

ダウン症患者では鎮静剤ミダゾラムの効果が減弱する

研究成果のポイント

1. 心臓外科術後に使用される鎮静剤ミダゾラム^{注1)}の作用が、ダウン症患者では減弱していることを初めて見出しました。
2. 染色体疾患患者の薬剤反応性の違いが、臨床データの統計分析によって明らかになりました。
3. 本研究成果は、疾患的マイノリティにある患者に対する適切な鎮静の一助となると考えられます。

国立大学法人筑波大学 人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻 松石雄二郎(博士課程3年)、医学医療系 井上貴昭 教授(救急・集中治療医学)、平松祐司 教授(心臓血管外科学)、茨城キリスト教大学 看護学部 櫻本秀明 准教授らの研究グループは、心臓外科手術の術後に投与される一般的な鎮静剤ミダゾラムが、ダウン症患者に対しては作用減弱していることを初めて明らかにしました。

ダウン症患者における鎮静剤の薬剤耐性については、対象者数が少ないことから、臨床における研究はあまり進展していませんでした。これまでに、鎮静剤の作用部位の変性がダウン症患者の動物モデルで認められるという報告があり、これに基づいて本研究グループは、心臓外科術後におけるダウン症患者の鎮静状態と鎮静剤の投与量の観察を行ったところ、ダウン症患者は、そうでない患者に比べて、鎮静剤ミダゾラムの作用が有意に減弱していることを見出しました。

この結果は、周術期における疾患的マイノリティにある患者の適切な鎮静の推進の一助になると共に、世界的に推進され始めている、小児での鎮痛・鎮静・せん妄管理の推進を加速するものです。

本研究成果は2月10日付「Scientific Reports」誌で公開される予定です。

研究の背景

ダウン症は最も多い染色体疾患で、アメリカ及び日本では 1000 人に 1.5 人の割合で生まれるとされています。ダウン症患者の約 40%は先天性心疾患を併発しており、心臓外科手術及び集中治療を受ける機会が多いという特徴があります。しかしながら、解剖学的に気道閉塞のリスクが高いことなどが報告されており、周術期管理には注意が必要であると考えられています。近年、心臓外科手術の際に鎮静目的で一般的に使用されるベンゾジアゼピン系薬剤ミダゾラムについて、その受容体である GABA 受容体の変性がダウン症患者の動物モデルにおいて認められ、その薬効がダウン症患者に対しては異なる可能性が示唆されてきました。そこで本研究グループは、ダウン症患者におけるミダゾラムの薬効を解明するために検証を行いました。

研究内容と成果

本研究では、筑波大学附属病院で 2015 年から 2018 年までの 3 年間に心臓血管外科手術を受けた 131 名の患者のデータを対象に、鎮静アセスメントスケールである State Behavioral Scale (SBS)を用いて鎮静状態を評価するとともに、Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery (RACHS-1)を用いて手術重症度、PEdiatric Logistic Organ Dysfunction-2 score (PELOD-2)を用いて臓器障害の程度を測定しました。また、鎮静剤(ミダゾラム、デクスメトミジン^{注2)})および鎮痛剤(フェンタニル)の使用量を共変量として、階層ベイズモデルによる多変量解析を行い、ミダゾラム使用に対する鎮静の効果を推定しました。

患者データのうち、筋弛緩薬終了後の小児集中治療室の入室期間が 5 日以上あった 104 名(平均 26 週齢、ダウン症患者 16 名を含む)のデータを対象に解析を行ったところ、ダウン症患者は非ダウン症患者と比較して週齢が低い上、臓器重症度が高く、鎮静剤の使用量及び筋弛緩薬の使用日数が多い傾向が認められました。これらの因子の影響を調整するため多変量解析を行った結果、図1に示すように、鎮静薬としてデクスメトミジンを使用した場合、非ダウン症患者とダウン症患者とで、鎮静効果に違いはありませんでしたが(事後オッズ比:1.00、95%信頼区間:0.93-1.06)、鎮静薬にミダゾラムを使用すると、ダウン症患者では鎮静効果が減弱していることがわかりました(事後オッズ比:1.32、95%信頼区間:1.01-1.75)。

これらのことから、ダウン症患者では、鎮静薬であるミダゾラムの作用減弱が生じていると結論付けました。

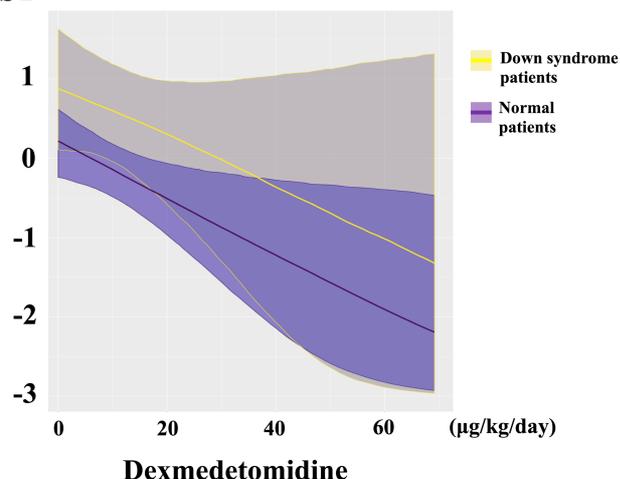
今後の展開

これまで、疾患的マイノリティにある患者に対する臨床研究は、統計解析を行う上で十分な対象者数を得ることができないことなどから、あまり行われてきませんでした。本研究によってダウン症患者のミダゾラムの作用減弱が明らかになり、このような患者に対する鎮静行為において、医療者はより慎重に観察を行う必要があることがわかりました。このことは、世界的に注目され始めている、小児集中治療での鎮痛・鎮静・せん妄管理の推進を加速するものであり、とりわけ、疾患的マイノリティにある患者に対する、鎮痛・鎮静・せん妄管理の方法論の確立が期待されます。

参考図

A. Interaction between dexmedetomidine and Down syndrome

SBS 2



B. Interaction between midazolam and Down syndrome

SBS 2

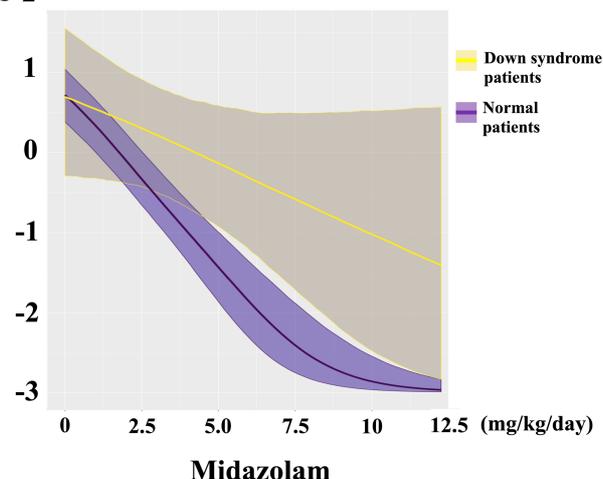


図1 ダウン症の有無と、デクスメデトミジンおよびミダゾラムの鎮静作用の減弱

紫線は非ダウン症患者、黄色線はダウン症患者を表す。横軸は薬剤の投与量、縦軸は鎮静スケール SBS による鎮静状態を示し、数値が低いほど深い鎮静状態であることを意味する。左図のデクスメデトミジンでは、紫の線（非ダウン症患者）と黄色の線（ダウン症患者）の鎮静状態は平行に推移しており、鎮静作用の差は観測されない。一方、右図のミダゾラムでは、薬剤の用量を増やすにつれて、非ダウン症患者は鎮静が深くなるのに対し、ダウン症患者は非ダウン症患者ほど鎮静が深くなっていないことが観察された。

用語解説

注1) ミダゾラム

術後に使用される鎮静薬であり、中枢神経系の GABA 受容体に作用し鎮静作用を示す。

注2) デクスメデトミジン

術後に使用される鎮静薬であり、脳内の青斑核に分布する $\alpha 2$ 受容体に作用し鎮静作用を示す。

掲載論文

【題名】 Down Syndrome Reduces the Sedative Effect of Midazolam in Pediatric Cardiovascular Surgical Patients

(心臓外科術後ダウン症候群患者におけるミダゾラムの鎮静作用減弱)

【著者名】 Yujiro Matsuishi, Hideaki Sakuramoto, Haruhiko Hoshino, Nobutake Shimojo, Yuki Enomoto, Bryan J. Mathis, Yuji Hiramatsu, Yoshiaki Inoue.

【掲載誌】 Scientific Reports (DOI: 10.1038/s41598-020-58283-1)

問い合わせ先

井上 貴昭 (いのうえ よしあき)

国立大学法人筑波大学 医学医療系(救急・集中治療医学) 教授