

ミダゾラムによる鎮静をフルマゼニルで  
完全拮抗した際の動脈圧受容器心臓反射の回復  
(要約)

日本大学大学院医学研究科博士課程  
外科系麻酔科学専攻

上田 要

2015 年

指導教員 加藤 実

## 【緒言】

### 【ミダゾラム】

ミダゾラムは、ベンゾジアゼピン誘導体であり、鎮静作用・抗不安作用・抗痙攣作用・健忘作用・中枢性筋弛緩作用を有し、臨床の場で広く使用されている。一方でミダゾラムの副作用として、認知機能の低下や、計算能力の低下、呼吸抑制、体血管抵抗減少などをもたらすことが知られている。これらの作用はミダゾラムの血中濃度の低下と共に消失し、拮抗薬であるフルマゼニルを投与するとより速やかに消失することが知られている。

### 【フルマゼニル】

フルマゼニルはベンゾジアゼピン化合物と良く似た構造を持っており、ベンゾジアゼピン受容体に競合的に結合しミダゾラムの効果に拮抗し、ミダゾラムの鎮静・健忘・呼吸抑制作用を確実に拮抗する。フルマゼニルを単独投与した場合には薬理効果はほぼ無いに等しいが、フルマゼニルはミダゾラムの鎮静効果を完全拮抗したにも関わらずその抗痙攣作用や抗不安作用は十分に拮抗されないとされる。また、ミダゾラムによる鎮静中にフルマゼニルを投与した際の動脈圧受容器心臓反射を調べた研究は少なく、ミダゾラムの鎮静効果を完全に拮抗した際に動脈圧受容器心臓反射は完全に拮抗されているかどうかは未だ不明確である。

### 【動脈圧受容器心臓反射】

動脈圧受容器心臓反射は心臓・大血管からの圧入力に対する反射で、血圧の維持機構の1つである。動脈圧受容器心臓反射は遠心路の違いによって急速な（数秒～十数秒）血圧変化に対する動脈圧受容器心臓反射と緩徐な（十数秒～数十秒）血圧変化に対する動脈圧受容器反射に分類できる。

### 【動脈圧受容器心臓反射の解析法】

本実験で用いたシーケンス法と周波数解析については、動脈圧と R-R 間隔の自発変動の関係から動脈圧受容器心臓反射を算出する方法で、5-6 分程度の測定時間を要するが、薬剤投与やネックチャンバー法の様な外部からの物理刺激無しに動脈圧受容器心臓反射を評価することが可能である。

シーケンス法は血圧変化（下降/上昇）が起きた際に心拍数が代償的に変化（増加/減少）して循環を保つ動脈圧受容器心臓反射を血圧の変動に対する R-R 間隔の変動の法則から判定する方法である。

周波数解析は、音波や血圧や R-R 間隔、脳血流の揺らぎなどの波形に高速フーリエ変換を施し、周波数帯毎の強さに変換して評価する解析法である。本実験では、収縮期血圧と R-R 間隔において低周波数帯 (0.05-0.15Hz) と高周波数帯 (0.15Hz-0.30Hz) の各々の区間の積分値をそれぞれ低周波数帯のパワーと高周波数帯のパワーとして算出する周波数解析を行った。さらに、入力である収縮期血圧波形と出力である R-R 間隔波形との間でクロススペクトル法を用いて波形の相関性 (Coherence)、伝達の強さ (Gain)、位相 (Phase) を導き出した。本研究では伝達の強さ (Gain) を動脈圧受容器心臓反射の強さとし、低周波数帯 (0.05Hz-0.15Hz) の Gain を緩徐な血圧変化に対する動脈圧受容器心臓反射の強さ、高周波数帯 (0.15Hz-0.30Hz) の Gain を急速な血圧変化に対する動脈圧受容器心臓反射の強さとした。

#### 【仮説と検証】

本研究ではミダゾラムによる鎮静を完全に拮抗した際には、動脈圧受容器心臓反射も完全に回復すると仮説を立て検討を行った。動脈圧受容器心臓反射の評価のため 1 心拍ごとの収縮期血圧と R-R 間隔の関係をシーケンス法と伝達関数解析を用いて解析した。

### 【対象と方法】

#### 【被験者】

本研究は日本大学医学部倫理委員会の承認を得て実施した。研究対象は健康成人男性 12 名で、被験者の平均年齢は 21.5 歳 (19-24 歳)、平均身長 173.3cm (163.0-184.5cm)、平均体重 67.6kg (58.3-89.5kg) であった。

被験者は、仰臥位となり、心電図、経皮酸素飽和度モニタ、呼気二酸化炭素濃度を計測する鼻カニューラ、脳波の波形から鎮静度を数値化するための bispectral index (BIS) モニタを装着した。さらに非侵襲的連続血圧計を装着し、動脈圧波形を測定した。その際、オシレーション法の自動血圧計によりキャリブレーションを実施した。連続血圧と心電図の両波形を記録し、薬剤投与のため静脈留置針を挿入した。

被験者の鎮静度は Observer's Assessment of Alertness/Sedation (OAA/S) scale を用いて評価した。加えて測定中の覚醒度・鎮静度の安定性を確保するために鎮静度モニタである BIS モニタを装着し BIS 値も測定した。

### 【ベースライン・鎮静時・拮抗後のデータ測定】

データ測定は同一被験者でベースライン（鎮静前）、鎮静時、拮抗後の3点で行った。ベースラインのデータ測定は、モニタが装着された被験者を30分間仰臥位での安静とした後の6分間で施行した。鎮静時のデータ測定はベースラインのデータ測定直後からミダゾラムを投与開始し、OAA/Sが3に至った直後の6分間で施行した。フルマゼニル拮抗後のデータ測定はミダゾラムの最終投与から30分後に投与を開始し、OAA/Sが5となった直後の6分間で施行した。

6分間のデータ測定は急激な変動がないかを確認しながら記録した。

呼吸回数、呼気終末二酸化炭素濃度、経皮酸素飽和度、BIS値については0分・1分・2分・3分・4分・5分・6分の7点のデータを平均し使用した。収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数については1心拍毎のデータを6分間平均し、実験中の収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数とした。

### 【解析法】

今回の実験ではシーケンス法と伝達関数解析を用いて動脈圧受容器心臓反射を評価した。シーケンス法は血圧変化（下降/上昇）が起きた際に心拍数が代償的に変化（増加/減少）して循環を保つ動脈圧受容器心臓反射を血圧の変動に対するR-R間隔の変動の関係から判定する方法である。動脈圧受容器心臓反射の強さの指標であるSequence Slope (ms/mmHg)は入力である収縮期血圧の変動（下降/上昇）と出力であるR-R間隔の変動（短縮/延長）との関係から算出される。本実験の伝達関数解析におけるGainは動脈圧受容器心臓反射の強さの指標とし、高周波数帯のGainHF (ms/mmHg)は急速な血圧変化に対する動脈圧受容器反射の強さの指標、低周波数帯のGainLF (ms/mmHg)は緩徐な血圧変化に対する動脈圧受容器心臓反射の強さの指標とした。

### 【統計解析】

統計学による検討には一元配置の反復分散分析（ベースライン（鎮静前）、ミ鎮静中、拮抗後）を用いた。分散分析で有意差を認めた場合には、全ての対に対してNewman-KeulsをPost hoc検定として用いた。いずれの場合も検定の有意水準を0.05とした。また、以上の統計学検討には市販のソフトウェア（SigmaStat, Systat Software, Inc., San Jose, CA, USA）を用いた。データは全て平均値±標準偏差として表した。

## 【結果】

ミダゾラムの平均投与量は  $2.58 \pm 0.36$  mg であり、フルマゼニルの平均投与量は  $0.23 \pm 0.36$  mg であった。

ベースライン（鎮静前）・鎮静中・拮抗後に測定した区間平均の循環動態、呼吸状態、BIS 値（麻酔中の鎮静度を示すモニタ）の結果を表 1 に示した。BIS 値はミダゾラム鎮静中有意に低下を認め、フルマゼニル投与による拮抗後はベースラインのレベルに回復した ( $F(2, 22)=24.966$ ,  $P<0.001$ )。呼吸回数はベースライン、鎮静中、拮抗後において有意な変化を認めなかった。経皮酸素飽和度は僅かであるが鎮静中に有意に低下し ( $F(2, 22)=7.735$ ,  $P=0.03$ )、呼気終末二酸化炭素濃度も僅かであるが鎮静中に有意に上昇した ( $F(2, 22)=11.586$ ,  $P=0.001$ )。しかし拮抗後、経皮酸素飽和度および呼気終末二酸化炭素濃度はベースラインのレベルまで回復した。心拍数は拮抗後に増加を認めた ( $F(2, 22)=7.379$ ,  $P=0.004$ )。収縮期血圧と拡張期血圧について変化は認めなかった。

シーケンス法と伝達関数解析による循環動態指標の結果を表 2 に示した。Sequence Slope (ms/mmHg) は鎮静中に有意に低下を認め、フルマゼニル投与による拮抗後にベースラインのレベルまで回復した ( $F(2, 22)=6.204$ ,  $P=0.007$ )。周波数解析および伝達関数解析においては、高周波数帯の収縮期血圧波形、即ち速い血圧変化のパワーは鎮静中に有意に上昇を認め、フルマゼニル投与後は鎮静前のレベルに回復した ( $F(2, 22)=10.318$ ,  $P<0.001$ )。高周波数帯の R-R 間隔波形、即ち急速な心拍変動のパワーは実験を通して有意な変化を認めなかった。また、高周波数帯の伝達関数解析において、急速な血圧変化に対する動脈圧受容器心臓反射の指標である GainHF (ms/mmHg) が鎮静中に有意な低下を認め、拮抗後にベースラインのレベルに回復した ( $F(2, 22)=7.609$ ,  $P=0.003$ )。高周波数帯の Coherence (CohHF) は実験を通して 0.5 以上であった。Phase は実験を通して変化を認めず、負の値であった（血圧変化に続いて R-R 間隔が変化することを示す）。低周波数帯 (LF) においては、Phase が鎮静中に低下を認めたが ( $F(2, 22)=17.767$ ,  $P<0.001$ )、他の指標 (GainLF, CohLF) は実験中を通して変化を認めなかった。

## 【考察】

本実験中ではミダゾラム投与後の鎮静度臨床的指標である BIS 値と OAA/S scale score 低下に伴って動脈圧受容器心臓反射の指標である Sequence Slope (ms/mmHg) の低下を認めた。また、フルマゼニル投与後の BIS 値と OAA/S scale score 上昇に伴って Sequence Slope (ms/mmHg) の回復を認めた。加えて高周波数帯の伝達関数解析において、急速な動脈圧受容器心臓反射の指標である GainHF (ms/mmHg) も Sequence Slope (ms/mmHg) と同様の低下と回復を認め、両者の指標の変化が同様に起こっていることから、急速な血圧の変動に対して起こる動脈圧受容器心臓反射はミダゾラムによる鎮静で抑制されるが、フルマゼニルで鎮静効果を完全に拮抗することで動脈圧受容器心臓反射は鎮静前のレベルまで回復する事が示唆される。

本研究では OAA/S Scale Score は 5 まで回復したことを確認しており、BIS 値も鎮静前のレベルに戻ったことを確認している。このため、本研究ではミダゾラムによる鎮静からフルマゼニル投与によって完全に回復したと言える。

また、シーケンス法と伝達関数解析で得られた Sequence Slope (ms/mmHg) や GainHF (ms/mmHg) は急速な血圧変化に対する動脈圧受容器心臓反射を示していると考えられており、本研究で得られた結果は急速な血圧変化に対する動脈圧受容器心臓反射を評価したといえる。

ミダゾラムが循環調節機能に対して与える影響は主として中枢に存在する迷走神経の働きを抑制し心拍の呼吸性変動を減弱させるとされる。本研究では、シーケンス法と伝達関数解析の高周波数帯においてミダゾラム投与後に動脈圧受容器心臓反射の減弱を示唆する結果を認めていた。一方でフルマゼニルについては本研究の様に完全にミダゾラムの鎮静効果を拮抗して調査した研究はなく、完全に鎮静効果を拮抗した際には動脈圧受容器心臓反射も共に回復する事が示唆された事は新しい知見だと考えられる。

臨床の現場では、鎮静などの目的でミダゾラムを投与されていた患者は動脈圧受容器心臓反射が減弱しており、不安定な血行動態が持続する可能性がある。本研究ではフルマゼニル投与によってミダゾラムの鎮静効果を完全に拮抗した際には、動脈圧受容器心臓反射はミダゾラム投与前のレベルに回復する事が示唆され、ミダゾラムで鎮静されていた患者に対しフルマゼニルで拮抗することで循環動態の安定が保たれると考えられた。

表 1. 循環および呼吸状態の区間平均値

	ベースライン	鎮静中	拮抗後
Bispectral index (鎮静度の指標)	91.2 ± 1.7	76.3 ± 1.1*	89.6 ± 1.9#
呼吸回数 (回/分)	14.7 ± 0.6	15.9 ± 0.4	15.1 ± 0.5
経皮的動脈血酸素飽和度 (%)	97.6 ± 0.3	96.7 ± 0.3*	97.4 ± 0.2#
呼気終末二酸化炭素濃度(mmHg)	43.7 ± 0.5	45.5 ± 0.6*	44.1 ± 0.4#
心拍数 (回/分)	62.0 ± 3.1	64.0 ± 2.3	59.4 ± 2.4*#
収縮期血圧 (mmHg)	112.8 ± 3.7	106.8 ± 3.3	113.3 ± 3.5
拡張期血圧 (mmHg)	58.7 ± 2.4	59.0 ± 1.8	60.6 ± 2.0

データは全て平均値 ± 標準偏差で示した。

Bispectral index (BIS): 測定中の鎮静度を 0-99 で表した指標。

\*: P < 0.05 vs. ベースライン, #: P < 0.05 vs. 鎮静中

表 2: シークエンス法と周波数解析による循環動態指標

	ベースライン	鎮静中	拮抗後
Sequence Slope(ms/mmHg)	26.04 ± 5.76	15.12 ± 2.59*	22.11 ± 4.46#
HF <sub>SAP</sub> (mmHg <sup>2</sup> )	0.86 ± 0.09	2.76 ± 0.53*	1.28 ± 0.16#
HF <sub>RR</sub> (ms <sup>2</sup> )	2371 ± 1458	1624 ± 915	2625 ± 1757
GainHF(ms/mmHg)	32.12 ± 7.98	18.85 ± 4.76*	27.74 ± 7.06#
CohHF(unit)	0.69 ± 0.04	0.65 ± 0.03	0.70 ± 0.03
PhaseHF(radians)	-0.14 ± 0.13	-0.24 ± 0.08	-0.08 ± 0.08
LF <sub>SAP</sub> (mmHg <sup>2</sup> )	4.17 ± 0.65	5.40 ± 0.84	6.37 ± 1.12
LF <sub>RR</sub> (ms <sup>2</sup> )	2482 ± 1553	1368 ± 769	2533 ± 1451
GainLF(ms/mmHg)	16.94 ± 4.22	12.61 ± 2.43	15.64 ± 3.05
CohLF(unit)	0.59 ± 0.03	0.58 ± 0.02	0.65 ± 0.03
PhaseLF(radians)	-0.88 ± 0.06	-1.21 ± 0.05*	-0.85 ± 0.06#

データは全て平均値 ± 標準偏差で示した。

Sequence Slope: シークエンス法で得られた動脈圧受容器心臓反射の指標

HF<sub>SAP</sub> (systolic arterial pressure variability in the high frequency range): 高周波数帯における収縮期血圧変動のパワー、HF<sub>RR</sub> (R-R interval variability in the high frequency range): 高周波数帯における R-R 間隔変動のパワー、GainHF (transfer function Gain in the high frequency range): 伝達関数解析で得られた急速な血圧変化に対する動脈圧受容器心臓反射の指標、CohHF (Coherence function in the high frequency range): 伝達関数解析で得られた高周波数帯の相関性、PhaseHF (Phase in the high frequency range): 収縮期血圧と R-R 間隔の高周波数帯での位相、LF<sub>SAP</sub> (systolic arterial pressure variability in the low frequency range): 低周波数帯における収縮期血圧変動のパワー、LF<sub>RR</sub> (R-R interval variability in the low frequency range): 低周波数帯における R-R 間隔変動のパワー、GainLF (transfer function Gain in the low frequency range): 伝達関数解析で得られた緩徐な血圧変化に対する動脈圧受容器心臓反射の指標、CohLF (Coherence function in the low frequency range): 伝達関数解析で得られた低周波数帯のコヒーレンス、PhaseLF (Phase in the low frequency range): 収縮期血圧と R-R 間隔の低周波数帯での位相

\*: P < 0.05 vs. ベースライン, #: P < 0.05 vs. 鎮静中