

学位論文題名

上部消化管超音波内視鏡検査時における midazolam と 低用量 midazolam 併用 propofol の鎮静効果の比較試験

学位論文内容の要旨

背景

上部消化管内視鏡を鎮静下に施行することは近年一般的に行われている。内視鏡時の鎮静では benzodiazepine がもっとも用いられてきた薬剤であるが、時として benzodiazepine による鎮静が困難な症例が存在する。近年、propofol による鎮静の安全性と有効性が種々報告されており、また benzodiazepine による鎮静が難しい患者に propofol がその代替薬剤として有効と推測されている。

Propofol はその詳細な作用機序は不明であるが、アルコールやベンゾジアゼピンと独立した GABA 受容体に作用していると考えられており、多量飲酒者などで鎮静が困難な場合、benzodiazepine の代替として propofol の使用が提案されている。しかし、propofol による鎮静は投与量が多くなると呼吸抑制が強くなり出現し、米国麻酔学会では麻酔科医の管理下にて行うことを推奨している。一方で、propofol に少量の midazolam を併用することで相互作用により propofol の投与量を減量することができ、安全性が向上するという報告もある。

本研究では、上部消化管超音波内視鏡検査 (EUS) において、内視鏡検査時に一般的に用いられる benzodiazepine、midazolam による鎮静と、低用量 midazolam 併用 propofol による鎮静の有用性と安全性を比較した。

対象と方法

対象

2004年6月より2005年6月までの間に北海道大学病院光学医療診療部においてEUSを行った外来患者153名のうち、ASA分類にて1または2と判断され、同意を得られた77名の患者を対象とした。すべての患者より詳細な病歴を聴取し、血液検査を行った。Drinking Index は生涯飲酒量を定量化するものであり、以下のように計算した。日本酒180ml、焼酎120ml、ウイスキー70ml、あるいはビール720ml を一単位とし、一週間の飲酒量を合算し、年数をかけたものを Drinking Index (DI) とした。

患者を無作為に低用量 midazolam 併用 propofol による鎮静を行う群 (P群、37名) と midazolam 単剤による鎮静を行う群 (M群、40名) に分けた。Drinking Index にて700DI 以上の患者を heavy alcohol群とし、700DI 未満を low alcohol群として、両者間にて比較を行った (M群: low alcohol群 29名、heavy alcohol 群11名、P群: low alcohol群 30名、heavy alcohol 群 7名)。すべての検査は熟練した内視鏡医3名によって施行され、医師または看護師が介助を行った。

薬剤投与

すべての患者は上腕に血管留置針を留置し覚醒まで、生理食塩水の持続点滴を行った。薬剤の投与は内視鏡施行医の指示のもとに行った。鎮静深度は Ramsey Sedation Scale にて2から3を目標に行った。検査開始時より覚醒まで自動監視装置によりモニターし、合併症の有無をチェックした。すべての患者に検査開始時より酸素を経鼻にて2l/minの量を投与した。

M 群:

鎮静開始時に midazolam を 4mg 静脈投与を行った。鎮静が十分な場合に内視鏡を挿入した。内視鏡挿入前あるいは挿入中に鎮静が不十分と判断された場合は midazolam を 2mg 静脈投与

により追加した。患者が 80 才以上、または体重が 50kg 以下の場合はそれぞれ半量を投与した。

P 群:

鎮静開始時に midazolam を 2mg 投与し、その 2 分後に propofol を 10mg 投与した。十分な鎮静が得られたら内視鏡を挿入し検査を行った。内視鏡挿入前あるいは挿入中に鎮静が不十分と判断された場合は propofol を 10mg ずつ追加投与をおこなった。患者が 80 才以上、または体重が 50kg 以下の場合はそれぞれ半量を投与した。

判定

すべての患者はEUS終了後、内視鏡部内のリカバリーベッドに移動し、覚醒まで観察した。検査施行中と同様に自動監視装置にてモニターされた。覚醒については Stroopのものを改変した Color Word Test をEUSの前後に施行し、覚醒の指標とした。

評価

覚醒が確認された後、それぞれの患者は検査全体について discomfort および satisfaction を Visual Analog Scale (VAS; 0.0~10.0)(図1)にて評価を行った。内視鏡検査施行医および介助者はそれぞれ独立に患者について cooperation および tolerance についてVASにて評価を行った。

結果

薬剤投与量と検査施行時間

M 群では、midazolam の総量は 7.1 ± 2.6 mg であった。P 群では midazolam を 1.8 ± 0.4 mg、propofol を 54.9 ± 25.9 mg 使用した。heavy alcohol 群および low alcohol 群とも、薬剤の投与量は統計学的に差がなかった。

内視鏡検査時間はM群で 32.4 ± 4.8 分、P群で 28.8 ± 4.1 分であった ($p < 0.001$)。検査終了後より覚醒までの時間は、M群で 59.8 ± 29.0 分、P群で 24.2 ± 20.7 分で、有意にP群で短かった ($p < 0.001$)。

患者の評価

患者による評価では、M群の discomfort は 0.8 ± 0.5 、satisfaction は 0.8 ± 0.4 で、P群では discomfort は 1.2 ± 0.8 、satisfaction は 0.9 ± 0.5 であった。M群とP群の間で discomfort、satisfaction に統計学的に有意な差は認めなかった。また、M群およびP群の双方において、low alcohol群と heavy alcohol群の比較では、有意な差を認めなかった。

内視鏡施行医と介助者の評価

内視鏡施行医および介助者の双方において、cooperation および tolerance の両方の評価ともM群に比べ、P群が有意に良かった。M群の low alcohol群と heavy alcohol群の比較では cooperation、toleranceとも、施行医、介助者両方の評価で有意な差はなかった。P群においても、low alcohol群と heavy alcohol群の比較で施行医、介助者両方の評価で有意な差は無かった。

安全性

M群において検査中に高血圧症を発症した患者が一名いた。後遺症なく改善し、この他に特記すべき合併症は認めなかった。

考察

本研究では propofol は鎮静が遷延することなくより速やかに覚醒を促すことを示し、この点で midazolam に比しより安全であると推測された。

今回の臨床試験では施行医および介助者の評価によるとM群とP群の間に有意差をもってP群が高い評価を得た。

Drinking Index による比較にて差を認めなかった。これは鎮静深度は施行医が評価する事から、客観性に欠けることが一因と考えられる。また、本臨床研究は内視鏡医の練度、検査の質そのものが患者の discomfort や satisfaction に影響する可能性が考えられた。

P群の鎮静からの早い回復時間は、病院の施設面、人員面でよい影響を与えることが考えられる。また、本臨床試験で内視鏡医のみの管理で benzodiazepine と同様に低用量 midazolam 併用 propofol の鎮静を安全に施行できたことは、あらたなコストの発生を生まずにすむと考えられた。

結語

EUS 時の低用量 midazolam 併用 propofol による鎮静は、midazolam 単剤による鎮静に比べ覚醒時間、cooperation、tolerance の点で有用であった。したがって propofol の投与および鎮静の管理を benzodiazepine と同様に内視鏡施行医管理下で安全に行えると考えられ、propofol 併用によるコストの増加は抑えることができると考えられた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 浅 香 正 博
副 査 教 授 近 藤 哲
副 査 教 授 森 本 裕 二

学 位 論 文 題 名

上部消化管超音波内視鏡検査時における midazolam と 低用量 midazolam 併用 propofol の鎮静効果の比較試験

内視鏡検査の鎮静剤として benzodiazepine が多用されているが、近年 propofol による鎮静が有効であるとの報告がされている。Propofol は強い呼吸抑制などの作用があり、麻酔科医管理での使用を推奨されているが、midazolam を低用量併用することで投与量を減量できるとの報告があり、内視鏡医管理でも安全性を損なわず鎮静が可能であると予想されている。また、薬理作用の違いから benzodiazepine では困難な多量飲酒者の鎮静においても有効であると推測された。本研究では、上部消化管超音波内視鏡検査(EUS)時において、midazolam 単剤での鎮静と、低用量 midazolam 併用 propofol での鎮静効果の比較試験を行った。北海道大学病院光学医療診療部でEUSを実施された患者のうち本試験に同意した77名を対象に行った。対象を無作為にM群(初回投与量:midazolam 4mg iv、追加投与:midazolam 2mg iv)とP群(初回投与量:midazolam 2mg + propofol 10mg iv、追加投与:propofol 10mg iv)にわけた。検査時間および覚醒までの回復時間、visual analog scale(VAS)にて患者の評価として鎮静の discomfort と satisfaction、施行医および介助者が各々患者の検査への cooperation と tolerance を評価した。また、生涯飲酒量を Drinking Index(DI)にて数値化し、対象を多量飲酒群(HA群)と少量飲酒群(LA群)にわけ、DIによる比較を行った。結果は、回復時間がM群で 59.8 ± 29.0 分、P群で 24.2 ± 20.7 分とP群が短かった。患者評価ではM群とP群の間に差を認めなかったが、施行医および介助者の評価では、cooperation と tolerance の双方でP群の評価が高かった。DIによる比較では、有意な差を認めなかった。これらから、midazolam 単剤の鎮静に比べ、低用量 midazolam 併用 propofol による鎮静は、覚醒時間、cooperation、tolerance の点で有効であり、また回復時間が短いことによる安全性、医療経済学上の利点があることが示唆された。

口頭発表に際し、副査の森本教授より、propofol は鎮静開始直後などで多弁等の不穏行動が

現れることがあるが本試験への影響はあったのか、propofol の投与は手術麻酔では精密持続静注で行うのが一般的だが、本試験での投与方法の理由は何か、本試験で鎮痛剤の併用も有効ではないか、との質問があった。申請者は、本試験では、多弁は鎮静導入時に一時的にあったが、検査には影響がなかったこと、propofol の投与方法は、deep sedation を避け、被験者の至適投与量を算出する目的で少量の静脈注射を複数回行ったこと、内視鏡検査は原則的に痛みはなく、咽頭反射と腹部膨満感の抑制を目的に鎮静を行い、鎮痛剤は必要と考えなかった、と回答した。ついで副査の近藤教授から無作為化の方法、本試験を拒否した患者の割合、本研究の臨床応用についての質問があった。申請者は、被験者の無作為化は電子計算機上で行ったこと、本研究はEUSをうける患者全員に本試験について説明を行ったが種々の事情により同意を得られたのは約半数であったこと、臨床応用としては、現時点では保険適応外であり propofol を全例に使用するのは難しいが、多量飲酒歴などの理由で過去に鎮静が難しかった症例に、患者に説明し同意を得ながら使用するなどは考えていきたいと回答した。さらに主査の浅香教授より、M群とP群の投与量の設定方法、Color Word Test の実施方法、DIでの評価で差を認めなかった理由について質問があった。申請者は、薬剤投与量の設定は、midazolam は当院での経験から、また propofol は海外での報告を参考に行ったこと、Color Word Test は申請者が色文字カードを用い全例分を行ったこと、DIでの評価で差かったのは、不穩時の鎮静深度の測定・維持が不十分であった可能性があること、施行医が鎮静の管理を行うため observer bias が存在する可能性があるが、第三者である介助者の評価では cooperation について M群に比し、P群では HA群の鎮静が高い評価の傾向があり、多量飲酒者の鎮静に propofol が有効であることが示唆される、と回答した。

本研究は、内視鏡検査を安全に患者の苦痛なく施行するために、midazolam に propofol を併用することが有効であることを明らかにした。本研究を足掛かりとして、今後増加することであろう消化管内視鏡治療の分野でも、安全な鎮静方法としての応用が期待される。

審査委員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども合わせ、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。