

ふりがな	くらた しげのぶ
氏名	倉田 行伸
学位	博士 (歯学)
学位記番号	新大院博 (歯) 第 108 号
学位授与の日付	平成19年3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博士論文名	Target Controlled Infusion を用いたプロポフォール静脈内鎮静法による鎮静度の変化が嚔下反射および呼吸・循環動態に及ぼす影響

論文審査委員	主査	教授	染矢源治
	副査	教授	斉藤 力
		教授	高木律男

博士論文の要旨

【緒言】

静脈麻酔薬であるプロポフォールによる静脈内鎮静法は、歯科治療や口腔外科手術時の全身管理法として極めて有用なため、多くの症例に適用されている。しかし、薬剤の過量投与による意識の消失、呼吸・循環器系の抑制に加えて、嚔下反射の抑制などさまざまな合併症を惹起することが知られている。しかし、プロポフォールによる嚔下反射の抑制に関する研究は少なく、鎮静レベルと嚔下反射抑制との関係、嚔下反射の抑制時期と呼吸・循環器系の抑制時期の関係を含めて、これらを包括的に検討した報告は渉猟する限りにおいて見あたらない。

そこで今回、プロポフォールを用いた Target Controlled Infusion(TCI)による静脈内鎮静法を用い、予測脳内濃度を目標にしてプロポフォールの投与量を段階的に増加させることにより鎮静のレベルを変化させて嚔下反射の抑制に関して包括的に検討した。

【方法】

事前に研究内容を十分に説明し、書面にて同意を得た健康成人男性ボランティアを対象とし、体重を測定後、シールドルーム内で被験者の右側鼻腔から挿入したカテーテルを先端が中咽頭部に位置するように留置した後、被験者を仰臥位にして安静を保った。各種モニターを装着した後、被験者を閉眼させて10分間安静にし、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、1回換気量、呼吸数、分時換気量、経皮的酸素飽和度および鎮静度を測定した。その1分後、シリンジポンプを用いて蒸留水0.3mlを3秒間で注入、嚔下反射を誘発し、嚔下開始までの時間を測定した。これを1分間隔で合計3回行い、コントロールとした。なお、嚔下反射はオトガイ下部の表面筋電図、嚔下性無呼吸および喉頭の上下運動の有無で確認した。

次に、TCIポンプを用い、目標血中濃度を0.5 μ g/mlに設定してプロポフォールを投与開始し、目標血中濃度と予測脳内濃度が一致してから2分後、同様に測定した。さらに、目標血中濃度を0.5 μ g/mlずつ上昇させ、同様に測定した。なお、3回の刺激で全ての嚔下反射が消失した時点あるいは経皮的酸素飽和度が90%以下になった時点でプロポフォールの投与を中止し、研究を終了とした。

嚔下反射の指標として、嚔下開始時間および嚔下消失回数を用いた。嚔下開始時間は

蒸留水注入から嚔下開始までの時間、嚔下消失回数は蒸留水注入から 1 分間嚔下反射が起こらなかった回数とした。

鎮静度は客観的指標として Bispectral Index(BIS)、主観的評価として Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale(OAA/S Scale)を用いた。

【結果と考察】

予測脳内濃度、BIS および OAA/S Scale は各々有意な相関があり、予測脳内濃度の上昇に伴い、鎮静のレベルは深くなり、さらに鎮静レベルの主観的評価でも客観的指標と同じ程度の正確性があった。

予測脳内濃度の上昇および鎮静度の低下に伴い、嚔下開始時間は有意に延長し、嚔下消失回数は有意に増加した。これはプロポフォール投与量の増加に伴い、中枢神経の抑制が強くなり、嚔下中枢の活動のみならず上位中枢からの嚔下中枢への入力も減少し、嚔下運動が起こるための閾値に達しなくなることでと考えられた。

循環に関して、血圧は予測脳内濃度の上昇および鎮静度の低下により、拡張期血圧は有意に低下し、交感神経を介した末梢血管の拡張作用によりと考えられるが、臨床的には特に問題はない変化であった。また、脈拍数は有意な変化を認めなかった。これは圧受容器反射がリセットされるためであると考えられた。

呼吸に関して、予測脳内濃度の上昇および鎮静度の低下により、1 回換気量、分時換気量および経皮的酸素飽和度は有意に低下したが、呼吸数は有意な変化を認めなかった。これは吸息中枢の活動低下が原因であると考えられるが、臨床的には問題はない変化であった。

嚔下反射の抑制は呼吸抑制と比較してより浅い鎮静レベルで出現し、これは嚔下に関与する筋群や支配神経は呼吸に関するそれと比較して、薬剤による抑制を容易に受けるためであると考えられた。一方、嚔下反射の抑制は循環抑制と比較してより深い鎮静レベルで出現した。これはプロポフォールが比較的low濃度でも交感神経活動を著明に抑制することで末梢血管が拡張するためであると考えられた。すなわち、鎮静レベルの低下により、循環、嚔下反射、呼吸の順にそれぞれ抑制を受けることが判明した。以上のことから、プロポフォールによる静脈内鎮静法を行う場合は、呼吸・循環のモニタリングと口腔内の水や血液の徹底した吸引対策が必要であると考えられた。

審査結果の要旨

プロポフォールは、優れた薬理学的特性を持つため、全身麻酔のみならず ICU や歯科での鎮静法として、現在歯科麻酔の臨床で最も多く使用されている静脈麻酔薬である。従って、さまざまな研究がなされており、特に合併症の呼吸・循環抑制に関しては、これまで多くの報告がなされている。しかし、プロポフォールによる鎮静法では、意識レベルの低下により嚔下反射が抑制され、誤嚔の危険性が警告されているにもかかわらず、これに関する研究は少ない。さらに鎮静レベルと嚔下反射の抑制との関係、嚔下反射の抑制時期と呼吸・循環器系の抑制時期の比較を含めた包括的に検討を加えた報告は渉猟する限りにおいて見あたらない。

そこで本研究は、プロポフォールの予測脳内濃度を段階的に増加したときの鎮静レベルの変化、嚔下反射抑制レベルさらに呼吸・循環の抑制レベルとの関係について検討し、誤嚔防止の観点から、安全な鎮静法の確立を図ろうとしている。

予測脳内濃度、BIS および OAA/S Scale は各々有意な相関があり、鎮静レベルの主観的評価でも客観的指標と同じ正確性があった。予測脳内濃度を指標とした鎮静度のコントロールは全身麻酔と同様に鎮静法でも有用であるといえる。

予測脳内濃度の上昇に伴い、嚔下開始時間は有意に延長し、嚔下消失回数は著明に増加した。鎮静レベルが低下するにつれ嚔下反射は強く抑制されることが明らかになった。

血圧では、予測脳内濃度の上昇および鎮静度の低下により、末梢血管の拡張により拡張

張期血圧は有意に低下したが臨床的に問題となる変化ではなかった。また、脈拍数は有意な変化を認めなかった。呼吸に関して、予測脳内濃度の上昇および鎮静度の低下により、1回換気量、分時換気量および経皮的酸素飽和度は有意に低下したが、呼吸数は有意な変化を認めなかった。これは吸息中枢の活動低下が原因であると考えられるが、臨床的には問題はない変化であった。

以上のことから、嚥下反射の抑制は呼吸抑制と比較してより浅い鎮静レベルで出現し、これは嚥下に関与する筋群や支配神経は呼吸に関するそれと比較して、薬剤による影響を容易に受けるためであると考えられた。一方、嚥下反射の抑制は循環抑制と比較してより深い鎮静レベルで出現した。これはプロポフォールが比較的低濃度でも交感神経活動を著明に抑制することで末梢血管が拡張するためであると考えられた。すなわち、鎮静レベルの低下に比例して嚥下反射が抑制され、循環、嚥下反射、呼吸の順にそれぞれ抑制を受けることが判明した。従って安全確保のために、薬剤を正確に投与して鎮静レベルを確実に把握した上で、呼吸・循環のモニタリングと口腔内の水や血液の徹底した吸引対策が必要であることが示唆された。

以上のことから、臨床的手法を用いた本研究は、プロポフォールによる静脈内鎮静法時の嚥下反射抑制に関して新しい知見が認められ、さらに今後鎮静法の安全性を確保する上で極めて有益な結果を示している点で学位論文としての価値を認める。