

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 10 日現在

機関番号：32622

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2012～2014

課題番号：24890241

研究課題名(和文)ミダゾラム鎮静において血中代謝酵素が予測脳内血中濃度に及ぼす影響の解析

研究課題名(英文)Analysis of impact of blood metabolizing enzymes on the prediction brain blood concentration in midazolam sedation

研究代表者

野中 睦美(NONAKA, Mutsumi)

昭和大学・歯学部・助教

研究者番号：60635051

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：重度異常絞扼反射では歯科治療が困難なため鎮静管理を要するが、反射の抑制に難渋する。そこで我々は重度異常絞扼反射患者に対し超短時間作用性の麻薬であるレミフェンタニル(RF)を併用した静脈内鎮静法を施行した。

異常絞扼反射によりミダゾラム(M)とプロポフォール(P)の併用では処置が不成功に終わった患者6例で(RF)の併用により、6例とも異常絞扼反射を有意に抑制し、処置を成功することができた。また、(RF)の併用により(P)の投与量を減量できた結果、意識下鎮静が保たれ、術者の満足度が有意に高い結果が得られた。(P)の減量により健忘効果は減弱したが、患者の満足度にはあまり影響しない傾向が見られた。

研究成果の概要(英文)：Excessive gagging reflex precludes dental treatment. Such patients need to sedate during treatment, though; patients are still resistant to the treatment even under sedation.

Remifentanyl(RF) is a short acting opiate, strongly suppressing reflex. We have tried to apply this agent to the patients with strong gagging reflex.

Six patients who had been resistant to suppression of gagging reflex by using midazolam(M) and propofol(P) were enrolled. Six patients were treated under sedation by using (P) and (RF). Treatments on the former sedation were unsuccessful, and all the latter sedation were successful. The treatment providers were satisfied with the smoothness of the treatment. (RF) there is a report that was effective in suppressing abnormal strangulation reflected by the combination with (P) or (M) I was applied to the intravenous sedation. Although amnesic effect was attenuated by reduction of (P), they tended not to affect much to the satisfaction of the patient.

研究分野：歯科麻酔科学

キーワード：静脈内鎮静法 プロポフォール ミダゾラム レミフェンタニル 異常絞扼反射

1. 研究開始当初の背景

歯科における静脈内鎮静法は、通常の方法で歯科治療を行うことが難しい患者（歯科恐怖症、極度に強い嘔吐反射、精神発達遅滞・精神疾患による治療非協力、循環器疾患、脳血管疾患など）に対して、治療にともなう患者・術者のストレスを軽減し、複数回に及ぶ歯科治療を円滑に行うために併用される。薬剤はミダゾラムとプロポフォールを単独もしくは併用して使用する方法が主流である。これらは比較的作用時間が短く、鎮静深度の調節性が良い。申請者の所属する施設においても、プロポフォールとミダゾラムを併用した静脈内鎮静法による外来患者の麻酔管理が行われており、歯科治療を円滑に行うための重要な手法として近年管理件数が急激に増加している。しかし、全症例に対して安全で満足度の高い術中・術後管理を行うことは非常に難しい。これは使用する鎮静薬剤の作用時間が各々異なるうえ、薬剤に対する患者の感受性に大きな個人差があり、さらに治療の内容によって患者に対する刺激の強さも異なり、薬剤の使用量が大きく異なるためである。

ミダゾラムはベンゾジアゼピン系の鎮静薬剤の中でも、比較的作用時間が短く健忘効果も強く呼吸抑制が少ないため外来患者の鎮静に広く使用される薬剤であるが、プロポフォールと比較し薬剤感受性に個体差が大きい。これはプロポフォールの代謝が肝血流量に依存するのに対し、ミダゾラムの代謝は肝臓や消化管で発現するチトクローム P4503A4(CYP3A4)で代謝されるため酵素依存性が高いことによる。CYP3A4 は現在臨床で使用されている医薬品の 50%以上の代謝に関与し、主要臓器である肝臓での発現量やヒトでの代謝活性には数倍から数十倍の個体差が認められている。

ミダゾラムの投与を薬剤の予測脳内濃度に基づいた投与をおこなうことができる Target Controlled Infusion(TCI)コントロールで施行できれば、勘や経験に依存することの多い麻酔管理から理論に基づいた麻酔管理が可能となり、脳内濃度および血中濃度を予測することで回復時間の不必要な延長を避けやすくなり、より安全で満足度の高い鎮静管理を行える。そのためには、ミダゾラムの TCI プログラムが日本の成人患者におけるミダゾラムの薬物動態をできる限り反映させたものにする必要がある。

2. 研究の目的

(1)ミダゾラム投与後の予測脳内濃度と実際に測定された血中濃度、血中代謝酵素濃度および患者背景との関係

TCI機能による予測血中濃度と予測脳内濃度が、患者の血液サンプルから測定された血中濃度および代謝酵素濃度とどの程度関係するか、患者背景もふまえて検証する。

(2)予測脳内濃度および血中代謝酵素濃度と鎮静状態からの回復能力との関係

TCI機能による覚醒までの予測時間と実際の回復時間を比較する。患者の認知機能を数値化することで、鎮静後の認知機能低下と予測脳内濃度および血中代謝酵素濃度の関係を検証し、回復予測時間の指標とする。

(3)TCI 機能を利用したミダゾラム鎮静における患者背景および血中代謝酵素濃度を考慮した管理指標の作成

TCI機能を利用して予測された脳内血中濃度をミダゾラム鎮静法に利用するため、実際のミダゾラム血中濃度と代謝酵素濃度および患者背景を考慮し、回復までの時間も予測できる術中術後の管理指標を作成する。静脈内鎮静法施行患者に対して、作成した指標に基づいて鎮静管理を行い、得られた結果を検討する。

3. 研究の方法

(1)全身麻酔施行患者および静脈内鎮静法施行患者を対象に TCI 機能を利用したミダゾラム投与を行い、予測脳内血中濃度と患者血液サンプルから測定されたミダゾラム血中濃度および代謝酵素濃度を比較し、患者背景もふまえた検証を行う。

(2)(1)で得られた結果を基に TCI 機能を利用したミダゾラム鎮静法の予測脳内濃度を静脈内鎮静法に適應する指標を作成し静脈内鎮静法施行患者を対象に検証を行う。

(3)認知機能テストにより鎮静後の認知機能低下を評価し予測脳内血中濃度との関係を検証する。

(4)TCI プログラムによる予測脳内血中濃度に対する血中代謝酵素濃度の影響を考慮し、術後の認知機能低下も予測できるミダゾラム鎮静管理の指標を作成する。

4. 研究成果

重度の異常絞扼反射患者では単なる鎮静剤では十分な反射の抑制が得られず、管理に難渋することがある。反射の抑制には麻薬が奏功することが知られていますが、レミフェンタニルは調節性に優れているため外来診療でも使用できる可能性がある。今回我々は、重度の異常絞扼反射患者に対し、レミフェンタニルを応用した麻酔管理を行ったことを報告する。

ミダゾラムとプロポフォールを使用した静脈内鎮静法で反射の抑制が出来ず、治療の進行に支障を来たした重度の異常絞扼反射患者6名を対象に行った。

鼻カニューラを用いて酸素2Lで開始し、まずレミフェンタニルを 0.06 ガンマで持続投与を開始した。その5分後にプロポフォールを 2mg/kg/h で持続投与を開始した。レミフェンタニル開始 10 分後に治療を開始した。異常絞扼反射の発生時にはプロポフォールまたはレミフェンタニルを増量し、対応した。術後に患者と術者のアンケート調査により、反射の頻度や満足度の評価を行った。アンケート結果に関しては Wilcoxon の検定を行った。

両群の比較データを示す。

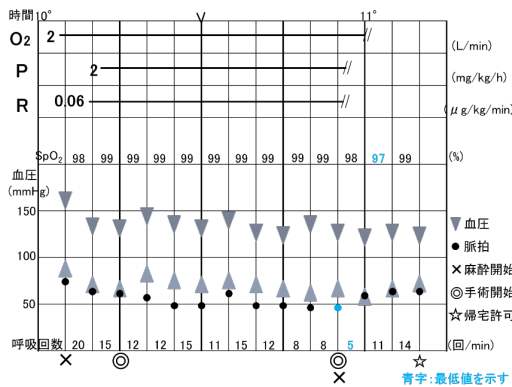
	M&P	R&P
性別(m : f)	4 : 2	
年齢(歳)	38±8.0 (24 - 49)	
身長(cm)	166±9.0 (155 - 174)	
体重(kg)	67±15.4 (46 - 87)	
処置時間(分)	41±17.9 (10 - 58)	34±16.8 (15 - 62)
麻酔時間(分)	52±16.9 (25 - 73)	48±17.8 (27 - 79)
帰宅許可までの時間(分)	24±11.1 (10 - 40)	22±8.8 (15 - 35)

処置時間、麻酔時間、帰宅許可までの時間の何れも有意差は見られなかった。

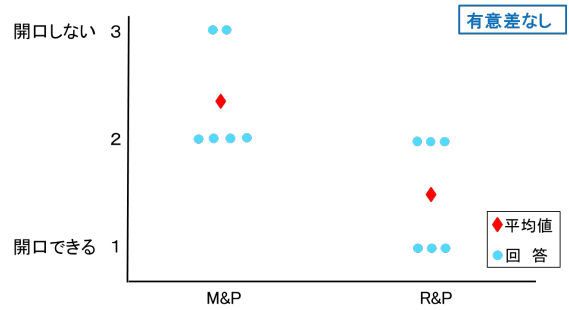
	M&P	R&P
HR(回/分)	80±12.2 (65 - 97)	74±12.5 (54 - 87)
最低SpO ₂ (%)	96±2.2 (94 - 99)	97±1.0 (94 - 97)
P投与量(mg)	191±72.1(90 - 260)	108±47.1 (70 - 200)
P平均投与流量(mg/kg/h)	3±0.6 (2 - 3.5)	2±0.4 (2 - 3)
M投与量(mg)	2±0.4 (2 - 3)	—
R投与量(mg)	—	0.28±0.1 (0.2 - 0.5)
R平均投与流量(μg/kg/min)	—	0.07±0.02(0.06-0.1)
処置成功例	0	6

心拍数、最低 spo2 の何れも両群に有意差は見られなかったが、プロポフォールの投与量と平均流量ではミダゾラム併用群よりレミフェンタニル併用群の方が有意に減量することができた。ミダゾラム併用群では6例とも処置が不成功に終わったが、レミフェンタニル併用群では6例とも処置を成功することができた。

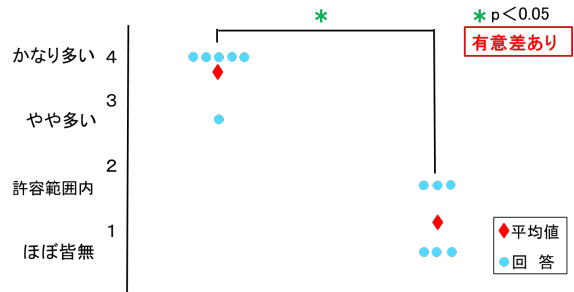
代表的な麻酔経過のチャートを示す。



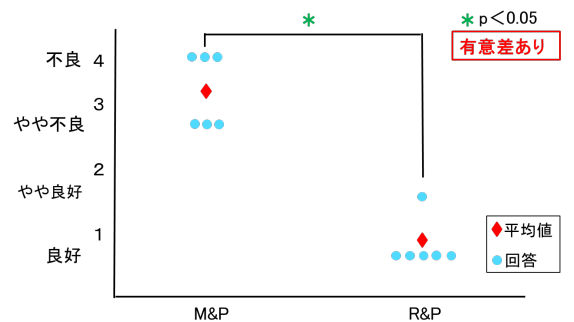
この症例での最低脈拍数は 48 回、最低 spo2 は 97%、最低呼吸回数は 5 回だった。呼吸回数が 5 回になった際には、呼吸を促しすぐに呼吸数は増加し問題なく経過した。終了後、呼吸回数と spo2 の回復、立ち上がってふらつきがないことを確認し、アンケート調査を行い帰宅許可とした。患者の開口の反応に関するアンケート結果を示す。



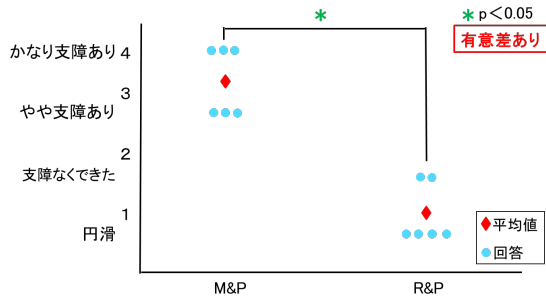
青いドットは回答を示し、赤いダイヤは平均値を示す。検定の結果、開口の反応に関しては両群で有意差は見られなかったが、レミフェンタニル併用群は、ミダゾラム併用群と比較し、プロポフォールの投与量を減量できた結果、意識下鎮静が保たれており、開口指示に従う傾向にあったと推察した。患者の反射・体動に関するアンケート結果を示す。



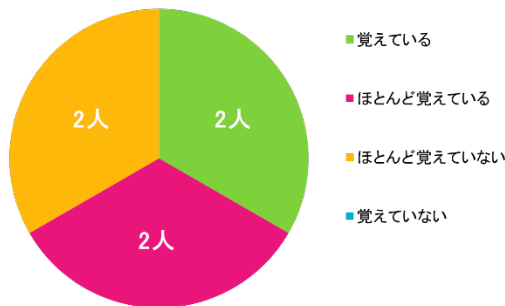
検定結果で有意差が見られた。このことから、レミフェンタニル併用群では異常絞扼反射を有意に抑制した結果となった。患者の協力度に関するアンケート結果を示す。



こちら検定結果で有意差が見られた。このことから、レミフェンタニル併用群ではプロポフォールの投与量を減量させたことで、開口もスムーズに行うことができたために患者の協力度が有意に良好な結果となった。術者の満足度に関するアンケート結果を示す。

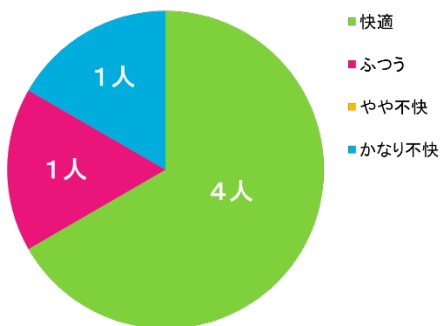


こちらでも検定結果でも有意差が見られた。このことから、レミフェンタニル併用群では反射や体動を抑制し、治療をスムーズに行うことができたために術者の満足度が有意に高い結果となった。レミフェンタニル併用時の処置中の患者の記憶に関するアンケート結果を示す。



レミフェンタニル併用群ではミダゾラムを併用しなかったため健忘効果は減弱した可能性があることが考えられる。

レミフェンタニル併用時の患者満足度のアンケート結果を示す。



これらの結果から、健忘効果は減弱したが、患者の満足度にはあまり影響しない傾向が見られた。

「かなり不快」と答えた患者は、歯科恐怖症も合併しており、具体的な不快症状としては、記憶があり、口や喉が渴いて不快だという回答が得られた。こういった患者では、ミダゾラム併用群よりも治療中の健忘が得られないため、レミフェンタニルとプロポフォールにミダゾラムも併用ことを検討する必要があると考える。

レミフェンタニルが異常絞扼反射を抑制させる理由としては、異常絞扼反射は口腔内の刺激の求心性インパルスが舌咽神経の

求心性ニューロンを通り、延髄孤束核へと伝わる。

レミフェンタニルは選択的μ オピオイド受容体アゴニストであることは知られているが、

異常絞扼反射の中枢である延髄の孤束核にもμ受容体が存在することから、異常絞扼反射を引き起こす中枢への入力を、レミフェンタニルがμ オピオイド受容体を作動させることで、異常絞扼反射の抑制を引き起こすと推察する。

レミフェンタニルを併用することで有意に異常絞扼反射を抑制することが可能となり、またプロポフォールの投与量も減量させることができた結果、意識下鎮静下に治療を支障なく進行することができた。また、レミフェンタニルの副作用である重篤な呼吸抑制や徐脈を引き起こすことなく、安全に管理することができた。

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)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

異常絞扼反射患者に対するレミフェンタニルの有用性、日本歯科麻酔学会、2014 年新潟 菊池睦美、増田陸雄、中里茜、中村杏理、飯島毅彦

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

野中睦美 (NONAKA Mutsumi)

昭和大学歯学部全身管理歯科学講座歯科
麻酔科学部門 助教
研究者番号：60635051

(2)研究分担者
()

研究者番号：

(3)連携研究者
()

研究者番号：