

平成21年 5月18日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2007～2008

課題番号：19791551

研究課題名（和文） 静脈内鎮静法の脳循環調節機能に及ぼす影響

研究課題名（英文） The effects of intravenous sedation on cerebral autoregulation

研究代表者

小川 洋二郎 (OGAWA YOJIRO)

日本大学・医学部・研究員

研究者番号：60434073

研究成果の概要：歯科治療時に精神的緊張から生じる全身偶発症を予防するため、主に鎮静・麻酔薬であるプロポフォールもしくはミダゾラムを使用した静脈内鎮静法が行われる。本研究では、この静脈内鎮静法が脳に一定の血液を供給する機構である「脳循環自動調節能」に与える影響について比較・検討を行った。その結果、両鎮静薬では脳循環調節への影響が異なり、ミダゾラム鎮静においてのみ脳循環自動調節能の増強が認められ、より安定した脳循環環境を維持していることが示唆された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	800,000	0	800,000
2008年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,500,000	210,000	1,710,000

研究分野：歯科麻酔学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：静脈内鎮静法，脳循環自動調節能，プロポフォール，ミダゾラム

1. 研究開始当初の背景

(1) 歯科口腔外科領域において、精神的緊張を緩和し、全身的偶発症の予防のために、プロポフォールやミダゾラムなどの鎮静薬を投与する静脈内鎮静法が有効に行われている。しかしながら、静脈内鎮静法によって精神的緊張の緩和が得られとしても、投与された鎮静薬によって血圧の変化を緩衝し脳に一定の血液を供給するための機構（脳循環自動調節能）が障害されれば、たとえ歯科治療によって誘発された血圧の変化が軽度であ

っても脳血流量が大きく変化し、一過性の脳貧血を生じる可能性がある。

(2) ヒトの脳血流は、自動調節がよく働くとされている体血圧の範囲内（平均動脈圧：約60～150mmHg）においても、血圧変動が急速な場合は影響を受けやすいことが解明されている。この急速な血圧変動に対する脳血管床の緩衝能力を「動的脳循環自動調節能」と呼び、伝達関数解析や大腿カフ急速解除法などにより評価することが出来る。

(3) 我々の研究グループでは血圧と脳血流速度の自発変動を抽出し、周波数解析および伝達関数解析によって脳循環調節機能を評価する方法を行っている。この方法は、自発変動を用いることから、循環作動薬投与や物理的刺激なしに評価することが可能である。しかしながら、鎮静・麻酔薬の脳循環調節に与える影響を検討した研究は少なく、特に周波数解析を応用して動的脳循環自動調節能を検討した研究はほとんど行われていない。

(4) 歯科治療中は局所麻酔や体位変換など様々な刺激により血圧が急速に変化するため、一定の脳血流量を維持するためにはこの動的脳循環自動調節能が重要となる。しかしながら、鎮静レベルでのプロポフォールやミダゾラム投与が脳循環への影響を検討した研究は少なく、特に動的脳循環自動調節能への影響については明らかにされていない。

2. 研究の目的

プロポフォールもしくはミダゾラム投与による静脈内鎮静法が動的脳循環自動調節能に与える影響を検討する。さらにフルマゼニルを投与した拮抗状態においても検討する。

これらの実験で得られた結果を比較することにより、プロポフォールとミダゾラム投与による静脈内鎮静法が脳循環調節に及ぼす影響の相違を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) プロトコール

非観血的連続血圧計および経頭蓋ドップラを装着した健康成人男性 14 名を対象とし、ベースラインデータを測定後、プロポフォールもしくはミダゾラムを無作為・一重盲検・交互試験にて投与した。投与量を調節し、Ramsay の鎮静スコアが SS 5 (眠っており刺激に対してのろのろした反応) になった時点で、鎮静データの測定を行った。また、ミダゾラム鎮静の際は、鎮静データ測定後に拮抗薬であるフルマゼニルを投与し、Ramsay の鎮静スコアが SS 2 (協力的、協調性があり、落ち着いている) に回復したことを確認し、回復データを測定した。実験中は自発呼吸とし、経皮的動脈血酸素飽和度、呼吸数および呼気終末炭酸ガス濃度を、1 分毎に記録用紙に記載した。被験者は最低一週間の間隔を空け、プロポフォールとミダゾラムの両薬剤の投与を受けた。

(2) データ解析

記録した連続平均動脈圧と中大脳動脈血

流速の自発変動に周波数解析および伝達関数解析を施し Gain (cm/s/mmHg) を求め、動的脳循環自動調節能の評価指標とした (図 1)。Gain は血圧の変動に対し脳血流速度がどの程度変動したか、つまり「伝達の大きさ」を意味し、値が小さいほど自動調節能が増強され、血圧変動を緩衝し脳血流変動に伝達していると解釈できる。

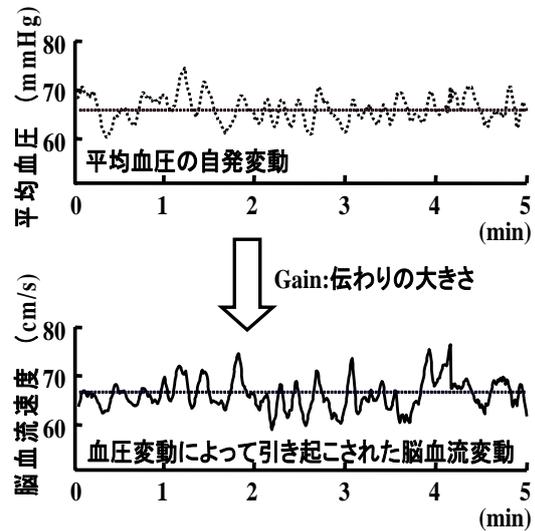


図 1. 平均血圧の自発変動 (上段) によって引き起こされた脳血流変動 (下段)。その「伝わりの大きさ: Gain (矢印)」を求めることで動的脳循環自動調節能を評価する。

(3) 統計学的検討は、繰り返しのある二元配置の分散分析 (鎮静前 vs. 鎮静後、プロポフォール vs. ミダゾラム) を用い、Post-hoc test として Student-Newman-Keuls test を用いた。また、フルマゼニルによる拮抗作用の評価の際は、ミダゾラム鎮静データのみを使用し、繰り返しのある一元配置の分散分析 (鎮静前、鎮静後、拮抗後) を用い、Post-hoc test として Student-Newman-Keuls test を用いた。いずれの場合も検定の有意水準を 0.05 とした。

4. 研究成果

(1) 鎮静前後の比較において、平均血圧はプロポフォール鎮静においてのみ有意な低下を示した。心拍数は両鎮静共に有意な変化を示さなかった。脳血流速度は、プロポフォールおよびミダゾラム鎮静共に有意な低下を示した (図 2)。

(2) 呼吸状態において、経皮的動脈血酸素飽和度は、鎮静前後でプロポフォールおよびミダゾラム鎮静共に有意な低下を示したが、臨床的に問題となる低下ではなかった (プロポ

フォール 97.5→97.0%，ミダゾラム 97.7→96.7%）。呼吸数および呼吸終末炭酸ガス濃度は両鎮静中変化を示さなかった。

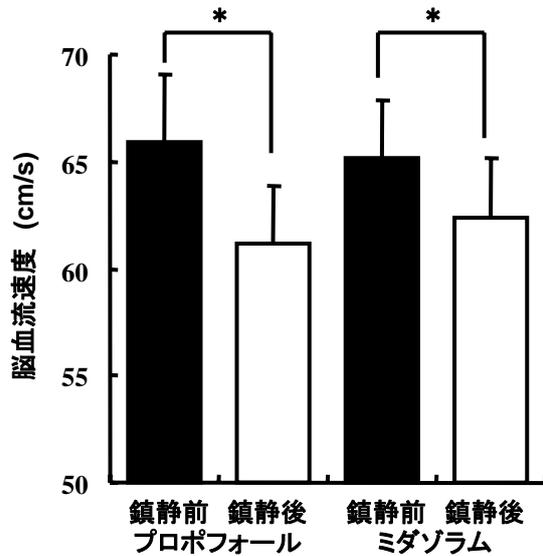


図2. 脳血流速度の結果. 黒の棒グラフが鎮静前, 白の棒グラフが鎮静後を示し. 右がプロポフォール, 左がミダゾラムのデータをそれぞれ示している.

(3) 動的脳循環自動調節能の評価指標である Gain は, 鎮静前後の比較において, ミダゾラム鎮静のみ有意な低下を示した. さらに鎮静中の薬剤間の比較においても, ミダゾラム鎮静はプロポフォール鎮静より Gain の有意な低下を示した (図3). つまり, ミダゾラムは, プロポフォールと比較して, 動的脳循環自動調節能の増強を示すことが示唆された.

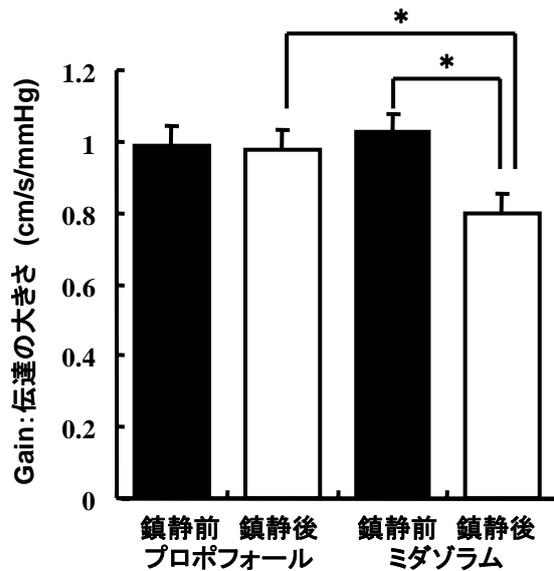


図3. 動的脳循環自動調節能 (Gain: 伝達の大きさ) の結果.

(4) フルマゼニルによる拮抗作用の評価に関して, ミダゾラム鎮静によって低下していた脳血流速度は, フルマゼニルによる鎮静作用の拮抗後さらに低下した (図4). またミダゾラム鎮静による動的脳循環自動調節能の増強作用 (Gain: 伝達の大きさの低下) は, フルマゼニルによる拮抗後も持続していた. (図5).

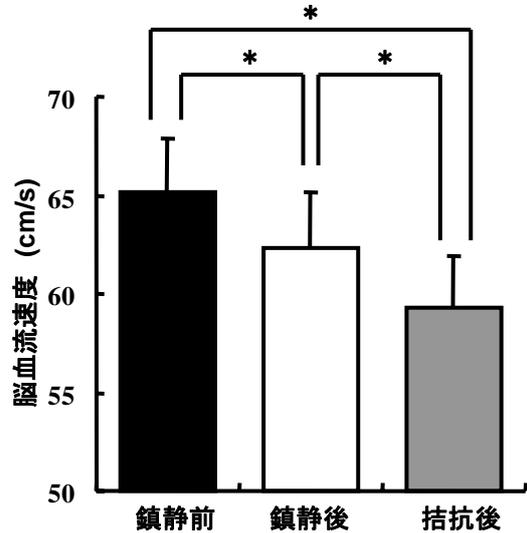


図4. ミダゾラム鎮静における脳血流速度の結果. 黒の棒グラフが鎮静前, 白の棒グラフが鎮静後, 灰色の棒グラフが拮抗後のデータをそれぞれ示している.

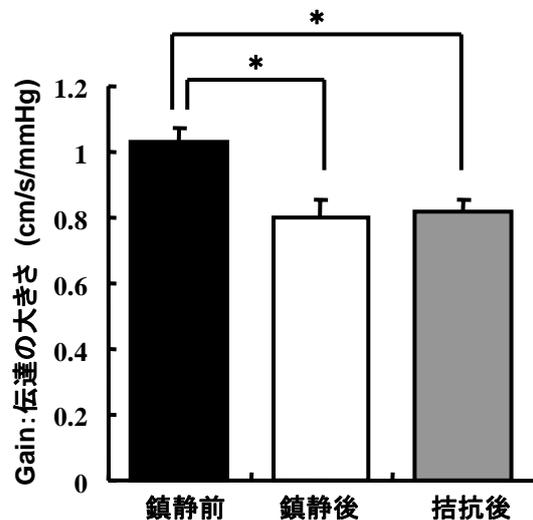


図5. ミダゾラム鎮静における動的脳循環自動調節能 (Gain: 伝達の大きさ) の結果.

(5) 考察

①. 本研究では, 平成19年度から20年度の2カ年において, プロポフォールとミダゾラムによる静脈内鎮静法が脳循環自動調節能に及ぼす影響について検討を行った. その結果, 両鎮静共に脳血流量の低下が生じたも

の、ミダゾラム鎮静のみが脳循環自動調節能の増強を導いた。

これまでにプロポフォールとミダゾラムは脳血流量を低下させると報告されている。しかし、自律神経系や脳血管への直接作用が両鎮静薬では異なることが指摘されているため、脳循環調節に及ぼす影響も異なることを予測していた。本研究結果により、両鎮静薬では脳循環調節への影響が異なり、ミダゾラム鎮静のみ脳循環自動調節能の増強を導くことが明らかとなった。しかし、この増強を導いたメカニズムに関しては今後詳細な検討が必要である。

一方、ベンゾジアゼピン系拮抗薬であるフルマゼニルの脳血流量に及ぼす影響はこれまで一定の見解が得られていない。本研究結果からは、ミダゾラムの鎮静作用を拮抗し、被験者の覚醒を確認したにもかかわらず、その後も脳血流量は低下し続けた。また脳循環調節増強の持続は、フルマゼニルによる影響なのか、ミダゾラムの影響が継続していたのかは不明であり、今後、フルマゼニル単独の脳循環機能への影響を検討する必要があると考えられる。

②. 本研究結果を受けて、両薬剤による鎮静中の脳循環状態の比較をイメージで表すと以下のようにになると考えられる（図6）

プロポフォールおよびミダゾラムによる鎮静は、両薬剤共に点線で示した区間平均の脳血流量を減少させるが、プロポフォール鎮静では脳血流変動は変化せず、ミダゾラム鎮静においてのみ動的脳循環自動調節能の増強により脳血流変動が小さくなっていると考えられる。

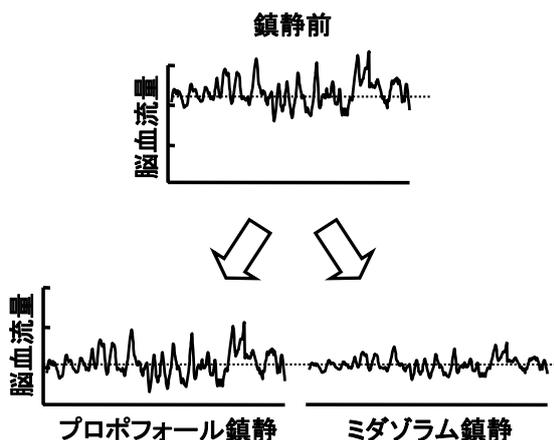


図6. 各鎮静薬による脳血流量の変化. 点線が区間平均の脳血流量を示し、波形は一心拍毎の脳血流変動を示す。

③. 臨床使用に際し、歯科治療中に体位変換や局所麻酔による疼痛刺激、深呼吸などにより一過性の血圧変化が生じた場合、ミダゾラ

ム鎮静では脳循環自動調節能の増強によりその血圧変化を緩衝し、より安定した脳循環環境を維持できると推測される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小川 洋二郎 (OGAWA YOJIRO)

日本大学・医学部・研究員

研究者番号：60434073

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし