

心臓血管外科手術後の鎮静における dexmedetomidine hydrochloride の有用性

橋本昌紀 青木雅一 西村善幸 馬場 寛
大川育秀*

はじめに

心臓血管外科手術後には大動脈操作、人工心肺使用などによる脳循環の障害が発生し、これらは時に不可逆性の経過をとることもあり、早期の発見・治療が望まれる。しかし、術中からの麻酔、術後の鎮静の必要性から脳障害の発見はしばしば遅くなり、治療に障害をきたしている。また、術前からの心機能低下や血管収縮・拡張能の障害などにより、術後には高血圧、低血圧、不整脈など種々の合併症をきたすことも多く、これらに影響が少ない鎮静法が望まれる。

今回われわれは、新規の鎮静薬である dexmedetomidine hydrochloride と、従来から広く使用されていた propofol とを比較・検討した。

I. 対象および方法

2005 年 3～9 月に当院で心臓大血管手術を施行した症例のうち、術後にどちらかの薬剤を使用した症例を対象とし、術後の血行動態や鎮静状態を比較・検討した。鎮静状態は Ramsay スコア¹⁾、Sedation Agitation Scale (SAS)²⁾ で判定し、Ramsay スコア 3～4、SAS 1～4 を目標とした(表 1, 2)。

キーワード：鎮静，心臓血管手術，dexmedetomidine hydrochloride，propofol

* M. Hashimoto (医長)，M. Aoki, Y. Nishimura, H. Baba (医長)，Y. Okawa (副院長)：豊橋ハートセンター心臓血管外科 (☎ 441-8530 豊橋市大山町字五分取 21-1)。

表 1. Ramsay スコア

1. 不安そうで、イライラしている，落ち着きがない
2. 協力的，静穏，見当識がある
3. 言葉による指示に反応
4. 催眠状態，眉間への軽い叩打または大きい聴覚刺激に対してすばやく反応
5. 催眠状態，眉間への軽い叩打または大きい聴覚刺激に対して緩慢に反応
6. 催眠状態，反応なし

麻酔導入は midazolam, fentanyl citrate, pancuronium bromide で行い，維持には笑気，isoflurane, fentanyl citrate を使用した。Dexmedetomidine hydrochloride を投与したのは 35 例 (DEX 群) で，まず 0.6 μ g/kg/時で開始し，鎮静状態により調節した。なお，初期負荷投与は行わず，ICU 帰室後より開始した。Propofol を投与したのは 16 例 (Prop 群) で，同様に ICU 帰室後より 0.1 mg/kg/時で開始し，鎮静状態により調節した。両群ともに，高血圧に対しては nicardipine hydrochloride を投与した。強心薬は dobutamine hydrochloride, dopamine hydrochloride を使用した。疼痛に対しては penta-zocine 投与にて対処した。また，両群ともに鎮静が単剤で不可能な場合には他剤へ変更し，併用はしなかった。

統計学的検討は χ^2 検定， t 検定，反復測定分散分析にて行った。それぞれの値は平均値 $\pm$ 標準偏差で示した。

表 2. SAS

7. 極度の興奮・緊急状態	自己抜管しようとする, ベッド柵を越えようとする, スタッフに暴力を振るうなど拘束を必要とする状態
6. 高度興奮状態	頻繁な口頭注意や身体拘束を要する, 気管チューブを噛む, ベッドで動き回る
5. 興奮状態	身動きが激しく起き上がろうとする, 注意するとおとなしくなる
4. 静穏, 協力的	静穏, 覚醒し, 指示に従える
3. 鎮静状態	覚醒できる, 単純な指示に従える
2. 過剰鎮静状態	覚醒できるが, 指示に従えない
1. 覚醒不能状態	どんな強い刺激でも覚醒しない

表 3. 患者背景

	DEX 群 (n=35)	Prop 群 (n=16)	p 値
年 齢(歳)	65.1±13.1	65.3± 9.1	0.93
症例数(男/女)	23/12	10/6	0.89
身 長(cm)	158.9± 9.1	160.7±10.1	0.57
体 重(kg)	57.4±10.9	55.8±10.5	0.87
EF(%)	52.0±11.4	51.8±10.5	0.85
心係数(l/分/m ²)	3.09±0.87	3.16±0.79	0.83
肺動脈楔入圧 (mmHg)	14.5± 8.8	20.5± 8.8	0.99
麻酔時間(分)	331.3±67.5	359.4±76.2	0.61
手術時間(分)	281.1±66.5	200.2±74.0	0.65
術中 fentanyl citrate 使用量(mg)	8.3± 2.0	9.1± 1.6	0.19
手 術(例)			0.41
CABG(心拍動下)	11(10)	8(5)	
弁手術(弁形成)	14(4)	8(3)	
大血管	6	0	
その他	4	0	

CABG: 冠動脈バイパス術

表 4. 薬剤変更を要した症例

	DEX 群	Prop 群	p 値
変更あり(例)	6(17.1%)	1(6.3%)	0.29
興 奮	3	0	
24 時間以上の鎮静	2	0	
再度の鎮静	1	1	

理由としては, DEX 群では興奮 3 例, 保険適用外である 24 時間以上の鎮静 2 例, 再度の鎮静を要した症例が 1 例であった。一方 Prop 群の 1 例は, 再度の鎮静を要した症例であった(表 4)。DEX 群においては全例 propofol が変更後の薬剤として使用され, Prop 群においては midazolam が使用された。

3. 強心薬・降圧薬の使用

強心薬は DEX 群で 9 例 (25.7%), Prop 群で 7 例 (43.8%) に使用され, 降圧薬は DEX 群で 23 例 (65.7%), Prop 群で 8 例 (50.0%) に使用された。どちらにおいても, その割合に両群間で有意差はなかった ($p=0.32, 0.35$)。

4. 挿管時間

平均挿管時間は DEX 群 889.2±47.1 分, Prop 群 934.7±98.1 分と有意差はなかった ($p=0.64$)。

5. 血行動態の変化

収縮期・拡張期血圧はともに, DEX 群が Prop 群に比し投与開始前より有意に低値を示し, 8 時間後まで低値を維持した ($p=0.046, 0.017$) [図 1]。

脈拍, 肺動脈圧 (収縮期・拡張期), 心係数には両群間に有意差を認めなかった ($p=0.33$,

II. 結 果

1. 患者背景

両群間において, 年齢, 性別, 身長, 体重, 術前左室駆出率 (EF), 心係数, 肺動脈楔入圧, 麻酔時間, 手術時間, 術中 fentanyl citrate 使用量, 手術内容などの背景に有意差はなかった (表 3)。

2. 薬剤の変更

他剤への変更は, DEX 群 6 例 (17.1%), Prop 群 1 例 (6.3%) であり, 変更された割合に両群間で有意差はなかった ($p=0.29$)。変更の

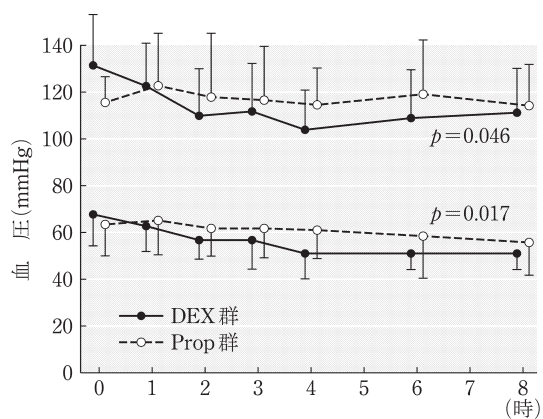


図 1. 収縮期・拡張期血圧の推移

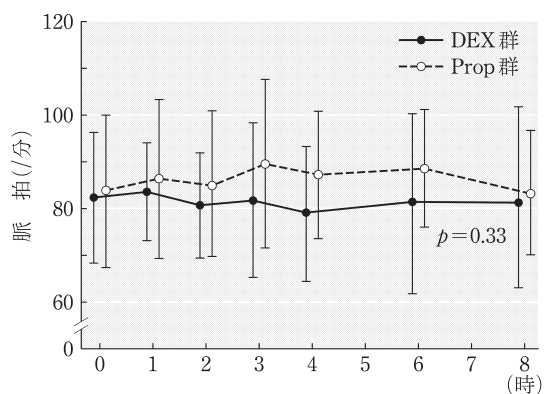


図 2. 脈拍の推移

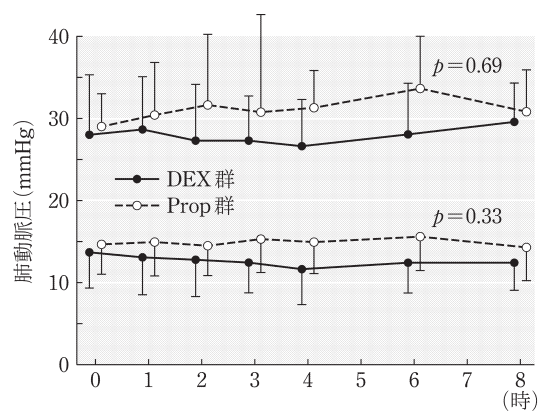


図 3. 肺動脈圧の推移

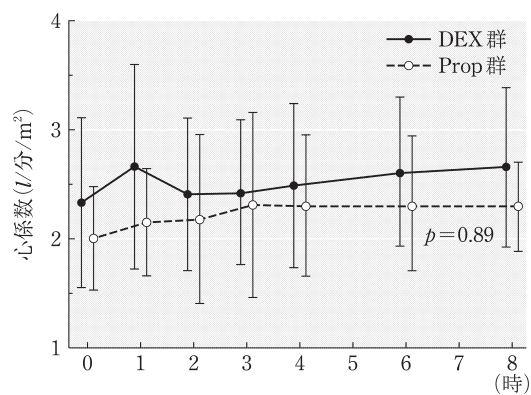


図 4. 心係数の推移

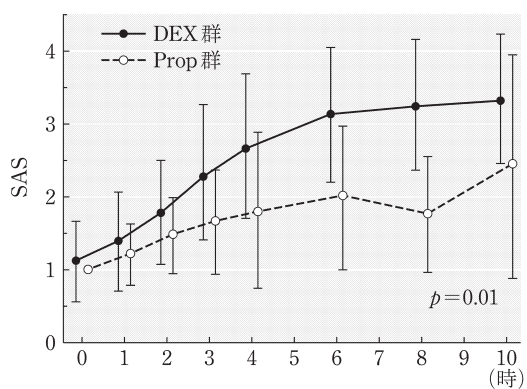


図 5. SAS の推移

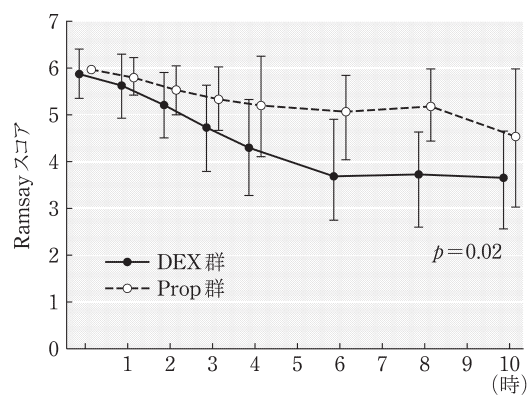


図 6. Ramsay スコアの推移

0.69, 0.33, 0.89) [図 2~4].

6. 鎮静の質

鎮静の指標では, SAS, Ramsay スコアともに DEX 群が Prop 群に比し有意に早期に良好な覚醒を示し, 10 時間後まで良好に維持された ($p=0.01, 0.02$) [図 5, 6].

7. 副作用

両群とも, 薬剤に起因すると考えられる副作用は認めなかった.

III. 考 察

Dexmedetomidine hydrochloride は, α_2 アドレナリン受容体作動薬としていくつかの薬理作用をもつ薬剤である³⁾. α_2 アドレナリン受容体には三つのサブタイプが知られており, 脳内の青斑核に存在する α_2A 受容体を介して鎮静作用が, 脊髄後角に存在する α_2A 受容体を介して鎮痛作用が発現し, 大脳皮質に存在する α_2C 受容体を介して抗不安作用がそれぞれ発現するとされている. 一方, propofol や midazolam は, γ -aminobutyric acid (GABA) 受容体やオピオイド受容体を介して鎮静作用が発現する一方で, 延髄の呼吸中枢を抑制する副作用がある. また鎮痛作用はないため, 鎮痛には他の薬剤を併用する必要がある. これに対し, dexmedetomidine hydrochloride は呼吸中枢へ作用しないため, 鎮静・鎮痛作用を発現しながら呼吸抑制はないという特徴がある. このような特徴のために, 質の高い鎮静が容易に得られることが期待され, 今回の検討においても自然な睡眠のような鎮静が得られ, 挿管中であっても患者の協力が十分に得られた⁴⁾. このことは, 術後早期からの神経学的検査を可能とし, 人工心肺の使用や大動脈操作で脳障害が周術期に発生する可能性のある心臓大血管手術においては, これらの合併症の早期発見・治療につながると考えられる.

また, dexmedetomidine hydrochloride の投与は, α_2 アドレナリン受容体のサブタイプおよびその作用部位の違いにより血圧上昇と血圧低下, 徐脈などの二相性の反応を惹き起す. 投与開始直後には末梢性シナプスの α_2B 受容体を刺激することにより一過性の血圧上昇をきたし, その

後の持続投与により中枢神経系の α_2A 受容体が賦活化され, 交感神経インパルスが抑制されて迷走神経インパルスが増大することにより血圧低下, 徐脈をきたすとされている⁵⁾. この初期投与による血圧の上昇は, 心臓大血管手術後においては出血などの大きな合併症を惹き起す懸念がある. そのためわれわれの投与プロトコルでは, 初期負荷投与は行わず持続投与のみで行った. その結果, 初期投与による血圧の上昇は認められず, 安全に投与が可能であった. また, 持続投与中の徐脈, 血圧低下も懸念されたが, 今回の検討ではそれらは軽度であり, 心臓血管外科手術後にしばしば起る頻脈を防止する効果も示唆された. 総合的には血圧の上昇や低下などは認められず, 経過中の循環動態は非常に安定しており, その面でも有用であった.

呼吸抑制がない点から早期の抜管が可能かと期待されるが, 今回の検討では挿管時間には有意差は認められなかった. われわれの方針として, 夜間帯での抜管を積極的には行わないためバイアスがかかり, 差が出なかったものと考えられる. しかし, 鎮静の質で示したように早期から良好な覚醒が得られており, 今後より早期の安全な抜管を行うことが可能と思われた.

最近, 術後にせん妄が出現した症例では長期の予後が悪化するという報告があり⁶⁾, 術後の鎮静の質への関心が深まっている. 今回は周術期の検討にとどまり長期予後は確認できなかったが, 鎮静の質は SAS, Ramsay スコアともに良好であった. これらのことは集中治療中の患者の苦痛が少ないことを示唆しており, いわゆる ICU 症候群と呼ばれる術後せん妄を防止できる可能性もあり, その結果長期予後の改善が得られる可能性もあると思われる.

長期投与の安全性が確立されていないため, 現在のところ 24 時間を超える長期投与はできないが, 安全性が確認できれば長期の人工呼吸器管理を要する症例にも応用可能と考えられた⁷⁾.

おわりに

Dexmedetomidine hydrochloride は, 心臓大血管手術後の鎮静薬として有用であった. 若干の

血圧低下を認めるものの心機能への影響はなく、血圧の安定化をきたしているとも考えられた。術後の鎮静の質も propofol に比較して良好であり、術後早期から意識レベルの確認が可能であった。これらの特質は、脳梗塞などの合併症が懸念される心臓大血管手術後においてはとくに有用であると考えられた。

文 献

- 1) Ramsay MA, Savege TM, Simpson, BR et al : Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. Br Med J **2** : 656-659, 1974
- 2) Riker RR, Picard JT, Fraser GL : Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients. Crit Care Med **27** : 1325-1329, 1999
- 3) Kamibayashi T, Maze M : Clinical uses of alpha 2-adrenergic agonists. Anesthesiology **93** : 1345-1349, 2000
- 4) Venn RM, Grounds RM : Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit ; patient and clinician perceptions. Br J Anaesth **87** : 684-690, 2001
- 5) 橋本聡一, 石谷利光, 剣物 修 : 集中治療部での循環安定効果と鎮静. LISA **9** : 762-765, 2002
- 6) Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B et al : Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. N Engl J Med **344** : 395-402, 2001
- 7) Shehabi Y, Ruettimann U, Adamson H et al : Dexmedetomidine infusion for more than 24 hours in critically ill patients ; sedative and cardiovascular effects. Intensive Care Med **30** : 2188-2196, 2004

SUMMARY

Effects of Dexmedetomidine Hydrochloride on Postoperative Sedation in Cardiovascular Surgery

Masaki Hashimoto et al., Division of Cardiovascular Surgery, Toyohashi Heart Center, Toyohashi, Japan

Background : Postoperative assessment of brain damage in cardiovascular surgery is often obscured by sedatives. Therefore, early postoperative detection of brain attack and its treatment are also hampered. A newly approved sedative, dexmedetomidine hydrochloride has weak analgesic effect and no respiratory depressive effect. These characteristics allow early assessment of brain damage after surgery. In this report, we compared 2 sedatives, propofol and dexmedetomidine hydrochloride, in cardiovascular settings.

Subject and methods : Both sedatives were initiated right after admission to the intensive care unit (ICU), followed by titrimetric method targeting for the sedation agitation scale (SAS) from 1 to 4. Thirty-five cases were included in dexmedetomidine hydrochloride group (DEX group) and 16 cases were included in propofol group (Prop group).

Results : Preoperative and operative demographic data were the same between the 2 groups. Conversion rate to another sedatives, and incidence of vasopressor or hypotensor use were both in the same proportion in both groups. Intubated time was the same in both groups. Both systolic and diastolic blood pressures were kept lower in DEX group than Prop group until 8 hours after ICU admission. Other hemodynamic measurements, heart rate, pulmonary artery pressure and cardiac index showed no statistical difference. SAS and Ramsay score were better in DEX group early after ICU admission, and remained better until 10 hours later.

Conclusion : Dexmedetomidine hydrochloride has no major hemodynamic nor other side effects after cardiovascular surgery. Dexmedetomidine hydrochloride could be used as an effective agent for postoperative sedation and analgesia in cardiovascular settings.

KEY WORDS : sedation/cardiovascular surgery/dexmedetomidine hydrochloride/propofol

*

*

*