



Title	デクスメドミジンにプロポフォルまたはミダゾラムを併用した静脈内鎮静法での回復過程の比較
Author(s)	中川, 光
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/87961
rights	© 2023 American Dental Association. All rights reserved.
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

学 位 論 文

デクスメデトミジンにプロポフォールまたはミダゾラムを併用した
静脈内鎮静法での回復過程の比較

大阪大学大学院歯学研究科

口腔科学専攻 高次脳口腔機能学講座（歯科麻酔学教室）

中川 光

緒言

静脈内鎮静法は、安全で円滑な歯科治療のため、鎮静薬を静脈内投与して患者の不安や緊張を和らげる方法である¹⁾。対象の多くは、口腔外科手術などの侵襲的な歯科治療、歯科治療恐怖症や異常絞扼反射を有する患者の歯科治療などである²⁾。また、知的能力障害者の歯科治療のための行動調整にも応用される場合がある³⁾。静脈内鎮静法では全身麻酔法と異なり、患者の不動化を伴わず、意識も維持されることが多いため、治療に対する患者の協力が得られやすいことが利点である¹⁾。しかしその反面、鎮静中には体動や咳反射が発生し、安全な治療の妨げとなる場合がある^{4,5)}ため、鎮静下での歯科治療における問題点の一つとなっている。

静脈内鎮静法に使用される主な鎮静薬には、ミダゾラム (MDZ)、プロポフォール (PROP)、デクスメトミジン (DEX) の3種類がある。MDZは1988年に発売されたベンゾジアゼピン系の鎮静薬である⁶⁾。作用発現が速やかであり⁷⁾、古くから歯科治療のための静脈内鎮静法に用いられてきた⁸⁾。一般的に単回投与で使用され⁹⁾、鎮静作用とともに、順行性健忘作用をもつことが特徴である^{7,8)}。血中消失半減期は2~3時間程度と報告されている¹⁰⁾。PROPは1995年に発売された鎮静薬であり、主に持続投与で使用される¹¹⁾。状況感受性血中濃度半減期が40分程度¹²⁾と短く、長時間の持続投与後にも鎮静状態からの回復が速やかで調節性が良い^{7,13)}。日本においては、標的濃度調節持続静注 (Target Controlled Infusion, TCI) による持続投与が可能な唯一の鎮静薬である。TCIでは、シミュレーションにより薬物の血中濃度を予測可能であり、目標血中濃度を設定することにより、予測血中濃度を設定濃度に維持するために持続投与速度が自動制御される¹⁴⁾。局所麻酔中の鎮静法に使用する場合、PROPの目標血中濃度は1.0~2.0 µg/mlで鎮静可能とされている¹⁵⁾。DEXは、集中治療管理下での人工呼吸中および離脱後の鎮静に用いる鎮静薬として2004年に認可された。2013年に適応が拡大され、歯科治療中の鎮静法にも用いられるようになった比較的新しい鎮静薬である^{8,16,17,18)}。持続投与で使用し、6 µg/kg/時の速度で10分間初期負荷投与した後、0.2~0.7 µg/kg/時で維持投与する¹⁹⁾。血中消失半減期は2~3時

間であり^{16,20)}、呼吸抑制が少なく²¹⁾、鎮静中でも呼びかけに対する患者の応答が維持されるという特徴がある²²⁾。

実際の歯科治療のための鎮静法では鎮静深度の維持のため、2種類の鎮静薬を併用することが多い。PROPの発売後は、MDZとPROPを用いた静脈内鎮静法が一般的であった^{23,24,25)}。そこで当科では、鎮静中にも患者の応答が維持されるというDEXの特徴²²⁾に着目し、DEXを用いた鎮静法では、処置中の患者の体動を減少させるという仮説を立て、先行研究を実施した²⁶⁾。

先行研究では、歯科治療のために静脈内鎮静法を必要とする患者を対象とし、DEXとMDZによる鎮静群とPROPとMDZによる鎮静群の2群間で処置中の患者の体動を比較した。先行研究の結果、DEXとMDZによる鎮静法はPROPとMDZによる鎮静法と比較して、処置中の患者の体動が有意に少なかったが、回復に要する時間が長い傾向が認められた。つまり、DEXの使用により体動が減少するが、回復時間が延長すると考えられた。外来患者では処置終了から帰宅までの院内滞在時間の延長が問題となる^{27,28)}ため、DEXを用いた鎮静法での回復時間を早める必要があると考え、本研究を計画した。

私は、比較的長いDEXの血中消失半減期がDEXを用いた鎮静法で回復時間が延長した要因の一つと考えた。そこで、DEXを初期負荷投与のみに使用し、その後の鎮静深度の維持にはPROPを用いる鎮静法は、DEXとMDZによる鎮静法と比較して、体動が増加することなく鎮静状態からの回復に要する時間を短縮できるという仮説を立てた。過去にDEXとPROPによる鎮静法を歯科治療に応用した報告はほとんどない。本研究の目的は、DEXとPROPによる鎮静法とDEXとMDZによる鎮静法において、鎮静状態からの回復に要する時間と処置中の患者の体動を比較することである。

方法

本研究は、2020年2月7日に大阪大学大学院歯学研究科倫理審査委員会から承認され（R1-E30）、2020年3月4日にUMIN臨床試験登録（UMIN000039668）が完了した後に開始した。

1. 研究対象

対象は、当院で歯科治療のために静脈内鎮静法が必要な患者のうち、20歳以上65歳未満、ASA Physical Status（米国麻酔学会による術前の患者の全身状態の分類²⁹⁾：表1）がIまたはIIの患者54名とした。使用薬剤が禁忌の者、向精神薬を服用している者、高度の肥満症（Body mass index 35 kg/m²以上）、小顎症、扁桃肥大、睡眠時無呼吸症候群の者は除外した。

2. サンプルサイズ

予備調査では主要評価項目である鎮静薬投与終了からロンベルグテスト可能となるまでの時間がDEX+PROP群では17分（標準偏差：17.2）、DEX+MDZ群では33分（標準偏差：25.7）であったことから、有意水準5%、検出力80%、としてサンプルサイズを計算し、各群を27名とした。

3. 同意取得およびランダム化

全ての患者に口頭および文書で十分な説明を行い、書面での研究参加同意を得た。同意取得時に、血圧（BP）と心拍数（HR）を測定し、記録した。同意が得られた患者を、DEXとPROPによる鎮静群（DEX+PROP群）とDEXとMDZによる鎮静群（DEX+MDZ群）の2群にランダムに割り付けた。割り付けは、ブロックサイズが4のブロックランダム割り付け法で行った。患者、術者、回復過程の評価者は盲検化した。

4. 処置当日の流れ

患者が診療室に入室してから処置終了までの流れおよび両群での薬剤投与方法を図1に、処置終了後、患者が診療室を退室するまでの回復過程の観察の流れを図2に示す。

4-1. 鎮静前

患者には診療室への入室予定時刻の 4 時間前からの絶飲絶食を指示した。前投薬は行わなかった。心電計、血圧計、パルスオキシメータ、Bispectral index (BIS) モニターを装着し、右手背に 22G の留置針を挿入して静脈路を確保した。モニター類により、呼吸・循環動態を監視するための BP、HR、動脈血酸素飽和度 (SpO₂) および、鎮静深度の指標とするための BIS 値を継続して記録した。鼻カニューレを用いて酸素を 3L/分で投与した。静脈路確保後、各群の薬剤投与方法に従い鎮静薬の投与を開始した。

4-2. 鎮静薬投与方法

DEX+PROP 群では、DEX (プレセデックス静注液 200 μ g 「マルイシ」、丸石製薬、Osaka、Japan / プレセデックス静注液 200 μ g 「ファイザー」、Pfizer、Tokyo、Japan) を 6 μ g/kg/時で 5 分間の初期負荷のみ投与した後に、PROP (1%ディプリバン注キット、Aspen Japan、Tokyo、Japan) を投与した。PROP は TCI システムが導入されたシリンジポンプ (テルフュージョンシリンジポンプ SS 型 3TCI、TERUMO、Tokyo、Japan) を用いて目標血中濃度 1 μ g/ml で投与開始した。PROP 投与開始後は BIS 値 70~80 を目標鎮静深度とし、目標血中濃度を適宜調節した。BIS モニターは、脳波解析により鎮静深度を 0~100 の数値で表示する。BIS 値 100 が覚醒状態であり、数値が小さくなるに従い鎮静深度が深くなることを示す^{30,31)}。BIS 値 70~80 は意識下鎮静における至適鎮静深度とされている³²⁾。

DEX+MDZ 群では、DEX の初期負荷投与 (6 μ g/kg/時で 5 分間) 開始と同時に MDZ (ドルミカム注射液 10mg、アステラス製薬、Tokyo、Japan) 0.02 mg/kg を初回投与した。DEX の初期負荷投与終了後は鎮静深度に応じて 0.2~0.7 μ g/kg/時の範囲で維持投与した。MDZ の初回投与から 30~45 分後、BIS 値 80~90 であり鎮静深度不足のため処置に支障があると判断された場合、および BIS 値 90 以上で 1 分以上経過した場合に MDZ 0.01 mg/kg を追加投与した。処置終了直前では、鎮静深度の維持に問題がなければ追加投与しなかった。これらの MDZ の投与基準は先行研究と同様とした。

両群ともに、目標鎮静深度である BIS 値 70~80 に達したことを確認し、処置を開始した。処置中は、目標鎮静深度を維持するため PROP の目標血中濃度および DEX の投与速度を調節し、基準を満たす場合は MDZ の追加投与を行った。

4-3. 処置中の記録項目

処置中は体動、咳反射、いびきの有無を記録した。体動はスコア化（0：処置を妨げる体動なし、1：指示により治まる体動が1回あった、2：指示により治まる体動が2回以上あった、3：指示により治まらずに抑制を必要とした）し、0と1を「許容可」、2と3を「許容不可」の体動と定義して記録した。咳反射は発生回数を記録した。いびきについてもスコア化（0：いびきなし、1：いびきはあるが、SpO₂は96%以上で維持されていた、2：呼吸数の低下・奇異呼吸が見られたが、指示により改善した、3：指示により改善せず、下顎挙上や鎮静深度調節を必要とした）して記録した。処置中の体動および咳反射は、処置を妨げる可能性のあるイベントであり、盲検化された同一人物が評価することが望ましい。今回は、非盲検の鎮静担当者による評価に加え、盲検の術者による評価を補助的に使用することとした。術者は処置終了後に術者評価用紙（図3）を記入し、処置中の体動および咳反射について記録した。

4-4. 回復過程の観察

処置終了と同時に鎮静薬の投与を終了し、盲検化された研究分担者が回復過程を観察した。鎮静薬投与終了後、患者の回復状態を記録するため、2.5分毎に血圧測定および問診を行った。回復過程の観察として、Aldrete score 9点以上、座位可能、立位可能、ロンベルグテスト可能となることを順に確認し、鎮静薬投与終了から要した時間を記録した。Aldrete score（表2）は麻酔後の患者の全身状態の評価に使用される指標であり、5つの基準（活動性・呼吸・循環・意識・SpO₂）について各2点、計10点で評価され³³⁾、9点以上になれば回復室に移動できる目安とされる³⁴⁾。座位可能の判断時は、仰臥位から座位に移行後に血圧低下や気分不良が発生しないことを確認し、時間を記録した。立位可能の判断時は、立位前の血圧測定後にモニター類を外し、診療室内で立位とさせて、ふらつきなく自立できることを確認した。2.5分毎の観察時、

問診により患者自身が体位変換できないと答えた場合には体位変換は行わず、さらに2.5分間経過観察した。立位可能が確認できれば、ロンベルグテストを実施した。ロンベルグテストは身体の平衡機能検査の一つで、患者を直立姿勢で閉眼させ、30秒間姿勢が維持できることを確認するものである³⁵⁾。ロンベルグテスト可能となることが鎮静後の外来患者の帰宅許可の指標として用いられることがある³⁶⁾。本研究でも、ロンベルグテスト可能となれば、患者は診療室から退室した。

5. 術者による評価

術者は処置終了後に術者評価用紙(図3)を記入した。鎮静法に対する満足度、処置中の体動の有無(体動スコア0~3)、咳反射の有無について術者による評価を調査した。鎮静法に対する満足度はVisual Analogue Scale(VAS)で評価した。長さ10cmの黒い線の左端を「最も不満」、右端を「最も満足」と示し、当てはまると感じる満足度の部分に矢印を記入させた。

6. 患者アンケート(図4)

患者が診療室を退室した後にアンケート用紙を配布し、翌日に記入するよう指示した。処置中の不安、恐怖、痛み、夢、記憶の有無、処置終了後の眠気、ふらつき、気分不良の有無および鎮静法に対する満足度を調査した。記憶に関しては、記憶レベルを5段階(0:全く覚えていない、1:終わり頃だけ覚えている、2:部分的に覚えている、3:ほとんど覚えている、4:全部覚えている)に分けて調査した。また、記憶内容として、処置、注射、話し声について確認した。患者の鎮静法に対する満足度はVASにより評価した。

7. 有害事象および緊急薬剤投与の記録

呼吸・循環動態の変動について、軽微な有害事象と重篤な有害事象の基準を定めた。処置直前は、精神的緊張によりBPやHRが容易に上昇しやすいため、BPとHRの術前値は、研究参加同意取得時に測定した値とした。SpO₂の術前値は処置日の入室時の値とした。

7-1. 軽微な有害事象

血圧低下(収縮期血圧<80 mmHgかつ術前値の30%以上の低下)、血圧上昇(収縮期血圧>180

mmHg かつ術前値の 30%以上の上昇)、徐脈 (HR<45 回/分)、頻脈 (HR>120 回/分)、低酸素血症 (SpO₂<92%) が発生した場合を軽微な有害事象とした。

7-2. 重篤な有害事象

血圧低下 (収縮期血圧<80 mmHg かつ拡張期血圧<50 mmHg かつ術前値の 30%以上の低下の状態が 5 分以上続く)、血圧上昇 (収縮期血圧>180 mmHg かつ拡張期血圧>100 mmHg かつ術前値の 30%以上の上昇の状態が 5 分以上続く)、徐脈 (HR<40 回/分かつ術前値の 30%以上の低下の状態が 1 分以上続く)、頻脈 (HR>140 回/分かつ術前値の 30%以上の上昇の状態が 1 分以上続く)、低酸素血症 (SpO₂<90%かつ術前値の 10%以上の低下の状態が 5 分以上続く) が発生した場合を重篤な有害事象とした。重篤な有害事象が発生した場合および必要時には、緊急薬剤 (昇圧薬・降圧薬・副交感神経遮断薬等) を投与した。緊急薬剤を投与した場合は、使用した薬剤名、投与量、薬剤投与時および投与 5 分後の BP、HR、SpO₂、BIS 値を記録した。

8. 評価項目

主要評価項目は、鎮静薬投与終了からロンベルグテスト可能となるまでの時間とした。副次評価項目は、鎮静薬投与終了から Aldrete score 9 点以上、座位可能となるまでの時間とした。その他の評価項目として、処置中の体動、咳反射、いびきおよび有害事象について評価した。処置中の体動および咳反射は、鎮静担当者の評価を用い、術者の評価で補助的に確認した。さらに、患者アンケートの結果も集計した。また、平均血圧 (MBP)、HR、SpO₂、BIS 値は、鎮静開始前、DEX 初期負荷投与終了時、鎮静状態到達時、処置中 (処置開始 15 分後)、処置終了時、Aldrete score 9 点以上確認時、座位可能時、立位への移行前、退室前の値を評価した。

9. 統計解析

結果は症例数、平均値±標準偏差、または中央値 [四分位範囲] で表記した。回復時間に関する結果は中央値 [四分位範囲 (最小値 - 最大値)] で表記した。統計ソフトは EZR³⁷⁾ および IBM SPSS Statistics バージョン 24 を使用した。統計解析として、連続変数には対応のない *t* 検定または Mann-Whitney の U 検定、反復測定による二元配置分散分析および多重比較 (Bonferroni 補正)、

または Friedman 検定および多重比較 (Bonferroni 補正)、順序変数には Mann-Whitney の U 検定、名義変数には Fisher の正確確率検定を用いた。危険率は $p < 0.05$ で有意差ありとした。

結果

適格性の評価を行った 120 名のうち、62 名の患者から研究参加同意を取得した。同意取得後、患者都合により鎮静下での処置に至らなかった 8 名を除いた 54 名を DEX+PROP 群と DEX+MDZ 群の 2 群にランダムに割り付けた (図 5)。各群 27 名が解析対象となった (表 3)。患者背景や処置内容等に有意差はなかった。処置時間および鎮静時間に有意差はなかった ($p=0.309$ 、 $p=0.257$)。鎮静薬投与開始から目標鎮静深度である BIS 値 70~80 に達するまでの時間 (鎮静状態到達時間) は両群間に有意差を認めなかった ($p=0.106$)。DEX+PROP 群および DEX+MDZ 群で各群の薬剤投与方法に従い、使用した薬剤量を表 4 に示す。また、DEX+MDZ 群において MDZ を最後に追加投与してから処置終了までの時間は 19.4 ± 9.7 分であった。

鎮静状態からの回復に要した時間の結果を表 5 に示す。主要評価項目である、鎮静薬投与終了からロンベルグテスト可能となるまでの時間は、DEX+PROP 群で 14 [12-15 (11-85)]分、DEX+MDZ 群で 22 [17.5-30.5 (10-94)]分であり、DEX+PROP 群で有意に短縮していた ($p=0.000144$)。副次評価項目である、鎮静薬投与終了から Aldrete score 9 点以上となるまでの時間は DEX+PROP 群で 3 [3-4.5 (2-8)]分、DEX+MDZ 群で 5 [3.5-9 (2-17)]分であり、鎮静薬投与終了から座位可能となるまでの時間は DEX+PROP 群で 8 [7-10 (6-78)]分、DEX+MDZ 群で 12 [8.5-20.5 (6-56)]分であった。副次評価項目についても DEX+PROP 群で有意な短縮を認めた ($p=0.000758$ 、 $p=0.00205$)。

処置中の体動、咳反射、いびきの有無の結果を表 6 に示す。処置中の体動スコアに両群間の有意差はなかった ($p=0.840$)。許容可および許容不可の体動の発生頻度も同等であった ($p=1.000$)。体動および咳反射の有無について、術者による評価の結果を表 7 に示す。術者により評価された体動および咳反射の発生について、両群間の有意差を認めなかった。また、鎮静担当者による評価の結果との差も認められなかった。

鎮静開始前、DEX 初期負荷投与終了時、鎮静状態到達時、処置中 (処置開始 15 分後)、処置

終了時、Aldrete score 9 点以上確認時、座位可能時、立位への移行前、退室前の時点での MBP、HR、SpO₂、BIS 値を図 6~9 に示す。

徐脈、頻脈、血圧低下、血圧上昇、低酸素血症の発生について、重篤な有害事象は両群で認められなかった。軽微な有害事象は DEX+PROP 群で 1 例、DEX+MDZ 群で 4 例に認められ、発生件数について統計的有意差はなかった ($p=0.351$)。軽微な有害事象を認めた 5 症例の詳細を表 8 に示す。DEX+MDZ 群で徐脈のため緊急薬剤として、副交感神経遮断薬であるアトロピンを使用した症例が 2 例あった。緊急薬剤投与時および投与から 5 分後の MBP、SBP、DBP、HR、SpO₂、BIS 値を表 9 に示す。

患者アンケートの結果を表 10 に示す。各群 25 名より回収され解析対象となった。DEX+MDZ 群の患者より回収したアンケート内に記入漏れがあったため、処置終了時記憶の有無、退室にかかった時間の感じ方、処置全体に対する感じ方、満足度は 24 例を解析対象とした。処置中の記憶レベルについて、両群間の有意差は認められなかった ($p=0.861$)。記憶の内容に関する自由記述欄では、DEX+PROP 群で医療者との会話の内容等が回答されており、具体的な記憶が残っている傾向を認めた。処置終了時の記憶があった患者は DEX+PROP 群で 20 例、DEX+MDZ 群で 14 例であり有意差を認めなかった ($p=0.128$)。処置中の不安、恐怖、痛みの有無について両群間の有意差はなかった ($p=0.217$ 、 $p=0.702$ 、 $p=0.252$)。処置中に夢を見ていた患者数も両群間の有意差はなかった ($p=0.702$)。処置終了時、または処置後に気が付いた時の気分不良、ふらつき、眠気の有無、退室にかかった時間の感じ方も両群間の有意差はなかった ($p=0.110$ 、 $p=0.154$ 、 $p=0.754$ 、 $p=0.454$)。鎮静下での処置全体に対する感じ方をスコア化して評価した結果に有意差はなかった ($p=0.651$)。鎮静下での処置全体に対する満足度は、患者アンケートおよび術者評価用紙で調査した。患者と術者による評価の双方で両群間の有意差を認めなかった (表 11)。

考察

本研究の結果より、初期負荷のみの DEX と PROP での維持による鎮静法は、初期負荷と維持投与の DEX と単回投与の MDZ による鎮静法と比較して、処置中の患者の体動が増えることなく、鎮静状態からの回復に要する時間が短縮することが明らかとなった。これは、歯科治療時の鎮静法として DEX と PROP による組み合わせの有用性を示している。

DEX の局所麻酔下における非挿管での手術および処置時の使用としては、消化管疾患に対する内視鏡手術時の鎮静法^{5,27,38,39)}や、脊髄麻酔と併用した下肢等の手術時の鎮静法^{40,41,42)}に関する報告が多い。Jalowiecki ら²⁷⁾は麻薬性鎮痛薬や MDZ による鎮静法と DEX による鎮静法を比較し、鎮痛薬を併用することで処置中の鎮静状態の維持は同等に可能であったと報告している。しかし、DEX による鎮静法では術後の悪心嘔吐、めまい、血圧低下により回復時間が延長する症例が有意に多かった。また、Elcicek ら⁴¹⁾は DEX を脊髄麻酔と併用した場合、鎮静効果とともに下半身の感覚および運動神経の麻痺時間が延長されるという有用性がある一方、副作用として徐脈の発生に注意が必要であると報告している。このように、DEX の鎮静効果は既存の鎮静薬と同等であるが、特に術後において徐脈や血圧低下といった循環動態に関する副作用の発生が有意に多く、DEX の使用については制限があるとされている。歯科治療のための鎮静法においても DEX を使用可能であるが、2013 年の DEX の適応拡大後も、MDZ と PROP を併用する方法が多く用いられている。つまり歯科診療における DEX の使用頻度は低い²⁸⁾。DEX 単独では鎮静効果の発現に 15 分程度を要し³⁹⁾、鎮静状態からの回復に要する時間が比較的長い²⁷⁾。これらの時間的要因により、多くが外来患者を対象とする歯科診療においては、DEX の使用頻度が低いと考えられる。しかし、DEX には鎮静状態でも患者の応答が維持されるという特徴²²⁾により、処置時の患者の体動が少ないという大きな利点があるため、DEX を用いた鎮静法での患者の院内滞在時間を短縮することが、臨床的に非常に重要である。そこで、鎮静薬の作用発現時間を早め、鎮静後の回復時間を短縮する必要がある。

DEXの添付文書では、用法及び用量として以下のように記載されている。「通常、成人には、デクスメトミジンを6 µg/kg/時の投与速度で10分間静脈内へ持続注入し（初期負荷投与）、続いて患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、維持量として0.2~0.7 µg/kg/時の範囲で持続注入する（維持投与）。なお、患者の状態に合わせて、投与速度を適宜減速すること。」つまり、初期負荷では1 µg/kgを10分間で投与する。初期負荷投与時には、血中薬剤濃度が急激に上昇するため、徐脈や一過性の血圧上昇など循環動態の変動に注意が必要とされている^{22,43)}。また、DEXの初期負荷量1 µg/kgでは回復時間の延長も報告されており²⁷⁾、先行研究²⁶⁾では、添付文書上の投与量の半量である0.5 µg/kgを10分間で初期負荷投与した（3 µg/kg/時）。先行研究のDEXとMDZによる鎮静群の薬剤投与方法として、DEXを3 µg/kg/時で10分間初期負荷投与した後に0.2~0.7 µg/kg/時で維持投与し、処置終了まで投与を継続した。MDZはDEX投与開始時に0.02 mg/kgを初回投与し、30~45分後および処置中の必要時に0.01 mg/kgを追加投与した。本研究では、先行研究を参考とし、鎮静効果発現時間を短縮するために、DEX 0.5 µg/kgを5分間で投与した（6 µg/kg/時）。MDZの投与方法は先行研究と同様である。DEX+MDZ群の1例で初期負荷投与時に徐脈を認めたが、血圧が維持されていたため緊急薬剤を投与せずに経過観察し、1分以内に正常範囲内となった。したがって、本投与方法でも循環動態への影響は臨床的に問題ないと考えられた。また、初期負荷投与量を添付文書の半量（0.5 µg/kg）としたが、PROPまたはMDZを併用することで速やかに鎮静状態を得ることができた。

DEXを用いた鎮静法での回復時間延長には、DEXの血中消失半減期の関与が考えられる。DEXとPROPはともに持続投与で使用されるが、半減期は各々約2時間^{16,20)}と約40分¹²⁾であり、DEXの半減期が長い。私は、回復時間を短縮するためDEXを初期負荷投与時のみに使用する計画を立案した。処置終了時まで持続投与した場合と比較して、初期負荷のみの場合では処置終了時点の血中濃度が低下し、回復に要する時間を短縮可能であったと考えられた。DEXのみで歯科治療のための鎮静法を行い、処置終了の30分前にDEXの維持投与を終了した場合にも、処置中の適切な鎮静管理が可能であったとする報告もある⁴⁴⁾。この症例報告では処置後の

回復について言及されておらず、処置終了以降の鎮静状態持続時間については不明だが、DEX は用量依存的に鎮静作用および交感神経抑制作用を発現する²¹⁾ため、投与終了後にも作用が持続したと考えられる。

また、MDZ の半減期は 2~3 時間程度と報告されており¹⁰⁾、DEX とほぼ同程度であるが、MDZ は主に単回投与で用いられる薬剤であり、処置終了直前での追加投与を行わない限り、回復時間への影響は軽度であったと考えられる。

処置中の許容できない体動の発生率は、先行研究での PROP と MDZ による鎮静法では 29.5%、DEX と MDZ による鎮静法では 9.1%であり、DEX と MDZ による鎮静法で有意に低かった。一方、本研究の DEX+PROP 群で 11.1%、DEX+MDZ 群で 14.8%であり有意差はなく、先行研究での DEX と MDZ による鎮静法とほぼ同等であった。つまり、DEX を初期負荷のみ使用する DEX+PROP 群でも体動は増えなかった。DEX+PROP 群の処置時間は 49.2 ± 16.8 分であったため、30~60 分程度の歯科診療であれば、本研究での DEX と PROP を用いた静脈内鎮静法を積極的に活用できると考えられる。しかし、長時間の処置では、時間経過とともに DEX の血中濃度も低下するため、DEX の初期負荷のみによる体動抑制効果が維持されるかどうか、さらなる検証が必要と考えられる。

本研究で着目した DEX と PROP による鎮静法は、近年、主に内視鏡検査・手術や小児患者の MRI 検査のための鎮静法として注目されている^{4,32,45,46,47,48,49,50)}。内視鏡検査時の DEX と PROP による鎮静法での回復過程について 2 件の報告がある^{32,45)}。Koruk ら³²⁾は、DEX と PROP による鎮静法と MDZ と PROP による鎮静法での回復時間を比較した。DEX 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を初期負荷投与した後に PROP で維持する鎮静法は、MDZ 0.05 mg/kg 投与後に PROP で維持する鎮静法と比較して、Aldrete score 9 点以上となるまでの回復時間が約 2.8 分短縮したと報告している。DEX の 10 分間の初期負荷投与量は 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であり、本研究より多いが、初期負荷のみを行い維持投与していなかった点は本研究と同様であった。一方、Edokpolo ら⁴⁵⁾は、DEX と PROP による鎮静法と、PROP のみによる鎮静法での術後の回復過程を比較している。DEX 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を初期負荷投

与のみで使用し、PROPで維持する鎮静法は、PROP単独での鎮静法と比較して、術後30分以内に帰宅許可基準を満たす患者が減少したと報告している。初期負荷量 0.3 µg/kg のみであっても、回復時間が延長する要因となっていた。DEX や MDZ より PROP の半減期が短い^{12,16,20,44}ため、回復時間を短縮するためには PROP を用いる鎮静法が有利と考えられる。

このように、回復時間短縮のためには PROP が有用であるが、内視鏡検査・手術時においても歯科診療時と同様に、鎮静中の患者の体動が問題となっており⁵、不穏や体動減少のために DEX の有用性が注目されている。内視鏡手術時における DEX と PROP による鎮静法では、MDZ などのベンゾジアゼピン系鎮静薬と比較して、体動が少ないと報告されている⁴⁸。同様に、DEX と PROP による鎮静法では PROP 単独での鎮静法よりも患者の体動が少なく⁴⁶、術者の満足度が高いと報告されている⁴。これらの報告での DEX と PROP による鎮静法では、DEX 1 µg/kg の初期負荷投与（6 µg/kg/時で 10～15 分）および 0.4～0.7 µg/kg/時で手術終了時まで維持投与されていた。本研究では DEX を初期負荷投与のみとしたが、初期負荷投与および維持投与した場合より体動が増えることはなかった。少量の DEX の初期負荷でも回復時間が延長した報告もあるように⁴⁵、初期負荷のみで完全な鎮静効果を得られなくても、患者の体動を減らす効果は維持されていた可能性がある。

DEX を単独で使用し、鎮静状態を得る場合の有効血中濃度は 0.3～1.25 ng/ml と報告されている^{16,51}。DEX 投与後の血中濃度の推移を測定した文献⁴³によると、0.5 µg/kg を 2 分間で投与後に投与を終了した場合、投与開始 10 分後の血中濃度は 0.35±0.06 ng/ml、60 分後の血中濃度は 0.15±0.05 ng/ml であった。本研究の DEX+PROP 群において鎮静状態に到達し、処置が開始された時間は DEX 投与開始から 9 [8-11]分後であり、初期負荷のみの DEX では処置中の鎮静状態の維持は困難であったと予想される。DEX+PROP 群では、初期負荷投与終了後に PROP を投与することで歯科治療に必要な鎮静深度の維持が可能となったと考えられる。

GABA_A受容体を介して作用する PROP¹³や MDZ⁷と異なり、DEX の鎮静効果は青斑核に分布する α_{2A} アドレナリン受容体を介して発現する³⁸。一方、DEX の循環抑制は延髄孤束核等に分

布する α_{2A} アドレナリン受容体を介した交感神経抑制作用により発現する⁵²⁾。この交感神経抑制作用は鎮静効果の有効血中濃度よりも低濃度で生じるため、DEX による鎮静後は徐脈や血圧低下が遷延しやすいとの報告もある^{43,51,53)}。青斑核と延髄孤束核等の α_{2A} アドレナリン受容体に対する DEX の親和性に差がある可能性がある。本研究の DEX+PROP 群でも血圧低下により回復時間が延長した症例を認めた。鎮静薬投与終了からロンベルグテスト可能となるまでの時間は中央値が 14 分であったが、回復時間が延長した症例では座位へ移行した際に血圧低下と気分不良を認め、座位での経過観察に時間を要したため、最大値は 85 分であった。DEX の使用時には初期負荷のみであっても慎重な回復過程の観察が必要である。

鎮静状態からの回復過程では、呼吸や循環動態の回復と比較して認識・精神・運動および平衡機能の回復が遅れると報告されている^{2,54,55)}。本研究では、帰宅許可の基準として静的平衡機能を評価するロンベルグテストを使用した。ロンベルグテストでの判定では、付添人の運転する車やタクシーでの帰宅は可能だが、路上歩行許可に関しては不十分とする報告もある²⁾。したがって、外来患者では Timed up & go test などによって動的平衡機能を確認することが望ましい⁵⁶⁾。本研究では、診療室内での制約により動的平衡機能を評価できなかった。処置終了後は、付添人との帰宅を必須として静脈内鎮静法を実施した。今後は、鎮静後の動的平衡機能評価も検討する必要がある。

患者アンケートでは、統計的有意差を認めないものの、DEX+PROP 群で処置全体に対する患者の満足度が低い傾向を認めた。要因として、処置中および処置終了時記憶の有無と PROP 注入時の血管痛の影響があると考えている。処置中の記憶の有無が総合的な患者満足度に関わるとする報告もある⁵⁷⁾。本研究において、処置中の記憶レベルの項目では両群間での有意差は認められなかった。しかし、記憶の内容に関する自由記述欄には、DEX+PROP 群でより具体的なエピソードが記載されていた。DEX+MDZ 群では、MDZ の順行性健忘作用⁷⁾により詳細な記憶が残りにくい傾向を認めたと考えられる。また、処置中の痛みに関する項目では、PROP 投与開始時の血管痛を訴えた記載があった。血管痛は PROP 投与時に頻度の高い合併症の一つであ

り⁷⁾、他の鎮静薬を投与した後に PROP を投与する等の対応が必要であるとされる⁵⁸⁾。本研究では、DEX を併用することで、血管痛は軽減していたと考えられる。

本研究の結果から、30～60 分程度の歯科診療においては、DEX と PROP での鎮静法により、患者の体動が少なく、回復時間も早い鎮静法が可能と考えられる。また、処置中および処置後において徐脈や血圧低下等の DEX 使用時に頻度が高いとされる有害事象も少なかった。つまり、より円滑な歯科治療の提供に寄与できる可能性が高い。しかし、歯科治療のための鎮静法において、現在でも使用頻度が高い MDZ と PROP による鎮静法と比較すると、回復時間が長い可能性もある。DEX の効果遷延は個人差が比較的大きいため、診療室とは別に回復室を用意し、処置後の経過観察が長時間に及ぶ症例に対応する設備が整えば、DEX と PROP での鎮静法をより広く用いることが可能になると考える。

本研究にはいくつかの限界がある。まず、完全な二重盲検ではなかった点が挙げられる。体動および咳反射の評価は、本来であれば盲検の同一人物が評価することが望ましい。しかし、現実的に困難であったため、主に非盲検の同一鎮静担当者が記録し、盲検化されている術者による評価でも補助的に確認した。両者による評価の間に差は認められなかったため、評価に伴うバイアスは低いと考えられた。また、DEX の初期負荷による体動抑制効果が処置終了まで維持されるためには、処置時間の制限が必要である可能性があげられる。DEX+PROP 群の処置時間は 49.2 ± 16.8 分であったため、30～60 分程度の歯科診療であれば、本研究での DEX と PROP を用いた静脈内鎮静法により、患者の体動が少なく、回復時間も早い鎮静法が可能と考えられる。しかし、長時間の処置では、時間経過とともに DEX の血中濃度も低下する。インプラント埋入などの口腔外科処置では、60 分を超える診療時間が必要となる場合も多い。長時間の歯科診療では、患者のストレス軽減のために鎮静法が併用されることがあるが、これらの処置のための鎮静法として DEX と PROP を用いることの有用性についてはさらなる検討が必要である。

結語

DEXの初期負荷とPROPでの維持による静脈内鎮静法は、初期負荷と維持にDEXを用いて単回投与のMDZを併用する静脈内鎮静法と比較して、鎮静状態からの回復に要する時間が短縮することが明らかになった。また、処置を妨げる体動の発生頻度に差はなかった。DEXにPROPを併用する鎮静法は、外来患者の歯科治療のための静脈内鎮静法として有用である。

謝 辞

稿を終えるに臨み、本研究を行う機会を与えて頂き、終始懇切なる御指導、御鞭撻を賜りました大阪大学大学院歯学研究科口腔科学専攻高次脳口腔機能学講座（歯科麻酔学教室）の丹羽均教授に謹んで感謝の意を表します。

本研究の進行に際し常に御助言、御指導を頂きました大阪大学大学院歯学研究科口腔科学専攻高次脳口腔機能学講座（歯科麻酔学教室）の花本博講師に深甚なる謝意を表します。

最後に本研究の円滑な進展のため御理解、御協力頂きました歯科麻酔学教室員の皆様に厚く御礼申し上げます。

引用文献

- 1) 宮脇卓也, 藤澤俊明, 前田茂 (福島和昭監修, 一戸達也, 北畑洋, 嶋田昌彦, 丹羽均, 宮脇卓也編) . 第4章精神鎮静法. 歯科麻酔学第8版 2021:159-196.
- 2) 歯科診療における静脈内鎮静法ガイドライン-改訂第2版(2017)-. 日本歯科麻酔学会 2017.
- 3) Sasaki Y, Kato S, Miura M, Fukayama H. Correlation Between Body Movements and Salivary Secretion During Sedation. *Anesth Prog.* 2016;63:185-191.
- 4) Nonaka T, Inamori M, Miyashita T, Inoh Y, Kanoshima K, Higurashi T, Ohkubo H, Iida H, Fujita K, Kusakabe A, Gotoh T, Nakajima A. Can sedation using a combination of propofol and dexmedetomidine enhance the satisfaction of the endoscopist in endoscopic submucosal dissection? *Endosc Int Open.* 2018;6:E3-E10.
- 5) Oshima H, Nakamura M, Watanabe O, Yamamura T, Funasaka K, Ohno E, Kawashima H, Miyahara R, Goto H, Hirooka Y. Dexmedetomidine provides less body motion and respiratory depression during sedation in double-balloon enteroscopy than midazolam. *SAGE Open Med.* 2017;5:1-7.
- 6) Crevoisier C, Ziegler WH, Eckert M, Heizmann P. Relationship between plasma concentration and effect of midazolam after oral and intravenous administration. *Br J Clin Pharmacol.* 1983;16:51S-61S.
- 7) Hari Keerthy P, Balakrishna R, Sringeri KM, Singhvi N, John J, Islam M. Comparative Evaluation of Propofol and Midazolam as Conscious Sedatives in Minor Oral Surgery. *J Maxillofac Oral Surg.* 2015;14:773-783.
- 8) Mishra N, Birmiwala KG, Pani N, Raut S, Sharma G, Rath KC. Sedation in oral and maxillofacial day care surgery: A comparative study between intravenous dexmedetomidine and midazolam. *Natl J Maxillofac Surg.* 2016;7:178-185.
- 9) Kikuchi H, Hikichi T, Watanabe K, Nakamura J, Takagi T, Suzuki R, Sugimoto M, Waragai Y, Konno N, Asama H, Takasumi M, Sato Y, Obara K, Ohira H. Efficacy and safety of sedation during endoscopic

submucosal dissection of gastric cancers using a comparative trial of propofol versus midazolam. *Endosc Int Open*. 2018;6:E51-E57.

10) Link B, Haschke M, Grignaschi N, Bodmer M, Aschmann YZ, Wenk M, Krähenbühl S.

Pharmacokinetics of intravenous and oral midazolam in plasma and saliva in humans: usefulness of saliva as matrix for CYP3A phenotyping. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66:473-484.

11) Morgan DJ, Campbell GA, Crankshaw DP. Pharmacokinetics of propofol when given by intravenous infusion. *Br J Clin Pharmacol*. 1990;30:144-148.

12) Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology*. 1992;76:334-341.

13) Sahinovic MM, Struys MMRF, Absalom AR. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57:1539-1558.

14) Guarracino F, Lapolla F, Cariello C, Danella A, Doroni L, Baldassarri R, Boldrini A, Volpe ML. Target controlled infusion: TCI. *Minerva Anesthesiol*. 2005;71:335-337.

15) 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第3版第4訂. 日本麻酔科学会 2015.

16) Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, Barends CRM, Absalom AR, Colin P. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56:893-913.

17) Zhang Y, Li C, Shi J, Gong Y, Zeng T, Lin M, Zhang X. Comparison of dexmedetomidine with midazolam for dental surgery: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:e22288.

18) Smiley MK, Prior SR. Dexmedetomidine sedation with and without midazolam for third molar surgery. *Anesth Prog*. 2014;61:3-10.

19) Kundra S, Taneja S, Choudhary AK, Katyal S, Garg I, Roy R. Effect of a low-dose dexmedetomidine infusion on intraoperative hemodynamics, anesthetic requirements and recovery profile in patients undergoing lumbar spine surgery. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2019;35:248-253.

- 20) Yoo H, Iirola T, Vilo S, Manner T, Aantaa R, Lahtinen M, Scheinin M, Olkkola KT, Jusko WJ. Mechanism-based population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of intravenous and intranasal dexmedetomidine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71:1197-1207.
- 21) Kawaai H, Satoh J, Watanabe M, Kan K, Ganzberg S, Yamazaki S. A comparison of intravenous sedation with two doses of dexmedetomidine: 0.2 µg/kg/hr Versus 0.4 µg/kg/hr. *Anesth Prog.* 2010;57:96-103.
- 22) Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, Arain SR, Ebert TJ. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg.* 2000;90:699-705.
- 23) Wakita R, Kohase H, Fukayama H. A comparison of dexmedetomidine sedation with and without midazolam for dental implant surgery. *Anesth Prog.* 2012;59:62-68.
- 24) Sago T, Shiiba S, Ando E, Kondo K, Tsunakake M, Akitomi S, Ono A, Kato Y, Chogyoji Y, Watanabe S. Sedation With a Combination of Dexmedetomidine and Midazolam for Pediatric Dental Surgery. *Anesth Prog.* 2018;65:124-126.
- 25) Yamamoto T, Fujii-Abe K, Fukayama H, Kawahara H. The Effect of Adding Midazolam to Propofol Intravenous Sedation to Suppress Gag Reflex During Dental Treatment. *Anesth Prog.* 2018;65:76-81.
- 26) Togawa E, Hanamoto H, Maegawa H, Yokoe C, Niwa H. Dexmedetomidine and Midazolam Sedation Reduces Unexpected Patient Movement During Dental Surgery Compared With Propofol and Midazolam Sedation. *J Oral Maxillofac Surg.* 2019;77:29-41.
- 27) Jalowiecki P, Rudner R, Gonciarz M, Kawecki P, Petelenz M, Dziurdzik P. Sole use of dexmedetomidine has limited utility for conscious sedation during outpatient colonoscopy. *Anesthesiology.* 2005;103:269-273.
- 28) Makary L, Vornik V, Finn R, Lenkovsky F, McClelland AL, Thurmon J, Robertson B. Prolonged recovery associated with dexmedetomidine when used as a sole sedative agent in office-based oral and maxillofacial surgery procedures. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68:386-391.

- 29) Doyle DJ, Goyal A, Bansal P, Garmon EH. American Society of Anesthesiologists Classification. 2021 Oct 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–.
- 30) Ryu DS, Lee DW, Choi SC, Oh IH. Sedation Protocol Using Dexmedetomidine for Third Molar Extraction. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016;74:926.e1-7.
- 31) Sleight JW, Andrzejowski J, Steyn-Ross A, Steyn-Ross M. The bispectral index: a measure of depth of sleep? *Anesth Analg.* 1999;88:659-661.
- 32) Koruk S, Koruk I, Arslan AM, Bilgi M, Gul R, Bozgeyik S. Dexmedetomidine or midazolam in combination with propofol for sedation in endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a randomized double blind prospective study. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2020;15:526-532.
- 33) Aldrete JA. The post-anesthesia recovery score revisited. *J Clin Anesth.* 1995;7:89-91.
- 34) Hsieh ML, Lu YT, Lin CC, Lee CP. Comparison of the target-controlled infusion and the manual infusion of propofol anesthesia during electroconvulsive therapy: an open-label randomized controlled trial. *BMC Psychiatry.* 2021;21:71.
- 35) Schaefer JA. In defence of Romberg's test. *J R Soc Med.* 2015;108:83.
- 36) Suzuki N, Nishibori M, Nishibori M, Kubota Y. Analysis of 526 cases of intravenous flunitrazepam sedation in dentistry. *Anesth Prog.* 1990;37:205-207.
- 37) Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48:452-458.
- 38) Anjum N, Tabish H, Debdas S, Bani HP, Rajat C, Anjana Basu GD. Effects of dexmedetomidine and clonidine as propofol adjuvants on intra-operative hemodynamics and recovery profiles in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: A prospective randomized comparative study. *Avicenna J Med.* 2015;5:67-73.
- 39) Muller S, Borowics SM, Fortis EA, Stefani LC, Soares G, Maguilnik I, Breyer HP, Hidalgo MP, Caumo W. Clinical efficacy of dexmedetomidine alone is less than propofol for conscious sedation during ERCP.

Gastrointest Endosc. 2008;67:651-659.

40) Yoon DK, Ban JS, Lee SG, Lee JH, Kim E, An J. Dexmedetomidine combined with midazolam vs. dexmedetomidine alone for sedation during spinal anesthesia. Korean J Anesthesiol. 2016;69:446-452.

41) Elcicek K, Tekin M, Kati I. The effects of intravenous dexmedetomidine on spinal hyperbaric ropivacaine anesthesia. J Anesth. 2010;24:544-548.

42) Jung SH, Lee SK, Lim KJ, Park EY, Kang MH, Lee JM, Lee JJ, Hwang SM, Hong SJ. The effects of single-dose intravenous dexmedetomidine on hyperbaric bupivacaine spinal anesthesia. J Anesth. 2013;27:380-384.

43) Bloor BC, Ward DS, Belleville JP, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. II. Hemodynamic changes. Anesthesiology. 1992;77:1134-1142.

44) Reshetnikov AP, Kasatkin AA, Urakov AL, Baimurzin DY. Management of exaggerated gag reflex in dental patients using intravenous sedation with dexmedetomidine. Dent Res J (Isfahan). 2017;14:356-358.

45) Edokpolo LU, Mastriano DJ, Serafin J, Weedon JC, Siddiqui MT, Dimaculangan DP. Discharge Readiness after Propofol with or without Dexmedetomidine for Colonoscopy: A Randomized Controlled Trial. Anesthesiology. 2019;131:279-286.

46) Ashikari K, Nonaka T, Higurashi T, Takatsu T, Yoshihara T, Misawa N, Arimoto J, Kanoshima K, Matsuura T, Fuyuki A, Ohkubo H, Chiba H, Nakajima A. Efficacy of sedation with dexmedetomidine plus propofol during esophageal endoscopic submucosal dissection. J Gastroenterol Hepatol. 2021;36:1920-1926.

47) Mason KP, Park RS, Sullivan CA, Lukovits K, Halpin EM, Imbrescia ST, Cavanaugh D, Prescilla R, Fox VL. The synergistic effect of dexmedetomidine on propofol for paediatric deep sedation: A randomised trial. Eur J Anaesthesiol. 2021;38:541-547.

48) Nonaka T, Inamori M, Miyashita T, Harada S, Inoh Y, Kanoshima K, Matsuura M, Higurashi T, Ohkubo H, Iida H, Endo H, Kusakabe A, Maeda S, Gotoh T, Nakajima A. Feasibility of deep sedation

with a combination of propofol and dexmedetomidine hydrochloride for esophageal endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc.* 2016;28:145-151.

49) Nagoshi M, Reddy S, Bell M, Cresencia A, Margolis R, Wetzel R, Ross P. Low-dose dexmedetomidine as an adjuvant to propofol infusion for children in MRI: A double-cohort study. *Paediatr Anaesth.* 2018;28:639-646.

50) Tekeli AE, Oğuz AK, Tunçdemir YE, Almali N. Comparison of dexmedetomidine-propofol and ketamine-propofol administration during sedation-guided upper gastrointestinal system endoscopy. *Medicine (Baltimore).* 2020;99:e23317.

51) Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colincio MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology.* 2000;93:382-394.

52) Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2001;14:13-21.

53) Talke P, Richardson CA, Scheinin M, Fisher DM. Postoperative pharmacokinetics and sympatholytic effects of dexmedetomidine. *Anesth Analg.* 1997;85:1136-1142.

54) Awad IT, Chung F. Factors affecting recovery and discharge following ambulatory surgery. *Can J Anaesth.* 2006;53:858-872.

55) Korttila K, Ghoneim MM, Jacobs L, Lakes RS. Evaluation of instrumented force platform as a test to measure residual effects of anesthetics. *Anesthesiology.* 1981;55:625-630.

56) Fujisawa T, Takuma S, Koseki H, Kimura K, Fukushima K. Study on the usefulness of precise and simple dynamic balance tests for the evaluation of recovery from intravenous sedation with midazolam and propofol. *Eur J Anaesthesiol.* 2007;24:425-430.

57) Berggren L, Eriksson I, Mollenholt P, Wickbom G. Sedation for fiberoptic gastroscopy: a comparative study of midazolam and diazepam. *Br J Anaesth.* 1983;55:289-296.

58) Desousa KA. Pain on propofol injection: Causes and remedies. *Indian J Pharmacol.* 2016;48:617-623.

表 1 ASA Physical Status²⁹⁾

分類	状態
I	正常健康患者
II	軽度の全身性疾患があるが、日常生活は制限されていない患者
III	高度の全身性疾患があり、日常生活が制限されている患者
IV	常に生命を脅かされるほどの重い全身性疾患があり、日常生活が不可能な患者
V	手術を施行しなければ生存が期待できない瀕死の患者
VI	臓器移植のドナーで、脳死と宣告された患者

緊急手術では E という文字を数値の横に併記する。

ASA : American Society of Anesthesiologists、米国麻酔学会

表 2 Aldrete score³³⁾

	2点	1点	0点
活動性	自発的または指示により四肢すべてを動かすことができる	自発的または指示により二肢を動かすことができる	手足のいずれも動かすことができない
呼吸	深呼吸・咳嗽ができる	呼吸困難、浅いまたは抑制された呼吸状態	無呼吸
循環 (血圧)	術前値±20%以内	術前値±21～49%	術前値±50%以上
意識	完全覚醒	呼びかけにより覚醒	無反応
SpO ₂	空気呼吸下で 92%以上	酸素吸入により 90%以上	酸素吸入下で 90%未満

麻酔後の患者の全身状態の評価に使用される指標であり、5つの基準（活動性・呼吸・循環・意識・SpO₂）について各2点、計10点で評価される。

SpO₂：経皮的動脈血酸素飽和度

表 3 患者背景および処置情報

	DEX+PROP 群 (n=27)	DEX+MDZ 群 (n=27)	p 値
年齢	38.0 ± 10.9	42.9 ± 13.4	0.148
性別 (男性/女性)	11/16	14/13	0.586
身長 (cm)	164.2 ± 8.7	163.5 ± 6.8	0.665
体重 (kg)	58 [47.5-74.9]	59 [52.5-63.5]	0.808
Body mass index (kg/m ²)	22.1 ± 3.4	22.4 ± 3.4	0.726
ASA Physical status (I / II)	26/1	22/5	0.192
処置内容 (症例数)			0.123
単純抜歯	2	4	
埋伏歯抜歯	17	9	
嚢胞摘出	3	9	
腫瘍切除	3	1	
う蝕処置	1	1	
その他	1	3	
処置時間 (分)	49.2 ± 16.8	44.7 ± 15.2	0.309
鎮静時間 (分)	58.8 ± 16.8	53.6 ± 16.5	0.257
鎮静状態到達時間 (分)	9 [8-11]	8 [6.5-11]	0.106

値は症例数、平均値±標準偏差、または中央値 [四分位範囲] で表示した。統計解析には

Fisher の正確確率検定、対応のない *t* 検定、または Mann-Whitney の U 検定を用いた。

DEX : デクスメデトミジン、PROP : プロポフォル、MDZ : ミダゾラム

ASA : American Society of Anesthesiologists、米国麻酔学会

鎮静状態到達時間 : 鎮静薬投与開始から目標鎮静深度に到達するまでの時間

表 4 薬剤投与量

	DEX+PROP 群 (n=27)	DEX+MDZ 群 (n=27)
DEX (μg)	29 [23.8-37.5] (初期負荷投与量 : 0.5 μg/kg)	52 [44-64] (初期負荷投与量 : 0.5 μg/kg +維持投与量)
PROP (mg)	162.2±73.8	-
MDZ (mg)	-	2.2 [1.9-2.4]
MDZ 追加回数	-	2 [1-2]
MDZ 最終投与 (分)		19.4±9.7
局所麻酔薬使用量		
リドカイン (ml)	4.2±1.6	3.8±1.5 (n=26)
プロピトカイン (ml)		4.5 (n=1)

値は平均値±標準偏差、または中央値 [四分位範囲] で表示した。

DEX : デクスメデトミジン、PROP : プロポフォル、MDZ : ミダゾラム

MDZ 最終投与 (分) : MDZ を最後に追加投与してから処置終了までの時間

リドカイン : リドカイン塩酸塩・アドレナリン注射液

プロピトカイン : プロピトカイン塩酸塩・フェリプレシン注射液

表 5 回復時間

	DEX+PROP 群 (n=27)	DEX+MDZ 群 (n=27)	p 値
Aldrete score ≥ 9 (分)	3 [3-4.5 (2-8)]	5 [3.5-9 (2-17)]	0.000758
座位可能 (分)	8 [7-10 (6-78)]	12 [8.5-20.5 (6-56)]	0.00205
ロンベルグテスト可能 (分)	14 [12-15 (11-85)]	22 [17.5-30.5 (10-94)]	0.000144

値は中央値 [四分位範囲 (最小値 - 最大値)] で表示した。統計解析には Mann-Whitney の U 検定を用いた。

DEX : デクスメデトミジン、PROP : プロポフォル、MDZ : ミダゾラム

Aldrete score ≥ 9 (分) : 鎮静薬投与終了から Aldrete score 9 点以上となるまでの時間

座位可能 (分) : 鎮静薬投与終了から座位可能となるまでの時間

ロンベルグテスト可能 (分) : 鎮静薬投与終了からロンベルグテスト可能となるまでの時間

表 6 処置中の体動、咳反射およびいびき

	DEX+PROP 群 (n=27)	DEX+MDZ 群 (n=27)	p 値
体動			
0	16	18	
1	8	5	0.840
2	2	3	
3	1	1	
許容可	24	23	
許容不可	3	4	1.000
咳反射			
あり	8	8	1.000
回数	0 [0-1]	0 [0-1]	1.000
いびき			
0	21	17	
1	5	9	0.668
2	1	1	
3	0	0	

値は症例数または中央値 [四分位範囲] で表示した。統計解析には Fisher の正確確率検定または Mann-Whitney の U 検定を用いた。

DEX : デクスメデトミジン、PROP : プロポフォル、MDZ : ミダゾラム

・体動

- 0 : 処置を妨げる体動なし
 - 1 : 指示により治まる体動が 1 回あった
 - 2 : 指示により治まる体動が 2 回以上あった
 - 3 : 指示により治まらずに抑制を必要とした
- (0 と 1 を「許容可」、2 と 3 を「許容不可」とした)

・いびき

- 0 : いびきなし

- 1 : いびきはあるが、経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) は 96%以上で維持されていた
- 2 : 呼吸数の低下・奇異呼吸が見られたが、指示により改善した
- 3 : 指示により改善せず、下顎挙上や麻酔深度調節を必要とした

表 7 処置中の体動、咳反射（術者評価）

	DEX+PROP 群 (n=27)	DEX+MDZ 群 (n=27)	p 値
体動			
0	19	19	
1	5	1	0.135
2	3	7	
3	0	0	
許容可	24	20	0.293
許容不可	3	7	
咳反射			
あり	7	6	1.000

値は症例数で表示した。統計解析には Fisher の正確確率検定を用いた。

DEX：デクスメデトミジン、PROP：プロポフォール、MDZ：ミダゾラム

・体動

0：処置を妨げる体動なし

1：指示により治まる体動が 1 回あった

2：指示により治まる体動が 2 回以上あった

3：指示により治まらずに抑制を必要とした

(0 と 1 を「許容可」、2 と 3 を「許容不可」とした)

表 8 軽微な有害事象

群	種類	発生時期	自覚症状	使用薬剤
① DEX+MDZ 群	徐脈 (最低 HR:40 回/分)	立位前	一時意識消失 ・気分不良	アトロピン 0.5 mg
転帰：仰臥位にて経過観察し、軽快				
② DEX+PROP 群	血圧低下 (最低 SBP:67 mmHg)	仰臥位から 座位に移行時	気分不良・頭が くらくらする	なし
転帰：セミファーラー位にて経過観察し、軽快				
③ DEX+MDZ 群	低酸素血症 (最低 SpO ₂ :80%)	処置中	なし	なし
転帰：頭位の変化により気道閉塞が解除された				
④ DEX+MDZ 群	徐脈 (最低 HR:38 回/分)	DEX 初期負荷 投与終了時	なし	なし
転帰：経過観察で回復				
⑤ DEX+MDZ 群	徐脈 (最低 HR:34 回/分)	仰臥位から 座位に移行時	気分不良	アトロピン 0.5 mg
転帰：仰臥位にて経過観察し、軽快				

軽微な有害事象が発生した症例について、同意取得順に①～⑤で表記した。

DEX：デクスメデトミジン、PROP：プロポフォール、MDZ：ミダゾラム

HR：心拍数、SBP：収縮期血圧、SpO₂：経皮的動脈血酸素飽和度

表 9 緊急薬剤使用時の呼吸・循環動態および鎮静深度

	①		⑤	
有害事象	徐脈 (最低 HR:40 回/分)		徐脈 (最低 HR:34 回/分)	
使用薬剤名	アトロピン		アトロピン	
薬剤投与量	0.5 mg		0.5 mg	
呼吸・循環動態	薬剤投与時	→ 5分後	薬剤投与時	→ 5分後
MBP (mmHg)	82.3	107	85.3	74
SBP (mmHg)	121	147	100	94
DBP (mmHg)	63	87	78	64
HR (回/分)	46	102	43	60
SpO ₂ (%)	99	98	97	97
BIS 値	79	96	92	82

軽微な有害事象が発生し、緊急薬剤を使用した症例（表 8 中の症例①および⑤）について表記した。

MBP：平均血圧、SBP：収縮期血圧、DBP：拡張期血圧、HR：心拍数

SpO₂：経皮的動脈血酸素飽和度、BIS：Bispectral index

表 10 患者アンケート

	DEX+PROP 群 (n=25)	DEX+MDZ 群 (n=25)	p 値
記憶			
記憶レベル			0.861
0	4	5	
1	4	3	
2	12	14	
3	5	3	
4	0	0	
記憶内容			
処置	11	11	1.000
注射	8	8	1.000
話し声	17	13	0.387
その他	2	2	1.000
終了時記憶あり	20	14 (n=24)	0.128
処置中			
不安あり	10	5	0.217
恐怖あり	5	3	0.702
痛みあり	13	8	0.252
夢をみていた	3	5	0.702
覚醒時			
気分不良あり	0	4	0.110
ふらつきあり	11	17	0.154
眠気あり	17	19	0.754
退室にかかった時間の感じ方			0.454
0	18	19 (n=24)	
1	3	4 (n=24)	
2	0	0 (n=24)	
3	4	1 (n=24)	
処置全体に対する感じ方			0.651
0	12	13 (n=24)	
1	9	5 (n=24)	
2	2	2 (n=24)	
3	2	4 (n=24)	
4	0	0 (n=24)	

値は症例数で表示した。統計解析には Fisher の正確確率検定を用いた。

DEX : デクスメデトミジン、PROP : プロポフォル、MDZ : ミダゾラム

アンケート用紙を回収可能であった、DEX+PROP 群 25 例と、DEX+MDZ 群 25 例が解析対象となった。DEX+MDZ 群で回収したアンケート用紙の一部に記入漏れがあったため、処置終了時記憶の有無、退室にかかった時間の感じ方、処置全体に対する感じ方は 24 例を解析対象とした。

・記憶レベル

0 : 全く覚えていない

1 : 終わり頃だけ覚えている

2 : 部分的に覚えている

3 : ほとんど覚えている

4 : 全部覚えている

・退室にかかった時間の感じ方

0 : 短く感じた

1 : 長く感じた

2 : とても長く感じた

3 : その他

・処置全体に対する感じ方

0 : 思ったよりずいぶん楽であった

1 : 思ったよりは少しは楽であった

2 : 思ったとおりであった

3 : 思ったよりしんどかった

4 : 思ったよりずいぶんしんどかった

表 11 鎮静下での処置全体に対する満足度 (Visual Analogue Scale)

	DEX+PROP 群	DEX+MDZ 群	<i>p</i> 値
術者	92 [76-100] (n=27)	95 [74.3-100] (n=27)	0.878
患者	83 [75.5-96.5] (n=25)	92.8 [83.1-100] (n=24)	0.109

値は中央値 [四分位範囲] で表示した。統計解析には Mann-Whitney の U 検定を用いた。

DEX : デクスメデトミジン、PROP : プロポフォル、MDZ : ミダゾラム

患者満足度はアンケート用紙を回収可能であった、DEX+PROP 群 25 例と、DEX+MDZ 群 25 例が解析対象となった。DEX+MDZ 群では回収したアンケート用紙の一部に記入漏れがあったため、24 例を解析対象とした。

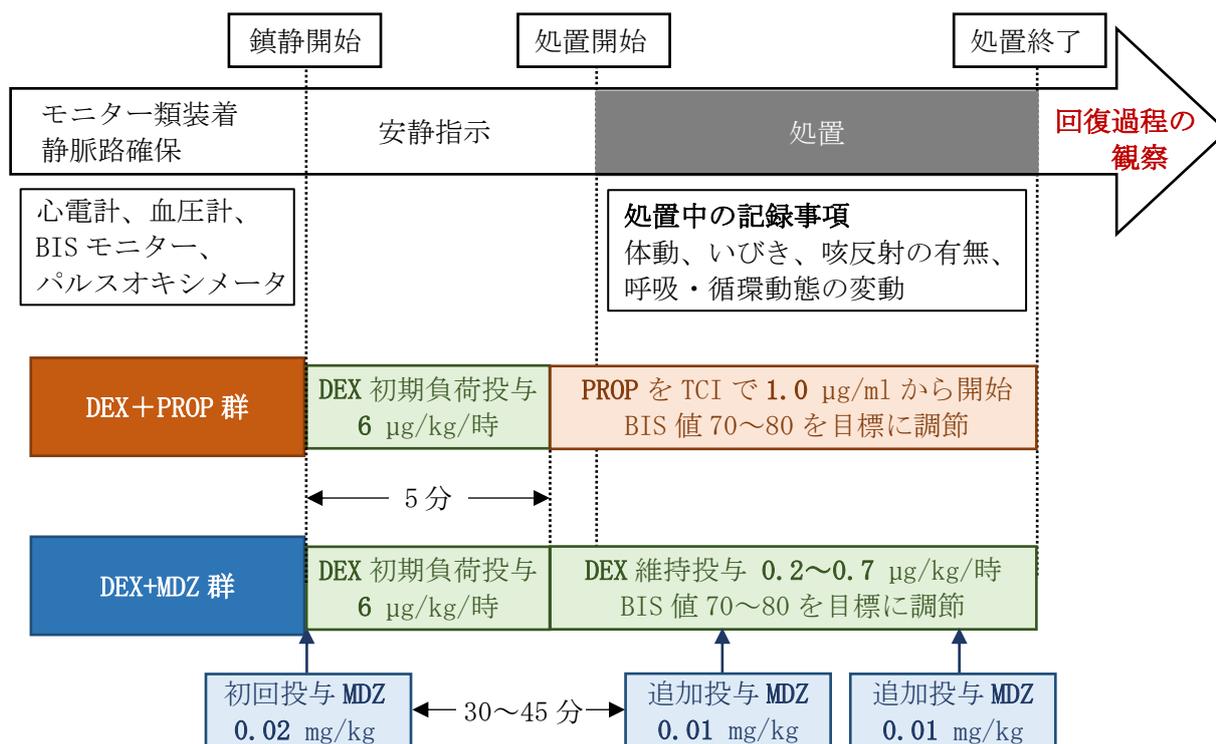


図1 プロトコール

患者が診療室に入室してから処置終了までの流れおよび両群での薬剤投与方法を示す。

DEX：デクスメデトミジン、PROP：プロポフォール、MDZ：ミダゾラム

BIS：Bispectral index

TCI：Target Controlled Infusion、標的濃度調節持続静注

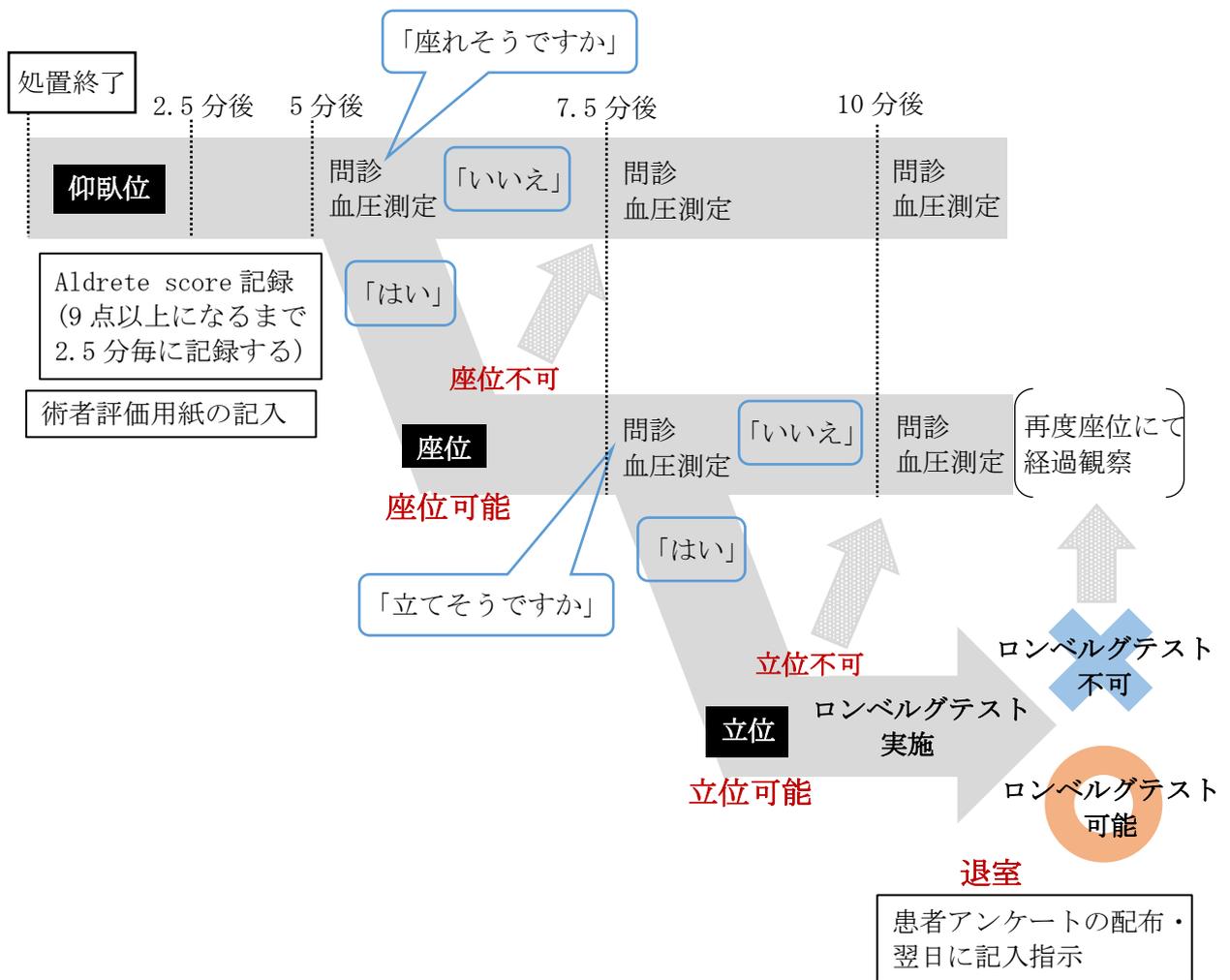
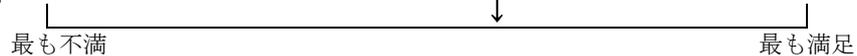


図2 回復過程の観察

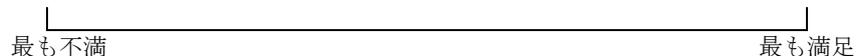
処置終了後、患者が診療室を退室するまでの回復過程の観察の流れを示す。

平素より大変お世話になっております。
歯科麻酔科では現在、プレセデックスを用いた鎮静法について検討するリサーチを行っております。
これに伴い、執刀された先生方に、処置中の鎮静に対する満足度をお伺いしております。
下に、左端を「最も不満」、右端を「最も満足」と示した線があります。当てはまると感じる満足度の部分に、矢印をご記入ください。また、処置を妨げるようなイベントについて、当てはまる選択肢に○をつけてください。

[記入例]



・処置中の鎮静に対する満足度



・処置を妨げるような「体動」について

- 0：処置を妨げる体動なし
- 1：指示により治まる体動が1回あった
- 2：指示により治まる体動が2回以上あった
- 3：指示により治まらずに抑制を必要とした

・「むせ」について

- 0：あった
- 1：なかった

ご協力ありがとうございます。

図3 術者評価用紙

術者が処置終了直後に診療室内で記入した。

「はい」の場合、気分の悪さがなくなったのはいつ頃ですか？

- 治療を受けたベッドの上
- 診療室から退室した後（ 時 分頃）
- その他（ ）

③ 治療が終了して気が付いた時、ふらつきはありましたか？

- はい
- いいえ

「はい」の場合、ふらつきがなくなったのはいつ頃ですか？

- 治療を受けたベッドの上
- 診療室から退室した後（ 時 分頃）
- その他（ ）

④ 治療が終了して気が付いた時、眠気はありましたか？

- はい
- いいえ

「はい」の場合、眠気がなくなったのはいつ頃ですか？

- 治療を受けたベッドの上
- 診療室から退室した後（ 時 分頃）
- その他（ ）

⑤ 治療が終了して診療室を出るまでの時間をどのように感じましたか？

- とても長く感じた
- 長く感じた
- 短く感じた
- その他（ ）

4. 今回の静脈内鎮静法全体を通しての質問です

① 予想した静脈内鎮静法と今回の静脈内鎮静法を比べて、どのように感じましたか？
当てはまる項目にチェック☑してください。

- 思ったよりずいぶん楽であった。
- 思ったよりは少しは楽であった。
- 思ったとおりであった。
- 思ったよりしんどかった。
- 思ったよりずいぶんしんどかった。

② 治療中および治療後の、静脈内鎮静法に対する満足度はどれくらいでしたか？
下に、左端を「最も不満」、右端を「最も満足」と示した線があります。当てはまると感じる満足度の部分
に、矢印をご記入ください。

[記入例]

質問は以上です。ご協力ありがとうございました。

図 4 患者アンケート

患者が診療室を退室した後に配布し、翌日に記入して返送するよう指示した。

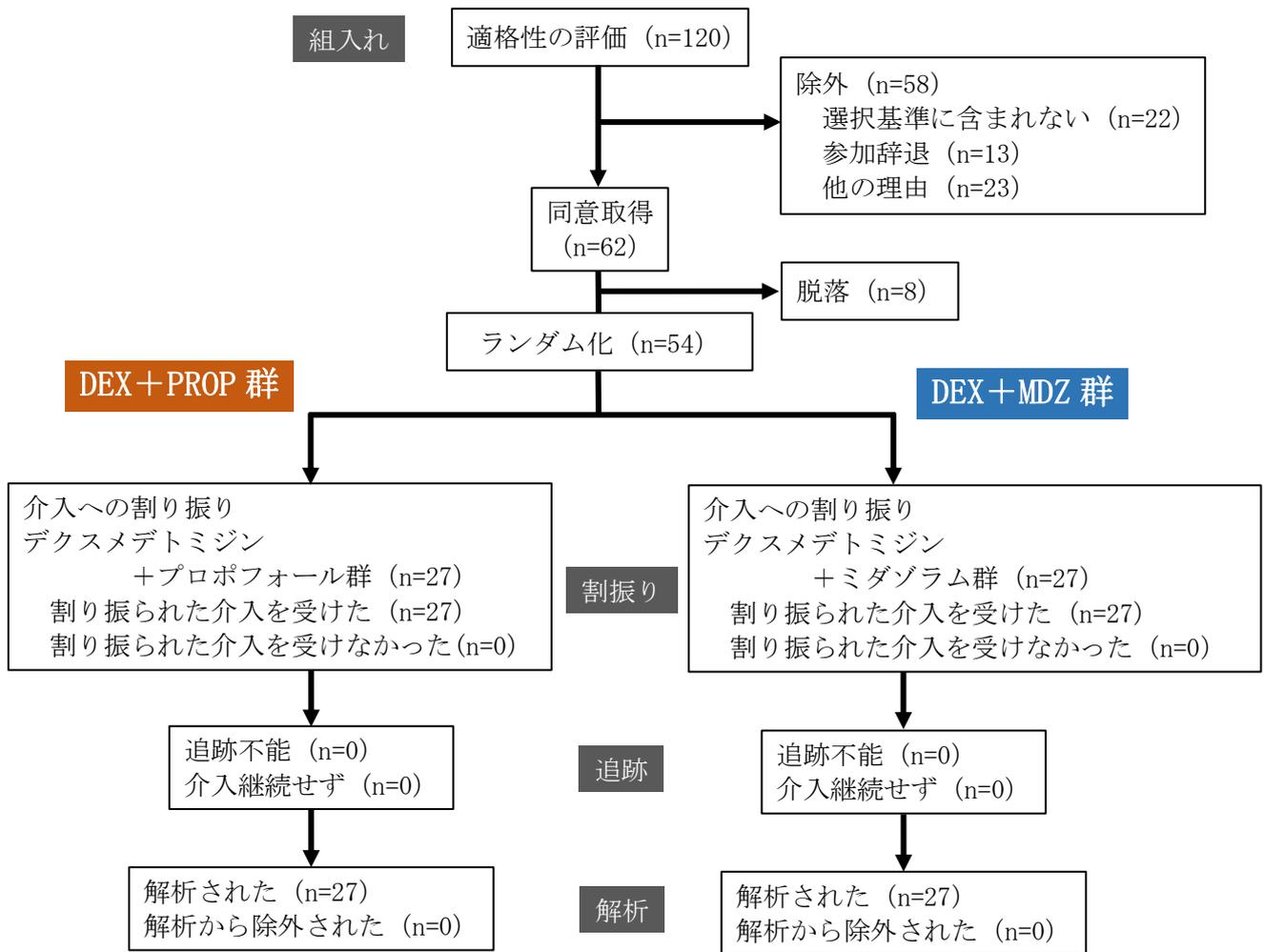


図 5 CONSORT Flow Diagram

DEX+PROP 群：デクスメデトミジンとプロポフォールによる鎮静群

DEX+MDZ 群：デクスメデトミジンとミダゾラムによる鎮静群

120名のうち54名をDEX+PROP群とDEX+MDZ群の2群にランダムに割り付けた。各群27名が解析対象となった。患者アンケートについては、アンケート用紙を回収可能であった、各群25例が解析対象となった。DEX+MDZ群で回収したアンケート用紙の一部に記入漏れがあったため、処置終了時記憶の有無、退室にかかった時間の感じ方、処置全体に対する感じ方、満足度は24例を解析対象とした。

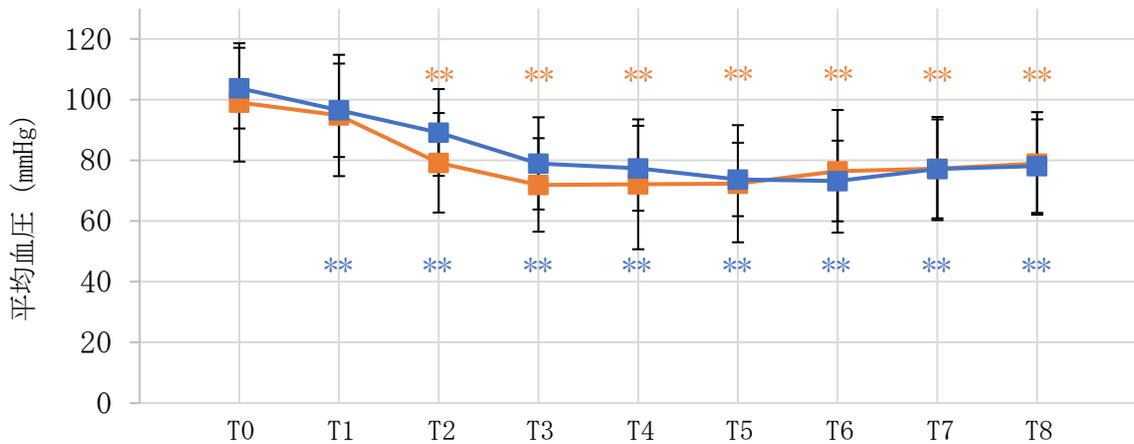


図6 平均血圧

値は平均値±標準偏差で表示した。統計解析には反復測定による二元配置分散分析および多重比較（Bonferroni 補正）を用いた。鎮静開始前と比較し有意差があることを DEX+PROP 群：*、DEX+MDZ 群：* で表記した。 ** : $p < 0.01$

■ DEX+PROP 群 ■ DEX+MDZ 群

DEX : デクスメデトミジン、PROP : プロポフォル、MDZ : ミダゾラム

T0 : 鎮静開始前

T1 : DEX 初期負荷投与終了時

T2 : 鎮静状態到達時

T3 : 処置中（処置開始 15 分後）

T4 : 処置終了時

T5 : Aldrete score 9 点以上確認時

T6 : 座位可能時

T7 : 立位への移行前

T8 : 退室前

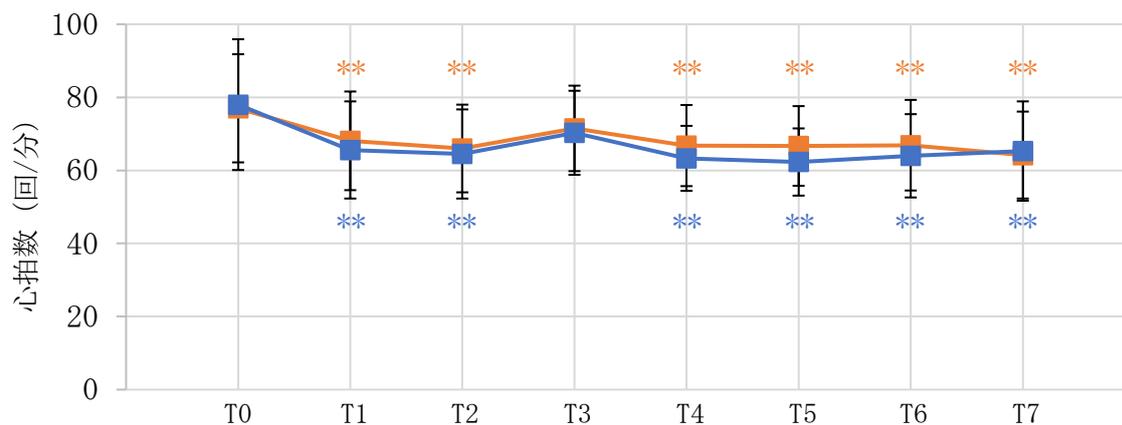


図7 心拍数

値は平均値±標準偏差で表示した。統計解析には反復測定による二元配置分散分析および多重比較 (Bonferroni 補正) を用いた。鎮静開始前と比較し有意差があることを DEX+PROP 群 : *、DEX+MDZ 群 : * で表記した。 ** : $p < 0.01$

■ DEX+PROP 群 ■ DEX+MDZ 群

DEX : デクスメデトミジン、PROP : プロポフォル、MDZ : ミダゾラム

T0 : 鎮静開始前

T1 : DEX 初期負荷投与終了時

T2 : 鎮静状態到達時

T3 : 処置中 (処置開始 15 分後)

T4 : 処置終了時

T5 : Aldrete score 9 点以上確認時

T6 : 座位可能時

T7 : 立位への移行前

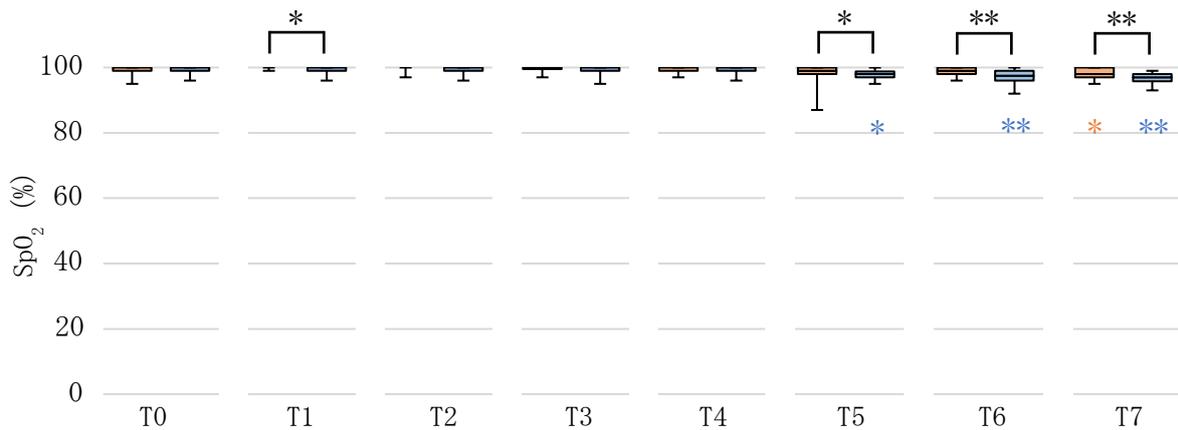


図8 経皮的動脈血酸素飽和度

値は中央値〔四分位範囲〕で表示した。統計解析には Friedman 検定および多重比較（Bonferroni 補正）を用いた。各時間における群間差の統計解析には Mann-Whitney の U 検定を用いた。鎮静開始前と比較し有意差があることを DEX+PROP 群：*、DEX+MDZ 群：*、各時間での群間差を*で表記した。*： $p < 0.05$ **： $p < 0.01$

■ DEX+PROP 群 ■ DEX+MDZ 群

DEX：デクスメデトミジン、PROP：プロポフォール、MDZ：ミダゾラム

SpO₂：経皮的動脈血酸素飽和度

T0：鎮静開始前

T1：DEX 初期負荷投与終了時

T2：鎮静状態到達時

T3：処置中（処置開始 15 分後）

T4：処置終了時

T5：Aldrete score 9 点以上確認時

T6：座位可能時

T7：立位への移行前

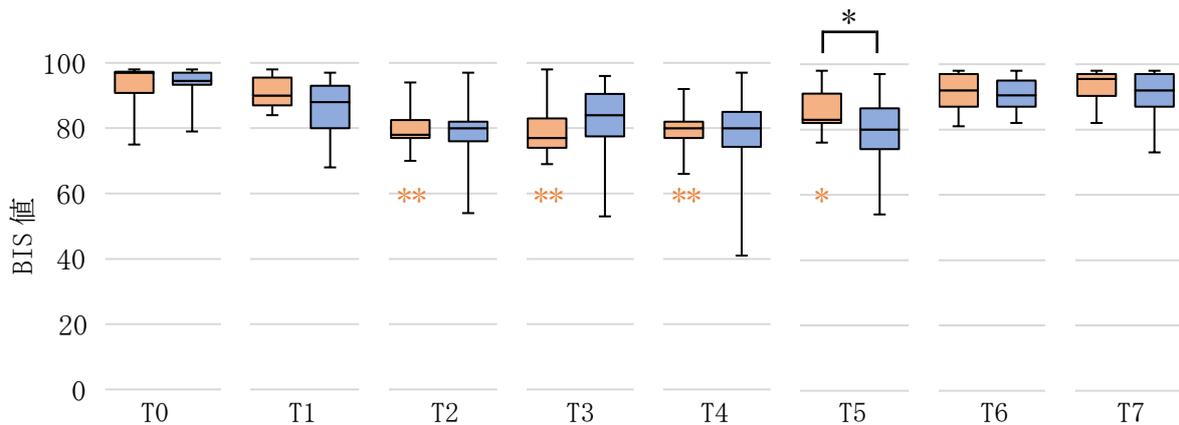


図9 Bispectral index 値

値は中央値 [四分位範囲] で表示した。統計解析には Friedman 検定および多重比較 (Bonferroni 補正) を用いた。各時間における群間差の統計解析には Mann-Whitney の U 検定を用いた。鎮静開始前と比較し有意差があることを DEX+PROP 群 : *、DEX+MDZ 群 : *、各時間での群間差を * で表記した。* : $p < 0.05$ ** : $p < 0.01$

■ DEX+PROP 群 ■ DEX+MDZ 群

DEX : デクスメデトミジン、PROP : プロポフォール、MDZ : ミダゾラム

BIS : Bispectral index

T0 : 鎮静開始前

T1 : DEX 初期負荷投与終了時

T2 : 鎮静状態到達時

T3 : 処置中 (処置開始 15 分後)

T4 : 処置終了時

T5 : Aldrete score 9 点以上確認時

T6 : 座位可能時

T7 : 立位への移行前