

主論文の要旨

Prospective analysis of efficacy and safety of an individualized-midazolam-dosing protocol for sedation during prolonged bronchoscopy

〔気管支鏡検査時の鎮静術におけるミダゾラム個別化投与の有効性、安全性の検討〕

名古屋大学大学院医学系研究科 分子総合医学専攻
病態内科学講座 呼吸器内科学分野

(指導：長谷川 好規 教授)

小川 知美

[緒言]

気管支鏡検査は肺疾患の診断に多用されるが、苦痛を伴う検査であるため検査中の鎮静が国内外の指針等で推奨されている。しかし、最適な薬剤やその投与方法は確立されていない。近年導入された気管支内腔超音波ガイド下に行う生検などの複雑な気管支鏡手技は確定診断率を上昇させるが、従来よりも長い検査時間を要することが多い。そのため、長時間に及ぶ気管支鏡検査において安全、有効でかつ簡便な標準的鎮静方法を確立する事は重要である。短時間作用型ベンゾジアゼピン系薬剤のミダゾラムは最も頻用される鎮静剤のひとつであり安全性も証明されているが、単回投与のみでは長時間の有効な鎮静は得られない事が多く、追加投与が必要とされている。当施設で行った気管支鏡検査中のミダゾラム鎮静の試験的調査(初期投与量 0.05mg/kg、追加投与なし)では、検査時間が 20 分以上となった場合と、男性では 66 歳以下、女性では 71 歳以下の患者群において有意に苦痛、不安が増加した。これを踏まえて、我々は性別、年齢、体重で投与量を調整したミダゾラムを、定時的に投与する簡略なプロトコールを作成し、気管支鏡検査時における鎮静術としての有効性、安全性を前向きに検討した。

[対象および方法]

対象症例およびミダゾラム投与方法

名古屋大学医学部附属病院で 2010 年 7 月～2011 年 3 月までに診断目的での気管支鏡検査を施行した 20 歳以上の患者を対象とした。症例の適格条件はアンケートに回答できる事、重篤な肝機能障害、腎機能障害、呼吸不全がない事とし、慢性呼吸不全、在宅酸素療法を要する II 型呼吸不全、持続的陽圧換気を要する無呼吸症候群、ミダゾラム過敏症、神経筋疾患、急性緑内障、6 週以内に発症した心筋梗塞、妊娠中や授乳中の女性は除外した。Fig.1 にミダゾラム投与プロトコールの詳細を示す。ミダゾラム静脈内投与の初回投与量は 65 歳以下の男性及び 70 歳以下の女性では 0.075mg/kg、66 歳以上の男性及び 71 歳以上の女性では 0.05mg/kg とし、20 分毎に初回投与量の半量を追加投与した。

評価項目

主要評価項目は検査時の苦痛度とした。副次的評価項目として、検査時の不安、検査中の記憶、再検査の受容性を評価した。苦痛度、不安、検査中の記憶、再検査の受容性は検査後にアンケートにて評価した(Fig.2)。安全性の評価として検査中の血圧、脈拍、動脈血酸素飽和度、呼気二酸化炭素濃度を測定し、その他に合併症、酸素投与量、局所麻酔(リドカイン)投与量、検査時間を記録した。

統計学的事項

本方法による鎮静術の期待有効率(検査中に苦痛を感じない割合)を 75%とし閾値有効率を 65%、検出力を 80%、 α エラー 5%、 β エラー 20%と設定すると必要症例数は 156 例であり脱落例を含めて予定登録症例数を 200 例とした。有意差の検定には t 検定、Wilcoxon の符号順位検定を用い $p < 0.05$ をもって有意とした。

[結果]

対象症例の背景

試験期間中に 257 例の気管支鏡検査が施行され、治療的気管支鏡 8 例と本試験適格基準を満たさない 37 例を除外し、最終的に 204 例が試験に登録された。適格基準を満たさなかった症例の内訳は、人工呼吸管理中などの理由でアンケートに回答できなかった(20 例)、在宅酸素療法を要するⅡ型呼吸不全(4 例)、神経筋疾患(3 例)、重度の肝不全(4 例)、腎不全(6 例)であった(Fig.3)。Table1 に対象症例の背景と施行した気管支鏡検査手技の内訳を示す。

主要評価項目

苦痛度

Table2 に示すように、163 例(79.9%)で苦痛を認めなかった。32 例(15.7%)で多少の苦痛を認め、強い苦痛を認めたのは 9 例(4.4%)であった。

副次的評価項目

不安、記憶、再検査の受容性

90.7%(185 例)で検査中の不安を認めず、79.9%(163 例)で検査中の記憶がなかった。検査中に強い不安を感じた症例や検査中の大部分の記憶が残っていた症例はそれぞれ 2.9%(6 例)、7.4%(15 例)と、ごく少数にとどまった。85.8%(175 例)で再検査を受容しており、再検査を強く拒否すると回答した症例は 1 例のみであった(Table2)。

安全性

全症例で検査中の心拍数、血圧、血中酸素飽和度、呼気二酸化炭素濃度を持続的に観察した。それぞれの測定値の最大変化を Table3 に示すが、いずれも予想範囲に留まるものであった。154 例(75.5%)で SpO₂ 90%以上を保つために酸素投与が行われ、1L/分～7L/分(平均 2.0±1.5L/分)を必要とした。14 例(6.8%)で気管支鏡手技に関連する合併症が認められ、内訳は気胸 7 例(3.4%)、検査後肺炎 3 例(1.5%)、発熱 4 例(1.9%)であった。気胸を合併した 7 例の内、2 例(0.9%)のみが胸腔ドレナージを必要とした。遷延する低換気や低酸素血症など、鎮静剤に関連する合併症は認めなかった。全症例が検査後 60 分以内に覚醒した。

[考察]

気管支鏡検査における近年の進歩は診断率を上げるものの、診断確定のために 1 回の検査で複数の手技を併用する事もあり、検査時間も長時間に及ぶことが少なくない。従って長時間にわたる気管支鏡検査に最適な鎮静術の確立が求められている。本研究で我々が検討したミダゾラム投与法は、検査時間が 30 分を越えるような長時間にわたる気管支鏡検査中の患者の苦痛を最小限に抑えることができ、かつ安全であることが示された。最近の報告では、気管支鏡検査における鎮静法についてミダゾラムに比較してプロポフォール優位性を示す報告がある。しかし、本研究のミダゾラム投与法は長時間の気管支鏡検査における患者の満足度、安全性が極めて高く、既存の報告におけるプロポフォールに遜色のない効果を示している。本投与法は安価で簡便であ

り、脳波計や筋電図など特別な医療機器を必要としないので実地臨床に極めて適した方法である。75.4%の症例で酸素投与を要したが、本研究では術者の判断で早めに酸素投与を開始されており、平均血中酸素飽和度は90%を超え呼気二酸化炭素濃度の有意な増加も認めなかった。また今後、癌治療における分子標的治療の発展と共に、肺癌再発時にも詳細な分子情報を得る目的で二度目の肺生検を要する場面が増加すると想定されるが、本鎮静術で79.9%の症例で検査の記憶がなく、再検査を受容する症例が85.8%であったという事実は特筆すべき結果である。

【結語】

簡便で個別化されたミダゾラム鎮静プロトコールは、気管支鏡検査において安全で有効な鎮静を得ることができ、実地臨床における気管支鏡検査時の鎮静の標準法となり得ると考えられた。