

主 論 文

Propofol sedation with target-controlled infusion pump and bispectral index monitoring system in elderly patients during complex upper endoscopy procedure

(高齢者における上部消化管内視鏡治療時の TCI/BIS 併用下でのプロポフォール鎮静に関する検討)

[緒言]

近年、高齢者の内視鏡治療施行数が増加している。ESD は長時間を要する場合もあり十分な鎮静が必要である。プロポフォールは短時間作用型の特性をもつ鎮静剤であり、適切な意識レベルの低下により相対的に安楽な状態を維持できるという利点がある。これらの利点により標準的な内視鏡治療においてプロポフォールが世界中で使用されている。しかし、プロポフォール鎮静は呼吸抑制や血圧低下を認めることがある。高齢者に内視鏡的治療を行う場合、併存疾患を多く有するため麻酔関連合併症を避けるために十分な注意が必要である。高齢者は若年者と比較してより少量の鎮静剤で同等の薬理学的効果が得られるとされている。

TCI (Target controlled infusion) システムは、薬物動態学アルゴリズムに基づきコンピューターにより算出された鎮静剤の予測血中濃度を自動的に制御するシステムである。しかし、個々の患者の年齢と併存疾患を考慮した場合、TCI の薬物動態学的モデルが適切ではない場合がある。BIS モニターは脳波を分析することで麻酔の深さを定量化する方法で、複雑なアルゴリズムにより BIS 値を算出し、鎮静患者の意識のレベルを客観的な数値で提示する。近年内視鏡治療時の TCI システムと BIS モニターを併用の有用性について報告された。しかし、高齢者に対する内視鏡治療と鎮静に関する情報が少ない。今回我々は高齢者における胃 ESD 時の TCI, BIS モニター併用下でのプロポフォール鎮静に関する安全性につき検討した。

[方法]

患者

我々の施設で、2009 年 10 月から 2013 年 9 月の間に TCI ポンプ、BIS 併用下でプロポフォール鎮静にて胃 ESD を施行した患者 379 人 413 症例 455 病変を対象とした。この研究はヘルシンキ宣言に基づき岡山大学病院倫理委員会の承認を得た。

研究デザイン

症例を以下の 3 群に分けて検討。A 群 70 歳未満 162 症例 (39%) , B 群 70 歳以上 80 歳

未満 171 症例 (41%) , C 群 80 歳以上 80 症例 (20%)。各群間の ESD のプロポフォール投与量や麻酔関連合併症につき比較検討した。

目標血中濃度とプロポフォール投与量として ESD 施行中の目標血中濃度 ($\mu\text{g/ml}$) とプロポフォール量 (mg) を記録した。最低目標血中濃度 ($\mu\text{g/ml}$) と最大目標血中濃度 ($\mu\text{g/ml}$) を再調査し、平均目標血中濃度 ($\mu\text{g/ml}$) と平均維持量 (mg/kg/h) を算出した。

主要な合併症を以下の如く定義した：呼吸抑制を SpO₂ : 90%未満, 血圧低下を収縮期血圧 80mmHg 未満とした。続いて主要合併症を導入期, 維持期, 回復期の 3 期に分けて評価した。導入期をプロポフォール投与開始から内視鏡挿入までと定義した。維持期を内視鏡挿入から病変剥離終了までと定義した。回復期を病変剥離終了から内視鏡室退室までと定義した。すべての患者は完全に覚醒し、質問にも返答ができ、BIS 値が 90 以上であることを確認後に内視鏡室を退室した。プロポフォールは病変剥離終了まで投与した。内視鏡的止血はプロポフォール投与終了後に施行した。患者と胃腫瘍に関する追加情報を背景として調査した。性別, BMI, ASA 分類, 術前呼吸機能検査, 術前収縮期血圧(SBP), 術前酸素飽和度 (SpO₂), 慢性併存疾患, 腫瘍の位置, サイズを記録した。すべての患者に術前肺機能検査を施行した。血圧変化率と SpO₂ 変化率を以下の如く定義した： $(\text{術前 SBP} - \text{術中最低 SBP}) \times 100 / \text{術前 SBP}$, $(\text{術前 SpO}_2 - \text{術中最低 SpO}_2) \times 100 / \text{術前 SpO}_2$ 。3 群間の背景因子の違いと有害事象と背景因子の関連について検討した。臨床学的な慢性疾患を高血圧, 糖尿病, 心疾患 (虚血性・弁膜性心疾患, 鬱血性心不全, 重大な不整脈) , 神経疾患 (脳血管イベント) , 慢性肺疾患 (慢性閉塞性肺疾患) , 腎不全 (透析) に分類した。亜硝酸塩, 卵, 大豆, プロポフォールアレルギーのある患者は除外した。

薬剤とモニタリング

咽頭麻酔は鎮静剤投与前に 8%リドカインスプレーを使用し施行。プロポフォールはマーシャルモデルに準じた薬物動態から計算した目標血中濃度に到達するように投与速度をコントロールすることができる標的濃度調節持続静注システム (Diprifusor™ システム, TE-371; テルモ) を使用し投与した。

プロポフォールの初期目標血中濃度を非高齢者(70 歳未満)では 2.0 $\mu\text{g/ml}$ に, 高齢者(70 歳以上)は 1.0 $\mu\text{g/ml}$ に設定した。

患者の鎮静レベルの評価として BIS モニター (Aspect Medical Systems, Newton, MA) を使用した。BIS 目標値は 40 から 80 と設定した。導入期において BIS 値が 80 以下となった時点で維持量とし、内視鏡治療を開始した。目標血中濃度に達しても BIS 値が 80 以上の場合には BIS 値が 80 以下となるまで 0.2 $\mu\text{g/ml}$ ずつ増量した。維持期において BIS 値が 80 以上の場合や体動が激しい時には、0.2 $\mu\text{g/ml}$ ずつ増量した。体動が激しい時には、プロポフォールを 1-2ml 追加ボーラスした。BIS 値 40 未満や有害事象 (SBP <80 mmHg または SpO₂ <90%) を認めた場合には目標血中濃度を 0.2 $\mu\text{g/ml}$ ずつ減量, 補液増量, 酸素投与量を増加させて対応した。すべての患者で鎮痛剤としてペンタゾシン 15 mg を治療開始直前に投与した。すべての患者で鎮静中は酸素を (2L/分) 経鼻カニューレで投与を行った。鎮静

中に呼吸抑制を認めた場合は下顎挙上し、酸素増量を行った。

治療中は各患者の血圧、脈拍数、心電図および酸素飽和度をモニター管理した。血圧は5分ごとに記録、酸素飽和度 (SpO₂) および心拍数は連続的に測定した。ESD 中の呼吸抑制 (SpO₂ <90%)、血圧低下 (SBP <80 mmHg) の発生有無、総プロポフォール投与量について記録した。すべての薬剤投与は ESD 治療に関わらない内視鏡医により施行された。

ESD 手順

胃腫瘍に対する ESD 治療は病変周囲のマーキング、プレカットを Dual Knife で、周辺切開に IT ナイフを使用、粘膜下剥離を IT-knife、もしくは Mucosectom を使用した。局所注射はグリセオール、ムコアップを使用し粘膜層を挙上させるために粘膜下層に注入した。

統計学的分析

連続変数を中央値と範囲もしくは四分位範囲(IQR)で表現した。連続変数の比較を Mann-Whitney's U 検定にて行い、二分変数の比較はフィッシャーの正確確率検定とロジスティック回帰を使用した。プロポフォール鎮静と主要な有害事象 (血圧低下、呼吸抑制) の関連因子の検索にはロジスティック回帰分析にて多変量解析を行った。有意確率は $p < 0.05$ とし、解析には JMP 統計解析ソフトウェア、version 11 (SAS Institute 社)を用いた。

[結果]

患者背景

3群における患者年齢の中央値は、A群 63歳 (35 - 69歳)、B群 75歳 (70 - 79歳)、C群 83歳 (80 - 91歳)。ASA分類、術前肺機能検査異常、心疾患、神経疾患、高血圧に関して3群間で有意な差を認めた。性別、BMI、術前 SpO₂、肺疾患、慢性腎疾患、糖尿病、病変領域、平均腫瘍径については3群間に有意な差は認めなかった。

ESD 施行時間については3群間で有意な差は認めなかった(A群: 84.5分、範囲 54.8-124.3分; B群: 78.0分、範囲 58.0-118.0分; C群: 83.0分、範囲 57.0-107.8分; $p=0.96$)。導入時間に有意な差は認めなかった(A群, 4.5 ± 2.7 分; B群, 5.3 ± 3.6 分; C群, 5.1 ± 3.1 分; $p=0.26$)。年齢と目標血中濃度との間に相関関係を認めた。(最低血中濃度: $p < 0.0001$; 最高血中濃度: $p < 0.0001$; 平均血中濃度: $p < 0.0001$)。高齢者ほど目標血中濃度(中央値)が低かった。(最低目標血中濃度: A群, 1.8 $\mu\text{g/mL}$ (1.4-2.0); B群, 1.2 $\mu\text{g/mL}$ (1.0-1.4); C群, 1.0 $\mu\text{g/mL}$ (1.0-1.2), $p < 0.0001$; 最大目標血中濃度: A群, 2.4 $\mu\text{g/mL}$ (2.2-2.8); B群, 2.0 $\mu\text{g/mL}$ (1.6-2.2); C群, 1.6 $\mu\text{g/mL}$ (1.4-2.0), $p < 0.0001$; 平均目標血中濃度: A群, 2.1 $\mu\text{g/mL}$ (1.9-2.3); B群, 1.6 $\mu\text{g/mL}$ (1.3 -1.8); C群, 1.4 $\mu\text{g/mL}$ (1.2-1.6), $p < 0.0001$)。高齢者群ほど総プロポフォール投与量が少なく(A群: 430 mg, (300-633); B群: 300 mg, (200-450); C群: 280 mg, (180-388); $p < 0.0001$)、プロポフォール平均維持投与量も高齢者群ほど低値であった(A群: 5.1 mg/kg/h, (4.2-6.4); B群: 4.1 mg/kg/h, (3.2-5.0); C群: 3.6 mg/kg/h, (3.1-4.6); $p < 0.0001$)。

プロポフォール鎮静の合併症に関する検討

血圧変化率に有意差はなかった(A群: 27.9% (-8.3-71.3); B群: 26.6% (-11.6-74.7); C群:

25.2% (-16.4-51.2); $p=0.306$)。さらに SpO₂ 変化率にも有意差は無かった(A 群: 2.1% (1.0-4.2); B 群: 2.1% (0-4.1); C 群: 2.1% (0-4.2); $p=0.92$)。血圧低下 (収縮期血圧 80mmHg 未満) は若年者群ほど起こりやすい傾向にあったが有意差は無かった(A 群: 57/162, 35.2%; B 群: 47/171, 27.5%; C 群: 17/80, 21.3%, $p=0.062$)。呼吸抑制は症例数が少なかったが高齢者群に有意に認めていた(A 群: 0/162, 0%; B 群: 4/171, 2.3%; C 群: 4/80, 5.0%, $p=0.01$)。すべての麻酔関連合併症はプロポフォール減量と酸素投与の増量にて速やかに改善された。4 患者で血圧低下のため循環作動薬を使用し、経鼻酸素投与量が 5 L/min 以上必要だった患者はいなかった。プロポフォール鎮静の有害事象に関して術中を 3 期(導入期: プロポフォール投与開始から内視鏡挿入まで, 維持期: 内視鏡挿入から病変剥離終了まで, 回復期: 病変剥離終了から内視鏡室退室まで)に分けた検討では、血圧低下は維持期に起こりやすく、A 群で高い傾向にあった。さらに、呼吸抑制は高齢者群(C 群)の維持期において有意に維持期に起こっていた。

プロポフォール鎮静の合併症のリスク因子

多変量解析にて C 群において有意に血圧低下が少なかったが、術前収縮期血圧が 125mmHg 以下では血圧低下が増加していた(C 群: オッズ比=0.53 (CI 0.28-0.98), $p=0.042$; 術前収縮期血圧 ≤ 125 mmHg, オッズ比=1.73 (1.12-2.70), $p=0.013$)。

また、B 群と C 群において術前呼吸機能検査異常が呼吸抑制のリスク因子であった(術前肺機能検査異常, オッズ比=4.54 [CI 1.01-31.5], $p=0.048$)。

[考察]

内視鏡治療中のプロポフォール鎮静において BIS モニターを使用することで安定した鎮静を維持できるとの報告がいくつかある。今川らは長時間を要する内視鏡治療中において BIS/TCI 併用下ではより少量のプロポフォールで安定した鎮静の維持が可能であったと報告している。我々の検討では、年齢と BIS 値 80 未満を維持するために必要なプロポフォール目標血中濃度との間には逆相関の関係があった。結果として TCI/BIS システム併用により鎮静管理することで若年者と比較して高齢者は少量のプロポフォールにより安定した鎮静が可能であった。高齢者は若年者と比較し低用量で必要血漿レベルに達するため若年者と比較し低用量での鎮静が可能であると報告されている。この結果は BIS モニターにより個々の鎮静の深さの監視し、TCI システムにより投与量を調整することで高齢者に対するプロポフォールの投与量が少なくなる事が期待される。

我々の検討では、血圧低下のほとんどは維持期に起こっていた。特に、術前収縮期血圧が低値である患者が年齢とは独立した高いリスク因子であった。また、我々の予想に反して若年者群で高率に血圧低下を認めていた。既報では高齢者と若年者でプロポフォール投与量が同等の場合、高齢者で有意に血圧低下を認めたとの報告がある。若年者の血圧低下はプロポフォール血中濃度の急激な上昇が原因の可能性はある。高齢者において血圧低下を避けるために BIS モニターの使用が推奨されている。高齢者群において BIS/TCI システムを使

用した高齢者群と術前収縮期血圧が高値の患者においては安定した鎮静維持が可能であることが分かった。

呼吸抑制は症例数が少なかったが高齢者群(B群, C群)で有意に多かった。C群で呼吸抑制が多かった原因としては、おそらく若年者と比較して高齢者は自然な睡眠においても呼吸抑制の頻度が多いからではないかと考えられる。術前収縮期血圧が低値であることが血圧低下に関連しており、高齢者群において術前呼吸機能検査異常が呼吸抑制に関連していた。

我々の検討にはいくつかの限界がある。第一にプロポフォールの初期目標血中濃度が A 群と BC 群で異なっていることである。この初期設定の違いにより A 群のプロポフォール投与量が多くなり、血圧低下の原因となった可能性はある。しかし、目標 BIS 値は年齢群間で同じであり BIS 値が 80 未満となった時点でプロポフォール目標血中濃度を維持量と設定している。第二にオピオイドの相互作用により有害事象を来した可能性がある。我々の研究ではペンタゾシンを使用した。ペンタゾシンの相互作用で有害事象を来した可能性はあるが、我々の知る限りではこれを説明できる既報はなかった。そのため低用量フェンタニルやレミフェンタニルの併用が望ましいかもしれない。

[結論]

高齢者に対する TCI, BIS モニター併用管理下でのプロポフォールによる鎮静は, ESD を安全に施行するために非常に効果的方法と考えられる。しかし、高齢者に対する内視鏡治療時のプロポフォール鎮静に関する基準がまだない。プロポフォール鎮静の標準化にはさらなる大規模で前向き比較試験が必要である。