

氏名	熊倉 康友
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	医工農博乙 第12号
学位授与年月日	令和3年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
専攻名	博士課程医学専攻
学位論文題名	Effects of spinal anesthesia and sedation with dexmedetomidine or propofol on cerebral regional oxygen saturation and systemic oxygenation a period after spinal injection (脊髄くも膜下麻酔と脊髄くも膜下麻酔中のプロポフォール・デクスメドミジンを用いた鎮静が脳組織酸素飽和度・経皮的酸素飽和度に与える影響)
論文審査委員	委員長 教授 波呂 浩孝 委員 教授 犬飼 岳史 委員 講師 三井 広

## 学位論文内容の要旨

【目的】脊髄くも膜下麻酔は幅広い手術で用いられる麻酔方法であるが、血圧低下・脳血流低下を引き起こす。脊髄くも膜下麻酔時における鎮静において、プロポフォールは脳血管への影響がないものの、デクスメドミジンは血管収縮作用による脳血流低下がある可能性がある。しかしデクスメドミジンは呼吸・循環への影響が少ないとされており、どちらが脊髄くも膜下麻酔に望ましい鎮静薬であるかは分かっていない。本研究では脊髄くも膜下麻酔中の患者において、デクスメドミジンを用いた鎮静とプロポフォールを用いた鎮静が脳内酸素飽和度と経皮的酸素飽和度に与える影響を評価することとした。

【方法】脊髄くも膜下麻酔により経尿道的膀胱手術を行う患者36人に対し、デクスメドミジンを用いた鎮静を施行した群（DEX群）とプロポフォールを用いた鎮静を施行した群（PPF群）にランダムに振り分け鎮静を施行した。脳内酸素飽和度測定にNear-infrared spectroscopy sensor (NIRS)を用いてregional oxygen saturation (rSO<sub>2</sub>)を測定した。経皮的酸素飽和度測定にはパルスオキシメーターを用いてSpO<sub>2</sub>を測定した。酸素投与（2Lカヌーラ）開始後、各群において、脊髄くも膜下麻酔開始前（ベースライン）、開始後5分おきに20分までそれぞれの時点において平均動脈圧 (MAP)、心拍数 (HR)、rSO<sub>2</sub>、SpO<sub>2</sub>、Bispectral Index (BIS) 値、鼓膜温を測定した。脊髄くも膜下麻酔開始より20分後に両群それぞれでデクスメドミジン・プロポフォールを投与し鎮静を開始、開始後10分、25分、40分に同様のパラメーターを測定した。

【結果】全ての参加者に重大な心血管・呼吸器併存疾患は認めず、2群間に性別以外に有意な差はみ

られなかった。脊髄くも膜下麻酔後 15 分での冷覚低下域の中央値は DEX 群で Th8.67、PPF 群で Th8.88 と有意な差はみられなかった。2 名の患者で術中に下顎挙上による気道確保を要したが、SpO<sub>2</sub> が 90% 未満となる患者はいなかった。平均血圧は両群とも脊髄くも膜下麻酔後有意にベースラインより低下したが、鎮静薬投与後は DEX 群が PPF 群より有意に高値であった、心拍数は両群間における差を認めなかった。SpO<sub>2</sub> は鎮静薬投与後、2 群間において DEX 群が有意に高い値であった。rSO<sub>2</sub> はベースラインでは両群間で差は認めなかった (DEX 群 : 71.3 ± 7.3%、PPF 群 : 71.8 ± 5.6%)。脊髄くも膜下麻酔開始後、rSO<sub>2</sub> は両群で有意に低下 (DEX 群 : 65.4 ± 6.9%、PPF 群 : 64.3 ± 7.4%) したが、鎮静薬投与後の rSO<sub>2</sub> 値と比較し有意な低下は見られず、群間における差も認めなかった。

**【考察】** 本研究は脊髄くも膜下麻酔時のデクスメドミジン・プロポフォール投与による脳血流への影響を調べた最初の研究である。我々は脊髄くも膜下麻酔によって脳内酸素飽和度が減少するものの、デクスメドミジン・プロポフォールの投与で更なる低下は認めなかった。平均血圧や SpO<sub>2</sub> はデクスメドミジン群のほうが安定しており、脊髄くも膜下麻酔における鎮静にはデクスメドミジンがプロポフォールよりも有利である可能性を示した。

脊髄くも膜下麻酔により脳内酸素飽和度が減少するかは一定の見解を得ていない。本研究は比較的高齢者を対象としており、脊髄くも膜下麻酔に伴う心拍出量の低下・末梢交感神経ブロック作用による血管拡張とそれに付随する脳血流低下が影響したと考えられた。

デクスメドミジンは脳動脈収縮作用により脳血流低下が起これ、プロポフォールは脳動脈への影響がないことから脊髄くも膜下麻酔における鎮静にはプロポフォールが脳内酸素供給の観点で有利であると考えていたが、両群における差は認めなかった。これはプロポフォールのほうがデクスメドミジンより脳内酸素消費量が多く、平均血圧と rSO<sub>2</sub> は相関するため、デクスメドミジンで平均血圧が維持されることが原因であると考えられた。デクスメドミジンは中枢神経における α<sub>2</sub> 受容体刺激作用と血管における α<sub>2B</sub> 受容体刺激作用を有し、体血圧に対しては降圧作用と昇圧作用の両方を有する。本研究ではデクスメドミジンはローディングドースを併用して投与しており、血圧低下が起これなかったものとする。

デクスメドミジンは呼吸抑制作用が少なく、プロポフォールは用量依存的に上気道閉塞や呼吸抑制をきたす。本研究では鎮静レベルが同等であったため SpO<sub>2</sub> への影響には両群で差は認めなかった。プロポフォールにおける呼吸抑制が血中二酸化炭素分圧の上昇をきたし、体血圧低下が起これても脳血流を維持し rSO<sub>2</sub> に差が見られなかった可能性がある。

本研究の限界は、①短時間手術のため麻酔レベルも狭い範囲であること②動脈血二酸化炭素分圧の測定が行えていないこと③鎮静レベルを評価する BIS 値が前額部・顔面の筋収縮で影響されている可能性があることである。

**【結論】** 脊髄くも膜下麻酔は脳内酸素飽和度を低下させる。脊髄くも膜下麻酔中のデクスメドミジンとプロポフォールによる鎮静は脳内酸素飽和度に影響しない。デクスメドミジンはプロポフォールに比べ平均血圧・SpO<sub>2</sub> の低下が少なく、脊髄くも膜下麻酔中の鎮静により適していると考えられる。

## 論文審査結果の要旨

麻酔を行うと、交感神経遮断による血圧低下が起きて、脳血流が低下し脳虚血のリスクを伴う。周術期の脳梗塞は全身麻酔全体の 0.08~0.7%という報告がある。よって、麻酔中には脳血流を保持し、かつ、脳内の酸素消費量を減少することが重要である。脊髄くも膜下麻酔は下半身手術において一般的な麻酔法である。鎮静にはプロポフォールとデクスメデトミジンの2剤が使用されることが多い。前者は呼吸抑制が著明であるが、後者と比較して脳内の酸素供給に優れ、脳内酸素消費量は少ないとされている。本研究の目的は、プロポフォールとデクスメデトミジンの2剤が脳内および経皮的酸素飽和度に与える影響を検討することである。

脊髄くも膜下麻酔を用いて経尿道的膀胱手術を行う患者 36 人を対象に、ランダム化を行い、2 剤のそれぞれを用いた鎮静を行った。2 剤は脊髄くも膜下麻酔を開始して 20 分後に投与をして鎮静を開始した。脳内酸素飽和度は NIRS を用いて rSO<sub>2</sub> を測定し、経皮的酸素飽和度はパルスオキシメーターを使用して SpO<sub>2</sub> を測定した。平均動脈圧 (MAP)、心拍数 (HR)、rSO<sub>2</sub>、SpO<sub>2</sub>、BIS 値、鼓膜温、を測定した。統計は Stat Flex Ber6.0 を使用して行った。

結果は、総ての患者で重篤な心血管、呼吸器疾患はなかった。デクスメデトミジン群は 18 名中女性は 1 例のみであり、プロポフォール群の 18 例中 6 名女性と比較して有意の差がみられた。rSO<sub>2</sub> は両群ともに麻酔前より低下し、両群で有意差はなかった。平均血圧は、デクスメデトミジン群は開始後血圧が上昇し、その後同じレベルを維持したのに比較して、プロポフォール群は開始後血圧が低下した。心拍数は両群で変化はなかった。SpO<sub>2</sub> はデクスメデトミジン群に変化はなかったが、プロポフォール群は開始後有意に低下した。BIS は両群で変化はなかった。rSO<sub>2</sub> が両群で低下したのは、脊髄くも膜下麻酔により心拍出量と脳血流量がともに減少したためと考えている。また、平均動脈圧は有意にデクスメデトミジン群がプロポフォール群よりも高いことから、デクスメデトミジン群は脳酸素飽和度が保持されて、全身循環が良好に保たれると考えられた。また、SpO<sub>2</sub> はデクスメデトミジン群の方が高く、全身酸素化はデクスメデトミジン群が良好といえる。以上より、血圧の点ならびに全身酸素化の観点から、デクスメデトミジン群がプロポフォール群よりも有利と判断され、デクスメデトミジン群は脊髄くも膜下麻酔における短時間鎮静に適していると判断できた。

一方で観察期間が短い、動脈圧二酸化炭素分圧を測定していない、BIS 値の測定環境、については今後の課題となった。申請者は今後もこのテーマで研究を継続していく予定であり、新たな知見が期待できる。

本研究は Journal of Anesthesia 誌 (IF:1.628) にすでに掲載されており、国際的にかつ専門領域でも十分に評価されている。

以上より、本学の博士 (医学) の学位論文に相応しい研究であると審査委員全員一致で判断した。今後の研究のさらなる発展が期待できる。