

## ミダゾラムによる鎮静時の Bispectral Index 変化と fMRI による脳機能画像の検討

池田 淳子

岩手医科大学歯学部歯科麻酔学講座

(主任：城 茂治 教授)

(受付：2005年12月19日)

(受理：2006年1月7日)

**Abstract** : Psychosedation, as used in the field of dentistry, is intended to provide trouble-free dental care while maintaining a proper level of sedation. One drug used in psychosedation is midazolam, which is known to have a strong amnestic effect. In the current research, I sought to clarify whether the bispectral index (BIS) using EEG analysis can be used for assessment of optimal sedation in psychosedation, and what effects midazolam has on the cerebrum's mechanism of memory.

The subjects were 17 healthy adult volunteers. Intravenous sedation involved a single administration of 0.06 mg/kg midazolam, or 6 mg/kg/h propofol, administered for 5 minutes and then continuously administered for 25 minutes at 3 mg/kg/h. For nitrous oxide inhalation sedation, 10-30% nitrous oxide was used. Clinical sedation and the BIS were measured in a variety of circumstances. To examine the effects of midazolam on the central nervous system, changes in brain oxygen consumption in visual memory tasks were assessed through observing changes in areas of brain activation using 3 T fMRI.

With intravenous sedation using midazolam or propofol, the BIS decreased immediately after drug administration, and the BIS at which optimal sedation was clinically determined was about 65. In contrast, no decrease in the BIS was noted with nitrous oxide inhalation sedation. In observing areas of brain activation by fMRI, the oxygen consumption mainly of visual cortices in the occipital lobe increased as a result of stimulation by visual memory tasks. Regardless of the amnestic effect midazolam produced in subjects, it did not suppress activation of the visual cortices in the occipital lobe.

In intravenous sedation using midazolam or propofol, the BIS is effective in determining optimal sedation, and appropriate perioperative management can be performed using the BIS. However, in nitrous oxide inhalation sedation it appears that the BIS cannot be used to monitor levels of sedation. Amnestic action by midazolam is assumed to occur not through inhibition of pathways from visual cells to visual cortices, but through inhibition of the higher central nervous system.

**key word** : BIS, functional-MRI, intravenous/inhalation sedation, memory, regional cerebral blood flow

---

Changes to the bispectral index and regional cerebral blood flow in a sedative state, caused by midazolam administration

Junko IKEDA

Department of Dental Anesthesiology, School of Dentistry, Iwate Medical University  
1-3-27 Chuo-dori, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

## 緒 言

精神鎮静法とは、意識を失わない程度に中枢神経系を抑制して適度の鎮静状態を得る方法であり、精神的緊張を和らげ、快適で円滑な治療を行う目的で、歯科領域でしばしば用いられる。精神鎮静法の理想的な状態、すなわち至適鎮静状態は、意識があり、治療に協力的で、生体防御反応・反射が保たれ、さらに健忘効果が得られることである。実際に鎮静状態にある患者は、治療時の疼痛刺激により顔をしかめ、不快感を訴えるなどの反応を示すが、その事実を治療後には記憶していないことが多い。

従来、至適鎮静状態の評価は、患者の呼名反応や刺激反応、緊張状態の緩和、目の潤み、眼瞼下垂の程度、瞬目の減少などの臨床症状に拠るところが大きかった。近年、催眠状態を客観的に評価するために脳波の解析に基づいた Bispectral index (BIS) が広く応用されるようになった。BIS による評価は従来の臨床的評価法とよく相関していると報告<sup>1,2)</sup>されているが、その報告の多くは全身麻酔での症例であり、歯科外来で行われる精神鎮静法と BIS 値との関連についての報告は少なく、BIS が臨床的に満足できる指標として確立されているとはいえない。そこで本研究では健忘効果の高いミダゾラムに注目し、精神鎮静法時の臨床的鎮静レベルと BIS 値との相関性を検証すると共に、歯科の精神鎮静法で使用されるプロポフォール、笑気を投与した時のバイタルサインの各種パラメータの変化、記憶、BIS 値の変化について比較検討を行った。合わせてミダゾラムを用いた精神鎮静法が、記憶にどのような影響を及ぼすかを究明する目的で、fMRI を用いて精神鎮静法時の記憶課題負荷による脳機能画像の変化を解析した。

## 対象と方法

### 1. 各種鎮静法と測定項目

対象は健康成人ボランティア計17名で、男性6名、女性11名であった。年齢は26～33歳（平

均28歳）であった。

静脈内鎮静法は、全例において仰臥位で左側橈骨静脈より静脈路を確保し、BIS モニター (Aspect Medical Systems 社製 A-2000) を装着し、鼻カニューレにて酸素 3 l/min を投与後、15分間の安静を保った。その間、血圧 (トノメトリー法)、呼吸数、脈拍数、BIS 値、末梢動脈血中酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>)、終末呼気二酸化炭素分圧 (EtCO<sub>2</sub>)、経皮的二酸化炭素分圧 (TcPCO<sub>2</sub>) を連続測定し、5分間隔で記録して、その平均値をコントロールとした。

### ①ミダゾラム投与群 (Fig. 1 a)

ミダゾラム 0.06mg/kg を投与し、上記各項目について30分間連続測定した後、ミダゾラム拮抗薬であるフルマゼニル 0.2mg を投与し、さらに30分間測定を続けた。酸素は 3 l/min で投与を継続した。

### ②プロポフォール投与群 (Fig. 1 b)

プロポフォールを 6 mg/kg/h で 5分間持続投与した後、3 mg/kg/h で 25分間持続投与した。この間、各項目について連続測定した。持続投与終了後、さらに30分間測定を続けた。プロポフォールの投与方法は、target-controlled-infusion (TCI) を用いた歯科治療時の静脈内鎮静法におけるプロポフォールの血中濃度の報告<sup>3)</sup>および、静脈麻酔薬血中濃度計算シミュレータによるシミュレーション<sup>4)</sup>、静脈内鎮静法におけるプロポフォールの投与方法の報告<sup>5)</sup>を参考に決定した。酸素は 3 l/min で投与を継続した。

### ③笑気吸入鎮静法群 (Fig. 1 c)

仰臥位にて鼻マスク、BIS モニターを装着し、鼻マスクより酸素 10 l/min を投与して10分間安静状態を保った。この間、各項目について連続測定し、コントロールとした。その後、5分おきに吸入笑気濃度を10%、20%、25%、30%と上昇させ、30%で20分間維持した。この合計35分間の間、コントロールと同様に各項目を測定した。さらに、その後15分間100%酸素を吸入させ、その間も同様に測定した。

### 2. 臨床的至適鎮静状態の判定

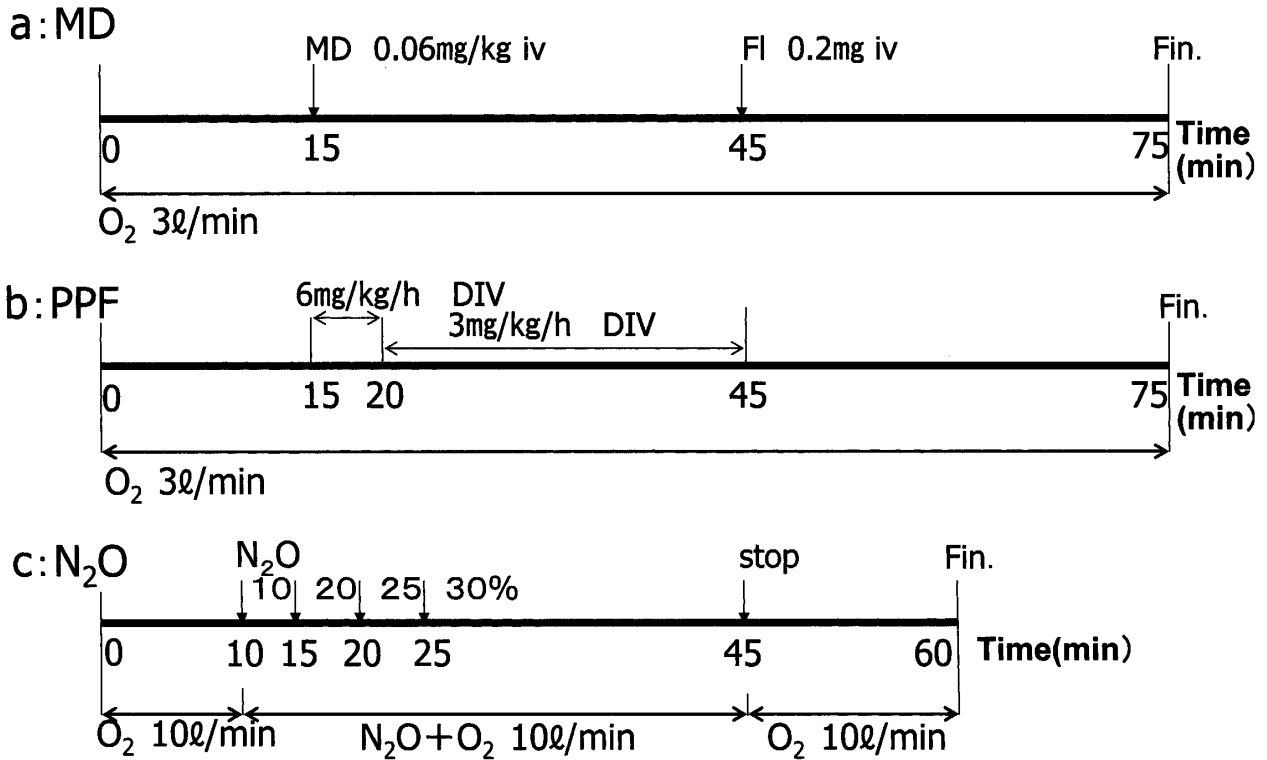


Fig. 1. Method of sedation  
 MD : midazolam, Fl : flumazenil, PPF : propofol, N<sub>2</sub>O : nitrous oxide  
 a : The group of midazolam administration  
 b : The group of propofol infusion  
 c : The group of nitrous oxide inhalation

**Table 1. OAA/S Scale**  
 The optimum sedation level is score 2, 3 or 4.

Responsiveness	Score
Responds readily to name spoken in normal tone	5
Responds lethargically to name spoken in normal tone	4
Responds only after name is called loudly and/or repeatedly	3
Responds only after mild prodding or shaking	2
Dose not respond to mild prodding or shaking	1

静脈内鎮静法の臨床的鎮静度は、Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale (OAA/S Scale) (Table 1) を用いて評価し、score 2, 3, 4 を至適鎮静状態とした。笑気吸

入鎮静法の臨床的鎮静度は Artusio の分類 (Table 2) で、麻酔深度第 I 期の第 1 相, 第 2 相を臨床的至適鎮静状態とした。

3. 精神鎮静法時における記憶の評価

精神鎮静法中は、5分おきに呼名と肩たたきの軽度刺激を与えた後、時計を見せ時刻を覚えるよう指示した。覚醒後、時刻の記憶の有無について評価した。

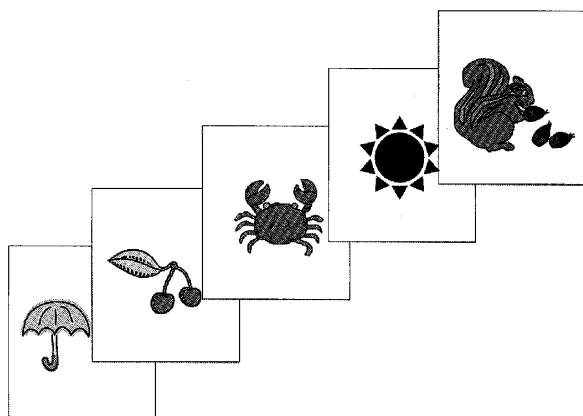
4. fMRI による鎮静時脳賦活領域の変化

対象は成人健康ボランティア 4 名, 男性 2 名, 女性 2 名であった。年齢は 28~40 歳 (平均 32 歳) であった。

fMRI の撮像は、岩手医科大学医学部先端医療研究センター超高磁場 MRI 研究施設にある GE 製 SIGNA 3.0 装置を用いた。撮像条件は gradient echo type echo planer imaging (EPI) 法にて行った。繰り返し時間 3000ms, エコー時間 30ms, フリップアングル 60ms, 撮像範囲 24×24cm, マトリックス 64×64, スライス厚

**Table 2.** Classification of Artusio  
The optimum sedation level is first or second aspect.

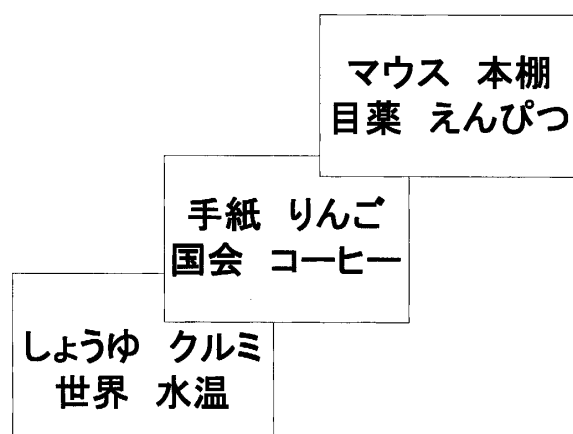
	first aspect (awake analgesia)	second aspect (awake analgesia with amnesia)	third aspect (sleep analgesia)
nitrous oxide concentration	・ 10~30%	・ 30~40%	・ 40~50%
Resp./HR/BP	・ normal~rapid	・ normal	・ normal
eye symptoms	・ normal	・ normal ・ blinks decrease ・ looks into the distance	・ closed ・ mild ptosis ・ eyeball inclines
swallowing reflex	・ normal	・ normal	・ normal
consciousness	・ clear ・ relaxed	・ clear ・ relaxed ・ feeling of happiness	・ tendency to lose consciousness ・ ignore command
amnesia	・ slight to none ・ relaxed	・ fair ・ warm	・ moderate ・ dreamed
symptom	・ hands and legs were numb	・ feeling of intoxication ・ second aspect	・ feeling that drops ・ fear



**Fig. 2.** Example of test of task 1  
Fifteen pictures were administered before  
and during sedation.

7 mm, スライス間隔 3 mmとした。安静と視覚性記憶課題負荷を30秒ずつ交互に行い、これを3回繰り返した。それぞれのスライスあたり10枚、合計420枚を撮像し、賦活領域の解析に用いた。

視覚性記憶課題として、絵 (Fig. 2) と文字 (Fig. 3) の2種類を用い task 1, 2とした。記憶課題は、眼鏡式プロジェクター画面に映し、声かけを行って記憶するように指示した。



**Fig. 3.** Example of test of task 2  
Twelve words were administered before  
and during sedation.

Task 1 については、30秒間の安静状態に続いて、次の30秒間で5個の絵を見せ、記憶するように指示した。その後、さらに安静状態と別の5個の絵による記憶負荷を2回繰り返し、合計3分30秒で15種類の絵による記憶負荷を与えた。Task 2 についても同様に、30秒間安静状態を保った後、30秒間で12個の単語を見せ記憶するように指示した。その後、さらに30秒間の安静と同じ12個の単語による記憶負荷を繰り返し、合

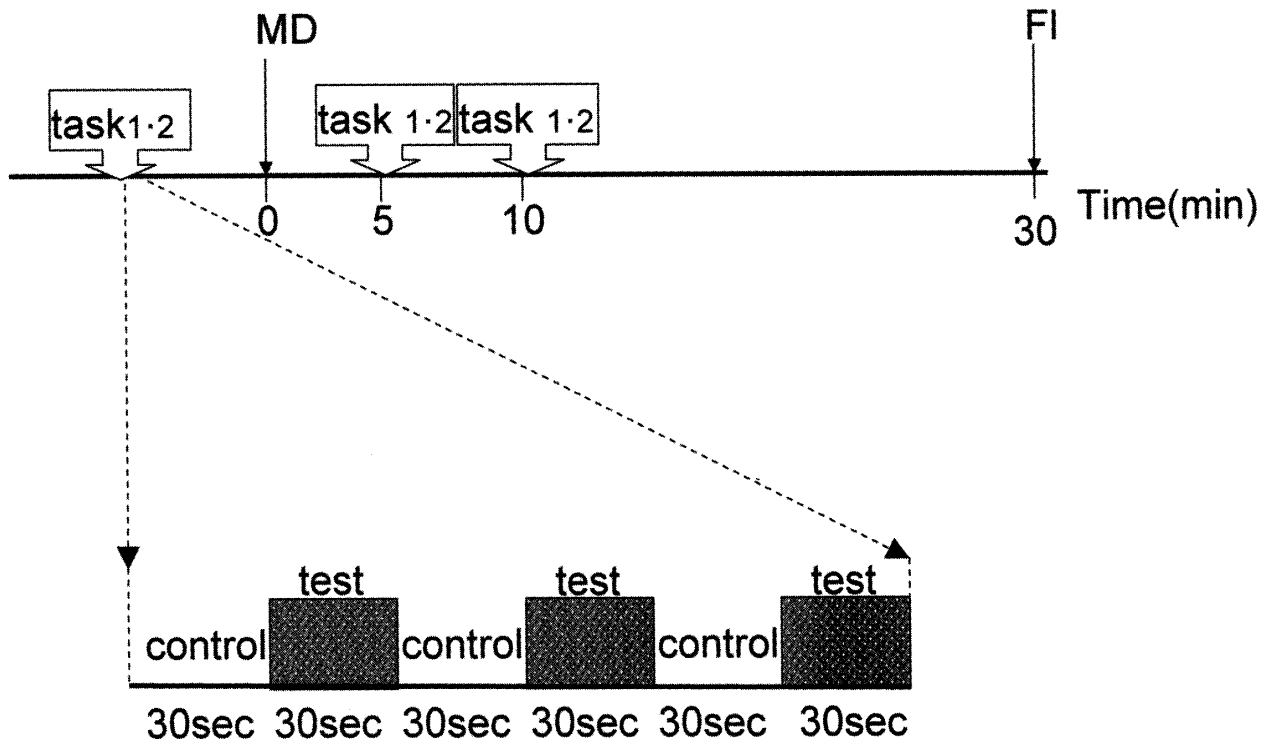


Fig. 4. Method of sedation and task of fMRI

We tested task 1 or 2 before sedation, 5 min and 10min after midazolam administration.

計 3 分 30 秒で 12 個の単語を記憶させた。

上記の task 1, 2 について, ミダゾラム投与前をコントロールとし, ミダゾラム 0.06mg/kg 投与 5 分後と 10 分後の fMRI を分析した (Fig. 4)。全課題終了後, ミダゾラム拮抗薬であるフルマゼニル 0.2mg を投与し, 覚えている絵, 単語を紙に書かせて正答数を確認した。fMRI 撮像中は, モーションアーチファクトをさけるため, 頭部は陰圧式固定具を用いて固定した。また, 撮像中には, 体動や指, 口を動かすこと, 発声を可及的に避けるよう指示した。さらに撮像中に睡眠状態にならないよう, 課題の画面切り替え時には, 足を軽くたたき刺激するとともに, 開眼していることを確認した。

#### 5. 統計学的処理

循環動態と呼吸, BIS 値の結果は, repeated-measures ANOVA にて行い, 両側検定 Dunnett's test にて多重比較検定を行った。相関の検定として静脈内鎮静法では, BIS 値と OAA/S Scale を, 笑気吸入鎮静法では BIS 値と Artusio の分類との相関関係を Spearman 順位相関係数を用いて検定した。分

析結果は, 危険率 5% 未満をもって有意差ありとした。

本研究は, 岩手医科大学歯学部倫理委員会の承認 (01040) を得て, その規範に則って実施した。

## 結 果

### 1. 各種鎮静法と BIS 値の変動

#### ① ミダゾラム投与群

ミダゾラム投与後, 収縮期血圧と拡張期血圧が低下傾向を示し, フルマゼニル投与後も続いたが, コントロールと比べて統計学的有意差は認められなかった。SpO<sub>2</sub>, 心拍数, EtCO<sub>2</sub>, TcPCO<sub>2</sub>, 呼吸数には大きな変化はみられなかった。BIS 値はコントロールは 94 であったが投与 5 分後には 79, 投与 25 分後には 64 と最低値を示した。臨床的鎮静状態が確認されたのは, 投与 2 分後からで, その時の BIS 値は 86 であった (Fig. 5)。OAA/S Scale の score の低下にともない, BIS 値も有意に低下した。score 3 での BIS 値は 66.7 ± 15.7, score 4 では 81.3 ± 8.7,

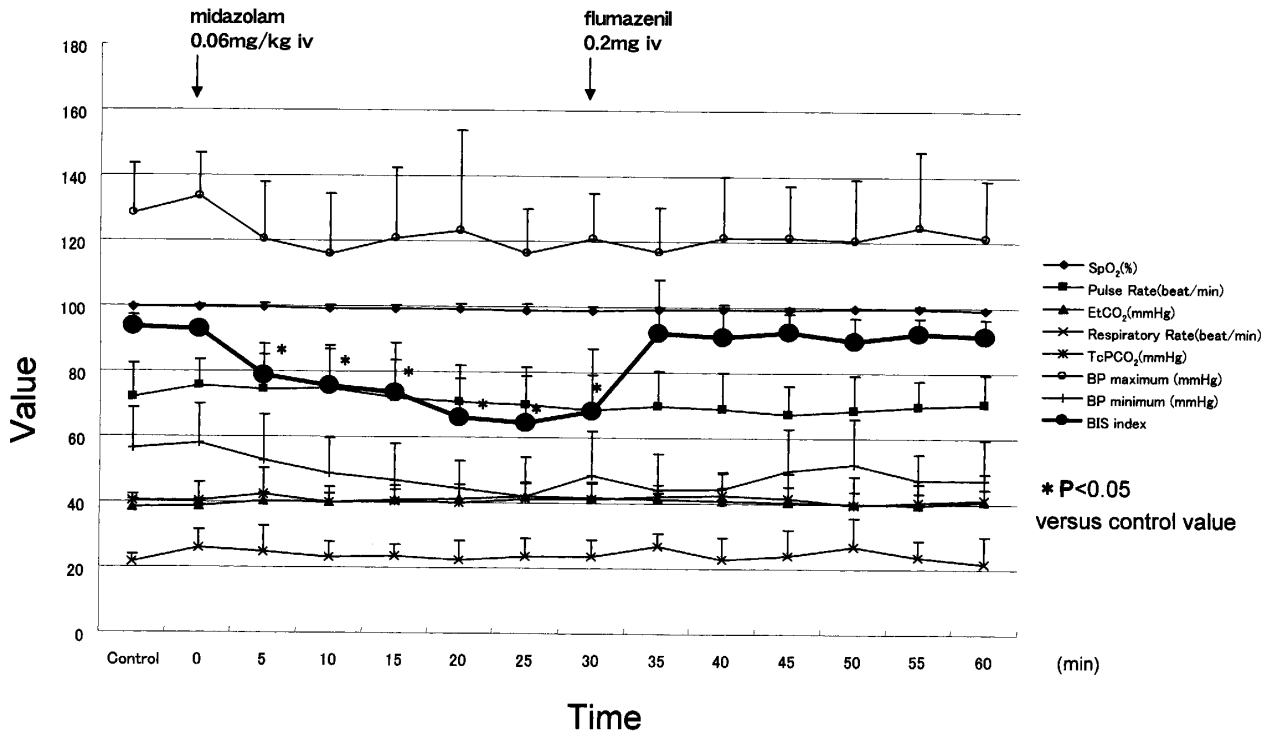


Fig. 5. Values of the midazolam administration group  
 0 min : midazolam administration, 30min : flumazenil administration  
 Each value is the mean  $\pm$  S. D.  
 The BIS value decreased from 94 before midazolam administration to 64 at 25min after midazolam administration. The other parameters displayed no significant differences from the control values.

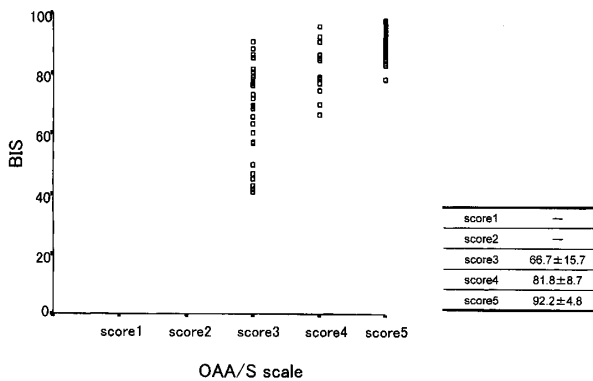


Fig. 6. Comparison of BIS value and OAA/S scale in a group of midazolam administration  
 A correlation between the BIS value and OAA/S scale was observed ( $r_s=0.795$ ;  $p<0.01$ )  
 The BIS value of each score is the mean  $\pm$  S. D.

score 5 では92.2 $\pm$ 4.8であった。OAA/S Scale の score 3 ~ 5 と BIS 値の間の Spearman 順位相関係数は  $r_s=0.795$  で、両者間に強い相関があった (Fig. 6)。

時計による時刻の記憶については、鎮静前はすべて記憶していたが、鎮静中はいずれの時点においても記憶されていなかった。

②プロポフォール投与群

プロポフォールを投与した群では、収縮期血圧と脈拍数の低下傾向がみられ、投与中あるいは投与停止後も低下したままであったが、コントロールと比べて統計学的有意差はなかった。SpO<sub>2</sub>, EtCO<sub>2</sub>, TcPCO<sub>2</sub>, 呼吸数に大きな変化はみられなかった。BIS 値はプロポフォール投与開始後92から徐々に低下し始め、投与開始5分後の時点では77とコントロールに対しても有意に低下した。その後も徐々に低下して投与開始30分後には60の最低値を示した。投与終了5分後でも69と低下したままであったが、10分後には83まで上昇した (Fig. 7)。BIS 値の低下にともない、OAA/S Scale の score が有意に低下した。score 3 での BIS 値は65.5 $\pm$ 13.9, score 4 では81.4 $\pm$ 13.2, score 5 では92.6 $\pm$ 4.1であっ

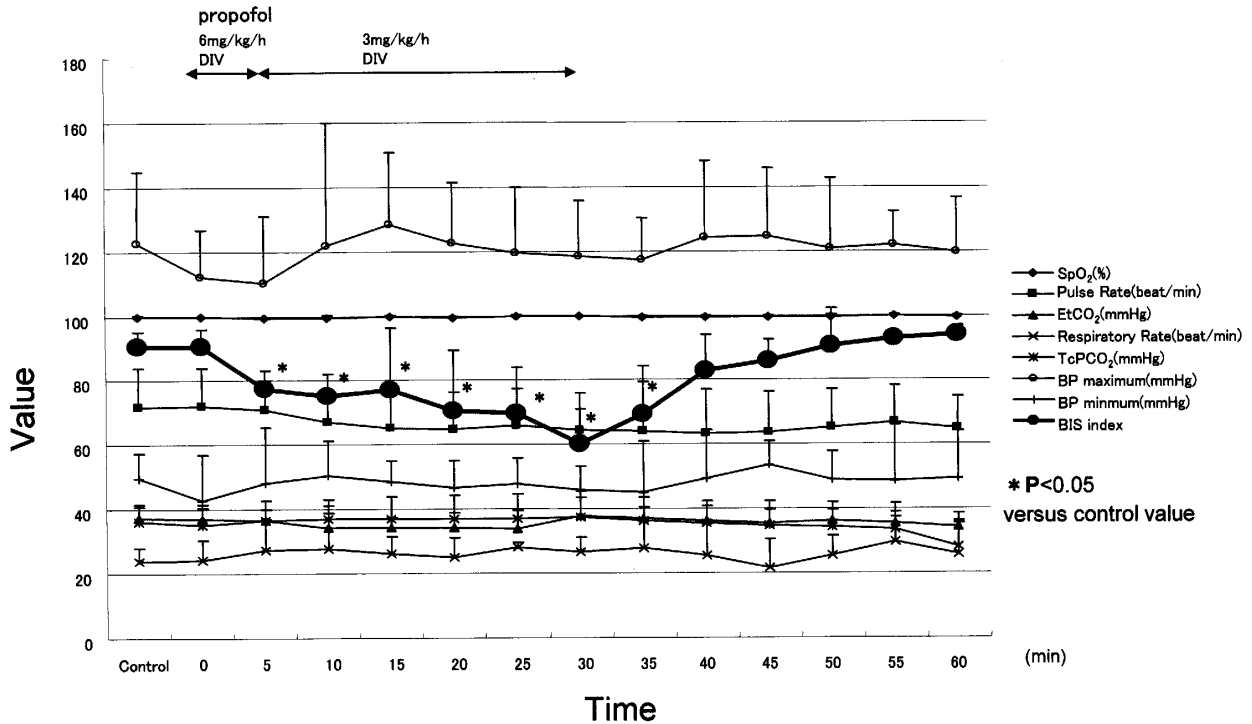


Fig. 7. Value of the propofol infusion.  
 0 min : propofol infusion at a dose of 6 mg/kg/h, 5 min : propofol infusion at a dose of 3 mg/kg/h, 30min : propofol infusion finished  
 Each value is the mean  $\pm$  S. D.  
 The BIS value decreased from 92 before propofol infusion to 60 at 30min after propofol infusion.  
 The other parameters displayed no significant differences from the control values.

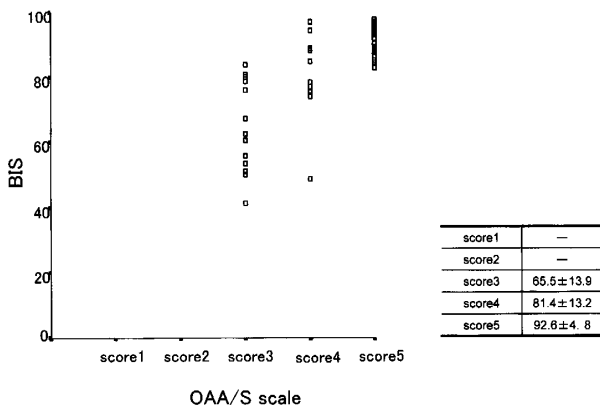


Fig. 8. Comparison of BIS value and OAA/S scale in a group of propofol infusion  
 A correlation between the BIS value and OAA/S scale was observed ( $r_s=0.827$ ;  $p < 0.01$ )  
 The BIS value of each score is the mean  $\pm$  S. D.

た。OAA/S Scale の score 3 ~ 5 と BIS 値の間の Spearman 順位相関係数は  $r_s=0.827$  で、両者間に強い相関があった (Fig. 8)。

時計による時刻の記憶については、鎮静前は

すべて記憶していたが、鎮静中はいずれの時点においても記憶されていなかった。

### ③笑気吸入鎮静法

血圧、脈拍数、SpO<sub>2</sub> の推移に変化はみられなかった。EtCO<sub>2</sub>、TcPCO<sub>2</sub> は軽度の低下傾向がみられた。BIS 値は90台で推移した。いずれの測定値もコントロールと比較して有意差はなかった (Fig. 9)。Artusio の麻酔深度分類第1相で BIS 値は94.9 $\pm$ 5.3, 第2相で96.6 $\pm$ 2.6で、Speaman 順位相関係数は  $r_s=0.24$  と両者間に相関はなかった (Fig. 10)。

### 2. ミダゾラム投与による fMRI の変化

Fig. 11と Fig. 12にミダゾラム投与による fMRI の変化を示す。Task 1 は絵を (Fig. 11), task 2 は単語を被験者に見せた時 (Fig. 12) の応答を示す。fMRI 上で脳血流量が増大し、酸素消費量が増大している部位を白いドットで囲み、脳賦活部位とした。Task 1, 2 共にミダゾラム投与前では、漠然と視覚素材を眺めさせて

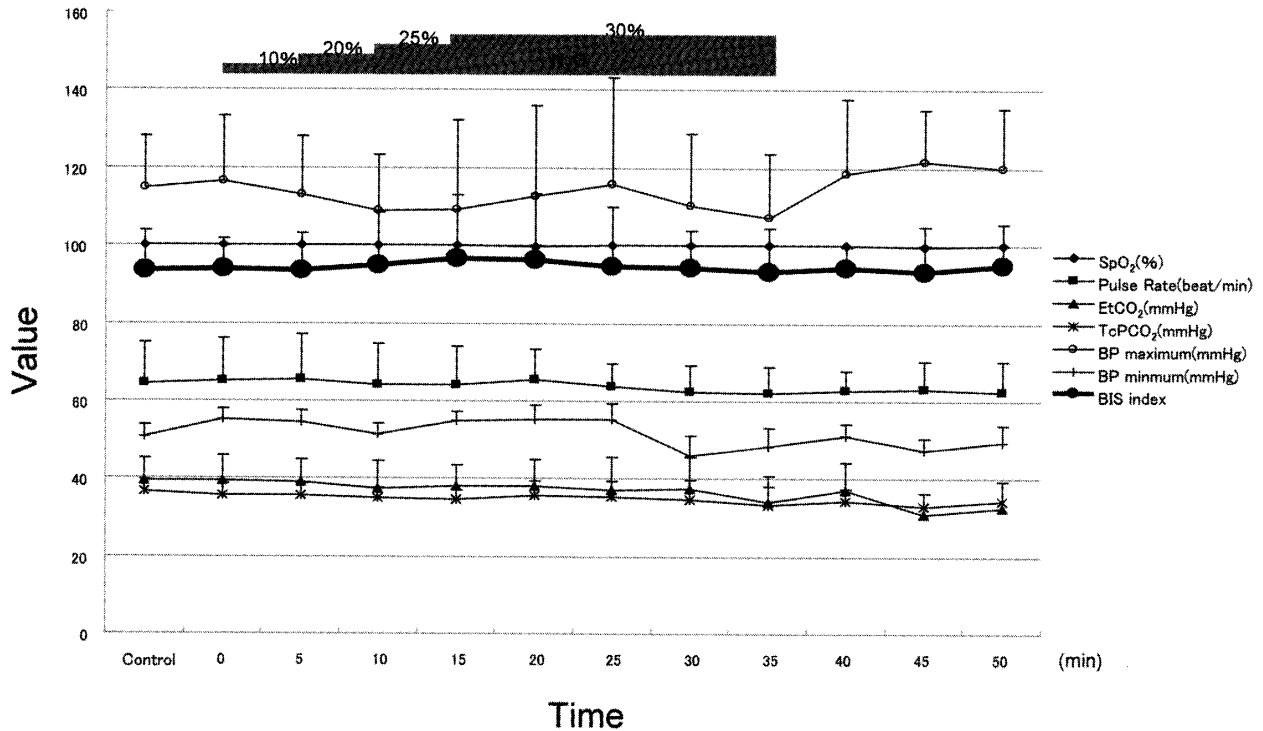


Fig. 9. Value of the nitrous oxide inhalation  
 0 ~ 5 min : 10% nitrous oxide inhalation, 5 ~ 10min : 20% nitrous oxide inhalation, 10 ~ 15min : 25% nitrous oxide inhalation, 15 ~ 35min : 30% nitrous oxide inhalation, 35min : nitrous oxide inhalation finished  
 Each value is the mean  $\pm$  S. D.

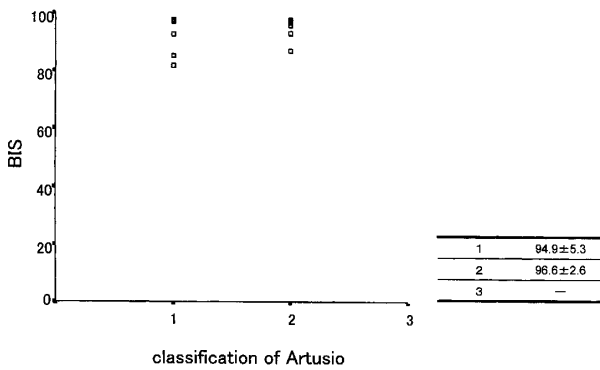


Fig. 10. Comparison of BIS value and classification of Artusio in a group of nitrous oxide inhalation  
 A correlation between the BIS value and classification of Artusio was not observed.  
 The BIS value of each aspect is the mean  $\pm$  S. D.

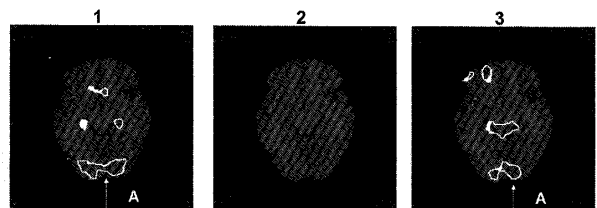


Fig. 11. fMRI image of Task 1  
 1 : before sedation, 2 : 5 min after midazolam administration, 3 : 10min after midazolam administration  
 A : As for 1 and 3, the occipital lobe was activated.

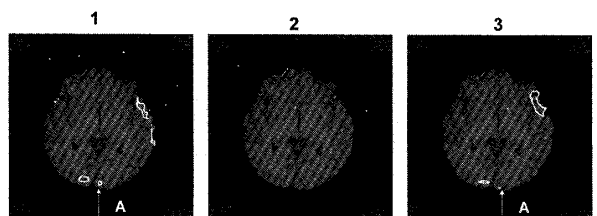


Fig. 12. fMRI image of Task 2  
 1 : before sedation, 2 : 5 min after midazolam administration, 3 : 10min after midazolam administration  
 A : As for 1 and 3, the occipital lobe was activated.



いると、賦活領域は認められなかったが、記憶指示を出すその後頭葉に賦活が認められた。鎮静5分後では、同一記憶負荷刺激を行うと同部の賦活が認められず、周囲と同一レベルであった。続いて鎮静10分後には再び後頭葉に賦活が生じた。Task 1を行った Fig. 11の例では、鎮静前には後頭葉の他に視床外側に賦活が認められ、鎮静10分後には後頭葉の他右側前頭葉、視床に賦活が生じていた。Fig. 12はtask 2を行った例であるが、鎮静前と鎮静10分後には後頭葉の他左側側頭葉に賦活が生じていた。しかしながら後頭葉の賦活以外は全例で一定の規則性はなかった。

覚醒後の記憶による正答数は、task 1で15問中、鎮静前が $6 \pm 2$ 、鎮静5分後、10分後が0であった。Task 2での正答数は12問中、鎮静前が $4 \pm 2.4$ 、鎮静5分後、10分後が0であった。

## 考 察

### 1. 臨床的鎮静度評価と BIS 値との相関について

精神鎮静法は、歯科治療時の精神的緊張を和らげ、快適で円滑な治療を行うために大変有用な手段である。しかし、投与量によっては過度な鎮静状態に陥り、呼吸抑制、気道閉塞など危険な状態を招く可能性もある。一方、全身麻酔やICUでの鎮静では、BISを用いて鎮静度を監視することで、より安全で効果的な麻酔薬、鎮静薬の投与が可能になったと報告されている<sup>1,2)</sup>。歯科での精神鎮静法においても客観的な鎮静度評価法の確立が待たれるところであるが、BISの有用性に関する報告がまだ少なく、満足できる指標として確立されていない。精神鎮静法を歯科外来で応用する場合、ある程度意識があり治療に協力的な状態に保つことの他に、治療時の疼痛などの不快感を記憶していないことも重要である。本研究は、歯科でよく用いられ、健忘効果の強い鎮静薬であるミダゾラムについて、他の鎮静薬であるプロポフォールおよび笑気吸入鎮静法と比較し、BISの有用性を検討すると共に、ミダゾラムの健忘作用と脳

の賦活部位との関係を調べた。

BISは、バイスペクトラル分析を用いた脳波解析パラメータであり、SEF（スペクトラエッジ周波数）といった従来の解析とは異なるパラメータを用いている。すなわち臨床的な鎮静・催眠状態の比較から脳波の周波数、振幅、干渉といったパラメータを統計的に計算した数値であるが、その詳細はブラックボックスになっており、公開されていない。BIS値は完全な覚醒状態を100、脳が全く活動していない状態を0とした値をとり、100から60までが覚醒から深い鎮静状態に相当し、60から30までが意識のない全身麻酔の状態であるとされている。BIS値は、睡眠、体動、心電図の混入、眼球運動などによって影響を受ける。特に睡眠時には、その深さと共に低下し、ノンレム睡眠ではBIS値が30まで低下するとされている<sup>6,7)</sup>。静脈内鎮静法時の臨床的鎮静度評価にはOAA/S Scaleを選択した。これは評価が容易で実際の臨床においても用いられており、大まかではあるが数字で表すことができるという特長を持つ。Glassら<sup>8)</sup>や小野ら<sup>9)</sup>はプロポフォールの鎮静度評価に本scaleを用いて、その有用性を報告している。

今回の結果では、臨床的に至適鎮静状態であるとされているOAA/S Scaleのscore 3でのBIS値は、ミダゾラム投与群で $66.7 \pm 15.7$ 、プロポフォール投与群で $65.5 \pm 13.9$ であった。この間、血圧、呼吸数、脈拍数、SpO<sub>2</sub>、EtCO<sub>2</sub>、TcPCO<sub>2</sub>などの測定項目には、多少の変化がみられたもののコントロールと有意な変化はなかった。したがって、均一で質の高い至適鎮静状態を得るための追加投与のタイミングないし効果的な持続投与量を決定する指標として、BISが有用であることが明らかになった。一方、BIS値65前後を目標にこれらの薬物を投与すれば安全で確実な至適鎮静状態が得られることが明らかになった。

笑気吸入鎮静法での臨床的鎮静度評価には、広く臨床で用いられていることからArtusioの分類を選択した。笑気吸入鎮静法では、静脈

内鎮静法とは異なり BIS 値に何らの変化も認められず、臨床的所見と BIS 値についての相関はみられなかった。プロポフォールと50%笑気による全身麻酔では BIS 値が低下するという報告<sup>10)</sup>のほか、イソフルランと66%笑気麻酔では BIS 値が上昇する<sup>11)</sup>などの報告があり、笑気が他剤併用時に BIS 値に与える影響については一致した見解は得られていない。それに対し、50%という高濃度笑気吸入では、BIS 値は変化しないという報告<sup>12,13)</sup>があることから、30~50%程度の笑気自体は BIS 値に影響しないことが示唆された。しかしながら臨床的には至適鎮静状態が得られているにもかかわらず、笑気の場合には BIS 値が低下しない理由に関する報告はなく今後の研究課題である。

## 2. ミダゾラムの記憶機能に及ぼす影響について

ミダゾラムによる精神鎮静法の利点として、健忘効果により歯科治療中の不快な記憶がないという点があげられる。そこで、本研究では、ミダゾラムによる静脈内鎮静法が記憶機能に及ぼす影響を調べる目的で、鎮静下で作業記憶負荷を加えた時の fMRI を撮像し、脳機能画像解析を行った。ミダゾラムは抑制性の GABA ニューロンのシナプス後膜にあるベンゾジアゼピン受容体にアゴニストとして結合し、GABA 受容体での GABA 親和性が増し、GABA 作動性ニューロンの作用を増強するものとされている<sup>14)</sup>。GABA 受容体は脳皮質に多く存在<sup>15)</sup>し、そのほとんどは中枢神経系に抑制的に働く。今回用いた fMRI は、血中の酸素飽和度の変化が MR 信号の変化をもたらすという BOLD (blood oxygenation level dependent) 効果<sup>16)</sup>を利用したものである。血液中のヘモグロビン (Hb) のうち、オキシヘモグロビン (oxy-Hb) は反磁性の性質をもち、MR の信号にほとんど影響を与えないのに対して、デオキシヘモグロビン (deoxy-Hb) は常磁性の性質を持ち、通常この物質が多いと MR 信号は低下する。一般に脳は刺激により賦活領域の血流量

が約20%以上増加するが、酸素消費量は5%程度しか増加しない<sup>17)</sup>。その結果、賦活中は血流が増えるが酸素消費量が少ないため、oxy-Hb は増加し、deoxy-Hb の濃度は賦活前の局所的 deoxy-Hb の濃度に対して相対的に低下する。その結果磁化率が減少して T2 強調画像では賦活化された領域の信号強度が増加する。この脳の微小な信号増加領域を fMRI では賦活部位として観察することができる。

記憶過程は、記憶のもととなる情報を脳内で符号化する過程 (記銘)、その情報を蓄える過程 (貯蔵)、記憶情報を検索し再生する過程 (想起) にわかれる。精神鎮静法中には、名前を答えたり、開口指示に従ったりと意思の疎通が成立するが、覚醒後の記憶に残らない。したがって精神鎮静法での記憶障害は前向健忘であり、記銘、貯蔵の障害が生じるが想起の障害は生じていないと考えられる。fMRI は、撮像時に耳栓が必要なほどの騒音が発生することや被験者が課題を聞いているかの判断が困難なことなどから、聴覚課題ではなく、視覚課題を選択した。

一般に視覚情報は、後頭葉にある Broadman の17野のうち、主に内側の鳥距溝の上下に分布する部位で処理を受ける。その後、高次視覚処理システムのバッファーである視空間的記銘メモに入力され、視空間的コンポネートと視覚形態的コンポネートに分けられる。高次視覚処理は、一次視覚野の前方の視覚前野、Broadman の18・19野で行われ、前頭葉や頭頂連合野へと連絡している<sup>18,19)</sup>。今回の研究結果でも、鎮静前の記憶課題負荷により後頭葉の視覚野と前頭葉に賦活が認められた。

今回、各 task での記憶課題については鎮静5分後、10分後とも全例で記憶していなかった。このことは、ミダゾラムにより健忘効果が確かに生じていることを示している。しかし fMRI では、鎮静前に認められていた後頭葉視覚野の賦活が、ミダゾラム投与5分後に一時的に消失したものの、投与10分後には同領域に賦活が生じていた。このことからミダゾラムの健忘効果作用は後頭葉視覚野ではないことが考え

られる。すなわち作業記憶として後頭葉の視覚野まで入力されているが、そこから上位中枢へ至る経路に対し、ミダゾラムが抑制的に働いていることが推測された。ミダゾラムは一回投与であるから、投与直後に血中濃度は最大となり、その後経時的に減少する。投与5分後に後頭葉視覚野の賦活が消失したのは、ミダゾラム血中濃度が高かったため、視覚情報の入力から視覚野に至る経路でも抑制が生じたためと思われる。

長期記憶への固定や関連性の検索は、内側前頭葉や前部帯状回、中心前回などが関連深いとされている<sup>20,21)</sup>。本研究においても、前頭葉や海馬周辺に賦活がみられる例があったが、規則性を見出すことができなかった。今回の記憶課題が記銘記憶として前頭葉賦活にいたるものでなかったとも考えられ、今後の検討が必要である。精神鎮静法が記憶という複雑な脳機能に及ぼす影響は研究の緒についたばかりであり、まだまだ解明しなければならない点が多い。今後、さらに上位中枢、最終的には海馬にいたるまでの脳機能変化について検討する必要がある。

## 結 論

精神鎮静法における鎮静度の客観的評価法としての BIS 値の検討を行うとともに、鎮静時の記憶にあたえる影響について検討し、以下の結論を得た。

1. 静脈内鎮静法では鎮静度と BIS 値の間に相関がみられ、BIS 値65前後で至適鎮静状態が得られることが明らかになった。
2. 笑気吸入鎮静法では、鎮静度と BIS 値の間に相関はなく、鎮静度の評価には BIS を使用できないことが判明した。
3. ミダゾラムによる精神鎮静法では、視覚課題による後頭葉視覚野の賦活が抑制されないことが fMRI で示された。
4. ミダゾラム投与中は視覚課題に対する記憶が消失していることから、ミダゾラムによる健忘効果は記憶経路のさらに上位中枢の抑制に

よって生じていることが推測された。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、終始ご懇篤なる指導と校閲を賜りました歯科麻酔学講座城茂治教授に深甚なる謝意を表します。本研究に際し、ご懇篤なる校閲を賜りました歯科放射線学講座小豆嶋正典教授ならびに口腔外科学第二講座杉山芳樹教授に心から感謝の意を表します。本研究の遂行にあたり数多くのご指導、ご助言をいただきました歯科麻酔学講座佐藤健一講師に心より謝意を捧げます。さらに、ご教示、ご協力をいただきました超高磁場 MRI 研究施設吉岡芳親講師、小林正和博士、神原芳行主任技士、松村豊技士に深く御礼申し上げます。

## 参 考 文 献

- 1) 廣田和美：BIS とその臨床応用，臨床麻酔，24：343-354, 2000.
- 2) 窪田和美, 坂井哲博, 高橋 敏：BIS モニターの応用，松本明知, 石原弘規, 坂井哲博 編集：周術期における BIS モニターの臨床応用，第2版，克誠堂出版，東京，89-102ページ，2002.
- 3) 田山秀策, 大見 晋, 村井邦彦, 渡辺嘉彦, 金子考：歯科治療時の静脈内鎮静法におけるプロポフォル target-controlled-infusion (TCI) 至適血中濃度についての検討，日歯麻誌，28：576-581, 2000.
- 4) 中尾正和：静脈麻酔薬血中濃度計算シミュレーター，諏訪邦夫, 尾崎 眞 編集：CD-ROM による医科学フリーソフト，第1版，克誠堂出版，東京，58-59ページ，1995.
- 5) 北 ふみ, 宮脇卓也, 前田 茂, 嶋田昌彦：静脈内鎮静法におけるプロポフォルの投与方法の検討，岡山歯誌，21：195-200, 2002.
- 6) Sleigh, J. W., Andrezejowski, J., Steyn-Ross, A. and Steyn-Ross, M. : The bispectral index : A measure of depth of sleep? *Anesth. Analg.* 88 : 659-661, 1999.
- 7) Nieuwenhuijs, D., Coleman, E. L., Douglas, N. J., Drummond, G. B., and Dahan, A. : Bispectral index values and spectral edge frequency at different stages of physiologic sleep. *Anesth. Analg.* 94 : 125-129, 2002.
- 8) Peter, S. G., Marc , B., Lee, K., Carl, R., Peter, S., and Paul, M. : Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 86 : 836-847, 1997.
- 9) 小野智史, 小畑 真, 今渡隆成, 石田義幸, 川田

- 達：TCI を用いたプロポフォール静脈内鎮静法における健忘効果について，日歯麻誌，32(5)：602-608, 2004.
- 10) Sebel, P. S., Payne, F., Gan, T. J., Rosow, C. and Greenwald, S. : Bispectral analysis (BIS) monitoring improves PACU recovery from propofol alfentanil/N<sub>2</sub>O anesthesia. *Anesthesiology* 85 : A468, 1996.
  - 11) 呉原弘吉, 高橋正裕, 北口勝康, 古家 仁 : bispectral index のイソフルラン濃度依存性変化, 麻酔, 51 : 642-647, 2002.
  - 12) Rampil, I. R., Kim, J. S., Lenhardt, R., Negisi, C., and Sessler, D. I. : Bispectral EEG index during nitrous oxide administration. *Anesthesiology* 89 : 671-677, 1998.
  - 13) Hirota, K., Kubota, T., Ishihara, H., and Matsuki, A., : The effects of nitrous oxide and ketamine on the bispectral index and 95% spectral edge frequency during propofol-fentanyl anaesthesia. *Eur. J. Anaesthesiol.* 16 : 779-783, 1990.
  - 14) 城茂治 : 精神鎮静法, 松浦英夫, 廣瀬伊佐夫, 城茂治, 梶山加綱 編集 : 臨床歯科麻酔学, 新訂版, 永末書店, 京都, 160-174ページ, 1999.
  - 15) William F. Ganong, MD ; 松田幸次郎ほか訳, 医科生理学展望, 丸善株式会社, 東京, 247-259ページ, 1990 : Review of medical physiology ; 14 th ed., Appleton&Lange, East Norwalk, 1989.
  - 16) Ogawa, S., Lee, T. M., and Nayak, A. S. : Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic field. *Magn. Reson. Med.* 14 : 68-78, 1990.
  - 17) Fox, P. T., Raichle, M. E. : Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 83 : 1140-1144, 1989.
  - 18) Morris, R. G., Morton, N. : Not knowing which way to turn : a specific imagetransformation impairment dissociated from working memory functioning. *Broken Memories*, Oxford UK& Cambridge USA, Blackwell Publisher, pp170-194, 1995.
  - 19) 杉下守弘 : 言語の中枢機能, *Clinical Neuroscience*, 14 : 14-17, 1995.
  - 20) 加藤元一郎 : 短期記憶とワーキングメモリ, 宇野彰, 波多野和夫 編集 : 高次神経機能障害はここまで変わった, 第1版, 医学書院, 東京, 69-73, 2002.
  - 21) Spinks, J. A., Zhang, J. X., and Fox, P. T. : More workload on the central executive of working memory, less attention capture by novel visual distractoes ; evidence from an fMRI study. *Neuroimage* 23 : 517-524, 2004.