

〔原 著〕

ベンゾジアゼピン系薬剤による静脈内鎮静法の比較

河野 峰, 工藤 勝, 館山千都世, 大桶 華子,
安孫子 勲, 河合 拓郎, 國分 正廣, 新家 昇

北海道医療大学歯学部歯科麻酔学講座

(主任: 新家 昇教授)

Comparison of Benzodiazepine Derivatives in Intravenous Sedation

Takashi KAWANO, Masaru KUDO, Chitose TATEYAMA, Hanako OHKE, Isao ABIKO,
Takuro KAWAI, Masahiro KOKUBU and Noboru SHINYA

Department of Dental Anesthesiology, School of Dentistry,
Health Sciences University of Hokkaido

(Chief: Prof. Noboru SHINYA)

Abstract

The usefulness and characteristics of diazepam, flunitrazepam, and midazolam, a benzodiazepine derivative, in intravenous sedation during oral surgical procedures under local anesthesia were studied for 31 patients (10 diazepam, 13 flunitrazepam, and 8 midazolam sessions).

In intravenous sedation, cardiovascular function (rate pressure product: RPP; heart rate \times peak systolic pressure), antianxiety (Face Anxiety Scale: FAS), respiratory depression (SpO_2), and amnesic reactions were measured.

The cardiovascular function was best stabilized with flunitrazepam. There were no cases of RPP above 15,000, and 15.4% were above 12,000. In 50% of the patients FAS after sedation with midazolam was low, and midazolam showed the best antianxiety reaction. Respiratory depression was small with flunitrazepam. Most of the patients could not remember things shown to them after midazolam injection.

We concluded that diazepam had the least effect of the three benzodiazepine derivatives. Flunitrazepam resulted in little respiratory depression, and the most stable cardiovascular

東日本歯学会 平成9年2月22日

受付: 平成9年3月31日

function. Midazolam was most effective for antianxiety and amnesic reactions.

Key words: Benzodiazepine derivative, Intravenous Sedation, Rate Pressure Product (RPP), Face Anxiety Scale (FAS), SpO₂

緒 言

精神鎮静法は歯科治療時の不安や恐怖心などによる精神的緊張を和らげるために有用である。現在、歯科麻酔科が静脈内鎮静法で使用しているベンゾジアゼピン系薬剤には、最も一般的に使用されてきたジアゼパム・フルニトラゼパム、および最近使用率の高いミダゾラムがある。

そこで我々は静脈内鎮静法でこれら各薬剤の使用状況と、それぞれの特性について比較検討を行ったので報告する。

対象および方法

1. 対象

対象は1996年5月から1997年2月5日までに、各ベンゾジアゼピン系薬剤単剤による静脈内鎮静法下に口腔外科処置を受けたジアゼパム10症例、フルニトラゼパム13症例、ミダゾラム8症例の計31症例とした。対象者の平均年齢はジアゼパム、26.5 (18~49) 歳、フルニトラゼパム、25.4 (19~62) 歳、ミダゾラム、31.5 (15~63) 歳、患者の術前状態を評価する目安

としてのASA分類は、クラス I もしくはクラス II の患者であった。平均手術時間はそれぞれ、44.1 (20~60) 分、38.2 (13~90) 分、55.8 (17~150) 分であった。また手術内容は、智歯および埋伏歯抜歯症例が最も多く、次は嚢胞摘出が多かった (Table.1)。

なお、全ての症例は前投薬無しで、60%リドカインテープ (ペンレス®) を貼付した部位より静脈確保し、鎮静法開始時には鼻カニューレによる酸素投与は行わず、局所麻酔施行前に表面麻酔は行わなかった。

2. 薬剤投与方法

各ベンゾジアゼピン系薬剤の使用濃度、初回投与量、注入速度は、ジアゼパム5.0mg/ml, 0.235mg/kg, 5.0mg/min, フルニトラゼパム0.2mg/ml, 0.015mg/kg, 0.1mg/min, ミダゾラム1.0mg/ml, 0.080mg/kg, 0.015mg/kg/minであり、それぞれの鎮静作用の力価はほぼ同程度で投与した¹⁻³⁾。追加投与は患者の状態不安の変化や鎮静状態などにより適時行った。

3. 環循動態に対する影響

術中の循環動態に対する影響は、心臓の仕事量の指標であるRPP (心拍数×収縮期血圧) を

Table. 1 Patient characteristic

	diazepam	flunitrazepam	midazolam
Sex, Male/Female	8/2	9/4	5/3
Age (years)	26.5 (18-49)	25.4 (19-62)	31.5 (15-63)
ASA class			
• I	9	12	7
• II	1	1	1
Operation			
• tooth extraction	7	11	3
• cyst extirpation	1	1	2
• others	2	1	3
Ope. time (mins)	44.1 (20-60)	38.2 (13-90)	55.8 (17-150)

用いて検討した⁴⁾。なお、RPPは12,000以下を安全な歯科治療を行う目安とした。RPPが12,000から15,000までを要注意域とし、15,000を超えると心臓の仕事量が多すぎると考えられ、15,000以上を危険域とした。

4. 抗不安効果に対する影響

各薬剤ごとの入室前から処置終了までの状態不安を、我々が考案した顔不安スケール(FAS)を指標に検討した⁵⁾。FASは笑顔の0点から不安顔の5点までを6段階の似顔絵で表示したものである。このFASを用い、抗不安効果として入室前と至適鎮静時の状態不安を比較した。

5. 呼吸抑制に対する影響

各薬剤による呼吸抑制の程度を、経皮的酸素飽和度(SpO₂)を指標に比較した。SpO₂はパルスオキシメーターによる動脈血中のヘモグロビン酸素飽和度(SaO₂)を示し、SpO₂が90%以下であれば動脈血中酸素含量は低下し、組織が低酸素状態になると判断した。

6. 健忘効果に対する影響

各薬剤の術中健忘効果に関して、術後(帰宅)2時間で患者に問診を行った。判定は我々独自のスコア、0(全てを覚えている)、1(治療中の事を断片的に記憶し、時間の短縮感が認められる)、2(精神鎮静法開始直後と治療終了時を記憶している)、3(何も記憶していない)を用い評価した。

結 果

1. 循環動態に対する影響

各薬剤の循環動態に対する影響は、各症例ごとの至適鎮静後から処置終了時までのRPPの変化で検討した。ジアゼパムではRPPが要注意域に入った症例は10例中3例(30%)認め、さらに危険値(15,000)を超えたものは10例中2例(20%)あった。フルニトラゼパムで危険値を超えた症例はなく、要注意域に入った症例が13例中2例(15.4%)で、多くは安全域で処置

Table. 2 Effects of cardiovascular function at the rate pressure product over 12,000 or 15,000 after sedation

RPP ^a	12,000 ^b	15,000 ^c
diazepam	30% (3/10)	20% (2/10)
flunitrazepam	15.4% (2/13)	0% (0/13)
midazolam	62.5% (5/ 8)	25% (2/ 8)

a. Rate pressure product; heart rate×peak systolic pressure

b. Safety point

c. Danger point

を行えた。ミダゾラムでは要注意域に入った症例を8例中5例(62.5%)に認め、さらに危険値を超えたものが8例中2例(25%)あり、これらの原因の多くは患者の訴えにより痛み刺激であった。よってフルニトラゼパムは、至適鎮静後から処置終了までで最も循環動態の安定に効果を示した。一方、ミダゾラムはその変動が大きかった(Table.2)。

2. 抗不安効果に対する影響

入室前と至適鎮静時の状態不安をFASで判定し比較した。入室前に比べ至適鎮静時に、状態不安が低下した症例を抗不安効果ありと判断した。その結果、ジアゼパムは10例中1例(10%)、フルニトラゼパムは13例中1例(7.7%)、ミダゾラムは8例中4例(50%)の症例において状態不安の低下を認め、ミダゾラムが最も高い抗不安効果を示した(Table.3)。

3. 呼吸に対する影響

各薬剤を投与し至適鎮静を得た後、処置中にSpO₂が91~95%まで低下した症例は、ジアゼパムで10例中1例(10%)、フルニトラゼパムで13例中1例(7.7%)、ミダゾラムで8例中1例(12.5%)であった。また、SpO₂が90%以下となり酸

Table. 3 Decreased effects of the antianxiety action with face anxiety scale (FAS) score before entrance to after sedation

diazepam	10% (1/10)
flunitrazepam	7.7% (1/13)
midazolam	50% (4/ 8)

Table. 4 Effects of the respiratory depression, SpO₂ down to below 90 or above 91 below 95 after sedation

SpO ₂	~90	91~95
diazepam	10% (1/10)	10% (1/10)
flunitrazepam	0% (0/13)	7.7% (1/13)
midazolam	25% (2/ 8)	12.5% (1/8)

Table. 5 Effects of the amnesic action

	Score (0,1,2,3)	Rate of score 0
diazepam	1.3 (2,3,5,0)	20% (2/10)
flunitrazepam	1.4 (1,5,6,0)	8.3% (1/12)
midazolam	1.9 (0,2,5,1)	0% (0/ 8)

素投与を要した症例はそれぞれ10例中1例(10%), 13例中0例(0%), 8例中2例(25%)認められた。すなわち、フルニトラゼパムでも呼吸抑制が少なかった (Table.4)。

4. 健忘効果に対する影響

各薬剤での健忘効果判定スコアの平均は、ジアゼパムが1.3点、フルニトラゼパムが1.4点、ミダゾラムが1.9点であった。さらにミダゾラムは、健忘効果を全く認めないスコア0点の症例の割合が8例中0例(0%)で最も強い健忘効果を示した (Table.5)。

考 察

歯科臨床では歯科恐怖症など歯科治療前から状態不安の強い患者をはじめ、有病者、障害者、そして高齢歯科患者にも精神鎮静法が適用されている⁶⁻⁸⁾。特に静脈内鎮静法は、患者の精神的緊張による基礎疾患の増悪や偶発症を防止し、安全かつ快適な歯科診療のために、今後ますますその必要性が高まると予想される。ジアゼパムは1966年に歯科において適応され⁹⁾、それ以来頻用されてきた。これは、ジアゼパムの有する抗不安作用、健忘作用、また呼吸および循環に対する影響が少ないためである^{10,11)}。しかし、ジアゼパムには注入時の血管痛や血栓性静脈炎などの血管合併症が認められることがあ

り^{12,13)}、眠気などの症状が比較的長く続くという問題がある¹⁴⁾。フルニトラゼパムは水溶性で血管障害が少なく、鎮静作用も強力であるが¹⁾、催眠性が強く回復が遅いと報告されている¹⁵⁾。またミダゾラムは水溶性であり半減期が短いことから、血管合併症の発生が少ないこと、および早い回復が期待できる^{2,16)}。

我々が当院歯科での初診患者における高齢者の割合を調査したところ、全体の6.1%を占め、このうち66.4%が合併疾患を有していた¹⁷⁾。こうした合併症を有する患者や高齢歯科外来患者に対して合併疾患の増悪や全身偶発症を防止するために、痛みや不安を与えない歯科治療を行うべきであり¹⁸⁾、モニター監視下の静脈内鎮静法が有用である¹⁹⁾。

今回ベンゾジアゼピン系薬剤のジアゼパム、フルニトラゼパムおよびミダゾラムを用いた静脈内鎮静法の結果から、各薬剤の特徴と有効性を検討したところ、ジアゼパムの特徴は特に認められず、今後は適応する症例が少なくなると考えられた。

これに対しフルニトラゼパムは、RPPが要注意値を超えた症例が15.4%で、危険値を超えた症例は認めず、最も循環動態は安定していた。また、SpO₂が90%以下となった症例は認めなかったため、呼吸抑制は少ないと考えられた。今回は高齢者の症例がなく年齢差による検討はできなかったが、Kantoら²⁰⁾は60歳以上でフルニトラゼパムの鎮静効果は明らかに増強されると報告し、Korttilaら²¹⁾は患者の年齢が60歳以上では投与量を0.01mg/kgにすべきだとしている。したがってフルニトラゼパムを用いる場合、至適鎮静度を的確に判断し、投与量を適時調節することで、合併症を有する患者や高齢者にも適応する可能性があると考えられた。

一方、ミダゾラムは50%の症例で至適鎮静時にFASスコアが低下し、最も抗不安効果が強く認められた。加えて、健忘効果判定スコアの

平均が1.9と最も良好な健忘効果を示したことから、歯科恐怖症など不安の強い患者に対し積極的に適用できると考えられた。

また静脈内鎮静法の精度を高めるために、静脈路確保時、局所麻酔注射時や縫合時などの除痛に十分配慮することが重要である。そこで、静脈穿刺と局所麻酔施行部位に表面麻酔を用い、局所麻酔は至適鎮静時を逃さず速やかに行い、局所麻酔薬の注入速度や、処置終了時まで確実に無痛を得ているかということに注意すべきである^{22),23)}と認識している。さらに鎮静状態では嚥下反射が減弱しているので、注水操作での誤飲防止のために、確実な吸引操作を行うことが必要である。

またジアゼパムによる疼痛閾値の上昇に加え²⁴⁾、フルニトラゼパムでも疼痛閾値は注入直後に上昇し、その傾向が60分後まで続くことや、健忘効果も良好であることが報告されている^{25),26)}。したがって、前投薬に鎮痛薬や抗不安薬を投与することで、より安全・快適な歯科処置を可能にすることが考えられた。今後は当日来院・帰宅のために、醒めのよい静脈内鎮静法の実施が必要であり、そのため血漿濃度の低下が速く²⁷⁾、回復が速やかである¹⁶⁾といわれるミダゾラムを用いることが有用であると思われる。

今後、さらに症例を重ね、検討する必要があると考えられた。

結 語

3種類のベンゾジアゼピン系薬剤について、その特性を比較検討した。

ジアゼパムは大きな特徴を認めなかったが、フルニトラゼパムは呼吸抑制が少なく、最も循環動態が安定していた。そして、ミダゾラムは至適鎮静時の抗不安効果が最も強く、健忘効果も高い特徴が示された。

文 献

1. 鈴木長明, 別部智司, 奥村ひさ, 神野成治, 大井久美子, 植松 宏, 久保田康耶, 林 長春: Flunitrazepamによる静脈内鎮静法の研究—第1報 鎮静効果に及ぼす影響—, 日歯麻誌, 10(3): 269-277, 1982.
2. 近藤隆彦, 鈴木長明, 別部智司, 奥村ひさ, 植松宏, 久保田康耶, 大井久美子, 國分正廣: Midazolamによる静脈内鎮静法の研究—第1報 鎮静効果に及ぼす影響—, 日歯麻誌, 11(3): 296-308, 1983.
3. 花岡一雄, 田上 恵, 稲田 豊, 山村秀夫: Midazolamの臨床薬理的検討—第1相試験—, 臨床薬理, 14(4): 579-591, 1983.
4. Barash, P. C. and Kopriva, C. J.: The rate-pressure product in clinical anesthesia, Anesth. Analg., 59: 229-231, 1980.
5. Masaru, K., Motoyasu, K., Masahiro, K., Noboru, S.: Evaluation of the relationship between a Face Anxiety Scale and the State-trait anxiety inventory, Higashi Nippon Dent. J., 14(1): 57-62, 1995.
6. 緒方克也: 心身障害者(児)の歯科治療におけるDiazepam静脈内鎮静法の応用, 障害者歯科, 2(2): 11-20, 1981.
7. 永井 亨, 三宅久実男, 小林 裕, 岸本幸郎, 吉田和希, 大沢昭義, 野口政宏, 酒井信明: フルニトラゼパムおよびジアゼパム静脈内鎮静法の臨床的評価—障害者歯科患者を対象として—, 日歯麻誌, 14(2): 237-246, 1986.
8. 吉野あつ子, 鈴木長明, 植松 宏, 瀧本庄一郎, 久保田康耶: Midazolamによる静脈内鎮静法の研究—第4報 脳性麻痺患者に対する応用—, 日歯麻誌, 13(4): 607-615, 1985.
9. Davidau, A.: La premedication pour les malades difficiles ou sur les seances de soins tres longues, Rev. Stomat., 67: 589, 1966.
10. 中久喜喬, 金子 讓: 静脈鎮静法—歯科におけるジアゼパムの適応—, 日歯麻誌, 1(2): 153-161, 1973.
11. Kleinknecht, R. A. and Donaldson, D.: A review of the effects of diazepam on cognitive and psychomotor performance, J. Nerv. and Ment. Dis., 161: 399-411, 1975.
12. 秦野 滋, 西和田誠, 更科三郎: ジアゼパム静注時の白濁と血管痛についての臨床的検討, 臨床麻酔,

- 2(4): 439-444, 1978.
13. 藤原 晨: 歯科診療所における静脈内鎮静法の臨床的研究—第3報ジアゼパム静注による血管痛とその対策—, 日歯麻誌, 10(3): 313-319, 1982.
 14. Aun, C., Flynn, P. J. and Richards, J.: A comparison of midazolam and diazepam for intravenous sedation in dentistry, *Anaesthesia*, 39: 589-593, 1984.
 15. 近藤隆彦, 鈴木長明, 別部智司, 三浦雅明, 植松宏, 久保田康耶: Flunitrazepamによる静脈内鎮静法の研究—第2報 回復過程について—, 日歯麻誌, 11(2): 168-173, 1983.
 16. 近藤隆彦, 鈴木長明, 別部智司, 飯島毅彦, 大渡凡人, 植松 宏, 久保田康耶: Midazolamによる静脈内鎮静法の研究—第3報 回復過程について—, 日歯麻誌, 13(1): 34-39, 1985.
 17. 河合拓郎, 工藤 勝, 渡辺一史, 國分正廣, 新家昇: 補綴処置中に意識混濁を認めた高齢歯科外来患者の1症例, 東日本歯誌, 15(1): 17-22, 1996.
 18. 河合拓郎, 渡辺一史, 工藤 勝, 國分正廣, 新家昇: 本学歯学部附属病院における高齢歯科患者の合併疾患調査, 東日本歯誌, 15(1): 45, 1996.
 19. 工藤 勝, 大森一幸, 納谷康男, 國分正廣, 新家昇: 北海道医療大学歯学部附属病院における高齢歯科患者の全身管理—精神鎮静法の応用—, 東日本歯誌, 13(1): 63-70, 1994.
 20. Kanto: Effect of age on the pharmacokinetics and sedative effect of flunitrazepam, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 19(9): 400-404 1981.
 21. Korttila, K., Saarnivaara, L., Tarkkanen, J., Himberg, J. -J. and Hytönen, M. Effect of age on amnesia and sedation induced by Flunitrazepam during local anaesthesia for bronchoscopy, *Br J Anaesth.*, 50: 1211-1218, 1978.
 22. 高北義彦, 上田 裕, 新家 昇: 歯科麻酔学入門, 第2版, 110-142, 学建書院, 東京, 1996.
 23. 富田喜内: 口腔外科小手術のための局所麻酔法, 国際歯科ジャーナル, 5(1): 29-41, 1977.
 24. 尤 泰峨: 精神鎮静法として用いたDiazepam静注の疼痛閾値の変動について, 日歯麻誌, 5(3): 310-325, 1977.
 25. 吉野あつ子, 鈴木長明, 植松 宏, 別部智司, 嶋田昌彦, 久保田康耶, 大井久美子: Flunitrazepamによる静脈内鎮静法の研究—第4報 疼痛閾値に及ぼす影響—, 日歯麻誌, 11(4): 450-454, 1983.
 26. 西堀雅一, 鈴木長明, 西堀雅夫, 久保田康耶: フルニトラゼパムによる静脈内鎮静法の研究—第7報 記憶に対する影響—, 日歯麻誌, 16(3): 561-565, 1988.
 27. Dundee, J. W., Samuel, I. O., Toner, W. and Howard, P. J.. Midazolam. a watersoluble benzodiazepine studies in volunteers, *Anaesthesia*, 35. 454-458, 1980.