されており、グルタミン酸放出を抑制することにより、術後せん妄をはじめとする神経症状の発現への影響が報告されている(引用文献)。しかし、睡眠の質への影響に関しては報告がなく、これらを明らかにすることは、安全かつ有効なデクスメドミジンによる鎮痛鎮静管理につながる事が考えられる。

### 2. 研究の目的

本研究では、術後患者におけるデクスメドミジンの体内動態とその変動因子について探索し、その変動因子とデクスメドミジンの血圧変動および神経保護作用をはじめとする臨床効果の関係を明らかにするとともに、デクスメドミジンによる血圧変動および臨床効果に基づく至適投与設計の確立を行うことを目的とする。

### 3. 研究の方法

平成28年1月から12月の期間に浜松医科大学医学部附属病院の集中治療室で術後の鎮痛鎮静に対して、デクスメドミジン注射液を投与した33名の患者を対象とした。除外基準として、(1)投与開始12時間以内にデクスメドミジンの投与を中止した患者、(2)薬物依存または薬物過敏症の既往のある患者、(3)高度の房室ブロックがあり、ペースメーカーを使用していない患者とした。デクスメドミジンは、至適鎮静レベルが得られる様、維持量として、0.1 - 0.7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$  で持続注入を行った。また、患者の状態に合わせて、投与速度を適宜増減した。デクスメドミジンの投与開始12時間後に血液を採取した。得られた血液より血中デクスメドミジン濃度を測定した。また、デクスメドミジン投与開始3、6、9および12時間目に鎮静の度合を Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)(引用文献)を用いて評価し、デクスメドミジンの投与量を調節した。覚醒後には鎮静の質を Richards-Campbell Sleep Questionnaire (RCSQ)を用いて評価した(引用文献)。RCSQについては、Score 76 - 100 で非常に良好な睡眠と判断する。また、デクスメドミジン投与開始3、6、9および12時間目に収縮期/拡張期血圧(sBP/dBP; mmHg)、脈拍(HR; /min)、酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>; %)、呼吸数(RR; /min)をモニタリングし、有害作用の評価を行った。腎機能については、Cockcroft and Gault の式を用い、手術前(CrCLpre)、デクスメドミジン投与開始12時間目(CLpost)に評価を行った。それらの数値より、式:(CLpost - CrCLpre) / CrCLpre を用い、クレアチニンクリアランス変動率を算出した。

#### 4. 研究成果

##### (1) デクスメドミジンの薬物動態パラメータとその変動因子の解明

デクスメドミジンの薬物動態パラメータを Figure 1 に示す。薬物血中濃度、AUC、半減期、分布容積および全身クリアランスの中央値(四分位数)はそれぞれ、0.54 ng/mL (0.37, 0.64 ng/mL)、4.27 ng h/mL (2.92, 5.60 ng h/mL)、5.72 h (5.23, 6.22 h)、228 L (160, 313 L) および 29.4 mL/h (21.2, 37.0 mL/h)であり、すべての薬物動態パラメータにおいて大きな個体間変動を確認することができた。Figure 2 に示すように、デクスメドミジンの排泄パラメータは、クレアチニンクリアランス変動率と相関していた(全身クリアランス： $\rho = 0.41$ 、 $p = 0.02$ 、分布容積： $\rho = 0.34$ 、 $p = 0.05$ )。

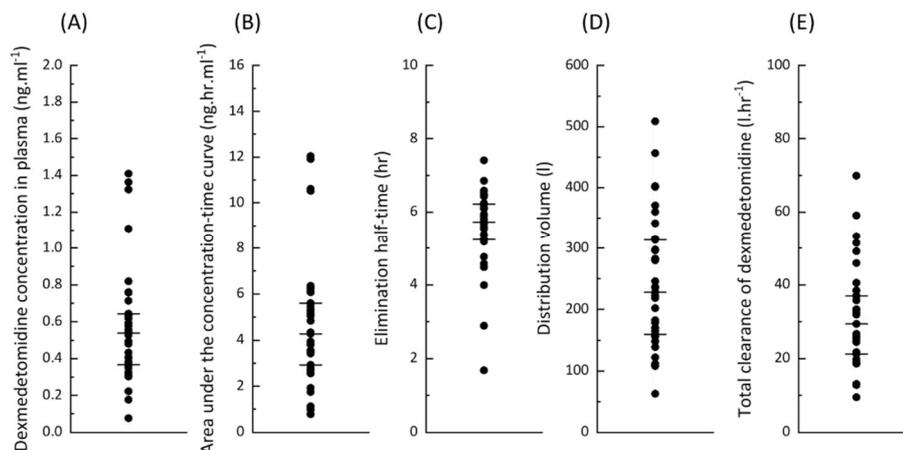


Figure 1.

Dexmedetomidine concentration in plasma at 9 hr after stating dose of dexmedetomidine (A), Area under the concentration-time curve of dexmedetomidine from 0 to 12 h ( $AUC_{0-12}$ ) (B), apparent elimination half-life (C), distribution volume (D), and total clearance (E) for dexmedetomidine in 33 post-surgical patients. Solid line represent 75 percentile, median and 25 percentile from the top

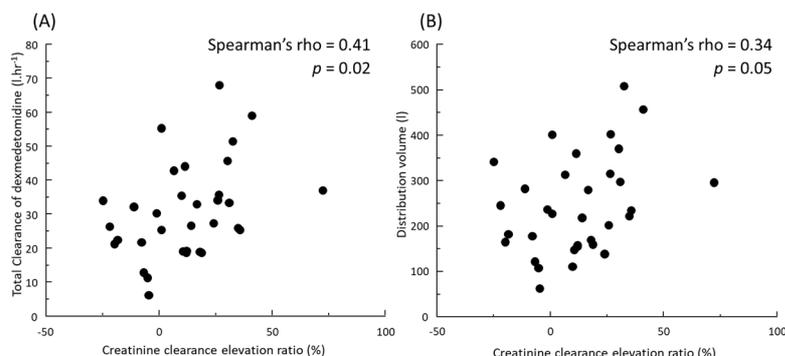


Figure 2.

Correlation between total clearance of dexmedetomidine (A), distribution volume (B) and creatinine clearance ratio. Spearman's correlation coefficient test.

##### (2) デクスメドミジンの精神神経症状(睡眠の質)への影響

RCSQ の中央値(四分位数)は、66.2 (32.4, 87.8) mean mm であった。RCSQ 76 の患者群および < 76 の患者群の血漿中デクスメドミジン濃度および AUC の中央値(四分位数)はそれぞれ、0.43 ng/mL (0.35, 0.59 ng/mL) 0.67 ng/mL (0.48, 1.11 ng/mL) および 3.55 ng h/mL (2.55, 5.16 ng h/mL) 10.5 ng h/mL (3.90, 10.5 ng h/mL) であり、RCSQ 76 の患者群で有意に高値を示した。つまり、血中デクスメドミジン濃度および AUC は、良質な睡眠と判断された患者群において有意に高値を示していることが明らかになった、さらに、ROC 曲線を用いて、良質な睡眠の予測するための、デクスメドミジンの血中濃度および AUC のカットオフ値を算出したところ、0.55 ng/mL (感度：0.71、特異度 0.26、 $AUC=0.767$ ) および 4.31 ng h/mL (感度：0.71、特異度：0.31、 $AUC = 0.763$ ) であった。

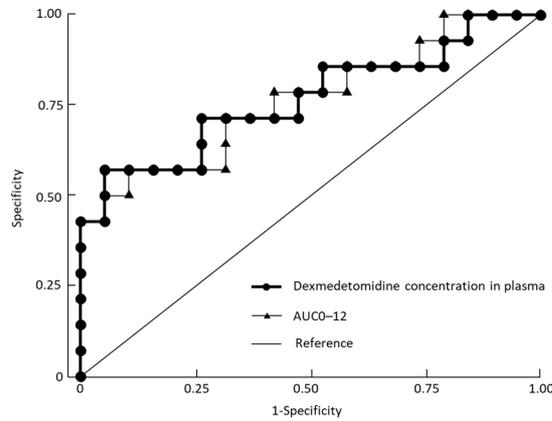


Figure 3. ROC curve plots for Dexmedetomidine concentration in plasma (circle) or Area under the concentration-time curve of dexmedetomidine (triangle) and RCSQ

< 引用文献 >

Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colino MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology*. 2000; 93: 382-394

Y Yang, C Lin, P Lee, J Chu, W Lin, Y Lee, C Hou, S Jap, D Lee. Association of the G-protein and  $\alpha_2$ -adrenergic Receptor Gene and Plasma Norepinephrine Level With Clonidine Improvement of the Effects of Diuretics in Patients With Cirrhosis With Refractory Ascites: A Randomised Clinical Trial. *Gut*. 2010; 59: 1545-1553

Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, Watson PL, Weinhouse GL, Nunnally ME, Rochweg B, Balas MC, van den Boogaard M, Bosma KJ, Brummel NE, Chanques G, Denehy L, Drouot X, Fraser GL, Harris JE, Joffe AM, Kho ME, Kress JP, Lanphere JA, McKinley S, Neufeld KJ, Pisani MA, Payen JF, Pun BT, Puntillo KA, Riker RR, Robinson BRH, Shehabi Y, Szumita PM, Winkelmann C, Centofanti JE, Price C, Nikayin S, Misak CJ, Flood PD, Kiedrowski K, Alhazzani W. Executive Summary: Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med*. 2018; 46: 1532-1548

Engelhard K, Werner C, Kaspar S, Möllenberg O, Blobner M, Bachl M, Kochs E. Effect of the alpha<sub>2</sub>-agonist dexmedetomidine on cerebral neurotransmitter concentrations during cerebral ischemia in rats. *Anesthesiology*. 2002; 96: 450-457.

Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, Tesoro EP, Elswick RK. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 1338-1344.

Richards KC, O'Sullivan PS, Phillips RL. Measurement of sleep in critically ill patients. *J Nurs Meas*. 2000; 8: 131-144

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----