

硬膜外穿刺時の記憶を消失させる年代別の ミダゾラムの投与量の設定

加藤 道久 酒井 陽子 相方 靖史 郷 律子 神山 有史

徳島赤十字病院 麻酔科

要 旨

ミダゾラムは健忘作用があるため、前投薬として用いた場合に硬膜外穿刺時の記憶を消失させることができるが、高齢者では呼吸抑制の危険性から投与量の調節が必要であり、投与量の検討を行った。男女別に、50から80歳代まで10歳ごとに各群20例、総数160例を対象とした。UP-DOWN法を用いて30分前にミダゾラムを筋肉内投与した。搬入時のバイタルサインを記録し、術後に記憶の有無、満足度について調査を行った。50%の患者に硬膜外穿刺時の記憶を消失させる投与量は、80歳代では50歳代と比較しておよそ2分の1であった。BMIが24.2以上の患者では酸素飽和度の低下をきたしやすく、肥満患者では呼吸抑制に注意を要するが、全体的に健忘作用に対する患者の満足度は高かった。

キーワード：ミダゾラム，前投薬，健忘作用

はじめに

ミダゾラムは健忘作用があるため、前投薬として用いた場合に硬膜外穿刺時の記憶を消失させることができる。临床上、硬膜外穿刺時の疼痛や不快な記憶がないほうが患者の満足度は高く、次回硬膜外麻酔施行時にも理解や同意を得やすいと考えられる。しかし高齢者では呼吸抑制などの副作用の恐れからその使用頻度は少なく、また高齢者に対するミダゾラムの投与量について十分検討されていない。当院での麻酔施行患者の年齢別分布では70歳代の頻度が一番高く、高齢者へのミダゾラムの投与量の設定が必要である。

今回、高齢者に対して硬膜外穿刺時の記憶を消失させるためのミダゾラムの年代別の投与量の設定と副作用について検討を行い、加えて麻酔終了後の健忘作用に対する満足度についても調査を行った。

対 象

硬膜外麻酔あるいは脊硬麻など硬膜外穿刺を行ったうえで、さらに全身麻酔を併用する予定手術患者(ASA I～II)を、男女別に、50歳代から80歳代まで10歳ごとに各群20例、合計160例を対象とした。全身麻酔は、プロポフォールによる静脈麻酔も含み、気管

挿管の有無は問わなかった。術前に研究の目的と方法について説明を行い、文書にて同意を得た。除外基準は、(1) BMIが26.4以上の肥満患者、(2) 意識障害や痴呆のある患者、(3) 片麻痺など脳血管障害の既往のある患者のいずれかを満たした場合とした。

方 法

前投薬は手術室搬入30分前に、アトロピン0.5mgとミダゾラムを筋肉内投与した。ミダゾラムの投与量は、50歳代女性では0.08mg/kg、50歳代男性、60歳代では0.06mg/kg、70歳代以上では0.04mg/kgから開始し、UP-DOWN法を用い、硬膜外穿刺時の記憶があれば次の患者には0.01mg/kg増量し、硬膜外穿刺時の記憶がなければ次の患者には0.01mg/kg減量し投与することにした。50%の患者に硬膜外穿刺時の記憶を消失させるミダゾラムの投与量を男女別、年代別に求めた。ミダゾラムの投与量は0.5mg単位とした。

手術室入室後、血圧計、心電図、パルスオキシメータを装着し、血管確保の後、硬膜外カテーテルの留置あるいは脊硬麻を施行した。全身麻酔は、脊硬麻施行症例ではプロポフォールによる静脈麻酔とし、硬膜外カテーテル挿入症例では気管挿管による全身麻酔を行った。

手術室搬入時の意識レベルは、(1) 普通の呼びかけにすぐに開眼、(2) 大きな声をかけると開眼、(3) 身体をゆすり刺激すると開眼、(4) 開眼せずの4段階に分類し記録した。バイタルサインは心拍数、血圧、酸素飽和度を、術前と手術室入室時の2回測定し比較した。ベッド移動は、(1) 自力で可能、(2) 少し援助が必要、(3) 鎮静のため自力では不可、(4) 疼痛のため自力では不可の4段階に分類し記録した。また、手術翌日に、搬入時、ベッド移動、血管確保、硬膜外穿刺時のそれぞれの記憶の有無を聞き取り調査した。硬膜外穿刺時の記憶については、(1) 疼痛の記憶あり、(2) うっすらと穿刺の記憶あり、(3) 背部穿刺の記憶なしの3段階に分類し、(1)(2)を記憶あり、(3)を記憶なしと定義した。健忘作用の満足度に関して、次回麻酔を受ける場合に(1)硬膜外穿刺時の記憶がある、あるいは(2)記憶がなくなるような前投薬のどちらを希望するか聞き取り調査をした。

バイタルサインの変化についてはt検定を、記憶の有無については χ^2 乗検定を用い、 $p < 0.05$ で有意差ありとした。合併症発症の要因についてはオッズ比を求めた。

結 果

図1に男女別のUP-DOWN法を用いた投与量の推移を示した。50%の女性患者に硬膜外穿刺時の記憶を消失させるミダゾラムの投与量は、50歳代、60歳代、70歳代、80歳代でそれぞれ0.059, 0.054, 0.039, 0.027 (mg/kg)と、加齢に伴い減少した。男性では、女性よりも投与量は少なく、年代別にそれぞれ0.048, 0.047, 0.025, 0.029 (mg/kg)と、女性と同様に加齢に伴い減少傾向にあった。

硬膜外穿刺時の記憶の有無に関係なく、入室時の意識レベルはおよそ90%が呼名で容易に開眼し、ベッド移動についても80%が自力でベッド移動が可能であった(表1)。

手術室入室時のバイタルサインについても、硬膜外穿刺時の記憶の有無で有意な差は認めなかったが、術前と入室時を比較すると、記憶ありの群で、血圧が高くなる傾向にあった(表2)。酸素飽和度は両群とも、術前より入室時に0.7%低下していた。

入室時に酸素飽和度が94%以下に低下した症例は、

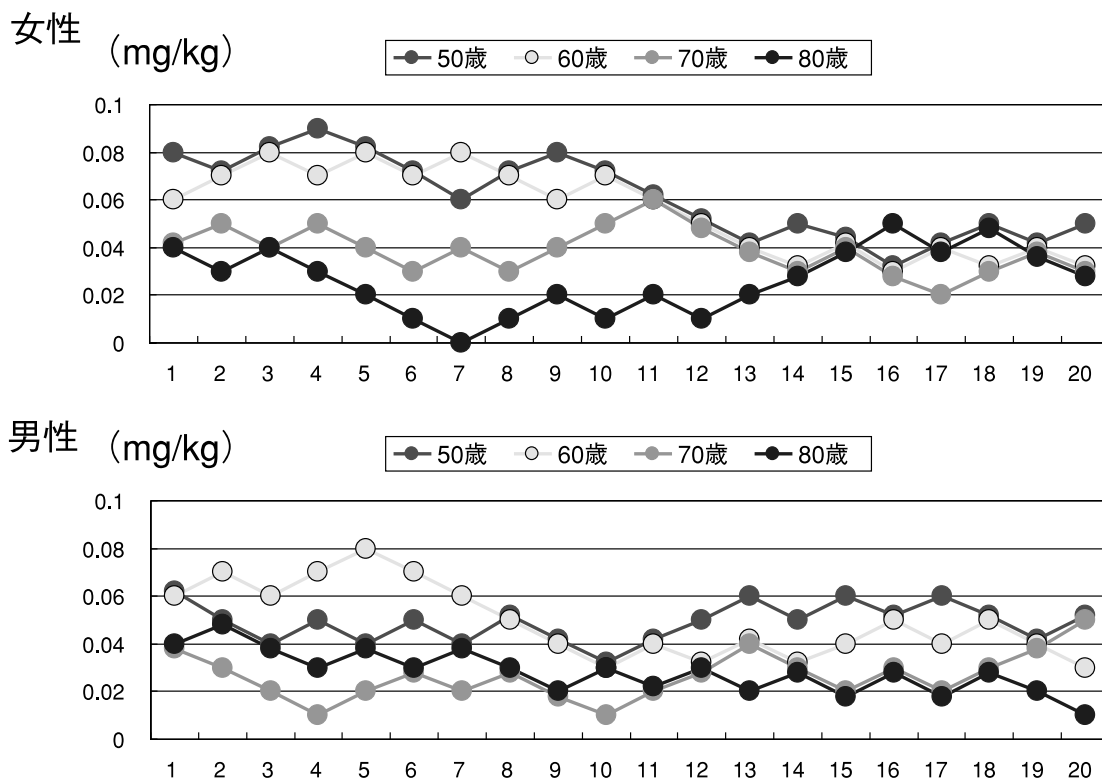


図1 UP-DOWN法を用いたミダゾラムの投与量(mg/kg)

男性では11例（14%），女性では12例（15%）に認められた。すべての症例で，酸素飽和度低下について4つの因子について検討しオッズ比を表3に示したが，BMI24.2以上の過体重の症例，および術前より酸素飽和度が96%以下の症例で入室時の酸素飽和度の低下に注意が必要であることが示された。

硬膜外穿刺以外の記憶については，硬膜外穿刺時の記憶のなかった症例では，硬膜外穿刺以外のことについても記憶がない傾向にあり，記憶のあった症例で

は，入室時やベッド移動時の記憶が残っている傾向にあった（表4）。

健忘作用については，今回記憶のなかった群では94%が，次回も硬膜外穿刺時の記憶がなくなるような前投薬を希望した。一方，記憶のあった群では35%は次回も同様に記憶のあることを希望したが，65%は次回には硬膜外穿刺時の記憶がなくなるような前投薬を希望した。

表1 入室時の呼名応答・ベッド移動

呼名応答	硬膜外穿刺時の記憶なし (n=86)	硬膜外穿刺時の記憶あり (n=74)
普通の呼びかけにすぐに開眼	75 (87%)	70 (95%)
大きな声で呼びかけると開眼	9 (10%)	4 (5%)
身体をゆすり刺激すると開眼	2 (2%)	0
開眼せず	0	0
ベッド移動	硬膜外穿刺時の記憶なし (n=86)	硬膜外穿刺時の記憶あり (n=74)
自力で可能	68 (79%)	59 (80%)
少し援助が必要	10 (12%)	9 (12%)
鎮静のため自力では不可	3 (4%)	1 (1%)
疼痛のため自力では不可	5 (6%)	5 (7%)

表2 バイタルサインの変化

	硬膜外穿刺時の記憶なし (n=83)		硬膜外穿刺時の記憶あり (n=72)	
	術前	入室時	術前	入室時
脈拍数	73.1±10.7	75.9±14.7	72.7±9.8	75.8±14.6
収縮期血圧	128.7±19.0	131.9±21.7	130.0±21.8	137.0±21.9*
拡張期血圧	72.0±11.5	77.7±13.5**	71.8±13.4	76.6±12.2*
SpO ₂	97.2±1.3	96.5±1.7**	97.1±1.3	96.4±1.8*

Mean±SD. *: p<0.05, **: p<0.01, 術前 vs 入室時 (by t-test)

表3 酸素飽和度低下の因子

	SpO ₂ の低下あり (n=23)	SpO ₂ の低下なし (n=137)	オッズ比	95%信頼限界
硬膜外穿刺時の記憶なし	14	72	1.4	(0.6-3.5)
硬膜外穿刺時の記憶あり	9	65		
70~80代	13	67	1.5	(0.6-3.6)
50~60代	10	70		
BMI 24.2以上	10	26	3.3	(1.3-8.3)
BMI 24.2未満	13	111		
術前 SpO ₂ 96%以下	15	24	10	(3.7-27)
術前 SpO ₂ 97%以上	7(n=22)	112(n=136)		

SpO₂の低下は94%以下とした。

表4 硬膜外穿刺以外の記憶の有無について

	硬膜外穿刺時の記憶なし (n=86)	硬膜外穿刺時の記憶あり (n=74)	p
入室時の記憶			<0.01
なし	43	9	
あり	43	65	
ベッド移動時の記憶			<0.01
なし	67	14	
あり	19	60	
点滴の記憶	(n=84)	(n=73)	<0.01
なし	75	33	
あり	9	40	

p: by Yates Chi square test

考 察

今回の研究の結果より、硬膜外穿刺時の記憶を消失させるミダゾラムの投与量は、加齢に伴い減少し、特に70歳代、80歳代になると急激にその必要量が減少した。50%の患者に硬膜外穿刺時に記憶を消失させる投与量は、80歳代では50歳代と比較しておよそ2分の1であった。

年齢による投与量の変化については、今までにもその要因について考察されているが、高齢者では分布容積が大きく、クリアランスが低下し、薬剤の排泄に時間を要する。また、血漿蛋白の低下から遊離ミダゾラム量が増加し作用が強くなる可能性があるなど、高齢者では投与量を減量すべきであると報告されている^{1,2)}。しかしながら、70歳代や80歳代の高齢者に対して、どの程度投与量を減量すべきか具体的に示した報告は少なかった。

多淵は¹⁾80歳以上には3-3.5mgの絶対量が適量と報告しているが、今回の研究では体重あたりで換算すると0.03-0.04mg/kgと多淵の報告よりも比較的少ない量で十分な健忘作用が得られた。また、西山らは²⁾60~80歳では0.04mg/kgが適量と報告しているが、60歳と80歳では投与量の増減が必要で、副作用を考慮するともう少し細かい設定で投与量の調節をすべきではないかと考えられた。

効果の性差については統一した見解はないが³⁾、今回の研究では若年層で男性より女性の投与量が多く必要であった。女性の投与量が多くなる因子としては、脂肪組織の割合が多く薬物分布容積が増大することが

考えられている¹⁾。

初回の投与量については、以前にわれわれが検討を行った研究を参考にした⁴⁾。UP-DOWN法を用いることによって、副作用の出現も抑えることができると考えた⁵⁾。

ミダゾラムの健忘作用の面から、今回の研究では投与量の調節を検討したが、入室時の鎮静作用については、硬膜外穿刺時の記憶がなくても、入室時には90%の患者が呼名で容易に開眼し、ベッド移動についても80%以上が自力でベッド移動が可能であり、鎮静の程度は軽度であった。また、循環抑制については大きな問題点は認められなかった。呼吸抑制については、肥満および術前より酸素飽和度の低下した患者など一部の患者では、ミダゾラム投与後の酸素飽和度の低下に注意を要した。しかしながら、容易に開眼し応答があるため、深呼吸を促すことにより酸素飽和度の改善が認められた。今回の検討より、ミダゾラムの投与量を慎重に調節することにより高齢者にも比較的安全に前投薬として投与できるものと考えられた。健忘作用に対する患者の満足度は高く、硬膜外穿刺を伴う麻酔の前投薬としてミダゾラムの筋注は有益な方法と考えられた。

ま と め

(1) 硬膜外穿刺時の記憶を消失させるミダゾラムの投与量は加齢に伴い減少した。若年層では、男性より女性の投与量が多く必要である。女性では50歳代0.06mg/kg、60歳代0.05mg/kg、70歳代0.04mg/kg、80歳代0.03mg/kgの投与量にて、男性では50歳代0.05

mg/kg, 60歳代0.05mg/kg, 70歳代0.03mg/kg, 80歳代0.03mg/kgの投与量にて50%の症例に硬膜外穿刺時の記憶をなくすことができる。

(2) 肥満および術前酸素飽和度の低下した患者では、ミダゾラム投与後の酸素飽和度の低下に注意を要する。呼名応答はあるので深呼吸を促すことにより、容易に酸素飽和度の改善が認められた。

(3) 健忘作用に対する患者の満足度は高く、硬膜外穿刺を伴う麻酔の前投薬としてミダゾラムの筋注は有益な方法と考えられた。

文 献

1) 多淵八千代：年齢層および性差別の前投薬に用い

たミダゾラムの至適量について。麻酔 41：938-944, 1992

2) 西山友貴, 古屋千恵, 花岡一雄：ミダゾラムの臨床応用。麻酔 46：1172-1178, 1997

3) 菊池恵子：前投薬としてのミダゾラム。LiSA 7：120-123, 2000

4) 阿部 正, 郷 律子, 森 啓一, 他：硬膜外穿刺痛の記憶に及ぼすミダゾラムの健忘効果の検討。(会議録)J Anesth 12(S)：410, 1998

5) Dixon WJ, Massey FJ: Introduction to statistical analysis, 4th ed. P426-41, McGraw-Hill, New York, 1983

Optimal Dose of Intramuscular Midazolam as Premedication to Produce Amnesic Effect for Epidural Puncture in the Elderly

Michihisa KATO, Yoko SAKAI, Yasufumi SAGATA, Ritsuko GO, Arifumi KOHYAMA

Division of Anesthesiology, Tokushima Red Cross Hospital

Intramuscular midazolam as premedication produces amnesic effect for epidural puncture. Optimal dose of midazolam needs to be determined for the elderly patients, because midazolam also have effect of respiratory depression especially in the elderly. There were total of 160 patients, 80 male and 80 female. The patients were divided into 8 groups according to age and sex, group A (50-59 years old), group B (60-69), group C (70-79), group D (80-89), each consisting 20 male patients, and group E(50-59 years old), group F (60-69), group G (70-79), group H (80-89), each consisting 20 female patients respectively. Midazolam was administered intramuscularly 30 minutes before induction of anesthesia. The dose of midazolam was determined by Dixon's up-and-down sequential allocation. The level of consciousness and hemodynamic data were recorded upon arrival at operation room, and the memory and satisfaction for anesthesia were investigated on the next day. The dose required to which produces amnesia in 50% of patients in group D and group H (80-89) was half of the dose required for in group A and group E (50-59) patients, respectively. In this study, midazolam administration produced greater respiratory suppression, shown by decrease in oxygen saturation, in patients with BMI over 24.2. Therefore careful monitoring is required for obese patients. Overall, we were able to obtain good patient satisfaction.

Key words: midazolam, premedication, amnesic effect

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 10: 1-5, 2005
