

[315]

氏 名 (本籍)	矢 口 裕 一 (茨 城 県)		
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)		
学 位 記 番 号	博 乙 第 2130 号		
学位授与年月日	平成 17 年 5 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	人間総合科学研究科		
学 位 論 文 題 目	The reduction in minimum alveolar concentration for tracheal extubation after clonidine premedication in children (小児における経口クロニジン前投与が抜管時の最小肺胞濃度に与える影響)		
主 査	筑波大学教授	医学博士	原 晃
副 査	筑波大学助教授	博士 (医学)	重 田 治
副 査	筑波大学助教授	博士 (薬学)	本 間 真 人
副 査	筑波大学助教授	医学博士	宮 部 雅 幸
副 査	筑波大学講師	博士 (医学)	山 中 章 弘

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

クロニジンは $\alpha 2$ アドレナリン受容体刺激薬であり、鎮静、鎮痛、循環動態の安定化、各種麻酔薬の必要量を減少させるなどの作用を有し、小児麻酔領域において、その有用性、安全性が確立されてきている。一方、徐脈、低血圧あるいは全身麻酔からの覚醒遅延などの副作用の可能性も指摘されている。

健康な小児において、深麻酔下の抜管は動脈血酸素飽和度を改善し、気道に関連した合併症を減少させると言われている。ハロゲン化揮発性麻酔薬であるセボフルランは血液ガス分配係数が小さく、麻酔の導入・覚醒が速やかであり、気道刺激性も少ないため、小児における麻酔の導入・維持に現在最も使用されている。以前著者らは、セボフルラン麻酔において、50%の患者において円滑な抜管が可能であるセボフルラン濃度 (minimum alveolar concentrations for tracheal extubation: MAC-ex) は 1.64% と報告した。そこで今回、クロニジンを前投薬として用いた際の小児麻酔における、MAC-ex、気道関連合併症、覚醒時間に及ぼすクロニジンの効果を検討した。

(対象と方法)

全身麻酔下に鼠径ヘルニア整復術を受ける 2 - 9 歳の小児 60 名を対象とした。Envelope method により無作為に 3 群に分け、手術室入室 100 分前にプラセボ、クロニジン 2 μ g/kg, 4 μ g/kg をそれぞれ経口投与した。全身麻酔導入、気管内挿管、全身麻酔維持はセボフルラン単独で行った。あらかじめ設定した呼気/吸気セボフルラン濃度比 0.95 ~ 1.00 を少なくとも 15 分維持した後、愛護的に抜管し、この時の MAC-ex を測定した。覚醒時の呼吸器系合併症について調査した。また、プラセボ群、クロニジン 4 μ g/kg 投与群における自発的に開眼するまでの時間 (eye-opening time)、抜管から手術室を退室するまでの時間 (awakening time) を検討した。統計は 3 群間の検定には分散分析と Fisher の PLSD test を、2 群間の検定には Mann-Whitney U test を用い、危険率 0.05 未満を有意差ありとした。

(結果)

プラセボ群, クロニジン 2 μ g/kg 群, クロニジン 4 μ g/kg 群における MAC-ex はそれぞれ $1.63 \pm 0.13\%$, $1.04 \pm 0.26\%$, $0.66 \pm 0.09\%$ であり, 3 群間に有意差を認めた。麻酔覚醒時における息ごらえ, 喉頭痙攣等の合併症はいずれの群でも認められなかった。Eye-opening time はプラセボ群で $5.7 \pm 3.5\text{min}$, クロニジン 4 μ g/kg 群で $5.1 \pm 1.0\text{min}$ と有意差を認めなかった。Awakening time はプラセボ群で $9.7 \pm 3.7\text{min}$, クロニジン 4 μ g/kg 群で $9.2 \pm 3.8\text{min}$ とこれも有意差を認めなかった。

(考察)

クロニジンを投与しない場合の健康小児におけるセボフルランの MAC-ex は過去の著者らの報告 (1.64%) とほぼ同等であり, クロニジン 2 μ g/kg, および 4 μ g/kg を前投与することにより, セボフルランの MAC-ex をそれぞれ 36%, 60% 減少することが明らかになった。以前著者らはクロニジン 4 μ g/kg の前投与が minimum alveolar concentration for endotracheal intubation (MAC-ei) を約 30% 減少させたと報告しているが, クロニジンの MAC-ex と MAC-ei に及ぼす効果の差異の機序は明らかではない。抜管と挿管の機械的刺激の強さの差によるものかもしれない。 α 2 アドレナリン受容体刺激薬は青斑核に作用し鎮静作用を, supraspinal and spinal site に作用して鎮痛効果を有するが, どの部位が MAC の減少に関わっているのかは, 今回の研究では明らかではない。クロニジン 5 μ g/kg の麻酔前投与がアトロピン静注を要する程の徐脈を引き起こすとの報告もあり, 今回のクロニジンの最大投与量を 4 μ g/kg とした。少なくとも 4 μ g/kg までの量であれば, クロニジン単独で麻酔前投与薬として安全に使用でき, セボフルランの MAC-ex を減少させることから有用な薬剤であることが示唆された。

(結論)

経口クロニジン前投与により, 小児におけるセボフルランの MAC-ex は容量依存性に減少した。また, 麻酔覚醒遅延を起こさず, 気道に関連した合併症も認められなかった。

審 査 の 結 果 の 要 旨

α 2 アドレナリン受容体刺激薬であるクロニジンが, 小児におけるセボフルランによる全身麻酔の前投与薬として有用であることを明らかにした臨床研究であり, クロニジンがセボフルランの MAC-ex を有意に低下せしめることを明確にし, かつその安全使用量を示した意義は大きく, 臨床的価値の高いものと考えられる。クロニジンの作用機序についてははまだ不明な点も多いが, 今後の研究に結びつける意味からも意義ある論文といえる。

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。