

研 究

プロポフォールによる静脈内鎮静法時の健忘効果からの回復
—視覚性記憶課題負荷による検討—

小川さおり

岩手医科大学歯学部口腔外科学講座歯科麻酔学分野

(主任：城 茂治 教授)

(受付：2009年11月17日)

(受理：2010年1月4日)

Abstract : This study was planned to investigate whether bispectral index (BIS) value, calculation intracerebral concentration and the elapsed time from propofol (PPF) stop serve as an index of the recovery from amnesia.

The amnesia effect was evaluated by the rate of the memory of visibility memory load which was shown a set of five-sheet pictures. A set of pictures were loaded in the maintenance and recovery term. After the full recovery from sedation, the pictures memorized by the object were counted.

In Control group, research was done on the same schedule as PPF group but by saline instead of PPF.

A correlation between the BIS value and OAA/S scale was observed. BIS recovered to control value was 10 minutes after stopping PPF. The rate of the memory kept about the control value 10 minutes after stopping PPF, there was no significant difference between control values. Calculation intracerebral concentration fell to about 0.7 μ g/ml by the stop, and had a correlation with the rates of the memory.

In conclusion, these results suggest that the recovery from amnesia by PPF is obtained on the following conditions.

- 1) Over 10 minutes after PPF administration stop
- 2) BIS value over 86
- 3) Calculation intracerebral concentration under 1.1 μ g/ml

Key Words : Intravenous Sedation, Propofol, Amnesia Effect, Recovery

Recovery from the amnesia effect in the intravenous sedation with propofol

– Evaluation by a visibility memory subject load –

Saori OGAWA

Division of Dental Anesthesiology Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry,
Iwate Medical University

(Chief : Prof. Shigeharu JOH)

1-3-27, Chuo-dori, Morioka, Iwate, 020-8505, JAPAN

緒 言

精神鎮静法とは、患者の歯科治療時に対する不安・緊張を和らげ円滑な歯科治療を行おうとする患者管理法の1つである。歯科治療時の精神鎮静法では、通常開口指示に従うなど意思の疎通が成り立つが、覚醒後に患者は記憶していないことが多い。このように健忘効果は主目的ではないものの、術中の不快な記憶の消失は患者にとって利点となり得る。一方、術後の健忘効果の遷延は重要事項の失念、帰宅の遅延などを招く欠点ともなり得る。

プロポフォール（以下 PPF）は、超短時間作用性の静脈麻酔薬であるが¹⁾、作用発現、作用持続時間ともに短いうえ、持続注入時間による血中濃度半減期である状況感受性半減期（context-sensitive half-time）が短く^{2,3)}、投与時間による影響が少ないため長時間の持続静注後でも迅速な覚醒が得られる⁴⁾など、歯科外来の精神鎮静法薬として、近年、広く用いられている⁵⁾。また、鎮痛作用はないものの⁶⁾、気分を高揚させるような作用^{7,8)}や制吐作用もある⁹⁾と言われており、高い質が求められている歯科医療においては今後さらに需要が高まるものと思われる。一方で、PPFは非バルビツレイト系静脈麻酔薬の1つで⁶⁾、中枢神経シナプス後膜にあるGABA_A受容体に作用する。抑制性神経伝達物質であるγ-アミノ酪酸（以下GABA）の受容体親和性を増強し、Cl⁻の細胞内流入を増加させ、過分極状態とすることによりシナプス後神経の興奮を抑制するといわれて

いる¹⁰⁾。

PPFの呼吸・循環動態に関する報告¹¹⁾は多くなされているが、健忘効果からの回復についての報告は少なく、まだ満足できる健忘効果消失の指標は確立されていない。本研究では、PPFを用いた静脈内鎮静法において視覚性記憶課題を負荷した際の記憶率をもとにPPF投与中止からの経過時間、BIS値、PPFの予測脳内濃度が健忘効果消失の指標となりうるか検討した。

対象と方法

1. 対象

本研究の目的、方法を説明し同意の得られたAmerican Society of Anesthesiologists Physical Status 1 (ASA PS 1)の健康成人ボランティア35名（男性25名、女性10名、年齢24±2.1（20～34）歳、体重62±12.2（44～90）kgを対象とした（表1）。

本研究は岩手医科大学歯学部倫理委員会の承認を得て実施した（承認No. 01040）。

2. 観察項目および薬剤投与方法

対象を静寂な部屋に仰臥位とし、心電計、自動血圧計、パルスオキシメータ、Bispectral index（以下BIS）モニタ（ASPECT社製、A-2000、米国）を装着後、左側手背側中手静脈から22Gインサイト[®]カテーテル（日本ベクトン・ディッキンソン社製、日本）にて、静脈路を確保した。酸素3 l/minを鼻カニューレから投与し、循環動態、BIS値が安定したところで研究を開始した。視覚性記憶課題の提示は顔の正面に設置したモニター画面（SONY社製、

	コントロール群 n = 5	PPF群 n = 30
年齢(歳)	24.0±1.4	24.5±2.8
体重(kg)	61±11.5	63±13.0
性別(男性/女性)	5/0	20/10

表1 コントロール群とPPF群の間には有意差は認められなかった。

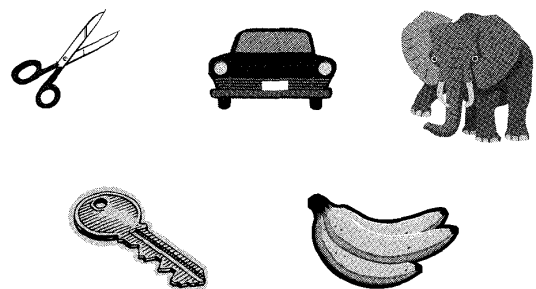


図1 各taskでは5枚1組として提示して視覚性記憶課題を提示した。

SDM-S53/HC, 15 インチ TFT 液晶カラーコンピュータディスプレイ, 日本) に絵を映して行った。

PPF 群として, 30 名について PPF 投与に先立ち, 1 組 5 枚の絵 (図 1) を 15 秒間で提示し, 復唱させると共に記憶するように指示した (task1). さらに 5 分後に別の 1 組の絵を提示してこれらの平均をコントロール値とした (task2). その後 1 分間安静を保ち, TCI ポンプ (テルフュージョン TCI ポンプ TE-371TM TERUMO 社製, 日本) を用いた. 現在臨床で用いられる Target controlled infusion system (以下 TCI) は, 設定した目標血中濃度に予測脳内濃度が追従するように薬剤の注入量を自動調整するシステムである^{12,13)}. 予測血中濃度は十数秒で目標血中濃度に達し, 予測脳内濃度は徐々に上昇し, やがて目標血中濃度に達する. このシステムは, 薬物動態の 3 コンパートメントモデルをもとに PPF の予測血中濃度および予測脳内濃度をコンピュータで算出している. PPF を目標血中濃度 1.5 μ g/ml に設定して, 持続投与した後 BIS 値が 95, 90, 85, 80, 75, 70 となった時の臨床的鎮静度を OAA/S Scale にて評価した. この期間を導入期とした.

次に BIS 値が 70 に達した際の予測脳内濃度を読みとり, TCI ポンプの目標血中濃度をその

値に再設定して維持投与した. 3 分間安静にさせた後, コントロール値と同様に異なる 1 組の絵を 5 分おきに 3 回計 15 枚見せ (task3, 4, 5), PPF の維持投与を終了した. PPF 維持投与から投与終了までを維持期とした. さらに, PPF 投与中止より 60 分後まで 5 分ごとに異なる絵を 1 組ずつ 12 回, 計 60 枚を提示し, 復唱して記憶するように指示した (task6~17). task ごとに記憶課題を負荷する直前の TCI の予測脳内濃度と BIS 値を測定して記録し, この期間を回復期とした (図 2). 全過程終了後, 通常の帰宅条件に準じて十分覚醒したのを確認し, 記憶した課題を列挙させ記録した. 記憶の評価は, 各 task で負荷した 1 組の絵 (5 枚) に対する列挙し得た数の比率 (%) を記憶率として表して行なった. 各群のコントロール値の記憶率については, 2 組分 (task1, 2) の絵 (10 枚) に対する回答数の比率 (%) とした.

なお, コントロール群として, 健康成人ボランティア 5 人を対象に, PPF の代わりに生理食塩水を投与し, PPF 群と同じスケジュールで視覚性記憶課題を与えて評価した.

3. 統計学的処理

統計学的検定は, 群内の検定については ANOVA にて行い, 多重比較を両側検定 Dennett's test で行った. また, 群間の検定に

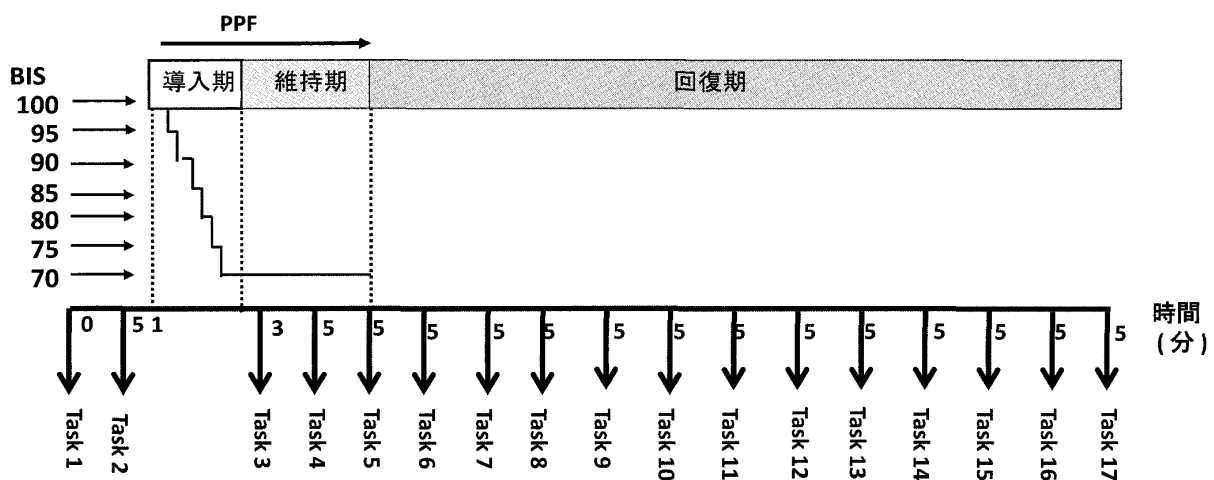


図2 task1, 2 をコントロール値とした. PPF 投与開始から BIS 値 70 に到達するまでの間を導入期とし, 以後 PPF 投与中止までを維持期とした. PPF 投与中止以後を回復期とした.

については unpaired t-test を用いた。分析結果は危険率 5% 未満を有意差ありとした。

結 果

PPF 群は男性 20 名、女性 10 名で、コントロール群は全て男性であった以外、対象の年齢、体重に両群間で有意差はなかった (表 1)。また、全研究を通してバイタルサインの異常により研究を中断した例はなかった。

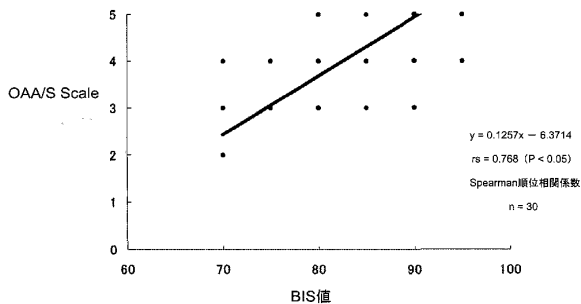


図 3 BIS と OAA/S Scale には相関性が認められた。

1. BIS 値と OAA/S Scale の変化

PPF 投与中の OAA/S Scale は、BIS 値 95, 90, 85, 80, 75, 70 の時にそれぞれ 4.7 ± 0.44 , 4.4 ± 0.56 , 4.1 ± 0.50 , 3.9 ± 0.57 , 3.4 ± 0.50 , 3.0 ± 0.41 と BIS 値の低下にともない、スコアが低下した。また、両者間には $rs = 0.768$ と高い相関性が認められた (図 3)。

2. BIS 値の経時的変化

BIS 値のコントロール値は 95.6 ± 2.66 で、導入期には PPF 投与とともに低下し、維持投与開始 3 分後 (task3) には 72.1 ± 3.88 と最低値になった。PPF 投与中止 5 分後 (task6) には 81.6 ± 7.14 まで上昇し、投与中止 10 分後 (task7) ではコントロール値と差のない値 (91.6 ± 6.01) まで上昇した (図 4)。

3. 記憶率の経時的変化

PPF 群においては、記憶率のコントロール値は task1 で $60.0 \pm 28.3\%$ 、task2 で $40.0 \pm 27.4\%$ で、両者合わせると $50.0 \pm 22.0\%$ であった。PPF 維持投与開始 3 分後には $0.7 \pm 3.7\%$ と著し

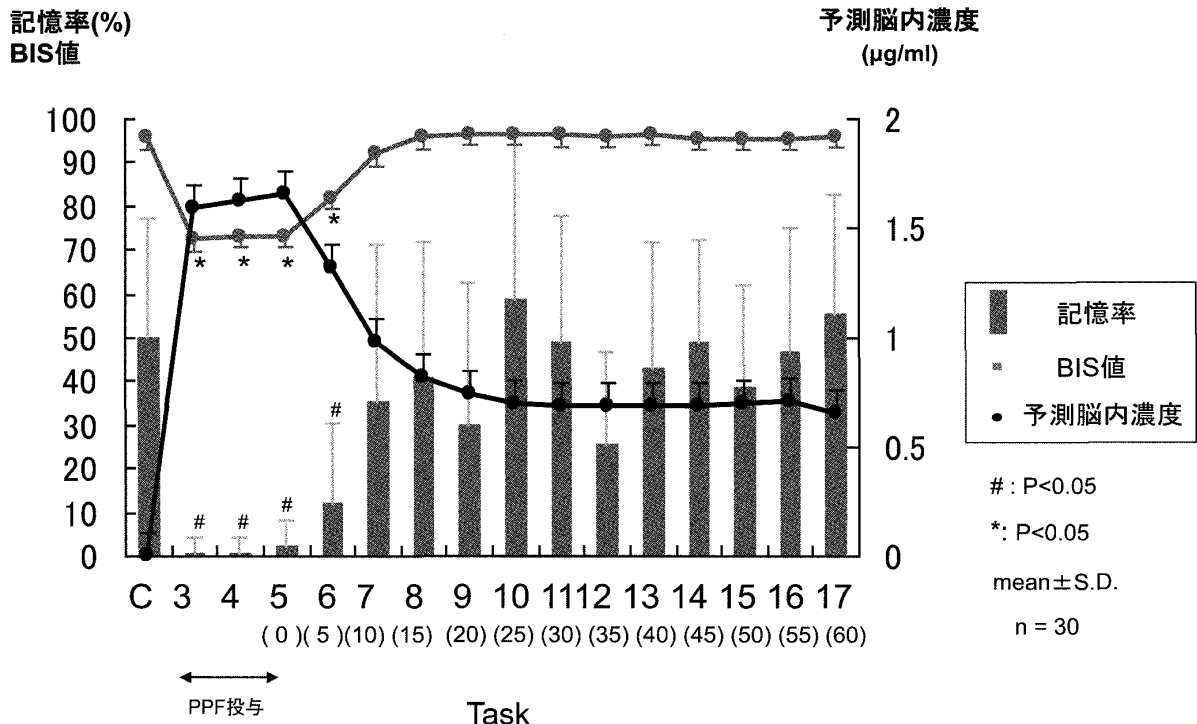


図 4 PPF の予測脳内濃度の上昇に伴い、BIS 値および記憶率の低下が認められ、投与中止とともに BIS 値・記憶率が上昇した。* は BIS 値のコントロール値に対する有意差、# は記憶率のコントロール値に対する有意差を示す ($p < 0.05$)。

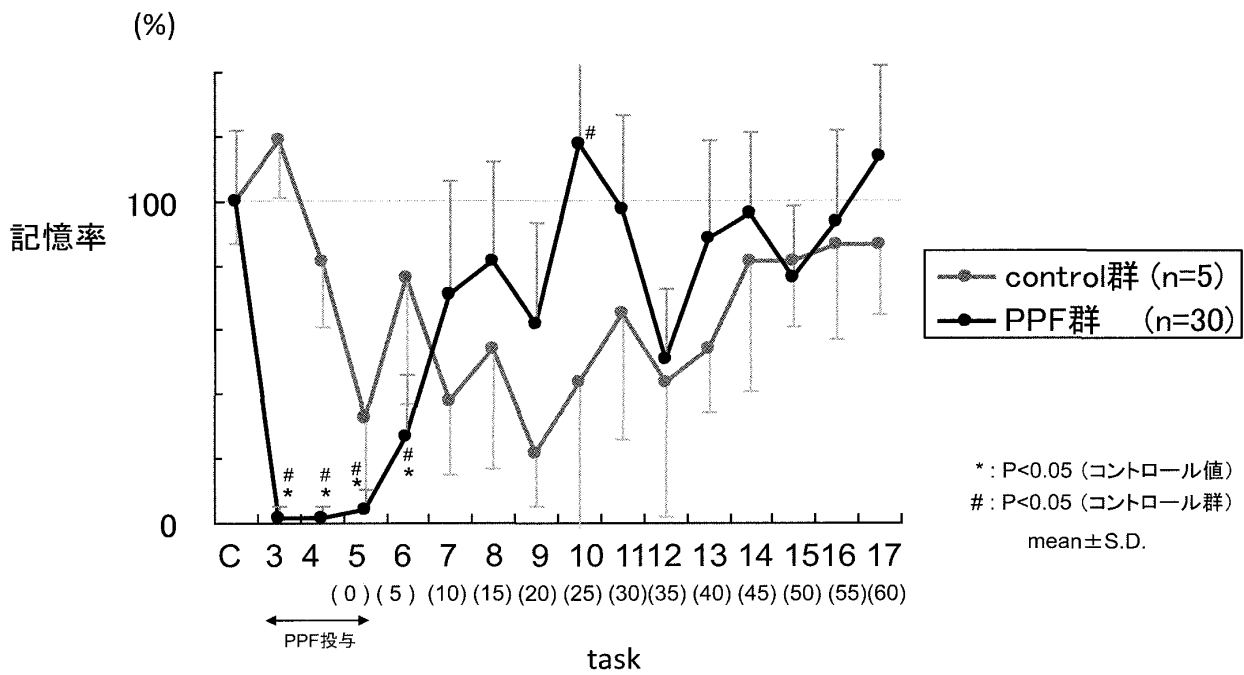


図5 コントロール群と PPF 群のコントロール値を 100% とした時の記憶率の経時の変化を示す。PPF 投与群のコントロール値に対し、task3~5で有意差が認められた。また、()は回復期における時間 (分) を示す。

Task	C (1, 2)	3	4	5
Control群	74 ± 13.4	88 ± 17.8	60 ± 20	24 ± 21.9
PPF群	50 ± 22.0	0.7 ± 3.7*#	0.7 ± 3.7*#	2 ± 6.1*#
Task	6	7	8	9
Control群	56 ± 38.4	28 ± 22.8	40 ± 37.4	16 ± 16.7
PPF群	13 ± 19.2*#	35.3 ± 35.9	41 ± 31.0	31 ± 31.8
Task	10	11	12	13
Control群	32 ± 46.0	48 ± 38.9	32 ± 41.4	40 ± 20
PPF群	59 ± 36.0	49 ± 29.1	25 ± 22.0	44 ± 31.0
Task	14	15	16	17
Control群	60 ± 40	60 ± 20	64 ± 29.6	64 ± 21.9
PPF群	48 ± 25.0	84 ± 16.7	88 ± 10.9	57 ± 28.3

* : P<0.05 (コントロール値)
: P<0.05 (コントロール群)
mean ± S.D.

表2 PPF 群では task3~6 において、コントロール値およびコントロール群と比較し記憶率の有意な低下がみられた。

く低下し、投与中はほぼ完全な健忘効果が認められた。維持投与中止5分後には $13.0 \pm 19.2\%$ と記憶率は低下していたが、投与10分後には $35.3 \pm 35.9\%$ まで回復し、以後コントロール値と有意差のない値で推移した(表2, 図5)。

コントロール群では、task1およびtask2を合わせた記憶率のコントロール値は $74.0 \pm 13.4\%$ で、コントロール群全ての記憶率の平均値は $49.1 \pm 31.0\%$ であった。記憶率が最も低くなったのはtask9 ($16.0 \pm 16.7\%$)で、続いてtask5 ($24 \pm 21.9\%$)、task7 ($28.0 \pm 22.8\%$)であった。task6以降は、統計学的有意差はないものの、task15を除いてPPF群より低い値を示した(表2, 図5)。

4. 予測脳内濃度の経時的変化

TCIによる予測脳内濃度は、維持期のtask3より上昇し始め、task5では $1.6 \pm 0.15 \mu\text{g/ml}$ と最高値になった。その後、PPF投与中止直後よりゆっくり下降し、投与中止25分後のtask10以降ほぼ $0.7 \mu\text{g/ml}$ で安定した(図4)。

5. 各測定項目の関係

1) BIS値と記憶率

BIS値の上昇にともない、記憶率が上昇し、両者間には $r_s = 0.789$ と相関性が認められた(図6)。

2) 予測脳内濃度と記憶率

予測脳内濃度の上昇に伴い記憶率が低下し、両者間には $r_s = 0.530$ と相関性が認められた(図7)。

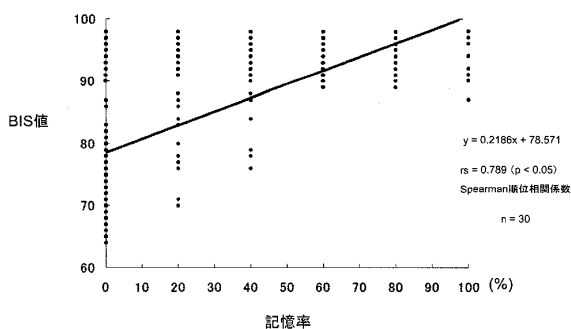


図6 記憶率とBIS値との間にはある程度の相関性が認められた。

考 察

静脈内鎮静法は、鎮静の他に使用薬剤の種類や投与量により順行性の健忘効果が期待でき⁶⁾、主目的ではないものの、治療中の不快な記憶の消失は患者にとっては有益といえる。しかし、健忘効果の遷延は、重要事項の失念や帰宅許可の遅れの原因ともなり、健忘効果の消失の判定を的確に行うことは臨床上も大切である。

PPFについては、これまでに予測血中濃度による帰宅時期の判定に関する報告³⁾、鎮静中のBIS値、予測脳内濃度から健忘効果を判定する報告^{14~16)}、予測脳内濃度と目標鎮静状態を検討する報告¹⁷⁾など様々な研究が行われている。しかし、鎮静終了後の健忘効果の変化についての報告は少なく、回復期における健忘効果の消失を判定するための満足できる指標は確立されていない。そこで、今回われわれはPPFを用いた静脈内鎮静法において健忘効果の消失を判定する指標を求めめるために、視覚性記憶課題を負荷した際の記憶率の変化をもとにPPF投与中止からの経過時間、BIS値、予測脳内濃度が健忘効果の回復指標になり得るか否かを検討した。その結果、PPF投与中止からの経過時間、BIS値、予測脳内濃度が健忘効果の回復指標が指標として適切であることが示された。

1. 視覚性記憶課題の負荷について

健忘効果の評価には、測定中に数枚の絵を見せたり、単語を聞かせたりして測定終了後に記

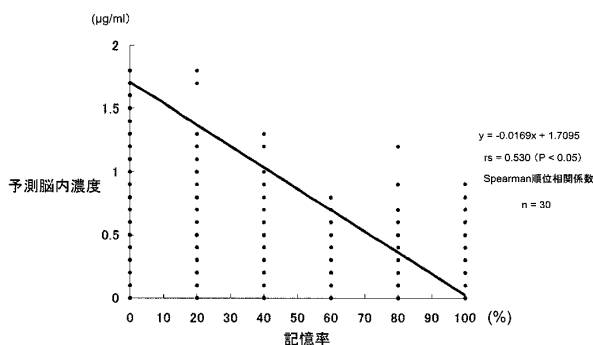


図7 記憶率と予測脳内濃度の間にはある程度の相関性が認められた。

憶の有無を質問する方法^{14, 15, 18)} や針で刺入刺激を与え、その記憶を尋ねる方法¹²⁾ が、しばしば用いられている。本研究では、山口ら¹⁴⁾ の視覚性記憶課題の負荷方法を改変して行なった。視覚性記憶課題として1組5枚の絵を17組、計85枚を提示し、終了後に想起できる絵を全て挙げさせる記憶再生法を用いて行なった。一般に、記憶再生法は、記憶課題を最後に全て提示して選ばせる記憶再認法に比べて時間経過による記憶の減衰が起こるとされている¹⁹⁾ が、本研究のコントロール群では各task間での差は見られたものの、時間経過に伴う記憶率の減衰はみられなかった。これは本研究で記憶を評価した2時間程度であれば、時間経過による記憶の大きな減衰は起こらないためと推測される。むしろ回復期において記憶率の低いtaskは、PPF群、コントロール群両者いずれも低い傾向にあることから、taskの課題の難易度が記憶率の差に関与した可能性があると考えられる。

2. OAA/S Scale, BIS 値, 予測脳内濃度, 記憶率の変化について

従来、静脈内鎮静法の鎮静深度を定量的に評価する方法として、Ramsay の評価法や Mackenzie の評価法、OAA/S Scale による方法などが用いられてきたが、近年より客観的な鎮静度の指標として BIS の信頼性、有用性が報告されている^{1, 15, 16, 20, 21)}。しかし、使用薬剤によっては BIS 値と臨床的鎮静度との間に相関性が確立されていないものもある²¹⁾。PPF による静脈内鎮静法については多くの研究がなされ²²⁾、鎮静中の OAA/S Scale と BIS 値には高い相関性があることが報告されており、本研究の結果からも客観的な鎮静度評価の指標として BIS 値が有用であることが確認された ($r_s = 0.768$) (図3)。しかし、これらの報告はいずれも鎮静中の相関であり、回復期における OAA/S Scale と BIS 値の相関性をみた研究は見当たらない。今後、回復期における両者の相関性を検討する必要があると思われる。PPF の予測脳内濃度と記憶率の間にも相関性が認められた ($r_s = 0.530$) (図7) ことから TCI によ

る予測脳内濃度が健忘効果消失の判定に有用であることが示唆された。

3. PPF の健忘効果からの回復について

本研究結果では、PPF の維持期にはほぼ完全な記憶率の抑制がみられた (図5, 表2)。PPF を投与する前の task1, 2 (コントロール値) の記憶率が高く維持されていたことから PPF の健忘効果は順行性であり、逆行性健忘効果はないものと推測される。しかし、PPF の導入期の投与初期に血管痛を訴えたにもかかわらず、覚醒後に記憶していない対象もあり、投与直前の事象に対しては逆行性の健忘効果を示す可能性も否定できない。PPF 群の task2 のコントロール値の記憶率は比較的高く維持されていたが、これは測定後1分間の安静期間を設け投与を開始したため、task2 に対しては健忘効果が及ばなかったといえる。

PPF 群では、task1 および task2 (コントロール値) の記憶率の平均が $50.0 \pm 22.0\%$ で、コントロール群全てのtaskにおける記憶率の平均が $49 \pm 31.0\%$ であった。このことから記憶率約50%が疲労や記憶課題の難度なども考慮すると本研究の記憶率を規定する要因であるかもしれない。

一方、PPF 群では、維持期は記憶率が抑制されたものの、回復期における記憶率は、コントロール群と比較し、有意差はないが高い値を示す傾向があり、コントロール群が疲労減衰しているのに対し、PPF 群では鎮静により疲労減衰が少なかった可能性も考えられる。

PPF 群において、記憶率は投与中止10分後の task7 以降コントロール値およびコントロール群と有意差のない値まで回復したことから健忘効果が消失したといえる。すなわち記憶が回復したのは task6 と task7 の間といえる (図5, 表2)。

これから BIS 値をそれぞれ回帰直線により求めると 81 と 86 となる。同様に、予測脳内濃度を求めると、それぞれ $1.5\mu\text{g/ml}$ と $1.1\mu\text{g/ml}$ となる。すなわち BIS 値が 81~86, 予測脳内濃度が $1.1\sim 1.5\mu\text{g/ml}$ の間で健忘効果からの回

復が期待できると推測できる。健忘効果が得られる予測血中濃度ないし予測脳内濃度には研究者によりばらつきがある。予測血中濃度 1.1~1.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ^{15,16)}、予測脳内濃度 0.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ¹⁴⁾ で健忘効果が認められたと報告している。本研究で得られた健忘効果からの回復を判定する予測脳内濃度 1.1~1.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ は他家らの導入時の健忘効果が出現する予測血中濃度ないし予測脳内濃度と近似した結果となった。一方、健忘効果を示す BIS 値として、80 以下で健忘効果が高くなり^{15,23,24)}、80 以上では記憶が残る傾向が認められたとの報告がある^{16,25)} が、本研究での結果でも 81 では健忘効果があり、86 では記憶が残った。

以上より、PPF を用いた静脈内鎮静法では① PPF 投与終了 10 分後以降、② BIS 値 86 以上、③ 予測脳内濃度 1.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で健忘効果からの回復が得られると考えられた。

謝 辞

本研究の遂行にあたり、終始ご懇篤なるご指導とご高閲を賜りました口腔外科学講座歯科麻酔学分野 城 茂治教授に心より感謝申し上げます。また本研究に際し、ご懇切なるご高閲を賜りました総合歯科学講座歯科放射線学分野 小豆嶋正典教授ならびに口腔機能構造学講座口腔生理学分野 佐原資謹教授ならびに口腔保健育成学講座口腔保健学分野 稲葉大輔准教授に心から感謝申し上げます。最後に、数々の御指導と御協力を頂きました口腔外科学講座歯科麻酔学分野 四戸 豊囑託講師に深甚なる謝意を表します。

文 献

- 1) 館林 茂, 今井裕一郎, 大儀和彦, 玉置盛治, 山本一彦, 高橋正裕, 呉原弘吉, 古家 仁, 桐田忠昭: プロポフォール静脈内鎮静における間欠的血液透析 (HD) の BIS および血中濃度への影響, 麻酔, 53 : 508-513, 2004.
- 2) Hughes, M. A., Glass, P. S., and Jacobs, J. R.: Contextsensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology*. 76 : 334-341, 1992.

- 3) 松浦由美子, 一戸達也, 金子 譲: プロポフォール静脈内鎮静後における帰宅時期の判定, 日歯麻誌, 32 : 345-355, 2004.
- 4) Servin, F., Desmonts, J. M., and Haberer, J. P.: Pharmacokinetics and protein binding of propofol in patients with cirrhosis. *Anesthesiology*. 69 : 887-891, 1988.
- 5) 一戸達也: 歯科麻酔科領域におけるプロポフォールの応用, 日歯麻誌, 30 : 7-15, 2002.
- 6) 城 茂治: 精神鎮静法, 丹羽 均, 松浦英夫, 廣瀬伊佐夫, 梶山加綱, 渋谷 徹 編集: 臨床歯科麻酔学, 第 3 版, 永末書店, 東京, 162-175 ページ, 2005.
- 7) 齋藤勇一郎, 花岡一雄: プロポフォール (ディプリバン®), ペインクリニック, 25 : 99-101, 2004.
- 8) Borgeat, A., Wilder, O. H., and Suter, P. M.: The nonhypnotic therapeutic applications of propofol. *Anesthesiology*. 80 : 642-656, 1994.
- 9) 宮脇卓也: 精神鎮静法, 古屋英毅, 金子 譲, 海野雅浩, 池本清海, 福島和昭, 城 茂治 編集: 歯科麻酔学, 第 6 版, 医歯薬出版, 東京, 242-243 ページ, 2005.
- 10) 西川光一, 久保和宏, 山田真紀子, 石関淳子: 麻酔薬による GABA 受容体を介した中枢神経活動の修飾, 麻酔, 56 : 108-112, 2007.
- 11) 川合宏仁, 田中一步, 山崎信也, 杉田俊博, 奥秋晟: 歯科・口腔外科領域におけるプロポフォールを用いた静脈内鎮静法の研究 - 呼吸・循環・鎮静度および回復過程に及ぼす影響について, 日歯麻誌, 26 : 209-218, 1998.
- 12) Oei-Lim, V.B., Kalkman, C.J., Makkes, P.C., Ooms, W.G., and Hoogstraten, J.: Computer controlled infusion of propofol for conscious sedation in dental treatment. *Br Dent J*. 183 : 204-208, 1997.
- 13) 長田 理: Target-controlled infusion (TCI) ポンプ, 臨床麻酔, 23 : 1327-1331, 1999.
- 14) 山口秀紀, 峯村麻由, 大澤正幸, 野本 修, 齊藤 謹子, 渋谷 鮎: プロポフォール静脈内鎮静法における覚醒刺激が健忘効果に及ぼす影響, 日歯麻誌, 35:163-169, 2007.
- 15) 小野智史, 小畑 真, 今渡隆成, 石田義幸, 川畑 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 - TCI 血中濃度, BIS 値からの検討 -, 日歯麻誌, 32 (5): 602-608, 2004.
- 16) 北 ふみ: プロポフォールを用いた静脈内鎮静法の回復過程の検討, 岡山歯誌, 22 : 27-40, 2003.
- 17) 藤澤俊明, 詫間 滋, 小関裕代, 木村邦衛, 藤原敏勝, 福島和昭: プロポフォール静脈内鎮静法における TCI ポンプを用いた新しい管理方法, 日歯麻誌, 32 : 311-317, 2004.
- 18) 仲西 修, 福井偉功人, 平川輝行, 石川敏三, 藤本敦仁, 木庭浩高, 西 正勝: 30% 笑気吸入鎮静法に対する少量ミダゾラム併用の効果, 日歯麻誌, 24 : 798-804, 1996.
- 19) 仁木宏明, 児島伸彦: 忘却: その心理学的知見と分子生物学的知見, *BRAIN MEDICAL*, 19 : 101-108,

- 2007.
- 20) 田山秀策, 大渡凡人, 金田 考, 植松 宏: プロポフォール静脈内鎮静法による異常絞扼反射に BIS が良好な指標となった 1 例, 日歯麻誌, 32 : 620-623, 2004.
- 21) Rampil, I. R., Kim, J. S., Lenhard, R., Negisi, C., and Sessler, D.I.: Bispectral EEG index during nitrous oxide administration. *Anesthesiology*. 89 : 671-677, 1998.
- 22) Glass, P. S., Bloom, M., Kearse, L., Rosow, C., Sebel, P., and Manberg, P.: Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 86(4) : 836-847, 1997.
- 23) 田山秀策, 大見 晋, 村井邦彦, 渡辺嘉彦, 金田考: 歯科治療時の静脈内鎮静法におけるプロポフォール 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.
- 24) Liu, J., Singh, H., and White, P. F.: Electroencephalogram bispectral index correlates with intraoperative recall and depth of propofol induced sedation. *Anesth. Analg.* 84 : 185-189, 1997.
- 25) Kearse, L., Rosow, C., Sebel, P., Bloom, M., Glass, P., and Howell, S.: The bispectral index correlates with sedation/hypnosis and recall comparison using multiple agents. *Anesthesiology*. 83 : 507, 1995.