

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 29 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591018

研究課題名(和文) 鎮静下胃内視鏡的粘膜下層剥離術中の患者唾液アミラーゼによる術中管理システムの構築

研究課題名(英文) Construction of the intraoperative care system with using patient's salivary amylase during endoscopic submucosal dissection under sedation

研究代表者

上里 昌也 (UESATO, MASAYA)

千葉大学・医学(系)研究科(研究院)・特任講師

研究者番号：70436377

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：鎮静下で行う胃内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)中の患者疼痛管理は、今まで痛みの程度の測定法がなく行われていなかった。本研究において、交感神経の興奮を示す唾液アミラーゼ活性(sAMY)が、循環動態の変化や意識のないESD中の患者で上昇することを示した。そしてsAMYの上昇は、ESD中に患者が受ける疼痛に関与していることが示唆された。ESD前の患者sAMYの2倍を基準として、術者はESD中に疼痛の原因となる胃壁伸展の解除や鎮痛剤の投与をすることが求められる。

研究成果の概要(英文)：The analgesia in patients during endoscopic submucosal dissection (ESD) under deep sedation (DS) has not yet been developed. There was no way of measuring the degree of the pain in those patients. This study revealed that the salivary amylase activity (sAMY) shown as sympathetic excitement sometimes was elevated during ESD without any change in circulatory dynamics or consciousness. We suggest that sAMY is elevated when patients feel pain during ESD under DS. By detecting twice the actual sAMY based on the preoperative level, the release of gastric wall tension or the administration of analgesic agents should be considered.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：唾液アミラーゼ 術中モニター 疼痛 内視鏡治療 ESD 臨床 ストレス

1. 研究開始当初の背景

(1) 胃癌治療においては、かつて開腹胃切除術が主に行われていた。しかし近年、内視鏡治療や腹腔鏡手術を中心とした低侵襲治療がすすめられている。特に粘膜病変と診断された早期胃癌の内視鏡治療には、2006年4月に保険収載された内視鏡的粘膜下層剥離術(endoscopic submucosal dissection: ESD)が普及してきた。

(2) ESD はさまざまな状況下(施設・診療科・術者・患者等)で行われ、手術に際して鎮静法または全身麻酔が選択されるが、わが国では一般的に麻酔深度の浅い鎮静法で施行されている。ところが、今なお高度な技術を要し、長時間に及ぶなどの結果、低侵襲治療であるはずの ESD が状況によっては「低侵襲とはいいいかねる」場合がある。しかし現在まで、鎮静下患者の鎮痛・鎮静状態の客観的なリアルタイムのモニタリング法はなく、術者の匙加減によって鎮静・鎮痛薬の追加投与が多々行われている。その結果、過量投薬による呼吸・循環抑制の危険を招きかねない。

(3) 近年、唾液中のアミラーゼ活性値(sAMY)が血中ノルエピネフリン濃度と正相関しヒトのストレスを評価できると報告された。さらに、既に上市されている機器(唾液アミラーゼモニター: ニプロ社製)が2007年12月医療機器として認可された。sAMYは、快・不快といったストレスに対して主として交感神経を介し迅速かつ鋭敏に反応するといった特徴がある(Yamaguchi M, et al, Biosens Bioelectron 20, 491-7, 2004; Takai N, et al, Arch Oral Biol 49, 963-8, 2004)。

(4) 我々は既に、胃 ESD 中の全身麻酔と鎮静法における患者ストレスの差を、唾液アミラーゼモニターを用いて測定した sAMY と患者アンケートで比較し報告した(Uesato M, Nabeya Y, et al, Gastric Cancer 13, 84-9, 2010)。その結果、全身麻酔下では ESD 中の sAMY は完全に抑制され、アンケートでは治療中のことを「覚えていない」という答えが得られた。すなわち、完全な意識の抑制と鎮痛管理が行え、ストレスは終始全くかからないことが示唆された。一方、鎮静法では ESD 中の sAMY は全身麻酔に比べて有意に高値を維持し、ESD 中の患者に何らかのストレスが加わっていることが推測された。しかし、このストレスがかかっている患者の半数以上が治療中のことを「覚えていない」とアンケートで答えていた。従って、患者の意識抑制状態と sAMY の推移に乖離が認められた。これまで意識抑制下にある患者にはストレスはかからないと経験的に考えられていたが、我々の研究結果により、鎮静法で意識抑制状態の患者でも何らかのストレスに対して反応していることが示された。

(5) ESD 中に使用されている鎮静薬は種々あるが、主にベンゾジアゼピン系のミダゾラムと静脈麻酔薬であるプロポフォールである。プロポフォールの使用は、麻酔医もしくは麻酔に習熟した医師の使用が求められている。その理由として、プロポフォールは麻酔深度を調節しやすいが、その切れ味の良い薬剤だけにリスクを伴う。プロポフォールを ESD 時に安全に使用する際の基準が求められる。

2. 研究の目的

(1) sAMY 高値で示されるストレスが何を表現しているのかを確認する。そして、sAMY 高値が鎮静状態では意識レベルと相関するかどうかを客観的に検討する。そのために、ESD 中の内視鏡操作や患者の体動などを詳細に記録して、sAMY 高値との関連性を検討する。さらに、鎮静下胃 ESD 中に sAMY 高値と判断できる基準を見出す。

(2) また、鎮静下胃 ESD における鎮静薬(ミダゾラム、プロポフォール)の違いによる患者 sAMY や合併症の差を検討し、鎮静薬選択の基準をつくる。以上から、今後の鎮静下早期胃癌 ESD を「低侵襲治療」としてより安全に施行していくための術中管理法の指針を明らかにする。

(3) これらの研究結果を統合し、sAMY を継続的に測定することにより術中のストレスを評価できる新規モニタリングシステム(機械を用いた自動的な鎮痛管理システム)を開発・構築し、治療への応用を考える。

3. 研究の方法

(1) 前論文(Uesato M, Nabeya Y, et al, Gastric Cancer 13, 84-9, 2010)における鎮静症例 20 例から sAMY 高値としての目安を求める。

(2) 鎮静下 ESD を行う際に、sAMY 高値とした目安から、患者の状態を観察する。患者の観察項目は、意識レベル、循環動態、体動である。また同時に内視鏡操作との関連も観察する。

(3) sAMY 高値とした患者の状態を回避するため、内視鏡操作や投薬を試みる。

(4) ミダゾラムとプロポフォールに分けて鎮静を行い、ESD 中の患者の呼吸・循環状態や ESD 後の覚醒時間などを比較検討する。また薬剤間での sAMY の変化を比較する。

(5) 鎮静下 ESD における患者 sAMY の理想的な測定間隔を求める。そして、現測定器の自動化を考案する。

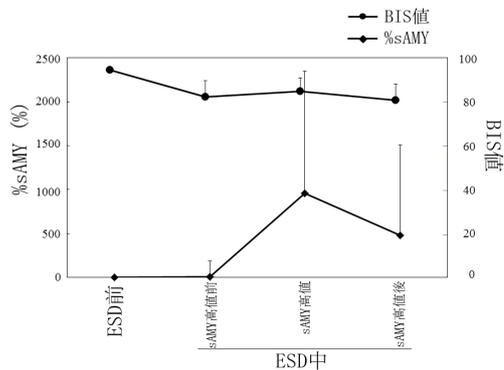
4. 研究成果

(1) 前論文鎮静症例 20 例の ESD 前 sAMY を基準とした ESD 中 sAMY 相対値(%sAMY)の高値 43 回の中央値が 105.2%であった。これより、ESD 中の患者 sAMY 高値としての目安を%sAMY=100%(ESD 前の sAMY 実測値の 2 倍)と仮定した。

(2) 鎮静下 ESD 症例 41 例を対象に 100%sAMY を基準に経過をみた。術中 sAMY 高値時に常に 100%以上を示す H-group 14 例、常に 100%未満であった L-group 19 例、どちらにも属さない M-group 8 例に分けられた。H-group では 100%sAMY 以上を 26 回、L-group では 100%sAMY 未満を 16 回認めた。体動のあり/なしでは、H-group 17 回/9、L-group 6 回/10 (p=0.078)。H-gropu で体動が多い傾向にあった。

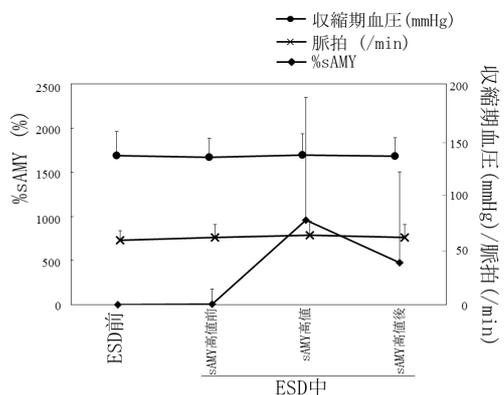
(3) H-Group 26 回 sAMY 高値時の意識レベルを表す bispectral index(BIS 値)は安定していた(図 1)。また ESD 後に患者アンケートを施行すると、全例意識はなかった。

(図 1)



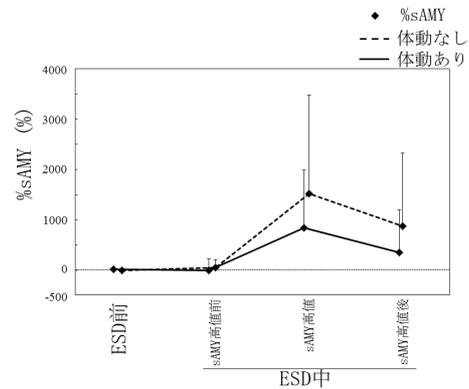
(4) H-Group 26 回の sAMY 高値時の循環動態(収縮期血圧、脈拍)は安定していた(図 2)。

(図 2)



(5) H-Group 26 回の sAMY 高値時の体動のあり/なしでは、H-group 17 回/9 回である。その%sAMY は、体動なしがありより高値を示したが、有意差なし(図 3)。

(図 3)



(6) H-group 100%sAMY 以上が 26 回、L-group 100%sAMY 未満が 16 回のうち、スコップの押し込みまたは過送気による胃壁伸展のあり/なしで、H-group: L-group = 22/4 回: 9/7 回 (P=0.042)であった。

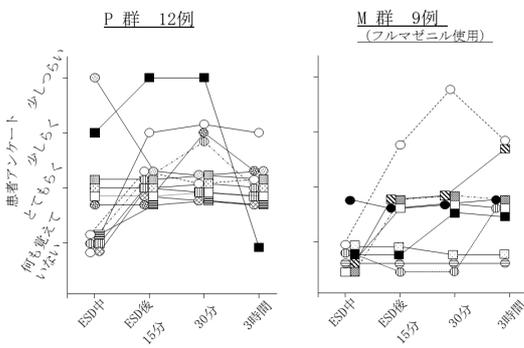
(7) ESD 中 sAMY 高値を基準としたその後の sAMY 改善率(%sAMY 改善率)をみると、スコップの押し込みまたは過送気による胃壁伸展の解除のみは 71.8%、鎮痛剤(ペンタゾシン)投与のみは 95.0%、胃壁伸展解除と鎮痛剤投与療法では 119.6%であった。

(8) プロポフォールで鎮静した 12 例(P 群)とミダゾラムで鎮静した 16 例(M 群)で比較した。ESD 前収縮期血圧に比べ ESD 中血圧の最大低下率の平均値は、P 群(%) / M 群: 28.7/13.1 (p<0.001)であった。また、動脈血酸素飽和度(SpO2)の変化をみると、鎮静前から経鼻カテーテルで O2 3L/分投与すると、ESD 前 SpO2 に比べ ESD 中 SpO2 低下率の平均値は、P 群(%) / M 群: 2.0/1.5 (p=0.506)であった。

(9) 鎮静剤別の鎮静、覚醒状態の比較では、ESD 中の平均 BIS 値は P 群/M 群: 73.9 ± 5.3/73.6 ± 8.8 (p=0.428)であった。覚醒までの平均時間は、M 群でフルマゼニルを使用すると、P 群(分) / M 群: 8.2 ± 2.0/3.9 ± 4.4 (p<0.05)であった。

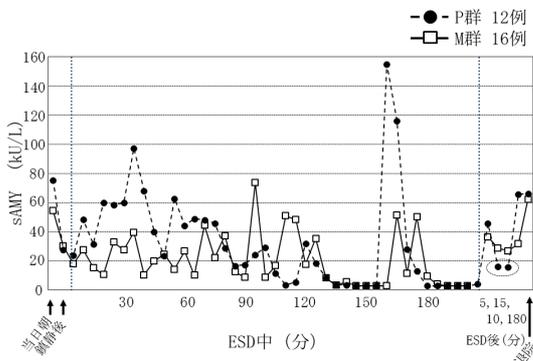
(10) ESD 後に患者アンケートを施行すると、P 群で覚醒後の記憶は完全に戻るが、M 群では一度覚醒後も記憶のない症例を認めた(図 4)。

(図 4)



(1 1) プロポフォールで鎮静した 12 例 (P 群) とミダゾラムで鎮静した 16 例 (M 群) の周術期 sAMY 平均値の推移を図 5 に示す。ESD 中は P 群の sAMY が高い傾向にあった。図 4 のアンケートでも ESD 中に意識を認めた症例が多く、単にプロポフォールの使用量が少なかったと考えられた。しかし、ESD 後 10 分、15 分の sAMY が P 群で低値を示した (円内) 。

(図 5)



(1 2) ESD 中に sAMY をモニターとして使用する場合、測定間隔はできるだけ短期間になされるべきである。しかし、唾液採取に 30 秒、唾液アミラーゼモニターによる測定時間に 30 秒、合わせて最低 1 分を要する。測定間隔を 30 分、10 分、5 分と短縮した結果、図 5 で示す 5 分ごとの測定で sAMY の推移は把握できることがわかった。

(1 3) これ以上の測定時間短縮には唾液採取と唾液アミラーゼモニターによる測定を自動化させる必要があった。しかし、唾液採取用チューブを考案するも内視鏡スコープとの干渉で唾液採取が安定しない。また、唾液アミラーゼモニターの自動化改良は、ニプロ社との検討で困難であると判明した。

(1 4) そこで、FREE carpe diem (ウィスマー社) を購入し、酸化ストレスの指標である血中フリーラジカル (d-ROMs) と抗酸化力 (BAP)、そして sAMY を比較した (図 6)、フ

リーラジカルの検体は血液であり、安定して採取できる利点がある。しかし、sAMY の推移と関係なく d-ROMs と BAP は変化した。ESD 中の患者 d-ROMs と BAP が何を反映しているのか検討中である。

(図 6)

測定項目 症例	d-ROMs			BAP			sAMY		
	ESD前	ESD中	ESD後	ESD前	ESD中	ESD後	ESD前	ESD中	ESD後
A	170	157	162	1885	1997	2166	179	167	14
B	292	288	278	1970	2042	2060	3	27	4
C	437	357	407	1763	1885	1936	22	84	5
D	261	241	247	1205	955	913	31	3	21
E	320	285	301	1501	1452	1608	55	78	48
F	336	320	322	1825	1670	1898	32	33	44
G	295	275	304	1741	1695	1459	4	7	3

以上から、ESD 前の患者 sAMY 実測値の 2 倍を基準とすることで、胃壁伸展現象は有意に観察され、鎮痛剤投与で回復を示した。このことは、sAMY 実測値の 2 倍を基準として患者が疼痛を感知していることが示唆された。sAMY の上昇は交感神経の興奮を示すが、循環動態の変化を伴わないことから、交感神経の興奮の初期を感知していると推測された。意識のない、体動のない患者においても ESD 中 sAMY 高値を示すことから、モニターとしての有用性が得られた。

一方、ESD 時の鎮静剤使用基準として、プロポフォールはミダゾラムに比して循環抑制作用が強いが、覚醒後の健忘はなく sAMY も低値であった。従ってプロポフォールは若年者に使用しやすいと考える。一方、ミダゾラムはフルマゼニルを使用すると短時間で覚醒するが、その後の健忘作用を認めた。呼吸・循環動態への影響は少ないと考えられ、高齢者に使用しやすいと思われた。以上から各薬剤の特徴を知りつつ、症例に合わせて鎮静剤を選択すべきである。

さらに sAMY は、プロポフォールとミダゾラムそれぞれの使用下で測定できることが分かった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 件)

Uesato M, Nabeya Y, Akai T, Inoue M, Watanabe Y, Horibe D, Kawahira H, Hayashi H, Matsubara H. Monitoring salivary amylase activity is useful for providing timely analgesia under sedation. World J Gastrointest Endosc (査読有) 2014, in press

〔学会発表〕(計6件)

上里昌也, 鍋谷圭宏, 松原久裕. 鎮静下胃 ESD 中にある患者の苦痛を知る-患者唾液アミラーゼ活性測定による術中鎮痛法-. 第 87 回日本消化器内視鏡学会総会. 2014.5.15 福岡

上里昌也, 鍋谷圭宏, 松原久裕. 胃 ESD におけるプロポフォール鎮静法と唾液アミラーゼ活性測定を用いた鎮痛法の術中併用管理の工夫. 第 86 回日本消化器内視鏡学会総会. 2013.10.10 東京

Uesato M, Nabeya Y, Hayashi H, Matsubara H, et al. Stretching of gastric wall causes pain in patients undergoing endoscopic submucosal dissection of gastric tumors under deep sedation. 10th International Gastric Cancer Congress, 2013.6.21, Verona, Italy.

上里昌也, 鍋谷圭宏, 松原久裕ほか. 鎮静下胃 ESD 中の患者が受ける苦痛に関する検討-周術期患者唾液アミラーゼ活性測定からわかったこと-. 第 85 回日本消化器内視鏡学会総会. 2013.5.10 京都

上里昌也, 鍋谷圭宏, 松原久裕ほか. 胃 ESD を安全に行うための疼痛管理は必要か、そして可能か? 第 83 回日本消化器内視鏡学会総会. 2012.5.14 東京

上里昌也, 鍋谷圭宏, 林 秀樹, 松原久裕ほか. 安全な胃 ESD に向けた鎮静法の探求. 第 84 回日本胃癌学会総会. 2012.2.10 大阪

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

上里 昌也 (UESATO MASAYA)
千葉大学・大学院医学研究院・
特任講師
研究者番号: 70436377

(2)研究分担者

鍋谷 圭宏 (NABEYA YOSHIHIRO)
千葉県がんセンター(研究所)・医療局・
主任医長
研究者番号: 40322028

林 秀樹 (HAYASHI HIDEKI)
千葉大学・フロンティアメディカル工学研
究開発センター・教授
研究者番号: 20312960

松原 久裕 (MATSUBARA HISAHIRO)
千葉大学・大学院医学研究院・
教授
研究者番号: 20282486

(3)連携研究者

なし