

平成 22 年 5 月 25 日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2008～2009

課題番号：20791559

研究課題名（和文） 鎮静薬の臨床効果に関する分子遺伝学的評価

研究課題名（英文） Molecular genetic evaluation of the clinical effect of sedatives

研究代表者

藤原 茂樹 (FUJIWARA SHIGEKI)

朝日大学・歯学部・総合医科学講座・麻酔学分野・助教

研究者番号：90434505

研究成果の概要（和文）：

歯科治療時の局所麻酔時に遭遇する合併症（過換気症候群や脳貧血症状など）の減少や回避に繋がる局所麻酔薬と鎮静薬を同時に口腔内へ注射する試みは、倉沢洋一ら（2000 年）により始めて報告されているが現在まで、この方法に関する詳細なエビデンスがない。そこで、本年度は鎮静薬（ミダゾラムが主体）を口腔内へ局所注射した際のバイタルサインを記録・分析した。その結果、鎮静薬の呼吸回数・心拍数・血圧にはコントロール群と有意な差は認められなかったが、経皮的動脈血酸素度には有意な差が認められた。血漿中のミダゾラム濃度は注射直後、5 分値で最大 ($101.0 \pm 31.1 \text{ ng/ml}$) を示し、その後は経時的に減少を示し、80 分値は $43.0 \pm 14.5 \text{ ng/ml}$ であった。・BIS モニターで測定した BIS 値はミダゾラム群では注射後、10 分値 (79.1 ± 4.7)、20 分値 (64.6 ± 7.5)、30 分値 (56.3 ± 15.0)、40 分値 (58.1 ± 17.6)、60 分値 (60.5 ± 24.6)、80 分値 (92.2 ± 5.8) でコントロール群と比較して有意な差を認め、30 分値で最小を示した。血中濃度、脳波動態等を詳細に記録・分析できたことは、本研究の第一番目の大きな成果であり、未然の事故や合併症の防止ならびに、より安全な歯科治療の実現への始まりであると考えられる。この成果は、第 56 回 日本麻酔科学会学術集会（2009 年 8 月：神戸）で発表した。第二番目の課題である、genome DNA の遺伝子配列による鎮静効果の差異に関しては、精製した DNA を Restriction Fragment Length Polymorphism Polymerase Chain Reaction 法を使用して GABA $\alpha 6$ 受容体ならびに Cytochrome P450 3A subfamily 遺伝子の変異を解析したが、これまでのところ鎮静度との有意な相関関係は得られていない。引き続き解析を進める予定である。

研究成果の概要（英文）：

Simultaneous injection of a local anesthetic and a sedative in the oral cavity to reduce and prevent complications associated with local anesthesia during dental treatment (e. g., hyperventilation syndrome and cerebral anemia symptoms) was first reported by Yoichi Kurasawa and his colleagues in 2000. However, there has been no detailed evidence regarding this anesthetic procedure. This year, we performed recording and analysis of vital signs following local injection of sedatives (mainly midazolam) in the oral cavity. Percutaneous arterial oxygen saturation, but not respiratory rate, heart rate or blood pressure, showed significant differences between the sedative and control groups. Plasma midazolam concentration reached the maximum level 5 minutes after injection (101.0 ± 31.1 ng/ml), and then decreased over time to an 80-minute value of 43.0 ± 14.5 ng/ml. BIS index as measured with a BIS monitor were significantly lower in the midazolam group than in the control group at the following time points: 10 (79.1 ± 4.7), 20 (64.6 ± 7.5), 30 (56.3 ± 15.0), 40 (58.1 ± 17.6), 60 (60.5 ± 24.6) and 80 (92.2 ± 5.8) minutes after infection. The minimum BIS index was recorded 30 minutes after injection. The demonstration of the detailed recording and analysis of blood concentrations and electroencephalographic changes was the most important achievement of the present study and should lead to the prevention of accidents and complications and the realization of safer dental treatment. The present results were presented at the 56th Annual Meeting of the Japan Society of Anesthesiologists (August 2009, Kobe, Japan). For the second research subject regarding differences in sedative effect related to the genomic DNA sequence, we purified DNA and analyzed for mutations in the GABA α 6 receptor and cytochrome P450 3A subfamily genes using restriction fragment length polymorphism polymerase chain reaction; however, we have not found any significant correlation between these mutations and degree of sedation. We will continue to perform analyses to further clarify this.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
20年度	2,000,000	600,000	2,600,000
21年度	400,000	120,000	520,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,400,000	720,000	3,120,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：歯科麻酔学

1. 研究開始当初の背景

個々の患者により従来から使用されているベンゾジアゼピン系鎮静薬の効果の相違により、しばしば舌根沈下による低酸素状態や気管内への誤嚥などの合併症を生ずることがある。特に歯科治療時は、口腔内での処置および水分の使用により、これらの合併症が発生し易く、それら合併症への対応も遅れがちであり、時として重大な事故に繋がる可能性がある。そこで個々の患者に対する鎮静薬の効果の相違を事前に把握することは重大事故や合併症の減少に繋がると考えられる。文献的には GABA 受容体遺伝子とベンゾジアゼピン系鎮静薬の効果との関与が示唆されている (J. Clinical Anesthesia, 14(3): 206-209, 2002.)。ことから未然に事故・合併症の防止の観点から本研究の着想に至った。

2. 研究の目的

また、歯科治療時に時々、遭遇する過換気症候群・脳貧血症候群は、その殆どが局所麻酔時に発症していることから、局所麻酔薬の注射と同時に鎮静効果を得ることが可能ならば、これらの合併症の激減に大いに役立つと考えられる。以上のことから、これらの事故・合併症を未然に防止する観点から、ミダゾラムの口腔内注射後の鎮静状態と血中濃度との検討を行った。

3. 研究の方法

・対象

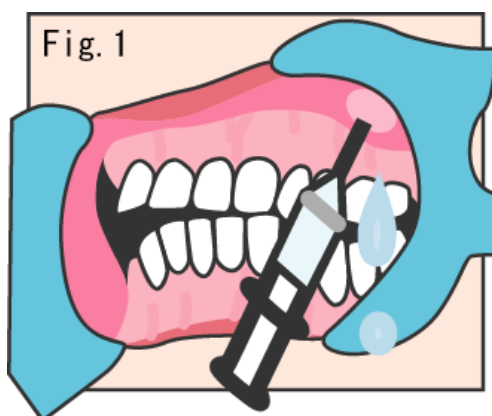
本研究の同意を得られた被験者

ASA 分類：PS1 あるいは PS2

年齢：24～40 歳

・投与部位

上顎臼歯部歯肉頬移行部 (Fig.1)



・投与薬剤

コントロール群 (n=8)

⇒ 生理食塩水を 1ml を投与

ミダゾラム群 (n=8)

⇒ ミダゾラム注射液を静脈内精神鎮静法時の基準投与量の 0.075mg/kg を投与

・鎮静度評価(Bispectral index : BIS)

Bispectral monitor で脳波測定

・その他の測定項目

血圧

(Systolic and diastolic blood pressure)

脈拍数 (Pulse rate)

呼吸数 (Respiration rate)

経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂)

(注) 平均値(mean) ± SD(標準偏差)

・血中濃度測定

静脈血採取



4000rpm で 5 分間遠心分離
血球成分と
血漿成分とに分離

血漿ミダゾラム



ガスクロマトグラフィー分析

・統計

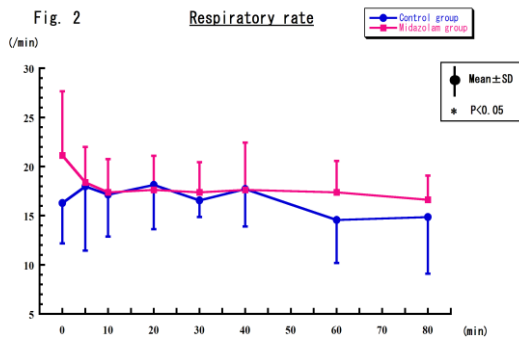
Mann-Whitney U-test

($P < 0.05$: 有意差あり)

4. 研究成果

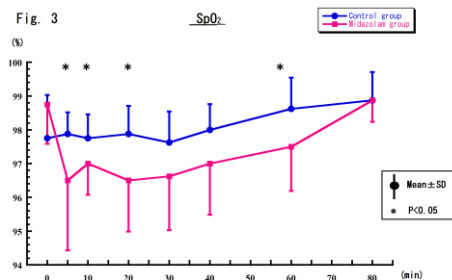
研究成果 I (結果)

・Respiration rate (Fig.2)



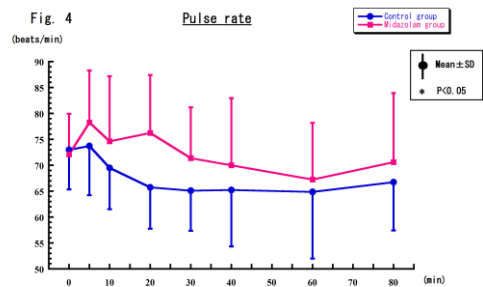
ミダゾラム群は60分値と80分値で上昇する傾向がみられたが、コントロール群と比較して有意な差は認められなかった。

SpO₂ (Fig.3)



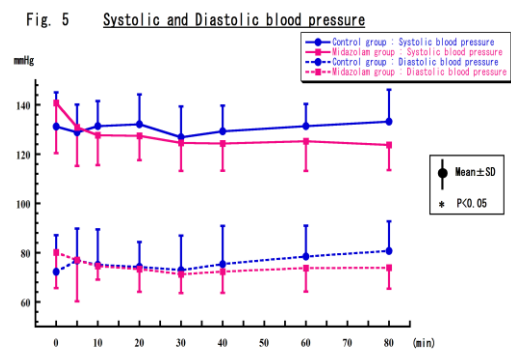
SpO₂ はミダゾラム群では注射後から低下する傾向がみられ5分値(96.5±2.0%)と20分値(96.5±1.5%)で最も低下する傾向がみられた。コントロール群と比較して有意な差を認めたのは5分値(96.5±2.0%),10分値(97.0±0.9%),20分値(96.5±1.5%),60分値(97.5±1.3%)であった。

Pulse rate (Fig.4)



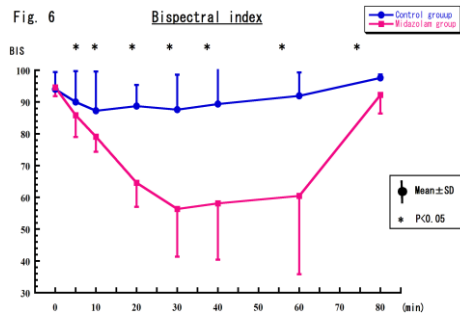
ミダゾラム群は注射後に増加傾向を示し、一過性に5分値で最大(78.2±10.0回/分)となり、30分値以降は緩やかな低下傾向を示したが、コントロール群と比較して有意な差は認められなかった。

Systolic and diastolic blood pressure (Fig.5)



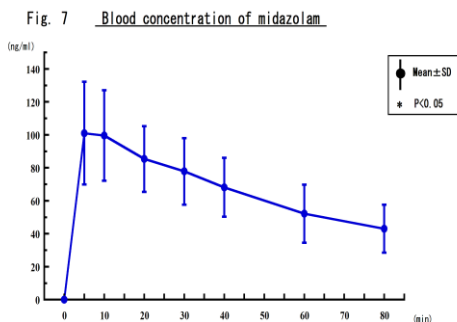
ミダゾラム群では収縮期血圧と拡張期血圧ともにわずかな低下傾向を示したが、コントロール群と比較して有意な差は認められなかった。

BIS (Fig. 6)



ミダゾラム群は注射後, 10 分値 (79.1 ± 4.7), 20 分値 (64.6 ± 7.5), 30 分値 (56.3 ± 15.0), 40 分値 (58.1 ± 17.6), 60 分値 (60.5 ± 24.6), 80 分値 (92.2 ± 5.8) でコントロール群と比較して有意な差を認め, 30 分値で最小を示した。

Blood concentration of midazolam (Fig. 7)



血漿中のミダゾラム濃度は注射直後, 5 分値で最大 (101.0 ± 31.1 ng/ml) を示し, その後は経時的に減少を示し, 80 分値は 43.0 ± 14.5 ng/ml であった。

研究成果Ⅱ (考察)

鎮静を目的に静脈内から薬物を投与する方法は, Jorgensen によって 1946 年に考案されて以降, 静脈内鎮静法には, ジアゼパムを中心にベンゾジアゼピン系薬剤が使用され

てきたが, ジアゼパムの組織刺激性が血管痛や静脈炎の原因となることから, 組織刺激性が少ないミダゾラムや, 近年ではプロポフォールが静脈内鎮静法に多く使用されている。静脈内鎮静法は, 安定した鎮静効果が得られる優れた方法である一方で静脈注射という手技上の問題が存在する。

ところで, 歯科治療では口腔内への局所麻酔注射が頻繁に行われている反面, 過換気症候群などの合併症の殆どが, 局所麻酔時に発症している。このことから, 倉沢ら (2000: 日歯麻誌) は局所麻酔薬注射と同時に鎮静効果を得る方法を考案しているが, 現在まで, 口腔内に局所注射されたミダゾラムの血中移行濃度と鎮静度を客観的に評価可能な BIS について研究した報告はない。

1. 鎮静効果

コントロール群と比較して, 5 分値では有意な差はないものの, ミダゾラム群は BIS の低下傾向を示した。倉沢らの行った呼名反応による鎮静度評価は口腔内注射後, 5 分から 1 回の呼名反応で開眼する鎮静度となり 15 分で最大の鎮静度 (呼名のみでは開眼せず身体を軽くたたくことで開眼する) になったと報告しており, 5 分後から鎮静度の低下傾向を示し始めた所見は本研究の所見と一致しているが, 最大の鎮静度を示した時期について本研究では注射後, 30 分であった。この相違は本研究では被験者に呼名や軽くたたくなどの刺激を加えていないことと鎮静度の測定方法の違いと考えられる。

2. 血中濃度

通常, ミダゾラムは組織刺激がジアゼパムなどに比べて少ないことから, 鎮静効果を得

るための投与経路として主に静脈内投与が多く、ついで筋肉内そして内服と続く。確実な鎮静効果を得る投与方法は静脈内からの投与ではあるが、Wermeling ら (2006 : Anesth Analg) は約 0.07mg/Kg のミダゾラムを静脈内、筋肉内そして鼻腔内から投与し、各々の投与経路からの血中濃度は、静脈内 (167ng/ml)、鼻腔内 (80ng/ml)、筋肉内 (59ng/ml) 投与の順で血中に移行する濃度が低下し、血中濃度が最大となるまでの時間は筋肉内 (10.9 分)、静脈内 (6.8 分)、鼻腔内 (5.0 分) の順で早くなると報告している。

本研究の結果は、注射後 5 分で最大の血中濃度 (101.0 ± 31.1 ng/ml) を示した。今回の研究では数十秒あるいは数分単位での血中濃度測定を行っていないため、詳細なピーク到達時間は不明だが、Wermeling らが鼻腔内に投与したデータと近似する。

3. その他の測定項目

本研究では、血圧・呼吸数・脈拍数にはミダゾラム群とコントロール群では有意な差は認められなかったが、脈拍数については注射 5~20 分後にかけて、一過性に軽度な増加傾向が見られた。倉沢らの研究においても同様の現象が見られており、この現象については、ジアゼパムだけでなく、同じベンゾジアゼピン系薬物であるミダゾラムにも、静脈内投与後に血圧や心臓の 1 回拍出量の低下に伴う、圧受容器からの反射によって心拍数の上昇を生じさせている可能性があるとして報告している。また、本研究では、殆どの被験者がミダゾラム注射時の疼痛 (軽度から中等度) を覚醒後に訴えていることから、脈拍数の一過性の上昇は、この疼痛によるものとも考えられる。なお、この注射針刺入部の疼痛は 48 時間後までに全ての被験者で消失している。

また、本研究の経皮的動脈血酸素飽和度はミダゾラム注射後 5 分、10 分、20 分、60 分で有意な低下を示した。倉沢らの研究では注射後 10 分~25 分でのみ有意な低下を報告しており本研究とは若干の相違が認められた。大きく相違する点は、本研究では注射 60 分後にも有意な低下を認めていることである。この現象の原因としては、先に述べた鎮静度評価の相違と鎮静効果時間によると考えられる。静脈内、筋肉内および鼻腔内から投与したミダゾラムの鎮静効果は 1.5, 1, 1 時間で最大となることが報告されている。本研究では注射後 30 分で BIS は最大を示しているが、注射後 30 分から 60 分までの BIS の変化はほぼプラトーになっている。このことから、注射後約 60 分までは十分な鎮静状態であると考えられ、この影響が経皮的動脈血酸素飽和度の有意な低下につながったと考えられる。

謝辞：本研究を遂行するにあたり、ご尽力くださいました日本歯科大学・高橋誠治准教授、三菱化学メディエンス、株式会社ヨシダの皆様へ感謝の意を表します。

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)

[学会発表] (計 1 件)

第 56 回 日本麻酔科学会学術集会
(2009 年 8 月:神戸)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤原 茂樹 (FUJIWARA SHIGEKI)
朝日大学・歯学部・助教
研究者番号：90434505