

〔臨床〕 松本歯学 14 : 357~363, 1988

Key words: プロマゼパム坐薬 — 小児前投薬 — 全身麻酔

小児前投薬として bromazepam 坐薬の使用経験

竹内友康, 中村 勝, 森山浩志, 林 直樹, 廣瀬伊佐夫

松本歯科大学 歯科麻酔学講座 (主任 廣瀬伊佐夫 教授)

宮沢裕夫, 今西孝博

松本歯科大学 小児歯科学講座 (主任 今西孝博 教授)

Evaluation for Anesthetic Premedicant of Bromazepam Suppository in Children

TOMOYASU TAKEUCHI, MASARU NAKAMURA, HIROSHI MORIYAMA,
NAOKI HAYASHI and ISAO HIROSE

Department of Dental Anesthesiology, Matsumoto Dental College
(Chief : Prof . I. Hirose)

HIROO MIYAZAWA and TAKAHIRO IMANISHI
Department of Pedodontics, Matsumoto Dental College
(Chief : Prof. T. Imanishi)

Summary

In the present study we investigated the sedative effect of rectally administered Bromazepam as an anesthetic premedicant.

In 16 fearful children, aged from 2 to 4 years old, a dose of 0.2 mg/kg of Bromazepam was administered rectally 2 hours before induction of general anesthesia.

The patients underwent dental treatment under enflurane anesthesia. The average duration of anesthesia was 3 hours 25 minutes \pm 36 minutes.

The results were as follows :

- 1) The sedative effect, especially antianxiotic action was satisfactory in the operating room.
- 2) No remarkable changes in respiratory or circulatory function was observed.
- 3) The induction of anesthesia was smooth due to the lack of the anxiety.
- 4) No delay of recovery from anestcesia was observed.

- 5) The adequate sedative effect was maintained after operation.
- 6) No complication or adverse effects were encountered.

These results suggest the usefulness of Bromazepam Suppository for premedicant in fearful children.

結 言

Bromazepam (7-bromo-5-(2-pyridyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-one, 以下 BZP と略す) は, benzodiazepin 系の minor-tranquilizer の 1 つで, 1968年に開発された。薬理作用としては diazepam と同様の作用をもつが, 抗不安作用は約 5 倍, 睡眠麻酔増強作用は約 2 倍強い^{1,2)}とされている。経口薬はすでに, 神経症・鬱病における抗不安薬, 手術前夜の睡眠薬等に広く用いられているが, 最近坐薬(セラニン[®])が開発され麻酔前投薬としても用いられてきている^{3,4)}。本剤は腸管粘膜への刺激が少なく, 投薬後の流出が少ないなどの利点をもつ⁵⁾。これは小児に対し, 投与が確実で, 吸収が速く, 確実な効果が期待でき, さらに疼痛を与えないなどの前投薬の条件を満たしていると考えられる。しかし, 小児を対象とした報告は少ない。そこで今回著者らは BZP 坐薬を, 低年齢児多数歯重症齲蝕症の全身麻酔下集中治療の前投薬として使用し, 手術室入室時, 麻酔導入時, 覚醒時の鎮静状態, vital signs への影響, 術後経過, 副作用について検討したので, 若干の文献的考察を加えて報告する。

対象および方法

対象は昭和61年7月から昭和63年5月までに行われた, 2歳から4歳までの合併症がなく, 術前臨床検査所見に異常を認めなかった, ASA 分類1の全身状態良好な小児16例である。投与方法は, グリセリン浣腸(30ml)を施行後, BZP 坐薬 3 mg ($0.20 \pm 0.03 \text{ mg/kg}$) を手術室入室2時間前に投与した(以下投与群と略す), 前投薬を全く投与しなかった12例(以下非投与群と略す)をコントロールとした。導入法は緩徐導入法および急速導入法で行い, 投与群では, 急速導入法が1例, 緩徐導入法が16例中15例でほとんどが緩徐導入法であった。非投与群は, 急速導入法12例中9例, 緩徐導入法12例中3例であった。麻酔維持は, 全例とも笑気 ($4 \ell/\text{min}$)・酸素 ($2 \ell/\text{min}$)・エンフルレン

(1~2%)で行った。

前投薬としての BZP 坐薬の評価は, 鎮静効果として, 手術室入室時の患児の状態を睡眠, 傾眠, 静穏, 啼泣の4段階に分け, また麻酔導入に際し安静, やや不安定, 啼泣の3段階に分け, それぞれをパーセンテージで表し, 投与群と非投与群を比較した。なお緩徐導入時は mask fitting の状態, 急速導入時は点滴を取る時点の状態と比較した。麻酔終了時の覚醒状態を完全覚醒, 覚醒不十分, 傾眠に分けて比較した。

Vital signs の影響は, 麻酔導入時の投与群と非投与群での収縮期圧, 拡張期圧, 平均血圧ならびに脈拍を比較した。

術後経過として術後睡眠時間, 飲水開始時間, 経口摂取量, 補液量について検討した。術後睡眠時間は病室へ帰室後から経口摂取までの安静期間における睡眠時間の total, 飲水開始時間は麻酔終了時から飲水を開始までの時間を比較した。経口摂取量は夕食の摂取量で, 補液量は術中, 術後の量において比較した。

副作用については嘔吐発生率, ケトン体出現率, 体温変動について比較検討した。嘔吐発生率は飲水開始後の嘔吐頻度を, ケトン体出現率は術後の第一尿でのケトン体検出率で行った。また体温は, 術後12時間の体温変動の範囲において比較した。なお有意差は Student t-test により求め, $p < 0.05$ を有意水準とした。

結 果

投与群と非投与群の内訳は, 年齢, 体重, 手術時間, 麻酔時間を表1に示した。年齢, 体重は, 投与群と非投与群では有意な差は認められなかった。手術時間及び麻酔時間は, 若干非投与群の方が長かったが有意差はなかった。

1. 鎮静効果

手術室入室時において, 投与群は静穏が62.50%と多く, 傾眠の18.75%を合わせると, 約80%が鎮静状態で入室した(図1)。麻酔導入時は, 投与群がやや不安定が多く, 安静と合わせると90%以上

表 1 : 投与群と非投与群の内訳

	年 齢 (歳)	体 重 (kg)	手 術 時 間	麻 酔 時 間
投与群 (n=16)	3.38±0.69	14.38±2.13	2時間51分±40分	3時間25分±36分
非投与群 (n=12)	2.99±0.59	13.13±2.42	3時間19分±51分	4時間±48分

Mean±SD

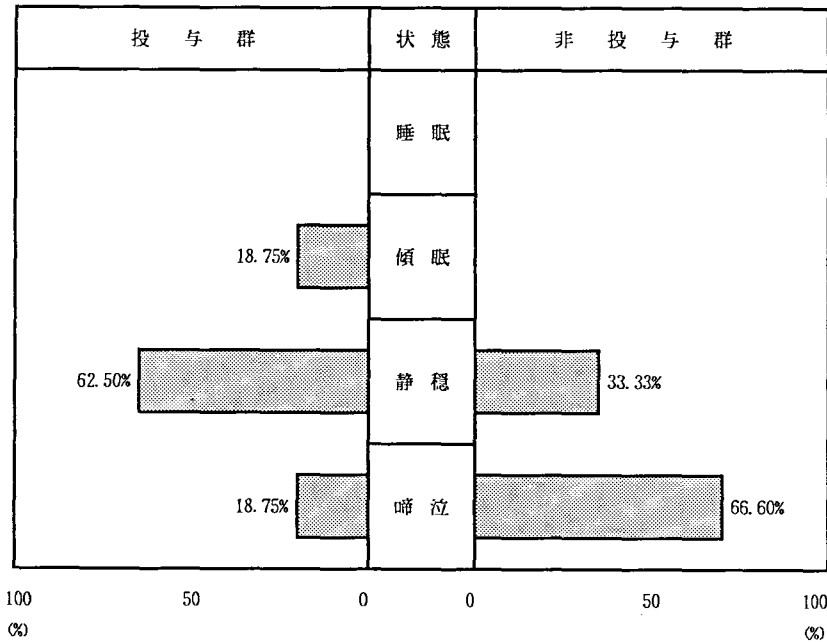


図 1 : 手術室入室時の効果

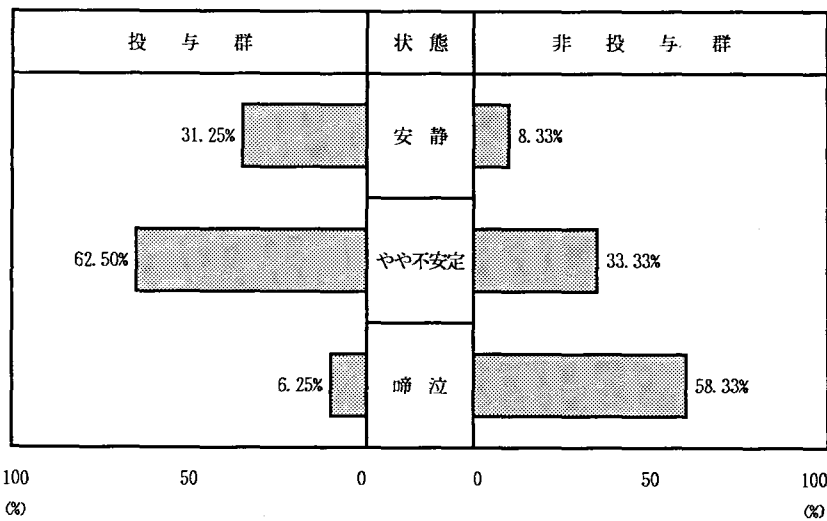


図 2 : 麻酔導入時の効果

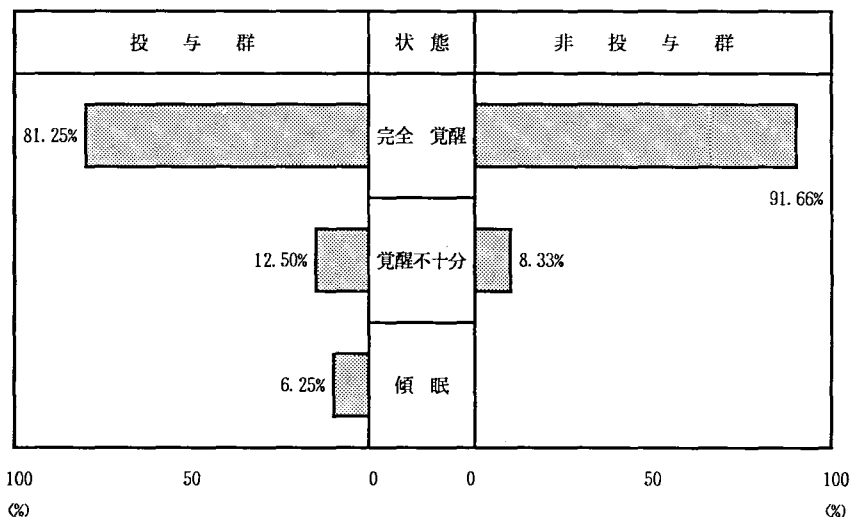


図3：麻酔覚醒時の効果

表2：麻酔道入時の vital signs への影響

	収縮期圧(mmHg)	拡張期圧(mmHg)	平均血圧(mmHg)	脈拍(回/分)
投与群 (n=16)	98.13±7.26	65.30±11.11	76.25±8.95	* 114.44±15.9
非投与群 (n=12)	100.00±11.73	62.08±11.45	74.75±10.96	* 130.42±18.42

Mean±SD

* p<0.05

表3：術後経過

	術後睡眠時間	飲水開始時間	経口摂取量(%)	補液量(ml)
投与群 (n=16)	* 1時間25分±1時間31分	3時間31分±1時間37分	68.75±34.18	398.13±96.58
非投与群 (n=12)	* 35分±38分	3時間05分±1時間34分	59.75±37.24	418.33±131.39

Mean±SD

* p<0.05

表4：副作用

	嘔吐 発生率	ケトン体 出現率	術後体温
投与群 (n=16)	18.75%	* 25.00%	36.2℃~37.7℃
非投与群 (n=12)	16.67%	* 41.67%	36.2℃~37.2℃

* p<0.05

どが、完全覚醒であった。ただし投与群において、傾眠が6.25%（1症例）存在した（図3）。

2. Vital signs への影響

導入時の収縮期圧，拡張期圧ならびに平均血圧において，有意差は認められなかった。脈拍は，投与群114.44±15.95回/分，非投与群130.42±18.42回/分で，有意差が認められた（表2）。

3. 術後経過

術後睡眠時間は，投与群は1時間25分±1時間31分，非投与群は35分±38分で投与群が有意に長かった。飲水開始時間，経口摂取量，補液量において，投与群，非投与群に有意差は認められな

を示した。非投与群と比べ緩徐導入時の mask fitting，急速導入時の静脈確保を著しく嫌がる者は無く，導入はスムーズであった（図2）。麻酔覚醒時は，投与群81.25%，非投与群91.66%とほとん

表5 : BZP の血中濃度 (ng/ml)

	投与後 2 時間	投与後 3 時間	投与後 4 時間	投与後 5 時間
投与群 (n=4)	194.75±62.21	173.25±26.11	200.50±26.11	149.50±1.50

Mean±SD

かった (表3)。

4. 副作用

嘔吐発生率は、投与群・非投与群間に有意差はなかったが、ケトン体出現率は、投与群が25.00%と非投与群41.67%より低値を示し、有意差が認められた。術後の熱発においては、両群間に有意差は認められなかった (表4)。

5. BZP 血中濃度

投与群の内4症例について、術中のBZPの血中濃度を測定した。測定はBZP坐薬投与後、2時間から5時間まで1時間おきに測定したものである。投与後2時間194.71±62.21、投与後3時間173.25±26.11、投与後4時間200.50±26.11、投与後5時間149.50±1.50であり、2時間から4時間では血中濃度値が高く、peak状態にあることがうかがえる (表5)。

考 察

小児に対する前投薬の必要性には、①入院、手術などが小児に与える精神的影響をなるべく残さないようにする。②全身麻酔の導入を円滑にする。③麻酔や手術操作に起因する有害反射を抑制する⁵⁾などがある。特に今回対象とした患児は、外来で暴れたり、口を開けなかったりして治療困難な、behaviorの悪い小児であり、歯科治療に対する恐怖感や不安感の強い患児であった。そのためBZP坐薬の鎮静作用がより効果的で、非投与群と比べ有用であったと思われる。また呼吸、循環への悪影響 (筋弛緩作用による呼吸抑制、交感神経刺激作用、心臓に対する chronotropic effect など⁶⁾) は認められなかった。前投薬の条件として、鎮静効果や呼吸循環系への影響を考慮することは無論であるが、小児の全身麻酔下集中治療時間は約2~3時間であり、BZP坐薬は作用時間が長く、効果が術後まで残存することがあり得るので、術後経口摂取が遅れず、嘔吐頻度が少ないことも重要である。今回の検索でBZP坐薬が、術後経口摂取の著しい遅延や嘔吐の助長は認めなかった。ケト

ン体出現率に関しては、投与群は著しく低値を示した。これは投与群が非投与群に比し、術後睡眠時間が長く、言い換えれば術後の鎮静がよく保たれたことから点滴 (グルコースの補充) を継続できたため、その結果ケトン体の出現は減少したと考えられる。しかしtotalの補液量が非投与群に高値を示したのは、ケトン体の出現により中止した点滴を、再開せざるをえなかったための結果である。

BZP坐薬の特徴は、①diazepamと比較した報告⁷⁾では、抗不安作用、抗痙攣作用、睡眠麻酔増強作用がより強い効果を示す。②経口投与が不可能、あるいは困難な患者、また注射を拒否する患者などに簡便に投与できる。③経口薬と比較すると吸収が速く、効果が確実である。④腸管への刺激が少なく、投与後の水様性流出もなく、反応性の不痢が少ない⁵⁾などである。特に重要なことは、坐薬という剤型のため非侵襲的で emotional trauma が少なく、筋注の合併症が避けられること。そして従来のBZP経口薬は、胃酸により分解されるので、直腸内投与と比べ有効血中濃度の持続時間が短く、早期に尿中に排泄される^{7,8,9)}。またかなりの量の代謝産物は、尿中より糞中に排泄される¹⁰⁾としている。一方、坐薬の場合は、直腸からの吸収で *venae homorrhoidales inferiores* と *venae hemorrhoidales mediae* が門脈を介さず、大静脈に通じているので肝臓で代謝をうける割合が少なく、また直腸における分泌液 (pH約7.3) による分解も少ないこと^{11,12)}が知られている。従って坐薬の方が効果が確実であること。また従来坐薬の基剤はグリセリン、ゼラチン、マクロゴール、メチルセルロースなどを主体としたものであったが、投与後まもなく水様化して、しかも直腸粘膜への刺激が強く便意を催して流出してしまいその効果を十分得られない場合が多い。しかしBZP坐薬はこのことを考慮して、溶媒として油性 witepsolH-15に界面活性剤であるポリエチレングリコールを加え⁷⁾、従来坐薬の欠点であった基剤に

より吸収速度を左右すること、排便によって変動をきたし易いことなどを克服している点に注目できる。しかし投与後、数例だが物理的刺激による反応性の排便があり、その例の効果判定は良くない結果となったという報告¹³⁾もあり、今回著者らが行ったように、浣腸後の BZP 投与法がより確実な効果があると思われた。

欠点としては、坐薬という剤型より投与量の増減が困難である。BZP 坐薬には 1 坐薬中 BZP 3 mg と 5 mg 含有があり、著者らは小児への投与であるため 3 mg 含有を使用した。さらに著者は小児への投与量 0.2 mg/kg を決定するに当たっては、数例の 0.1 mg/kg (1/2 坐薬) 投与にて、全く無効果であったことから 0.2 mg/kg に増量して、効果を確認し決定した。なお、0.2 mg/kg 以上の投与量では、より確実な鎮静効果は期待できるが、呼吸・循環への悪影響や持続時間の延長などにより好ましくないとされる。また BZP 坐薬は作用時間が長い事が報告されている。成人において、直腸に投与された、BZP の血中濃度は 2～4 時間で peak に達し、その後暫次減少し、半減期は 18～26 時間⁷⁾とされている。また福島ら⁷⁾は、脳波所見においても、24～36 時間に渡り影響があったとしている。従って薬理作用が長いことを考慮する必要があると思われる。

一方、最高血中濃度は経口薬より坐薬のほうが約 2 倍の高値を示したという報告⁹⁾がある。著者らの小児で行った術中の血中濃度測定において、投与後 4 時間までは peak の状態にあると思われる、さらに血中濃度値も成人の血中濃度値 (100.88±10.13 ng/ml⁹⁾) より高値となっていた。これは成人に比し投与量が多いこと、浣腸後の投与により吸収が確実であったことなどによると推察する。投与時間、投与量、投与後 5 時間以後の血中濃度等については今後の検討が必要であるが、術後の安静を必要とする手術症例に対しては、BZP の鎮静効果の持続は有用であると思われる。

結 語

小児の全身麻酔の前投薬として BZP 坐薬を使用し、次の結果を得た。

利点として

①鎮静効果、特に抗不安作用が著明であった。

②呼吸および循環に対する悪影響は認められなかった。

③円滑な麻酔導入が得られた。

④麻酔の覚醒遅延はなかった。

⑤術後の適当な鎮静効果が得られた。

⑥術後の重篤な合併症および副作用は認められなかった。

欠点として

①剤型より投与量の増減が困難であること。

②術後睡眠が長かった。

などである。

文 献

- 1) 植木昭和, 小川暢也, 五味田裕, 山本経之, 荒木泰典, 小笠原孝, 原 千高, 藤原良一, アブドル・ラザック (1973) Bromazepam (Ro 5-3350) の行動薬理学的研究. 医学研究, 43: 41-58.
- 2) Liljequist R., Linnoila M. and Mattila M. J. (1975) Effect of two week treatment with thioridazine, chlorpromazine sulphuride, bromazepam, alone or in combination with alcohol, on learning and memory in man. Psychopharmacologia, 44: 205-208.
- 3) 坪田恭子, 原田 純, 高倉 康, 丹羽真理子, 高波千栄美, 麻生佳津子, 後藤幸生 (1988) 麻酔前投薬としての Bromazepam 坐薬 (セラニン[®]坐薬) の検討. 医学と薬学, 19: 735-739.
- 4) 有山悌三, 中村文隆, 華岡由香里, 上田光男, 佐藤賢一, 杉本 久, 武谷敬之 (1988) 手術前夜の眠剤および前投薬としてのプロマゼパム坐薬の効果について. 新薬と臨床, 37: 84-88.
- 5) 安江悠子, 中馬理一郎, 植村貞繁, 多淵八千代, 星野邦町, 村田 洋, 岩井誠三 (1981) 小児前投薬としての bromazepam 坐剤の使用経験. 臨床麻酔, 5: 657-661.
- 6) 伊東和人, 比嘉英磨, 河野光裕, 百瀬 隆 (1973) 麻酔前投薬としての Bromazepam の効果. Double Blind Test による Diasepam との比較研究. 診療と保険, 15: 600-609.
- 7) 福島和昭, 佐藤哲雄 (1980) 前投薬としての bromazepam 坐薬 (KL-001) の血中推移, 代謝および排泄について. 麻酔, 29: 1042-1049.
- 8) 笠間俊男, 日野 満, 中井美枝子, 佐々木薫, 篠崎 豊, 溝田 弘 (1983) 健康人における Bromazepam 坐剤の生体内動態. 基礎と臨床, 17: 1049-1055.
- 9) 福島和昭, 佐藤哲雄, 笠間俊男, 日浦 満, 中井美枝子, 篠崎 豊 (1982) Bromazepam の経口および直腸投与時の薬物動態の相違. 麻酔, 31: 512-517.

- 10) 沢田英夫, 原 明, 矢野博子, 木戸 啓(1973) ヒトにおける Bromazepam の血中濃度推移と尿中排泄について. 岐阜医紀, 21: 248-259.
- 11) 大森義仁, 織田敏次, 編(1969) 薬の吸収・排泄—基礎と麻床—, 1版, 166-178. 廣川書店, 東京.
- 12) 百瀬 隆, 伊東和人, 山田 満, 榎本尚美, 山崎 祐, 久家輝義, 美馬 昂(1983) 術前夜睡眠改善薬ならびに麻酔前投薬としての Bromazepam 坐薬(KL-001)の効果. 新薬と臨床, 32: 877-889.
- 13) 信永玲子, 太城力良, 天野 勝, 吉矢生人(1983) プロマゼパム坐薬(KL-001坐薬)の前投薬効果について. 薬理と治療, 11: 2367-2371.