

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 3 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2019

課題番号：15K20934

研究課題名(和文) 2アドレナリン受容体作動薬による、循環動態の安定および全身麻酔補助効果の検討

研究課題名(英文) Study of circulatory dynamic stability and general anesthesia support effect by alpha-2 adrenergic receptor agonist

研究代表者

室屋 充明(MUROYA, MITSUAKI)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：90431866

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：全身麻酔時のデクスメトミジン併用が血行動態に与える影響を、高齢者、心臓手術を対象に検討した。多大な侵襲となる胸骨切開時の収縮期血圧上昇を比較したところ、抑制の傾向を認めたが、症例ごとの差が大きかった。デクスメトミジンにより侵襲時のバイタル変動が抑制される可能性が示唆されたが、有意差をもって示すには至らなかった。ブロッカー使用症例の減少も、バイタル変動の少なさを支持するものである。効果は症例ごとの差が大きかったが、術前の心予備能が影響した可能性が考えられる。更なる統計学的検討により、背景となる交絡因子を抽出することで、デクスメトミジン使用がより適当となる対象群を見つけられる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

手術医療においては、全身麻酔下に生体に多大な侵襲が与えられる。心臓血管外科症例に代表される侵襲の大きな手術が積極的に取り組まれる一方で、高齢者がそのような手術を受ける機会も近年益々増加しており、侵襲制御技術の向上が求められている。手術侵襲に伴う交感神経の亢進や血圧変動は、可能な限り抑制することが麻酔管理上求められるが、近年適応範囲が見直されているデクスメトミジンは、その鎮静作用と交感神経抑制作用により、循環動態を安定させる可能性がある。本研究により、デクスメトミジンが侵襲時のバイタル変動抑制に寄与する可能性を示唆されたが、同時に、効果の高い群と低い群が存在する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The effect of combined use of dexmedetomidine on general anesthesia on hemodynamics was investigated in elderly patients and cardiac surgery. Comparing the increase in systolic blood pressure during sternotomy, which was a major invasion, a tendency of suppression was observed, but there was a large difference between cases. It was suggested that dexmedetomidine may suppress vital fluctuations during invasion, but it was not shown with a significant difference. The decrease in the number of β -blocker use cases also supports the small fluctuation of vital signs. Although there was a large difference in the effect depending on the case, it is possible that preoperative cardiac reserve was affected. It is possible that a group of subjects for which dexmedetomidine use is more appropriate can be found by extracting the confounding factors that are the background by further statistical studies.

研究分野：麻酔科学、循環動態、手術医療経営

キーワード：デクスメトミジン 手術麻酔管理 高齢者医療 心臓外科手術

1. 研究開始当初の背景

塩酸デクスメドミジン(プレデックスR)は、強力かつ選択性の高い中枢性 α_2 アドレナリン受容体作動薬であり、 α_2 アドレナリン受容体作動薬は、鎮静および鎮痛作用、抗不安作用、ストレスによる交感神経系亢進を緩和することによる血行動態の安定化作用等、広範な薬理作用を示す。類似の化学構造を持つクロニジンと比較しても、その α_2 選択性は高い。

デクスメドミジンは「集中治療科で管理し、早期抜管が可能な患者での人工呼吸中及び抜管後における鎮静」を効能・効果として2004年から日本で販売されている。本剤は鎮静、鎮痛、交感神経抑制作用を併せ持つが、従来の鎮静薬とは異なり、刺激によって容易に覚醒可能であり、呼吸抑制をほとんど来さないという特徴を持つ。開発の歴史は古く、1988年に動物実験の報告がある。

臨床においても現在、呼吸抑制のない鎮静薬として広く使用されているが、手術時の全身麻酔補助薬として元々開発され、日本では第2相、米国では第3相の臨床試験まで行われた経緯がある。その後臨床試験は中止されたが、近年になって手術時における臨床使用が見直されている。その他にも、米国においては気管支ファイバーによる覚醒下気管挿管時の使用薬剤として適応拡大試験が行われ、2009年に認可された。日本では局所麻酔手術中の使用について本年より適応拡大がなされた。また、適応外使用になるが、覚醒下開頭術において使用されている。

デクスメドミジンは質の高い鎮静薬1)であるだけでなく、鎮痛作用2)3)、内因性カテコラミンの放出抑制4)といった特徴を併せ持つ。また、譫妄の発症抑制5)、シバリング閾値の低下6)7)、気管支収縮抑制8)、神経保護9)10)11)12)、尿量の維持13)などがその作用として報告されており、幅広い適応症例が存在するのみならず、多くの適応外使用が国内外で報告されている。その中でも現在期待されている作用として、臓器保護作用がある。

1. 神経保護作用 脳虚血を用いた研究において神経症状および後遺症の改善9)、グルタミン酸の放出抑制が報告されている。また、抗アポトーシス作用11)、海馬領域におけるプレコンディショニング効果12)が報告されている。

2. 脊髄保護作用 大動脈手術におけるオピオイド誘発脊髄障害は近年、臨床的に重要となっているが、その機序にグルタミン酸が関与していると考えられている14)。デクスメドミジン投与量の増加が、脊髄虚血後のモルヒネ投与による対麻痺を予防し、脊髄運動神経細胞が正常構造を保持する15)ことが報告されている。虚血に陥った神経細胞は異常興奮を経て障害が成立すると考えられデクスメドミジンはこの異常興奮を抑制すると考えられている16)。

3. 心保護作用 クロニジンが周術期の心筋虚血発生を抑制するとする報告はこれまでに多く存在し17)18)、デクスメドミジンでも同様の効果が期待される。集中治療領域においては、心拍数の抑制19)、遮断薬使用量の減少20)などがすでに証明されており、長期予後改善の報告が待たれている。

4. 腎保護作用 術後の尿量維持や利尿薬投与頻度の減少、術後のクレアチニン値の低下が報告されている13)。

心臓血管外科症例に代表されるような予備力の低下した心機能の患者、とりわけ近年増加している高齢患者において、手術刺激に伴う交感神経の亢進や血圧変動は、可能な限り抑制することが手術麻酔管理上求められる。近年適応範囲が見直されているデクスメドミジンは、その鎮静作用と交感神経抑制作用により、手術侵襲時における交感神経亢進反応を抑制し、循環動態を安定させる可能性がある。血管外科手術において行われた検討の報告によると、麻酔導入20分前から手術終了48時間後までデクスメドミジンを投与し、プラセボ群と比較した二重盲検試験において、抜管時の心拍数がデクスメドミジン群で有意に低く、術前に想定された血行動態も許容内に収まった割合が有意に高かった。手術直後の血中ノルエピネフリン値もデクスメドミジン群で有意に低かった21)。

1)Kamibayashi T, Maze M : Clinical uses of α_2 -adrenergic agonists. *Anesthesiology* 93 : 1345-1349, 2000

2)Hayashi Y, Rabin BC, Guo TZ, et al. : Role of pertussis toxin-sensitive G-proteins in the analgesic and anesthetic actions of α_2 -adrenergic agonists in the rat. *Anesthesiology* 83 : 816-822, 1995

3)Jaakola ML, Salonen M, Lehtinen R, et al. : The analgesic action of dexmedetomidine—a novel α_2 -adrenoceptor agonist—in healthy volunteers. *Pain* 46 : 281-285, 1991

4)Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, et al. : The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 93 : 382-394, 2000

5)Maldonado JR, van der Starre PJ, Wysong A : Post-operative sedation and the incidence of ICU delirium in cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 99 : A465, 2003

6)Talke P, Tayefeh F, Sessler DI, et al. : Dexmedetomidine does not alter the sweating threshold, but comparably and linearly decreases the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology* 87 : 835-841, 1997

7)Bicer C, Esmaglu A, Akin A, et al. : Dexmedetomidine and meperidine prevent

- postanaesthetic shivering. *Eur J Anaesthesiol* 23 : 149–153, 2006
- 8) Groeben H, Mitzner W, Brown RH : Effects of the alpha₂-adrenoceptor agonist dexmedetomidine on bronchoconstriction in dogs. *Anesthesiology* 100 : 359–363, 2004
- 9) Hoffman WE, Kochs E, Werner C, et al. : Dexmedetomidine improves neurologic outcome from incomplete ischemia in the rat. Reversal by the alpha₂-adrenergic antagonist atipamezole. *Anesthesiology* 75 : 328–332, 1991
- 10) Talke P, Bickler PE : Effects of dexmedetomidine on hypoxia-evoked glutamate release and glutamate receptor activity in hippocampal slices. *Anesthesiology* 85 : 551–557, 1996
- 11) Engelhard K, Werner C, Eberspacher E, et al. : The effect of the alpha₂-agonist dexmedetomidine and the N-methyl-D-aspartate antagonist S(+)-ketamine on the expression of apoptosis-regulating proteins after incomplete cerebral ischemia and reperfusion in rats. *Anesth Analg* 96 : 524–531, 2003
- 12) Dahmani S, Rouelle D, Gressens P, et al. : Effects of dexmedetomidine on hippocampal focal adhesion kinase tyrosine phosphorylation in physiologic and ischemic conditions. *Anesthesiology* 103 : 969–977, 2005
- 13) Frumento RJ, Logginidou HG, Wahlander S, et al. : Dexmedetomidine infusion is associated with enhanced renal function after thoracic surgery. *J Clin Anesth* 18 : 422–426, 2006
- 14) Kakinohana M, Marsala M, Carter C, et al. : Neuraxial morphine may trigger transient motor dysfunction after a noninjurious interval of spinal cord ischemia : a clinical and experimental study. *Anesthesiology* 98 : 862–870, 2003
- 15) Kakinohana M, Oshiro M, Saikawa S, et al. : Intravenous infusion of dexmedetomidine can prevent the degeneration of spinal ventral neurons induced by intrathecal morphine after a noninjurious interval of spinal cord ischemia in rats. *Anesth Analg* 105 : 1086–1093, 2007
- 16) 垣花学:オピオイドによる中枢神経障害.第3回心臓麻酔オピオイド研究会,東京,2009
- 17) Nishina K, Mikawa K, Uesugi T, et al. : Efficacy of clonidine for prevention of perioperative myocardial ischemia : a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Anesthesiology* 96 : 323–329, 2002
- 18) Wallace AW, Galindez D, Salahieh A, et al. : Effect of clonidine on cardiovascular morbidity and mortality after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 101 : 284–293, 2004
- 19) Dasta JF, Jacobi J, Sesti AM, et al. : Addition of dexmedetomidine to standard sedation regimens after cardiac surgery : an outcomes analysis. *Pharmacotherapy* 26 : 798–805, 2006
- 20) Herr DL, Sum-Ping ST, England M : ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery : dexmedetomidine-based versus propofol-based sedation regimens. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 17 : 576–584, 2003
- 21) Talke P, et al. : The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. *Anesth Analg* 90 : 834–839, 2000

2 . 研究の目的

本研究は、 α_2 アドレナリン受容体作動薬で、主に集中治療領域で使用されている、デクスメドトミジン (プレセデックス R) を、全身麻酔下での成人開心術中に適用する単一施設オープンラベル前向きランダム化比較試験である。

デクスメドトミジンを全身麻酔中補助的に投与することで、手術中の血行動態の安定(血圧、心拍数の変動が抑制される、手術中の不整脈の発生頻度が減少する)、また術後回復指標の改善 (術後譫妄の減少、鎮痛鎮静薬の使用量減少、人工呼吸器依存期間、ICU 滞在期間、術後在院期間の短縮) を検証することを目的とする。

3 . 研究の方法

対象症例において、全身麻酔導入直後よりデクスメドトミジンを経静脈持続投与し、非投与 (生理食塩水投与) 群と比較検討する。比較項目は、手術中のバイタルサイン (血圧、心電図、脳酸素飽和度、BIS 値、瞳孔径、経食道超音波所見)、不整脈等の心血管イベント、手術後のバイタルサインおよび鎮静・鎮痛スコア、麻酔薬および循環作動薬の消費量とする。

デクスメドトミジン投与群では、非投与群に比べて、手術中の血圧変動幅が有意に少ないこと、不整脈の発生頻度低下が期待される。この間の必要かつ十分な鎮静を維持するため、また脳血管イベントの発生を除外するため、脳酸素飽和度、BIS 値、瞳孔径、経食道超音波所見を利用する。デクスメドトミジン投与群では、麻酔薬、循環作動薬の使用量が減少し、これらは、手術後のバイタルサイン安定に繋がると期待される。

対象を、封筒法を用いて 2 群に割り付け、偶数をデクスメドトミジン使用群 (DEX 群)、奇数を生理食塩水群 (NS 群) とする。割り付けは、麻酔管理を直接担当しない者が行う。手術後の評価

が終了するまで割り付け結果は対象者に通知せず、single-blind 研究とする。

割り付け結果に従い、デクスメデトミジンまたは生理食塩水を全身麻酔導入直後より投与する。デクスメデトミジンは1V(200 µg)を50mlに希釈して使用する。初期投与1-4ml/h(患者体重60kg換算で0.067-0.27µg/kg/h)で開始しこれを維持するが、手術中の鎮静度、循環動態および手術の進行状況に合わせて1-12ml/h(患者体重60kg換算で0.067-0.8µg/kg/h)の範囲での変更し、調節する。デクスメデトミジンのボーナス投与は行わない。

鎮静度はBIS値(Aspect社)で40-60(低体温下では50以下)を目標とし、プロポフォール、および適宜ミダゾラムを使用して維持する。麻薬はフェンタニル、レミフェンタニルを使用するが、バイタルモニターを指標にして、過量投与を避けるように調節する。

手術終了後は人工呼吸器を用いた呼吸管理を行い、両群ともにデクスメデトミジンを主に使用した鎮静管理を行う。

以下の項目について比較検討する。(27年度においては①～④を主体とする。)

2群間の比較にはStudent t-testおよびMann-Whitney's U testを用いる。

手術前患者背景因子および手術中後の経過、手術中の患者監視装置から得られるモニター値、術後の鎮静・鎮痛スコア、麻酔薬、循環作動薬の消費量、手術中および手術後の血液検体の解析値

背景因子および手術侵襲の多寡による影響を均一化するため、手術前患者背景因子として、年齢、性別、病名、実施手術術式、手術に伴う危険因子、麻酔時間、手術時間、人工心肺時間、大動脈遮断時間、出血量、輸血の有無を記載する。また、手術中使用される経食道超音波検査所見から下行大動脈の粥腫をKatz分類により記載する。

全身麻酔中および侵襲時における、デクスメデトミジンによる血行動態の安定作用を検討するため、患者監視装置から得られるモニター値として、心拍数、体血圧、肺血圧、中心静脈圧、BIS値、NIRS(INVOSRまたはNIROR)、瞳孔計(NPir)、不整脈の頻度および持続時間を記録する。

手術後の全身状態の安定、および手術後の機能回復について検討するため、手術後の鎮静度をRASSおよびOAA/SSスコア2)で記載し、術後譫妄の有無、術後鎮痛剤の使用量を記載する。術前後の神経学的所見(理学所見および画像所見)について記載する。

交絡因子の除外のため、また、麻薬性鎮痛薬および循環作動薬の使用量減少について検討するため、麻酔薬剤(デクスメデトミジン、プロポフォール、ミダゾラム、フェンタニル、レミフェンタニル)の使用量、循環作動薬(カテコールアミン、遮断薬など)の使用量を記載する。

デクスメデトミジンによる全身炎症の抑制効果および臓器保護効果を検討するため、手術中および手術後の血液検体から、血中の炎症性サイトカイン値を測定する。検体採取後、遠心分離してから移送する。解析測定には、東京大学医学部麻酔科学研究室に設置されているMAGPIX(ミリポア)を使用し、IL-1、IL-6、MCP-1、TNF、sFasLを測定する。

<28年度以降>

上記①～④の検討を継続しながら、⑤について検討する。

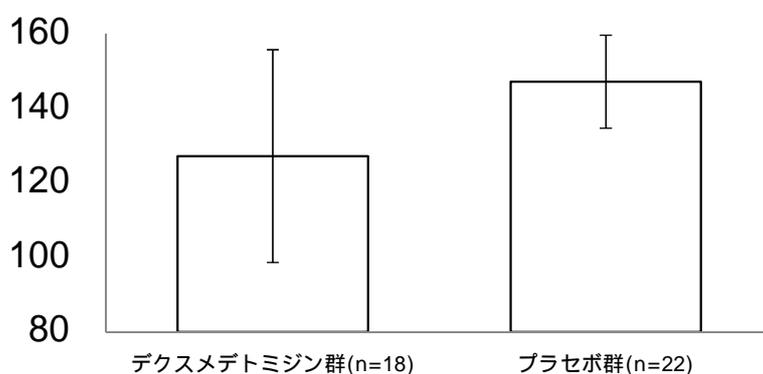
また、前年度以前の研究症例について、長期予後の追跡調査を行う。

年度毎に中間検討を行い、研究計画および仮説が適切であるか確認する。両群間に期待した差や傾向が認められない場合には、(1)適応症例が適切であるかを検討し、症例間の各測定値にバラツキが大きい場合には(2)対象例を絞るなど当初計画の見直しを行い、(3)デクスメデトミジンの投与計画について再検討する。(4)炎症マーカーの選択が適切であるか見直し取捨を行う。

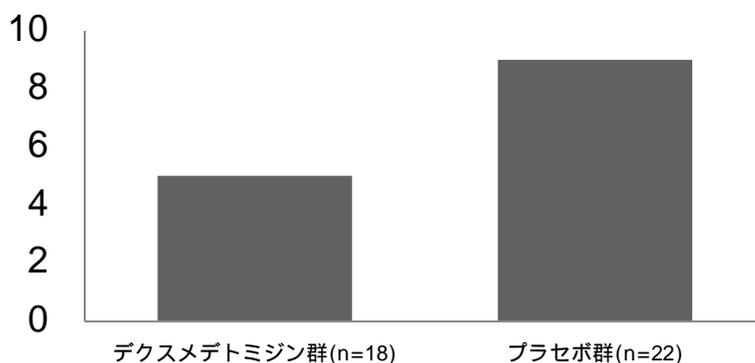
4. 研究成果

本研究計画について、当該施設の倫理委員会に諮り、承認を得た後、同研究計画に則って、まず対象からの同意を得られた40症例(デクスメデトミジン使用16症例、非使用例24症例)について、データの蓄積を行った。

主たる結果を以下に示す。



□ 胸骨切開時の収縮期血圧上昇率 (%) (fig.1)



■ ブロッカー使用症例数 (fig.2)

手術中生体に多大な侵襲が与えられると考えられる、胸骨切開時の収縮期血圧上昇率 (%) を比較した。fig.1 に示す通り、デクスメドトミジン使用による変化の傾向は認められたが、統計学的な有意差をもって明らかにすることはできなかった。同上昇率の抑制効果には症例ごとの差が大きかった。主病名によって差があることは想定されていたが、実際にはそれ以上に、対象の有する心予備力に大きく影響を受けている可能性がある。

ブロッカー使用症例数 (fig.2) はデクスメドトミジン群で少なかったが、症例数が少なく、有意に少ないとは言えなかった。

全身麻酔時のデクスメドトミジン併用により、手術中、侵襲時のバイタル変動が抑制される可能性が示唆されたが、統計学的な有意差をもって示すには至らなかった。ブロッカー使用症例の減少も、バイタル変動の少なさを支持するものと考えられる。

デクスメドトミジンの効果には症例ごとの差が大きい可能性がある。これには手術に至った主病名だけでなく、術前の心予備能が大きく影響した可能性が考えられ、このような背景となる交絡因子を見つけ出すことで、デクスメドトミジン使用がより適当となる対象群を見つけられる可能性がある。一症例当たりで蓄積したデータ量も大きいことから、統計学的手法により、研究の更なる進展に値する評価軸を抽出したいと考えている。

以上の研究結果は、更なる統計学的考察の後、発表する予定である。

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
--	---------------------------	-----------------------	----