

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25463149

研究課題名(和文) 静脈内鎮静後の一過性血圧低下に対する心循環調節機能回復に関する実験的研究

研究課題名(英文) The changes of recovery from intravenous sedation on cardiac circulatory regulation

研究代表者

小川 洋二郎 (OGAWA, Yojiro)

日本大学・医学部・助教

研究者番号：60434073

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000円

研究成果の概要(和文)：歯科治療後の体位変換や起立動作により生じる一過性の血圧低下からの回復遅延は、眩暈やふらつきを誘発し、転倒による重大な偶発症を招く可能性がある。本研究では、歯科治療時に併用される静脈内鎮静法後の心循環調節機能を経時的に評価することで、静脈内鎮静(ミダゾラムおよびプロポフォル)により減弱した心循環調節機能の回復程度および回復時間を明らかにすることを目的に実験を行った。その結果、静脈内鎮静からの意識覚醒は30分から40分で鎮静薬投与前のレベルに回復したが、減弱した心循環調節機能は、意識覚醒よりも早く10分から20分で回復した。このように、心循環調節機能の回復は意識覚醒よりも早いことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：When transient hypotension occurs with postural changes after dental treatment, the delayed restoration of arterial blood pressure can lead to dizzy or (pre)syncope. Intravenous sedation is often used with dental treatment. The present study investigated the changes of recovery from midazolam or propofol sedation on cardiac circulatory regulation. Cardiac circulatory regulation was estimated by sequence method and thigh cuff method. BIS values, as an index of sedation depth, decreased during intravenous sedation. Cardiac circulatory regulation assessed by sequence method diminished during midazolam and propofol sedation. Although BIS values remained decreasing until 10-20 min after midazolam or propofol sedation, the reduced cardiac circulatory regulation was rapidly restored at 10-20 min. Thus, the present study suggested that cardiac circulatory regulation is restored faster than consciousness after intravenous sedation.

研究分野：歯科麻酔学

キーワード：静脈内鎮静法 循環調節 鎮静深度

1. 研究開始当初の背景

(1) 歯科治療における全身的偶発症の発生時期は、局所麻酔薬注入時・直後が 5 割以上を占めるが、興味深いデータとして「歯科治療後や帰宅後に 2 割程度の全身的偶発症の発生」が認められていることである。この時間帯は、歯科医師の管理が行き届きづらく、その原因解明と対策が急務である。

特に、静脈内鎮静法による歯科治療後は、声掛け等により覚醒を確認しているにも関わらず、心循環調節機能や平衡機能の減弱が残存している可能性がある。その結果、歯科ユニットによる受動的体位変換や起立動作による「一過性の血圧低下」が生じた場合、その血圧低下の程度が増大し、更に血圧の回復が遅延することで、眩暈やふらつき生じ、転倒による重大な偶発症を招く恐れがある。

(2) 申請者はこれまでに、プロポフォールやミダゾラムによる静脈内鎮静法が各種循環調節機能に及ぼす影響についての研究計画を立案し、科学研究費補助金「若手研究 B」を獲得、その研究結果を専門学会や国際麻酔学雑誌に発表してきた。また、ICU での鎮静に使用する塩酸デクスメドミジンが心循環調節機能に及ぼす影響を検討した研究では、「一過性の急速な血圧低下に対する心拍反応」が減弱したことで、血圧低下量が増大し、血圧の回復が遅延することを明らかにしている。しかし、静脈内鎮静薬による心循環調節機能減弱については研究データを得たものの、「静脈内鎮静薬による心循環調節機能の減弱が、どの位持続するのか？」は不明である。

(3) これまで、静脈内鎮静後の認識・精神運動機能や平衡機能、単純なバイタルサインの回復に関する研究は多数報告されているが、心循環調節機能の回復に関してはほとんど研究が成されていない。静脈内鎮静による心循環調節機能減弱の程度および持続時間を明らかにすることは、歯科治療後や帰宅後の眩暈やふらつき等による重大な全身的偶発症の発生を抑制することに繋がる重要な研究課題である。

2. 研究の目的

本研究では、ミダゾラムおよびプロポフォール投与後の心循環調節機能を経時的に測定・評価することで、静脈内鎮静薬による心循環調節機能の減弱作用が消失（回復）する時間および程度を明らかにする。この検討により、歯科治療後の受動的体位変換や起立動作による一過性の血圧低下が生じた際でも、持続した血圧低下を防ぎ、全身的偶発症の防止かつ安全な帰宅指示に貢献できる新たな知見を提示する。

3. 研究の方法

(1) プロトコール

健康成人被験者 21 名を仰臥位安静にし、非観血的連続血圧計、心電図、動脈血酸素飽和度モニター、呼気炭酸ガスモニターを装着し、動脈圧波形、心電図、カプノグラムの連続測定・記録を開始した。鎮静・各制度の評価は BIS 値より評価した。

十分な安静（最低 15 分）を取った後、Baseline データとして 6 分間安静状態を記録し、引き続いて大腿カフ急速解除法による測定を行った。

その後、以下のような ミダゾラムもしくはプロポフォールによる鎮静実験を実施した。

ミダゾラムを投与（2 分間隔で 0.5mg ずつ投与、最大 0.05mg/kg まで追加投与）し、Observer Assessment of Alertness and Sedation Scale 3（繰り返しもしくは大声の呼びかけに反応）を目標に鎮静を行った。至適鎮静深度に達した後、Sedation データとして 6 分間安静状態を記録し、引き続いて大腿カフ急速解除法による測定を行った。回復過程の測定は、作用時間を考慮し、ミダゾラムの最終投与から 20 分後、40 分後、60 分後、80 分後に各 Recovery データを測定した。

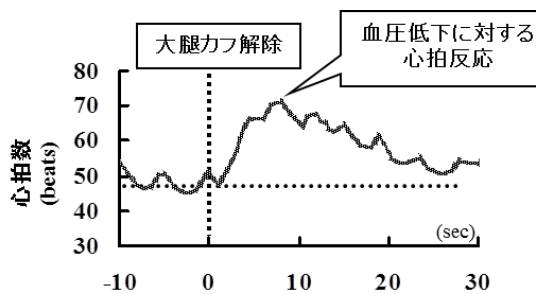
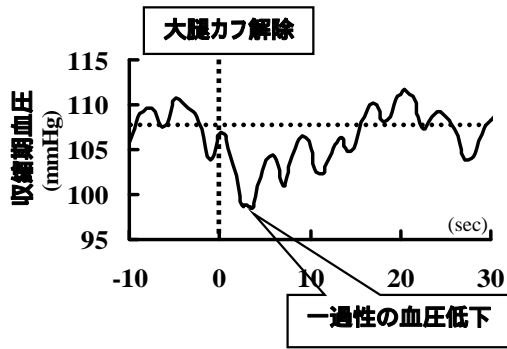
プロポフォールを投与（2mg/kg/h の投与速度で開始し、5 分間隔で 0.5mg/kg/h ずつ投与量増加）し、Observer Assessment of Alertness and Sedation Scale 3（繰り返しもしくは大声の呼びかけに反応）を目標に鎮静を行った。至適鎮静深度に達した後、Sedation データとして 6 分間安静状態を記録し、引き続いて大腿カフ急速解除法による測定を行った。回復過程の測定は、作用時間を考慮し、プロポフォール投与停止から 10 分後、30 分後、50 分後、70 分後に各 Recovery データを測定した。

(2) データ解析

シーケンス解析：一心拍毎に記録した収縮期血圧と R-R 間隔の各自発変動にシーケンス解析を施し動脈圧受容器心臓反射機能の指標：sequence-slope (ms/mmHg) を求めた。各自発変動波形から 3 拍以上連続して血圧と R-R 間隔が共に上昇ないし下降している部分（シーケンス）について線形回帰分析を行い、相関係数 0.80 以上を動脈圧受容器心臓反射のシーケンスとみなし、それらのシーケンスの血圧に対する心拍（R-R 間隔）の回帰係数の平均値（= sequence-slope）を算出した。Sequence-slope は血圧の変動 1 mmHg に対し心拍（R-R 間隔：ms）がどの程度変動したか示し、その値が小さくなると反射機能が減弱したと解釈できる。

大腿カフ急速解除法：両側の大腿に巻いたカフを加圧（収縮期血圧+30mmHg）し、1分後に急速解除すること、一過性の急速な血圧低下を生じさせる（以下の図参照）。その際、血圧の低下量（mmHg）に対して、心拍上昇反応（beats）を算出することで心循環調節機能を定量・評価した。

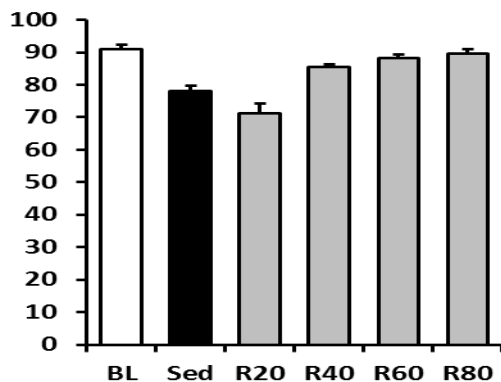
【大腿カフ急速解除法のシェーマ】



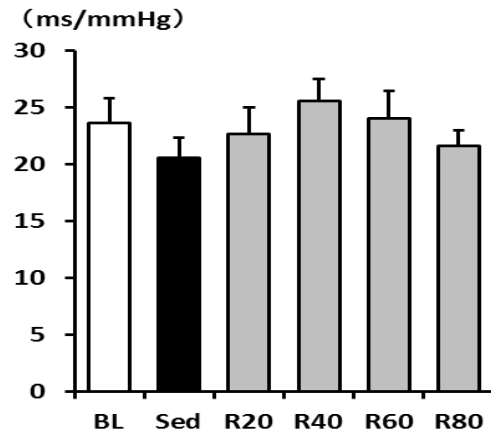
4. 研究成果

(1)ミダゾラム鎮静実験において、BIS 値は Sedation 中および Recovery 20 分後まで低下し、40 分後には回復（覚醒）した。その際、動脈圧受容器心臓反射機能：sequence-slope は、Sedation 中に低下し、20 分後には Baseline と同レベルに回復していた。一方、大腿カフ急速解除法による血圧の低下量（mmHg）に対する心拍上昇反応（beats）は、Sedation 中に上昇を示した。以後、段階的に低下し、80 分後に Baseline と同レベルに戻った。

【BIS（鎮静・覚醒度）の結果】

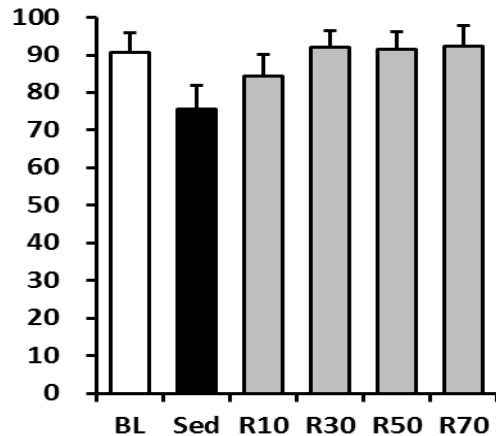


【Sequence-slope の結果】

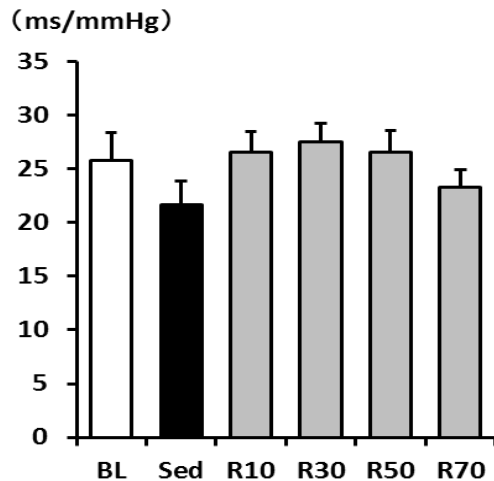


(2)プロポフォール鎮静実験において、BIS 値は Sedation 中および Recovery 10 分後まで低下しており、30 分後には回復（覚醒）した。その際、動脈圧受容器心臓反射機能：sequence-slope は、Sedation 中に低下し、10 分後には Baseline と同レベルに回復していた。一方、大腿カフ急速解除法による血圧の低下量（mmHg）に対する心拍上昇反応（beats）は、変化を認めなかった。

【BIS（鎮静・覚醒度）の結果】



【Sequence-slope の結果】



(3) まとめ

本研究結果から、ミダゾラム鎮静からの意識の回復には 40 分程度要するが、動脈圧受容器心臓反射機能の減弱は、20 分程度で回復することが示唆された。また、プロポフォール鎮静からの意識の回復には 30 分程度要するが、動脈圧受容器心臓反射機能の減弱は、10 分程度で回復することが示唆された。このように、静脈内鎮静法により減弱した動脈圧受容器心臓反射機能は、意識の覚醒が完全ではなくとも、それよりも早く回復していることが示唆された。

一方、大腿カフ急速解除法による血圧の低下量 (mmHg) に対する心拍上昇反応 (beats) は、薬剤間で異なる変化を示したため、今後、詳細な検討が必要と考えられた。

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 0 件)

〔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 :

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

小川 洋二郎 (OGAWA, Yojiro)

日本大学・医学部・助教

研究者番号 : 60434073

(2) 研究分担者

岩崎 賢一 (IWASAKI, Kenichi)

日本大学・医学部・教授

研究者番号 : 80287630

加藤 実 (KATO, Jitsu)

日本大学・医学部・准教授

研究者番号 : 10224510

(3) 連携研究者

()

研究者番号 :