

氏名	渡辺 禎久	
学位	博士	
専門分野の名称	歯学	
学位授与番号	博甲第4742号	
学位授与の日付	平成25年3月25日	
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科機能再生・再建科学専攻 (学位規則(文部省令)第4条第1項該当)	
学位論文題目	少量のミダゾラム投与による高血圧歯科患者の血圧安定化効果 -二重盲検ランダム化比較試験-	
学位論文審査委員	森田 学 教授	十川 紀夫 准教授
	宮脇 卓也 教授	

### 学位論文内容の要旨

#### 【緒言】

近年、歯科に訪れる患者の血圧に関する疫学調査によって、歯科治療前の血圧が高い患者が比較的多いことが明らかになっている。歯科治療は患者にとってストレスとなることが多く、歯科治療前から血圧の高い患者がストレス環境にさらされると、さらなる血圧上昇が起こり、致命的なイベントに発展する可能性があるとされている。さらに、不安は心理的ストレスとなり、血圧上昇の引き金となる。一方、歯科治療前に高い血圧を示す患者の中には、日常血圧は正常で医療機関に来院すると血圧が上昇する、いわゆる白衣高血圧の患者が含まれている。白衣高血圧患者は、不安による心理的ストレスによって血圧が高くなっていると考えられるが、不安のコントロールには、精神鎮静法が有効である。精神鎮静法にはミダゾラムが頻繁に用いられているが、静脈投与による抗不安作用の報告は少なく、十分に検討されていない。そこで本研究では、ミダゾラムの静脈内投与が白衣高血圧患者の上昇した血圧を、抗不安作用によって正常範囲(収縮期血圧が140mmHg未満かつ拡張期血圧が90mmHg未満)内に安定させるという研究仮説を立て、ミダゾラム投与による白衣高血圧歯科患者の循環動態および不安状態への効果について検討した。また、ミダゾラムは血中濃度が上昇するにしたがって、抗不安作用、抗痙攣作用、鎮静作用、健忘効果、筋弛緩作用の順に発現するとされているが、本研究では、十分な鎮静作用は必要ではなく、抗不安作用を期待することが目的であるため、一般臨床で使用される投与量(0.05~0.075mg/kg)よりも少量(0.02mg/kg)のミダゾラム投与による効果を検討した。

#### 【方法】

本研究は、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会の承認のもと行われた。岡山大学病院歯科麻酔科外来歯科全身管理室および広島県開業A歯科医院にて、精神鎮静法が必要な患者で、家庭血圧は正常範囲内であるが、歯科治療当日の診療室入室5分後の収縮期血圧が140mmHg以上もしくは拡張期血圧が90mmHg以上の患者(白衣高血圧患者)を

対象とした。対象患者は0.02mg/kgのミダゾラムを静脈内投与するミダゾラム群と、生食を静脈内投与する対照群にランダムに割り付けられた。試験薬投与2分後、4分後、6分後、8分後、10分後の血圧、脈拍、非観血的動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>)、試験薬投与10分後の不安の状態、鎮静レベルを評価した。不安の状態の評価には、State-Trait Anxiety Inventory (STAI)およびVisual Analog Scale (VAS)を用いた。試験薬投与前後の比較には、paired t-test、対照群とミダゾラム群との比較には、カイ二乗検定、Fisherの直接確率法、unpaired t-testまたはMann-Whitney U testを用い、危険率5%未満を有意差ありと判定した。

## 【結果】

対照群が19人、ミダゾラム群が19人であった。性別、年齢、体重、処置内容、高血圧の有無、試験薬投与前の血圧、脈拍、STAIの特性不安、状態不安、不安に関するVASについて両群間に有意差は認められなかった。ミダゾラム群において、収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧は、試験薬投与前後の比較で有意に減少した。一方、対照群においては、拡張期血圧のみ試験薬投与前後の比較で有意に減少した。試験薬投与10分後、対照群に比較して、ミダゾラム群の血圧は正常範囲（収縮期血圧が140mmHg未満かつ拡張期血圧が90mmHg未満）まで有意に低下した。両群において、収縮期血圧が90mmHg未満になるような過度の血圧低下はみられなかった。不安に関して、両群間でSTAIの状態不安の変化に有意差は認められなかったが、VASは対照群に比較しミダゾラム群で有意に低下した。鎮静レベルについて両群間に有意差は認められなかった。

## 【考察】

本研究では、対照群とミダゾラム群の間の鎮静レベルに有意差が認められない一方、不安に関してはミダゾラム群で有意に低下したことから、本研究で行った少量のミダゾラム投与は、鎮静作用よりも抗不安作用が主体であったと考えられる。また、ミダゾラムは比較的高用量で循環を抑制するとされているが、少量の投与では循環抑制作用は少ないとされている。よって、本研究での使用した0.02mg/kgの少量のミダゾラム投与では、直接的な循環抑制作用は少ないと考えられた。

## 【まとめ】

本研究より、0.02mg/kgの少量のミダゾラムの静脈内投与は、白衣高血圧歯科患者の不安を軽減し、歯科治療前の血圧上昇を正常範囲内に安定させることが示された。また、ミダゾラムの投与量が少量であることから、過度の血圧低下、不必要な鎮静状態を引き起こすことなく、安全に行えることから、白衣高血圧患者の血圧を安定させるのに有用な方法であることが示唆された。

## 学位論文審査結果の要旨

歯科治療は、患者にとってストレスとなることが多く、歯科治療前にすでに血圧の高い患者が歯科治療を受けると、さらに血圧が上昇し、虚血性心疾患や脳血管障害などの致命的疾患を発症する可能性がある。歯科治療前に高い血圧を示す患者の中には、日常血圧は正常で医療機関に来院すると血圧が上昇する、いわゆる白衣高血圧の患者がいることが知られており、白衣高血圧患者の血圧管理は重要課題となっている。

このような患者に対しては不安をコントロールすることが必要で、精神鎮静法が有効であるとされており、鎮静薬としてベンゾジアゼピン系薬物であるミダゾラムを用いた静脈内鎮静法が頻用されている。本研究は、少量のミダゾラムの静脈内投与での抗不安作用によって、白衣高血圧患者の上昇した血圧を正常範囲内に安定させることを期待して計画された。

本研究は、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会の承認のもと、二重盲検ランダム化比較試験として実施された。研究対象は口腔外科処置や歯科処置を静脈内鎮静下で受ける予定の白衣高血圧患者 38 名であり、被験者は 0.02mg/kg のミダゾラムを静脈内投与するミダゾラム群(19 名)と、生理食塩水を静脈内投与するプラセボ群 (19 名) にランダムに割り付けられた。試験薬投与前後の脈拍、血圧、不安に関して Visual Analog Scale (VAS)、State-Trait Anxiety Inventory (STAI)、そして、鎮静レベルについて比較検討された。

その結果、試験薬投与後にプラセボ群では拡張期血圧のみ有意に低下したのに対して、ミダゾラム群では収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧が有意に低下した。不安に関しては、STAI は有意な差はなかったが、VAS はプラセボ群に比較してミダゾラム群で有意に低かった。鎮静レベルは 2 群間に有意な差はなかった。これらのことから、0.02mg/kg の少量のミダゾラムの静脈内投与は、白衣高血圧歯科患者の不安を軽減し、歯科治療前の血圧上昇を正常範囲内に安定させることが示された。また、ミダゾラムの投与量が少量であることから、過度の血圧低下、不必要な鎮静状態を引き起こすことなく、安全に行えることから、白衣高血圧患者の血圧を安定させるのに有用な方法であることが示唆された。

本論文は、白衣高血圧の歯科治療に、ミダゾラムの静脈内投与による血圧管理が有用であることを示した意義ある論文であり、これらの結果は安全な歯科治療の発展に貢献することが期待される。

よって、審査委員会は本論文に博士（歯学）の学位論文としての価値を認める。