

健全人における
ミダゾラムの呼吸抑制作用と
フルマゼニルによる拮抗作用に
関する研究

富山医科薬科大学
医学部 麻酔科学教室
増田 明

①

健常人における
ミダゾラムの呼吸抑制作用と
フルマゼニルによる拮抗作用に
関する研究

富山医科薬科大学
医学部 麻酔科学教室
増田 明

目次

I. 緒言	1
II. 実験方法	3
II.1. 対象と方法	
II.2. 測定項目および測定方法	
II.3. データ記録方法	
II.4. 薬剤投与方法	
II.5. データ処理	
III. 実験結果	8
III.1. ミダゾラムとフルマゼニルの胸郭・腹壁運動に及ぼす影響	
III.2. ミダゾラムとフルマゼニルの鼻腔気流に及ぼす影響	
III.3. ミダゾラムとフルマゼニルの呼吸性上気道雑音に及ぼす影響	
III.4. ミダゾラムとフルマゼニルの頤筋電図に及ぼす影響	
III.5. ミダゾラムとフルマゼニルの呼吸数および無呼吸に及ぼす影響	
III.6. ミダゾラムとフルマゼニルの酸素飽和度に及ぼす影響	
III.7. ミダゾラムとフルマゼニルの意識状態に及ぼす影響	
III.8. ミダゾラム2倍量投与および鼻腔閉塞による変化	
IV. 考察	15
IV.1. ミダゾラムの用量	
IV.2. ミダゾラムによる呼吸抑制作用	
IV.3. ミダゾラムによる呼吸運動様式の変化	
IV.4. 頤筋電図といびき	
IV.5. ミダゾラムの作用における男女間の差	
IV.6. フルマゼニルによる拮抗作用	
V. 結論	23
VI. 参考文献	25
図表 (図11枚、表1枚)	31

I. 緒言

麻酔導入薬として、超短時間作用性のバルビタールやケタミンの他に、ベンゾジアゼピン系薬物のジアゼパム、フルニトラゼパム、ミダゾラムが臨床使用されている。バルビタールは喘息患者での使用が禁忌であることや呼吸および循環系に対する抑制作用が強く、ケタミンは麻酔中に悪夢を起こしたり血圧の上昇を起こすなどの欠点があるために、ベンゾジアゼピンを使用する機会も多い。ミダゾラムは短時間作用性の水溶性ベンゾジアゼピンであり、筋肉内投与の麻酔前投薬として、またジアゼパムのような血管痛がないことから静脈内投与の麻酔導入薬として、近年繁用されている。

ベンゾジアゼピンは種々の程度の呼吸抑制を起こすことが一般的に知られている[1-8]。さらに、ミダゾラムに関する副作用報告では、無呼吸を含む呼吸抑制が最も高率である[1]。すなわち、ミダゾラムは臨床的に使用されるベンゾジアゼピンの中では最も強い呼吸抑制作用を示すものの一つであると考えられる。また、ミダゾラム投与に関連した死亡事故における男性の死亡症例は女性のその3倍となっていること[2]、ミダゾラム0.15mg/kgの静脈内投与による意識水準の低下および無呼吸発現頻度に関して、

男女間に差があるとの報告もあり[9]、ベンゾジアゼピンの感受性に男女差があることが推測される。

一方、フルマゼニルはベンゾジアゼピンの拮抗薬として開発され、ベンゾジアゼピンの大量服用時の中枢抑制状態や麻酔覚醒時の睡眠状態を効果的に改善することが知られている[10-15]。しかし、フルマゼニルがミダゾラム投与下の炭酸ガス負荷換気応答を改善するという報告[10,11]がある一方、逆に低下させるという報告[12]もあり、ミダゾラムの呼吸抑制に対するフルマゼニルの拮抗作用については十分に解明されていない。

本研究は、健常人ボランティアにおけるミダゾラムによる呼吸抑制作用の特徴とフルマゼニルによる拮抗様式を、胸郭・腹壁運動、鼻腔気流、呼吸性上気道雑音(いびき)、頤部表面筋電図、呼吸数、動脈血酸素飽和度を指標として検討した。さらに、これらに関して、男女間に差があるか否かについても検討を加えた。

II. 実験方法

II.1. 対象と方法

対象は、血圧、脈拍、呼吸機能に異常がなく、ベンゾジアゼピンの服用歴のない健常人のボランティア20名(男性8名、女性12名)で、麻酔科学教室の教室員および医学部学生である。男性の年齢は 27.3 ± 4.7 歳(平均 \pm 標準偏差)、体重は 65.6 ± 9.6 kg、女性はそれぞれ、 22.8 ± 1.6 歳、 52.6 ± 6.0 kgであった。被験者には、研究の内容と危険性について充分説明し、同意を得た。被験者に前日からアルコール、コーヒーなどの刺激物の摂取を止めさせ、6時間以上の絶飲食をした午後に測定を行った。室温を 25°C に保ち、蛍光灯を消してブラインドを降ろし、静かな音楽を流した麻酔科外来の一室で、被験者を20分間安静仰臥させ、呼吸の安定化を図った後に、測定を開始した。

II.2. 測定項目および測定方法(図1)

(1) 胸郭・腹壁運動

ストレインゲージ式呼吸ピックアップ(日本光電社製TR-755T)のひとつを胸部(乳頭下レベル)に、もうひとつを腹部(臍レベル)に巻いて、それぞれ胸郭(Ribcage : 以下RCと略す)お

よび腹壁(Abdomen : ABD)の伸張運動を記録した。

(2)鼻腔気流

サーミスタ式呼吸ピックアップ(日本光電社製ZE-732A)を鼻腔に装着し、吸気・呼気流(Flow)を測定した。

(3)心音、呼吸性上気道雑音

胸骨窩に心音センサ(日本光電社製 TA-701T)を装着し、心音と呼吸性上気道雑音(Sound)を検出した。

(4)頤部表面筋電図

Ag/AgCl 脳波用皿電極(直径10mm、双極性、電極間距離40mm)を、下顎骨の下部で甲状軟骨より上部の頤部に貼り、頤部表面筋電図(以下頤筋電図 : EMG)を導出した。

(5)動脈血酸素飽和度

パルスオキシメータ(日本コーリン社製BP-306)を拇指先端部に装着し、動脈血酸素飽和度(以下酸素飽和度、 SaO_2)を連続的に測定した。

II.3.データ記録方法

胸郭・腹壁運動、鼻腔気流は時定数を10sec、心音は時定数を0.3sec、また頤筋電図は時定数を0.03secとし、脳波計(日本光電社製多用途脳波計EEG-4214)により、それぞれの交流増幅器を

介して連続記録した。胸部・腹壁運動、鼻腔気流波形は上方が吸
息時、下方が呼息時を示すように調整した。

Ⅱ.4.薬剤投与方法

手背の静脈を21ゲージ翼状針で穿刺し、薬剤投与を行った。
10分間の対照値を記録した後、生理的食塩水で1mg/mlに希釈
調整したミダゾラム0.1mg/kgを15秒かけて8名ずつの男女に静
脈内投与した。ミダゾラムの投与10分後に、フルマゼニルを
0.2mg、15分後に0.3mg静脈内投与した。呼吸抑制の十分な回
復が得られない場合には、20分後にフルマゼニル0.5mgを追加
投与した。

いびきの発現および胸部運動の増大が男性に多く認められ、男
女間に気道狭窄の程度やミダゾラムの感受性について差があると
考えられた。そこで、女性1名においては綿球で鼻腔を部分的に
閉塞して人為的な気道狭窄状態を作り、また別の女性3名におい
ては2倍量のミダゾラムを投与し、男性と同様な変化が起こるか
を検討した。

II.5.データ処理

(1)集計方法

胸郭・腹壁運動、鼻腔気流を、ミダゾラム投与前、投与開始2分後、5分後、10分後、フルマゼニル投与5分後および10分後で測定した。5呼吸周期の振幅の平均値を、ミダゾラム投与前値に対する割合(%)で表した。

頤筋電図の振幅を、同じスケジュールで測定し、ミダゾラム投与前値に対する割合(%)で表した。

酸素飽和度を、同じスケジュールで記録し、15秒間の実測値の平均を(%)で表した。これらのデータを平均値±標準誤差で表した。

(2)データ評価

1.RC変化：ミダゾラムの投与により胸郭運動の振幅が50%以上増加する場合を、RC変化(+)とした。RC変化の増加が50%以下で経過中に自然消失するもの、および低下する場合を(-)と評価した。

2.呼吸性上気道雑音(いびき)：心音図の中に、呼吸リズムと同期して、1分以上持続する上気道雑音をいびきと判定した。

3.無呼吸：中枢性無呼吸と閉塞性無呼吸に分け評価した。胸郭・腹壁運動と鼻腔気流の停止が15秒以上持続する場合を、中枢性

無呼吸と判定した。胸郭・腹壁運動があっても、酸素飽和度が90%以下に低下する場合を、閉塞性無呼吸と定義した。

4.意識状態：被験者の意識状態をフルマゼニルの投与直前に評価した。すなわち、完全に覚醒している状態を意識レベル2、呼名で開眼するものをレベル1、呼名で開眼しないものをレベル0とした。

(3)統計処理

ミダゾラム投与前値と各測定時間における平均値の間の比較にはpaired t-testを用いて検定し、 $p < 0.05$ を有意とした。

男女間における平均値の間の比較には一元配置分散分析の後、multiple comparisonにて検定し、 $p < 0.05$ を有意とした。

男女間におけるRC変化の頻度の比較には χ^2 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

Ⅲ. 実験結果

図2に、ミダゾラム(MDZ)、フルマゼニル(FN)投与時の胸郭・腹壁運動、鼻腔気流の変化、呼吸性上気道雑音(いびき)、頤筋電図の変化の1例(男性)を示す。この被験者では、ミダゾラム投与直後に一過性の呼吸の乱れが生じ、約90秒後に腹式から胸式優位の呼吸様式に変化した。同時に鼻腔気流が減少し、吸気に同期した上気道雑音(いびき)が出現した。頤筋電図では緊張性活動が消失し、呼吸に同期した周期性活動が現れた。これらの変化はフルマゼニル投与により速やかに消失し、各指標がほぼ同時にミダゾラム投与前の様式に戻った。

Ⅲ.1. ミダゾラムとフルマゼニルの胸郭・腹壁運動に及ぼす影響

男性の8名中5名では、ミダゾラム投与後、腹壁運動が減少し胸郭運動が増加するRC変化(+)の様式変化を示した。残りの男性3名と女性全員では、胸郭・腹壁運動とも減少し、RC変化(-)の様式変化を示した(図3)。RC変化の出現頻度は、男女間に有意の差が認められた(表1)。

RC変化は、ミダゾラム投与後、平均78秒で出現した(n=5)。これらの被験者のいびきは平均76秒(n=4)出現し、頤筋電図の振幅

は平均76秒(n=5)で低下し始めた。RC変化は、フルマゼニル0.2~0.5mgの投与により平均270秒(n=4)で対照時の呼吸形式に回復した(表1)。同様にいびきは平均373秒(n=3)で消失し、頤筋電図の振幅は平均398秒(n=5)で回復し始めた。

図4に、胸郭・腹壁運動の時間経過を、男性・女性群ごとに示した。男性では、ミダゾラム投与による胸郭運動は5分で最大に増加し、フルマゼニル投与5分後に対照値に回復した。胸郭運動は、フルマゼニル投与10分後に対照値より低下した。女性では、ミダゾラム投与2分後に最大に低下し、フルマゼニルの投与10分後に対照値に回復した。ミダゾラム投与2分、5分、10分後の男性の胸郭運動は、女性のそれに比較し有意に高かった(図4-A)。

男性では、ミダゾラムの投与による腹壁運動は2分後で最低となり、フルマゼニルの投与によって回復傾向を示したが対照値までには回復しなかった。女性では、ミダゾラムの投与5分後最低となり、フルマゼニルの投与によって回復傾向を示したが対照値までには回復しなかった。ミダゾラム投与2分後では男性の方が有意に低値を示したが、それ以外の時間における変化では男女間に有意差は認められなかった(図4-B)。

Ⅲ.2.ミダゾラムとフルマゼニルの鼻腔気流に及ぼす影響

ミダゾラム投与10分後の鼻腔気流は、RC変化(+)の被験者(n=5)で対照値の83.4%、RC変化(-)の被験者(n=11)で82.6%であり、両者の間に有意な差は認められなかった(図3)。

男性では、ミダゾラム投与による鼻腔気流の低下は、フルマゼニルの投与によって回復傾向を示すものの対照値までには回復しなかった。女性では、ミダゾラム投与による鼻腔気流の低下は、フルマゼニル投与5分後以降に回復傾向を示したが、鼻腔気流の変化については男女間に有意な差は認められなかった(図5)。

Ⅲ.3.ミダゾラムとフルマゼニルの呼吸性上気道雑音に及ぼす影響

呼吸性上気道雑音(いびき)は男性6名、女性3名に発生した(表1)。いびきは9名中7名においては吸気相に認められた(図6-A)。吸気・呼気相にわたる症例が男女各1名あった(図6-B)。いびきは、ミダゾラム投与後、平均99秒で出現し、特に呼吸数が減少する5~7分後には最も明瞭に認められた。いびきに対するフルマゼニルの拮抗作用は、いびきが連続して起きていた4名で評価した。いびきは、フルマゼニル投与後平均310秒で消失した。いびきを消失させるのに必要なフルマゼニルの用量は、1名の被験

者で0.2mg、3名で0.5mgであった(表1)。

Ⅲ.4.ミダゾラムとフルマゼニルの頤筋電図に及ぼす影響

頤筋電図は、ミダゾラム投与前には緊張性の活動を示していた。この活動は舌の運動や嚥下運動で一過性に増加するが、発声や頸部の回旋運動には影響されなかった。ミダゾラム投与中に閉塞性の無呼吸を起こした被験者では、呼吸運動に同期した頤筋電図の周期性活動が認められた(図2)。

男性では、ミダゾラムの投与による頤筋電図の振幅は対照値の50%に低下し、フルマゼニルの投与によって回復傾向を示したものの、対照値までには回復しなかった。女性では、頤筋電図の振幅は男性と同程度に低下し、フルマゼニルの投与10分後に対照値まで回復したが、この変化に男女差は認められなかった(図7)。

頤筋電図の振幅低下は、ミダゾラム投与後、男性では 75.0 ± 5.3 秒($n=8$)、女性では 78 ± 0.6 秒($n=8$)で開始し、フルマゼニルの投与により男性では 305 ± 86 秒、女性では 156 ± 52 秒で振幅増加(回復)が始まった。ミダゾラムによる頤筋電図の振幅低下、フルマゼニルによる回復開始時間には男女間で差が認められなかった。

ミダゾラムは体重あたりの量を投与したのに対し、フルマゼニ

ルは体重に無関係の量を投与した。このため、フルマゼニルの作用に関して体重差による影響が考えられた。そこで、フルマゼニルによる頤筋電図の振幅の回復の程度と回復開始時間について、体重あたりに換算したフルマゼニルの投与量との関係を検討したところ、有意な相関は認められなかった。

Ⅲ.5.ミダゾラムとフルマゼニルの呼吸数および無呼吸に及ぼす影響

ミダゾラム投与前の平均呼吸数は、男性では 16.1 ± 1.7 /分 ($n=8$)、女性における平均呼吸数は 17.4 ± 1.3 /分であり、男女間に差はなかった。男女ともミダゾラム投与直後に一過性に頻呼吸や徐呼吸となったが、それ以後は安定した呼吸を示した(図3)。呼吸数は、ミダゾラム投与により増加し2分後に最大となったが、5~10分後に徐々に回復した。フルマゼニルの投与10分後では、ミダゾラム投与前値より減少する傾向を示した。ミダゾラムおよびフルマゼニルによる呼吸数の変化については男女間に有意差を認めなかった(図8)。

無呼吸状態は3名(男性1名、女性2名)に発生した(表1)。女性の無呼吸は中枢性であり、胸郭・腹壁の呼吸運動の消失を伴っていた。中枢性の無呼吸はミダゾラムの投与約2分後に発生した。呼

吸運動が再開されると一過性に鼻腔気流が増加した(図9-A)。男性の無呼吸は閉塞性であり、ミダゾラム投与5分後より徐々に増悪し、その解除のために下顎挙上を必要とした。下顎の挙上により気道狭窄が解除されると、胸郭・腹壁運動の振幅が一過性に増加した(図9-B)。

Ⅲ.6.ミダゾラムとフルマゼニルの酸素飽和度に及ぼす影響

ミダゾラム投与前の平均酸素飽和度は、男性では $98.9 \pm 0.4\%$ 、女性では $99.4 \pm 0.3\%$ で、男女間に有意な差はなかった。ミダゾラムの投与5~10分後に、酸素飽和度は最低となり、フルマゼニルの投与により、わずかに回復傾向を示したが、10分後に至っても対照値まで回復しなかった(図10)。

ミダゾラム投与10分後の酸素飽和度は、男性で $95.1 \pm 0.8\%$ 、女性で 97.3% 、フルマゼニル投与10分後では、男性で $96.4 \pm 0.4\%$ 、女性で $98.3 \pm 0.5\%$ であった。ミダゾラム投与前に対する変化率(%)で検討すると、男性の方が女性に比較し有意に低下していた(図10)。

ミダゾラム投与10分後の、男性でいびきのある被験者(n=3)の酸素飽和度は $94.3 \pm 2.2\%$ に低下していた。いびきのない被験者(n=5)では $95.6 \pm 0.5\%$ であり、両者間に有意差は認められなかつ

た。

Ⅲ.7.ミダゾラムとフルマゼニルの意識状態に及ぼす影響

被験者は、ミダゾラムの投与により、鎮静ないし睡眠状態へ移行し、意識レベル0を示したのは、男性で5名、女性で3名であった。残りの男性3名、女性5名は意識レベル1であった。フルマゼニルの投与開始から約10分後に、15名においては意識レベルが2に回復し歩行可能となった。男性1名においては、1.0mgの投与によって歩行可能な状態まで回復した(表1)。

Ⅲ.8.ミダゾラム2倍量投与および鼻腔閉塞による変化

2倍量のミダゾラムを投与した3名の女性のうち1名に、胸郭運動振幅の増大といびきが発現した。しかし、残りの2名の女性では、胸郭運動振幅は増大せずいびきも認められなかった。

ミダゾラム0.1mg/kgを投与した女性において、一側の鼻腔を綿球で閉塞し人為的な上気道狭窄状態を作ることにより、胸郭運動振幅の増大する変化が出現した。反対側の鼻腔にも少量の綿球を詰め気道狭窄状態をさらに強めると、胸郭運動はさらに増大した(図11)。

IV. 考察

IV.1. ミダゾラムの用量

ベンゾジアゼピンはベンゾジアゼピン-GABA_A-Cl⁻ channel 複合体を形成するベンゾジアゼピン受容体に結合し、GABA_A受容体を介する抑制性神経伝達を増強する[16,17]。ミダゾラムは従来使用されていたジアゼパムの約2倍の力価を有し[3,5]、麻酔前投薬として通常成人には0.08~0.10mg/kgを筋肉内投与し、麻酔導入薬としては0.15~0.30mg/kgを静脈内投与する[18]。今回の研究では、手術患者でなく成人のボランティアを対象としたこと、筋肉内投与では血中濃度の上昇が遅く、作用の発現時間およびその効果が一定しないと考えられたので0.1mg/kgの用量の静脈内投与を選択した。ミダゾラムの呼吸抑制作用に関するこれまでの報告においても0.05~0.25mg/kgの静脈内投与が用いられている[3-6,8]。また、ミダゾラムの血中半減期は静脈内投与では1.5~3時間後とベンゾジアゼピンのなかでは比較的短く、最大臨床効果は約3分後に現れるといわれている[19]。そこで、本研究では、ミダゾラムによる呼吸抑制作用の観察を10分間とした。したがって、比較的低用量を用いた本研究においては、胸郭・腹壁運動、鼻腔気流、呼吸数、酸素飽和度の変化は16名全

員に認められたが、一部の被験者ではいびきおよびレベル0の意識状態は認められなかった。

IV.2.ミダゾラムによる呼吸抑制作用

今回の研究では、ミダゾラムの投与により呼吸回数の増加と鼻腔気流の減少を認めた。このミダゾラムの作用は、従来の報告と一致する[5,8]。気道狭窄症状のない状態では、鼻腔気流の減少に対して代償的に呼吸数が増加するものと考えられる。このことは、ミダゾラムの投与により、分時換気量や呼気終末炭酸ガス分圧は変化しないという報告にも矛盾しない[1,8]。

酸素飽和度は、減少の程度は弱いものの、ミダゾラムの投与により有意に低下した。しかし、いびき発現時の酸素飽和度の低下は、下顎挙上を必要とした1名以外では、いびきを示さなかった被験者と差はなかった。これはいびきの持続時間が比較的短かったためと考えられる。またミダゾラム投与によって、2名の女性被験者に中枢性の無呼吸を起こした。しかし、その持続時間が15秒と比較的短時間であったため、無呼吸によると思われる酸素飽和度の低下はなかった。ミダゾラムを麻酔前投薬に使用して呼吸停止を起こしたこれまでの報告の多くは、ミダゾラム投与前に鎮痛薬が併用されている重症例が多い。この場合は、両種類の

薬物が相加・相乗的に作用して、強い呼吸抑制を引き起こしたものと考えられる[1,15]。

IV.3.ミダゾラムによる呼吸運動様式の変化

正常成人の呼吸運動様式は、座位では胸郭運動が優位、仰臥位では腹壁運動が優位となる[20]。ミダゾラム0.1mg/kgの投与により、5名の男性被験者において胸郭運動振幅が増大した。これはrespiratory inductance plethysmography法によりミダゾラム0.25mg/kgを投与したBarakatや、bellows pneumography法によりミダゾラム0.10mg/kgを投与したMorelらの報告と一致する[10,21]。一方、ハロセン[22,23]やモルヒネ[24]では胸郭運動振幅が減少し、腹壁運動振幅は変わらない。このことは、ミダゾラムの場合、舌根沈下による気道狭窄が起きることによる換気量の減少を代償するように胸郭運動が増大するが、ハロセンでは気管内挿管による気道確保がされていること、モルヒネでは舌根沈下が起きないことなど気道狭窄を起こしにくい条件があるため、胸郭運動の増大が出現しないと考えられる。

IV.4.頤筋電図といびき

ミダゾラムの投与により、頤部の表面筋電図の振幅は減少し、

いびきは男性6名、女性3名の被験者に発現した。いびきが強い時や気道閉塞状態を起こした時、頤筋電図に吸気に同期した活動が観察されること、いびきの発現と頤筋電図の振幅の低下の時間経過が一致すること、発声や頸部の回旋運動に影響されないことから、頤筋電図の振幅の減少は主に舌下神経活動の低下を反映していると考えられる。横隔神経、反回神経、舌下神経等の呼吸関連神経の中で、舌下神経の活動は、吸入麻酔薬およびベンゾジアゼピンにより特に強く抑制を受けることが知られている[25-29]。舌下神経の活動が比較的選択的に抑制されると、舌の弛緩が起こって上気道が狭窄し、いびきが発生するといわれている[30]。本研究の結果はこれらの報告と一致する。

IV.5.ミダゾラムの作用における男女間の差

本研究では、胸郭・腹壁運動の変化とRC変化(+)の出現頻度に男女差を認めた。ミダゾラムを投与すると、男性では腹式呼吸から胸式呼吸に移行するが、女性では腹式呼吸が持続した。この胸郭運動の変化は、一回換気量を維持するための代償機構であると考えられる[31]。つまり、舌の弛緩が起き気道狭窄が強くなり、いびきが出現する状態になると吸気時の気道抵抗が増大する。換気量の約75%を担っている横隔膜主体の腹式呼吸では一回換気

量が維持できなくなり、代償的に胸郭運動を増大させ、一回換気量を維持する。これは、男性の胸郭運動の増大といびきの出現および消失は1例を除き共通して認められること、また女性においても鼻腔を綿で部分的に閉塞し人為的な気道狭窄を起こすことにより胸郭運動の増大を引き起こすことができることから、上気道狭窄が胸郭運動の増大の原因とすることができる。すなわち、胸郭運動の増大が男性に多く認められたのは、男性の方が気道狭窄を起こしやすいためと考えられる。

酸素飽和度に対するミダゾラムの作用にも男女差が認められ、男性における減少の程度は、女性のそれに比較して有意に大きかった。これは胸郭運動の増大は、腹壁運動に比べ位相が遅れて始まるために、有効な肺胞換気に至る時間の遅れがあること、男性の方が気道閉塞を起こしやすいことが原因と考えられる。

Forsterらはミダゾラムを0.15mg/kg投与して、健忘効果・主観的効果・無呼吸・捷毛反射消失・開眼までの時間を検討し、ミダゾラムに対する感受性が女性より男性で有意に高いことを示している[9]。多淵も麻酔前投薬にミダゾラムを用い、鎮静の程度に男女間に差があると報告している[32]。しかし、女性3名中の2名でミダゾラムを2倍量投与しても胸郭運動の増大やいびきのは認められなかったことから、ミダゾラムに対する感受性の差

は血中濃度の差が原因であるとはいえない[33]。ベンゾジアゼピン受容体の感受性そのものに男女差があるという知見はいまのところ知られていない。また、ミダゾラムによる頤筋電図の抑制の程度に男女差は認められなかった。したがって、本研究で認められたミダゾラムの呼吸抑制に関する男女差は、男女間の咽頭・喉頭の機能解剖学的な違いにより、男性においては気道狭窄状態が女性に比較し強く起こること、このために胸郭運動の振幅が増大するが、酸素飽和度は女性より強く低下することを反映しているものと考えられる。

IV.6.フルマゼニルによる拮抗作用

以前はモルヒネの拮抗薬であるナロキソン[34,35]や抗コリンエステラーゼ薬のフィゾスチグミン[36,37]がベンゾジアゼピンの過量投与時の拮抗薬として検討され、使用されてきた。近年、フルマゼニルが臨床応用された。この薬物はベンゾジアゼピン受容体に結合するが、ベンゾジアゼピン様作用を有しない薬物で、ナロキソンやフィゾスチグミンのような副作用は発現せず、高い有効性と安全性を持っている[14]。フルマゼニルは通常、初回0.2mgを緩徐に静脈内投与し、投与後4分以内に望まれる覚醒状態が得られない場合は必要に応じて総投与量1.0mgまで投与を繰

り返す。

今回の研究では、フルマゼニル0.2～1.0mgの投与終了時には意識は完全に清明で正常な歩行が可能となった。しかし、胸郭・腹壁運動、鼻腔気流、酸素飽和度については回復傾向を示すものの、ミダゾラム投与前値に完全に回復することはなかった。ベンゾジアゼピン受容体は中枢神経系内部で不均一な分布をしており、最も高濃度に分布しているのは大脳皮質や海馬、扁桃などの辺縁系領域である。呼吸中枢ネットワークにおいても、ベンゾジアゼピン受容体がGABA_A受容体と共同して重要な抑制性機能を果たしていることが確かめられている[38,39]。今回のフルマゼニル投与量で意識は完全に回復するが、呼吸抑制作用が対照値に回復しなかったのは、単に中枢神経系におけるベンゾジアゼピン受容体分布の違いによるものではなく、各機能部位におけるベンゾジアゼピン受容体およびGABA_A受容体の機能の違いを反映しているものと考えられる。すなわち、ミダゾラムにより脳幹部呼吸中枢回路におけるベンゾジアゼピン受容体が強く影響されて呼吸中枢からの神経出力が減少し、これによって2次的変化(肺胞換気低下あるいは酸素飽和度の低下など)が遅れて出現すること、またフルマゼニルによる呼吸中枢活動の回復後もこれらの2次的変化が持続すること、などの要因が関係するものと思われる。

また、フルマゼニル投与10分後の酸素飽和度にも男女差が認められた。ミダゾラムは体重あたりで投与しているが、フルマゼニルは1名を除き、男女とも0.5mgの用量を投与したため、フルマゼニルの投与量は体重あたりに換算すると、女性の方が約10%多くなる。しかし、体重あたりのフルマゼニル投与量と頤筋電図の振幅の回復、回復発現時間および酸素飽和度に有意な相関関係はなかった。したがって、女性の酸素飽和度の回復が男性に比較してよかったのは、フルマゼニルの血中濃度の違いでなく、男女間のミダゾラムに対する感受性の違いによるものと考えられることができる。

V. 結 論

ミダゾラムは、健常人において明らかな呼吸抑制を起こした。男性の多くは胸郭運動の振幅が増加し、酸素飽和度の低下も女性に比較して大きかった。胸郭運動振幅の増加については、女性でも鼻腔を部分的に閉塞することによって出現することから、上気道の狭窄がその原因と考えられた。すなわち、ミダゾラム投与時には男性のほうが上気道狭窄を起こしやすいことが推測される。このことは、いびきが男性に多く出現し、閉塞性無呼吸が男性のみに認められたことによっても支持される。ミダゾラムの増量によって、女性にもいびきと胸郭運動増加が出現したことから、男女間の差はミダゾラムに対する量的な感受性の差を反映しているものと考えられた。

フルマゼニルは、ミダゾラムによる呼吸抑制に対して拮抗作用を示したが、通常の投与量では呼吸抑制を完全に回復させることはできなかった。一方、同量のフルマゼニルは、ミダゾラムによる睡眠作用に対して完全な拮抗作用を示した。

本研究によって、ミダゾラムによる呼吸抑制の特徴と男女間における呼吸抑制の差異について明らかにし、さらに通常量のフルマゼニルはミダゾラムによる呼吸抑制作用に拮抗するが、睡眠作

用に対する拮抗作用に比較して不十分であることを初めて明らかにした。

VI. 参考文献

1. Bailey PL, Pace NL, Ashburn MA, Moll JWB, East KA, Stanley TH: Frequent hypoxemia and apnea after sedation with midazolam and fentanyl. *Anesthesiology* 73: 826-830, 1990
2. Roche社内資料
3. Forster A, Gardaz J-P, Suter PM, Gemperle M: Respiratory depression by midazolam and diazepam. *Anesthesiology* 53: 494-497, 1980.
4. Gross JB, Zebrowski ME, Carel WD, Gardner S, Smith TC: Time course of ventilatory depression after thiopental and midazolam in normal subjects and in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Anesthesiology* 58: 540-544, 1983
5. Berggren L, Eriksson I, Mollenholt P, Sunzel M: Changes in respiratory pattern after repeated doses of diazepam and midazolam in healthy subjects. *Acta Anaesthesiol Scand* 31: 667-672, 1987
6. Alexander CM, Gross JB: Sedative doses of midazolam depress hypoxic ventilatory responses in humans. *Anesth Analg* 67: 377-382, 1988

7. Gross JB, Smith L, Smith TC: Time course of ventilatory response to carbon dioxide after intravenous diazepam. *Anesthesiology* 57: 18-21, 1982
8. 浦田賢治, 矢野敏之, 安元正信, 森岡 亨: ミダゾラム静脈内投与時の呼吸への影響. *日臨麻誌* 10: 229-234, 1990
9. Forster A, Gardaz J-P, Suter PM, Gemperle M: I.V. midazolam as an induction agent for anaesthesia: A study in volunteers. *Br J Anaesth* 52: 907-911, 1980
10. Barakat T, Lechat JP, Laurent P, Fletcher D, Clergue F, Viars P: Ventilatory effects of flumazenil on midazolam-induced sedation (abstract). *Anesthesiology* 69: A817, 1988
11. Gross JB, Weller RS, Conard P: Flumazenil antagonism of midazolam-induced ventilatory depression. *Anesthesiology* 75: 179-185, 1991
12. Mora CT, Torjman M, DiGiorgio K: Sedative and ventilatory effects of midazolam and flumazenil (abstract). *Anesthesiology* 67: A534, 1987
13. Mora CT, Torjman M, White PF: Effects of diazepam and flumazenil on sedation and hypoxic ventilatory response. *Anesth Analg* 68:473-478, 1989

14. Amrein R, Hetzel W: Pharmacology of Dormicam (midazolam) and Anexate (flumazenil). *Acta Anaesthesiol Scand* 92: 6-15, 1990
15. Weinbrum A, Geller E: The respiratory effects of reversing midazolam sedation with flumazenil in the presence or absence of narcotics. *Acta Anaesthesiol Scand* 92: 65-69, 1990
16. Moehler H, Okada T: Benzodiazepine receptor; demonstration in the central nervous system. *Science* 198: 849-851, 1977
17. Tallmann JF, Paul SM, Skolnick P, Gallager DW: Receptors for the age of anxiety: pharmacology of the benzodiazepines. *Science* 207: 274-281, 1980
18. Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, Greenblatt DJ: Midazolam: Pharmacology and uses. *Anesthesiology* 62: 310-324, 1985
19. Kanto JH: Midazolam: the first water-soluble benzodiazepine. Pharmacology, pharmacokinetics and efficacy insomnia and anesthesia. *Pharmacotherapy* 5: 138-155, 1985
20. Lumb AB, Nunn JF: Respiratory function and ribcage contribution to ventilation in body positions commonly used during anesthesia. *Anesth Analg* 73: 422-426, 1991
21. Morel DR, Forster A, Bachmann M, Suter PM: Effect of intravenous midazolam on breathing pattern and chest wall

- mechanics in humans. *J Appl Physiol* 57: 1104-1110, 1984
22. Tusiewicz K, Bryan AC, Froese AB: Contributions of changing rib cage-diaphragm interactions to the ventilatory depression of halothane anesthesia. *Anesthesiology* 47: 327-337, 1977
23. Jones JG, Faithfull D, Jordan C, Minty B: Rib cage movement during halothane anaesthesia in man. *Br J Anaesth* 51: 399-407, 1979
24. Rigg JRA, Rondi P: Changes in rib cage and diaphragm contribution to ventilation after morphine. *Anesthesiology* 55: 507-514, 1981
25. Hwang J-C, St John WM, Bartlett Jr D: Respiratory-related hypoglossal nerve activity: influence of anesthetics. *J Appl Physiol* 55: 785-792, 1983
26. Nishino T, Kohchi T, Yonezawa T, Honda Y: Responses of recurrent laryngeal, hypoglossal, and phrenic nerves to increasing depths of anesthesia with halothane or enflurane in vagotomized cats. *Anesthesiology* 63: 404-409, 1985
27. Masuda A, Ito Y, Haji A, Takeda R: The influence of halothane and thiopental on respiratory-related nerve activities in decerebrate cats. *Acta Anaesthesiol Scand* 33: 660-665, 1989

28. Bennett FN, St John WM: Anesthesia selectively reduced hypoglossal nerve activity by actions upon the brain stem. *Pflugers Arch* 401: 421-423, 1984
29. Nishino T, Shirahata M, Yonezawa T, Honda Y: Comparison of changes in the hypoglossal and phrenic nerve activity in response to increasing depth of anesthesia in cats. *Anesthesiology* 60: 19-24, 1984
30. Oenal E, Lopata M, O'Connor T: Pathogenesis of apneas in hypersomnia-sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 125: 167-174, 1982
31. Nunn JF: Applied respiratory physiology. London, Butterworths, 1987, pp 46-71
32. 多淵八千代: 年齢層および性差別の前投薬に用いたミダゾラムの至適量について. *麻酔* 41: 938-944, 1992
33. Greenblatt DJ, Abernethy DR, Locniskar A, Harmatz JS, Limjuco RA, Shader RI: Effect of age, gender, and obesity midazolam kinetics. *Anesthesiology* 61: 27-35, 1984
34. Jordan C, Tech B, Lehane JR, Jones JG: Respiratory depression following diazepam: Reversal with high-dose naloxone. *Anesthesiology* 53: 293-298, 1980

35. Forster A, Morel D, Bachmann M, Gemperle M: Respiratory depressant effects of different doses of midazolam and lack of reversal with naloxone - A double-blind randomized study. *Anesth Analg* 62: 920-924, 1983
36. Spaulding BC, Choi SD, Gross JB, Apfelbaum JL, Broderon H: The effect of physostigmine on diazepam-induced ventilatory depression: A double-blind study. *Anesthesiology* 61: 551-554, 1984
37. Larson GF, Hurlbert BJ, Wingard DW: Physostigmine reversal of diazepam-induced depression. *Anesth Analg* 56: 348-351, 1977
38. Takeda R, Haji A, Hukuhara T: Diazepam potentiates postsynaptic inhibition in bulbar respiratory neurons of cats. *Resp Physiol* 77: 173-186, 1989
39. Takeda R, Haji A: Microiontophoresis of flurazepam on inspiratory and postinspiratory neurons in the ventrolateral medulla of cats: an intracellular study in vivo. *Neurosci Lett* 102: 261-267, 1989

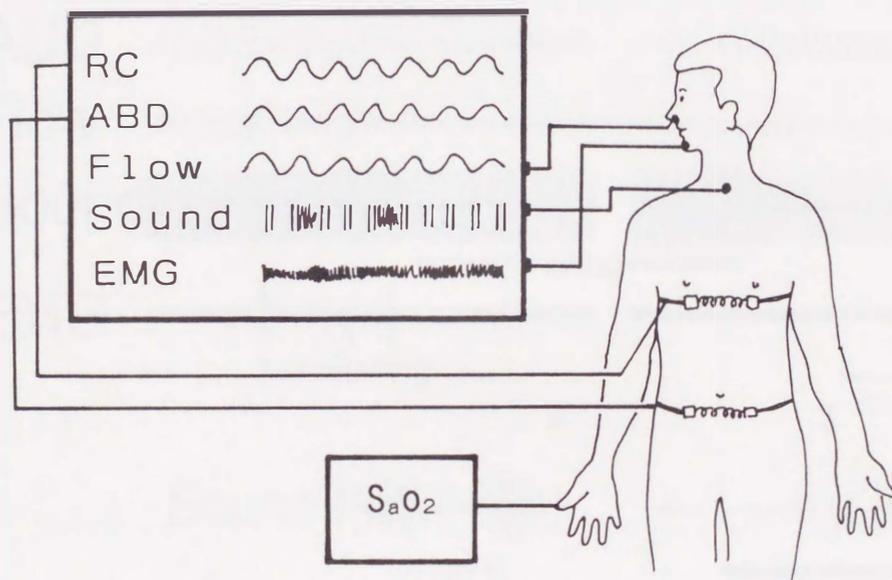


図1. 測定項目および測定方法の模式図

RC : 胸郭運動、ABD : 腹壁運動、Flow : 鼻腔気流、Sound : 心音、呼吸性上気道雑音(いびき)、EMG : 頤部表面筋電図、
 SaO₂ : 動脈血酸素飽和度をそれぞれ示す。

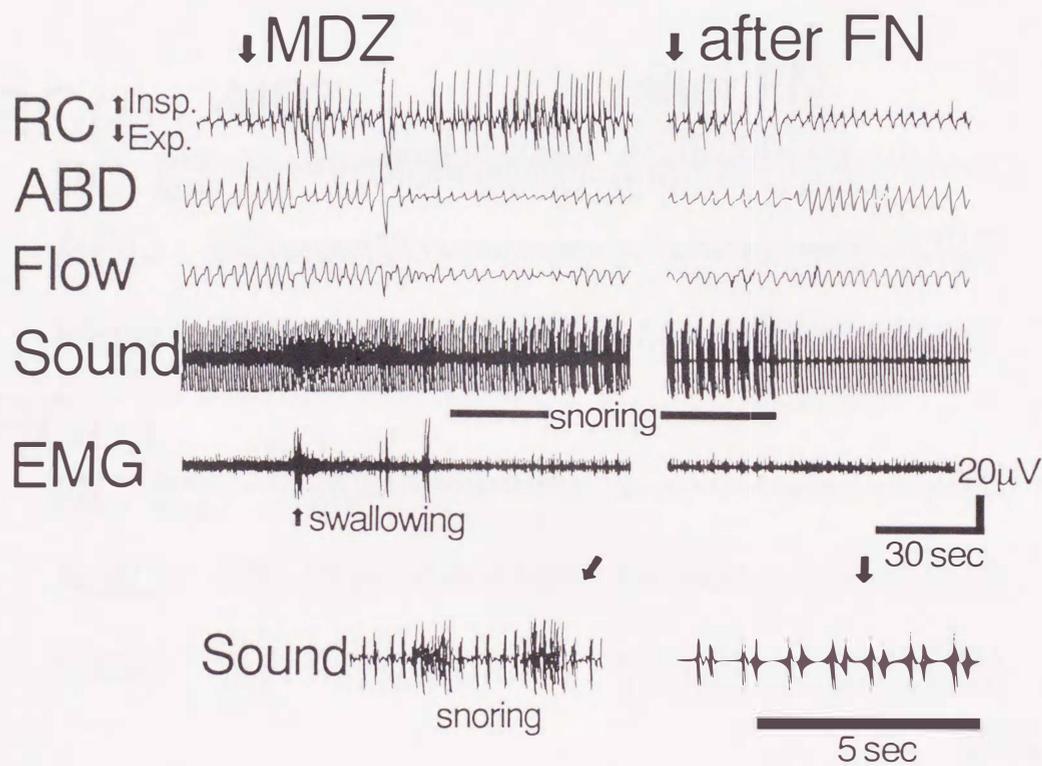


図2. ミダゾラム(MDZ) 0.1mg/kg、フルマゼニル(FN) 0.5mg 静脈内投与時の胸郭(RC)・腹壁運動(ABD)、鼻腔気流(Flow)、呼吸性上気道雑音(Sound)、頤部表面筋電図(EMG)の変化の1例(男性)

呼吸波形の上方は吸気(INSP)、下方は呼気(EXP)を示す。最下段に速い掃引でSound波形を示す。

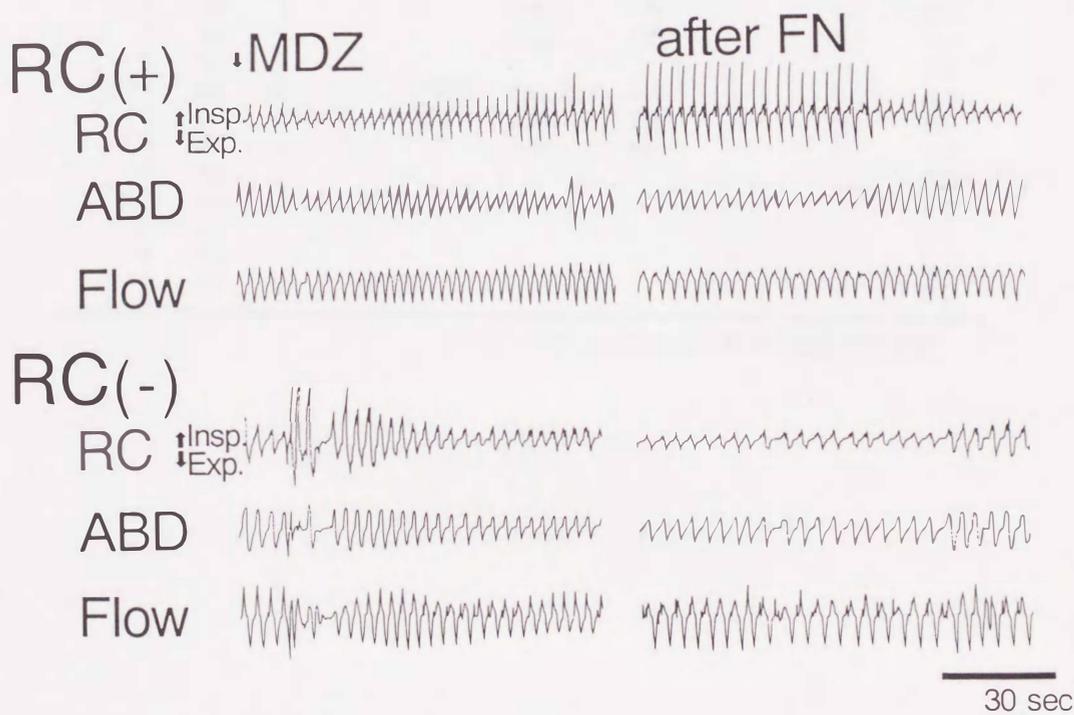


図3. ミダゾラム(MDZ) 0.1mg/kg、フルマゼニル(FN) 0.5mg 投与時の胸郭(RC)・腹壁運動(ABD)、鼻腔気流(Flow)の変化

RC(+): ミダゾラムにより胸郭運動が増大し、腹壁運動が低下した。胸郭運動が増加しても鼻腔気流に変化はない。フルマゼニルにより、胸郭運動の変化が消失した。

RC(-): ミダゾラムにより胸郭運動、腹壁運動とも低下した。呼吸波形の上方は吸気(INSP)、下方は呼気(EXP)を示す。

表1. ミダゾラムの呼吸抑制作用とフルマゼニルの拮抗作用

被験者	体重 (kg)	意識 レベル	RC 変化	無呼吸	いびき:Insp.Exp. 持続時間(分)	FNの拮抗量(mg)		
						RC変化	いびき	EMG
男性1.	83	0	+	末梢性	Insp. 17分	0.5	0.5	0.5
2.	65	0	+	-	Insp. 15分	0.5	0.5	1.0
3.	63	0	+	-	Insp.Exp. 13分	0.2	0.5	0.2
4.	53	0	+	-	Insp. 2分	0.2	(-)	0.2
5.	63	0	+	-	-	(-)	-	0.5
6.	58	1	-	-	Insp. 7分	-	(-)	0.5
7.	76	1	-	-	Insp. 7分	-	(-)	0.2
8.	64	1	-	-	-	-	-	0.2
女性1.	56	0	-	中枢性	Insp.Exp. 11分	-	0.2	0.2
2.	57	0	-	中枢性	Insp. 7分	-	(-)	0.5
3.	55	0	-	-	Insp. 6分	-	(-)	0.2
4.	44	1	-	-	-	-	-	0.5
5.	61	1	-	-	-	-	-	0.2
6.	48	1	-	-	-	-	-	0.2
7.	54	1	-	-	-	-	-	0.2
8.	46	1	-	-	-	-	-	0.2

(-)フルマゼニル投与前に消失のため判定不能

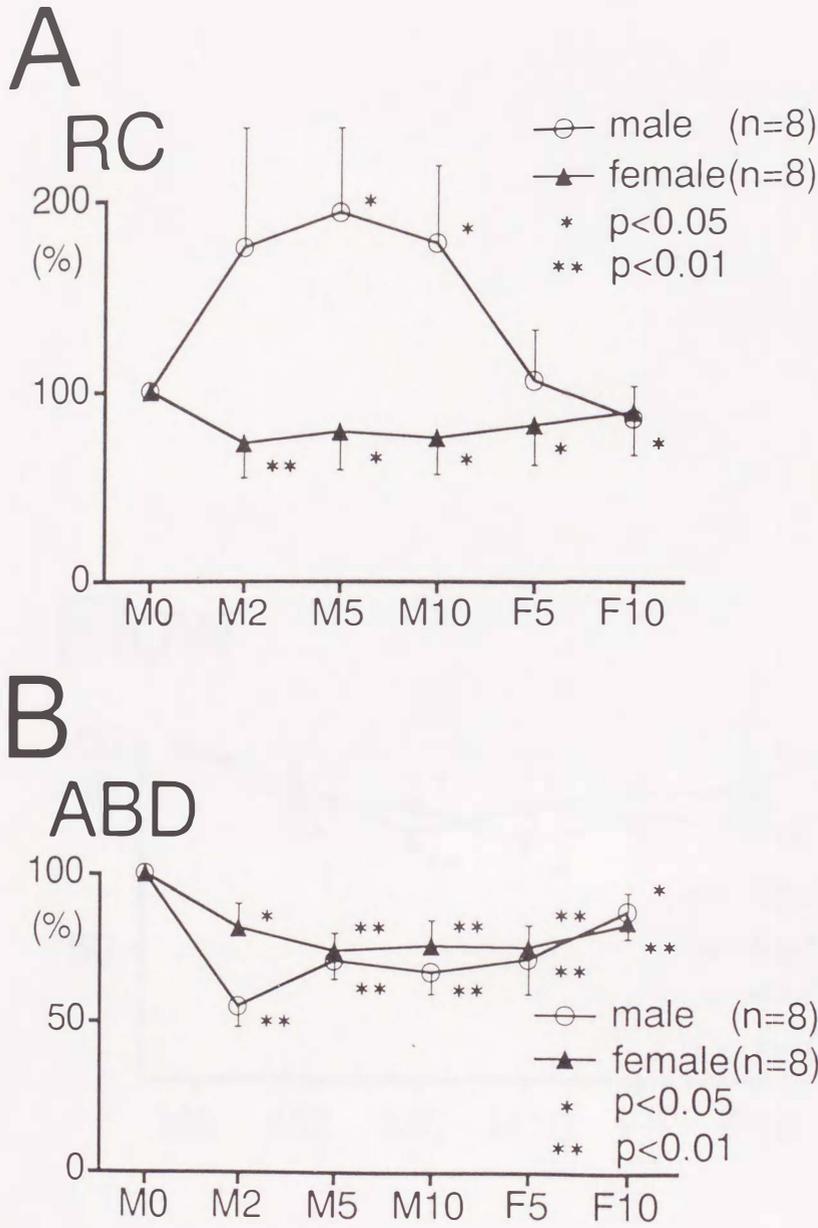


図4. 胸郭・腹壁運動の変化

A: 胸郭運動(RC)、B: 腹壁運動(ABD)の変化を示す。M0、M2、M5、M10、F5、F10は、それぞれミダゾラム投与前、ミダゾラム0.1mg/kg投与2分後、5分後、10分後、フルマゼニル0.2mg投与5分後、0.3mg追加投与5分後の平均値を、ミダゾラム投与前値からの変化率(%)で示す。

Flow

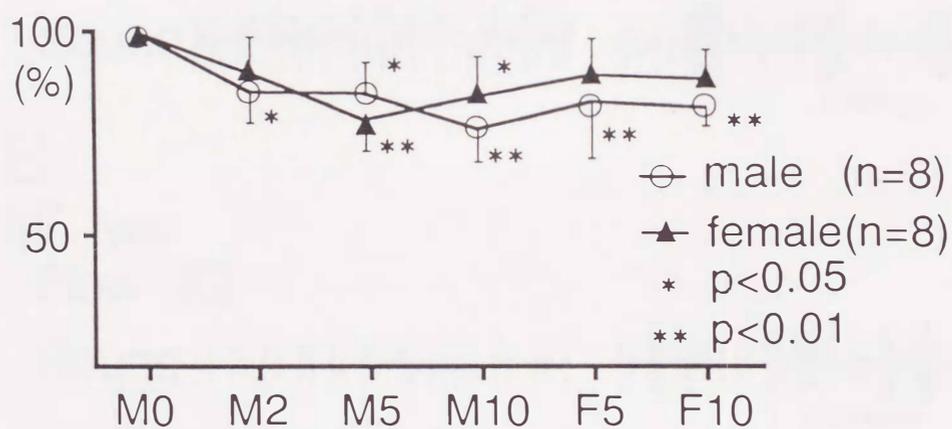


図5. 鼻腔気流(Flow)の変化

M0、M2、M5、M10、F5、F10は、それぞれミダゾラム投与前、ミダゾラム0.1mg/kg投与2分後、5分後、10分後、フルマゼニル0.2mg投与5分後、0.3mg追加投与5分後の平均値を、ミダゾラム投与前値からの変化率(%)で示す。

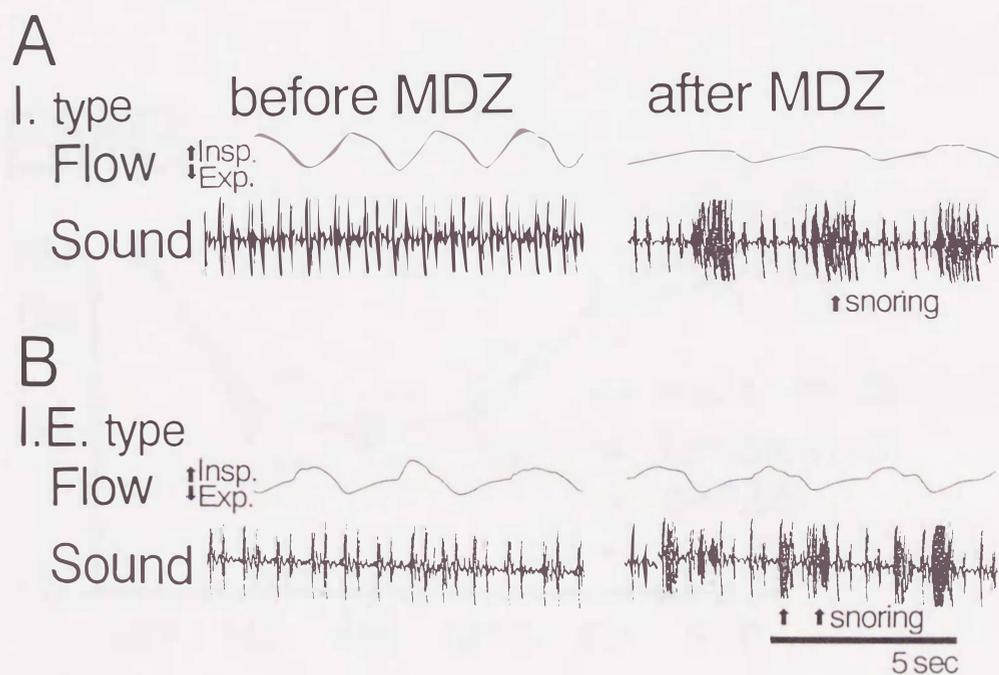


図6. 呼吸性上気道雑音(いびき)

ミダゾラム(MDZ) 0.1mg/kgによる、A: 吸気(I)に同期した
いびき、B: 吸気・呼気(I.E.)に同期した
いびきを示す。

呼吸波形の上方は吸気(INSP)、
下方は呼気(EXP)を示す。

EMG

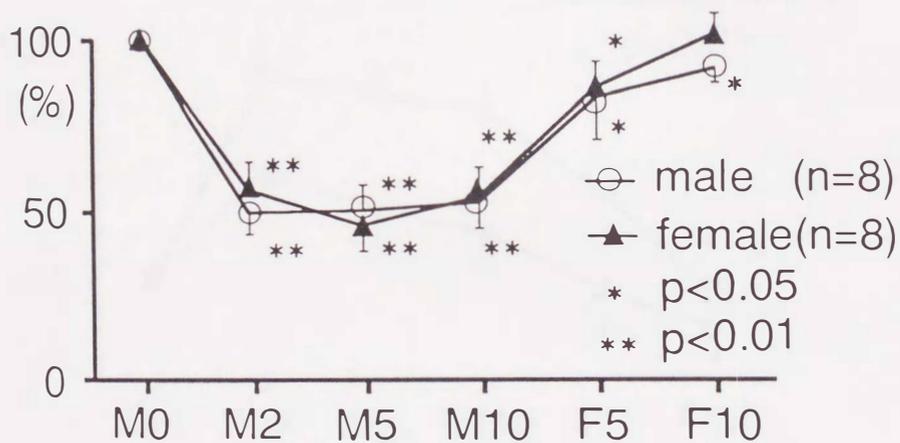


図7. 頤部表面筋電図(EMG)の変化

M0、M2、M5、M10、F5、F10は、それぞれミダゾラム投与前、ミダゾラム0.1mg/kg投与2分後、5分後、10分後、フルマゼニル0.2mg投与5分後、0.3mg追加投与5分後の平均値を、ミダゾラム投与前値からの変化率(%)で示す。

Resp. Rate

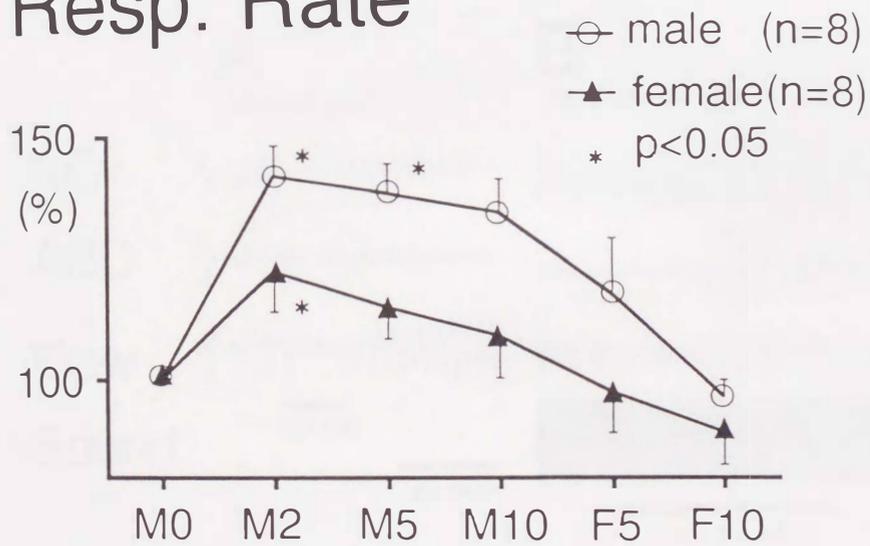


図8. 呼吸数(Resp. Rate)の変化

M0、M2、M5、M10、F5、F10は、それぞれミダゾラム投与前、ミダゾラム0.1mg/kg投与2分後、5分後、10分後、フルマゼニル0.2mg投与5分後、0.3mg追加投与5分後の平均値を、ミダゾラム投与前値からの変化率(%)で示す。

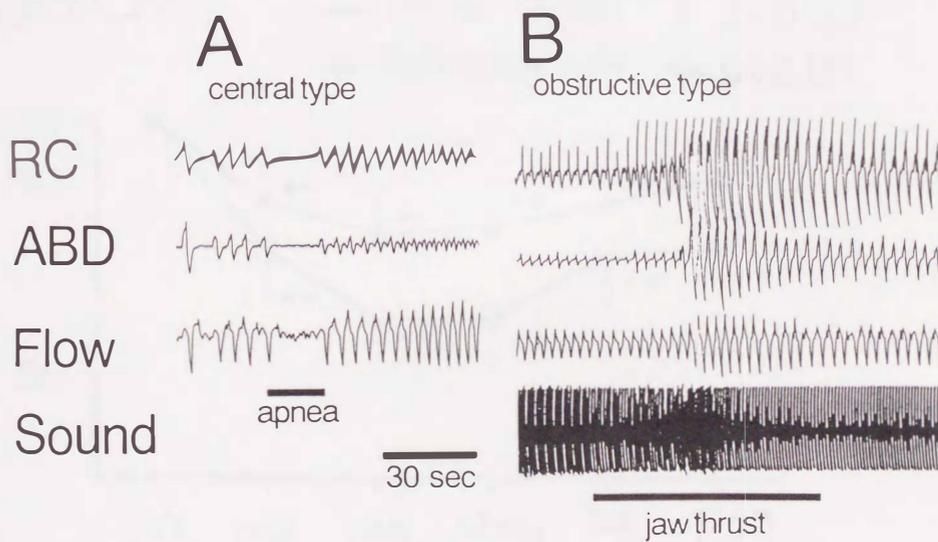


図9. ミダゾラム0.1mg/kg投与による無呼吸

A：中枢性無呼吸の1例(女性)。

胸郭(RC)・腹壁運動(ABD)、鼻腔気流(Flow)の変化が約15秒間停止した。呼吸再開後に鼻腔気流が増大した。

B：閉塞性無呼吸の1例(男性)。

上気道閉塞が強く、下顎挙上を必要とした。下顎挙上により、いびきが消失し、胸郭・腹壁運動が増大した。

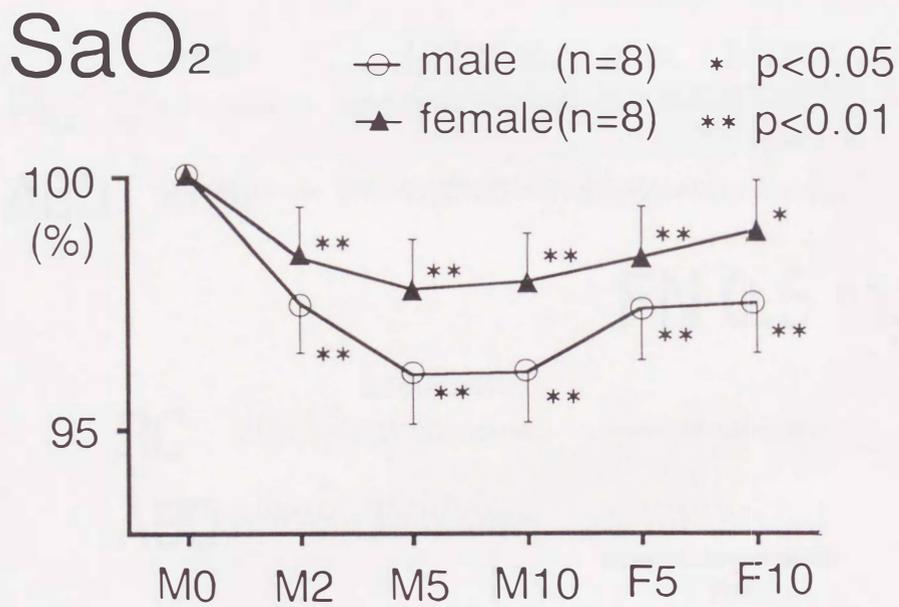


図10. 動脈血酸素飽和度(SaO₂)の変化

M0、M2、M5、M10、F5、F10は、それぞれミダゾラム投与前、ミダゾラム0.1mg/kg投与2分後、5分後、10分後、フルマゼニル0.2mg投与5分後、0.3mg追加投与5分後の平均値を、ミダゾラム投与前値からの変化率(%)で示す。

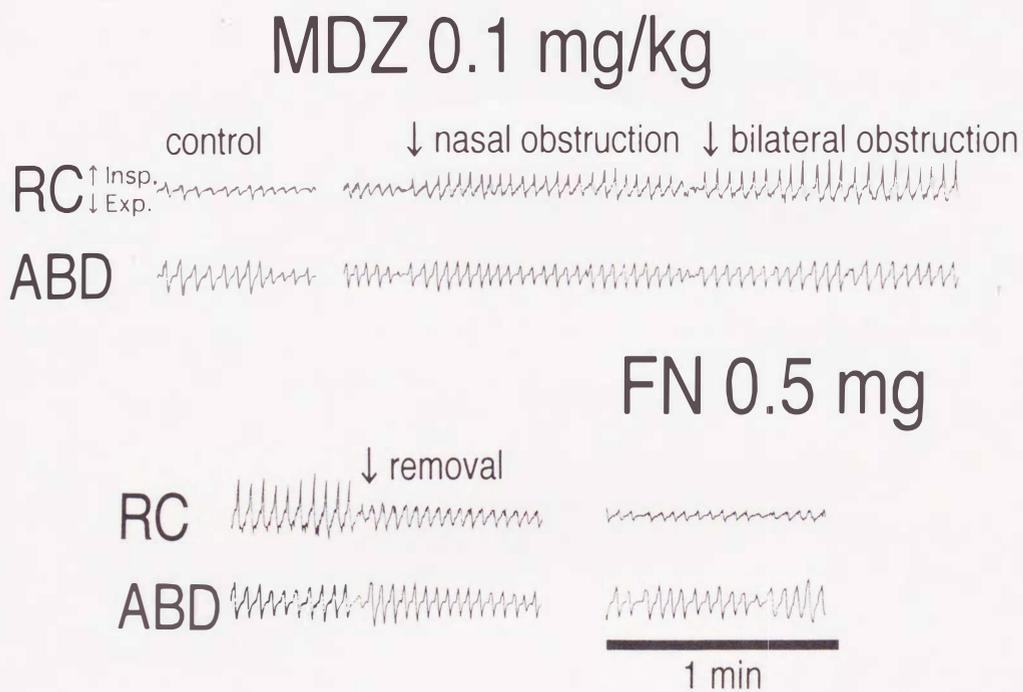
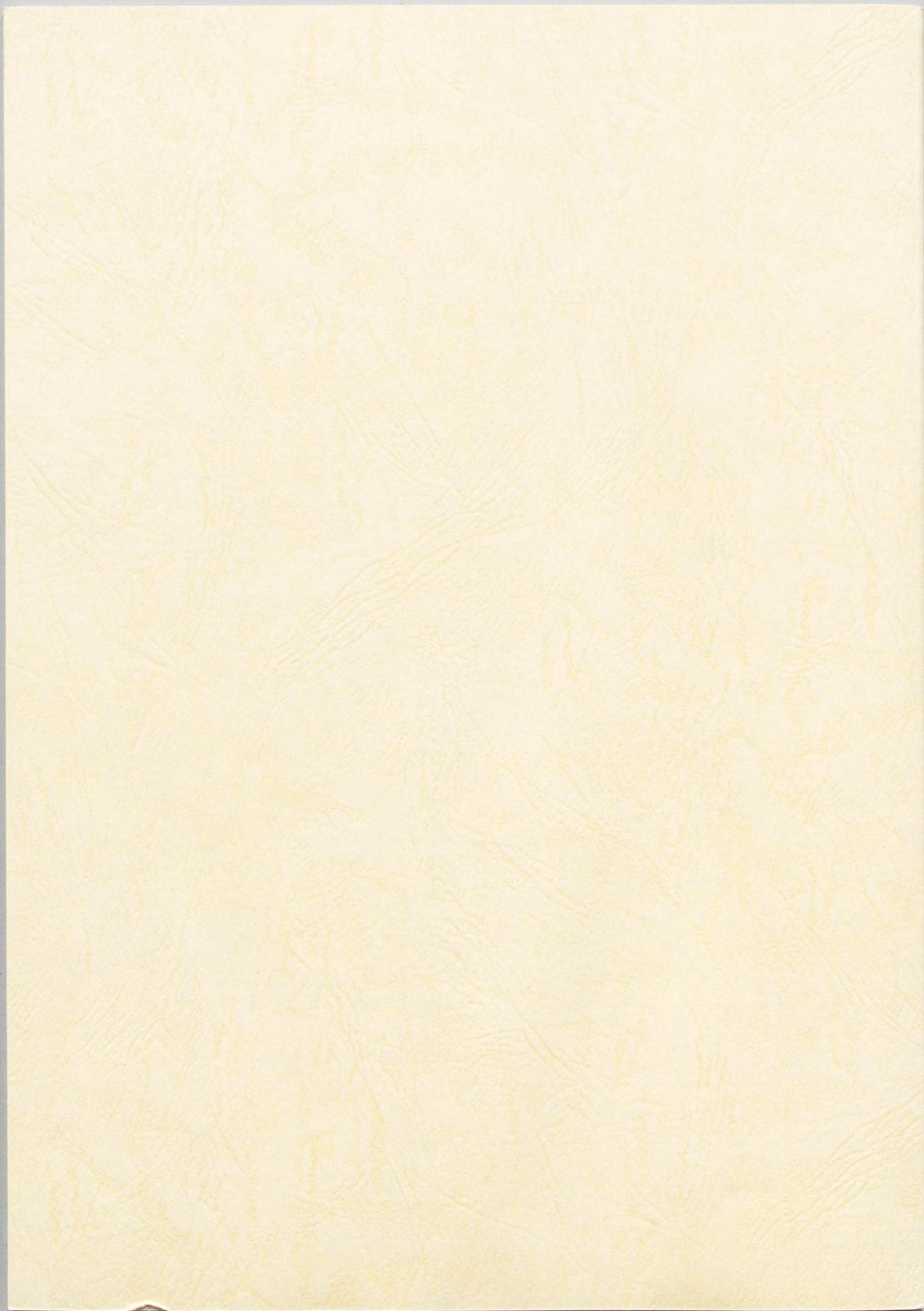
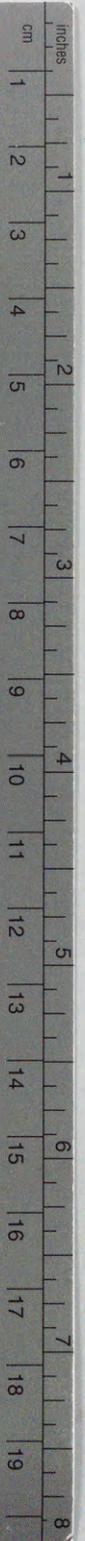


図11.人為的気道狭窄による胸郭・腹壁運動の変化を示す1例(女性)

ミダゾラム投与後、一側の鼻腔に綿球を挿入し人為的に気道狭窄状態を作ることにより、胸郭運動増大が出現した。反対側にも綿球を挿入し、狭窄を強めることにより胸郭運動はさらに増大した。綿球を除去した瞬間に胸郭運動は対照の振幅に回復した。





Kodak Color Control Patches

© Kodak, 2007 TMI: Kodak



Blue Cyan Green Yellow Red Magenta White 3/Color Black

Kodak Gray Scale



© Kodak, 2007 TMI: Kodak

A 1 2 3 4 5 6 M 8 9 10 11 12 13 14 15 B 17 18 19

