

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 5月20日現在

機関番号：32665
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2011～2012
 課題番号：23792388
 研究課題名（和文） ミダゾラム鎮静およびフルマゼニル拮抗が脳循環調節機能に及ぼす影響
 研究課題名（英文） The effects of midazolam and flumazenil on cerebral autoregulation
 研究代表者
 小川 洋二郎（OGAWA YOJIRO）
 日本大学・医学部・助教
 研究者番号：60434073

研究成果の概要（和文）：本研究では、ミダゾラム鎮静による脳循環調節機能の増強効果が、その拮抗薬であるフルマゼニル投与によって消失するかどうか検討した。その結果、フルマゼニル投与後も脳循環調節機能の増強効果は持続し、フルマゼニル単独投与によっても同様な結果を得た。つまり、フルマゼニルはミダゾラムによる脳循環変化を拮抗せず、脳血流量の軽度な低下と脳循環調節機能の変化を生じることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：The present study investigated the effects of flumazenil administration after midazolam sedation on cerebral circulation. After flumazenil administration, the augmented cerebral autoregulation due to midazolam sedation did not change. Also, sole administration of flumazenil improved cerebral autoregulation with decreases in cerebral blood flow. These results suggested that flumazenil does not antagonize the effects of cerebral circulation with midazolam, and induces altered cerebral autoregulation with slight decrease in cerebral blood flow.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	1,400,000	420,000	1,820,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：脳・神経，静脈内鎮静法，脳循環

1. 研究開始当初の背景

(1) 我々はこれまでに、プロポフォール鎮静およびミダゾラム鎮静が脳循環調節機能に及ぼす影響について研究する計画を立案し、

その研究結果として、ミダゾラム鎮静が脳循環調節機能の増強を導くことを明らかにした。この研究結果を踏まえて、2つの疑問が生まれた。一つ目は「ミダゾラム投与による

脳循環調節機能の増強効果が、拮抗薬であるフルマゼニル投与によって消失するのか？」という事。二つ目は「脳循環調節機能を障害させる状況下において、ミダゾラム投与は脳循環調節機能を改善させるか？」という事である。

フルマゼニルは、ベンゾジアゼピン拮抗薬であり、ベンゾジアゼピン系薬剤による鎮静、麻酔、中毒および呼吸抑制などを特異的に拮抗する。しかし、フルマゼニルが脳循環に及ぼす影響については統一見解が得られていない。特に、ミダゾラム“鎮静”に対するフルマゼニル拮抗が脳循環調節機能に及ぼす影響や、フルマゼニル単独投与が脳循環調節機能に及ぼす影響はほとんど研究が成されていない。

また、脳循環調節機能は、高炭酸ガス血症や低酸素環境曝露によって障害されることが多数報告されている。このような脳循環調節機能の障害を導く状況下において、ミダゾラムを投与することにより脳循環調節機能を改善させることが可能であれば、ミダゾラム鎮静は脳循環管理・脳保護の観点からも非常に有効であることを明らかとなる。

(2) 脳循環調節機能は、血圧変化を緩衝し、脳へ一定の血液を供給する機構である。近年、ヒトの脳血流は、調節機能がよく働くとされていた体血圧の範囲内（平均動脈圧：約 60～150 mmHg）においても、血圧変動が急速（数秒あるいは十数秒間）な場合は影響を受け易く、その影響の大きさは血圧変動の速さに依存していることが、周波数解析の応用により解明されてきている。この血圧変化の速さに依存する調節を「動的な脳循環調節機能」と呼び、その変動の速さの違いによって調節の能力・機構が異なること（周波数特性）が解明されている。この解明により、単純な

脳血流変化からでは評価できなかった脳循環調節機能の新たな情報が得られるようになっていく。

(3) 歯科治療中は、局所麻酔時の疼痛や添加アドレナリンの作用、緊張、息遣え、受動的な体位変換など様々な要因により血圧が急速に揺れ動き、循環動態が不安定となる。そのため、急速な血圧変動を緩衝し脳に一定の血液を供給する「動的な脳循環調節機能」は、脳貧血の予防など脳循環管理・脳保護の観点からも非常に重要な役割を担っている。

2. 研究の目的

本研究では、I.ミダゾラム投与による脳循環調節機能の増強効果が、拮抗薬であるフルマゼニル投与によって消失するか、かつフルマゼニル単独投与が脳循環調節機能にどのような影響を及ぼすか、II.二酸化炭素含有ガス吸入により脳循環調節機能が障害された状況下において、ミダゾラム投与は脳循環調節機能を改善させるかを検討することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) プロトコール

非観血的連続血圧計および経頭蓋ドップラを装着した健康成人男性 14 名を対象とし、Baseline データを測定後、ミダゾラムを投与した。投与量を調節し、Observer Assessment of Alertness and Sedation Scale 3（繰り返しもしくは大声の呼びかけに反応）になった時点で、Sedation データの測定を行った。次に、①ミダゾラム最終投与から 30 分後にフルマゼニル 0.2mg を投与し、覚醒を確認後、Recovery データの測定を行った。

また、最低一週間の投与間隔を設け、②フルマゼニル単独 0.2mg の投与を行い、Flumazenil データの測定と行った。さらに、③3%二酸化炭素ガス吸入後、CO2 データの測定も日程を変え行った。

実験中は自発呼吸とし、鎮静度評価のため BIS モニターを装着した。

(2) データ解析

記録した連続平均動脈圧と中大脳動脈血流速度の区間平均値に加え、各自発変動に周波数解析および伝達関数解析を施し脳循環調節機能の評価指標：Gain (cm/s/mmHg) を求めた (図 1)。Gain は血圧の変動に対し脳血流速度がどの程度変動したか、つまり「伝わりの大きさ」を意味し、値が小さいほど調節機能が增強され、血圧変動を“緩衝”し脳血流変動に伝えていると解釈できる。

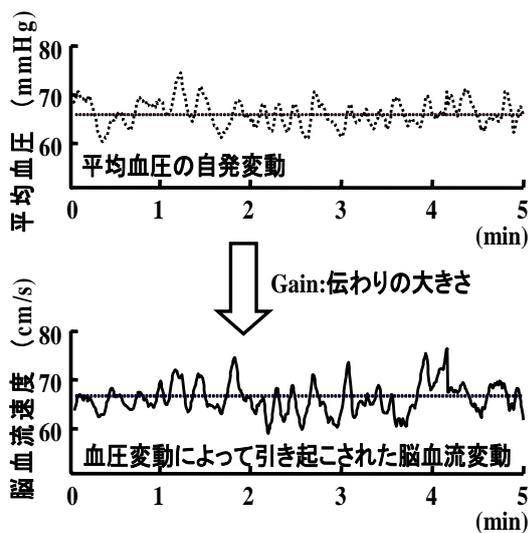


図 1. 平均血圧の自発変動 (上段) によって引き起こされた脳血流変動 (下段). その「伝わりの大きさ: Gain (矢印)」を求めることで脳循環調節機能を評価する。

(3) 統計学的検討は、①のプロトコールでは一元配置の反復測定分散分析 (Baseline, Sedation, Recovery) を用い、Post-hoc test

として Student-Newman-Keuls test を用いた。また、②と③のプロトコールでは対応のある t 検定を用いた。いずれの場合も検定の有意水準を 0.05 とした。

4. 研究成果

(1) ①のプロトコールにおいて、BIS 値はミダゾラム鎮静中低下し、フルマゼニル拮抗後は回復した (図 2)。その際、区間平均の脳血流速度は鎮静中有意に低下し、拮抗後はさらに低下した (図 3)。一方、脳循環調節機能の評価指標である「伝わりの大きさ: Gain」は鎮静中および拮抗後有意に低下し、調節機能の增強を認めた (図 4)。

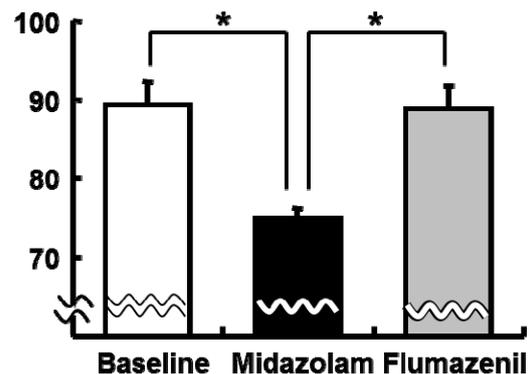


図 2 BIS index

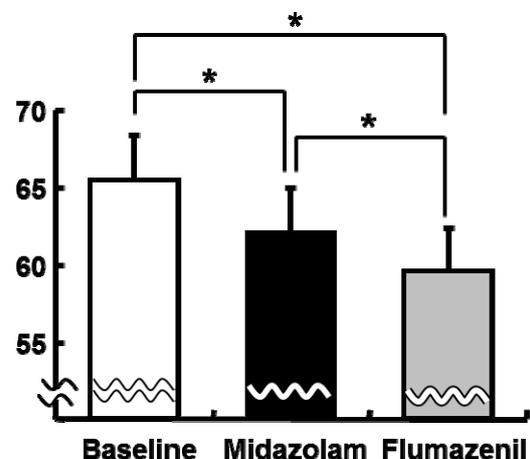


図 3 脳血流速度(cm/s)

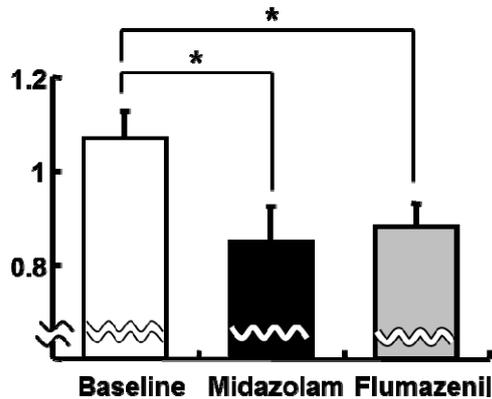


図 4 脳循環調節機能 (伝達の大きさ : Gain)

(2) ②プロトコルにおいて、フルマゼニル投与後の BIS 値は Baseline の値と同レベルであった。その際、脳血流速度はフルマゼニル投与後有意に低下した (図 5・左)。また、脳循環調節機能の評価指標である「伝わりの大きさ : Gain」は拮抗後有意に低下し、①のプロトコルと同様に調節機能の増強を認めた (図 5・右)。

脳血流速度 (cm/s) 脳循環調節機能 Gain (cm/s/mmHg)

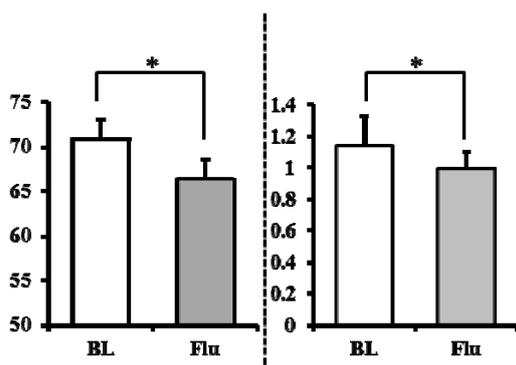


図 5 BIS index と脳循環

Baseline (BL) の BIS 値 91.

Flumazenil (Flu) の BIS 値 92.

(3) ③のプロトコルにおいては、倫理委員

会への申請・承認および「臨床研究に関する賠償損害保険」への加入手続きに時間を要したため、研究期間内に完遂出来なかった。しかし、脳循環調節機能を障害させる状況下を 3%二酸化炭素吸入により模擬し、その結果、脳血流量の増加と脳循環調節機能の減弱が生じ得ることを確認した。

(4) まとめ

本研究結果から、フルマゼニルは、ミダゾラム投与による脳循環調節機能の増強効果を拮抗せず、さらに軽度に脳血流量を低下させることが示唆された。以上のように、フルマゼニル投与は、覚醒状態にあるにも関わらず軽度に脳血流量を低下させるため、失神の既往等があり、脳循環・体循環調節の減弱の可能性がある患者に対しては、慎重な投与を考慮すべきだと思われる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 1 件)

小川洋二郎, 廣瀬倫也 : フルマゼニルは脳血流量を軽度低下させる. 第 40 回日本歯科麻酔学会総会, 福岡, 2012 年 10 月

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小川 洋二郎 (OGAWA YOJIRO)

日本大学・医学部・研究員

研究者番号 : 60434073

(2) 研究分担者

()

研究者番号 :

(3) 連携研究者

()

研究者番号 :