

〔原 著〕

歯科における精神鎮静法の研究

—第2報 フルニトラゼパム静脈内鎮静法の追加投与方法—

加藤 元康, 工藤 勝, 大桶 華子,
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)

Research on sedation for dentistry
—Part 2. A study of intravenous sedation
by additional injection with flunitrazepam—

Motoyasu KATO, Masaru KUDO, Hanako OHKE,
Takuro KAWAI, Masahiro KOKUBU and Noboru SHINYA

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

(Chief: Prof. Noboru SHINYA)

Abstract

When the maintenance of quiet was insufficient in the intravenous sedation with the flunitrazepam, an additional injection was necessary. Then, we made the reason for an additional injection standard and examined an additional medication method of the flunitrazepam. Subjects for the statistical study of the patients had dental treatment or operation consent to application flunitrazepam intravenous sedation, 28 cases of ASA class I or II patients. Flunitrazepam in intravenous injection by titration method, at first injection set up a standard 0.015mg/kg. More important, intravenous injection taking at least one minute for 1.0ml. As a result, the case which enforced one an additional injection was seen by 16 cases (57.1%) and cases which enforced the second additional injection were 10 cases (35.7%). The first time dosage was 0.016 mg/kg and 0.006 mg/kg was necessary for time and the amount of reaching two an additional injection respectively 0.0055 mg/kg and 59.5 minutes later from the first time

日本麻酔学会北海道地方会 1997年9月14日, 日本歯科麻酔学会 1998年10月8日
受付: 平成12年3月16日

beginning of dosage once 39.7 minutes later. Therefore, the necessity of an additional injection was suggested for the dental treatment which exceeded 60 minutes in the intravenous sedation with the flunitrazepam.

Key words : Flunitrazepam, Intravenous sedation, Additional injection.

緒 言

静脈内鎮静法は、歯科治療、特に埋伏抜歯や複数抜歯および外科小手術に際し、患者の精神的、身体的負担を軽減する。加えて、精神的、身体的負担が誘因となって生じる偶発症を防ぐことから臨床的価値がある。この静脈内鎮静法には、ジアゼパム、フルニトラゼパムやミダゾラムなどのベンゾジアゼピン系薬剤が使用されている。しかし、これらの薬剤を1回投与しただけでは、鎮静作用の持続時間に個人差がみられるため、処置中に十分な鎮静が維持できない場合がある。そのため、我々は処置中、必要に応じて適宜、追加投与する必要性を報告してきた¹⁻³⁾。そこで、今回、これまでの臨床症例からフルニトラゼパムの追加投与時期と追加投与量について検討した。

対象および方法

1. 対象 (Table 1)

対象は1996年4月から1999年3月までの3年間に北海道医療大学歯学部附属病院歯科麻酔科にて、フルニトラゼパムによる静脈内鎮静法下に歯科処置を受けたASA risk (術前の患者評価, アメリカ麻酔学会) class I ~ IIの28症例(男性13名, 女性15名, 平均年齢は 30.9 ± 14.1 歳)とした。処置内容では智歯の埋伏歯抜歯症例が19例と最も多く、次いで嚢胞摘出術が6例, その他5例であった。処置時間は最短17分, 最長141分, 平均 68.7 ± 20.3 分であった (Table 1)。なお, ASA risk class III, 肥満患者 (Broca index 20%以上) の症例は除外した。

Table 1 Patient's characteristics

Age	:	30.9 ± 14.1 (mean \pm SD)
Sex (male / female)	:	13 / 15
ASA Class (I / II)	:	26 / 2
Operation	:	Tooth extraction 19cases Removal cyst 6cases The others 5cases
Operative time (min.)	:	68.4 ± 20.3 (mean \pm SD)

2. 方法

1) 初回投与：製剤はロヒプノール®注射液 2 mg (1 管 2 ml中にフルニトラゼパム 2 mg含有) を用い、これを注射用蒸留水で10倍希釈して使用した。初回投与量は0.015mg/kgを目安に、注入速度を0.5ml/30secで至適鎮静が得られるまで投与した⁴⁾。なお、静脈路確保(穿刺と留置)は橈側皮静脈を肘窩・橈骨遠位端部または手背部の血管で確保(穿刺と留置)した⁵⁾。点滴セットを組んで側管注にて投与した。

2) 追加投与基準：

- (1)患者の状態不安の増強
- (2)他覚的な鎮静・催眠効果が不十分な状態
- (3) 脈拍の増加・血圧上昇

(1)~(3)を認めた時に適宜、追加投与を施行した。

(1) 患者の状態不安評価

術前から術後までの状態不安は、我々が考案した顔不安スケール (Face anxiety scale : FAS) ^{6,7)}を用いて評価した。FASは不安を笑顔の0点~不安顔の5点まで、6段階の似顔絵で表示したものである。これにより、初回投与直

後のFASを患者のコントロール値とし、処置中、得点が増加した時に追加投与を施行した (Table 2)。

(2) 他覚的な鎮静状態および傾眠状態







落ち着きがなく、体動を認めた時や開眼状態をスコア化し、スコアが低下した時に追加投与を施行した (Table 2)。

(3) 血圧上昇・心拍数の増加

患者全てにトノメトリー法による連続血圧測定装置BP-508(日本コーリン社製)を使用した。なお、この装置には心電図、パルスオキシメーターも装備されており、血圧の変動と併せて監視した。

収縮期血圧180mmHg以上、拡張期血圧100mmHg以上または収縮期血圧が術前と比較し20%以上の上昇が5分持続した時に追加投与を行った。さらに、Rate Pressure Productsが12,000以上の時にも追加投与を行った⁸⁾。なお、追加投与時の注入速度は初回投与と同じ0.5ml/30secで静脈内投与し、投与量は再度、至適鎮静が得られるまでとした。

Table 2 Index to evaluation while conscious sedation

Sedation	0 :	Moving actively			
	1 :	Moving			
	2 :	Move little, Keep calm			
	3 :	Quiet			
Effect on Sleep	0 :	Awake			
	1 :	Tend to close eyes			
	2 :	Eyes closed			
	3 :	Fall into deep sleep			
State anxiety by Face anxiety scale (FAS)					
					
0	1	2	3	4	5

結 果

1. 初回投与量 (Table 3)

初回投与量は 0.016 ± 0.003 mg/kgで至適鎮静が得られた。

2. 追加投与時期と投与量 (Table 3)

1回目の追加投与は、初回投与開始から 39.7 ± 23.8 分後に 0.0055 ± 0.0017 mg/kgで、16

症例 (57.1%) に行われた (Table 3)。また、2回目の追加投与では、初回投与開始から 59.5 ± 23.8 分後に 0.006 ± 0.0027 mg/kgで、10症例に施行された。

3. 処置時間と追加投与量 (Table 3)

処置時間と追加投与量の関係をTable 3に示した。初回投与量が平均 0.016 mg/kgで、平均48.3分間の鎮静を得ることができた。それ以後、

Table 3 Dose and time of flunitrazepam in intravenous injection

	mg /kg	Injection Time (min.)	Op. Time (min.)	Case
First injection	0.016 ± 0.003		48.3 ± 24.6	28
Additional (First) injection	0.0055 ± 0.0017	39.7 ± 23.8	65.0 ± 36.5	16
Additional (Second) injection	0.006 ± 0.0027	59.5 ± 23.8	71.5 ± 34.6	10

A method of flunitrazepam an additional injection for a case of dental and minor oral surgical procedures under local anesthesia. Data are mean \pm SD. A mean of total dosage was 1.51 ± 0.49 mg (0.025 ± 0.007 mg/kg).

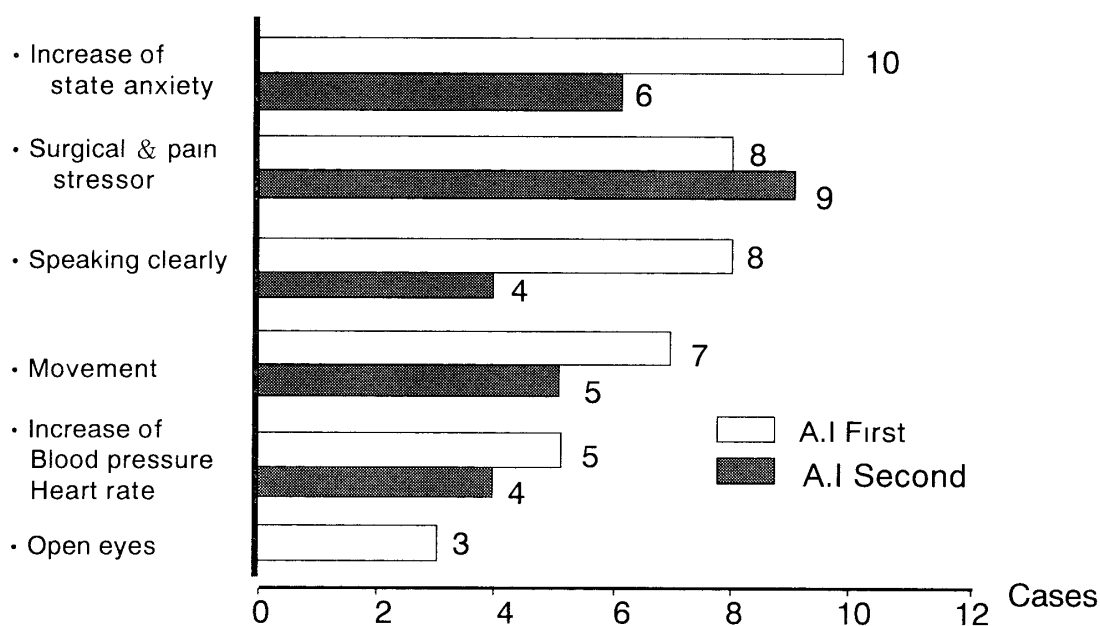


Fig. 1 The reasons for Additional injection of flunitrazepam
A I: Additional Injection

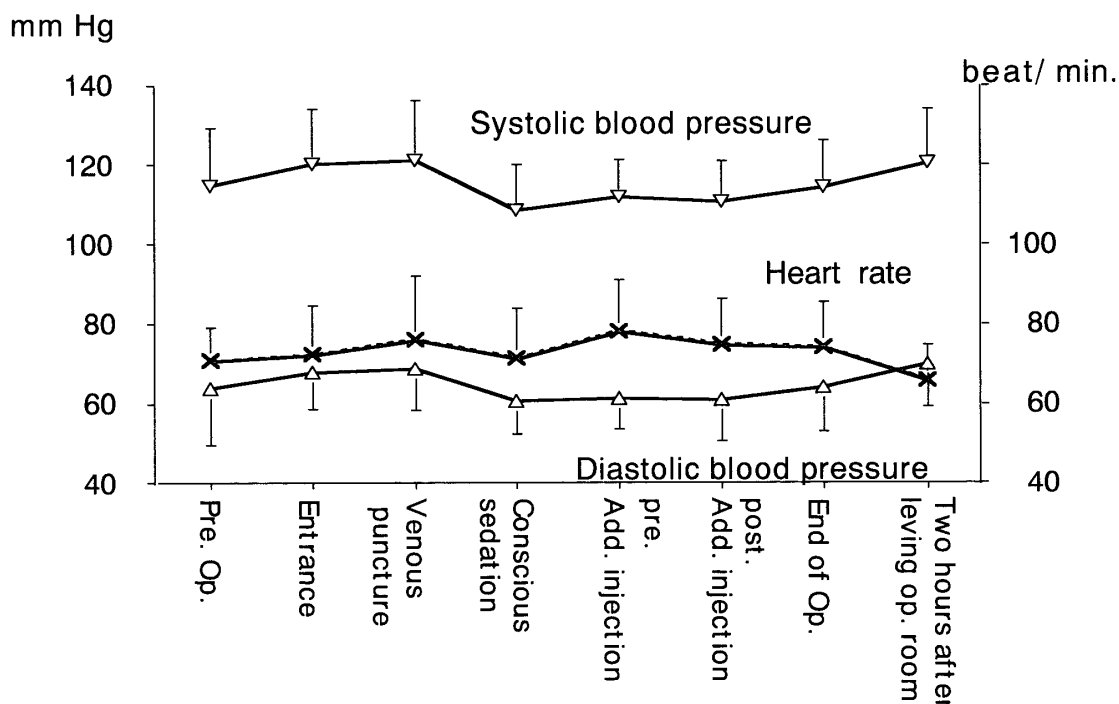


Fig. 2 Changes of blood pressure and heart rate from preoperation to two hours after operation. Data are mean \pm SD (n=28)

1回目の追加投与量が平均0.005mg/kgで、65分間の鎮静を得ることができた。さらに、2回目の追加投与量が平均0.006mg/kgで、71.5分間の鎮静を得ることができた。

4. 追加投与理由 (Fig.1)

Fig.1に追加投与理由と症例数を示した。なお、追加投与理由は複数の理由によることもあり、症例が重複している。

1回目の追加投与症例は28症例中16症例(57.1%)であった。その理由として、処置中の不安の増大が最も多くみられた。これに対し、2回目の追加投与症例は16症例中10症例(62.5%)であった。その理由として、痛みを伴う手術侵襲による症例が最も多くみられた。

5. 循環動態の変動 (Fig.2)

Fig.1には術前から術後までの心拍数・血圧変動を表示した。収縮期血圧、拡張期血圧および心拍数は、至適鎮静時に低下し、追加投与前

にわずかに上昇していた。帰室後2時間では、ほぼ術前の状態となった。このグラフより、至適鎮静から処置終了までの変動は少なかった。

考 察

歯科臨床では歯科恐怖症など歯科処置前から状態不安の強い患者をはじめ、有病者、障害者、そして高齢者にも精神鎮静法が適用されている^{1)-3),9,10,11)}。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、今後このような歯科患者管理方法の必要性が高まると予想される。そのためにも歯科処置中の至適鎮静の維持が必要と考える。従来より行われているフルニトラゼパムなどのベンゾジアゼピン系薬剤を用いた1回の投与だけでは、鎮静作用の持続時間に個人差がみられるため、処置中に十分な鎮静が得られない場合がある。

今回の結果、初回平均投与量は、0.016mg/kgであった。これは、一般に健常者に使用する場

合の目安としての0.015mg/kgとほぼ同量であった^{12,13}。また、鈴木は、処置時間が60分を越える場合にフルニトラゼパムが適していると述べている¹¹。これに対し、我々の結果から、フルニトラゼパムの初回投与量0.016mg/kgでの鎮静維持は、平均処置時間48.3分であった(Table 3)。この差が生じた理由を追加投与理由でみると、1回目・2回目の追加投与理由は、手術侵襲および疼痛がそれぞれ(16例中8例:50%)、(10例中9例:90%)と共通して多かった。このことより、処置内容(埋伏抜歯・嚢胞摘出術など)が鎮静維持に影響したものとする。次に、追加投与についてみると、追加投与を行った症例が28例中16例(57.1%)みられ、さらに、2回目の追加投与を必要とした症例は、16例中10例(62.5%)であった。以上より、我々は、手術侵襲が大きいと思われる処置および処置に時間を要する場合に鎮静を維持するために追加投与が必要と考えている。

ここで、追加投与に伴う総量についてみると、最大総量は、2.5mg(0.043mg/kg)であり、追加投与した16症例の平均総量は、 1.51 ± 0.49 mg(0.025 ± 0.07 mg/kg)であった(Table 3)。フルニトラゼパムを静注した時、未変化体の血中濃度で、第1相は0~30分で半減期が約8分、第2相は0.5~4時間で半減期が約2時間、第3相は4時間以降で半減期が約24時間といわれている¹⁴。また、臨床例で、フルニトラゼパム投与15分後には侵害刺激を覚えていることが多いとされていることから^{15,16}、血中濃度は、10分以降にはかなり低下しているものと推察する。それより、今回の結果から、総量としては多量であるが、1度の投与でなく、時間間隔を置いて投与している。そのため処置中・後の呼吸・循環器への影響は少なかったものとする(data not shown)。

今回検討した追加投与時期について、我々は追加投与をするため、いくつかの指標を用いた、

中でも1回目・2回目の追加理由に外科的侵襲、体動、FASそして循環動態をあげた。外科的侵襲に関しては、基本的に局所麻酔の作用が影響する。体動・FASおよび循環動態は、痛み刺激による覚醒に起因している。この循環動態の変動にはカフ法だけでなく、リアルタイムな循環動態の情報が得られるトノメトリー法を併用して監視した。今回、循環動態の変動にトノメトリー法を採用し、これに基づいて追加投与を行った。なお、循環動態の記録は、カフ法による測定で行っている。それにより、Fig.2に示す収縮期血圧、拡張期血圧そして心拍数は、5分間隔のカフ測定によるものであり、間欠的に測定しているため、急激な血圧の変動を捕えていない。これらのことより、入室時から終了時まで比較的安定した結果となった(Fig.2)。

今回、フルニトラゼパムの追加投与方法を検討した意義について述べる。現在、フルニトラゼパムと同じベンゾジアゼピン系薬剤であるミダゾラムが鎮静法に最も多く使用されている。その理由として、ミダゾラムは、ジアゼパムやフルニトラゼパムに比べ、血中半減期が短いことから、覚醒が速く、副作用も比較的少ない。その反面、ミダゾラムは、その効力がフルニトラゼパムより弱く、作用時間が短いため、処置が長時間の場合、多剤併用が行われる^{11,17,18}。しかし、使用薬剤の相互作用により、術後の覚醒遅延がみられる¹⁹⁻²¹。そのため、覚醒に苦渋することを経験している。これに対し、今回、我々はフルニトラゼパムを単剤使用し、追加投与することで長時間の処置に対応でき、重篤な呼吸・循環抑制、覚醒遅延はみられなかった。もしこれらの副作用が生じた場合に他の薬剤との併用がないため、ベンゾジアゼピン系薬剤に対する拮抗薬のフルマゼニルを容易に選択することができる。

今後、有病者や高齢患者に対し歯科処置中の合併疾患の増悪や全身偶発症¹⁶)を予防するた

め、これらに患者におけるフルニトラゼパムの追加投与法を確立することが望まれる。さらに、処置中、鎮静状態の安定化をはかる上で、フルニトラゼパムをはじめとするベンゾジアゼピン誘導体制剤の持続注入法の確立が必要と考えている。

結 語

フルニトラゼパムによる静脈内鎮静法において、初回投与量0.016mg/kgでは48.3分間、さらに追加投与により、71.5分の手術時間症例に対応できた。それゆえ、手術侵襲が大きく、時間を要する処置に対し追加投与が必要であることが示唆された。

なお、本論文の要旨の一部は、第45回日本麻酔学会北海道地方会（1997年9月14日、札幌）、第25回日本歯科麻酔学会（1997年10月10日、盛岡）そして、第26回日本歯科麻酔学会（1998年10月8日、長崎）において発表した。

文 献

1. 工藤 勝, 大桶華子, 河合拓郎, 他: ミダゾラムによる静脈内鎮静法の追加投与に関する研究, 日歯麻誌, **24**(4), 694, 1996.
2. 加藤元康, 大桶華子, 河合拓郎, 他: 60歳以上歯科患者へのジアゼパム静脈内鎮静法の初回・追加投与量に関する研究, 日歯麻誌, **25**(4), 584, 1997.
3. 大桶華子, 工藤 勝, 加藤元康, 他: ベンゾジアゼピン系誘導体による脈内鎮静法の追加投与量に関する研究, 日歯麻誌, **26**(4), 599, 1998.
4. 金子 讓, 熊板宏枝, 小山 享, 他: 静脈内鎮静法としてのMidazolam Diazepamとの比較研究, 日歯麻誌, **13**(3), 410-419, 1985.
5. 大桶華子, 工藤 勝, 河合拓郎, 他: 静脈確保部位別における貼付用局所麻酔剤の効果に関する研究, 東日本歯誌, **16**(1), 35-40, 1997.
6. Masaru, K., Motoyasu, K., Masahiro K., et al.: Evaluation of the relationship between a Face Anxiety Scale and the State-trait anxiety inventory, Higashi Nippon Dent. J., **14**(1): 57-62, 1995.
7. 工藤 勝: 顔不安スケールと歯科患者の不安軽減について, 東日本デンタルトピックス, **20**, 1996.
8. Barash, P. C. and Kopriva, C. J.: The rate-pressure product in clinical anesthesia, *Anesth. Analg.*, **59**: 229-231, 1980.
9. 工藤 勝, 大森一幸, 納谷康男, 他: 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.
10. 河野 峰, 工藤 勝, 館山千都世, 他: ベンゾジアゼピン系薬剤による静脈内鎮静法の比較, 東日本歯誌, **16**(1), 65-70, 1997.
11. 鈴木長明: ベンゾジアゼピン系薬物による静脈内鎮静法について, 日歯麻誌, **16**(2), 161-169, 1988.
12. 鈴木長明, 別府智司, 奥村ひさ, 他: 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.
13. 近藤隆彦, 鈴木長明, 別府智司, 他: Flunitrazepamによる静脈内鎮静法の研究—第2報 回復課程について—, 日歯麻誌, **11**(2): 168-173, 1983.
14. 深沢英雄: 健常日本人におけるFlunitrazepamの体内動態, 臨床薬理, **9**(3), 251-265, 1978.
15. 植松 宏, 鈴木長明, 鹿島秀男, 他: Flunitrazepamによる静脈内鎮静法の研究—第3報 臨床的検討一—, 日歯麻誌, **11**(3): 351-358, 1983.
16. Dion, R. A., Bennett, N. R., Harrison, M. J., et al.: I. V. flunitrazepam and I. V. diazepam in conservative dentistry, *Br. J. Anesth.*, **52**, 517-526, 1980.
17. Kanto, J., Kloutz, U.: Intravenous Benzodiazepines as Anaesthetic Agents, Pharmacokinetics and Clinical Consequence, *Acta Anesth. Scand.*, **26**, 554-569, 1982.
18. 花岡一雄, 田上 恵, 稲田 豊, 他: Midazolamの臨床薬理学的検討—第一相試験—, 臨床薬理, **14**(4), 573-591, 1983.
19. 金子 讓: 歯科麻酔領域における鎮静法, 麻酔, **47**, S52-60, 1998.
20. 鈴木 円, 秋山正利, 石井輝彦他: 静脈内鎮静法における使用薬剤に関する臨床統計的検討, 日大歯学, **67**, 827-841, 1993.
21. 廣田和美, 蛭名稔明, 橋場英二, 他: 高齢者のプロポフォール・フェンタニール・ケタミンによる全静脈麻酔からの覚醒時間の検討, 臨床麻酔, **21**(7), 1061-1064, 1997.