

学位論文の全文に代えてその内容を要約したもの

愛知学院大学

乙 第 号	論文提出者 奥村 陽子
論文題目  デクスメデトミジンとミダゾラムあるいは プロポフォールによる静脈内鎮静法に併用する 低用量フェンタニル持続投与の有用性	

## I. 緒言

歯科治療における静脈内鎮静法では、鎮静薬にミダゾラム（以下 MZ）やプロポフォール（以下 P）が用いられる。近年、鎮静作用が生理的な睡眠に近く、呼吸を抑制しにくいデクスメドミジン（以下 DEX）が用いられるようになったが、DEX は健忘作用を有しないため MZ を併用することが多い。特に歯科口腔外科の小手術では侵襲が大きいため、これらの静脈内鎮静法に合成オピオイドのフェンタニル（以下 FEN）を併用することがある。しかし、FEN は鎮静薬に併用すると用量依存性に過鎮静や呼吸抑制を生じる可能性があり、気道閉塞の発生が危惧される。

FEN は血中濃度 0.6ng/ml 程度で軽度の鎮痛作用が期待でき、呼吸抑制作用が軽微であることから、本研究では、低用量 FEN 持続投与を DEX と MZ（研究①）あるいは P（研究②）による静脈内鎮静法に併用し、術中術後の鎮痛効果、術中の呼吸循環動態、術中術後の有害事象の発生頻度を調査した。

## II. 研究①：デクスメドミジンとミダゾラムによる静脈内鎮静法に併用する低用量フェンタニル持続投与の有用性

### 1. 対象

米国麻酔科学会（American Society of Anesthesiologists : ASA）の術前状態分類（Physical Status : PS）でクラス I および II に分類される 20～64 歳の患者のうち、静脈内鎮静法下で歯科口腔外科手術が予定された 85 名を対象とした。このうち、高血圧や甲状腺機能亢進症がコントロール不良の患者、肥満の患者（BMI  $\geq$  30）、同意を得られなかった患者の計 12 例を除外し、73 名を DEX と MZ で行った群（以下 DM 群）31 例と、DEX と MZ に低用量 FEN 持続投与を併用して行った群（以下 DMF 群）42 例に分け、前向き無作為化試験を実施した。

### 2. 方法

#### 1) 麻酔管理

術前に絶飲絶食を指示し、麻酔前投薬は投与せず、心拍数、血圧、呼吸数、経皮的動脈血酸素飽和度（Saturation of percutaneous oxygen: SpO<sub>2</sub>）、呼気終末二酸化炭素分圧（End-tidal partial pressure of CO<sub>2</sub>: P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>）、鎮静レベル（bispectral index: BIS）のモニタを装着して 2l/分の酸素の吸入を開始した。DEX は 4  $\mu$ g/kg/h で麻酔導入し、0.7  $\mu$ g/kg/h に減じて麻酔維持した。MZ は 0.04mg/kg を DEX 開始と同時に投与し、1 時間毎に 0.02 mg/kg を追加投与した。DMF 群では DM 群の薬剤に加え FEN を DEX 投与開始と同時に 2  $\mu$ g/kg/h で開始し、血中濃度が 0.6ng/ml 程度になるよう 1  $\mu$ g/kg/h に減じて麻酔維持した。鎮静レベルは麻酔担当医が BIS 値を参考に覚醒度／鎮静度の評価（Observer's assessment of alertness/sedation: OAA/S）で判定した。BIS 値が 80 を超え、OAA/S スコア 4 以上の浅い鎮静レベルと判定されたときには MZ 0.02mg/kg を追加投与した。BIS 値が 70 未満になり、SpO<sub>2</sub> が 90%未満になった場合、麻酔担当医が呼吸するよう口頭指示し、肩を叩くなどの身体刺激をおこなった。改善しない場合は下顎挙上法で呼吸を促した。OAA/S スコア 1 の過鎮静と判定されたときには薬剤投与速度を下げることにした。局所麻酔薬は歯科口腔外科医が 1/80,000 アドレナリン含有 2%リドカインの歯科用カートリッジ製剤を使用し、心拍数や血圧の上昇、体動から麻酔担当医が鎮痛不十分と判断した時には口腔外科医に局所麻酔薬の投与を依頼した。手術終了直前に鎮痛薬フルルビプロフェンアキセチルまたはアセトアミノフェンを投与した。

### 3) 調査項目

患者背景として年齢、身長、体重、性別、基礎疾患、手術時間、麻酔時間、術式を調査した。FENの鎮痛補助効果の指標として局所麻酔薬の総投与量を調査した。術中の呼吸循環動態の指標として、心拍数、平均血圧、呼吸数、SpO<sub>2</sub>、P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>を調査した。鎮静レベルの指標としてDEX、MZおよびFENの総投与量および単位時間・体重当たりの投与量、薬剤投与速度を下げた症例数を調査した。呼吸抑制の指標としてSpO<sub>2</sub>90%未満、P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>55mmHg以上、徐呼吸(呼吸数8回/分未満)、下顎挙上法の施行が認められた症例数を調査した。術中の有害事象として体動、嘔吐を、術後の有害事象として収縮期血圧80mmHg未満の低血圧、嘔気嘔吐(Postoperative nausea and vomiting: PONV)を調査した。術後鎮痛効果の指標として手術室退室時から翌朝までの鎮痛薬の投与回数を調査した。

### 2) 統計学的処理

患者背景はスチューデントのt検定で、局所麻酔薬の総投与量、DEXとMZおよびFENの総投与量と単位時間・体重当たりの投与量、術後鎮痛薬の投与回数はウェルチのt検定で群間差の有無を判定した。術中の呼吸循環動態は、群間差を重複測定二元配置分散分析法で、各群の経時的変化をスティーラ・ドゥワス法で判定した。呼吸抑制の指標はマンホイットニーのU検定で、術中術後の有害事象は $\chi^2$ 検定で群間差の有無を判定した。これらは $p < 0.05$ を統計学的有意差有りとした。

### 3) 結果

患者背景は両群間に有意差は認められなかった。局所麻酔薬の総投与量はDM群7.2mL、DMF群5.4mLで、DMF群のほうが有意に少なかった( $p < 0.05$ )。術中の心拍数はDMF群がDM群より有意に低かった( $p < 0.05$ )が、平均血圧、呼吸動態は両群間に有意差は認められなかった。DEXとMZの総投与量、単位時間・体重当たりの投与量は、両群間に有意差は認められなかった。DMF群のFENの単位時間・体重当たりの投与量は $23.3 \pm 11.1$ ng/kg/hであった。薬剤投与量を下げた症例はDM群、DMF群ともに認められなかった。SpO<sub>2</sub>90%未満はDM群、DMF群ともに1例(4%)、P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>55mmHg以上はDM群0例(0%)、DMF群1例(4%)、徐呼吸はDM群7例(28%)、DMF群4例(11%)、下顎挙上法施行はDM群1例(4%)、DMF群0例(0%)で、いずれも両群間に有意差は認められなかった。術中の有害事象として体動はDM群2例(8.0%)、DMF群0例(0%)、嘔吐はDM群1例(4.0%)、DMF群0例(0%)で、いずれも両群間に有意差は認められなかった。術後の有害事象として収縮期血圧80mmHg未満の低血圧はDM群3例(12%)、DMF群1例(4%)、PONVはDM群2例(8%)、DMF群4例(16%)で、いずれも両群間に有意差は認められなかった。術後鎮痛薬の投与回数はDM群、DMFともに1回で、両群間に有意差は認められなかった。

## Ⅲ. 研究②: プロポフォールによる静脈内鎮静法に併用する低用量フェンタニル持続投与の有用性

### 1. 対象

2009年6月から2012年12月に静脈内鎮静法で歯科口腔外科手術が施行されたASA-PSでクラスIおよびIIに分類される入院患者のうち、プロポフォール(以下P)にフェンタニル(以下FEN)の持続投与が併用された115例を後方視的に調査した。そのうち、BMI30以上、65歳以上、40分未満の短時間手術、術前の呼吸循環の管理不十分、術中にフルルビプロフェンアキセチルが投

与されなかった計 43 例を除外し、72 例を研究対象とした。

## 2. 方法

### 1) 麻酔管理

術前に絶飲絶食を指示し、麻酔前投薬は投与せず、心拍数、血圧、呼吸数、SpO<sub>2</sub>、P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>、BIS モニタを装着して 2 l/分の酸素の吸入を開始した。P はテルフェュージョン®TCI ポンプ TE371 に目標血中濃度を 1.0~3.0 μg/ml に設定して麻酔導入し、鎮静レベルが OAA/S スコアの 2~3 になるよう目標血中濃度を変更して麻酔維持した。FEN は麻酔導入時に 1 μg/kg をボーラス投与し、1 μg/kg/h で麻酔維持した。SpO<sub>2</sub> が 90%未満になった場合、麻酔担当医が呼吸するよう口頭指示し、肩を叩くなどの身体刺激をおこなった。改善しない場合は下顎挙上法で呼吸を促した。OAA/S スコア 1 の過鎮静と判定されたときには薬剤投与速度を下げることにした。局所麻酔薬の投与方法は研究 1 と同様に行った。手術終了直前にフルルビプロフェンアキセチルを投与した。

### 2) 調査項目

患者背景、局所麻酔薬の総投与量、術中の呼吸循環動態は研究 1 と同様に調査した。P の予測血中濃度、OAA/S スコアは麻酔記録から調査した。FEN の予測血中濃度は AnestAssist™ version 1.8 を用いて算出し、単位時間・体重当たりの投与量は麻酔記録から調査した。呼吸抑制の指標、術中と術後の有害事象、術後鎮痛薬の投与回数は研究 1 と同様に調査した。麻酔後の回復過程は、本学歯学部附属病院で使用していた日帰り麻酔管理の帰宅許可判定基準 (Post Anesthesia Discharge Scoring System : PADSS) に基づいて調査した。

### 3) 統計学的処理

局所麻酔薬の総投与量、術後鎮痛薬の投与回数はウェルチの t 検定、マンホイットニーの U 検定で研究 1 の DMF 群と比較した。心拍数、平均血圧、呼吸数、SpO<sub>2</sub>、P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> は一元配置分散分析、チューキー・クレーマー法で測定時点による差を調査した。さらに、麻酔開始 30 分、60 分、手術終了時のデータを研究 1 の DM 群、DMF 群の同時データとともにバートレット検定を行い、クラスカル・ウォリス検定で比較した。これらは p < 0.05 を統計学的有意差有りとした。

### 4) 結果

局所麻酔薬の総投与量は 6.3 mL であった。呼吸循環動態は、執刀直後から手術終了時まで有意な変化は認められなかった。P の術中の予測血中濃度は 1.7 μg/ml、FEN の術中の予測血中濃度は 0.7 ng/ml で、執刀直後から手術終了時までいずれの時点も有意差は認められなかった。FEN の単位時間・体重当たりの投与量は 28.3 ± 10.2 ng/kg/h であった。薬剤投与速度を下げた症例は認められなかった。SpO<sub>2</sub> 90%未満は 3 例 (4.2%)、P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> 55 mmHg 以上は 12 例 (16.7%)、徐呼吸は 19 例 (26.4%)、下顎挙上法の施行は 4 例 (5.6%) に認められた。術中の有害事象として体動は 31 例 (43.0%) 認められたが、嘔吐を生じた症例はなかった。術後の有害事象として収縮期血圧 80 mmHg 未満の低血圧を生じた症例はなかったが、PONV は 2 例 (2.8%) 認められた。術後鎮痛薬の投与回数は 1 回であった。

## IV. 考察

### 1. 低用量 FEN 持続投与併用による術中の鎮痛効果と呼吸循環動態

疼痛は交感神経系を賦活化し、痛みの強度は心拍数、血圧との相関が認められている。研究①では、心拍数は DMF 群のほうが DM 群より有意に低く、局所麻酔薬の総投与量も DMF 群のほうが

DM 群より有意に少なかったが、平均血圧、呼吸数は両群間に有意差は認められなかった。研究②の PF 群は、同じく低用量 FEN 持続投与を併用した DMF 群と比較すると、心拍数は有意に高かったが、平均血圧と呼吸数は両群間に有意差は認められなかった。FEN の単位時間・体重当たりの投与量は PF 群、DMF 群に有意差は認められず、局所麻酔薬の投与量も同等であった。これらの結果より、低用量 FEN 持続投与は歯科口腔外科手術中の局所麻酔薬の鎮痛補助に有効であると考えられた。

#### 2. 低用量 FEN 持続投与併用による鎮静レベルと呼吸抑制

過鎮静と判断された症例は、DM 群、DMF 群、PF 群のいずれも認められなかった。呼吸抑制の発生率は、DM 群、DMF 群に有意差は認められなかったが、PF 群は DMF 群より有意に高かった。これらの結果より、低用量 FEN 持続投与は、P による静脈内鎮静法に併用すると、DEX と MZ による静脈内鎮静法に併用するより呼吸を抑制しやすいと考えられた。

#### 3. 低用量 FEN 持続投与併用による有害事象

術中の体動の発生率は、DM 群、DMF 群に有意差は認められなかったが、PF 群で有意に高かったことから、低用量 FEN 持続投与の体動抑制効果は少ないと考えられた。術後の収縮期血圧 80mmHg 未満の低血圧は、DM 群と DMF 群に認められたが、PF 群に認められなかったことから、DEX の交感神経抑制作用によるものと考えられた。PONV 発症率は、DM 群、DMF 群に有意差は認められず、PF 群で有意に低かったことから、低用量 FEN 持続投与は PONV 発症率を上昇させないと考えられた。

#### 4. 低用量 FEN 持続投与による術後鎮痛効果

術後鎮痛薬の投与回数は、DM 群、DMF 群、PF 群に有意差は認められなかったことから、低用量 FEN 持続投与に術後鎮痛効果はないと考えられた。

### V. まとめ

研究①の DEX と MZ による静脈内鎮静法に併用した低用量 FEN 持続投与は、局所麻酔薬の鎮痛補助に有効で、鎮静レベルを深くせず、呼吸抑制を生じず、術中術後の有害事象の発生率を上昇させないことが示された。研究②の P による静脈内鎮静法に併用した低用量 FEN 持続投与は、呼吸抑制を生じ易いため、術中の気道管理に注意が必要である。低用量 FEN 持続投与は術後鎮痛効果を有しなかった。