

原 著

歯科臨床におけるミダゾラムを用いた 至適鎮静用量の客観的・主観的評価

昭和大学医学部薬理学講座（臨床薬理学部門）

近藤 圭祐 三邊 武彦 内田 直樹*

昭和大学医学部薬理学講座（医科薬理学部門）

岩瀬万里子 西村 有希

昭和大学歯学部歯科保存学講座美容歯科学部門

真鍋 厚史

昭和大学臨床薬理研究所

龍 家 圭 小林 真一

昭和大学歯科病院薬局

稲田 洋子 池田 幸

抄録：ミダゾラムの静脈投与による歯科麻酔は、使用の簡便さや臨床使用経験の多さから汎用されている一方で、歯科治療時での適切な鎮静が十分に得られるまでに必要な静脈麻酔薬の至適用量と、副作用として危惧される呼吸抑制等の過度の鎮静作用発現についての詳細な検討は報告されていない。そこで今回、ミダゾラムによる静脈麻酔時の口腔内歯科治療環境の獲得と、適切な鎮静作用の獲得に必要な至適投与量を検討するために、静脈麻酔による口腔内への作用（開口量、唾液分泌量、嘔吐反射）、主観的鎮静作用評価（Visual Analogue Scale）、客観的鎮静作用評価（聴覚誘発モニター）とミダゾラムの累積投与量、血中濃度について相関性を検討し、臨床の場で静脈内鎮静法をより有効的に応用するための至適投与量の検討を行った。本試験は、健康成人男性10人を対象に、ミダゾラムを初回投与量として0.01 mg/kg BW 静脈内投与し、増量中止基準に抵触しない限り0.01 mg/kg BW の追加投与を最大累積投与量の10 mg/man まで逐次投与し、それぞれの投与量における口腔内歯科治療環境、鎮静作用、安全性の評価を行った。試験中、安全性に問題を認めなかった。累積投与量が0.04 mg/kg BW より開口量と嘔吐反射が減少、また0.05 mg/kg BW より唾液分泌量が減少した。VAS値においては、0.06 mg/kg BW で鎮静作用発現のピークを示した。聴覚誘発モニター上では、0.03～0.06 mg/kg BW で至適鎮静を示すエポック総数の増加を認めた。本試験の結果、総投与量が0.06 mg/kg BW における被験者の鎮静状態が、歯科治療実施の際に最も適していると思われた。今回の検討は、臨床の場での静脈内鎮静法をより有効的に応用するためのミダゾラムの至適用量の指標となりえたと言える。

キーワード：歯科麻酔、ミダゾラム、至適用量、客観的評価

これより先10年後の人口推移において、全人口の約30%が高齢者層になると予想されており、高齢者の人口増加も予想されている¹⁾。それに伴い全身疾患を有する有病者数の増加が予想されるため、歯科治療においてもこのような時代背景への反映が必要不可欠である。静脈内鎮静法の併用は、患者が

治療時に受けるストレスを減少させ、バイタルサインが安定化するため治療中の偶発症を予防し、安全な医療の実践を可能にする有効な手段であると考えられる。歯科治療における静脈内鎮静法においては、鎮静作用を有する薬物が種々使用されているが、それらの中で、ミダゾラム（Midazolam：以下

*責任著者

MDZ)を用いた静脈内鎮静法は、使用の簡便さや臨床使用経験の多さから汎用されている。しかし、その一方で、各施設において使用する薬物や投与方法など、歯科麻酔に用いられる静脈内鎮静法の実施方法はさまざまであり、術式は術者の経験による部分が多い。また、麻酔薬の至適濃度も個人差が大きく、至適濃度を一元的に定義することは難しく、適切に行われた臨床研究により検証されることが必要である。

歯科臨床においては、作業視野の確保および体動の抑制が安全な治療を行うために重要であることから、患者による適切な開口状態、嘔吐反射の抑制および鎮静状態が求められる。MDZなどの静脈内鎮静法で用いられる薬物の多くは、筋弛緩作用や制吐作用を有するとともに、鎮静作用を併せ持つことから、十分な筋弛緩ならびに制吐作用が発現する投与量においては、過度の鎮静作用による呼吸抑制等の副作用への注意が必要である。しかしながら、これまでに歯科治療時での適切な開口量、制吐作用ならびに鎮静作用が十分に得られるまでに必要な静脈麻酔薬の至適用量、および呼吸抑制等の過度の鎮静作用発現に関する詳細な検討はされていない。特に鎮静作用においては、被投与者の主観的評価を用いた検討がこれまでに多く報告されているが、客観的な評価手法加えた報告は非常に限られている^{2,3)}。加えて、静脈内鎮静法で広く用いられているMDZ投与後の脳波への影響は、単一投与量での報告はあるものの⁴⁾、同一被験者内での複数用量の漸増状況下において評価した報告はない。

そこで今回、MDZによる静脈麻酔時の、口腔領域の麻酔作用と適切な鎮静作用の獲得に要する至適投与量を検討する自主臨床研究を、昭和大学医学部薬理学講座と昭和大学歯科病院との共同研究にて実施することとし、静脈麻酔を行った際の歯科治療への影響について、治療環境に影響を与える種々の項目と投与量との相関性を検討すると共に、血中濃度とこれらの項目との相関性も合わせて検討した。また、MDZ反復投与による鎮静作用を、Visual Analogue Scaleを用いた主観的な評価と脳波への影響を見た客観的な評価の両面から検討した。これらの検討により、臨床の場で静脈内鎮静法をより有効的に応用するための至適投与量を再考することとした。

研究方法

1. 実施施設・被験者

本試験計画は昭和大学歯学部医の倫理委員会において、試験実施の可否に関して倫理的、科学的な観点から審査を受け承認された(承認日:2012年10月3日)。試験は、2012年11月から2013年7月にかけて、ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針を遵守し、昭和大学歯科病院において実施した。

試験は日本人健康成人男性10名を対象とした。被験者の試験への組入れ可否の選定の基準は被験者の健康状態・症状・年齢・同意能力などを考慮して行い、被験者候補に対する問診、理学的検査等によるスクリーニング検査の結果を踏まえて20歳から35歳の基礎疾患のないと判断された男性と定義した。被験者へはあらかじめ昭和大学歯学部医の倫理委員会において承認された同意説明文書を用いて、本試験の目的・方法・危険性等について十分に説明し、スクリーニング実施前に自由意思により文書同意を得た。

2. 試験デザインおよび試験薬の投与

試験薬として被験者に投与したMDZは、サンド株式会社のMDZ注10mg「サンド」(1管,2ml)を生理食塩水18mlに希釈し調整した試験薬液(1mg/ml)で、0.01mg/kg BW(BW:Body Weight)に相当する投与量を1分間かけて静脈内投与した後、生理食塩水2mlをフラッシュした。投与後に種々の評価・観察を行った後、増量中止・終了基準に抵触しないことを確認した後、0.01mg/kg BWの再投与を行い次用量における評価・観察を順次行った。累積最大投与量は10mg/manとし、増量中止基準として、①投与後の収縮期血圧が80mmHg未満となった場合、②収縮期血圧が試験開始前より40mmHg低下した場合、③心拍数が50未満となった場合、④SpO₂が95%以下となった場合、⑤試験薬の麻酔・鎮静作用により嘔吐反射、自主開口、VASの計測がすべて不可能となった場合の5項目を設定した。加えて、この5項目に該当しない場合であっても試験担当医師の判断により中止可能とし、被験者への安全性に配慮して実施した。

3. 観察・評価

試験担当医師による診察およびバイタルサイン

(血圧, 脈拍, SpO₂) の測定は MDZ 投与前および, 毎追加投与後に実施した. また MDZ 投与後の口腔内歯科治療環境への作用 (開口量測定, 唾液量測定, 嘔吐反射測定) についても, MDZ 投与前および毎追加投与後に次の手順に従って実施した.

1) 開口量測定

開口量測定器 (六角開口度スケール: ケイセイ医科工業株式会社) を用い, 呼びかけに対して自力開口を行ってもらい, 開口量の測定をおこなった.

2) 唾液量測定

試験開始の2時間前に口腔清掃を指示し, その後絶飲食とした. 唾液分泌量の測定は, 3 × 3 cm の乾燥正方形脱脂綿 (白十字脱脂綿: 白十字社) を用意し, これを毎測定ごとに舌背中央部に置き, 5分間唾液を嚥下しないように指示した. 5分後の脱脂綿の重量を測定し, 事前に測定を行った乾燥時重量

との差 (mg) を測定し唾液分泌量とした.

3) 嘔吐反射測定

嘔吐反射評価時の口腔内刺激を一定にするため, YDM 社との共同開発により, 嘔吐反射誘発装置 (図1) を作製した. 嘔吐反射誘発装置は, 一定の刺激が口腔内に伝わるようにデザインした. 被験者にこの装置のバイトブロックを前歯でくわえてもらうことで本体の位置が固定される. バイトブロック中央の穴より口腔内を刺激する棒が挿入される構造により, 被験者の軟口蓋部分に, 刺激棒の先端接触点が当たるように長さの調整を可能とし, 加えて, 棒の振り幅の調整が可能である. 本装置のこれらの調整により, 加える刺激の再現性が確保されることで, 統一された刺激による嘔吐反射の評価を連続して行うことが可能となり, 測定者が被験者に加える刺激の差が嘔吐反射の評価に影響が出ないように工

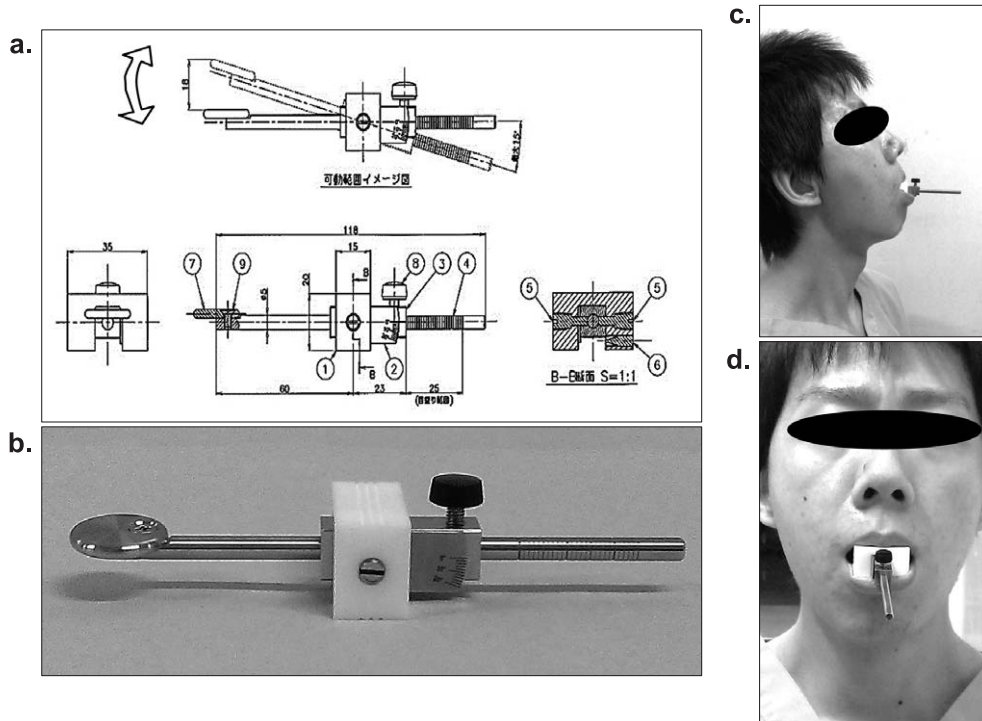


図1 嘔吐反射誘発装置

- a. ①バイトブロック, ②角度目盛り, ⑦軟口蓋刺激部分, ⑧位置調整ツマミ. 被験者には①バイトブロックを前歯部でくわえてもらい, 刺激を加える測定者が, ⑦の先端が軟口蓋の嘔吐反射を誘発する位置に当たるように長さを調節し, ⑧のツマミで固定する. この装置はバイトブロックを中心にして, シーソーのように (図1上部, 白抜き矢印) 測定者が可動させることによって, ⑦の先端が軟口蓋に対して当たり, 再現性のある刺激が可能となり, 嘔吐反射を誘発する.
- b. 口腔内誘発装置の実物の写真.
- c. 側面観.
- d. 正面観. この写真のとおり, 突き出た棒を使って, 口腔外より, 口蓋の刺激が可能である.

表 1 Visual Analogue Scale (VAS) の全質問項目. 丸印と矢印は Alertness score 項目とそれぞれの計測方向を示している.

Visual Analog Scale		
① 目がさえている	→	—眠たい
2. 気持ちが落ち着いている		—気持ちが高ぶっている
③ 力がみなぎっている	→	—力がぬけている
④ 頭がぼんやりしている	←	—頭がはっきりしている
⑤ 動作がスムーズだ	→	—動作がぎこちない
⑥ 体がだるい	←	—体がしゃんとしている
7. 満ち足りた気分だ		—何となくしっくりしない
8. 心が混乱している		—心がおだやかである
⑨ 頭の働きがにぶい	←	—頭がよく回転する
10. 緊張している		—リラックスしている
⑪ 注意がよく集中できている	→	—ぼんやりして夢見ごちだ
⑫ 何となく自信がない	←	—自信に満ちている
13. 気分がゆかいだ		—気分がうっとしい
14. 人に反発を感じる (反抗的)		—人と親しみを感じる (親和的)
⑬ 関心 (興味) をもてる	→	—もううんざりだ
16. ひきこもりたい (ひとりでいたい)		—人と一緒にいたい

夫した. 嘔吐反射の評価は, スコア 2: 嘔吐反射 (+), スコア 1: 軽度の嘔吐反射を認める (±), スコア 0: 嘔吐反射 (-) にて評価した.

鎮静作用の評価は, MDZ 投与前および毎投与後に主観的および客観的評価を用いて行った. 主観的鎮静作用評価には Bond & Lader の Visual Analogue Scale (VAS)⁵⁾ を日本語に訳した浦江らの VAS 質問表⁶⁾を用いた (表 1). 使用した VAS 質問表に含まれる 16 項目の質問のうち alertness (覚醒度) に関する 9 項目 (表 1 内の丸印の項目) を使用した. 各項目は左端から計測するものと右端から計測するものが混在しており (表 1 内の矢印が計測方向を示す), 9 項目のそれぞれのスコアの平均値 (mm) を主観的鎮静作用の評価とした. 被験者には 16 項目のうち alertness に関する質問項目がどれであるか, また計測に用いる方向などは知らせずに試験を行った. 加えて VAS 質問表は測定ポイントごとに新しいものを用意し, 被験者が前回の測定ポイントでの VAS の結果を知り得ないようにした. 各評価ポイントでの VAS の値は, 個々の被験者での投与前との差を算出し用いた. 一方, 客観的鎮静作用評価には, 投与前より聴覚誘発反応測定装置 (AEP モニター) (商品名 aepEXplus: フクダ電子株式会社) を使用した. この装置は麻酔や鎮静時にイヤホンか

ら音刺激を内耳に加え, 頭部に装着した頭皮脳波用電極により音刺激に誘発される聴覚神経系の聴覚誘発電位を測定して, 聴覚神経系の誘発反応波形を分析することにより麻酔深度のモニターが可能である. MDZ 投与後も鎮静作用の客観的評価を, AEP モニターを用いて聴覚誘発電位の測定にて行った. 試験実施中の各投与量において, 次の MDZ 投与までの間に至適鎮静状態を示す AEP 指数 (30 ~ 45) を呈したエポック数 (1 エポックは 10 秒間) の合計を計測し, その総数を解析に用いた.

4. 採血および血清 MDZ 濃度測定

MDZ の血中濃度測定用採血は, 注射針の刺激が鎮静作用等の評価に対して影響を及ぼす可能性を考慮し, 各投与ごとにおけるすべての検査・観察項目を行った後に実施した. 測定のための血液は 1 回あたり 6 ml を肘静脈から採取し, 遠心分離 (3000 rpm, 10 分間, 4℃) を行った後, 血清試料を得た. 血清は測定時まで -80℃ で保存し, 薬物濃度測定は昭和大学医学部薬理学講座へ検体を輸送した後に行った.

MDZ 血中濃度測定は Mandema らの方法を一部改変し, 以前に報告した方法で行った^{7,8)}. 血清 500 μl に 0.1 N NaOH を加えた後, 内部標準物質としてジアゼパム 10 μg/ml を加え, dichloromethane :

表 2 参加被験者の背景

被験者番号	年齢	身長	体重
1	25	165	48
2	29	172	80
3	27	169	55
4	26	171	70
5	28	178	82
6	28	177	91
7	30	178	72
8	29	179	84
9	26	174	93
10	27	174	88
27.5 ± 1.58 歳 (25-30)			
173.7 ± 4.52 cm (165.0-179.0)			
76.3 ± 15.09 kg (48.0-93.0)			

pentane (1:1) で1分間抽出した。遠心分離後、有機層を分取して窒素留去し、得られた残渣を移動相 0.01 M phosphate buffer (pH5.0): acetonitrile (1:1) で溶解させ、15 µl を HPLC (UV 検出器 (220 nm)) に注入して MDZ 濃度を測定した。分離には CAPCELL-PAC MG II 5 µm (2.0 mm×250 mm) (Shiseido) を用い、流速 0.2 ml/min で測定をした。なお、本定量の測定濃度範囲は、5 ng/ml ~ 200 ng/ml であった。

結 果

1. 対象

本試験への参加に文書にて同意を得た被験者に対しスクリーニング検査を行い、試験への参加が適格と判断した日本人健康成人男性 10 名を試験に組み入れた。被験者背景は、年齢 27.5 ± 1.58 歳、身長 173.7 ± 4.52 cm、体重 76.3 ± 15.09 kg であった (表 2)。

2. 試験薬の投与量

実施計画で定めた次用量への増量中止基準を準拠して、被験者への安全性を配慮しながら慎重に試験薬の増量投与を行った。各被験者における最大累積投与量は、0.04 mg/kg BW 1 名、0.06 mg/kg BW 1 名、0.07 mg/kg BW 1 名、0.08 mg/kg BW 1 名、0.11 mg/kg BW 5 名、0.14 mg/kg BW 1 名であった。増量中止に至った理由としては、収縮期血圧の低下 (< 80 mmHg) 1 名、鎮静による VAS 測定不

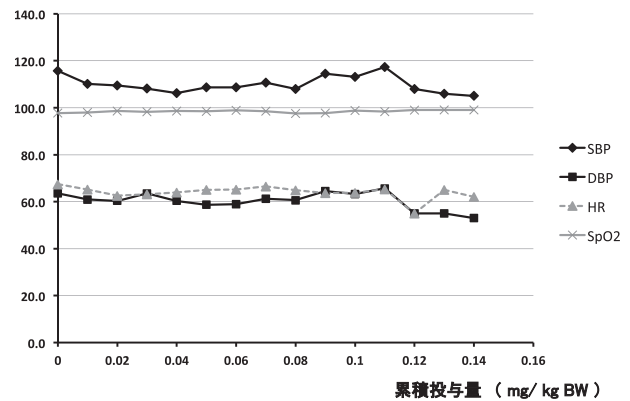


図 2 各 MDZ 累積投与量 (mg/kg BW) におけるバイタルサイン測定値

試験期間中、収縮期血圧 (SBP)、拡張期血圧 (DBP)、心拍数 (HR)、血中酸素飽和度 (SpO2) に大きな変動は見られなかった。

能 2 名であり、累積 MDZ 投与量が累積最大投与量の 10 mg/man に到達した被験者は 7 名であった。

3. 安全性評価およびバイタルサイン

試験期間中の各累積投与時におけるバイタルサインの推移は、MDZ 累積投与量が増加するに伴い、収縮期血圧が若干低下する傾向を認めたが、全試験期間を通じて大きなバイタルサインの変動はなく、また有害事象の発現は認められなかった (図 2)。

4. MDZ 投与の口腔内歯科治療環境への作用

MDZ 投与後の口腔内歯科治療環境への作用として、開口量、嘔吐反射、唾液分泌量について評価した。開口量は投与後より減少し、0.04 mg/kg BW 以降に著しい低下を認めた (図 3)。嘔吐反射は、累積投与量の増加に伴い反射の抑制が得られ、累積投与量 0.04 mg/kg BW 以上においてほぼすべての被験者において嘔吐反射の消失が認められたため、スコアはゼロを示した。また、唾液分泌量は、MDZ の累積投与量の増加に伴い唾液分泌量の減少を認め、累積投与量 0.06 mg/kg BW をピークとする分泌量の減少を認めた (図 4)。

5. 主観的鎮静作用

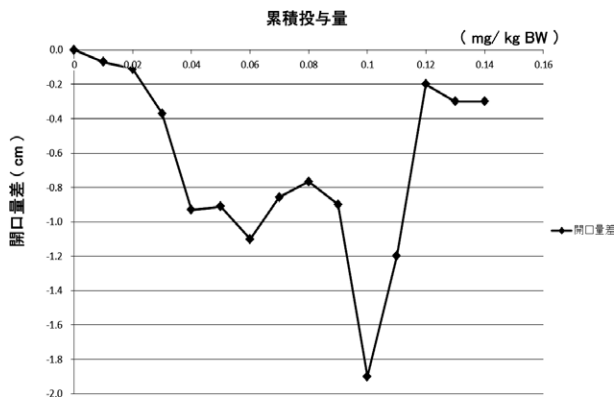


図 3 各 MDZ 累積投与量 (mg/kg BW) における開口量の変化量

グラフは MDZ 投与前と投与後の開口量の差を示している。開口量は MDZ 投与後より徐々に減少し、累積投与量 0.04 mg/kg BW 以降で著しい低下を示した。

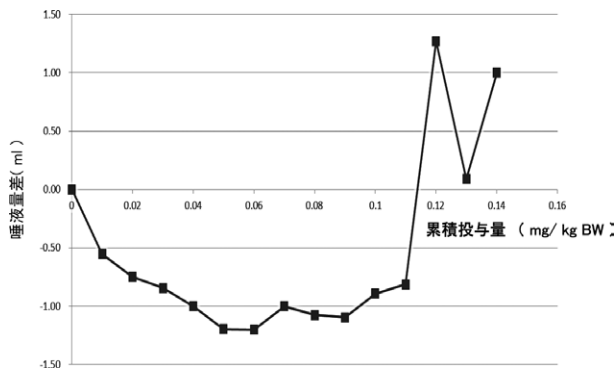


図 4 各 MDZ 累積投与量 (mg/kg BW) における唾液量の変化量

グラフは MDZ 投与前と投与後の唾液量の差を示している。唾液分泌量は累積投与量 0.01 mg/kg BW より減少を始め、0.05 mg/kg BW 以降での唾液分泌量は投与前と比べ -1.0 mg 前後で安定した低下を示した。

MDZ 投与による主観的鎮静作用を各累積投与後に実施した VAS により評価した。各累積投与量における VAS の alertness score (覚醒度) を示す (図 5)。累積投与量の増加に伴い、VAS 値が増加し、鎮静作用が増強したことを示している。累積投与量 0.03 mg/kg BW ~ 0.08 mg/kg BW において、0.05 mg/kg BW 投与をピークとする鎮静作用の発現が認められた。

6. 客観的鎮静作用

試験期間中を通じて装着した AEP モニターにより、連続した 10 秒間隔 (1 エポック) の AEP 指数の計測を行った。MDZ の累積投与を行う間に計測された AEP 指数のうち、脳が至適鎮静状態にある

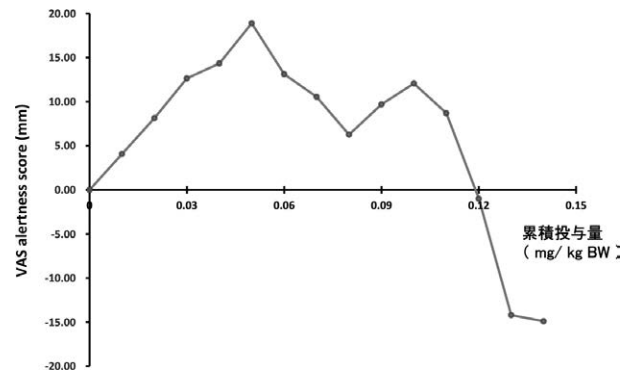


図 5 各 MDZ 累積投与量 (mg/kg BW) における VAS alertness score の推移

MDZ 累積投与量における VAS の alertness score (覚醒度) は累積投与量の増加に伴いスコアが上昇し、鎮静作用が増強したことを示している。

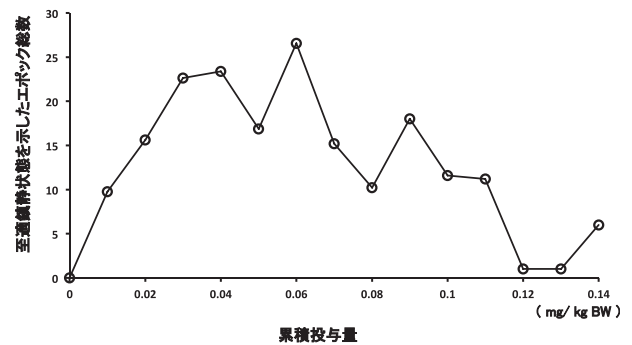


図 6 聴覚誘発モニターによる至適鎮静状態のエポック総数の推移

至適鎮静の MDZ 累積投与数の増加に伴い、至適鎮静状態を示す値のエポックの回数も増加し、累積投与量 0.06 mg/kg BW の投与時にエポック総数がピークとなった。

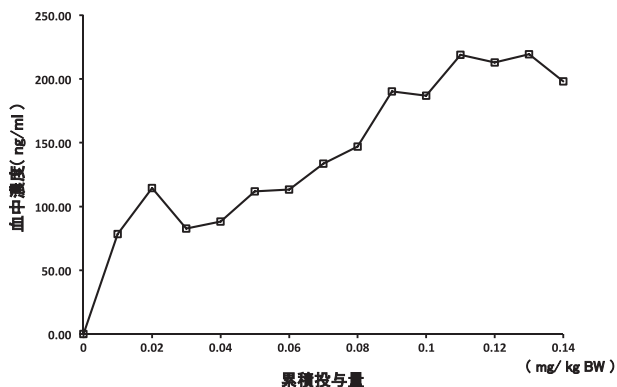


図 7 MDZ 血中濃度

MDZ 累積投与量 (mg/kg BW) ごとの平均血中濃度である。試験中、血中濃度は累積投与量に応じて上昇している。

場合には AEP 指数は 30 ~ 45 を示す。試験中の MDZ 投与後、種々の検査・観察を行った後、次の MDZ 投与までに至適鎮静状態の値 (AEP: 30 ~ 45) を示したエポック数の総数を AEP による鎮静状態の評価に用いた。MDZ の累積投与量の増加に伴い、至適鎮静状態を示す値のエポック数も増加し、0.06 mg/kg BW をピークとして、それ以降においては投与量の増加に反してエポック総数の減少を認めた (図 6)。

7. MDZ 血中濃度

各累積投与時における血中 MDZ 濃度を測定した (図 7)。試験実施計画書の規定に則って被験者より採取された血液中の MDZ 濃度は、累積投与量の増加に伴い上昇が確認された。

考 察

MDZ 投与後の口腔内歯科治療環境への作用においては、開口量は投与後より減少し、0.04 mg/kg BW 以降に著しい低下を認めた。これは、MDZ による口腔周囲の咀嚼筋群に対する筋弛緩作用が影響したものと考えられた。0.04 mg/kg BW 以降では、開口量は減少したものの自発的開口量は約 30 mm に保たれており、歯科治療を行うには十分な開口量を得ることができた。また、嘔吐反射は 0.04 mg/kg BW 以降で減少した。歯科治療において嘔吐反射は治療の妨げになることから、静脈内鎮静法により抑制されることが望ましく、本研究を通して得られた結果はこの点において有効であると考えられた。今回、MDZ には制吐作用ならびに皮膚の知覚

に対する薬理作用はないと考えられているにも関わらず嘔吐反射の抑制を認めたことから、MDZ による鎮静作用発現により歯科治療の際の軟口蓋への刺激に対する反応性が抑制されるものと推測された。本研究において、唾液分泌量は累積投与量 0.01 mg/kg BW より減少を始め、0.05 mg/kg BW 以降では -1.0 mg 前後で安定した唾液分泌量低下を示した。MDZ は大唾液腺の GABA 受容体に作用し唾液の分泌を抑制する作用を持つ^{9,10)} ことから、本研究で認めた MDZ 投与後の唾液分泌量の減少は、大唾液腺に対する MDZ の作用によるものと考えられた。唾液の分泌が抑制された口腔内環境は、歯科治療の難易度の低下に繋がり、口腔内での機器や歯科材料の操作性の向上に有効であると考えられた。また、本研究では被験者に発現した MDZ の鎮静作用を主観的評価と客観的評価の両面から評価を試みた。主観的評価で使用した VAS スコアは、被験者が VAS 質問表に書かれた鎮静作用に関連する 16 問の対となる質問項目に対して、100 mm の線上に自分の状態に適した程度を表していると思われる部位にラインを書くことで自己評価を行うものである。16 問の質問項目のうち 9 項目が鎮静作用の評価項目となっており、主観的な評価手法であるが客観性が高い手法であると報告されている³⁾。本研究において MDZ の累積投与量 0.03 mg/kg BW ~ 0.12 mg/kg BW で鎮静作用の発現を示す VAS スコアの投与前の値からの上昇を認め、0.05 mg/kg BW 投与時においてスコアの最大増加を認めた。これは累積投与量が 0.05 mg/kg BW に達した時点において高い鎮静効果を被験者が自覚していたことを示している。試験中、これら投与量下において、われわれの問いかけ指示に従うことが可能な状態であったことから、患者の協力を必要とする歯科治療において、十分適応できる状態であったものと考えられた。一方、本研究では AEP モニターを用い客観的手法により MDZ 投与後の鎮静作用の評価も合わせて行った。脳の至適鎮静状態を表す AEP 値を示すエポック数が最も多く検出された累積投与量は 0.06 mg/kg BW であった。これらの口腔内作用ならびに主観的・客観的鎮静作用の評価結果に加えて、バイタルサイン測定結果などを合わせて勘案すると、MDZ の累積投与量が 0.05 ~ 0.06 mg/kg BW における被験者の鎮静状態は、歯科治療を行ううえで安全かつ最も適した状

態であると考えられた。これまでも歯科治療における MDZ を用いた静脈内鎮静では、0.05 mg/kg ~ 0.07 mg/kg の使用量で至適鎮静が得られるとする報告が行われており¹¹⁾、われわれが今回用いた種々の評価手法による主観的・客観的評価の見地から検討を試みた結果は、この報告と一致するものであった。

今回われわれは MDZ の累積投与量と血中 MDZ 濃度の相関性についても検討を試みた。薬物は反復投与していくと、その薬物に対して生体の感受性が低下する薬剤耐性がしばしば観察され、この薬剤耐性がごく短時間に現れるときを急性耐性と呼ぶ。MDZ の血中濃度は累積投与量の増加に伴い上昇したが (図 7)、一方、本研究で行った種々の観察・評価項目における投与前からの変化が、MDZ が追加投与されているにも関わらず、投与前値に回復する変化を示した。MDZ を含むベンゾジアゼピン系の薬物においては、投与後の血中濃度—作用関係のプロットを時系列に従って連続した線で繋げたグラフを作成した際、その連続グラフの基線が時計回りのヒステレーシス (Clockwise hysteresis loop) を描くことが知られている。これは投与直後の薬物の脳内移行も含めた分布において強く作用が発現する一方で、同じ血中薬物濃度を示しているにも関わらず作用が減弱する急性耐性の発現を示唆するものである¹²⁾。今回の試験においても、続けて行う MDZ の累積反復投与において、図 7 のように累積投与回数増加に伴い血中濃度上昇が見られるが、十分な血中の MDZ 濃度となっている後半の MDZ 累積投与時において、唾液量、VAS により評価した鎮静度、至適鎮静状態を示したエポック総数など、いくつかの評価項目において投与後の変化の回復を認めたことから、急性耐性が発現したものと考えられた。このように、ベンゾジアゼピン系鎮静薬を用いた鎮静作用獲得において、急性耐性を示す薬物の性質を考えると、逐次投与による薬剤の追加ではなく、十分かつ安全な薬物量での一括投与が適切であると考えられた。今回の検討により安全かつ有効な一括投与量の目安として 0.05 ~ 0.06 mg/kg BW が得られた。三邊、戸嶋らの報告では 7.5 mg の MDZ を経口投与した場合において、安全かつ十分な鎮静効果を認め、その際の血中濃度は 80 ~ 100 ng/ml であったと報告している^{8, 13)}。今回の検討において歯

科治療上最も適した鎮静状態を得た累積投与量での血中濃度もほぼ同等であった。加えて、三邊、戸嶋らの報告では今回のわれわれが用いた主観的鎮静作用の評価項目と同じ VAS を使用しており、MDZ 投与後の VAS 値の変化も投与前値に比べ +10 ~ 15 mm とほぼ同程度の鎮静作用発現であった。

静脈内注射は煩雑な作業であり、術者にとっては負担となる。もし、経口 MDZ 投与によって歯科治療における最適な鎮静効果を得られるならば、これは簡便であり、患者にとっても負担が少ない方法であると考えられる。これまで、歯科治療における経口 MDZ 投与による鎮静の試みは小児では多く行われているものの^{14, 15)}、成人に対する報告は少ない。今回の検討により確認された至適鎮静作用を獲得する MDZ 投与量は 0.05 ~ 0.06 mg/kg BW であり、7.5 mg MDZ 経口投与によって得られる鎮静効果ならびに血中濃度とほぼ同等であることが確認された。MDZ による、安全かつ簡便で、有効な歯科治療時の鎮静獲得が今後より多くの臨床に応用されるためにも、さらなる研究の積み重ねによって、術式および安全性の確立が行われる必要があると考えられる。

利益相反

本研究に関し開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 総務省統計局. 統計から見たわが国の高齢者 (65 歳以上) 「敬老の日」にちなんで. 2013 年 9 月 15 日. (2015 年 8 月 3 日アクセス) <http://www.stat.go.jp/data/topics/pdf/topics72.pdf>
- 2) Overly FL, Wright RO, Connor FA, *et al.* Bispectral analysis during deep sedation of pediatric oral surgery patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63:215-219.
- 3) Crevoisier C, Ziegler WH, Heizmann P, *et al.* Relation entre l'effet clinique et la concentration plasmatique du midazolam chez des sujets volontaires. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1984;3:162-167.
- 4) Messieha ZS, Guirguis S, Hanna S. Bispectral index monitoring (BIS) as a guide for intubation without neuromuscular blockade in office-based pediatric general anesthesia: a retrospective evaluation. *Anesth Prog.* 2011;58:3-7.
- 5) Bond A, Lader M. The use of analogue scales in rating subjective feelings. *Br J Med Psychol.* 1974;47:211-218.

- 6) 浦江明憲, 岡田三津子, 入江 伸, ほか. 塩酸フェキソフェナジンの精神運動機能に及ぼす影響 健常成人におけるパソコンによるワープロ入力作業を指標にして. *臨薬理*. 2000;31:649-658.
- 7) Mandema JW, Tukker E, Danhof M. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the EEG effects of midazolam in individual rats: influence of rate and route of administration. *Br J Pharmacol*. 1991;102:663-668.
- 8) 戸嶋洋和, 三邊武彦, 木崎順一郎, ほか. 安中散反復経口投与によるCYP3A阻害効果 ミダゾラムを用いた臨床試験. *昭和学会誌*. 2013;73:120-128.
- 9) 堀田緒留人, 一色 淳. ミダゾラムおよびプロポフォールラットの脳線条体切片からのドパミン放出に及ぼす影響 Fast-cyclic voltammetry法を用いて. *麻酔*. 1997;46:755-763.
- 10) Apiliogullari S, Celik JB, Duman A. Midazolam can decrease salivation during bronchoscopy. *Chest*. 2010;138:1277.
- 11) Matsuki Y, Okamura T, Shiozaki K, *et al*. Survey on choice of intravenous sedative agent at department of dental anesthesiology, Tokyo Dental College Chiba Hospital between 2010 and 2011. *Bull Tokyo Dent Coll*. 2014;55:157-162.
- 12) Tuk B, Herben VM, Mandema JW, *et al*. Relevance of arteriovenous concentration differences in pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of midazolam. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998;284:202-207.
- 13) 三邊武彦, 戸嶋洋和, 龍 家圭, ほか. 安中散短期投与のミダゾラム代謝に及ぼす影響. *昭和学会誌*. 2013;73:67-75.
- 14) Kaviani N, Shahtusi M, Haj Norousali Tehrani M, *et al*. Effect of oral midazolam premedication on children's co-operation before general anesthesia in pediatric dentistry. *J Dent (Shiraz)*. 2014;15:123-128.
- 15) Erlandsson AL, Backman B, Stenstrom A, *et al*. Conscious sedation by oral administration of midazolam in paediatric dental treatment. *Swed Dent J*. 2001;25:97-104.

OBJECTIVE AND SUBJECTIVE EVALUATIONS TO DETERMINE THE MIDAZOLAM OPTIMAL DOSE IN THE DENTAL TREATMENT

Keisuke KONDO, Takehiko SAMBE, Naoki UCHIDA,
Mariko IWASE and Yuki NISHIMURA

Department of Pharmacology, Showa University School of Medicine

Atsumi MANABE

Department of Conservative Dentistry, Division of Aesthetic Dentistry and Clinical Cariology,
Showa University School of Dentistry

Takei RYU and Shinichi KOBAYASHI

Showa University Clinical Research Institute for Clinical Pharmacology and Therapeutics

Yoko INADA and Miyuki IKEDA

Department of Pharmacy Services, Showa University Dental Hospital

Abstract — Dental anesthesia with the intravenous (IV) administration of midazolam (MDZ) has been widely used because of the ease of administration and long-standing clinical experience. However, no detailed reports have investigated the optimal dose necessary to obtain sufficient sedative effects of dental treatment and to avoid the side effects of excessive sedation, such as respiratory depression. This clinical study was conducted to determine the optimal dose of IV MDZ necessary to achieve adequate oral anesthetic effects. We attempted to define the reference index in order to evaluate the most effective clinical anesthetic method in the oral clinical field. The present study was conducted in 10 healthy men. IV MDZ (0.01 mg/kg BW) was administered as the first dose. Then, MDZ (0.01 mg/kg BW) was administered incrementally until a side effect was elicited or until the accumulated MDZ dose reached 0.1 mg/kg BW. For each administration point, oral function, sedative effect, and safety were evaluated. MDZ dose accumulation of over 0.04 mg/kg BW reduced the mouth-opening capacity and vomiting reflex. MDZ dose accumulation of over 0.05 mg/kg BW reduced the quantity of salivation. Using the VAS level, a peak in the sedative effect occurred at 0.06 mg/kg BW. Using the auditory evoked potentials monitor, the epoch showed that optimal sedation increased at 0.03-0.06 mg/kg BW. These results suggested that an MDZ dose of 0.06 mg/kg BW was suitable for sedation in dental treatment. The results of this investigation can be applied in clinics as an effective index of intravenous sedation.

Key words: dental anesthesia, midazolam, objective evaluation, optimal dose

[受付：7月21日，受理：9月24日，2015]