

〔原著〕 松本歯学 33 : 281~290, 2007

key words : conscious sedation — post auricular muscle response (PAMR) — midazolam — nitrous oxide

精神鎮静法における鎮静レベルの客観的評価法 —PAMR の変化による評価—

大河 和子^{1,2}

¹松本歯科大学 歯科麻酔学講座

²松本歯科大学 大学院歯学独立研究科 顎口腔機能制御学講座

Evaluation of conscious sedation
—Application of post auricular muscle response (PAMR) —

KAZUKO OKAWA^{1,2}

¹Department of Dental Anesthesiology, School of Dentistry, Matsumoto Dental University

²Department of Oral and Maxillofacial Biology, Graduate School of Oral Medicine,
Matsumoto Dental University

Summary

In clinical dental practice, conscious sedation is commonly employed because it facilitates comfortable and smooth dental treatment, and it is also useful for the prevention of complications by cerebrovascular and circulatory disorders and acute aggravation of underlying diseases. The optimal level of conscious sedation is determined mainly based on vital signs, responses to verbal command and stimulation, and reductions of tension and nictitation. Moreover, drug effects vary among individuals. In this study, we investigated the utilization of post auricular muscle response (PAMR) for objective monitoring of the degree of conscious sedation.

Twenty-four adult patients in ASA grade I were participated in this study. Of these, ten and fourteen subjects were assigned to nitrous oxide inhalation and intravenous midazolam, respectively. The association of PAMR changes with nitrous oxide inhalation concentration, plasma midazolam level, and the clinically optimal degree of sedation were investigated.

緒 言

後耳介筋 (post auricular muscle) は耳介の運動に関与する筋であるが³, ヒトでは痕跡的で

その作用はほとんど失われている。しかし近年、後耳介筋反射 (post auricular muscle response, PAMR) は聴性誘発反応の中潜時反応 (middle latency response, MLR) を測定する時にしばし

ば現れる筋原性の反応波として注目され、その性質が検討された¹⁻³⁾。これまでPAMRは、睡眠により振幅 (Amplitude, AMP) が減少する^{1,2,4)}ことが知られていたが、本研究では、PAMRが覚醒時の笑気や鎮静薬の鎮静作用にも振幅が変化することに注目し、臨床応用を考えた。

歯科臨床では精神鎮静法 (conscious sedation) が快適で円滑な歯科治療を提供できるとともに、脳血管障害、循環器疾患の合併症発症予防に有用であり繁用される。精神鎮静法の至適鎮静レベルの判定は、主として患者の呼名反応や刺激反応、緊張状態の緩和、瞬目の減少などバイタルサインに拠ることが多い。また薬剤の効果には、個人差があるため効果が極めて弱い場合や少量で必要以上に鎮静されることがある⁵⁾。

本研究では、笑気 (N₂O) やミダゾラム (ベンゾジアゼピン系鎮静薬) がPAMRに対し、どのように影響するのかを明らかにするとともに、PAMRが精神鎮静法の鎮静度モニタとなり得るかどうかの検討を行った。

研究方法

1. PAMR 誘出予備検査

本研究を推進するにあたり、PAMRの誘出条件を設定するために以下のことを検討した。

1) 測定条件

PAMRは聴性誘発反応の頭頂部反応のうち、緩反応または中間反応に属する。この誘出条件は

ほぼ定められており、今回の予備検査では、刺激音はクリック、フィルタ閾値は低域5 Hz、高域1.5 kHz、刺激は5回/秒を基本条件とした⁶⁾。聴性誘発反応は、音圧および刺激の加算回数に影響を受け、一般的に音圧が大きいと波形の振幅は増加する。また加算回数が多いほど波形は鮮明になるが、潜時 (刺激が加わってから反応波の出現までの時間) は延長し、加算回数が少ないほど短縮する性質がある⁷⁾。

PAMRは音圧の影響を受けるため、誘出には音圧と加算回数を検討し、誘出部位は後耳介筋起始部⁸⁾に設置することとした。

2) PAMRの誘出

ボランティアを対象とし、有意識下で一般歯科診療室および手術室にて、シグナルプロセッサ (7 S12, 日本電気三栄製, 日本) を用い、PAMRの誘出を行った。PAMRは電磁的シールドを必要とせず、被験者の誘出電極設置部位をアルコール綿花で清拭し、皮膚電気抵抗を100kΩ以下、イヤホンにより両耳に提示する音圧は、50dB以上のクリック音、波形の加算回数は60回/分以上の条件でPAMRが誘出できることを確認した。電極は、脳波用の銀塩化銀電極を用い、乳様突起上で後耳介筋の起始部に探查電極、耳介の裏面に基準電極を設置した (Fig. 1)。PAMRは、帯域5 Hz~1 kHzで増幅し、刺激前10msecから分析時間70msecとし、60~100回/分の加算平均を行ない記録した。PAMR波形は、12~14 msec

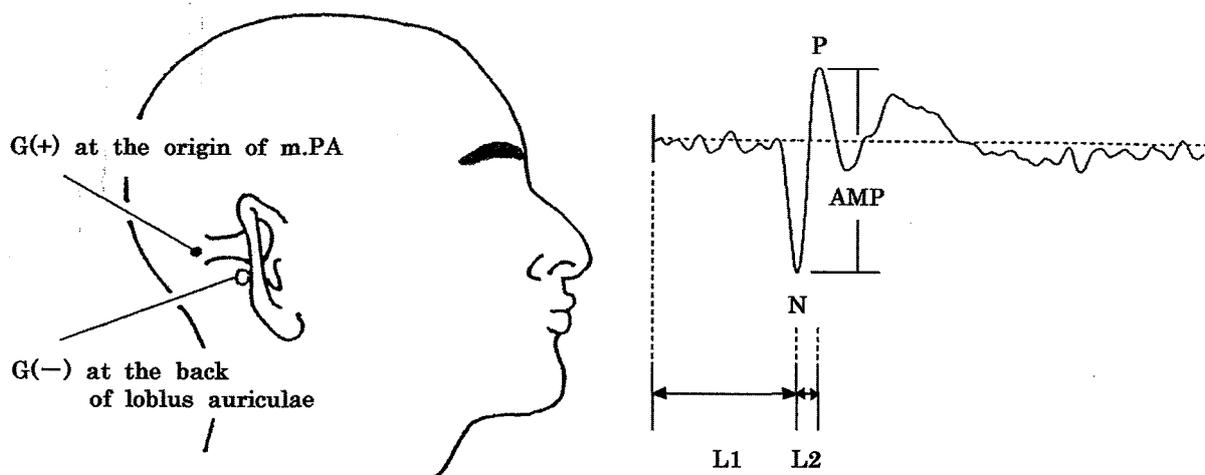


Fig.1 : PAMR waveform derivation point and derived waveform

m.PA : Posterior auricular muscle, AMP : amplitude, L1 : latency, and L2 : Interpeak Latency

PAMR was derived using silver-silver chloride electrodes for electroencephalography. The analyzing electrode was attached to the root of the posterior auricular muscle on the mastoid process, and the reference electrode to the heteronymous side of the auricle. The sum of the absolute values of the N and P waves was regarded as the PAMR amplitude.

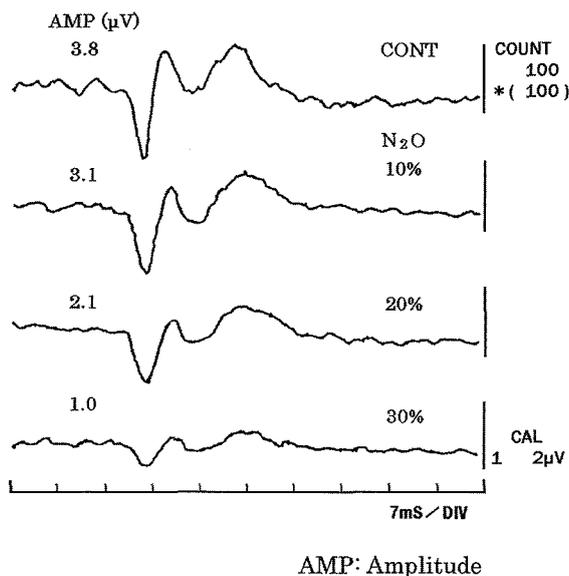


Fig.2 : PAMR waveform on sedation by nitrous oxide inhalation

In a case of sedation using nitrous oxide, the amplitude was reduced due to elevation of the gas concentration. From the first line, waveforms in the control state and at 10%, 20%, and 30% nitrous oxide inhalation concentrations are presented. The control PAMR amplitude was 3.8mV, and the PAMR amplitudes in the nitrous oxide inhalation were 3.1, 2.1, and 1.0μV at 10%, 20%, and 30%, respectively.

付近に出現する陰性 peak (N 波) と 16~18msec 付近に出現する陽性 peak (P 波) に区別され、その振幅は、音圧の強弱によって影響を受けることを確認した。

3) 笑気吸入およびベンゾジアゼピン系鎮静薬投与による PAMR の波形変化

通法の鼻マスクを用いる笑気吸入鎮静法において、笑気吸入前の安静仰臥時の PAMR 波形を対照とし、笑気吸入濃度 10%、20% および 30% の各濃度により、PAMR 振幅が変化し、吸入濃度 30% では対照に比し、大きく振幅が減少することが判明した (Fig. 2)。また、ベンゾジアゼピン系鎮静薬のジアゼパムおよびフルニトラゼパムによる静脈内鎮静法の過程においても、PAMR 波形の振幅減少の変化が起ることを確認した (Fig. 3)。

4) PAMR 波形の再現性の検討

承諾を得たボランティア 6 名により、笑気吸入鎮静法における PAMR の振幅の再現性を検討し、各笑気吸入濃度の導入期と覚醒期の振幅変化を比較した。

統計処理は、Friedman 検定と Scheffe の多重比較検定を行い、危険率 5% 未満を有意とした。

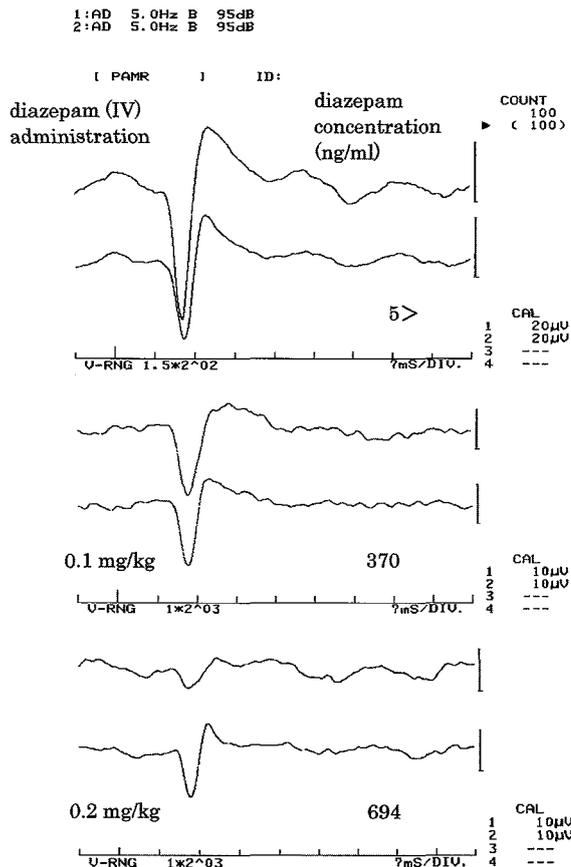


Fig.3 : PAMR waveform on sedation by intravenous diazepam administration

In a case of sedation by intravenous diazepam administration, the waveform amplitude was reduced as the diazepam dose increased. The upper column shows the control PAMR waveform, and the PAMR waveforms in the upper and lower lines show ones from the right and left sides, respectively.

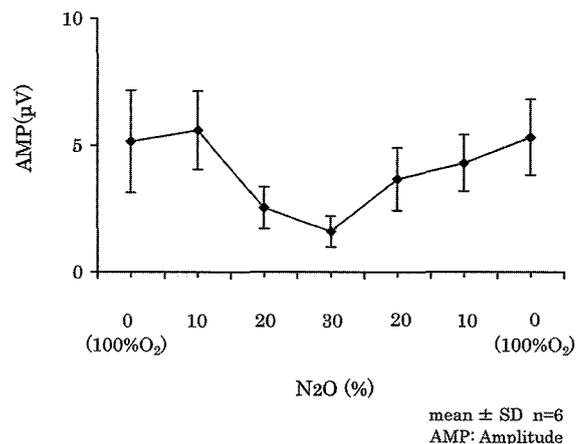


Fig.4 : PAMR amplitude in induction and arousal phases of sedation by nitrous oxide inhalation

No significant differences were noted between the amplitudes in the control state and arousal phase with pure oxygen inhalation or between the amplitudes in the induction and arousal phases at a 10% or 20% inhalation concentration. The value returned to the control PAMR amplitude on pure oxygen inhalation in the arousal phase.

結果としてPAMRの振幅変化は、対照の純酸素吸入時に $5.2 \pm 2.0 \mu\text{V}$ 、導入期の吸入濃度10%は $5.6 \pm 1.6 \mu\text{V}$ 、20%は $2.5 \pm 0.8 \mu\text{V}$ 、30%は $1.6 \pm 0.6 \mu\text{V}$ 、覚醒期吸入濃度20%は $3.7 \pm 1.2 \mu\text{V}$ 、10%は $4.3 \pm 1.1 \mu\text{V}$ 、純酸素吸入時は $5.3 \pm 1.5 \mu\text{V}$ であった。対照と覚醒期の純酸素吸入時との間、吸入濃度10%、20%での導入期と覚醒期との間では有意差は認められなかった。また、覚醒期の純酸素吸入時は、対照のPAMR値に復した(Fig. 4)。

2. 本研究

歯科臨床で繁用している笑気吸入鎮静法、およびミダゾラムによる静脈内鎮静法についてPAMR変化との関連を検索した。

1) 対象

対象は、松本歯科大学病院口腔外科受診患者で、手術時に精神鎮静法の適応とした者のうちASA分類1度の成人とした。また、問診による聴力障害の既往がなく、検索に先立ち、本研究で用いるクリック音の呈示で聴力閾値に異常のない者とした。すべての被験者に今回の研究目的、検査内容を説明し、インフォームドコンセントを得た。笑気吸入鎮静法は、10名(男性9名、女性1名)で年齢24~38歳(平均32.6歳)、静脈内鎮静法は、14名(男性9名、女性5名)で年齢18~64歳(平均27.5歳)、体重45.5~66.5kg($54.6 \pm 5.6 \text{ kg}$)に行った。

2) PAMR測定法

被験者の体位は、デンタルチェアまたは手術台上で水平仰臥位とし、PAMR波形の誘出には、シグナルプロセッサ(7S12, 日本電気三栄製, 日本)を用い、音刺激および加算平均法により行った。刺激は、被験者にイヤホンを装着し、閉眼させ、音刺激として5回/秒のクリック音を音圧100dBで両耳に呈示した(Table 1)。

本研究でのPAMRの振幅は、N波とP波の絶対値の和として計測した(Fig. 1)。潜時(latency)は、各波形のピーク時までの時間とし、N波とP波のピーク間の時間をピーク間潜時(Interpeak Latency)とした。また、振幅は左右側により異なるため、それぞれを1例とし、群間の時系列は対照値を100%にした変化率で検討した。

3) 笑気吸入鎮静法

安静仰臥位にて鼻マスクを用い、100%酸素を5分間吸入後、笑気吸入濃度を10%毎に上昇させ、10%、20%および30%を各5分間吸入させた。PAMR測定は、各濃度を吸入後5分の時点とした。

4) ミダゾラム静脈内鎮静法の薬剤投与法と血中濃度測定法

静脈路(手背静脈)を確保し、乳酸リンゲル液を3~5 ml/hの速度で開始した。ミダゾラム(midazolam)(ドルミカム®注, Roche, Basel,

Table 1: PAMR measurement conditions

Analysis conditions			
CH 1 ~ 2	sweep	70 (μS)	(clock 140 μS)
Preset	100 (times)		
Pre-treg.	10 (%)		
Artifact-rejection	on		
Stim. conditions		auditory	
Rate int	5.0 (HZ)	randam off	
Mode	click	intensity	100 (dB)
Stim. side	both		
Phase	alt		
Input conditions			
(ACC)	CH 1	CH 2	
Source	int	int	
HFF (Hz)	1.5k	1.5k	
LFF (Hz)	5	5	
Sens. (/DIV)	50 μV	50 μV	

Using the standard measurement slow reactions in the auditory evoked response by a 100-dB sound pressure and 100-times summation were employed for PAMR derivation.

Switzerland, ミダゾラム10mg/2 ml 含有) を注射用蒸留水で5倍希釈 (ミダゾラム 1 mg/ml) にし, 3方活栓を用いて投与した. 初回投与量として0.02mg/kg をボーラス (bolus) 投与, 以後3分間隔で1 mg を適宜追加投与し, 臨床的至適鎮静が得られた時点でミダゾラムの投与を中止した. ミダゾラム投与後3分に PAMR 測定を間歇的に行い, 測定後に血中濃度測定のための採血を下肢の伏在静脈より行った. ミダゾラムの血中濃度の測定は, 全血を血漿に分離後-20℃で凍結保存後, ガスクロマトグラフィ-法により測定した.

5) ミダゾラム静脈内鎮静法の臨床的至適鎮静レベルの判定

PAMR の変化について, 初回ミダゾラム投与3分後の時点をレベル1, ミダゾラム 1 mg 追加3分後の時点をレベル2, 以後3分毎に1 mg を適宜追加し, 臨床的至適鎮静が得られた時点をレベル3とした.

臨床的至適鎮静の判定は, 経験のある同一歯科麻酔医がバイタルサインによる方法で行った. すなわち, 呼吸, 循環の安定を基本条件として, 緊張感 (-), 軽度構音障害, 応答遅延, 軽度傾眠, 中程度眼瞼下垂, 瞬目の減少, 短時間の開口維持が可能などの症状がすべて現れた状態を至適鎮静とした.

6) 統計学的処理

統計処理について左右側 PAMR の振幅の相関, 血漿ミダゾラム濃度と PAMR の振幅の相関, 総投与量と血漿ミダゾラム濃度の相関関係は, Spearman の順位相関係数で行った. さらに, 笑気濃度と PAMR の振幅変化, およびミダゾラム静脈内鎮静法の各レベルにおける PAMR の振幅変化は, Friedman 検定と Scheffe の多重比較検定を行った. PAMR の潜時変化は Wilcoxon 順位和検定を行い, 危険率5%未満を有意とした.

結 果

1. 笑気吸入鎮静法

1) 吸入濃度と PAMR の振幅変化

PAMR の振幅は対照に比し, 吸入濃度10%では153.7±34.7%に有意に増加したが, 20%および30%では減少し, それぞれ88.7±21.5%および

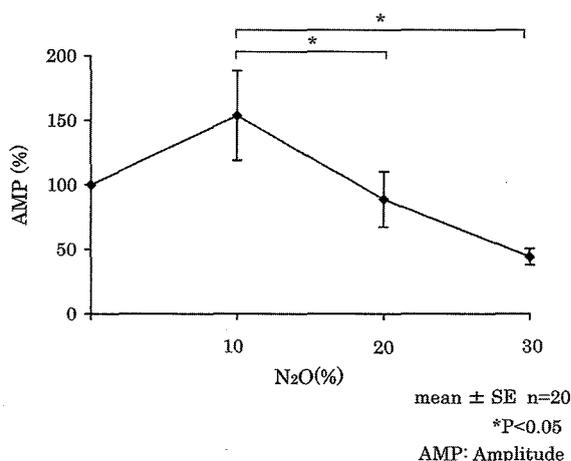


Fig.5 : Association between the nitrous oxide concentration and changes in PAMR amplitude

The mean amplitudes at various nitrous oxide concentrations are presented. The amplitude was presented as the percentile, regarding the control value as 100%. The amplitude was increased to 153.7 ± 34.7% at 10% nitrous oxide, but decreased as the nitrous oxide concentration increased: 88.7 ± 21.5% and 44.3 ± 6.3% at 20% and 30% nitrous oxide, respectively.

44.3 ± 6.3%であり, 10%と20%, 10%と30%の間で振幅変化に有意差が認められた (Fig. 5).

2) 潜時変化

PAMR の潜時は対照値に比し, 吸入濃度30%においてN波が13.4 ± 0.8msec と有意に延長した (Table 2).

Table 2 : PAMR latency on sedation by nitrous oxide inhalation

	N wave	P wave	N-P wave
Control	12.6 ± 0.5	17.8 ± 0.9	3.56 ± 0.6
30% N ₂ O	13.4 ± 0.8*	19.5 ± 1.3	3.63 ± 0.7

(msec)

mean ± SD n=20

*P<0.05

In sedation induced by nitrous oxide inhalation, the latency and peak-to-peak latency tended to be prolonged, and the N wave latency was significantly prolonged.

2. ミダゾラム静脈内鎮静法

1) 血漿ミダゾラム濃度と PAMR の振幅変化

血漿ミダゾラム濃度が上昇するにつれ PAMR 波形の振幅減少が認められた. 睡眠に陥る深度の鎮静では, 2 μV のスケールにおいて PAMR 波形は消失した. (Fig. 6).

ミダゾラム投与量は, レベル1では0.02mg/

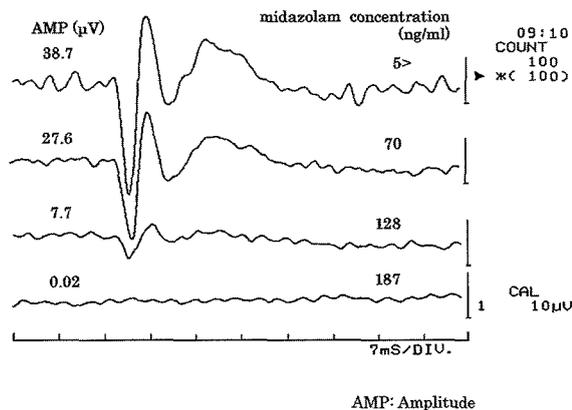


Fig.6 : PAMR waveform on sedation by intravenous midazolam administration

In a case, midazolam-induced changes is showing reduction of the waveform amplitude as the plasma midazolam level increased. The PAMR waveform disappeared at 187 ng/ml.

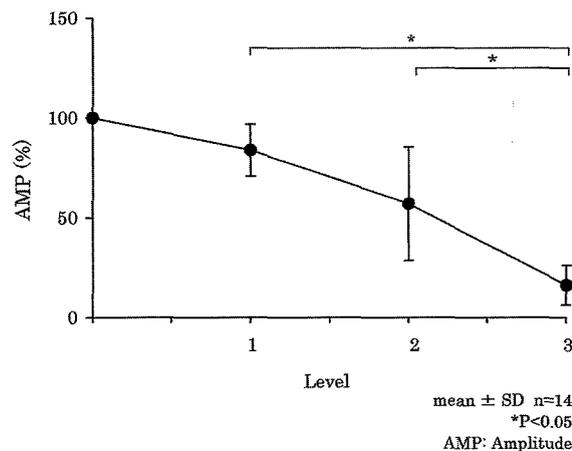


Fig.7 : PAMR amplitude at various sedative levels by intravenous midazolam administration

Level 1 : Sedation by administration of 0.02mg/kg midazolam, Level 2 : 0.04 ± 0.00mg/kg midazolam, and Level 3 : optimum sedative condition induced by 0.10 ± 0.01mg/kg midazolam.

The amplitude was reduced as the sedative level increased, and significant differences were noted between levels 1 and 3 and between levels 2 and 3.

kg, レベル 2 における総投与量は 0.04 ± 0.00 mg/kg, 臨床的に至適鎮静であるレベル 3 では 0.10 ± 0.01 mg/kg であった。

PAMR の振幅変化は、ミダゾラム投与前の対照に比し、レベル 1 では $83.8 \pm 13.0\%$, レベル 2 では $57.0 \pm 28.4\%$, レベル 3 では $16.2 \pm 10.0\%$ であり、レベル 1 とレベル 3, レベル 2 とレベル 3 間に有意差を認めた。(Fig.7).

レベル 3 における血漿ミダゾラム濃度と PAMR の振幅変化に、相関関係は認められな

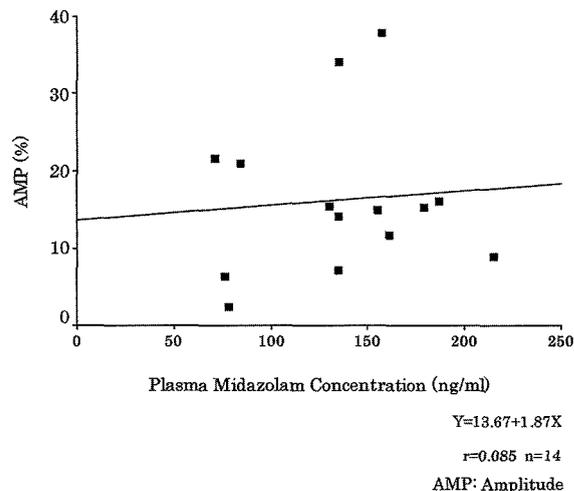


Fig.8 : Correlation between the plasma midazolam concentration and PAMR amplitude at level 3 (optimum sedative level)

There was no correlation between the plasma midazolam concentration and PAMR amplitude at level 3 (optimum sedative level).

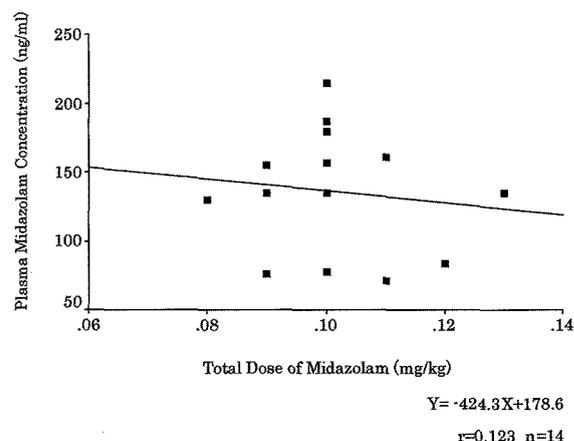


Fig.9 : Correlation between the total dose of midazolam and plasma midazolam concentration

There was no correlation between the total dose of midazolam and plasma midazolam concentration.

かった (Fig.8)。さらに、同レベルにおけるミダゾラムの総投与量 (mg/kg) と血漿ミダゾラム濃度 (ng/ml) にも、相関関係は認められなかった (Fig.9)。

2) 潜時変化

レベル 3 における PAMR の潜時は、N 波の対照値 12.3 ± 0.7 msec に比し 16.2 ± 3.1 msec に、P 波の潜時は、対照値 17.0 ± 1.7 msec に比し 20.1 ± 2.5 msec に、また、ピーク間潜時は対照値 4.7 ± 1.3 msec に対して 7.8 ± 2.7 msec と、それぞれ有意に延長した (Table 3)。

Table 3 : PAMR latency on sedation by intravenous midazolam administration

	N wave	P wave	N-P wave
Control	12.3 ± 0.7	17.0 ± 1.7	4.7 ± 1.3
Clinical optimum level	16.2 ± 3.1*	20.1 ± 2.5*	7.8 ± 2.7*

(msec)
mean ± SD n=28
*P<0.05

At the clinical optimum sedation level, the latencies were significantly prolonged, compared to the control values.

考 察

1. 麻酔深度モニタと PAMR の性質

精神鎮静法は、歯科治療時の精神的緊張を和らげ、快適な歯科治療と高血圧症や心疾患など様々な基礎疾患をもつ有病者の病状の悪化や、合併症の発症を予防する有用な手段である。しかし、使用する薬剤効果の差や過量投与により、過度の鎮静状態に陥り、呼吸抑制、気道閉塞や循環に対する悪影響をもたらすことがある。そのために精神鎮静法における鎮静レベルを客観的に評価するためのモニタが必要である。

麻酔領域でのモニタについては、脳波⁹⁾や聴性誘発反応 (ABR)^{10,11)}、中潜時反応波 (P-300)^{12,13)}などを用いて、全身麻酔中の麻酔深度モニタへの臨床応用に関する研究が進められている。しかし、その波形変化の定量化が、未だ十分に確立されていないことから、前述した ABR や中潜時反応波は、臨床的モニタとして一般的には適応されていない。近年、麻酔深度モニタとして開発された bispectral index (BIS) を用いての鎮静度モニタが、全身麻酔や術後の ICU における患者管理に効果的であるとされている⁵⁾。しかし、BIS による鎮静レベルの判定は、深い鎮静においては有用とされ¹⁴⁾、日常の歯科診療における意識下レベルの鎮静には適さない。さらに BIS は、笑気の影響について、プロポフォールと笑気50%を併用した全身麻酔では BIS 値が低下するという報告¹⁵⁾や、イソフルランと笑気66%との併用では BIS 値が上昇するとの報告¹⁶⁾、また笑気50%以上の高濃度においても変化しないとする報告¹⁷⁾があることなどから、歯科臨床で使用する30~50%笑気が、BIS 値に与える影響は一様ではないことを

示唆している。

PAMR¹⁸⁾は、聴覚刺激により頭部の筋群に誘発される脳幹レベルの反射、sonomotor potential の一つである^{19,20)}。PAMR は、小児の他覚的聴力検査に用いられたが、個人内および個人間での変動が大きい²¹⁾ために臨床応用が遅れ、聴性誘発反応 (ABR) の臨床応用が進んだ。また、PAMR は、覚醒時には疲労、退屈、慣れ、安静などでその振幅が減衰する^{8,18,22)}ことが示唆されていたが、実験的には認証されていない。近年、PAMR の性質について詳細な研究が行われ、誘出部位、音圧、年齢差などについて報告²³⁾があり、特に振幅は音刺激の強さに関連し⁷⁾、波形は、加算平均回数に影響を受けるため、脳誘発反応における緩反応の一般的記録条件 (50~250回/分)²⁴⁾を参考に加算回数を設定した。

本研究では、種々の刺激要因が存在する臨床で、モニタとしての応用を検討するために、以下の測定条件を設定した。

- ①音圧を100 dB に設定し、被験者が不快を感じない程度の音刺激とした。
- ②誘出部位を PAMR が容易に得られる後耳介筋起始部に厳密に設置する。
- ③临床上短時間の測定が望ましいため、S/N (signal/noise) 比を悪化させない最小限の加算回数100回/分を採用した。
- ④測定時間を③により12秒間に短縮設定する。

本研究において、PAMR は振幅の減少と潜時の延長の2種の変化として得られた。これは、PAMR 誘出条件を一定にし外的影響を避けることにより、笑気およびミダゾラムの鎮静作用による PAMR への反映を示すことができた。本研究結果は、鎮静作用の PAMR への影響を明らかにすることができ、精神鎮静法の鎮静レベルの判定への利用が可能と考えられる。なお、反応出現の神経系経路は、蝸牛-蝸牛神経核-脳幹部聴覚路-顔面神経-後耳介筋が想定されている²⁵⁾が、笑気や鎮静薬の鎮静効果がどの部位を抑制するかは報告はなく、不明である。

2. 笑気吸入鎮静法と PAMR

最初に行った予備検査より得た測定条件と結果を基に、笑気の PAMR への影響を明らかにした。笑気吸入鎮静法では、一般的に吸入濃度30%が至適鎮静を得るために用いられている。笑気吸

入は、通法により吸入濃度を10%毎に上昇させ、10%、20%および30%吸入時における各PAMR変化を検討した。PAMRは、吸入濃度20%および30%では鎮静度に応じて、対照に比し振幅が減少した。

笑気吸入濃度10%でのPAMRの振幅は、増加を示した。この濃度は、笑気麻酔第I期第1相に相当する麻酔深度であり、鎮静効果が弱い。診療室の音や雰囲気などの外部環境による不安、緊張などの心理的要因の発現、およびPAMR誘出のための音刺激に対する強い感受性の結果と推測する。

PAMRが、笑気吸入により影響を受けるといふ報告はみられないが、本研究は、笑気の鎮静効果が不安感や恐怖心を抑制するとされる吸入濃度20%および30%において、PAMRが鎮静度に応じて振幅が減少することを示している。

3. ミダゾラムとPAMR

ミダゾラムは、ジアゼパム (diazepam) と同様にベンゾジアゼピン (benzodiazepine) 誘導體で、血管痛や血栓性静脈炎などの血管為害作用が少ないこと、および健忘効果が強いことや回復が速やかであることなどから歯科領域での静脈内鎮静法に用いられている。ミダゾラムの麻酔導入のための投与量は一般的に0.1~0.4mg/kg²⁶⁾が用いられているが、鎮静法の投与量は0.07mg/kgがミダゾラムの有する呼吸抑制やPaCO₂に対する換気応答の抑制、循環抑制などの発現なしに精神的鎮静が得られるとして奨められている。しかしながら、ミダゾラムの投与方法や注入速度により鎮静度が異なる²⁷⁾。血漿中のミダゾラム濃度は、精神鎮静法における至適鎮静レベルとは相関しないとする報告が多くみられ、本研究結果においても臨床的至適鎮静レベルとは相関しなかった。血漿中ミダゾラム濃度から絶対的な臨床効果を期待することは困難であり²⁸⁾、また、性別、年齢、基礎疾患などの影響を受ける²⁹⁾。ミダゾラムは、腎疾患により効果の遷延が起こるとする報告がみられる³⁰⁾ことから、高齢者、有病者などを対象とする鎮静には、鎮静レベルをバイタルサインによる判定の他、より客観的な判定が可能なモニタが必要である。

本研究におけるミダゾラムの投与方法は、臨床で用いられる0.07mg/kgのbolus投与ではなく、

より少量投与から鎮静を開始し、追加投与を行うことによりミダゾラムの血漿濃度とPAMR波形の変化との関連を検討した。結果として、ミダゾラムの血漿濃度とPAMR波形の変化に関連は認められなかった。

4. 笑気吸入鎮静法とミダゾラム静脈内鎮静法におけるPAMRの比較

笑気吸入鎮静法は、吸入濃度10%、20%および30%の3時点でPAMR変化を検討した。臨床的至適鎮静を得るために用いられる濃度30%の時点では、PAMRの振幅は対照に比し $44.3 \pm 6.3\%$ に減少した。一方、ミダゾラム静脈内鎮静法における臨床的至適鎮静レベルでは、PAMRの振幅は対照に比し $16.2 \pm 10.0\%$ に減少した。この振幅変化の差異は、笑気吸入濃度30%は、術者による臨床的至適鎮静の判定を行わなかったために生じた、各症例における鎮静レベルの差、笑気とミダゾラムの鎮静効果の差異などによる結果であると思われる。精神鎮静法における静脈内鎮静法は、笑気吸入鎮静法に比し、より確実な鎮静効果を得ることができる方法であり、ミダゾラム静脈内鎮静法でのPAMRの振幅変化率は、精神鎮静法における至適鎮静レベルの客観的な指標になると思われる。

笑気吸入鎮静法において、吸入濃度30%における潜時は、対照値に比しN波に延長がみられた。一方、ミダゾラム静脈内鎮静法における臨床的至適鎮静が得られた時点の潜時は、N波、P波およびピーク間潜時の延長として示された。笑気とミダゾラムによる差異は、神経経路の抑制部位の違いや、鎮静作用の強弱による差が考えられるが、不明である。

5. PAMRの臨床的応用

これまでPAMRは、薬剤の神経毒性の評価³¹⁾や顔面筋の機能評価³²⁾に応用され、最近では、乳幼児の聴覚スクリーニングとしての有用性の報告³³⁾がある。PAMRはジアゼパムやアルコールにより振幅が減少する⁸⁾との記載はみられるが、覚醒時の鎮静レベルを聴性誘発反応の変化から検討した報告はない。本研究結果は、精神鎮静法におけるPAMRが、鎮静レベルに応じた振幅の減少、および潜時の延長として変化を示した。臨床的至適鎮静をPAMR変化から検討する際には、潜時の変化は数msecの差として現れるため、波

形観察から変化を見るのは困難である。これに対し、振幅の変化は大きく、波形モニタ画面の観察、および波形の計測システムにより振幅の計測が直ちに行えるため、振幅の減少を精神鎮静法の至適鎮静レベルとして用いることができる。2 μ V スケールの波形モニタで、PAMR 波形が確認できる時点を、静脈内鎮静法において臨床的至適鎮静レベルとすることができる。

PAMR は、精神鎮静法におけるモニタとして、過度の鎮静の回避、薬剤効果に個人差が大きいベンゾジアゼピン系鎮静薬使用時、特に薬物の代謝酵素の欠損³⁰⁾、さらに、前述の高齢者や有病者のほか、小児や知的障害者などに対し至適鎮静レベルの判定に応用できると考えられる。

PAMR 測定は BIS と同様、眼球運動に強く影響を受けるため閉眼させて測定する必要がある。今回使用した誘発電位検査装置は、大型で、音刺激のほか、電気刺激、視覚刺激による検査が可能である。そのため、今後 PAMR を臨床的モニタとして応用するためには、測定機器の小型化と専用化が必要であると思われる。

結 論

聴性誘発反応のうち、誘出が比較的容易で再現性に富む後耳介筋反射 (PAMR) の変化、特に振幅変化と臨床的至適鎮静レベルとの関連性に着目し、客観的な鎮静レベルモニタとしての有用性を検討して次の結果を得た。

1. PAMR の振幅について

笑気濃度30%時には PAMR 振幅は、 $44.3 \pm 6.3\%$ に減少した。

ミダゾラム静脈内鎮静法における臨床的至適鎮静レベルでの PAMR の振幅は、 $16.2 \pm 10.0\%$ に減少した。また、臨床的至適鎮静レベルでの PAMR の振幅減少と血漿ミダゾラム濃度には、相関関係は認めなかった。

2. PAMR の潜時について

笑気濃度30%時の N 波は、対照値に比し有意に延長した。

ミダゾラム静脈内鎮静法における、臨床的至適鎮静レベルでの N 波、および P 波の潜時は、対照値に比し有意に延長し、ピーク間潜時も対照値に比し有意に延長した。

3. 睡眠に陥る深度のミダゾラムによる鎮静では

PAMR 波形は消失した。

以上の結果より、PAMR は精神鎮静法の至適鎮静レベル判定に有用であり、特に薬剤効果に個体差の多い有病者や高齢者の精神鎮静法のモニタとして、有用性が高いと思われる。

謝 辞

稿を終えるにあたり、終始ご懇篤なるご指導ならびに高閲を賜りました廣瀬伊佐夫松本歯科大学名誉教授 (元本学大学院顎口腔機能制御学講座教授) に深甚なる謝意を表します。また、研究を推進するにあたり、変わらぬご指導と多大なるご協力を賜りました本学歯科麻酔学講座 澁谷徹教授、ならびに歯科麻酔学講座の皆様へ感謝の意を表します。

文 献

- 1) Goff WR, Allison T, Lyons W, Fisher TC and Conte R (1977) Origin of short latency auditory evoked potentials in man. In ; *Psychopharmacology correlates of EP's*. *Prog Clin Neurophysiol*, edited by Desmedt J. E. Vol 2, 30-44, Karger, Basel.
- 2) Streletz LJ, Katz L, Hohenberger M and Cracco RQ (1977) Scalp recorded auditory evoked potentials somomotor responses : An Evaluation of components and recording techniques. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **43** : 192-206.
- 3) Goff GD, Matsumiya Y, Allison T and Goff WR (1977) The scalp topography of human somatosensory and auditory evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **42** : 57-76.
- 4) Yoshie N and Okudaira T (1969) Myogenic evoked potential responses to clicks in man. *Acta Otolaryngol (suppl)* **252** : 89-103.
- 5) 廣田和美 (2000) BIS とその臨床応用. *臨床麻酔* **24** : 343-54.
- 6) 真鍋敏毅 (1989) 聴性誘発反応の概略, 聴性脳幹反応-その基礎と臨床-鈴木篤郎 監修, 船坂宗太郎, 大西信治郎 編集, 第1版, 82-3, メジカルビュー社, 東京.
- 7) Agung K, Purdy SC, Patuzzi RB, O'Beirne GA and Newall P (2005) Rising-frequency chirps and earphones with an extended high-frequency response enhance the post-auricular muscle response. *Int J Audiol* **44** : 631-6.
- 8) Davis H, Engebretson M, Lowell EL, Mast T,

- Satterfield J and Yoshie N (1964) Evoked responses to clicks recorded from the human scalp. *Ann N Y Acad Sci* **112** : 224-5.
- 9) 亀山佳之 (1994) イソフルレン, セボフルレンの誘発電位, 脳波に及ぼす影響に関する臨床的研究. *麻酔* **43** : 657-64.
 - 10) 中川五男, 日高昌三, 岡田泰典, 久保隆嗣, 岡村健太, 加藤貴大 (2006) セボフルランおよびプロポフォール術中誘発電位モニタリングへの影響. *麻酔* **55** : 692-8.
 - 11) 北原優香子, 深津 修, 小泉幸弘 (1995) 小児における笑気・セボフルレン麻酔の聴性脳幹反応に及ぼす影響. *麻酔* **44** : 805-9.
 - 12) De Siena L, Pallavicino F, Lacilla M, Canale A, Longobardo A, Pecorari G and Albera R (2005) Auditory-evoked potentials in general anesthesia monitoring : baseline study of availability in relation to hearing function in awake status. *Acta Anaesthesiol Scand* **49** : 774-7.
 - 13) 門井雄司, 藤田 尚, 亀田真人, 横田哲也, 小幡英章, 斎藤 繁 (1995) 酸素-笑気-セボフルレン麻酔時の短潜時および中潜時聴覚誘発電位の変化. *麻酔* **44** : 1618-22.
 - 14) Hernández-Gancedo C, Pestaña D, Peña N, Royo H, Pérez-Chrzanowska H and Criado A (2006) Monitoring sedation in clinically ill patients : bispectral index, Ramsay and observer scales, *Eur J Anesthesiol* **23** : 649-53.
 - 15) Sebel PS, Payne F and Gan TJ (1996) Bispectral analysis (BIS) monitoring improves PACU recovery from Propofol alfentanil/N₂O anesthesia. *Anesthesiology* **85** : A 468.
 - 16) 呉原弘吉, 高橋正裕, 北口勝康, 古屋 仁 (2002) bispectral index のイソフルラン濃度依存性変化 亜酸化窒素併用の影響. *麻酔* **51** : 642-7.
 - 17) Rampil IJ, Kim JS, Lenhardt R, Negishi C and Sessler DI (1998) Bispectral EEG index during nitrous oxide administration. *Anesthesiology* **89** : 671-7.
 - 18) de Grandis D and Santoni P (1980) The post-auricular response. A single motor unit study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **50** : 437-40.
 - 19) Picton TW, Hillyard SA, Krausz HI and Galambos R (1974) Human auditory evoked potentials. I. Evaluation of components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **36** : 179-90.
 - 20) Bickford RG, Galbraith RF and Jacobson JL (1963) The nature of averaged evoked potentials recorded from the human scalp. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **15** : 720.
 - 21) Thornton ARD (1975) The use of post-auricular muscle responses. *J Laryngology Otolaryngology* **89** : 997-1010.
 - 22) Douek EE (1981) Auditory myogenic responses, *Audiology and Audiological Medicine*, Ed by Beagley HA, 711-26, Oxford University Press, Oxford.
 - 23) O'Beirne GA and Patuzzi RB (1999) Basic properties of the sound-evoked post-auricular muscle response (PAMR). *Hear Res* **138** : 115-32.
 - 24) 鈴木淳一 監, 八木聰明, 山根 仁, 加我君孝, 小寺一興, 山田 修 著 (1987) *ABR マニュアル*, 第1版, 28-30, 篠原出版, 東京.
 - 25) 鈴木篤郎 (1989) 聴性誘発反応の概略, 聴性脳幹反応-その基礎と臨床-鈴木篤郎 監修, 船坂宗太郎, 大西信治郎 編集, 第1版, 376-8, メジカルビュー社, 東京.
 - 26) Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR and Greenblatt DJ (1985) Midazolam : Pharmacology and uses. *Anesthesiology* **62** : 310-24.
 - 27) 増井峰夫 (1994) ミダゾラムによる静脈内鎮静法の安全性に関する研究-投与量と投与速度を中心として-. *日歯麻誌* **22** : 272-85.
 - 28) 野田淳子, 有元博三, 小出正治 (1990) 表面電離検出器付ガスクロマトグラフィーによる血中ミダゾラム濃度測定法及びその臨床応用. *麻酔と蘇生* **26** : 131-7.
 - 29) Kanto JH (1985) Midazolam : the first water-soluble benzodiazepine. Pharmacology, pharmacokinetics and efficacy in insomnia and anesthesia. *Pharmacotherapy* **5** : 138-55.
 - 30) Bauer TM, Ritz R, Haberthur C, Ha HR, Hunkeler W, Sleight AJ, Scollo-Lavizzari G and Haefeli WE (1995) Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *Lancet* **346** : 145-7.
 - 31) Gordon DG and Edwards MS (1985) Evaluation of SR-2508 induced neurotoxicity and myotoxicity in rats using brainstem auditory evoked potentials and the posterior auricular muscle response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **11** : 1805-7.
 - 32) Parmigiani F and Buratti C (1998) Posterior auricular muscle reflex in the study of the facial muscle function. *Acta Otorhinolaryngol Ital* **18** : 1-6.
 - 33) 安盛俊雄 (1994) 日本人と白人におけるジアゼパムの代謝の個人差 : メフェニトイン 4'-水酸化の遺伝的多型との関連性. *臨床薬理の進歩* **15** : 82-90.