

氏名(本籍)	田中誠 (茨城県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博乙第1,236号
学位授与年月日	平成8年12月31日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	Efficacy of Simulated Epidural Test Doses in Adult Patients Anesthetized with Isoflurane : A Dose-Response Study (イソフルレン麻酔中の成人患者における硬膜外 Test Dose の有効性：用量-反応研究)
主査	筑波大学教授 薬学博士 後藤勝年
副査	筑波大学教授 医学博士 久保武士
副査	筑波大学教授 医学博士 杉下靖郎
副査	筑波大学教授 医学博士 三井利夫
副査	筑波大学助教授 理学博士 照井直人

論文の内容の要旨

(目的・対象)

硬膜外麻酔時、麻酔カテーテルの先端が血管内に誤って入っていないことを確認するため一般的にエピネフリンの注入(以下 Test Dose と呼ぶ)が行なわれる。エピネフリン15 μ gを静注すると、覚醒状態の成人においては心拍数が20以上増加することが知られている。しかし、イソフルレンなどによる全身麻酔下では(反応性が低下して)心拍数変化が十分認められないことがあり、正確に硬膜外麻酔が行なわれているか否かを判断する為の指標となり難いことが多い。さらに、全身麻酔下では、エピネフリンの血管内誤注入による“目まい、耳鳴り”などの患者からの苦痛の訴えは期待できず、客観的指標としては、循環動態の変化に頼らざるを得ない。そこで、本研究ではイソフルレン全身麻酔下に於いて、Test Dose が全量血管内に誤注入された場合を想定して、如何なる循環系パラメーター(心拍、血圧等)を指標にしたら感度良く誤注入を検出することができるかを探ることを目的として、以下の臨床研究を行った。

全身麻酔を受ける80人の予定手術患者に、全身麻酔導入・気管内挿管し、1%イソフルレンと67%笑気、酸素で麻酔を維持した。その後、無作為に4群に分けた。循環動態が落ちついた後、生食群(n=20)には生理食塩水3mlを、エピネフリン7.5群(n=20)にはエピネフリン7.5 μ gを含む1.5%リドカイン3mlを、エピネフリン15群(n=20)にはエピネフリン15 μ gを含む1.5%リドカイン3mlを、エピネフリン22.5群(n=20)にはエピネフリン22.5 μ gを含む1.5%リドカイン3mlを静脈内投与し、心拍数、収縮期血圧を20秒おきに4分間測定・記録した。覚醒下、非妊娠時、成人における心拍数の基準と収縮期血圧の基準(それぞれ20bpm以上の上昇、15mmHg以上の上昇をもって陽性反応とする)に照らし合わせ sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value を計算し、イソフルレン麻酔中における有効性を求めた。

次いで、イソフルレンの濃度の影響を調べる為、全身麻酔を受ける40人の予定手術患者を無作為に2群に分け、全身麻酔導入・気管内挿管後、それぞれ0.5%イソフルレン(イソフルレン0.5群, n=20)、1.5%イソフルレン(イソフルレン1.5群, n=20)及び67%笑気、酸素で麻酔を維持した。循環動態が落ちついた後、硬膜外 Test Dose としてエピネフリン15 μ gを含む1.5%リドカイン3mlを静脈投与し、心拍数、収縮期血圧の変化を同様に測定・記録した。

(結果)

エピネフリン量にかかわらず、Test Dose の静脈内投与後、心拍数、収縮期血圧は投与前値に比べ有意に上昇し、4分後にはほぼ投与前値に復した。エピネフリン7.5群、エピネフリン15群、エピネフリン22.5群における心拍数の最大増加量はそれぞれ 11 ± 2 (平均 \pm 標準誤差)、 26 ± 2 、 24 ± 2 bpm、収縮期血圧の最大増加量はそれぞれ 20 ± 2 、 49 ± 5 、 71 ± 4 mmHgであった。一方、生食群における心拍数、収縮期血圧の変化はそれぞれ ± 1 bpm、 ± 2 mmHgであり、20 bpm以上の心拍数の増加、15 mmHg以上の収縮期血圧の増加を示す者(false-positive)はいなかった。エピネフリン7.5群において、心拍数の最大増加量が20 bpm以上だったものは2人(18人がfalse-negative)、エピネフリン15群では14人、エピネフリン22.5群では12人であり、心拍数の基準による sensitivity/negative predictive value はそれぞれ10%/53%、70%/77%、60%/71%であった。仮に心拍数の基準を10 bpm以上の上昇をもって陽性反応とすると、sensitivity/negative predictive value はそれぞれ55%/69%、100%/100%、100%/100%になった。一方、収縮期血圧の基準による sensitivity/negative predictive value はそれぞれの群で60%/71%、100%/100%、100%/100%であった。

心拍数の基準(20 bpm以上の上昇をもって陽性反応)に従うと、イソフルレン0.5群における sensitivity は100%、イソフルレン1.5群における sensitivity は30%であった。心拍数の基準を10 bpm以上の上昇=陽性反応としても、イソフルレン1.5群における sensitivity は70%であったが、収縮期血圧の基準に従うと、いずれの群も sensitivity は100%であった。

(考察)

今回の研究結果より、イソフルレン1%による麻酔下では、20 bpm以上の心拍数上昇を基準にすると、特に Negative predictive value (true-negative/true-negative+false-negative) がいずれのノルエピネフリンの用量に於いても100%に達しなく、陽性反応検出の信頼性が乏しいといわざるを得ない。イソフルレンの濃度が上昇すると、この傾向はさらに助長されよう。これに対し、10 bpm以上の心拍数増加又は15 mmHg以上の血圧上昇を基準とすると、ノルエピネフリンの用量が15 μ g以上では、Negative predictive value はいずれの場合にも100%と、信頼性は高かった。しかし、高齢者になると変時反応(心拍数変化)は極端に悪くなることが知られている。従って、如何に非侵襲的に頻回測定を行うかという課題は残されているが、血圧変化を指標とする方が陽性反応検出の為には、より信頼性が高いものと考えられる。

以上の結果より、安定したイソフルレン麻酔下における成人患者では、(1)硬膜外 Test Dose として少なくともエピネフリンは15 μ g以上用いるべきである、(2)1%以下の濃度のイソフルレンで麻酔を維持している場合、心拍数の基準は10 bpm以上の上昇をもって陽性反応とするべきである。(3)15 mmHg以上の上昇をもって陽性反応とする収縮期血圧は基準は、0.5%–1.5%の間のイソフルレン濃度において適応できる。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、Anesthesia and Analgesia 誌 (International Anesthesia Research Society 発行) に full paper として掲載されたものである。硬膜外麻酔用のカテーテルの先端が定位置からそれてエピネフリンなどを血管内に誤注入すると、患者が覚醒状態ならば“目まいや耳鳴り”などの症状を訴えることにより直ちに察知することが可能であるが、全身麻酔下では循環系パラメーター(心拍数や血圧など)の変化のような客観的指標に頼らざるを得ない。本論文では、エピネフリンの用量と全身麻酔薬(イソフルレン)の濃度を適宜変化させ乍ら心拍数や血圧を詳しく測定し、その変化の「妥当な基準」を提唱している。洞房結節自体の機能、局所麻酔薬の知覚神経系に対する影響、非侵襲的な血圧の頻回測定法など、残された課題も少なくないが、医療事故を未然に防ぐための客観的な基準を設定することは、現実的に極めて重要な事柄で、高く評価できる。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。