

令和 4 年 5 月 27 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K11906

研究課題名(和文) デクスメトミジンとプロポフォルを併用した呼吸抑制と覚醒遅延のない鎮静法の確立

研究課題名(英文) Intravenous sedation using dexmedetomidine and propofol for less respiratory depression and prolonged emergence

研究代表者

花本 博 (Hiroshi, Hanamoto)

大阪大学・歯学部附属病院・講師

研究者番号：50397733

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：歯科治療のために静脈内鎮静が必要な患者54名を対象とし、デクスメトミジン(DEX)とプロポフォル(PROP)による鎮静群(DEX+PROP群)とDEXとMDZによる鎮静群(DEX+MDZ群)の前方ランダム化比較試験を実施した。鎮静薬投与終了からロンベルグテスト可能となるまでの時間を回復時間とし、主要評価項目とした。DEX+PROP群ではDEX+MDZ群よりも約8分有意に短かった($p<0.001$)。また、処置中の患者の体動の有無および呼吸抑制については、両群間に有意差は認められなかった。DEXとPROPを用いることにより、回復遅延や呼吸抑制のない安全な静脈内鎮静が可能と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果より、デクスメトミジンとプロポフォルを併用することにより、覚醒遅延や呼吸抑制なく、患者の予期しない術中体動も少ない静脈内鎮静の提供が可能と考えられた。今後超高齢社会が進行する中で、高齢者や有病者に対して全身麻酔の実施が困難な患者が増加することが予測される。このような患者に安全で質の高い静脈内鎮静を実施することがさらに重要になる。このような背景において、過去にほとんど注目されなかったデクスメトミジンとプロポフォルを効果的に併用し、有病高齢者のみならず、多くの患者に安全な手術を提供できると考えられる。

研究成果の概要(英文)：A prospective randomized controlled trial was conducted with 54 patients who required intravenous sedation for dental treatment. Patients were randomized into two groups: sedation with Dexmedetomidine (DEX) and Propofol (PROP) (DEX + PROP group) and sedation with DEX and MDZ (DEX + MDZ group). The primary outcome was the recovery time, the time from the end of sedatives administration until the patient was ready for the Romberg test. recovery time in the DEX + PROP group was significantly shorter than that in the DEX + MDZ group by approximately 8 minutes ($p<0.001$). There were no significant differences between the two groups in terms of patient unexpected movement or respiratory depression during the procedure. The intravenous sedation using DEX and PROP was considered to provide safe sedation without delayed recovery or respiratory depression.

研究分野：歯科麻酔学

キーワード：静脈内鎮静 デクスメトミジン 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

(1) 本研究に関連する研究動向及び位置づけ

超高齢化社会が進行し、多くの合併症をもった高齢者が増加している。さらに 8020 運動の成果により、高齢者が多くの歯を残す時代となった。そのため有病高齢者の歯科治療や口腔外科手術は近年増加している。しかし、高齢者では合併疾患やせん妄のリスクのため、若年の知的障害患者のように容易に全身麻酔を適用できないことが多い。そこで、静脈内鎮静法が有効な手段となる¹。ところが、認知機能が低下した高齢者等では深い鎮静度が必要となり、歯科治療中の呼吸抑制や咳反射の発生が問題となっている。また、入院可能な歯科施設も少なく、覚醒遅延も問題となっている。このように、高齢認知症者での安全な静脈内鎮静下歯科治療のために、咳反射の発生、呼吸抑制、覚醒遅延を減弱することが重要な課題となっている。

(2) これまでの研究成果を踏まえ着想に至った経緯

われわれは、静脈内鎮静下での歯科治療中に発生する咳反射を予測・予防する手段は未解明であることに注目し、鎮静中の咳反射に関連した嚥下機能について報告してきた^{2,3}。これに続き、鎮静中の呼吸抑制および覚醒遅延の克服が必要と考えた。高齢者では、現在主に使用されているプロポフォール (PROP) による鎮静では、深い鎮静になると呼吸抑制が問題となる。そこで PROP の呼吸・循環抑制を軽減させるために亜酸化窒素を併用した安全な鎮静法について報告してきた^{4,5}。しかし、認知症や知的障害患者では亜酸化窒素の併用では鎮静度が不十分のため、呼吸抑制が少ないとされるデクスメトミジン (DEX) に注目した。DEX では自然な睡眠に近い鎮静が得られ、抗せん妄効果も報告されており、高齢者に適すると考えた。

2. 研究の目的

われわれの先行研究⁶により、DEX と MDZ による鎮静は、PROP と MDZ による鎮静と比較して処置中の体動が少ないことが明らかになった。DEX により体動が減少したと考えられたが、鎮静からの回復時間が延長することも判明した。回復時間の延長は外来診療において重要な問題である。DEX と MDZ による鎮静からの回復時間の延長は DEX による鎮静効果の遷延と考え、DEX を初期負荷投与のみで使用し、維持には PROP を用いることにより、鎮静中の体動の減少とともに回復時間の延長も回避できるのではという仮説を立てた。本研究の目的は、この仮説を検証するため、DEX と PROP による鎮静と DEX と MDZ による鎮静において、鎮静状態からの回復時間と処置中の患者の体動を比較することである。

3. 研究の方法

本研究は、大阪大学大学院歯学研究科倫理審査委員会の承認を受け (R1-E30) UMIN 臨床試験登録 (UMIN000039668) が完了した後に開始した。

(1) 研究対象

対象は、当院で歯科治療のために静脈内鎮静法が必要な患者のうち、20 歳以上 65 歳未満、ASA Physical Status が または の患者 54 名とした。使用薬剤が禁忌の者、向精神薬を服用している者、高度の肥満症 (Body mass index 35 kg/m² 以上)、小顎症、扁桃肥大、睡眠時無呼吸症候群の者は除外した。

(2) 同意取得およびランダム化

全ての患者に口頭および文書で十分な説明を行い、書面での研究参加同意を得た。同意取得時に、血圧 (BP) と心拍数 (HR) を測定し、記録した。同意が得られた患者を、DEX と PROP による鎮静群 (DEX + PROP 群) と DEX と MDZ による鎮静群 (DEX + MDZ 群) の 2 群にランダムに割り付けた。割り付けは、ブロックサイズが 4 のブロックランダム割り付け法で行った。患者、術者、回復過程の評価者は盲検化した。

(3) 処置当日の流れ

鎮静前

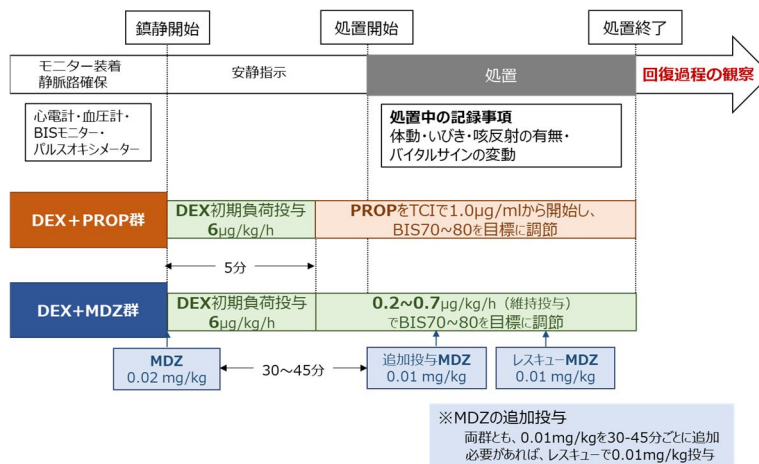
患者には診療室への入室予定時刻の 4 時間前からの絶飲絶食を指示した。前投薬は行わなかった。心電計、血圧計、パルスオキシメータ、経皮二酸化炭素分圧モニター、Bispectral index (BIS) モニターを装着し、右手背に 22G の留置針を挿入して静脈路を確保した。モニター類により、呼吸・循環動態を監視するための BP、HR、動脈血酸素飽和度 (SpO₂)、経皮二酸化炭素分圧および、鎮静深度の指標とするための BIS 値を継続して記録した。鼻カニューレを用いて酸素を 3L/分 で投与した。静脈路確保後、各群の薬剤投与方法に従い鎮静薬の投与を開始した。

鎮静薬投与方法 (図 1)

DEX + PROP 群では、DEX (プレセデックス静注液 200µg) を 6 µg/kg/時 で 5 分間の初期負荷のみ投与した後に、PROP (1%ディプリバン注 - キット) を投与した。PROP は TCI システムが導入されたシリンジポンプ (テルフュージョンシリンジポンプ SS 型 3TCI) を用いて目標血中濃度 1 µg/ml で投与開始した。PROP 投与開始後は BIS 値 70 ~ 80 を目標鎮静深度とし、目標血中濃度を適宜調節した。

DEX + MDZ 群では、DEX の初期負荷投与 (6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ で 5 分間) 開始と同時に MDZ (ドルミカム注射液 10mg) 0.02 mg/kg を初回投与した。DEX の初期負荷投与終了後は鎮静深度に応じて 0.2 ~ 0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の範囲で維持投与した。MDZ の初回投与から 30 ~ 45 分後、BIS 値 80 ~ 90 であり鎮静深度不足のため処置に支障があると判断された場合、および BIS 値 90 以上で 1 分以上経過した場合に MDZ 0.01 mg/kg を追加投与した。処置終了直前では、鎮静深度の維持に問題がなければ追加投与しなかった。これらの MDZ の投与基準は先行研究と同様とした。

両群ともに、目標鎮静深度である BIS 値 70 ~ 80 に達したことを確認し、処置を開始した。処置中は、目標鎮静深度を維持するため PROP の目標血中濃度および DEX の投与速度を調節し、基準を満たす場合は MDZ を追加投与した。



< 図 1 鎮静プロトコル >

処置中の記録項目

処置中は体動、咳反射、いびきの有無を記録した。体動はスコア化 (0: 処置を妨げる体動なし、1: 指示により治まる体動が 1 回あった、2: 指示により治まる体動が 2 回以上あった、3: 指示により治まらずに抑制を必要とした) し、0 と 1 を「許容可」、2 と 3 を「許容不可」の体動と定義して記録した。咳反射は発生回数を記録した。いびきについてもスコア化 (0: いびきなし、1: いびきはあるが、 SpO_2 は 96% 以上で維持されていた、2: 呼吸数の低下・奇異呼吸が見られたが、指示により改善した、3: 指示により改善せず、下顎挙上や鎮静深度調節を必要とした) して記録した。処置中の体動および咳反射は、処置を妨げる可能性のあるイベントであり、盲検化された同一人物が評価することが望ましい。今回は、非盲検の鎮静担当者による評価に加え、盲検の術者による評価を補助的に使用することとした。術者は処置終了後に術者評価用紙を記入し、処置中の体動および咳反射について記録した。

回復過程の観察

処置終了と同時に鎮静薬の投与を終了し、盲検化された研究分担者が回復過程を観察した。鎮静薬投与終了後、患者の回復状態を記録するため、2.5 分毎に血圧測定および問診を行った。回復過程の観察として、Aldrete score 9 点以上、座位可能、立位可能、ロンベルグテスト可能となることを順に確認し、鎮静薬投与終了から要した時間を記録した。Aldrete score は麻酔後の患者の全身状態の評価に使用される指標であり、5 つの基準 (活動性・呼吸・循環・意識・ SpO_2) について各 2 点、計 10 点で評価され、9 点以上になれば回復室に移動できる目安とされる。座位可能の判断時は、仰臥位から座位に移行後に血圧低下や気分不良が発生しないことを確認し、時間を記録した。立位可能の判断時は、立位前の血圧測定後にモニター類を外し、診療室内で立位とさせて、ふらつきなく自立できることを確認した。2.5 分毎の観察時、問診により患者自身が体位変換できないと答えた場合には体位変換は行わず、さらに 2.5 分間経過観察した。立位可能が確認できれば、ロンベルグテストを実施した。ロンベルグテストは身体の平衡機能検査の一つで、患者を直立姿勢で閉眼させ、30 秒間姿勢が維持できることを確認するものである。ロンベルグテスト可能となることが鎮静後の外来患者の帰宅許可の指標として用いられることがある。本研究でも、ロンベルグテスト可能となれば、患者は診療室から退室した。

(4) 術者による評価

術者は処置終了後に術者評価用紙を記入した。鎮静法に対する満足度、処置中の体動の有無 (体動スコア 0 ~ 3)、咳反射の有無について術者による評価を調査した。鎮静法に対する満足度は Visual Analogue Scale (VAS) で評価した。長さ 10 cm の黒い線の左端を「最も不満」、右端を「最も満足」と示し、当てはまると感じる満足度の部分に矢印を記入させた。

(5) 患者アンケート

患者が診療室を退室した後にアンケート用紙を配布し、翌日に記入するよう指示した。処置中の不安、恐怖、痛み、夢、記憶の有無、処置終了後の眠気、ふらつき、気分不良の有無および鎮静法に対する満足度を調査した。記憶に関しては、記憶レベルを 5 段階 (0: 全く覚えていない、1: 終わり頃だけ覚えている、2: 部分的に覚えている、3: ほとんど覚えている、4: 全

部覚えている)に分けて調査した。また、記憶内容として、処置、注射、話し声について確認した。患者の鎮静法に対する満足度はVASにより評価した。

(6)有害事象および緊急薬剤投与の記録

呼吸・循環動態の変動について、軽微な有害事象と重篤な有害事象の基準を定めた。処置直前は、精神的緊張によりBPやHRが容易に上昇しやすいため、BPとHRの術前値は、研究参加同意取得時に測定した値とした。SpO₂の術前値は処置日の入室時の値とした。

血圧低下(収縮期血圧<80mmHgかつ術前値の30%以上の低下)、血圧上昇(収縮期血圧>180mmHgかつ術前値の30%以上の上昇)、徐脈(HR<45回/分)、頻脈(HR>120回/分)、低酸素血症(SpO₂<92%)が発生した場合を軽微な有害事象とした。

血圧低下(収縮期血圧<80mmHgかつ拡張期血圧<50mmHgかつ術前値の30%以上の低下の状態が5分以上続く)、血圧上昇(収縮期血圧>180mmHgかつ拡張期血圧>100mmHgかつ術前値の30%以上の上昇の状態が5分以上続く)、徐脈(HR<40回/分かつ術前値の30%以上の低下の状態が1分以上続く)、頻脈(HR>140回/分かつ術前値の30%以上の上昇の状態が1分以上続く)、低酸素血症(SpO₂<90%かつ術前値の10%以上の低下の状態が5分以上続く)が発生した場合を重篤な有害事象とした。重篤な有害事象が発生した場合および必要時には、緊急薬剤(昇圧薬・降圧薬・副交感神経遮断薬等)を投与した。緊急薬剤を投与した場合は、使用した薬剤名、投与量、薬剤投与時および投与5分後のBP、HR、SpO₂、BIS値を記録した。

(7)評価項目

主要評価項目は、鎮静薬投与終了からロンベルグテスト可能となるまでの時間とした。副次評価項目は、鎮静薬投与終了からAldrete score 9点以上、座位可能となるまでの時間とした。その他の評価項目として、処置中の体動、咳反射、いびきおよび有害事象について評価した。処置中の体動および咳反射は、鎮静担当者の評価を用い、術者の評価で補助的に確認した。さらに、患者アンケートの結果も集計した。また、平均血圧(MBP)、HR、SpO₂、BIS値は、鎮静開始前、DEX初期負荷投与終了時、鎮静状態到達時、処置中(処置開始15分後)、処置終了時、Aldrete score 9点以上確認時、座位可能時、立位への移行前、退室前の値を評価した。

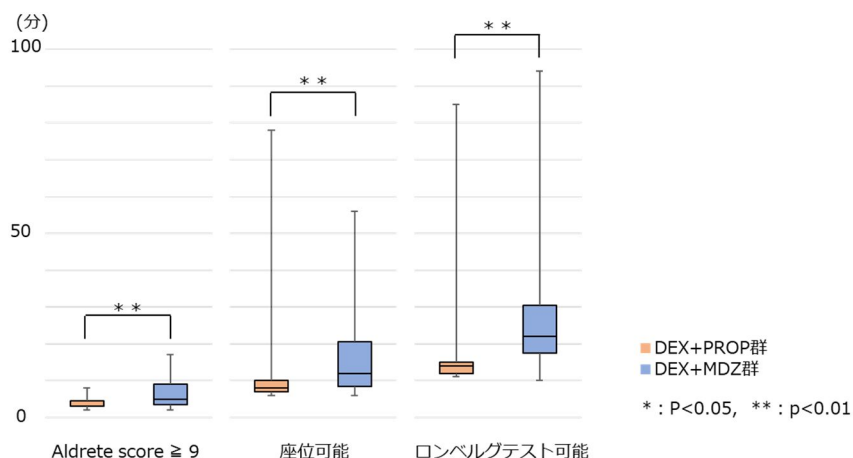
(8)統計解析

結果は症例数、平均値±標準偏差、または中央値[四分位範囲]で表記した。統計ソフトはEZRおよびIBM SPSS Statisticsバージョン24を使用した。統計解析として、連続変数には対応のないt検定またはMann-WhitneyのU検定、反復測定による二元配置分散分析および多重比較(Bonferroni補正)またはFriedman検定および多重比較(Bonferroni補正)、順序変数にはMann-WhitneyのU検定、名義変数にはFisherの正確確率検定を用いた。危険率はP<0.05で有意差ありとした。

4. 研究成果

(1)研究結果

54名の対象患者をDEX+PROP群とDEX+MDZ群の2群にランダムに割り付け、各群27名を解析した。患者背景や処置内容等に有意差はなかった。鎮静薬投与開始から目標鎮静深度であるBIS値70~80に達するまでの時間(鎮静状態到達時間)は両群間に有意差を認めなかった(P=0.106)。鎮静状態からの回復に要した時間の結果を図2に示す。主要評価項目である、鎮静薬投与終了からロンベルグテスト可能となるまでの時間は、DEX+PROP群で14[12-15]分、DEX+MDZ群で22[17.5-30.5]分であり、DEX+PROP群で有意に短縮していた(P<0.001)。また、鎮静薬投与終了からAldrete score 9点以上となるまでの時間はDEX+PROP群で3[3-4.5]分、DEX+MDZ群で5[3.5-9]分であり、鎮静薬投与終了から座位可能となるまでの時間はDEX+PROP群で8[7-10]分、DEX+MDZ群で12[8.5-20.5]分であった。これらの副次評価項目についてもDEX+PROP群で有意な短縮を認めた(P<0.001、P=0.002)。



<図2 回復時間>

また、処置中の体動スコアに両群間の有意差はなかった。許容可および許容不可の体動の発生頻度も同等であった。術者により評価された体動および咳反射の発生について、両群間の有意差を認めなかった。また、鎮静担当者による評価の結果との差も認められなかった。

平均血圧・心拍数ともに両群間の有意差を認めなかった。SpO₂、経皮二酸化炭素分圧は、両群間に有意差を認める場合もあったが、臨床的に有意な変化ではなかった。

徐脈、頻脈、血圧低下、血圧上昇、低酸素血症の発生について、重篤な有害事象は両群で認められなかった。軽微な有害事象は DEX + PROP 群で 1 例、DEX + MDZ 群で 4 例に認められ、発生件数について統計的有意差はなかった。DEX + MDZ 群で徐脈のため緊急薬剤として、副交感神経遮断薬であるアトロピンを使用した症例が 2 例あった。

回収可能であった患者アンケートは各群 25 名であった。DEX + MDZ 群の患者より回収したアンケート内に記入漏れがあったため、処置終了時記憶の有無、退室にかかった時間の感じ方、処置全体に対する感じ方、満足度は 24 例を解析対象とした。処置中の記憶レベルについて、両群間の有意差は認められなかった。記憶の内容に関する自由記述欄では、DEX + PROP 群で医療者との会話の内容等が回答されており、具体的な記憶が残っている傾向を認めた。処置終了時の記憶があった患者は DEX + PROP 群で 20 例、DEX + MDZ 群で 14 例であり有意差を認めなかった。処置中の不安、恐怖、痛みの有無について両群間の有意差はなかった。処置中に夢を見ていた患者数も両群間の有意差はなかった。処置終了時、または処置後に気が付いた時の気分不良、ふらつき、眠気の有無、退室にかかった時間の感じ方も両群間の有意差はなかった。鎮静下での処置全体に対する感じ方をスコア化して評価した結果に有意差はなかった。鎮静下での処置全体に対する満足度は、患者アンケートおよび術者評価用紙で調査した。患者と術者による評価の双方で両群間の有意差を認めなかった。

(2) 考察

DEX と PROP による鎮静では、DEX と MDZ による鎮静と比較して、回復時間が約 8 分短縮することが明らかとなった。また鎮静中の体動の発生頻度に差は認められなかったため、DEX を初期負荷投与のみに使用した場合と、初期負荷投与および維持投与に使用した場合で、体動抑制効果は同等であると考えられた。さらに、DEX+MDZ 群では処置終了まで維持量の DEX を投与するため、DEX による交感神経抑制作用により、処置終了後も血圧低下や徐脈が起きやすいと考えられた。以上より、DEX と PROP による鎮静では、より質の高い静脈内鎮静法の実施が可能になると考えられた。

< 引用文献 >

1. Sugimura M, Kudo C, Hanamoto H, et al. Considerations during intravenous sedation in geriatric dental patients with dementia. Clin Oral Investig. 2015 Jun;19(5):1107-14
2. Hanamoto H, Sugimura M, Morimoto Y, et al. Cough reflex under intravenous sedation during dental implant surgery is more frequent during procedures in the maxillary anterior region. J Oral Maxillofac Surg. 2013 Apr;71(4):e158-63.
3. Hanamoto H, Kadono K, Boku A, et al. Both head extension and mouth opening impair the ability to swallow in the supine position. J Oral Rehabil. 2014 Aug;41(8):588-94.
4. Yokoe C, Hanamoto H, Boku A, et al. The effect of nitrous oxide inhalation on the hypotensive response to propofol: a randomized controlled trial. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2014 Aug;118(2):166-73.
5. Yokoe C, Hanamoto H, Sugimura M, et al. A prospective, randomized controlled trial of conscious sedation using propofol combined with inhaled nitrous oxide for dental treatment. J Oral Maxillofac Surg. 2015 Mar;73(3):402-9.
6. Togawa E, Hanamoto H, Maegawa H, et al. Dexmedetomidine and Midazolam Sedation Reduces Unexpected Patient Movement During Dental Surgery Compared With Propofol and Midazolam Sedation. J Oral Maxillofac Surg. 2019 Jan;77(1):29-41.

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
研究分担者	丹羽 均 (Niwa Hitoshi) (30218250)	大阪大学・歯学研究科・教授 (14401)	

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