

## Thesis

## 吸入麻酔後の健忘に関する行動学的検討

埼玉医科大学総合医療センター麻酔科

(指導：宮尾 秀樹教授)

岡本 由美

本研究では、全身麻酔が、動物の学習・記憶行動にどのような影響を及ぼすかについて、複数の学習・記憶課題を適用して様々な角度から検討した。

実験1では、麻酔処置に先立って長期間にわたる訓練を行ない、これにより獲得された弁別行動に、笑気・酸素・エンフルランによる全身麻酔がどのような影響を持つかを調べた。その結果、麻酔が弁別行動を阻害するという事実は示されなかった。実験2では弁別遂行の行動上の可塑性を検索する系として多用される弁別逆転課題を用い、過去において一度獲得された弁別行動の再獲得の過程に、全身麻酔処置がどのような影響を持つかを検討した。逆転訓練課題の困難さから、最終的にデータを得られた個体数はきわめて少ないが、麻酔群3個体のうち1個体において、再逆転課題の獲得に遅滞がみられた。実験3では、実験1, 2のように長期にわたる訓練を要する課題ではなく、比較的獲得の容易な同時弁別課題を用いて、弁別獲得過程における麻酔の効果を検討した。その結果、高濃度麻酔群で1個体のみ、成績が処置前の獲得基準に到達しないものが見られたが、統計的に有意な麻酔の効果は示されなかった。

結論として、今回の研究では学習の獲得やその維持に麻酔は顕著な影響を及ぼさないことが示された。このことは麻酔の安全性を改めて示すものではあるが、臨床場面で少数ながら報告される、全身麻酔による逆向性健忘の解明に向けて、そのような稀現象を検討する方法論が求められる。

## 緒言

全身麻酔は未熟児から高齢者までのほとんどの疾患に適用可能な麻酔方法であり、近年その安全性も高くなってきた。しかしその一方で、全身麻酔直後の前向き健忘が稀ではないとの指摘<sup>1-3)</sup>や、数日に及ぶ逆向性健忘や一過性全健忘など、全身麻酔による術後健忘の報告も存在する<sup>4,5)</sup>。

全身麻酔後の健忘の誘因としては、薬物・低酸素・脳血流の減少・心因等が考えられている<sup>6,7)</sup>。たとえば記憶関連部位である海馬は比較的血管網に乏しく低酸素に弱い。また術中術後を通して低血圧・低酸素状態にならなかった場合に見られる健忘の発症に関しては、術中の体位・過換気・全身麻酔による血流障害が関与しているのではないかと考えられている。しかしいずれも推測の域を出るものではなく、全身麻酔後の記憶障害がどのような機序で起きるかは現時点では不明である<sup>4,6)</sup>。

全身麻酔後に起きる記憶障害の機序の解明に向けては、何よりもまず、この現象の実験室的再現性を検討する必要がある。そのような試みは、将来的に病態モデル動物の確立にもつながると期待される。

本研究では、全身麻酔が、処置後の動物の学習・記憶行動にどのような影響を及ぼすかについて、複数の学習・記憶課題を適用して様々な角度から検討することとした。ここで我々がとくに注目した現象は、全身麻酔後の逆向性健忘に関して、麻酔処置直前の出来事だけではなく、術前の本人の生活史に関するような、強く保持されているはずの記憶、すなわち長期記憶の健忘も報告されている点である<sup>5)</sup>。最初の2実験はこのような現象に対応して、長期間の訓練で強固に確立された行動に対する全身麻酔の影響(実験1)と過去に獲得ずみの行動の再学習に対する影響(実験2)を調べた。また実験3はこれらとは対照的に、形成過程にある、獲得水準が低く不安定な時期の学習行動におよぼす麻酔の影響を検討した。

## 実験 1

単回の全身麻酔処置による急性の記憶障害を報告している動物実験は、そのほとんどが、受動回避、刻印づけなどの単発的な学習試行の直後に麻酔を行ない、学習の保持を調べたものである<sup>8-12,14)</sup>。これらは麻酔直前のできごとに限定した記憶の障害を検討したものであり、記憶の固定過程に対して麻酔が直接干渉したものと捉えることができる<sup>10,12)</sup>。また慢性的な全身麻酔処置の効果に関しては、発育期における慢性投与が成熟後の学習記憶能力を阻害することがいくつかの研究で報告されている<sup>13)</sup>。

実験 1 では、従来の研究ではとり扱われてこなかった、単回の全身麻酔による処置前の長期記憶に関する健忘を検討するため、麻酔処置に先立って長期間にわたる訓練を行ない、これにより強固に獲得された弁別行動に、笑気・酸素・エンフルランによる全身麻酔がどのような影響を持つかを調べた。

## 方法

### 被験体

実験歴のない Fischer 系の雄ラット 10 匹。これらのラットは 11 週齢より個体別ケージでの飼育を開始し、給餌制限の後、自由摂食時の 85% に体重を維持した状態で 12 週齢より実験を行なった。飼育室は温度・湿度を一定に保ち、7 時点灯 -19 時消灯の照明サイクルとした。

### 装置

学習実験には前面壁の床から 5 cm の高さ、正中線から右へ 8.5 cm ずれた位置に反応レバーを取り付けたオペラント箱 (27×25×31 cm, 室町機械) を使用した (Fig. 1)。反応レバーの 6 cm 上には弁別学習の手がかり刺激呈示用として 3 個の白色ランプ (24 V DC) を取り付けた。報酬として用いる 45 mg 餌ペレット (Bioserv) の受け皿は前面壁の正中線上、床から 2.5 cm の高さに取り付けた。オペラント箱内は、前面壁正中線上で天井から 2 cm の位置に取り付けたハウスライト (24 V DC) によって照明された。なお遮音・遮光のため、オペラント箱は、換気用ファンのついた防音箱 (内寸 60×50×50 cm, 室町機械) の中に入れた状態で実験を行なった。学習実験の制御、データの記録には堀らの MSX2+ コンピュータ (SONY) と SN-FORTH<sup>15)</sup> を用いた。

麻酔には透明アクリル製の麻酔箱 (30×30×30 cm) を使用した。麻酔箱には床から 15 cm のところに直径 2.5 cm の蛇管が接続できる吸入麻酔ガス流入口を設け、相対する面に床より 2 cm のところに同様の直径の流出口を設けた。吸入麻酔ガスは麻酔器の

ガス流出口から直接蛇管で麻酔箱のガス流入口に接続した。また保温目的として床には断熱マットを敷いた。ラットへの麻酔は麻酔器 (全身麻酔装置 PH-3F, アコマ医科) を用い、笑気 4 l/分・酸素 2 l/分の流量を麻酔箱に送りエンフルランは 2.0-2.5% に調節した。また吸入麻酔分析装置 (ULT-SU-31-06 Datex Corp.) により、酸素・笑気・エンフルランの濃度に関して、ラットの頭の高さで経時的に麻酔処置中の濃度をモニターした。

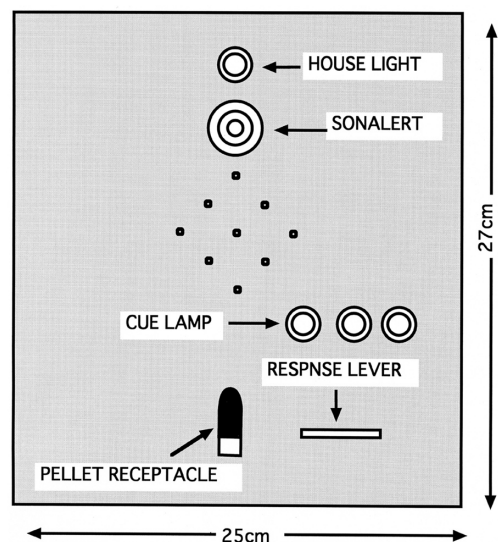
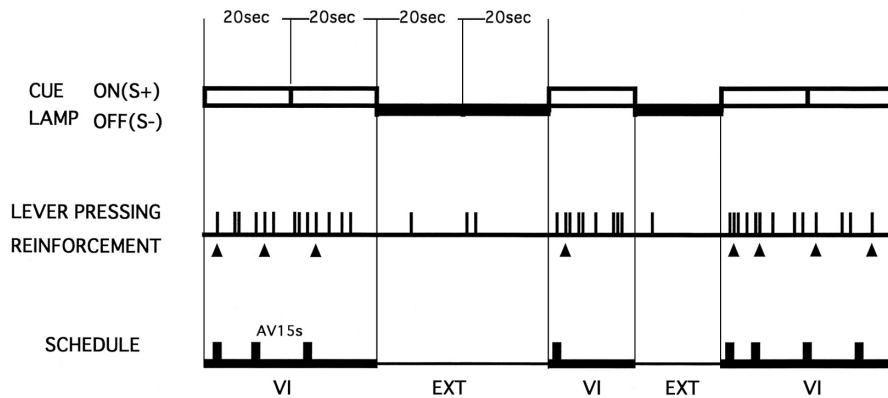


Fig. 1. Front wall of the operant chamber. Sonalert was not used in this study.

### 手続き

1) 予備訓練：12 週齢に達した時点でラットをオペラント箱に入れ、オペラント箱への馴化と餌ペレット摂取の訓練を行なった。続いてレバー押し反応を形成するため、レバー押しに対して毎回 1 個のペレットを与える訓練を、安定したレバー押し反応が獲得されるまで行なった。

2) 本訓練：多元 - 変動間隔・消去 (mult VI EXT; multiple variable-interval extinction) スケジュールによって、ランプの点灯 (正刺激)・消灯 (負刺激) を手がかり刺激とする継時弁別訓練を行なった。1 日の訓練セッションは正刺激試行 20, 負刺激試行 20 の合計 40 試行 (1 試行は 20 秒) であった。正刺激試行, 負刺激試行の順番は 3 回以上同一の試行が続かないという制限を付加した疑似ランダム系列とした。正刺激試行におけるレバー押し反応 (正反応; R+) は変動間隔 (VI) 15-s スケジュールにもとづいて間欠的に餌強化し、負刺激試行のレバー押し反応 (誤反応; R-) は無報酬とした (Fig. 2)。訓練セッションは 30 日間連続



**Fig. 2.** Schematic illustration of the mult VI EXT schedule used for the discrimination training (Exp 1 and 2). During S+ (cue-lamp ON) trials, lever-pressing was intermittently rewarded with a food pellet (reinforcement) according to a VI 15-s schedule. During S- (cue-lamp OFF) trials, no food pellet was presented (EXT).

して行なったが、正反応率（全反応数に占める正反応数の比率）が70%に達しないラットは学習獲得水準が低すぎるためテストから除外した。

**3) テスト：**本訓練に続き7日間のテストセッション（第31～37セッション）を行なった。この間、毎日の弁別訓練は本訓練と同様に継続したが、第30セッション（本訓練最終日）の訓練直後と第34セッションの訓練直後において、ラットを2時間にわたって麻酔箱に留置した。第30セッション直後の留置では通常の状態に暴露し、第34セッション直後の留置では笑気（65-75%）・酸素（25-35%）・エンフルラン（2.0-2.5%）による全身麻酔を施した。すなわち第31セッションは麻酔処置の効果を検討するためのコントロールセッションである。

**データ分析**

データは平均値±標準誤差の形式で示した。訓練過程の反応数と正反応率については、5セッションを1ブロックとして、ブロックを反復測定要因とする1元配置分散分析によって訓練進行にともなう行動変化を解析した。またテストデータについては、空気暴露24時間後（第31セッション）、麻酔処置24時間後（第35セッション）、麻酔処置48時間後（第36セッション）、麻酔処置72時間後（第37セッション）のそれぞれの弁別率と総反応数を、セッションを反復測定要因とする1元配置分散分析によって検定した。有意な効果が認められた場合は、必要に応じて下位検定（多重t検定）を行なった。有意水準はいずれの分析においても5%とした。

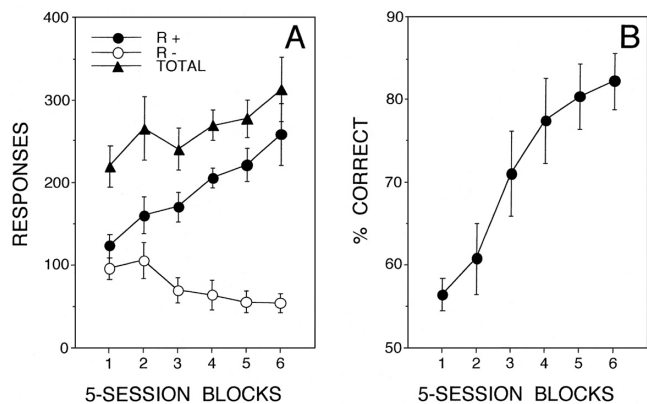
**結果**

予備訓練により、いずれの個体も5～8セッションで安定したレバー押し反応を獲得した。本訓練の

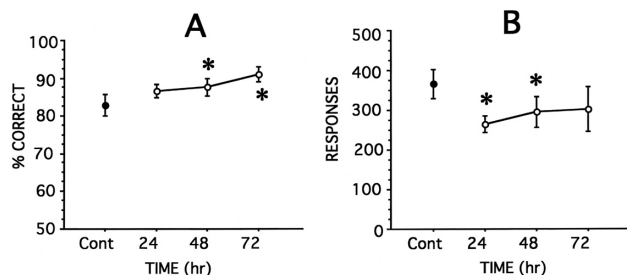
結果、4個体は第30セッションの正反応率が70%に達しなかったため、以後の実験から除外した。残り6個体の学習獲得過程は、5セッションを1ブロックとし、各ブロックでの平均値をとってFig. 3Aに示した。訓練の進行にともない、R+は増加し [F(5,25)=9.59, p<.001]、R-は減少した [F(5,25)=6.35, p<.001]。Fig. 3Bには同じく6個体の正反応率の推移を示した。正反応率は、第1ブロック（セッション1～5）では56.4±2.0%というほぼチャンスレベルであったが、最後のブロック（セッション26～30）では82.2±3.4%にまで上昇した [F(5,25)=32.60, p<.001]。

テストの結果は、無麻酔下で麻酔箱に留置した後の第31セッション（コントロールセッション）と、笑気・酸素・エンフルランによる全身麻酔に暴露した後の第35～37セッションの正反応率の推移を、各セッションの平均値をとりFig. 4Aに示した。分散分析の結果、セッションには有意な効果が見られた [F(3,15)=5.91, P<.01]。下位検定によれば、麻酔処置から24時間後のセッションでは正反応率はコントロールセッションとの間に有意な変化はなかったが、48時間後、72時間後の2セッションに関しては、コントロールセッションよりも有意に正反応率が高かった。Fig. 4Bにはテスト時のレバー押し反応の総数を、Fig. 4Aと同様の形式で示した。セッションにはやはり有意な効果が見られた [F(3,15)=3.37, P<.05]。下位検定の結果、麻酔処置から24時間後と48時間後の2セッションにおいて、コントロールセッションに比較し、反応数は有意に減少していた。

なお、すべてのラットは全身麻酔時、麻酔に暴露されてから5分以内で眠り、麻酔を止めるとやはり5分程度で、ふらつきながらも動きだした。またテスト期間中の餌の摂取は、報酬である餌ペレット、体重維持のためホームケージで与える固形飼料のいずれについても良好であった。



**Fig. 3.** Acquisition of discriminative behavior (Exp 1). (A) Mean number of responses. R+ represents correct response, R- represents error response (B) Mean correct response ratio (%). Error bars represent S.E.M.



**Fig. 4.** Mean correct response ratio (A) and mean number of responses (B) plotted against time after anesthetic exposure (Exp 1). Error bars represent S.E.M. CONT=control session (no anesthesia). \* $p < 0.05$ .

## まとめ

長期の訓練により高い水準で維持されている弁別行動に対して、麻酔処置がどのような影響を持つかを検討した実験1の結果、麻酔が弁別行動を阻害するという事実は示されなかった。むしろ、麻酔後の正反応率は麻酔前の水準より有意に高くなっていった(48・72時間後のセッション)。しかしこの成績の上昇は、麻酔処置から24時間後のセッションでは見られていないことから、麻酔による改善効果と見るより、訓練セッションの進行にともなう通常の成績上昇と見なすべきであろう。一方、全般的な行動活性の指標と考えられる総反応数は一過性の減少を示した(麻酔後24時間と48時間のセッション)。この原因は明らかではないが、麻酔処置によるラットの摂食動機の一時的低下が関係している可能性がある。

## 実験2

実験1は長期にわたる弁別訓練により、課題を高い水準で獲得した動物に対して麻酔の効果を検討したが、人において報告されている全身麻酔後の長期記

憶障害に対応する現象は示されなかった。実験2では弁別遂行の行動上の可塑性を検索する系として多用される弁別逆転課題を用い、過去において一度獲得された弁別行動の再獲得の過程に、全身麻酔処置がどのような影響を持つかを検討した。

## 方法

### 被験体

実験歴のないFischer系の雄ラット20匹を使用した。飼育・実験を開始した週齢、給餌制限、飼育室の環境条件などは実験1と同様である。

### 装置

実験1と同様の学習訓練用装置、麻酔用装置を用いた。

### 手続き

実験1と同様の予備訓練につづき、以下のような弁別逆転課題の訓練に移行した。

**1) 原訓練:** 実験1と同様の手続きを用いた。すなわちランプ点灯を正刺激、ランプ消灯を負刺激とする多元強化スケジュールにより、刺激間での反応分化を形成する訓練である。訓練セッションは37日間連続して行なったが、正反応率が65%に達しないラットは学習獲得水準が低すぎるため、以後の実験から除外した。

**2) 逆転訓練:** 原訓練の翌日から、刺激の正負を逆転させた訓練を30日間連続して行なった。すなわちこの期間においては、ランプの消灯が正刺激、点灯が負刺激であった。30日間の訓練で正反応率が65%に達しないラットはテストから除外した。

**3) テスト(再逆転訓練):** 30日目の逆転訓練が終了した直後に、弁別逆転を獲得したラットを麻酔群と統制(非麻酔)群に分け(両群同数)、2時間にわたって麻酔箱に留めた。この間、麻酔群では笑気(65-75%)・酸素(25-35%)・エンフルラン(2.0-2.5%)による全身麻酔を施し、統制群では通常の空気に暴露した。翌日より再度刺激の正負を逆転させた再逆転訓練(正刺激:ランプ点灯, 負刺激:ランプ消灯)を30日間にわたって行なった。

## 結果

原訓練において4匹は正反応率が65%に到達しなかったため、以後の実験から除外した。逆転訓練に進んだ16匹のうち10匹は65%に到達しなかった。したがってテストに用いたラットは6匹(各群3匹)であった。nが小さいため、データの分析には推測統

計を適用しなかった。

これらのラットの正反応率の推移を Fig. 5 に示した。麻酔（または空気）暴露後の再逆転課題で最終的に到達した成績を同一個体内で原訓練・逆転訓練と比較すると、ほとんどのラットは、原訓練および逆転訓練で到達した成績の少なくともどちらか一方とほぼ同じであった。しかしラット A-3 の再逆転成績だけは他と異なり、原訓練、逆転訓練のいずれの成績水準からも劣っていた。

Table 1 は、完全な弁別状態である弁別率 100% と、完全な非弁別状態である弁別率 50% の中間である弁別率 75% を一種の弁別獲得の閾値と見なして、この水準に初めて到達するまでのセッション数を原訓練と再逆転訓練の間で比較したものである。A-3 以外の個体では再逆転の獲得は原訓練に比較し 2~17 セッション早くなっていた。対照的に、A-3 は 8 セッション遅くなっていた。すなわち A-3 のみに再逆転課題の獲得に遅滞が見られた。

レバー押し反応の総数に関しては、全訓練をとおして、個体内、個体間とも、著明な差はみられなかった。

まとめ

実験 2 では逆転弁別課題を適用して、以前に獲得された弁別行動の再獲得過程に全身麻酔がどのような影響を持つかを調べた。主として逆転訓練課題の困難さから、最終的にデータを得られた個体数はきわめて

少ない。しかし麻酔群 3 個体のうち 2 個体は、麻酔後の再獲得が原訓練時より早くなるなど、対照群と変わるところのない成績を示した。麻酔群の 1 個体 (A-3) が最終到達成績においても学習進行速度においても他の個体と異なる傾向を示したことは注目すべきではあるが、最終的に到達した成績の水準自体は対照群のラットに比べ著明に低いとは言えない。少なくとも、麻酔が先行訓練の再獲得に大きな障害をもたらすという証拠は示されなかったといえよう。

実験 3

実験 1 と 2 では、麻酔処置前の弁別課題が十分高い水準まで獲得された時点で麻酔処置を行なうことにより、長期的な記憶に対する麻酔の効果を検討したが、いずれにおいても麻酔は学習成績に有意な影響を及ぼすことはなかった。実験 3 は麻酔処置直前に初めて獲得された記憶をターゲットとして実験を行なった。直前記憶への影響については、前述のように、記憶の固定過程に対して麻酔が干渉効果を持つことを示唆するようないくつかの研究がある。Komatsu et al. (1991)<sup>8)</sup> は、マウスの電撃回避学習において、ハロタン、エンフルラン、イソフルランの 3 種の麻酔薬が、0.3 MAC 前後の低濃度条件では、無麻酔条件よりも、学習成績をかえって向上するという逆説的な結果を報告している。同様の結果は Komatsu et al. (1993)<sup>9)</sup> でも報告されている。彼らの実験では回避学習訓練は 1 日だけ行われ、その間に訓練を中断して

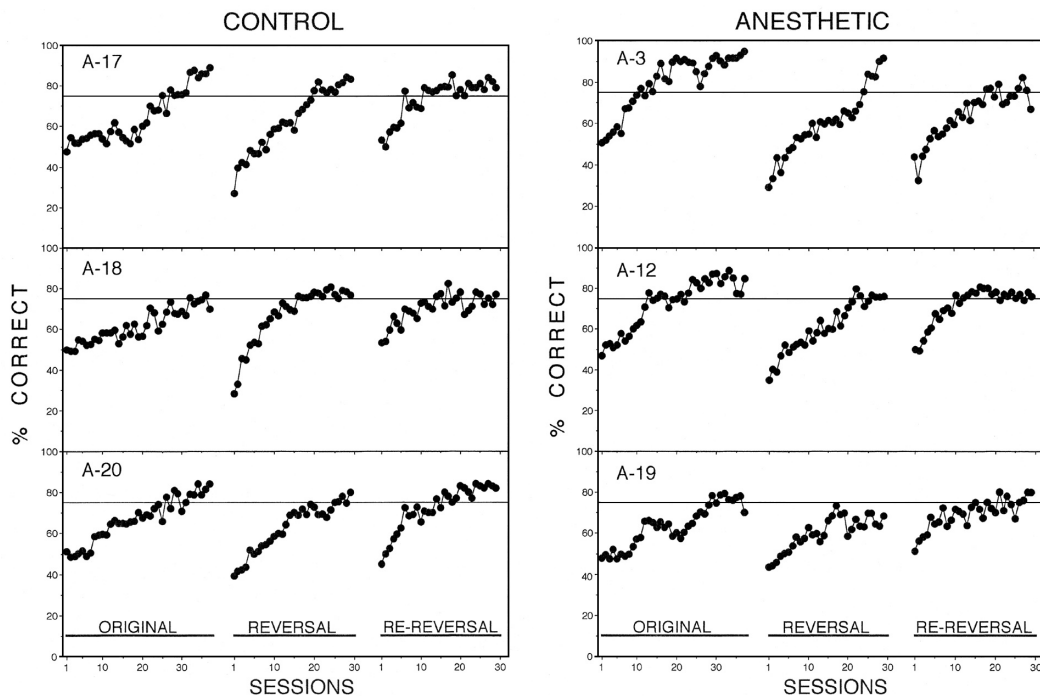


Fig. 5. Correct response ratio for each rat plotted against sessions (Exp 2). The horizontal line in each panel represents 75% correct level.

**Table 1.** Sessions required to reach 75% correct level

Group	Rat	Sessions to 75% correct	
		Original	Re-reversal
Aneasthetic	A-3	11	19
	A-12	13	11
	A-19	29	16
Control	A-17	25	12
	A-18	32	15
	A-20	26	15

麻酔処置がなされ、麻酔前後での成績が比較された。麻酔処置前の回避成績の水準自体は報告されていないが、処置前の訓練試行の少なさ（わずかに20～30試行）から考えて、この結果は、学習獲得の進行過程における麻酔の短期的な効果あるいは麻酔覚醒過程における興奮期が成績に影響をおよぼしている可能性がある。われわれは、Komatsu et al. (1991, 1993)<sup>8,9)</sup>とは異なり、実験1, 2と同様に報酬型課題を用いてこの問題を検討した。ただし実験1, 2のような、訓練に時間を要する課題ではなく、比較的容易な同時弁別課題を適用し、弁別成績の上昇しつつある時点において、Komatsu et al. (1991, 1993)<sup>8,9)</sup>に類似したプロトコルにより麻酔処置を行うこととした。

## 方 法

### 被験体

実験歴のないFischer系の雄ラットを無作為に对照群(n=11)と3つの麻酔群すなわちエンフルラン濃度0.5%群(n=10)、1%群(n=11)、2%群(n=13)に分けた。2%麻酔群は麻酔処置中に3個体が死亡した。また後述の理由により一部のラットはデータ処理から除外したため、有効個体数は最終的に、对照群10、0.5%群8、1%群9、2%群9の合計36個体となった。飼育・実験を開始した週齢、給餌制限、飼育室の環境条件などは実験1と同様であった。

### 装 置

学習実験用装置として、実験1, 2で使用したオペラント箱の前面壁に、既存のレバー・ランプと左右対称の位置にもう一組のレバー・ランプを取り付けたものを使用した。麻酔用装置は実験1, 2と同様であった。

### 手続き

実験1, 2と同様の予備訓練につづき、以下の訓練とテストを行なった。

**1) 訓練：**同時弁別課題の訓練を行なった。毎試行、左右いずれかのランプが点灯し、点灯側のレバーへの

反応は正反応、消灯側のレバーへの反応は誤反応とされた。いずれの反応によってもランプは消灯したが、正反応に対してのみ、ランプ消灯と同時に餌ペレットを与えた。以上の手続きを1試行とし、次の試行の開始までに5秒の暗間隔(ハウスライト消灯)を挿入して1日60試行の訓練を行なった。各試行において左右いずれのランプが点灯するかは、3回までの連続を許す疑似ランダム系列にしたがって決定した。訓練は各ラットにおいて正反応率(試行数に占める正反応数の割合)が65%以上になるまで連日行なった。訓練日数はしたがって個体によって異なった。

**2) テスト：**本訓練完了の翌日、麻酔の効果を検討するためテストを行なった。ラットはまず本訓練と同様の手続きで60試行の訓練を行ない、その後ただちに麻酔箱に入れられ、群間で異なる処置を受けた。麻酔群は笑気(65-75%)・酸素(25-30%)・エンフルラン(群により、0.5, 1.0, 2.0%のいずれか)で全身麻酔処置を2時間にわたって受けた。また对照群は同じく2時間にわたって通常の空気を流した麻酔箱に留置された。処置後、ラットを30分間ホームケージで回復させ、再びオペラント箱に入れて30試行の訓練を行なった。

### データ分析

テストにおける処置前の60試行のうち後半の30試行と処置後の30試行の正反応数に関して、群(4水準)×処置前・処置後(2水準)の2要因分散分析(処置前・処置後の要因は反復測定要因)を行なった。また処置前の試行に関して群間で成績に有意差がないことを確認するため、1要因分散分析により群間比較を行なった。有意水準はいずれの場合も5%であった。なおテスト当日における処置前30試行の正反応率が65%に満たなかった個体はデータ処理から除外した。

### 結 果

訓練において正反応率が65%に到達するのに要した日数にはかなりの個体差があり、そのレンジは1～8日、平均は3.5日であった。Fig. 6に処置前後の各30試行における正反応数を示した。分散分析の結果、群の主効果、処置前・処置後の主効果、これら2要因の交互作用のいずれも有意ではなかった[群の主効果： $F(3, 32)=1.61, p>.05$ ; 処置前・処置後の主効果： $F(1, 32)=0.78, p>.05$ ; 交互作用： $F(3, 32)=0.03, p>.05$ ]。ただし2%麻酔群の内1個体は処置後の正反応率が訓練完了基準にも満たないほど極端に低下していた(60%)。他の群にはこのような個体は見られなかった。なお処置直前30試行の成績には有意な群間差は認められなかった[ $F(3, 32)=1.24, p>.05$ ]。

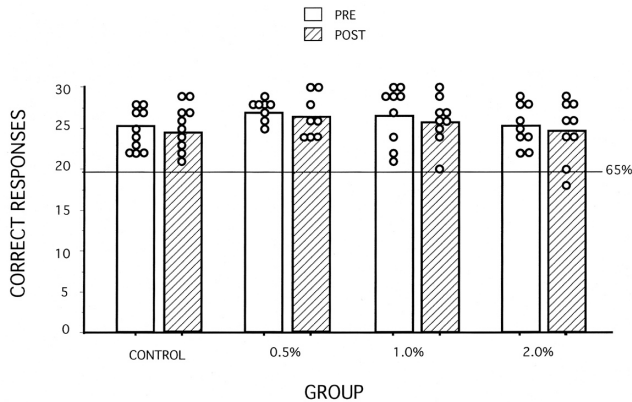


Fig. 6. Correct responses in pre- and post-anesthetic trials. Data are shown for each rat (dots) and group means (bars).

まとめ

同時弁別課題を用い、弁別行動獲得過程における麻酔の影響を調べたところ、高濃度群で1個体のみ、成績が処置前の獲得基準に到達しないものが見られたが、統計的にはまったく有意な効果は示されなかった。Komatsu et al. (1991, 1993)<sup>8, 9)</sup>の実験とは動物種、訓練課題など多くの点で異なるため、彼らの結果との不一致の原因は明らかではないが、吸入麻酔薬による学習成績改善効果が、訓練の進行過程で一般的に見られる現象ではないことは示唆される。

考察

行動・記憶に対する吸入麻酔の影響を実験動物において調べた先行研究はおおよそ3つに大別される。第1に、麻酔処置直前の単発的な学習に対して全身麻酔が及ぼす短期的な効果を調べたもの<sup>8-12, 14)</sup>。第2に、発育期における慢性処置がその後の行動におよぼす影響を調べた発達毒性的研究<sup>16, 17)</sup>。第3に、間欠強化スケジュールにより安定した学習行動をあらかじめ形成し、ついで低濃度麻酔下でこの行動がどのように変化するかを調べた行動薬理学的研究である<sup>18, 19)</sup>。第1, 第2のグループに属す研究では長期的な記憶に対する効果は検討されていない。また第3のグループに属す研究は麻酔処置下における行動を検討したものであり、麻酔処置後の効果を調べたものではない。いずれにせよ、われわれがとくに注目した長期記憶の逆行性健忘が動物において報告された例はこれまで存在しない。

本研究の実験1, 2では長期記憶への効果を調べたが、麻酔が長期記憶を阻害するという結果はいずれの実験でも得られなかった。長期記憶を阻害するような効果が麻酔に一般的に見られるものではないという事実は、今回用いた麻酔の安全性を改めて確認する結果であったとも言える。しかし方法論上、以上の結論には留保すべき点もある。実験1, 2で用いた

学習課題は、正負2刺激の継時的な弁別を長期間の訓練で形成するものであった。一般にこのようにして獲得された弁別行動は外乱要因に対してきわめて頑健なものであり<sup>20)</sup>、だからこそ、人で報告されているような、強固に固定されているはずの長期記憶の障害を検討する系として適切であると考えられたわけであるが、一方ではこの頑健性が、麻酔による阻害効果の検出力を低下させる結果となった可能性もある。また記憶を、行動のやり方や技能に関する記憶である手続き型記憶と事実に関する記憶である宣言型記憶に分ける分類<sup>21)</sup>を適用すると、今回用いた課題は、前者に相当する記憶課題であった。他方、人間の記憶において人名、地名などといった記憶は後者に属すとされる。宣言型記憶により近い課題を用いたならば、麻酔の効果が検出される可能性は残る。

方法論上の問題として挙げられる3点目は、現象の起こりやすさに関係する。臨床場面において麻酔による長期記憶の障害はさほど頻度の高い現象ではない。したがって、動物で高濃度の麻酔を用いたとしても、障害が多く個体に安定して観察されるとは限らない。実際、実験2において6個体中1個体のみ、わずかながら麻酔による障害を示唆する結果を得ていることは、このような可能性に検討の余地を与えている。稀な現象をどのように安定した動物モデルに結実させるかは、研究方略上きわめて困難な課題である。推測統計による処理を前提として一般的に用いられる、複数個体によって代表値を求めるような実験パラダイムでは、稀な事例は単にデータの変動や外れ値として扱われるに過ぎない。したがって、少数個体による集中的な研究方略として一部の行動研究領域で用いられる単一被験体法(たとえば文献21)の適用なども、今後の研究では考慮されるべきであろう。

実験3は学習獲得過程における麻酔の効果を調べたという点で実験1, 2とは異なる。Komatsu et al. (1991, 1993)<sup>8, 9)</sup>は、マウスの電撃回避学習の獲得が低濃度吸入麻酔で促進するという結果を報告している。この結果は、麻酔による覚醒水準の低下が先行記憶に対する干渉要因を減少させたものとして解釈することもできる。Komatsu et alとは異なる課題でも同様な効果が見られるか否かを検討したわれわれの実験は、しかしながら、低・中・高のいずれの濃度においても、そのような促進現象を見いだすことはできなかった。また有意な阻害効果も示されなかった。実験1, 2の結果と合わせて、あらためて吸入麻酔による記憶過程の障害が必ずしも一般的な現象ではないことを示唆している。

臨床場面で経験される逆行性健忘の解明に向けて、今後の課題は、まず第一に、長期記憶の逆行性健忘に関する安定した動物モデルを確立することであろう。現在のところ、麻酔という要因が単独で逆行性健忘を

惹起するという保証はない。したがって今後は、健忘事例において麻酔処置と並行して患者に加えられている要因を詳細に抽出していく作業が必要であろう。また上に述べたような意味で、稀な現象を科学的に検討する新しい実験系の導入も考慮する必要があるかもしれない。

## 結 論

1. 実験1では長期の継時弁別訓練で獲得した弁別行動を麻酔が阻害するという事実は示されなかった。ただし行動活性の指標と考えられる総反応数は減少した。
2. 逆転弁別課題を適用した実験2では、麻酔が先行訓練の再獲得に大きな障害をもたらすという証拠は示されなかった。
3. 同時弁別課題を適用した実験3では、弁別行動の獲得過程において麻酔の影響は認められなかった。
4. 総括的に、今回の研究は学習の獲得やその維持に麻酔は顕著な影響を及ぼさないことが示された。このことは、麻酔の安全性を改めて示すものではあるが、臨床場面で少数ながら報告される逆向性健忘の解明に向けて、そのような稀現象を検討する方法論が求められる。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導御校閲戴きました野村正彦教授、宮尾秀樹教授および直接御指導戴きました立教大学堀耕治助教授に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Lambrechts W, Parkhouse J. Postoperative amnesia. *Br J Anaesth* 1961; 33: 397-404.
- 2) Bethune DW. Test of delayed memory recall suitable for assessing postoperative amnesia. *Anaesthesia* 1981; 36: 942-8.
- 3) Gruber RP, Reed DR. Postoperative anterograde amnesia. *Br J Anaesth* 1968 ;40: 845-9.
- 4) Wood T, Donegan J. Transient global amnesia following general anesthesia. *Anesthesiology* 1985; 62: 807-9.
- 5) 山路敦子, 渡辺 博, 田中厚司, 岡本一聖, 明石 学, 廣田高明, 他. 全身麻酔後4日間にわたり22年間の逆行性健忘を呈し回復後その4日間の永久健忘を来した1症例. *麻酔* 1989; 38: 236-40.
- 6) 篠原幸人. 一過性全健忘症候群. *治療学* 1982 ;9: 110-2.
- 7) Gilbert JJ, Benson DF. Transient global amnesia: Report of two cases with definite etiologies. *J Nerve Ment Dis* 1972 ; 154: 461-4.
- 8) Komatsu H, Ohara T, Nogaya J, Yokono S, Ogli K. Subanesthetic concentration of volatile anesthetics may enhance acquired avoidance training in ddN mice. *Anesth Analg* 1991; 73: 295-9.
- 9) Komatsu H, Nogaya J, Anabuki D, Yokono S, Kinoshita H, Shirakawa Y, et al. Memory facilitation by posttraining exposure to halothane, enflurane, and isoflurane in ddN mice. *Anesth Analg* 1993; 76: 609-12.
- 10) Herz MJ, Peeke HVS, Wyers EJ. Amnesic effects of ether and electroconvulsive shock in mice. *Psychonomic Science* 1966;4: 375-6.
- 11) Penrod WC, Boice R. Effects of halothane anesthesia on the retention of a passive avoidance task in rats. *Psychonomic Science* 1971; 23: 205-7.
- 12) Lecanuet JP, Deweer B, Bloch V. Effects of post-exposure anaesthesia on the retention of imprinting. *Behav Biol* 1974; 12: 365-72.
- 13) Levin ED, Uemura E, Bowman RE. Neurobehavioral toxicology of halothane in rats. *Neurotoxicol Teratol* 1991; 13:461-70.
- 14) Zinkin S, Lecanuet J P, Deweer B. Retroactive and proactive effects of anaesthesia on following in chicks. *Physiol Behav* 1976; 16: 185-9.
- 15) Hori K, Tanaka J, Nomura M. Effects of discrimination learning on the rat amygdala dopamine release: a microdialysis study. *Brain Res* 1993; 621: 296-300.
- 16) Levin ED, Bowman RE. Behavioral effects of chronic exposure to low concentrations of halothane during development in rats. *Anesth Analg* 1986; 65: 653-9.
- 17) Levin ED, DeLuna R, Uemura E, Bowman RE. Long-term effects of developmental halothane exposure on radial arm maze performance in rats. *Behav Brain Res* 1990; 36: 147-54.
- 18) Garfield JM, Vivaldi E. Effects of halothane and enflurane on schedule-controlled behavior in the rat. *Anesthesiology* 1983; 59: 207-14.
- 19) Moser VC, Balster RL. Effects of toluene, halothane and ethanol vapor on fixed-ratio performance in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 1985; 22: 797-802.
- 20) Hori K, Nomura M. Aging effects on the reversal discrimination learning in rats. *Biomedical Gerontology* 1991; 15: 204-5.
- 21) Catania AC. *Learning* 4th ed. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall; 1998.
- 22) Poling A, Methot LL, LeSage MG. *Fundamentals of behavior analytic research*. New York: Plenum Press; 1995.