The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	ケタミン麻酔下で覚醒レベルの変化が及ぼす顎運動リズム発現機構への影響
Author(s)	矢野, 浩司
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/69489
rights	This is the pre-peer reviewed version of the following article: Yano, H, Matsuura, Y, Katagiri, A, Higashiyama, M, Toyoda, H, Sato, H, et al. Changes in cortical, cardiac, and respiratory activities in relation to spontaneous rhythmic jaw movements in ketamine-anesthetized guinea pigs. Eur J Oral Sci. 2021; 129:e12817, which has been published in final form at https://doi.org/10.1111/eos.12817. This article may be used for non-commercial purposes in accordance with Wiley Terms and Conditions for Use of Self-Archived Versions.
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

学位論文

ケタミン麻酔下で覚醒レベルの変化が及ぼす

顎運動リズム発現機構への影響

大阪大学大学院歯学研究科　口腔科学専攻

顎口腔病因病態制御学講座　口腔外科学第二教室

矢野　浩司

緒言

咀嚼運動のようなリズミカルな顎運動（Rhythmic jaw movements：以下 RJMs）は、覚醒時の意識下で摂食行動の中で合目的に遂行される。咀嚼運動では、RJMs が一定のパターンで規則的に繰り返される開閉口筋活動によって、下顎が開閉口運動を繰り返すが、そのような運動パターンを生み出す基本的な運動出力は、脳幹に存在する神経ネットワーク、いわゆる顎運動の中枢パターン発生機構（Central pattern generator：以下 CPG）でプログラムされている（Katakura & Nakamura, 1995; Lund & Kolta, 2006; Westberg & Kolta., 2011）。しかし、CPG を駆動して RJMs を開始するためには、大脳をはじめとする高次脳からの随意的な運動指令が必要であると考えられている（Lund et al.,1981; Kato et al., 2011）。

一方、睡眠のような無意識状態で、CPG の活動による RJMs の発生が報告されているが、その生理学的機序や神経機構は不明な点が多い（Kato et al., 2013a）。とくに睡眠は、内因性の神経機構によって生み出され、生命維持に必要不可欠な生理的状態で（Kadotani, 2012）、可逆的な意識消失を伴い、筋緊張の低下や運動抑制が生じる（Peever, 2011）。しかし、睡眠では、RJMs や嚥下など、固有の CPG によって生成される顎運動がしばしば発生する（Kato et al., 2001; Kato et al 2013b）。また、睡眠中の CPG を駆動する神経機構の活動性が亢進すると、睡眠時ブラキシズムや睡眠時異常嚥下のように顎運動が過剰に発生する可能性が提案されている（Kato et al., 2003; Kato et al., 2011）。これまでのヒトの研究では、RJMs の 80%以上が浅いノンレム睡眠で発生するが、深いノンレム睡眠からレム睡眠へ移行する期間で生じる浅いノンレム睡眠に特に集中することが明らかとなっている （Huynh et al., 2006）。この期間では、脳波の徐波成分の減少と速波成分の増加、交感神経活動の増加や副交感神経活動の減少、呼吸活動の上昇や運動発現など、覚醒レベルが漸増する生理学的な徴候が観察されている（Halasz et al., 2004）。さらに、RJMs が発生する数分前から交感神経活動や心拍数が徐々に増加することが報告されている（Kato

et al., 2001; Huynh et al., 2006）。したがって、睡眠のような無意識下の状態で顎運動の CPG が活動を開始するためには、生体の生理的状態がある一定の覚醒レベルに到達することが重要であると考えられる（Kato et al., 2011）。

RJMs は、全身麻酔下の実験動物でも発生することが観察されている。特に、NMDA 受容体の拮抗薬であるケタミン麻酔を施した実験動物では、ケタミンの筋肉内投与を反復すると RJMs が繰り返し発生する（Goldberg & Tal 1978; Goldberg & Chandler 1982; Lambert et al., 1986）。また、投与後、ある程度時間を経ると RJMs が発生することから（Lambert et al., 1986）、ケタミン投与後の麻酔効果の変化とともに生理的状態や中枢神経活動が変化する過程で、CPG が駆動し RJMs が発現すると考えられる。したがって、ケタミン麻酔下における実験動物モデルは、無意識下で発生する RJMs の発生機序や神経生理学的機構を調べるモデルとなる可能性がある。さらに、自然睡眠の実験系では、睡眠の開始や終了、睡眠深度を術者が統制することが難しいことと比べると、麻酔薬を用いる急性実験系では、麻酔薬の投与量の調整などによって、生理的状態の変化を統制しやすく、様々な実験的介入が可能である。しかし、RJMs が、ケタミン投与後のどのような生理的状態で発生するのか、また RJMs 発生の生理的状態を実験的に再現できるのかはわかっていない。そこで、本研究は、モルモットを用いて、ケタミン麻酔下における、RJMs の発生に関連する生理学的変化を明らかにすることを目的とした。

方法

実験動物

本研究では、Hartley系雄性モルモット（体重600 - 800 g）27匹を用いた。実験は、大阪大学歯学研究科動物実験委員会の承認のもと、大阪大学歯学研究科実験動物取扱指針に従って行い、使用動物数および動物に与える苦痛が最小限になるように努めた（動歯-26-029-0）。

実験1：ケタミン投与方法と投与量のRJMs発現特性

外科手術

モルモット13匹（体重600 - 800 g）に対して、全身麻酔下にて外科手術を行った。麻酔前投薬としてアトロピン（0.05 mg/kg、アトロピン硫酸塩®、田辺製薬、日本）を皮下に投与した。その後、ケタミン（100.0 mg/kg、ケタラール®、第一三共、日本）とキシラジン（5.0 mg/kg、スキルペン2%注射液®、インターベット、日本）を下肢の外側広筋内に投与を行った。すべての切開部にはリドカイン（2%キシロカイン®、アストラゼネカ、日本）による局所麻酔を行った。頭頂部の皮膚をNo.15メスで切開して頭蓋骨を明示し、骨膜まで剥離した。その後、歯科用レジンセメント（スーパーボンド®、サンメディカル、日本）にて露出させた頭蓋骨の表面を覆った。また、動物を脳定位固定装置（成茂科学器械研究所、日本）に固定する固定源として、アルミニウム製パイプ（外径:7.5 mm、 内径:5.0 mm、 プロシード、日本）を後頭部に、ナットを前頭部に歯科用即時重合レジンを用いて設置した。アルミニウム製パイプは、脳定位固定装置の専用イヤーバー（成茂科学器械研究所、日本）に取り付け、前頭部のナットは、固定装置のL字金具に固定するために取り付けた。モルモットの脳アトラス（Rössner & Gangloff, 1965）を参考に、眼耳平面が水平になるように脳定位固定装置に固定した（Kanayama et al., 2010; Kato et al., 2015）。また、顎運動記録に用いる磁石（ネオジム丸型：φ4.0×3.0 mm、株式会社二六製作所、日本）を開閉口運動の干渉と

ならない下顎切歯の唇側面に歯科用レジンセメント（スーパーボンド®、サンメディカル、日本）にて装着した（Uchino et al., 2015）。次に、下顎切歯に装着した磁石を標点となるようセンサーユニット固定台の下方に設置した。センサーユニットは下顎切歯に装着した磁石の変位を測定するために、2個のホール素子 （HW-302B、旭化成エレクトロニクス株式会社、日本） が標点から左右に同等な距離になるように平面上に配列されており、絶縁、防湿目的に、吸水性のないエポキシ系接着剤で被覆されている。ホール素子の駆動方式は、周囲温度の変化による影響をほとんど受けない定電圧駆動とし、定電圧電源により直流1.0 Vを供給した。このセンサーが、下顎切歯に装着した磁石の動きによって発生する磁場を検知し、上下左右の2次元の位置情報をアナログ出力する仕組みとなっている（Uchino et al., 2015）。

13匹中8匹に対しては、静脈内投与を行うために、片側顎下部の下顎骨下縁直上から顎下部までの皮膚を切開し、外頸静脈を剖出した。剖出した外頸静脈の血管壁の一部を、剪刀にて切開し、そこからポリウレタンカニューレ（外径：0.9 mm、五十嵐医科工業、日本）を血管内に挿管した。挿管したカニューレは、4-0ナイロン糸（マニー株式会社、日本）にて血管に縫合固定し、さらに頸部の皮膚と縫合固定した。

ケタミン投与法

ケタミン投与には、筋肉内投与と静脈内投与の2種類の方法を用いた。

筋肉内投与群（N=5）では、ケタミンを下肢の外側広筋内に注射した。注射の際には、2.5 mlシリンジ（テルモ株式会社、日本）を用いて、ケタミンと生理食塩水（大塚生食注、大塚製薬株式会社、日本）と混和し、合計1.0 mlとし、手動にて0.1 ml/秒の速度で投与した。投与量は、6.25 mg/kg、12.5 mg/kg、25.0 mg/kg、50.0 mg/kgとした。静脈内投与群（N=8）では、2.5 mlシリンジ（テルモ株式会社、日本）を用いて、ケタミンと生理食塩水（大塚生食注、大塚製薬株式会社、日本）と混和し、合計1.0 mlとし、手動にて0.1 ml/秒の速度でカ

ニューレを通じて、外頸静脈に投与した。投与量は、6.25 mg/kg、12.5 mg/kg、25.0 mg/kg、35.0 mg/kgとした。

どちらの群においても、ケタミン投与順番はランダムとし、各投与量を2回ずつ、計8回の投与を行った。ケタミン投与のタイミングは、前にケタミン投与した後に発生したRJMs開始から10分後とした。

RJMs発生潜時の解析

センサーユニットで検知した磁石の上下方向と左右方向の2種類の位置情報に関するアナログ信号をA/D変換器（Power1401、Cambridge Electronic Design、Cambridge）を用いて、サンプリング周波数500 Hzのデジタル信号に変換後、波形分析ソフトウェア（Spike2®、Cambridge Electronic Design、Cambridge）で記録した。

過去の報告では、ケタミン投与後に発生したRJMsは、2.8 Hz - 3.3 Hzの開閉口運動を示し、開閉口ごとに下顎を左右に動かす側方運動を伴っていた （Lambert et al., 1986）ので、本研究でも同様の顎運動をRJMsとした。そのような開閉口運動が少なくとも3回以上起こった際に、最初に起こった開閉口運動をRJMs発生開始時点とした。また、投与ごとに、ケタミン投与後からRJMsが発生するまでの時間を計測した。それぞれの個体で各投与量2回の平均値を算出し、RJMs発生潜時とした。

統計処理

RJMs発生潜時について、筋肉内投与群と静脈内投与群で投与量による差があるかどうかFriedman testで検定を行った。さらにpost hoc testとしてWilcoxon testを行った。また、投与方法間でRJMs発生潜時について差があるかどうかを調べるために、2つの群間のうち、同一投与量の間でMann-Whitney U testを行った。筋肉内投与群と静脈内投与群のRJMs発生潜時のばらつきの評価は標準偏差を平均値で割った変動係数を用いた。統計の有意水準は0.05

とした。

実験2：ケタミン麻酔下のRJMs発生過程での生理学的変化

外科手術

モルモット14匹（体重600 - 800 g）を用いて、実験1と同様に全身麻酔下にて外科手術を行った。頭頂部の皮膚を切開して、頭蓋骨を明示し、骨膜を剥離した。その後、歯科用レジンセメント（スーパーボンド®、サンメディカル、日本）にて露出させた頭蓋骨の表面を覆い、生体アース用としてのネジ電極（直径：2.0 mm）を前頭縫合付近の頭頂骨に、脳波記録用のネジ電極を、両側の前頭骨（Bregmaより吻側に約1.0 mm）にそれぞれ固定した。これらのネジ電極は、電極用ワイヤー（直径：0.13 mm、Cooner Wire、アメリカ合衆国）をハンダ付けした。次に、顎筋筋電図の記録のため両側顎下部の下顎骨下縁直上の皮膚を切開し、両側咬筋と両側顎二腹筋前腹を剖出した後、側頭筋直上の皮下を通して顎下部まで貫通させた。電極用ワイヤーを各筋に、一対の電極を約5.0 mm間隔で刺入した（Kato et al., 2013c）。次に静脈内投与を行うために、実験1と同様の方法で外頸静脈にポリウレタンカニューレ（外径：0.9 mm、五十嵐医科工業、日本）を留置し、頸部の皮膚と縫合固定した。また、心電図の記録のため左側肋間部に電極用ワイヤーを、頭頂骨の後方部にネジ電極を固定した。すべての電極用のワイヤーは、皮下を通して、頭頂部に誘導し、ケーブル接続用コネクタに接続した。その後、コネクタを頭蓋骨上に歯科用即時重合レジン（アドファ、松風、日本）を用いて固定した。実験1と同様に、固定用の脳定位固定装置に固定し、下顎中切歯に磁石（ネオジム丸型：φ4.0×3.0 mm、株式会社二六製作所、日本）を装着し、センサーユニットを設置した。また、呼吸測定のためサーミスタ（P1223、PRO-TECH Services、アメリカ合衆国）を、そのセンサー部分が鼻孔部になるように設置した。

記録項目

脳波・心電図・呼吸・両側咬筋と両側顎二腹筋前腹の筋電図の各信号は、生体信号増幅装置（AB-621G、日本光電、日本）を用いて、脳波は増幅率1000倍に、心電図および呼吸は100倍に、各筋電図は1000倍に増幅し、ハイカットフィルター処理（脳波：100.0 Hz以上、呼吸：30.0 Hz以上、心電図：100.0 Hz以上、筋電図：300.0 Hz以上）を行った。また、顎運動は実験1と同様に記録した。各信号は、A/D変換器（Power1401、Cambridge Electronic Design、Cambridge）にて、サンプリング周波数を脳波、心電図、顎運動は500 Hz、呼吸は50 Hz、筋電図は5000 Hzで、デジタル信号に変換後、波形分析ソフトウェア（Spike2®、Cambridge Electronic Design、Cambridge）で記録した。

ケタミン投与法

実験は、12.5 mg/kg を投与する群（N=7）と25.0 mg/kg を投与する群（N=7）にわけて実施した。ケタミン投与の際には、ケタミンと生理食塩水（大塚生食注、大塚製薬株式会社、日本）を混和し、計2.0 mlとした。そして、5.0 ml シリンジ（テルモ株式会社、日本）を用いて、シリンジポンプ（CFV-3100、日本光電、日本）で2.0 ml/分の速度で投与した。また、シリンジポンプからのルートが、カニューレに至る前に自動ヒータ（TC-324C、キミタケコーポレーション、日本）を介することにより、注入液を37.0 - 38.0 ℃に温めて、投与を行った。ケタミンを投与するタイミングは、RJMs発生から10分後とし、これを5回繰り返した。

RJMs発生潜時と各生理変数の解析

RJMsは実験1と同様な顎運動とした。実験1と同様に、ケタミン投与からRJMsが発生するまでを計測し、投与5回の平均を算出した。また、Spike2に記録した脳波・心電図・呼吸・両側咬筋と両側顎二腹筋前腹の筋電図、顎運動の波形データを数値解析ソフト（MATLAB®、Math Works、アメリカ合衆国）ファイルに変換した。脳波は、フィルター処理（0.5 Hz未満

を除去）を行い、その他の波形はフィルター処理を行わず、解析を行った。

心拍数は、心電図の波形のR波を検出するようなピーク検出行い算出した。検出されたピーク値をPnとし、Pnの時間をTnとした。Tn+1とTnの差を算出していき、1分間における平均ピーク値の間隔を求めた。この平均ピーク値の間隔が、1分間の平均R-R間隔時間となり、（１）の式から1分間の平均心拍数を算出した。

$$\text{平均心拍数}=60/\frac{1}{n-1}\sum_{n=1}^{t_n}(t_{n+1}-t_n) \cdots （１）$$

呼吸数の算出のため、まず、呼吸の波形から呼気を検出するためにピーク検出を行った。検出されたピーク値をPnとし、Pnの時間をTnとした。Tn+1とTnの差を算出していき、1分間における平均ピーク値の間隔を求めた。この平均ピーク値の間隔が、1分間の呼気と呼気の平均間隔時間であり、（２）の式から1分間の平均呼吸数を算出した。

$$\text{平均呼吸数}=60/\frac{1}{n-1}\sum_{n=1}^{t_n}(t_{n+1}-t_n) \cdots （２）$$

脳波は、測定波形データを 1 エポック 1 分ごとに区切った後、自己回帰法による周波数解析を行い、パワースペクトル P（f）算出した（３）。

$$P(f)=\frac{\sigma^2}{\left|1-\sum_{j=1}^{m}a_j e^{-2\pi ijf}\right|^2} \cdots （３）$$

その後、脳波の異なる周波数帯域の活動量を調べるために、δ 帯域（0.5 - 4.0 Hz）、θ 帯域（4.0 - 8.0 Hz）、α 帯域（8.0 - 12.0 Hz）、σ 帯域（12.0 - 15.0 Hz）、β 帯域（15.0 - 30.0 Hz）、γ 帯域（30.0 - 40.0 Hz）、各帯域におけるパワースペクトルの積分値をパワー値として算出した。全帯域のパワー値の総和に対する各帯域のパワー値の比を求め、各帯域の占有率とした。また、脳波の時間経過による帯域別の変化を視覚化するために、window sizeを6 秒でハミング窓関数を用いた短時間フーリエ変換（STFT）（４）を用いて、設定した帯域別のパワー値を算出し、帯域別のパワー値の変化をスペクトログラムで確認した。

STFT $_{x,\omega}(t,\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} x(\tau)\omega(\tau - t)e^{-i\omega t}d\tau$ …（4）

両側咬筋および両側顎二腹筋前腹筋の筋活動量は、それぞれの筋電図波形のフィルター処理は行わず、10秒ごとに振幅を絶対値化する整流化を行った。そして、1分間のエポック毎の積分値を算出した。

これらの生理変数は投与前の数値を100％として標準化した変化率を算出し、5回投与の数値の平均を算出した。ケタミン投与後の変化とRJMs発生前の変化を調べるために、ケタミン投与10分後とRJMs発生10分前にわけて算出した。

統計処理

各動物について複数回の投与に得られた変数の平均値を算出し、統計処理を行った。データは平均値±標準偏差で表示する。各生理変数において、投与開始後10分間及びRJMs発生前10分間の経時的変化はFriedman testを用いて検定した。ケタミン投与時との比較やRJMs発生時との比較はWilcoxon testを用いて検定した。また、RJMs発生潜時や投与後の各生理変数の変化の最大値をMann-Whitney U testを用いて検定した。すべての検定において、統計の有意水準は0.05とした。

結果

実験１

筋肉内投与群において、ケタミンを反復投与しても一定時間後にRJMsが発生した。RJMs発生潜時は、それぞれ6.25 mg/kgで988.8 ± 716.5 秒、12.5 mg/kgで1467.9 ± 978.8 秒、25.0 mg/kgで1661.6 ± 742.3 秒、50.0 mg/kgで2504.0 ± 1103.9 秒となり、投与量の増加とともに有意に延長した（$p<0.01$）。また、6.25 mg/kgと50.0 mg/kgとの間に有意な差を認めた（$p<0.05$）（図2A）。

静脈内投与群でもケタミン投与後一定時間後にRJMsは発生し、6.25 mg/kgでは1019.1 ± 333.0 秒、12.5 mg/kgでは1472.0 ± 362.3 秒、25.0 mg/kgでは1982.8 ± 266.6 秒、35.0 mg/kgでは2875.0 ± 622.2 秒へと、投与量の増加とともに有意に延長した（$p<0.01$）。また、投与量間においては6.25 mg/kgと25.0 mg/kgとの間、6.25 mg/kgと35.0 mg/kgとの間、12.5 mg/kgと25.0 mg/kgとの間に有意な差を認めた（$p<0.05$）（図2B）。

投与方法によるRJMs発生潜時について比較したところ、比較できるすべての投与量間（6.25 mg/kg、12.5 mg/kg、25.0 mg/kg）で有意な差を認めなかった（図2C）。また、RJMs発生潜時の変動係数は、筋肉内投与群では、6.25 mg/kgで0.72、12.5 mg/kgで0.67、25.0 mg/kgで0.45であった。静脈内投与群では、6.25 mg/kgで0.33、12.5 mg/kgで0.25、25.0 mg/kgで0.13であり、すべての投与量において静脈内投与群の方が筋肉内投与群より変動係数が小さい傾向であった。

以上の結果からRJMs発生を観察する上で、筋肉内投与よりも静脈内投与の方が安定した投与法と考えられたので、実験2では静脈内投与を用いて、生理的な変化を調べることとした。

実験2

1. RJMs発生潜時

RJMs発生潜時は、12.5 mg/kgでは1399.1 ± 330.2 秒で、25.0 mg/kgでは1811.4 ± 522.8 秒

であり、投与量間で有意な差を認めなかった。

2.　心拍数の変化

心拍数は、投与量12.5 mg/kgでは、投与5分後まで有意に減少し（$p<0.01$）、投与量25.0 mg/kgでは投与6分後まで有意に減少した（$p<0.01$）（図4A）。その後、どちらの投与量でも心拍数が徐々に増加した（図4B）。また、ケタミン投与後の心拍数の最低値は、12.5 mg/kg（93.6 ± 2.4 ％）よりも25.0 mg/kg（85.4 ± 4.5 ％）の方が有意に低かった（$p<0.01$）（図4C）。

3.　呼吸数の変化

呼吸数は、投与量12.5 mg/kgでは、投与5分後まで有意に減少し（$p<0.01$）、投与量25.0 mg/kgでは投与10分後まで有意に減少した（$p<0.01$）（図5A）。その後、徐々に増加し、RJMs発生にかけて有意に増加した（$p<0.01$）（図5B）。呼吸数の最低値は12.5 mg/kg（89.0 ± 6.3 ％）より、25.0 mg/kg（75.1 ± 11.6 ％）の方が有意に低かった（$p<0.05$）（図5C）。

4.　脳波活動の変化

脳波活動のうち、δ、θ帯域などの徐波の帯域占有率は、投与量12.5 mg/kgでは投与4分後まで有意に増加し（$p<0.05$）、投与量25.0 mg/kgでは投与10分後まで有意に増加した（$p<0.01$）（図6A、図7A）。その後、どちらの帯域においても占有率は徐々に減少し、RJMs発生に至るまで有意に減少した（図6B、図7B）。δ、θ帯域の占有率の最大値は、投与量12.5 mg/kg（δ：123.1 ± 12.2 ％、θ：121.5 ± 11.5 ％）より投与量25.0 mg/kg（δ：143.1 ± 14.8 ％、θ：140.4 ± 11.5 ％）の方が有意に高かった（$p<0.01$）（図6C、図7C）。

α、σ帯域の占有率は、ケタミン投与後10分およびRJMs発生10分前で変化を認めなかった（図8A、B、C、図9A、B、C）。

β占有率は、投与量12.5 mg/kgでは投与4分後まで有意に低下し（$p<0.01$）、投与量25.0 mg/kg

では投与後10分間は有意に減少した（p<0.01）（図10A）。また、γ占有率は、投与量12.5 mg/kgでは投与7分後まで有意に減少し（p<0.01）、投与量25.0 mg/kgでは投与10分後まで有意に減少した（p<0.01）（図11A）。その後、β、γ帯域の占有率は、どちらも徐々に増加していき、RJMs発生10分前においても有意に増加した（p<0.01）（図10B、図11B）。β、γ帯域占有率の最小値は、投与量12.5 mg/kg（β：80.8 ± 7.0 %、γ：68.3 ± 6.5 %）より投与量25 mg/kg（β：68.2 ± 6.9 %、γ：50.5 ± 6.6 %）の方が有意に低かった（p<0.01）（図10C、図11C）。

ケタミン投与後、心拍数・呼吸数・β帯域やγ帯域などの速波の帯域の占有率は減少し、δ帯域やθ帯域といった徐波の帯域は増加した。しかし、RJMsが発生直後の1分間時点、ケタミン投与前と比べて、心拍数・呼吸数・脳波のすべての帯域占有率が同じレベルであった。

5．開閉口筋活動量の変化

両側の咬筋と顎二腹筋の筋活動量を解析したが、ケタミン投与後の変化に左右差を認めなかったため、咬筋（図12）、顎二腹筋（図13）ともに左側のデータを図に示す。

両側咬筋筋活動量は、ケタミン投与後10分およびRJMs発生10分前においても変化を認めなかった（図12A、B）。

左側顎二腹筋前腹の筋活動量は、投与量12.5 mg/kgでは、投与7分後まで有意に減少し（p<0.01）、投与量25.0 mg/kgでは投与10分後まで有意に減少した（p<0.01）（図13A）。その後、RJMs発生10分前において増加していき、RJMs発生時に大きく増加した（p<0.01）（図13B）。その最低値は、投与量12.5 mg/kg（74.5 ± 12.9 %）より、投与量25.0 mg/kg（47.2 ± 4.7 %）で有意に低かった（p<0.01）（図13C）。また、どちらの投与量においても筋活動量は、ケタミン投与時よりもRJMs発生時の方が有意に高かった(p<0.05)（図13D、E）。

右側顎二腹筋前腹の筋活動量は、投与後減少し、投与量12.5 mg/kgでは、投与10分後まで

有意に減少し（$p<0.01$）、投与量25.0 mg/kgでは、投与10分後まで有意に減少した（$p<0.01$）。その後、筋活動量は、RJMs発生10分前において増加し、RJMs発生時に大幅に増加した（$p<0.01$）。その最低値は、投与量12.5 mg/kg（74.7 ± 13.8 ％）より投与量25.0 mg/kg（45.9 ± 9.0 ％）の方が有意に低かった（$p<0.01$）。また、どちらの投与量においても筋活動量は、ケタミン投与時よりもRJMs発生時の方が有意に高かった($p<0.05$)。

考察

本研究では、ケタミン麻酔時に RJMs が発生する過程で生じる生理学的な変化を明らかにするため、脳波、心電図、呼吸活動とともに、顎運動や開閉口筋活動を記録し、解析を行った。ケタミン麻酔後に RJMs が発生し、反復投与しても RJMs の発生を再現できること、投与量によって RJMs が発生する潜時が異なることを確認した。また、ケタミン投与直後に、投与量に依存して、脳波の徐波化、心拍数・呼吸数・顎二腹筋トーヌスの減少が生じ、時間経過に伴い、徐々に脳波が速波化し、心拍数・呼吸数・顎二腹筋トーヌスがケタミン投与時と同レベルに達するという過程を経て、RJMs が発生した。また、RJMs が発生する時点における、脳波活動・心拍数・呼吸数は一定範囲内にあり、複数回の投与や投与量による差を認めなかった。これらの結果から、ケタミン麻酔時に発生する RJMs は、ケタミン投与後に生じる特定の生理的条件下で発生すると考えられる。

ケタミンの投与方法について

一般的に、実験動物の外科手術や行動実験を実施する際、ケタミンは筋肉内投与や腹腔内投与、皮下投与による投与法が用いられている（Barrueto et al., 2002; Levin et al., 2016; Schmitz et al., 2016）。RJMs を観察した先行研究では、initial dose として 100.0 mg/kg のケタミンと 5.0 mg/kg のキシラジンを筋肉内投与して外科手術等を実施し、その後 5.0 - 10.0 mg/kg を追加投与すると、おおよそ 10 分以内に RJMs が発生すると記述している（Lambert et al., 1986）。しかし、追加するケタミンの投与量の違いが、RJMs の発生潜時にどのような影響を与えるのか明らかでなかった。さらに、筋肉内投与を繰り返しする場合、反復投与による組織損傷や投与部位のずれなど投与手技に起因するばらつきが生じる可能性があるが、静脈内投与であればその影響を減少できると考えた。そこで、実験 1 では、RJMs の発生を可及的に統制することが可能であるか検討するため、initial dose は筋肉内投与としたが、追加投与は筋肉内投与と静脈内投与の 2 つの経路を用いて複数の投与量を追加し、RJMs 発

生までの潜時に対する効果を調べた。その結果、いずれの投与方法においても、追加投与を繰返すたびに、投与後時間の経過とともに RJMs が発生し、投与量を増やすと潜時が延長した。また、使用した投与範囲において、筋肉内投与と静脈内投与とで RJMs の平均発生潜時は同様の範囲であった。しかし、個体ごとの平均 RJMs 発生潜時のばらつきは静脈内投与の方が低い傾向があったため、生理学的変化を調べる実験 2 では安定性のある静脈内投与を選択することとした。

ケタミン麻酔下で発生するRJMsの特徴

過去には、ケタミン麻酔を施したモルモットを用いて、咀嚼運動の神経調節メカニズムを調べる実験が頻繁に実施されてきた（Goldberg et al.,1982; Chandler et al., 1985; Nozaki et al., 1986; Hashimoto et al., 1998）。これらの研究では、大脳皮質咀嚼野に連続微小電気刺激を与えて誘発した RJMs を対象とした研究が多い（Chandler & Goldberg,1982; Chandler et al.,1985; Nozaki et al.,1986）。しかし、ケタミン麻酔下では、脳内微小電気刺激を用いなくとも、RJMs が自発的に発生することが報告されている（Goldberg & Tal, 1978; Tal & Goldberg, 1981）。本研究においても、ケタミンの筋肉内投与および静脈内投与後に、RJMs が自発的に発生することを確認できた。また、本研究で発生した RJMs は、過去の研究で観察された RJMs と同様、リズミカルな下顎の開閉口運動に、下顎を左右交互に移動させる側方運動を伴うものであった（Lambert et al., 1986）。さらに、本研究で発生した RJMs では、顎二腹筋の活動を認めたが、咬筋の活動は生じなかった。すなわち、このようなケタミン麻酔下で自発的に発生した RJMs は、リズミカルな開閉口運動の開口相で両側の顎二腹筋が活動し、開口中に下顎が側方移動して、反対側の内外側翼突筋が活動するが、咬筋は全く活動を示さないという筋電図学的特徴を持つことと合致する（Tal & Goldberg, 1981; Lambert et al., 1986）。

RJMs において咬筋の筋活動が生じない理由として、開閉口筋運動ニューロンの電気生理学的特性の違いが考えられる。ケタミン麻酔下で発生する RJMs では、咬筋運動ニューロン

の膜電位は、顎二腹筋運動ニューロンと相反性のリズミカルな脱分極を繰返すが、閾値下の変化であるため活動電位が発生しない。そのため、咬筋は活動しない（Tal & Goldberg, 1981; Chandler & Goldberg, 1982）。しかし、歯根膜や筋紡錘などの口腔感覚を介した興奮性入力が運動ニューロンに加重すると、咬筋活動を発生させることができる（Tal & Goldberg, 1981; Chandler et al., 1985）。したがって、咬筋運動ニューロンは、顎二腹筋運動ニューロンに比べて、抑制性入力の程度が異なる可能性がある。事実、本研究では、ケタミン麻酔下で、咬筋トーヌスはほぼ観察されなかったが、顎二腹筋のトーヌスは投与直後に減少したものの、RJMs が発生する時点に向かって漸増した。この結果は、運動ニューロンに対するグルタミン作動性の興奮性入力が減少するノンレム睡眠では、閉口筋群の方が開口筋群よりも、安静時の筋トーヌスが低いことと類似している（Kato et al., 2003; Okura et al., 2006）。閉口筋運動ニューロンは、開口筋運動ニューロンと比べて、GABA や Glycine 作動性の抑制性シナプスを多く有しており（Shigenaga et al., 2007）、開口筋と質、量ともに異なる抑制性入力が入ることが示されている（Nakamura & Katakura, 1995）。また、脳幹ブロック標本を用いた実験では、NMDA 受容体の選択的アゴニストである N-methyl-D,L-aspartate（NMA）を潅流してリズミカルな顎筋活動を誘発する際に、GABA 受容体の拮抗薬である Bicuculine を同時に投与し、ニューロンへの抑制を阻害すると、リズム発生には影響しないが、閉口筋活動が発生する（Kogo et al., 1998）。したがって、ケタミン麻酔下の RJMs では、筋電図学的な咬筋の活動を認めないが、CPG からの運動出力は開口筋運動ニューロンだけでなく、閉口筋運動ニューロンにも伝達されると考えられる。

RJMs の発生機序

今回ケタミン投与後に発生した RJMs の生理学的機序には、幾つかの可能性が考えられる。過去の *in vitro* の実験では、CPG を構成するニューロン群周囲の細胞外液の組成がある一定条件になると、CPG が活動を開始するので、CPG そのものが活動を開始する可能性がある。

脳幹脊髄標本や脊髄を除去した橋・延髄部分のブロック標本において、NMA などの興奮性物質を還流投与すると運動ニューロンがリズミカルな活動を開始することがわかっている（Kogo et al., 1998; Tanaka et al., 1999）。さらに、スライス標本において、アストロサイトなどの活動により細胞外カルシウム濃度が増加すると、三叉神経運動ニューロン周囲で、リズム発生やその出力を伝えるニューロンがリズミカルな活動を開始する（Morquette et al., 2015）。したがって、顎運動 CPG は、これを構成するニューロン群の興奮性が上昇すれば、神経網内のニューロンの相互作用によって、最終的にリズムを有する出力を生み出す能力が存在することを示唆する。以上から、本研究でケタミン投与後、経時的な NMDA 受容体拮抗作用の減弱に伴って、機能する NMDA 受容体数が増加し、CPG を構成するニューロン群の活動性が上昇した結果、CPG 内でリズムが生成されて、RJMs が発生した可能性がある。

また、高次脳のうち CPG に興奮性出力を送る脳部位が、ケタミンによる NMDA 受容体拮抗作用の減弱に伴って徐々に活動性を増加させ、その活動が CPG を活性化した可能性も考えられる。実験動物において、電気刺激や薬物刺激を与えるとリズミカルな顎運動を誘発できる脳部位には、大脳皮質（咀嚼野［一次運動野、体性感覚野］、島皮質など）、視床下部、大脳基底核、扁桃体、中脳水道灰白質、中脳網様体、黒質などがあり、非常に多数の脳部位・領域が、CPG を活性化することができると考えられる (Lund & Dellow, 1971; Goldberg & Tal, 1978; Lund et al., 1981; Hashimoto et al., 1989; Liu et al., 1993)。モルモットではこれまでに、大脳皮質一次体性運動野 (Lambert et al., 1985; Nozaki et al., 1986; Kato et al., 2015)、体性感覚野（Isogai et al., 2012; Kato et al., 2015）、扁桃体（Ueno et al., 2016）、中脳網様体（Hashimoto et al., 1989）に微小連続電気刺激を与えてリズミカルな顎運動を誘発できることがわかっている。このうち、ケタミン麻酔下で発生する RJMs と類似する両側性のリズミカルな顎運動を誘発できる部位は、体性感覚野顎顔面領域だけである（Isogai et al., 2012; Kato et al., 2015）。しかし、体性感覚野顎顔面領域を刺激して誘発される RJMs では、自然咀嚼運動と似てリズミカルな咬筋活動が発生するので（Isogai et al., 2012; Kato et al., 2015）、

CPG 内で活動するニューロンの組み合わせやその活動様相は、ケタミン麻酔下で発生したRJMs と異なる可能性がある。また、RJMs を誘発できる脳部位の中には、ケタミン投与によって、活性が増加するニューロンが存在することが報告されているが（Hunt et al., 2011）、RJMs が発生する条件下で活性を示す脳部位と顎運動の制御機構との関係を今後明らかにしていく余地がある。

ケタミン投与後の生理機能の変化

本研究では、RJMs 発生後にケタミンを反復して追加投与（12.5 mg/kg、25.0 mg/kg）すると、以下のような変化を認めた。脳波活動では、δ・θ 帯域の徐波成分の活動量が増加し、β・γ 帯域の速波成分の活動量が減少した。また、呼吸数、心拍数ともに一時的に減少し、その減少程度は、投与量が多い方が著明であった。しかし、本研究の結果とは逆に、覚醒動物にケタミン 10.0 mg/kg 前後を投与した慢性実験では、脳波において徐波成分はあまり変化せず、速波成分が増加した。また、腎交感神経活動を増加させ、心拍数や血圧が上昇することや、顕著な呼吸抑制が生じないことが報告されている（Schwnke & Cragg, 2004; Hiyoshi et al., 2014）。一方、徐波活動の増加や呼吸数の減少は、投与量が高いほど著明になることが報告されている（Eikermann et al., 2012; Hiyoshi et al., 2014）。また、外科処置に必要なケタミン投与量（100.0 mg/kg）では、徐波帯域の脳波活動が増加し、速波帯域の活動が減少することや、心拍数や血圧が減少してその変化が数時間継続することが報告されている （Fu et al., 2008; Eikermann et al., 2012; Schmitz et al., 2016）。さらに、笑気麻酔下で 10.0 - 25.0 mg/kg のケタミンを静脈内投与した研究では、腎交感神経活動の減少と心拍数の減少を認めた（Shirahata et al., 1983）。これらの結果から、本研究で、ケタミンを反復投与した際に認めた脳波・呼吸数・心拍数の変化は、過去の報告において高い投与量のケタミンを使用した場合に生じた変化と類似している。本研究の実験プロトコールでは、外科処置に必要なケタミン（100.0 mg/kg）とキシラジン（5.0 mg/kg）を混合して初期投与した後 2、3 時間

経過後に、最初の RJMs が発生することを観察し（Lambert et al., 1986）、その RJMs の発現から 10 分後にケタミンの追加投与を開始した。したがって、ケタミンの反復投与を開始した時点では、初期投与したケタミンが代謝されずに残存した状態にあると考えられ、RJMs 発生後にケタミンを追加投与して生じた脳波・心拍数・呼吸数の変化は、体内で作用するケタミンの量の増減によって生じたと考えられる。また、覚醒中のラットやマウスに、麻酔閾下用量（～20.0 mg/kg）のケタミンを投与すると、濃度依存的に歩行運動の増加や覚醒時間の増加、驚愕反射の低下といった dissociated state が生じる （Imre et al., 2006; Palenicek et al., 2011; Ahnaou et al., 2017; Radford et al., 2017）。過去の報告では、RJMs が発生した後で、ケタミンを追加投与せずに長時間経過すると、歩行様運動が生じると報告しており（Lambert et al., 1986）、四肢の運動が発生する状態では、ケタミンの麻酔作用が減弱し、dissociated state に近づいた状態と考えられる。しかし、本研究では、実験中に RJMs が発生したが、歩行様運動のような四肢の運動は生じなかったので、ケタミンによる麻酔状態を維持した範囲内で RJMs が発生したと考えられる。また、ケタミンの追加投与によって生じた脳波活動、心拍数、呼吸数の変化は、RJMs 発生時 5 分前までに徐々に投与直前の状態に回復し、RJMs が発生した。以上から、ケタミン投与後のこれらの変化は、NMDA 受容体に対するケタミンの作用効果の増減に伴って生じた覚醒レベルの変化を反映すると考えられる。

ケタミン投与後、δ や θ 帯域の脳波活動量が増加し、RJMs 発現まで徐々に減少した。また、β や γ 帯域の脳波活動は減少した後、RJMs 発現に向かって増加した。ケタミン投与後の経時的な脳波特性の変化は、ケタミンの NMDA 受容体への作用特性と関係すると考えられる。δ 波のような徐波帯域の脳波は、自然睡眠の徐波と同様に視床−皮質ループの活動性によって生成される。ケタミンが視床網様核ニューロンに作用すると、δ 帯域の周期的活動を発生させ、その活動が視床の皮質投射ニューロンを介して、大脳皮質ニューロンに伝達されるので δ 帯域の脳波活動が増加する（Buzaki et al., 1991; Chauvette et al., 2011）。一方、γ 帯域の脳波活動の生成機序は δ 波と異なり、大脳皮質の興奮性錐体ニューロンと抑

制性介在ニューロンとで構成する反回性の興奮—抑制フィードバックループが重要な役割を果たしている。局所のケタミンの濃度が高いと、錐体ニューロンの活動を阻害し、興奮—抑制フィードバックループの活動性が低下し、γ 帯域の脳波活動が減少する（Chauvette et al 2011; Hiyoshi et al., 2014）。逆に、局所のケタミン濃度が低くなると、錐体ニューロンよりケタミン感受性が高い抑制性介在ニューロンの NMDA 受容体機能が阻害されるため、興奮—抑制フィードバックループの活動が増加して、γ 帯域の脳波活動が増加する。また、ケタミンは、脳幹網様体賦活系に属するノルアドレナリン作動性ニューロンのような覚醒を促進する神経細胞群を活性化させ（Lu et al., 2008）、大脳皮質においてはアセチルコリン放出を増加させる（Kikuchi et al., 1997; Nelson et al., 2002）。これら覚醒促進作用を持つニューロン群の活動上昇や大脳皮質でのアセチルコリン放出の増加は、脳波の速波化にも間接的に影響を与えると考えられる。

また、RJMs の発生に至る過程で、ケタミン投与によって減少した呼吸数や心拍数が増加していた。ケタミンを橋網様体に局所投与すると、アセチルコリン放出を抑制し、呼吸調節を抑制する（Lydic et al., 2002）。また、呼吸数は、ケタミンの投与量に依存して減少する（Eikermann et al., 2012）。さらに、ケタミン投与後の心拍数も投与量に依存して減少し、その程度は腎交感神経活動や血圧の経時的変化と並行することから（Shrahata et al., 1983; Akine et al., 2001）、本研究で計測した脳波、呼吸、心活動を調節する制御機構には、NMDA 受容体が何らかの形で関係しており（Hong & Henry, 1992; Shiogai et al., 2012)、ケタミンの NMDA 受容体拮抗作用が、それぞれの制御機構にある神経回路の機能を直接または間接的に修飾したと考えられる。そして、追加投与直後に生じた、脳波活動の変化と心拍数・呼吸数の減少は、投与したケタミンの体内動態の変化と関係すると考えられる。さらに、RJMs が発生した時点における、脳波、呼吸、心活動のレベルが、常に投与前のレベルと同等であったことから、脳波活動の変化や呼吸・心活動の変化は、RJMs 発生に必要な脳内の NMDA 受容体拮抗作用の状態を反映する指標であるとも考えられる。

結論

本研究では、ケタミン麻酔下のモルモットを用いて、無意識下で RJMs 発生に至る生理学的変化を明らかにした。まず、RJMs 発生の再現性があるケタミンの投与経路および投与量を確定した。続いて、この実験系の確証のために、ケタミン反復投与から RJMs 発生過程における脳波、呼吸、心電図、開閉口筋筋電図を解析した。

心拍数および呼吸数は、ケタミン投与により減少し、その減少は RJMs 発生前にはケタミン投与直前の状態まで回復した。RJMs 発生時に、抑制性シナプス入力を多く受ける閉口筋の活動は認められず、開口筋の活動量は漸増した。脳波において、主に睡眠時や無意識下で観察される徐波はケタミン投与により増加し、RJMs 発生過程で減少した。逆に、覚醒時や入眠時に認められる速波はケタミン投与により減少し、RJMs 発生過程で増加した。すなわち、ケタミン投与により覚醒レベルの変化が誘発され、その変化に伴って RJMs が発生することが明らかとなった。

ケタミンは NMDA 受容体拮抗作用を持ち、投与量により自律神経系、運動ニューロンの活動、顎運動 CPG からの出力を直接的または間接的に調節することで、覚醒レベルや RJMs 発生を制御している可能性が示唆された。今後は、この動物モデルでケタミン投与の経時的変化の過程において、RJMs が発生する条件下での脳活性部位と顎運動制御機構との機能的相関を探索することで、無意識下で随意性調節がない状態で顎運動 CPG が活動を開始するメカニズムの解明が可能となると考えられる。

謝辞

稿を終えるにあたり、本研究を行う貴重な機会を与えて頂き、御懇切なる御指導と御高閲を賜りました大阪大学大学院歯学研究科口腔科学専攻顎口腔病因病態制御学講座（口腔外科学第二教室）鵜澤成一教授、並びに同口腔科学専攻高次脳口腔機能形態学講座（口腔解剖学第二教室）吉田篤教授に深甚なる謝意を表します。

最後に、本研究を遂行するにあたり、多くの御助言と御協力を頂きました口腔外科学第二教室、口腔解剖学第二教室並びに口腔生理学教室の教室員の方々や御支援と御厚情を賜りました福西・日浦歯科口腔外科奨学会に厚く御礼申し上げます。

参考文献

Ahnaou A, Huysmans H, Biermans R, Manyakov NV, Drinkenburg WHIM (2017). Ketamine : differentialneurophysiological dynamics in functional networks in the rat brain. *Transl Psychiatry*. 7:e1237.

Akine A, Suzuka H, Hayashida Y, Kato Y (2001). Effects of ketamine and propofol on autonomic cardiovascular function in chronically instrumented rats. *Auton Neurosci*. 87:201-8.

Barrueto F Jr, Salleng K, Sahni R, Brewer KL (2002). Histopathologic effects of the single intramuscular injection of ketamine, atropine and midazolam in a rat model. *Vet Hum Toxicol*. 44:306-10.

Bernier AP, Arsenault I, Lund JP, Kolta A (2010). Effect of the stimulation of sensory inputs on the firing of neurons of the trigeminal main sensory nucleus in the rat. *J Neurophysiol*. 103:915-23.

Buzsáki G, Kennedy B, Solt VB, Ziegler M (1991). Noradrenergic Control of Thalamic Oscillation: the Role of alpha-2 Receptors. *Eur J Neurosci*. 3:222-229.

Chandler SH, Goldberg LJ (1982). Intracellular analysis of synaptic mechanisms controlling spontaneous and cortically induced rhythmical jaw movements in the guinea pig. *J Neurophysiol*. 48:126-38.

Chandler SH, Goldberg LJ, Lambert RW (1985). The effects of orofacial sensory input on spontaneously occurring and apomorphine-induced rhythmical jaw movements in the anesthetized guinea pig. *Neurosci Lett*. 53:45-9.

Chauvette S, Crochet S, Volgushev M, Timofeev I (2011). Properties of slow oscillation during slow-wave sleep and anesthesia in cats. *J Neurosci*. 31:14998-15008.

Eikermann M, Grosse-Sundrup M, Zaremba S , Henry ME, Bittner EA, Hoffmann U, Chamberlin NL (2012). Ketamine activates breathing and abolishes the coupling between loss of consciousness and upper airway dilator muscle dysfunction. *Anesthesiol*. 116:35-46.

Fu Y, Guo L, Zhang J, Chen Y, Wang X, Zeng T, Tian S, Ma Y (2008). Differential effects of ageing on the EEG during pentobarbital and ketamine anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*. 25:826-33.

Goldberg LJ, Tal M (1978). Intracellular recording in trigeminal motoneurons of the anesthetized guinea pig during rhythmic jaw movements. *Exp Neurol*.58:102-110.

Goldberg LJ, Chandler SH, Tal M (1982). Relationship between jaw movements and trigeminal motoneuron membrane-potential fluctuations during cortically induced rhythmical jaw movements in the guinea pig. *J Neurophysiol*. 48:110-38.

Halász P, Terzano M, Parrino L, Bódizs R (2004). The nature of arousal in sleep. *J Sleep Res*. 13:1-23.

Hashimoto N, Katayama T, Ishiwata Y, Nakamura Y(1989). Induction of rhythmic jaw movements by stimulation of the mesencephalic reticular formation in the guinea pig. *J Neurosci*. 9:2887-2901.

Hiyoshi T, Kambe D, Karasawa J, Chaki S (2014). Differential effects of NMDA receptor antagonists at lower and higher doses on basal gamma band oscillation power in rat cortical electroencephalograms. *Neuropharmacology.* 85:384-96.

Hong YG, Henry JL (1992). Glutamate, NMDA and NMDA receptor antagonists: cardiovascular effects of intrathecal administration in the rat. *Brain Res*. 569:38-45.

Hunt MJ, Falinska M, Łeski S, Wójcik DK, Kasicki S (2011). Differential effects produced by ketamine on oscillatory activity recorded in the rat hippocampus, dorsal striatum and nucleus accumbens. *J Psychopharmacol.* 25:808-21.

Huynh N , Kato T, Rompré PH, Okura K, Sabre M, Lanfranchi PA, Montplaisir JY, Lavigne GJ (2006). Sleep bruxism is associated to micro-arousals and an increase in cardiac sympathetic activity. *J Sleep Res*. 15:339-46.

Isogai F, Kato T, Fujimoto M, Toi S, Oka A, Adachi T, Maeda Y, Morimoto T, Yoshida A, Masuda Y (2012). Cortical area inducing chewing-like rhythmical jaw movements and its connections with thalamic nuclei in guinea pigs. *Neurosci Res.* 74:239-247.

Kadotani H (2012). Recent evidence and trend of basic research in sleep in Japan. *J Natl Inst Public Health*. 61:18-22

Kanayama H, Masuda Y, Adachi T, Arai Y, Kato T, Morimoto T (2010). Temporal alteration of

chewing jaw movements after a reversible bite-raising in guinea pigs. *Arch Oral Biol*. 55:89-94.

Katakura N, Chandler SH (1991). Iontophoretic analysis of the pharmacologic mechanisms responsible for initiation and modulation of trigeminal motoneuronal discharge evoked by intra-oral afferent stimulation. *Brain Res*. 549:66-77.

Kato T, Thie NM, Montplaisir JY, Lavigne GJ (2001). Bruxism and orofacial movements during sleep. *Dent Clin North Am*. 45:657-84.

Kato T, Montplaisir JY, Guitard F, Sessle BJ, Lund JP, Lavigne GJ (2003). Evidence that experimentally induced sleep bruxism is a consequence of transient arousal. *J Dent Res*. 82:284-8.

Kato T, Masuda Y, Kanayama H, Morimoto T (2007). Muscle activities are differently modulated between masseter and neck muscle during sleep-wake cycles in guinea pigs. *Neurosci Res*. 58:265-271.

Kato T, Lavigne GJ (2010a). Sleep bruxism:A sleep-related movement disorder. *Sleep.Med Clin*. 5:9-35.

Kato T, Masuda Y, Kanayama H, Nakamura N, Yoshida A, Morimoto T (2010b). Heterogeneous activity level of jaw-closing and -opening muscles and its association with arousal levels during sleep in the guinea pig. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 298:R34-42.

Kato T, Masuda Y, Yoshida A, Morimoto T (2011). Masseter EMG activity during sleep and sleep bruxism. *Arch Ital Biol*. 149:478-491.

Kato T, Yamaguchi T, Okura K, Abe S, Lavigne GJ (2013a). Sleep less and bite more: sleep disorders associated with occlusal loads during sleep. *J Prosthodont Res*. 57:69-81.

Kato T, Pierre J, Blanchet NT, Jacques Y,Gilles J, Lavigne G (2013b). :Sleep Bruxism and Other Disorders with Orofacial Activity during sleep. In Sleep and Movement Disorders second editon. Sudhansu Chokroverty, Richard P. Allen, Arthur S. Walters, Pasquale Montagna (eds.), Oxford, Oxford University Press. 555-572.

Kato T, Nakamura N, Masuda Y, Yoshida A, Morimoto T, Yamamura K, Yamashita S, Sato F (2013c). Phasic bursts of the antagonistic jaw muscles during REM sleep mimic a coordinated motor pattern

during mastication. *J Appl Physiol*. 114:316-328.

Kato T, Toyoda R, Haraki S, Yano H, Higashiyama M, Ueno Y, Yano H, Sato F, Yatani H, Yoshida A (2017). Comparison of rhythmic masticatory muscle activity during non-rapid eye movement sleep in guinea pigs and humans. *J Sleep Res* 10.1111 / jsr.12608.

Kikuchi T, Wang Y, Shinbori H, Sato K, Okumura F (1997). Effects of ketamine and pentobarbitone on acetylcholine release from the rat frontal cortex in vivo. *Br J Anaesth*. 79:128-30.

Kobayashi M, Masuda Y, Fujimoto Y, Matsuya T, Yamamura K, Yamada Y, Maeda N, Morimoto T (2002). Electrophysiological analysis of rhythmic jaw movements in the freely moving mouse. *Physiol Behav*. 75:377-85.

Kogo M, Tanaka S, Chandler SH, Matsuya T (1998). Examination of the relationships between jaw opener and closer rhythmical muscle activity in an in vitro brainstem jaw-attached preparation. *Somatosens Mot Res*. 15:200-10.

Lambert RW, Goldberg LJ, Chandler SH (1985). The relationship between cortically induced mandibular movements and lateral pterygoid and digastric muscle EMG activity in the anesthetized guinea pig. *Brain Res.* 329:7-17

Lambert RW, Goldberg LJ, Chandler SH (1986). Comparison of mandibular movement trajectories and associated patterns of oral muscle electromyographic activity during spontaneous and apomorphine-induced rhythmic jaw movements in the guinea pig. *J Neurophysiol*. 55:301-19.

Levin-Arama M, Abraham L, Waner T, Harmelin A, Steinberg DM, Lahav T, Harlev M (2016). Subcutaneous Compared with Intraperitoneal KetamineXylazine for Anesthesia of Mice. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 55:794-800.

Liu ZJ, Masuda Y, Inoue T, Fuchihata H, Sumida A, Takada K, Morimoto T (1993). Coordination of cortically induced rhythmic jaw and tongue movements in the rabbit. *J Neurophysiol*. 69:569-584.

Lu J, Nelson LE, Franks N, Maze M, Chamberlin NL, Saper CB (2008). Role of endogenous sleep-wake and analgesic systems in anesthesia. *J Comp Neurol.* 508:648-62.

Lund JP, Dellow PG (1971). The influence of interactive stimuli on rhythmical masticatory

movements in rabbits. *Arch Oral Biol.* 16:215-223.

Lund JP, Rossignol S, Murakami T (1981). Interactions between the jaw-opening reflex and mastication. *Can J Physiol Pharmacol*. 59:683-90.

Lund JP, Kolta A (2006). Generation of the central masticatory pattern and its modification by sensory feedback. *Dysphagia*. 21:167-174.

Lydic R, Douglas CL, Baghdoyan HA (2002). Microinjection of neostigmine into the pontine reticularformation of C57BL/6J mouse enhances rapid eye movement sleep and depresses breathing. *Sleep*. 25:835-41.

Nakamura Y, Katakura N (1995). Generation of masticatory rhythm in the brainstem. *Neurosci Res*. 23:1-19.

Nakamura Y, Katakura N, Nakajima M (1999). Generation of rhythmical ingestive activities of the trigeminal,facial, and hypoglossal motoneurons in in vitro CNS preparations isolated from rats and mice. *J Med Dent Sci*. 46:63-73.

Nelson CL, Burk JA, Bruno JP, Sarter M (2002). Effects of acute and repeated systemic administration of ketamine on prefrontal acetylcholine release and sustained attention performance in rats. *Psychopharmacol (Berl)*. 161:168-79.

Nozaki S, Iriki A, Nakamura Y (1986). Localization of central rhythm generator involved in cortically induced rhythmical masticatory jaw-opening movement in the guinea pig. *J Neurophysiol*. 55:806-25.

Morquette P, Verdier D, Kadala A, Féthière J, Philippe AG, Robitaille R, Kolta A (2015). An astrocyte-dependent mechanism for neuronal rhythmogenesis. *Nat Neurosci*. 18:844-54.

Okura K, Kato T, Montplaisir JY, Sessle BJ, Lavigne GJ (2006). Quantitative analysis of surface EMG activity of cranial and leg muscles across sleep stages in human. *Clin Neurophysiol*. 117:269-78.

Páleníček T, Fujáková M, Brunovský M, Balíková M, Horáček J, Gorman I, Tylš F, Tišlerová B, Soš P, Bubeníková-Valešová V, Höschl C, Krajča V (2011). Electroencephalographic spectral and

coherence analysis of ketamine in rats: correlation with behavioral effects and pharmacokinetics. *Neuropsychobiol.* 63:202-18.

Peever J (2011). Control of motoneuron function and muscle tone during REM sleep, REM sleep behavior disorder and cataplexy/narcolepsy. *Arch Ital Biol.* 149:454-66.

Radford KD, Park TY, Lee BH, Moran S, Osborne LA, Choi KH (2017). Dose-response characteristics of intravenous ketamine on dissociative stereotypy, locomotion, sensorimotor gating, and nociception in male Sprague-Dawley rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 153:130-140.

Rössner W, Gangloff H (1965). Stereotaktischer Hirnatlas vom Meerschweinchen. *Lochham bei München Pallas*.

Schmitz S, Tacke S, Guth B, Henke J (2016). Comparison of Physiological Parameters and Anaesthesia Specific Observations during Isoflurane, Ketamine-Xylazine or Medetomidine-Midazolam-Fentanyl Anaesthesia in Male Guinea Pigs. *Plos one.*22;11:e0161258.

Schwenke DO, Cragg PA (2004). Comparison of the depressive effects of four anesthetic regimens on ventilatory and cardiovascular variables in the guinea pig. *Comp Med*. 54:77-85.

Shiogai Y, Dhamala M, Oshima K, Hasler M (2012). Cortico-cardio-respiratory network interactions during anesthesia. *Plos one*. 7:e44634.

Shirahata M, Okada Y, Ninomiya I (1983). Effects of ketamine on renal nerve activity, arterial pressure and heart rate in rats. *Jpn J Physiol.* 33:391-401.

Shigenaga Y, Bae YC, Moritani M, Yoshida A (2007). Spatial distribution patterns of excitatory and inhibitory synapses in the dendritic tree differ between jaw-closing and -opening motoneurons. *Arch Oral Biol.* 52:321-4.

Tal M, Goldberg LJ (1981). Masticatory muscle activity during rhythmic jaw movements in the anaesthetized guinea-pig. *Arch oral Biol*. 26:803-807.

TanakaS, KogoM, ChandlerSH, MatsuyaT(1999).Localization of oral-motor rhythmogenic circuits in the isolated rat brainstem preparation. *Brain Res*. 821:190-9.

Uchino K, Higashiyama K, Kato T, Haque T, Sato F, Tomita A, Tsutsumi K, Moritani M, Yamamura K, Yoshida A (2015). Jaw movement-related primary somatosensory cortical area in the rat. *Neurosci*. 284:55-64.

Ueno Y, Kato T, Yano H, Ali SSMD, Yano H, Higashiyama M, Sato F, Yoshida A (2016). Mapping jaw motor responses to electrical stimulation in amygdala in guinea pigs . *Oral Neurosci.* P-06

Westberg KG, Kolta A (2011). The trigeminal circuits responsible for chewing. *Int Rev Neurobiol.* 97:77-98.

図の説明

図 1:　ケタミン投与後の顎運動の変化

A が筋肉内投与群、B が静脈内投与群の測定波形を示す。いずれも、上段が顎運動の垂直方向、下段が顎運動の水平方向を示す。図の赤線は、各投与量でのケタミン投与時を、緑線は、RJMs が発生した時点を示す。A1 は、筋肉内投与群の測定波形の全体像を、B1 は、静脈内投与群の全体像を示す。A2 および B2 は、各群において発生した RJMs の 1 つを時間軸で 100 倍に拡大した図をそれぞれ示す。さらに、A2 と B2 で示した RJMs 開始時の運動を、さらに時間軸で 10 倍に拡大した図を A3 と B3 に示す。筋肉内投与群と静脈内投与群のどちらの群においても、左右の側方運動を伴う開閉口運動が生じている。

図 2:　投与量による RJMs 発生潜時の比較

A. 筋肉内投与群（N=5）（* : p＜0.05）

投与量増加により RJMs 発生潜時の延長を認める。

B. 静脈内投与群（N=8）（* : p＜0.05）

投与量増加により RJMs 発生潜時の延長を認める。

C. 投与方法による RJMs 発生潜時の比較　（6.25 mg/kg、12.5 mg/kg、25.0 mg/kg）

投与方法間で有意な差を認めなかった。

図 3:　ケタミン（25.0 mg/kg）投与後の生理的変化の 1 例

A：ケタミン（25.0 mg/kg）の静脈内投与を 5 回反復投与した 1 例を示す。上段から脳波、呼吸波形、左側咬筋筋電図、右側咬筋筋電図、左側顎二腹筋筋電図、右側顎二腹筋筋電図、心電図、顎運動（垂直方向）、顎運動（水平方向）を示す。図の赤線の範囲がケタミン投与期間、緑線は RJMs が発生した時点を示す。5 回の投与全てで、ケタミン投与後、脳波の振幅の増加を認める。（図の矢印で示す）。咬筋は、投与後、目立った変化は認められないが、

顎二腹筋前腹は RJMs 発生時に顕著に筋電図バーストを認める（図の矢頭で示す）。5 回の投与全てで、投与後一定時間後に RJMs が生じている。

B：A 同様の 1 例で、ケタミン（25.0 mg/kg）投与後の脳波、呼吸、心電図を解析し、各生理変数についての解析結果を示す。上段から脳波波形、脳波スペクトログラム、心拍数変化率、呼吸数変化率、顎運動の垂直方向、水平方向を示す。図の赤線は、ケタミン投与期間を、緑線は、RJMs が発生した時点を示す。また、スペクトログラムでは、赤色ほど各帯域のパワー値が高く、青色ほどパワー値が低いことを示している。この例では、ケタミン投与のたびに、投与後、脳波の振幅の増加し、δ、θ 帯域のパワー値も増加している。そして、脳波の振幅の減衰と、これらのパワー値が減少している。RJMs は δ、θ 帯域のパワー値が減少したところで発生している。また、心拍数および呼吸数は、ケタミン投与後、減少が認められ、その後、RJMs 発生に向かうにつれて、回復傾向にあった。これも投与 5 回で全てで同様な変化が確認できた。

図 4:　心拍数の変化

すべての図で縦軸は、ケタミン投与時を 100％とした心拍数の変化率を示す（N=7）。

Ａ：ケタミン投与後 10 分の心拍数の変化率を表し、水色は 12.5 mg/kg、橙色は 25.0 mg/kg を示す。横軸は、投与後および RJMs 発生前の時間経過を示す。横両矢印は、上段が 12.5 mg/kg、下段が 25.0 mg/kg、それぞれにおいてケタミン投与時との有意差を認める範囲を示す。

B：RJMs 発生 10 分前の心拍数の変化率を表し、横両矢印は上段が 12.5 mg/kg、下段が 25.0 mg/kg、それぞれにおいて RJMs 発生時と比較して有意差を認める範囲を示す。

C：投与後の各投与量における心拍数の変化率の最低値を示す。心拍数の変化率の最低値は、12.5 mg/kg より 25.0 mg/kg の方が有意に低かった。（** : $p < 0.01$）。

D、E：それぞれ 12.5 mg/kg と 25.0 mg/kg のケタミン投与時と RJMs 発生時の心拍数の変化率を比較した。どちらの投与量においてもケタミン投与時と RJMs 発生時の心拍数の変化率

には有意な差を認めなかった。

図 5:　呼吸数の変化

すべての図で縦軸は、ケタミン投与時を 100%とした呼吸数の変化率を示す（N=7）。

A：ケタミン投与後 10 分の呼吸数の変化率を表し、水色は 12.5 mg/kg、橙色は 25.0 mg/kg を示す。横軸は投与後および RJMs 発生前の時間経過を示す。横両矢印は、上段が 12.5 mg/kg、下段が 25.0 mg/kg、それぞれにおいてケタミン投与時との有意な差を認める範囲を示す。

B：RJMs 発生 10 分前の呼吸数の変化率を表し、横両矢印は上段が 12.5 mg/kg、下段が 25.0 mg/kg、それぞれにおいて RJMs 発生時と比較して有意な差を認める範囲を示す。

C：投与後の各投与量における呼吸数の変化率の最低値を示す。

呼吸数の変化率の最低値は、12.5 mg/kg より 25.0 mg/kg の方が有意に低かった（* : $p < 0.05$）。

D、E：それぞれ 12.5 mg/kg と 25.0 mg/kg のケタミン投与時と RJMs 発生時の呼吸数の変化率を比較した。どちらの投与量においてもケタミン投与時と RJMs 発生時の呼吸数の変化率には有意な差を認めなかった。

図 6:　δ 帯域（0.5 - 4.0 Hz）占有率の変化

すべての図で縦軸は、ケタミン投与時を 100%とした δ 帯域占有率の変化率を示す（N=7）。

A：ケタミン投与後 10 分、B は RJMs 発生 10 分前の δ 帯域占有率の変化率を表し、水色は 12.5 mg/kg、橙色は 25.0 mg/kg を示す。横軸は投与後および RJMs 発生前の時間経過を示す。横両矢印は上段が 25.0 mg/kg、下段が 12.5 mg/kg、それぞれにおいてケタミン投与時との有意な差を認める範囲を示す。

B：RJMs 発生 10 分前の δ 帯域占有率の変化率を表し、横両矢印は上段が 25.0 mg/kg、下段が 12.5 mg/kg、それぞれにおいて RJMs 発生時と比較して有意な差を認める範囲を示す。

C：投与後の各投与量における δ 帯域占有率の変化率の最大値を示す。

δ 帯域占有率の変化率の最大値は、12.5 mg/kg より 25.0 mg/kg の方が有意に高かった（**: p＜0.01）。

D、E : それぞれ 12.5 mg/kg と 25.0 mg/kg のケタミン投与時と RJMs 発生時の δ 帯域占有率の変化率を比較した。どちらの投与量においてもケタミン投与時と RJMs 発生時の δ 帯域占有率の変化率には有意な差を認めなかった。

図 7:　θ 帯域（4.0 - 8.0 Hz）占有率の変化

すべての図で縦軸は、ケタミン投与時を 100%とした θ 帯域占有率の変化率を示す（N=7）。

A : ケタミン投与後 10 分の θ 帯域占有率の変化率を表し、水色は 12.5 mg/kg、橙色は 25.0 mg/kg を示す。横軸は、投与後および RJMs 発生前の時間経過を示す。横両矢印は、上段が 25.0 mg/kg、下段が 12.5 mg/kg、それぞれにおいてケタミン投与時との有意な差を認める範囲を示す。

B : RJMs 発生 10 分前の θ 帯域占有率の変化率を表し、横両矢印は、上段が 25.0 mg/kg、下段が 12.5 mg/kg、それぞれにおいて RJMs 発生時と比較して有意な差を認める範囲を示す。

C : 投与後の各投与量における θ 帯域占有率の変化率の最大値を示す。

θ 帯域占有率の変化率の最大値は、12.5 mg/kg より 25.0 mg/kg の方が有意に高かった（**: p＜0.01）。

D、E : それぞれ 12.5 mg/kg と 25.0 mg/kg のケタミン投与時と RJMs 発生時の θ 帯域占有率の変化率を比較した。どちらの投与量においてもケタミン投与時と RJMs 発生時の θ 帯域占有率の変化率には有意な差を認めなかった。

図 8:　α 帯域（8.0 - 12.0 Hz）占有率の変化

すべての図で縦軸は、ケタミン投与時を 100%とした α 帯域占有率の変化率を示す（N=7）。

A : ケタミン投与後 10 分の α 帯域占有率の変化率を表し、水色は 12.5 mg/kg、橙色は 25.0

mg/kg を示す。横軸は、投与後および RJMs 発生前の時間経過を示す。

B：RJMs 発生 10 分前の α 帯域占有率の変化率を表す。

α 帯域占有率は、どちらの投与量でもケタミン投与後 10 分後および RJMs 発生 10 分前においても有意な差を認めなかった。

C：投与後の各投与量における α 帯域占有率の変化率の最大値を示す。

α 帯域占有率の変化率の最大値は、投与量間で有意な差を認めなかった。

D、E：それぞれ 12.5 mg/kg と 25.0 mg/kg のケタミン投与時と RJMs 発生時の α 帯域占有率の変化率を比較した。どちらの投与量においてもケタミン投与時と RJMs 発生時の α 帯域占有率の変化率には有意な差を認めなかった。

図 9： σ 帯域（12.0 - 15.0 Hz）占有率の変化

すべての図で縦軸は、ケタミン投与時を 100%とした σ 帯域占有率の変化率を示す（N=7）。

A：ケタミン投与後 10 分の σ 帯域占有率の変化率を表し、水色は 12.5 mg/kg、橙色は 25.0 mg/kg を示す。横軸は投与後および RJMs 発生前の時間経過を示す。

B：RJMs 発生 10 分前の σ 帯域占有率の変化率を示す。

どちらの投与量でもケタミン投与後 10 分後および RJMs 発生 10 分前においても有意な変化を認めなかった。

C：投与後の各投与量における σ 帯域占有率の変化率の最大値を示す。

σ 帯域占有率の変化率の最大値は、投与量間で有意な差を認めなかった。

D、E：それぞれ 12.5 mg/kg と 25.0 mg/kg におけるケタミン投与時と RJMs 発生時の σ 帯域占有率の変化率を比較した。どちらの投与量においても有意な差を認めなかった。

図 10： β 帯域（15.0 - 30.0 Hz）占有率の変化

すべての図で縦軸は、ケタミン投与時を 100%とした β 帯域占有率の変化率を示す（N=7）。

A:ケタミン投与後10分、β 帯域占有率の変化率を表し、水色は12.5 mg/kg、橙色は25.0 mg/kgを示す。横軸は、投与後およびRJMs発生前の時間経過を示す。横両矢印は、上段が 12.5 mg/kg、下段が 25.0 mg/kg、それぞれにおいてケタミン投与時との有意な差を認める範囲を示す。

B：RJMs 発生 10 分前の β 帯域占有率の変化率を表す。横両矢印は、上段が 12.5 mg/kg、下段が 25.0 mg/kg、それぞれにおいて RJMs 発生時と比較して有意な差を認める範囲を示す。

C：投与後の各投与量における β 帯域占有率の変化率の最低値を示す。

β 帯域占有率の変化率の最低値は、12.5 mg/kg より 25.0 mg/kg の方が有意に低かった（** : p＜0.01）。

D、E : それぞれ 12.5 mg/kg と 25.0 mg/kg におけるケタミン投与時と RJMs 発生時の β 帯域占有率の変化率を比較した。どちらの投与量においてもケタミン投与時と RJMs 発生時の β 帯域占有率の変化率には、有意な差を認めなかった。

図 11：　γ 帯域（30.0 - 40.0 Hz）占有率の変化

すべての図で縦軸は、ケタミン投与時を 100%とした γ 帯域占有率の変化率を示す（N=7）。

A：ケタミン投与後 10 分の γ 帯域占有率の変化率を表し、水色は 12.5 mg/kg、橙色は 25.0 mg/kg を示す。横軸は、投与後および RJMs 発生前の時間経過を示す。横両矢印は、上段が 12.5 mg/kg、下段が 25.0 mg/kg、それぞれにおいてケタミン投与時との有意な差を認める範囲を示す。

B：RJMs 発生 10 分前の γ 帯域占有率の変化率を表す。横矢印は、上段が 12.5 mg/kg、下段が 25.0 mg/kg、それぞれにおいて RJMs 発生時と比較して有意な差を認める範囲を示す。

C：投与後の各投与量における γ 帯域占有率の変化率の最低値を示す。

γ 帯域占有率の変化率の最低値は、12.5 mg/kg より 25.0 mg/kg の方が有意に低かった。（**: p＜0.01）。

D、E : それぞれ 12.5 mg/kg と 25.0 mg/kg におけるケタミン投与時と RJMs 発生時の γ 帯域

占有率の変化率を比較した。

どちらの投与量においてもケタミン投与時と RJMs 発生時の γ 帯域占有率の変化率には、有意な差を認めなかった。

図 12：　咬筋筋活動量の変化

　すべての図で縦軸は、ケタミン投与時を 100%とした左側咬筋筋活動量の変化率を示す（N=7）。

A：ケタミン投与後 10 分の左側咬筋筋活動量の変化率を表し、水色は 12.5 mg/kg、橙色は 25.0 mg/kg を示す。横軸は、投与後および RJMs 発生前の時間経過を示す。

B：RJMs 発生 10 分前の左側咬筋筋活動量の変化率を表す。

左側咬筋筋活動量の変化率は、どちらの投与量でもケタミン投与後 10 分後および RJMs 発生 10 分前においても有意な変化を認めなかった。

C：投与後の各投与量における左側咬筋筋活動量の変化率の最低値を示す。

左側咬筋筋活動量の変化率の最低値は、投与量間で有意な差を認めなかった。

D、E：それぞれ 12.5 mg/kg と 25.0 mg/kg のケタミン投与時と RJMs 発生時の左側咬筋筋活動量の変化率を比較した。どちらの投与量においてもケタミン投与時と RJMs 発生時の左側咬筋筋活動量の変化率には有意な差を認めなかった。

図 13：　顎二腹筋筋活動量の変化

　すべての図で縦軸は、ケタミン投与時を 100%とした左側顎二腹筋筋活動量の変化率を示す。（N=7）。

A：ケタミン投与後 10 分、左側顎二腹筋筋活動量の変化率を表し、水色は 12.5 mg/kg、橙色は 25.0 mg/kg を示す。横軸は、投与後および RJMs 発生前の時間経過を示す。横両矢印は、上段が 12.5 mg/kg、下段が 25.0 mg/kg、それぞれにおいてケタミン投与時との有意な差を認

める範囲を示す。

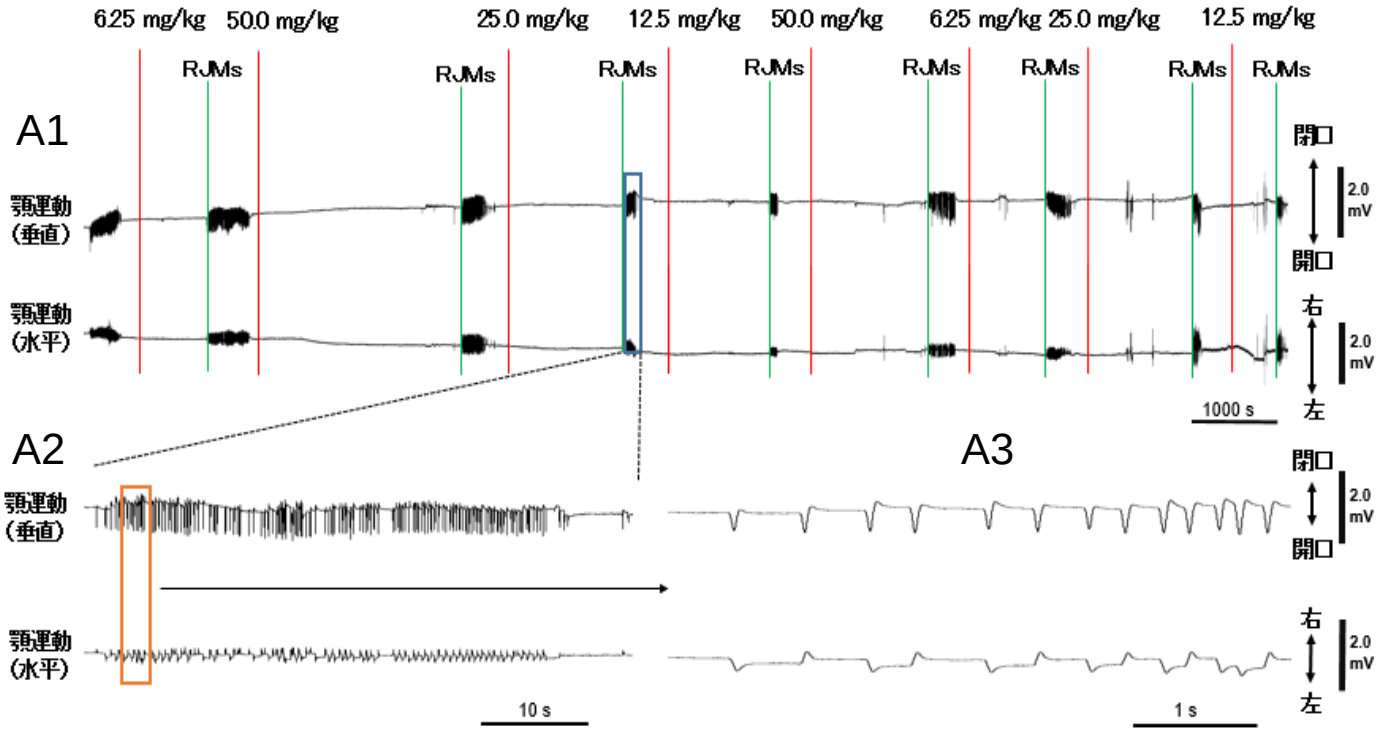
B： RJMs 発生 10 分前の左側顎二腹筋筋活動量の変化率を表す。横両矢印は、上段が 12.5 mg/kg、下段が 25.0 mg/kg、それぞれにおいて RJMs 発生時と比較して有意な差を認める範囲を示す。

C：投与後の各投与量における左側顎二腹筋筋活動量の最低値を示す。

左側顎二腹筋筋活動量の変化率の最低値は、12.5 mg/kg より 25.0 mg/kg の方が有意に低かった。（** : $p < 0.01$）。

D、E：それぞれ 12.5 mg/kg と 25.0 mg/kg におけるケタミン投与時と RJMs 発生時の左側顎二腹筋筋活動量を比較した。どちらの投与量においてもケタミン投与時より RJMs 発生時の方が左側顎二腹筋筋活動量の変化率は有意に高かった。

A 筋肉内投与群



B 静脈内投与群

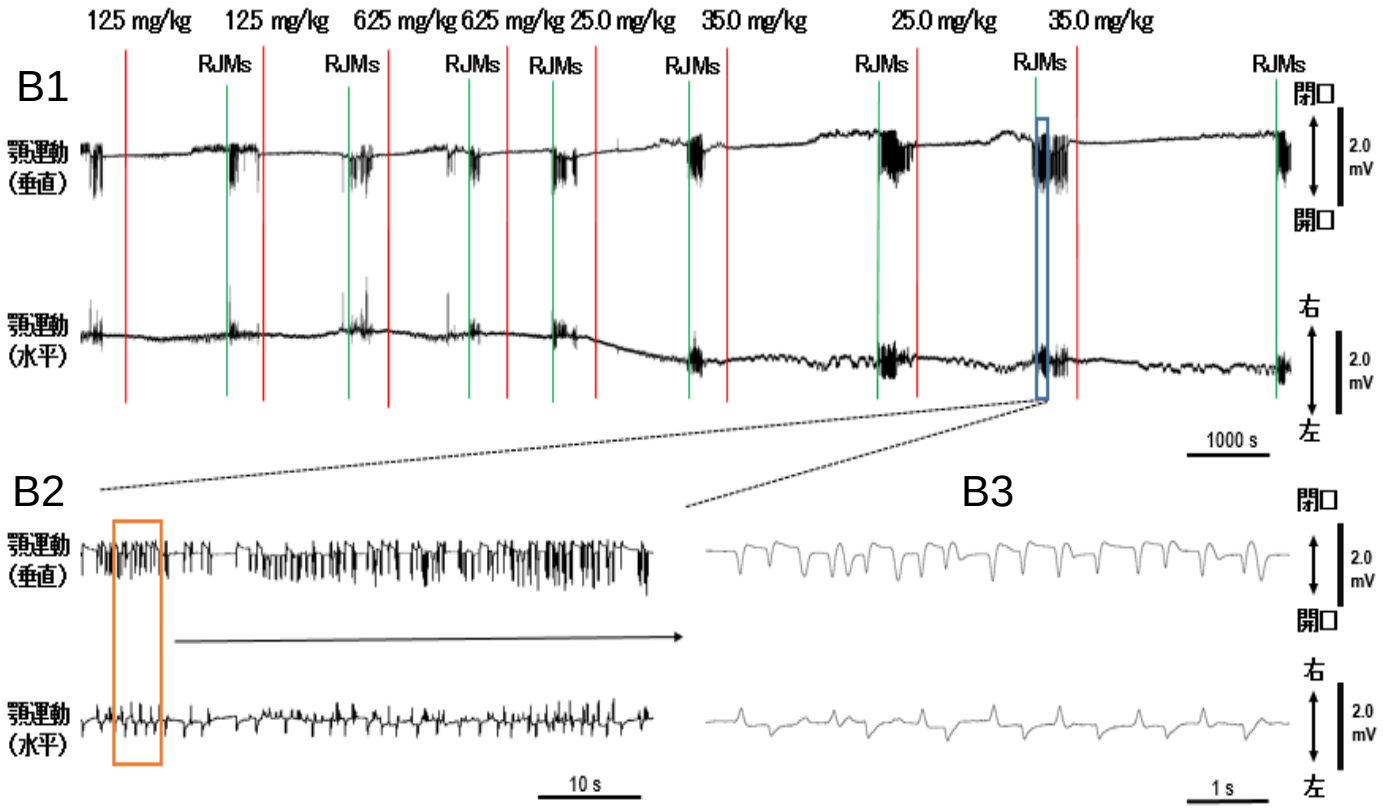


図1： ケタミン投与後の顎運動の変化

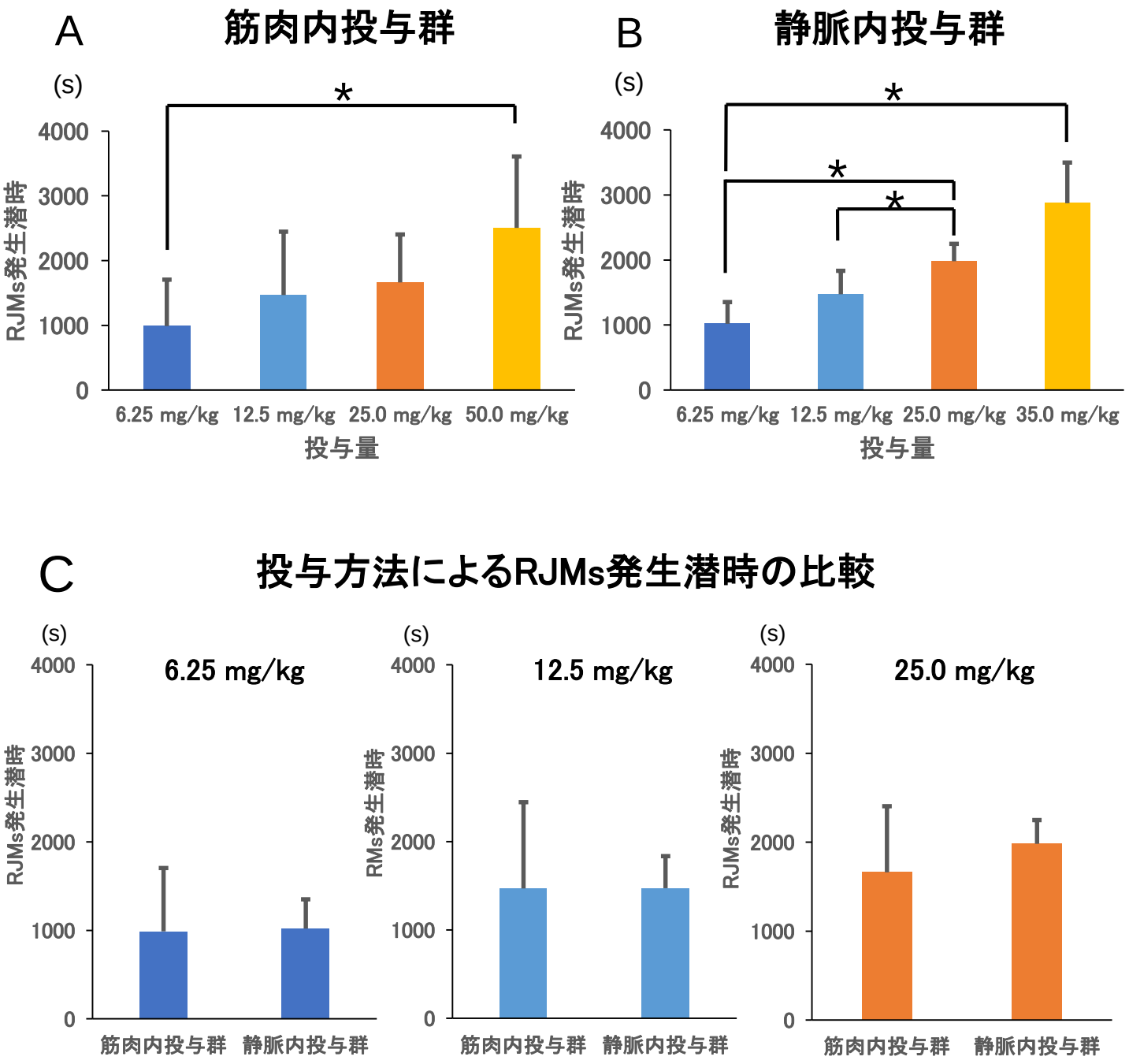
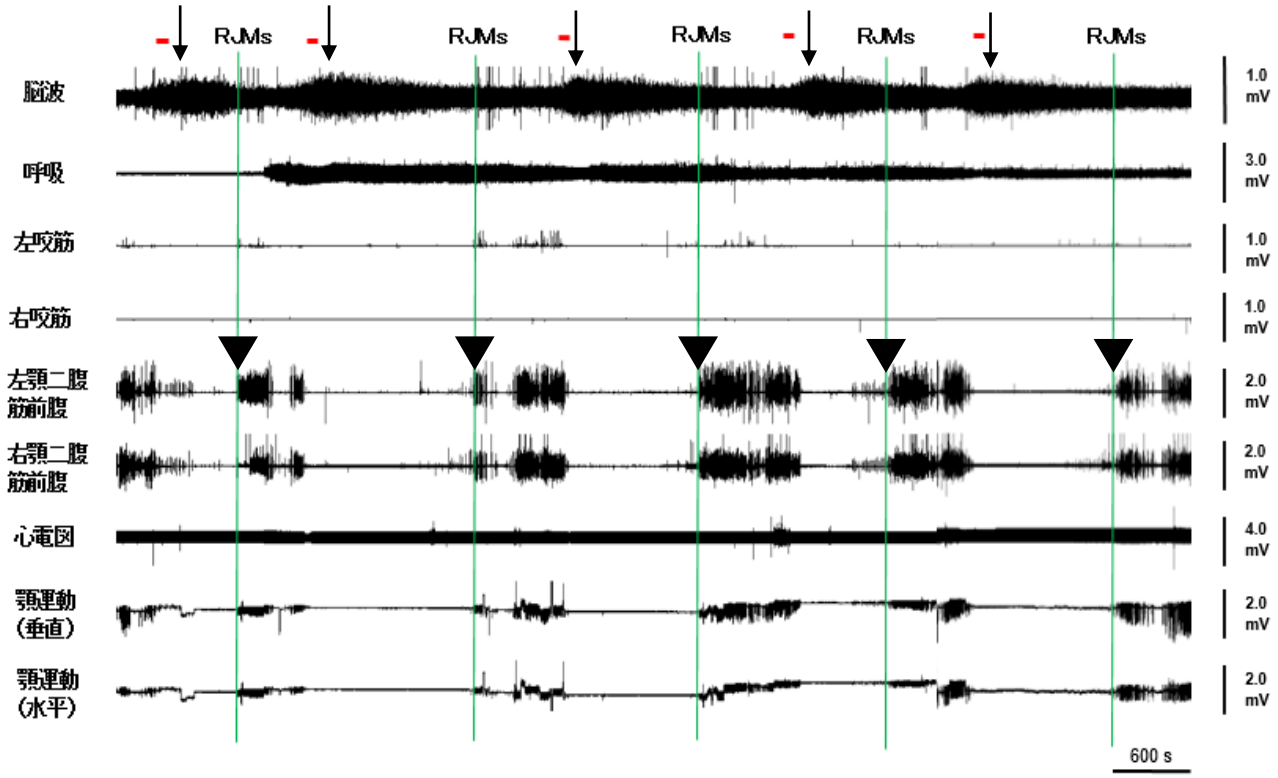


図2:　投与量によるRJMs発生潜時の比較

A　ケタミン（25.0 mg/kg）投与後の生理的変化の1例



B　ケタミン（25.0 mg/kg）投与後の生理的変化の解析結果

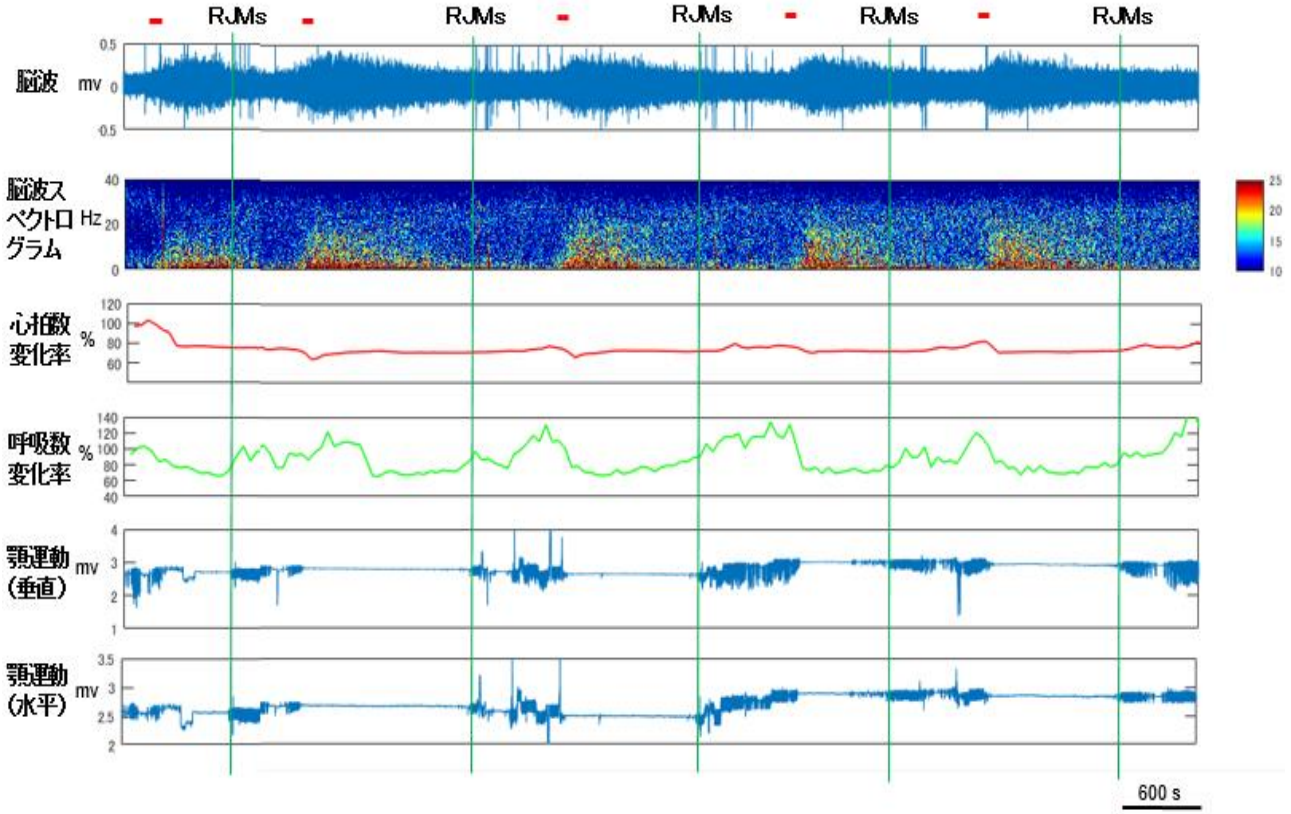


図3：　ケタミン（25.0 mg/kg）投与後の生理的変化の1例

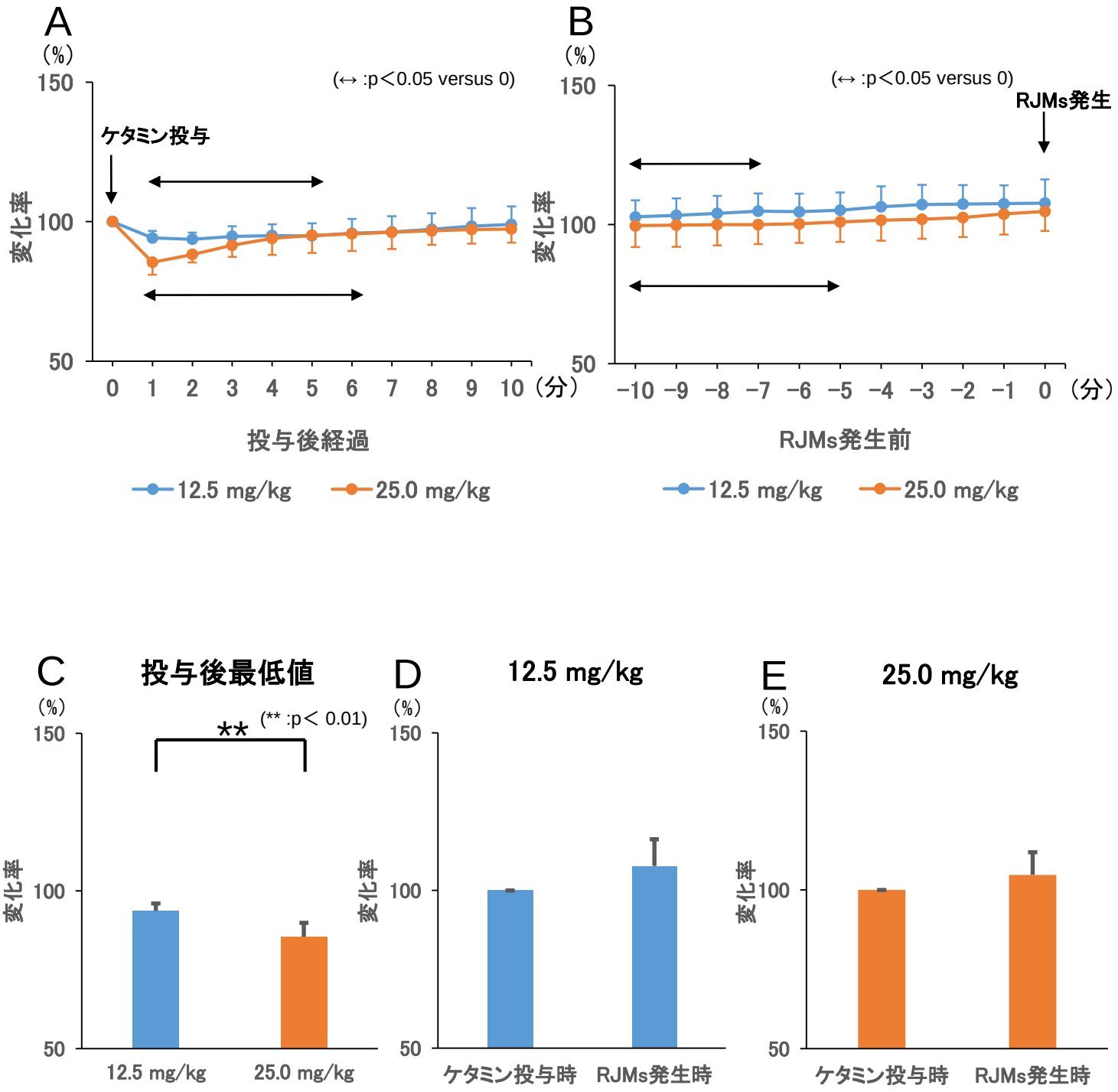

A
(%)
150
100
50
変化率
(↔ :p＜0.05 versus 0)
ケタミン投与
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (分)
投与後経過
12.5 mg/kg
25.0 mg/kg
B
(%)
150
100
50
変化率
(↔ :p＜0.05 versus 0)
RJMs発生
−10 −9 −8 −7 −6 −5 −4 −3 −2 −1 0 (分)
RJMs発生前
12.5 mg/kg
25.0 mg/kg
C
投与後最低値
(%)
150
100
50
変化率
**
(** :p＜ 0.01)
12.5 mg/kg
25.0 mg/kg
D
12.5 mg/kg
(%)
150
100
50
変化率
ケタミン投与時
RJMs発生時
E
25.0 mg/kg
(%)
150
100
50
変化率
ケタミン投与時
RJMs発生時

図4:　心拍数の変化

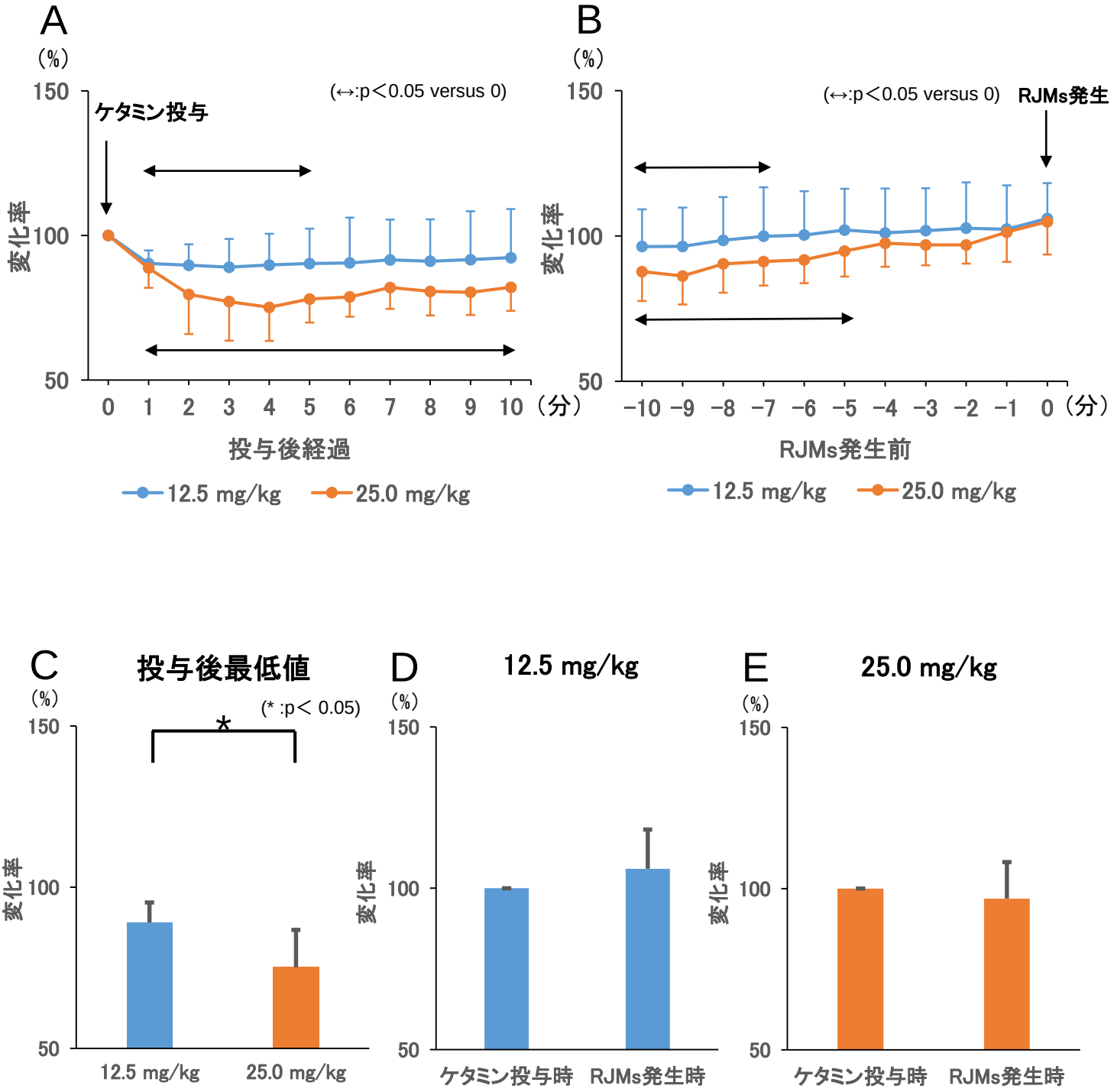

A
(%)
150
100
50
変化率
ケタミン投与
(↔:p＜0.05 versus 0)
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (分)
投与後経過
12.5 mg/kg
25.0 mg/kg
B
(%)
150
100
50
変化率
(↔:p＜0.05 versus 0)
RJMs発生
−10 −9 −8 −7 −6 −5 −4 −3 −2 −1 0 (分)
RJMs発生前
12.5 mg/kg
25.0 mg/kg
C
投与後最低値
(%)
(* :p＜ 0.05)
*
150
100
50
変化率
12.5 mg/kg
25.0 mg/kg
D
12.5 mg/kg
(%)
150
100
50
変化率
ケタミン投与時
RJMs発生時
E
25.0 mg/kg
(%)
150
100
50
変化率
ケタミン投与時
RJMs発生時

図5: 呼吸数の変化

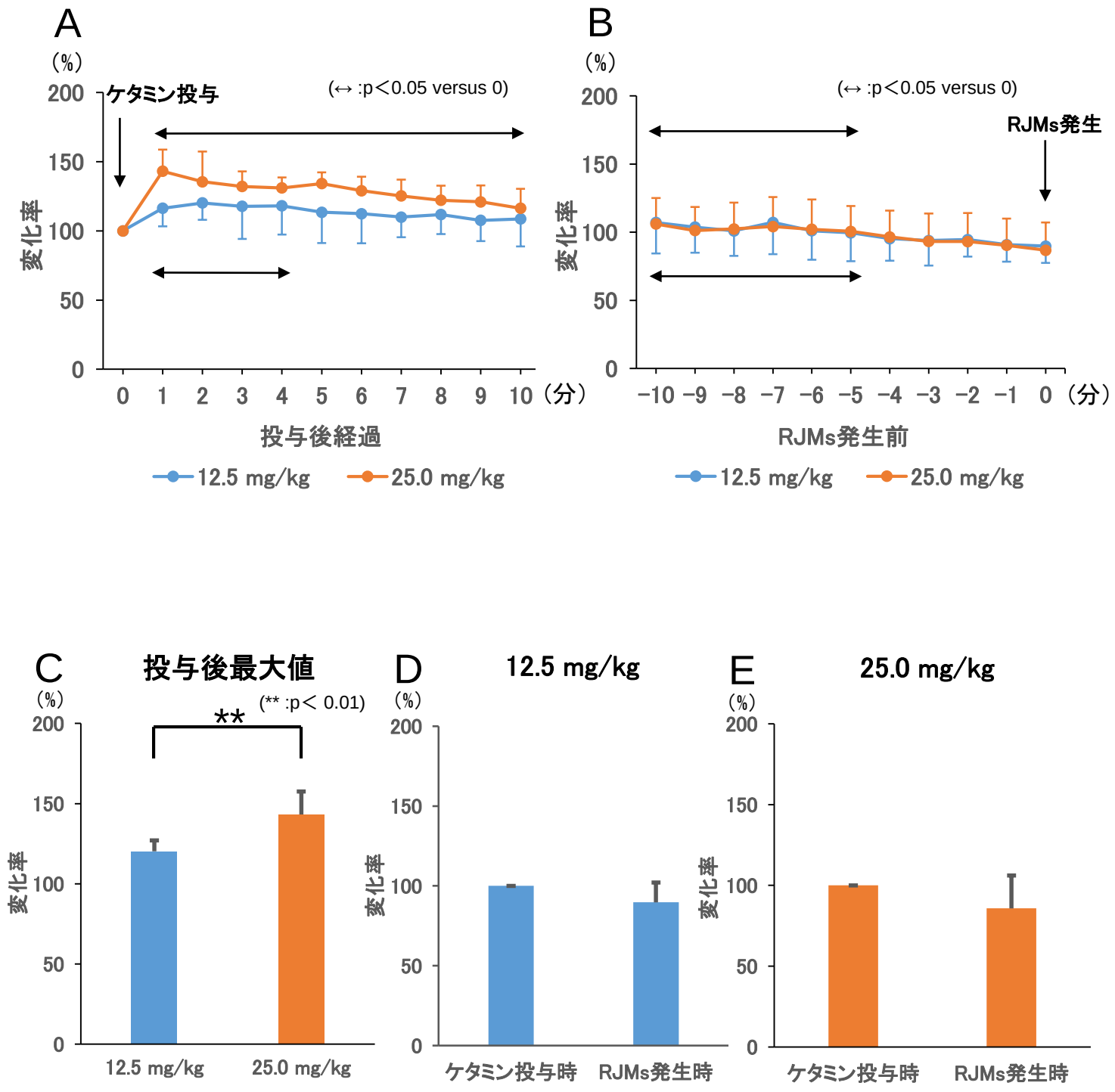


図6:　δ帯域(0.5 – 4.0 Hz)占有率の変化

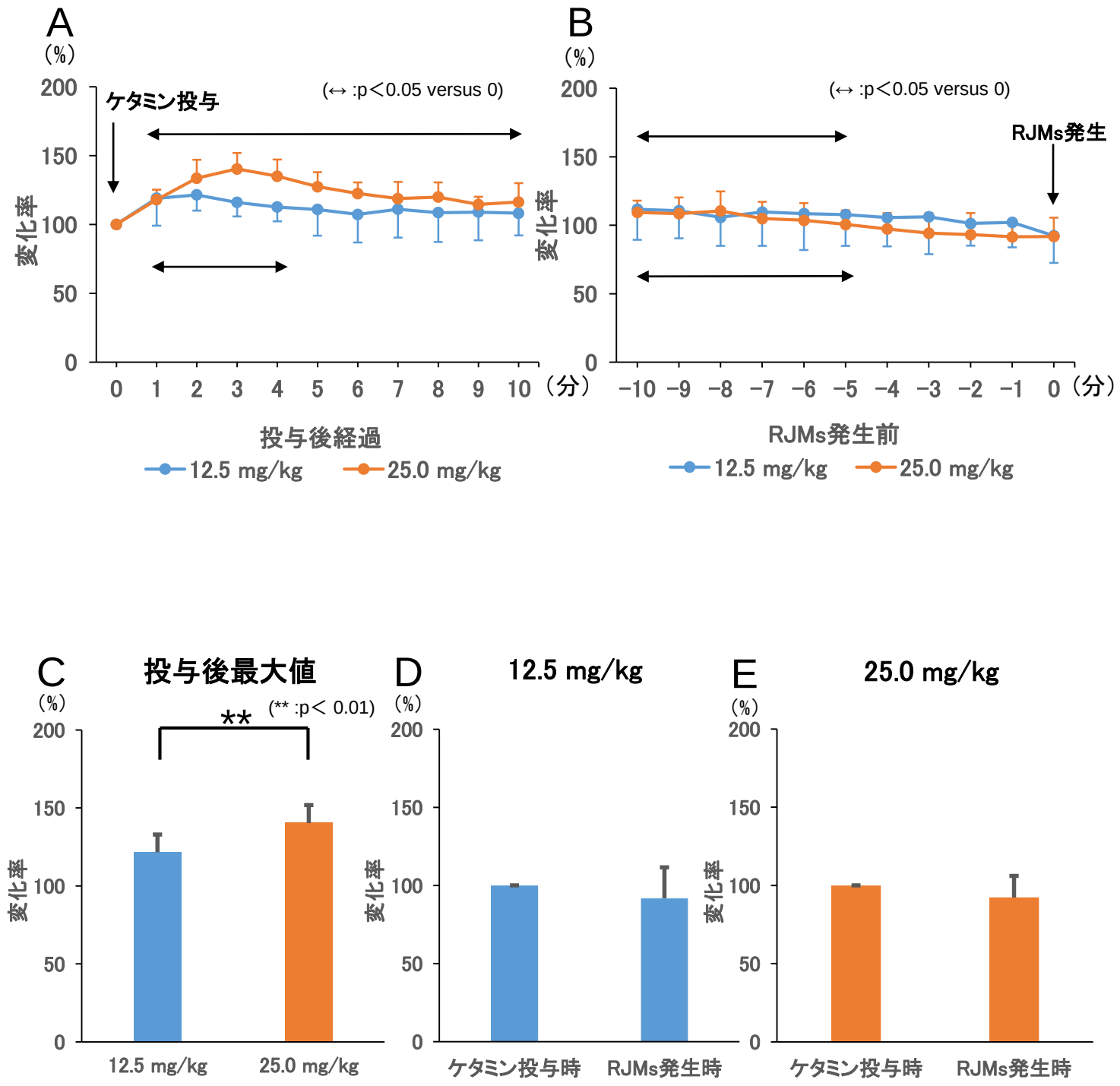


図7:　θ帯域(4.0 – 8.0 Hz)占有率の変化

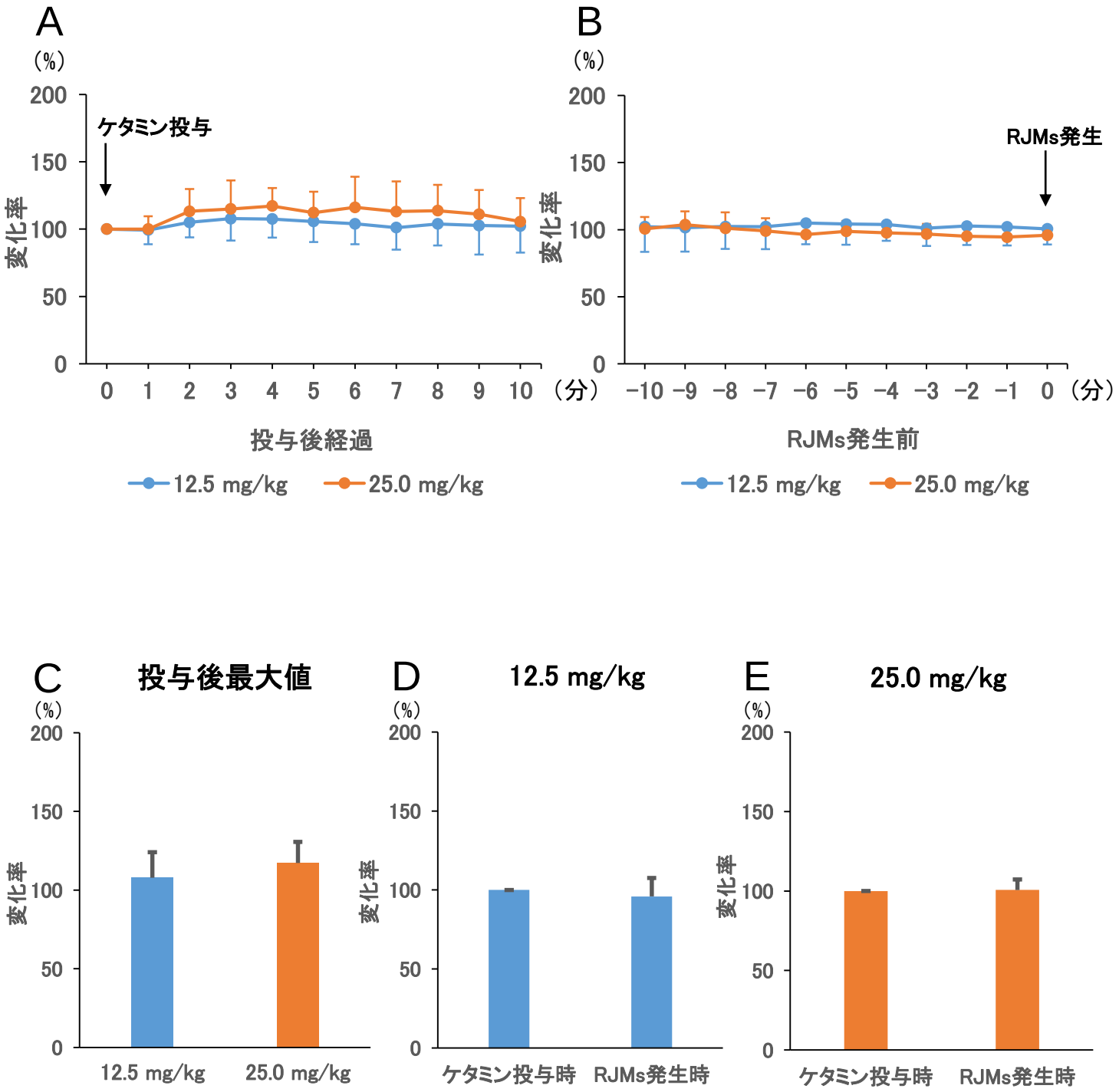


図8: α帯域(8.0 – 12.0 Hz)占有率の変化

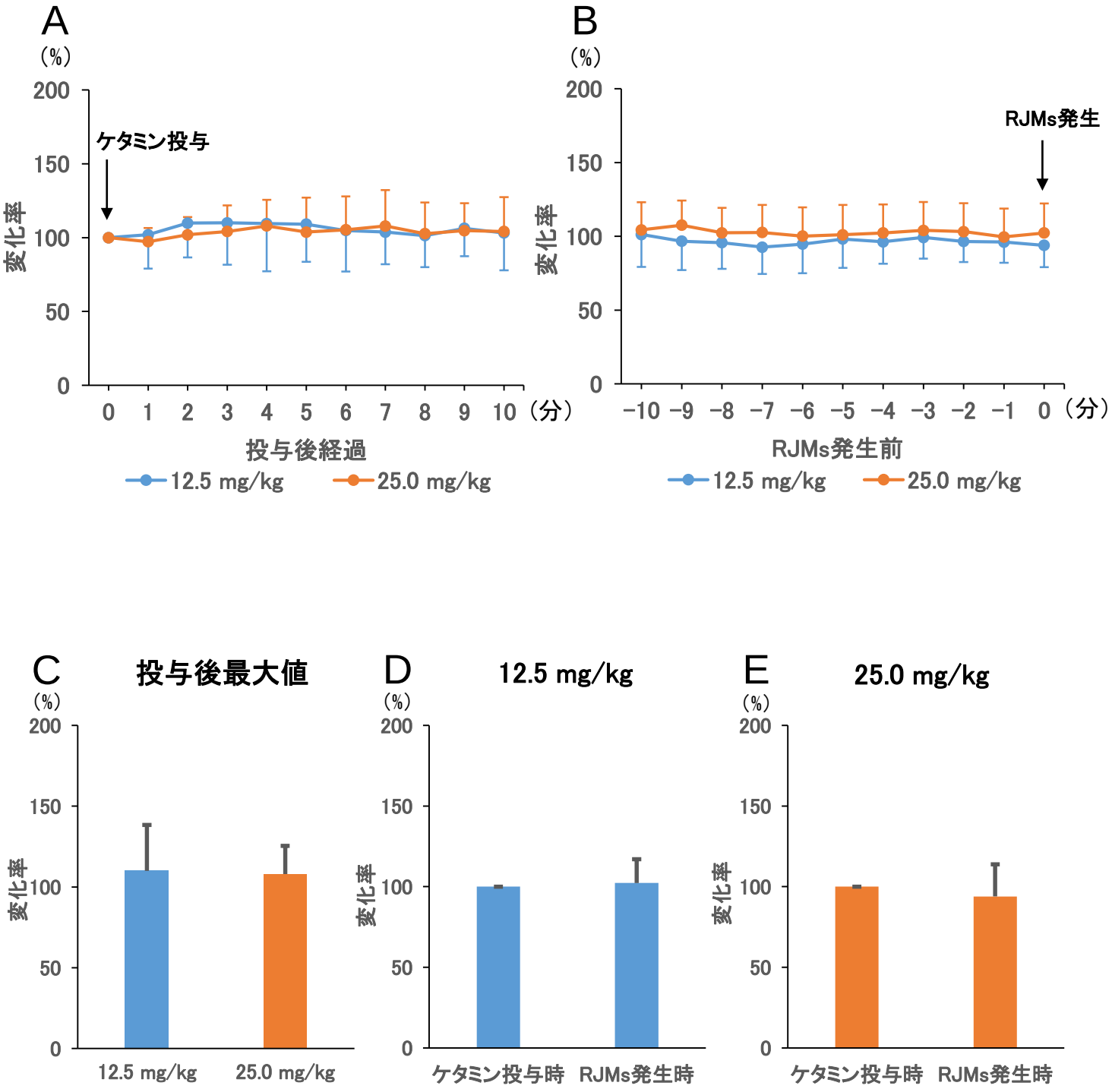


図9: σ帯域(12.0 – 15.0 Hz)占有率の変化

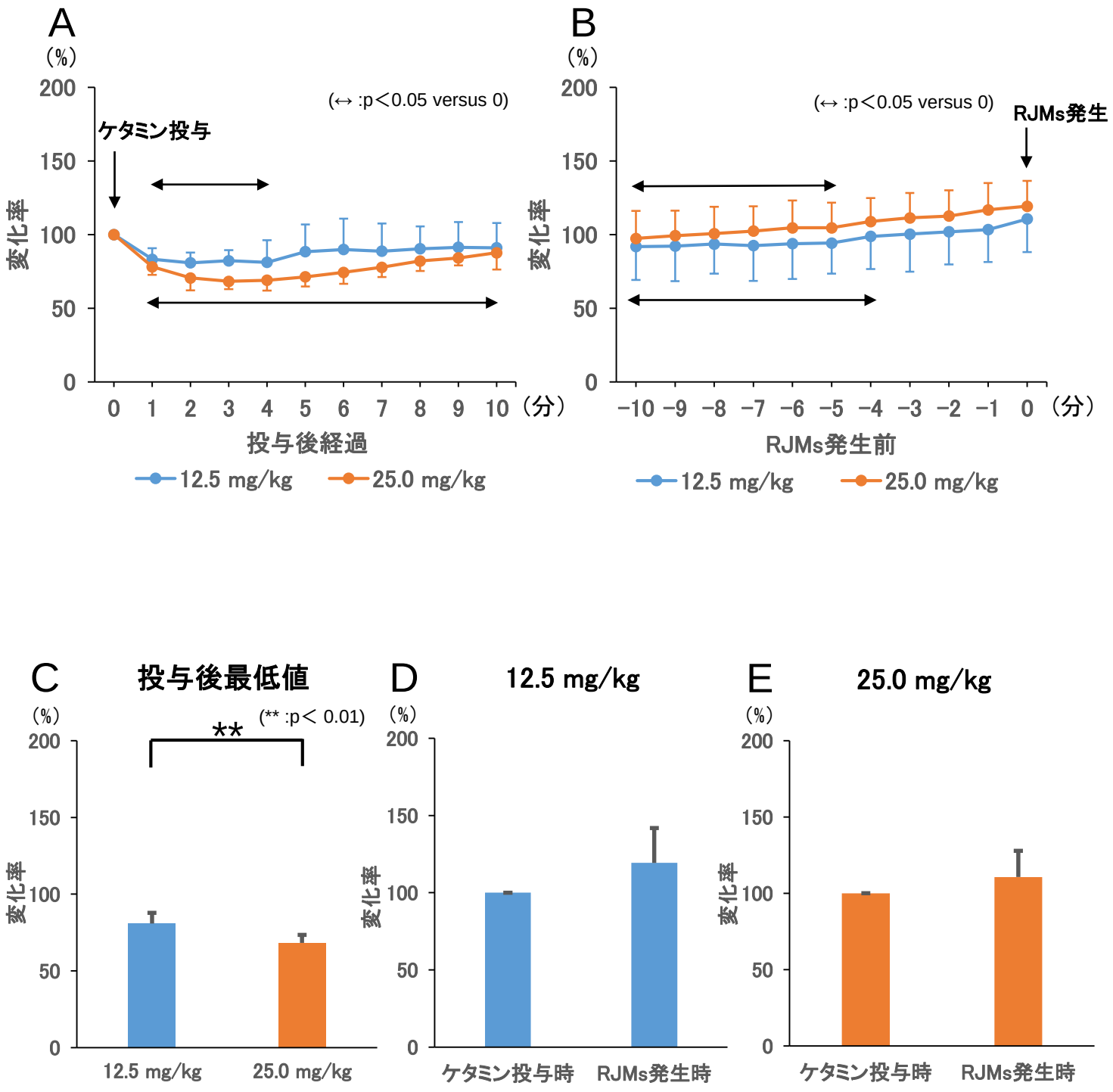


図10: β帯域(15.0 – 30.0 Hz)占有率の変化

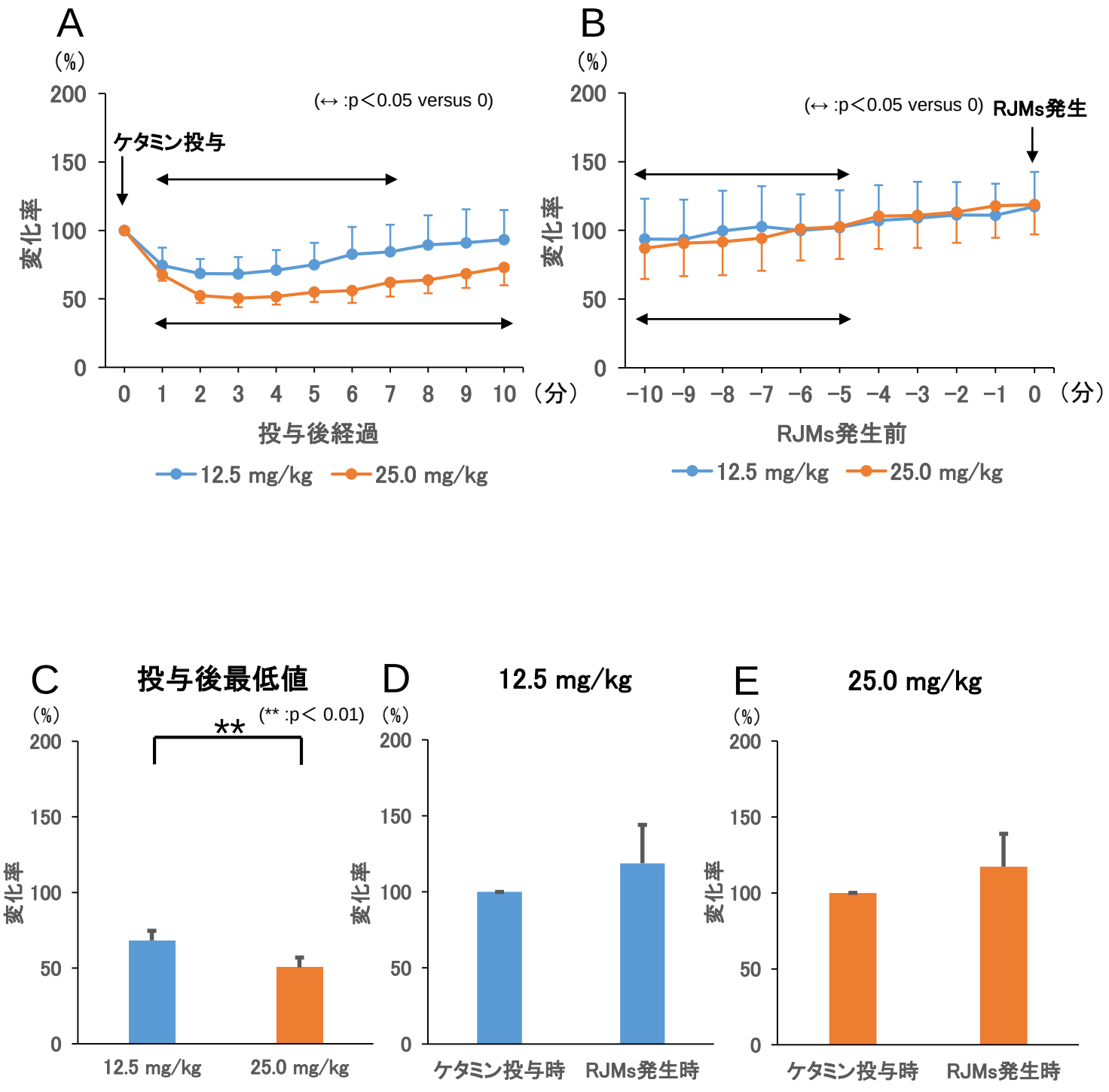


図11: γ帯域(30.0 – 40.0 Hz)占有率の変化

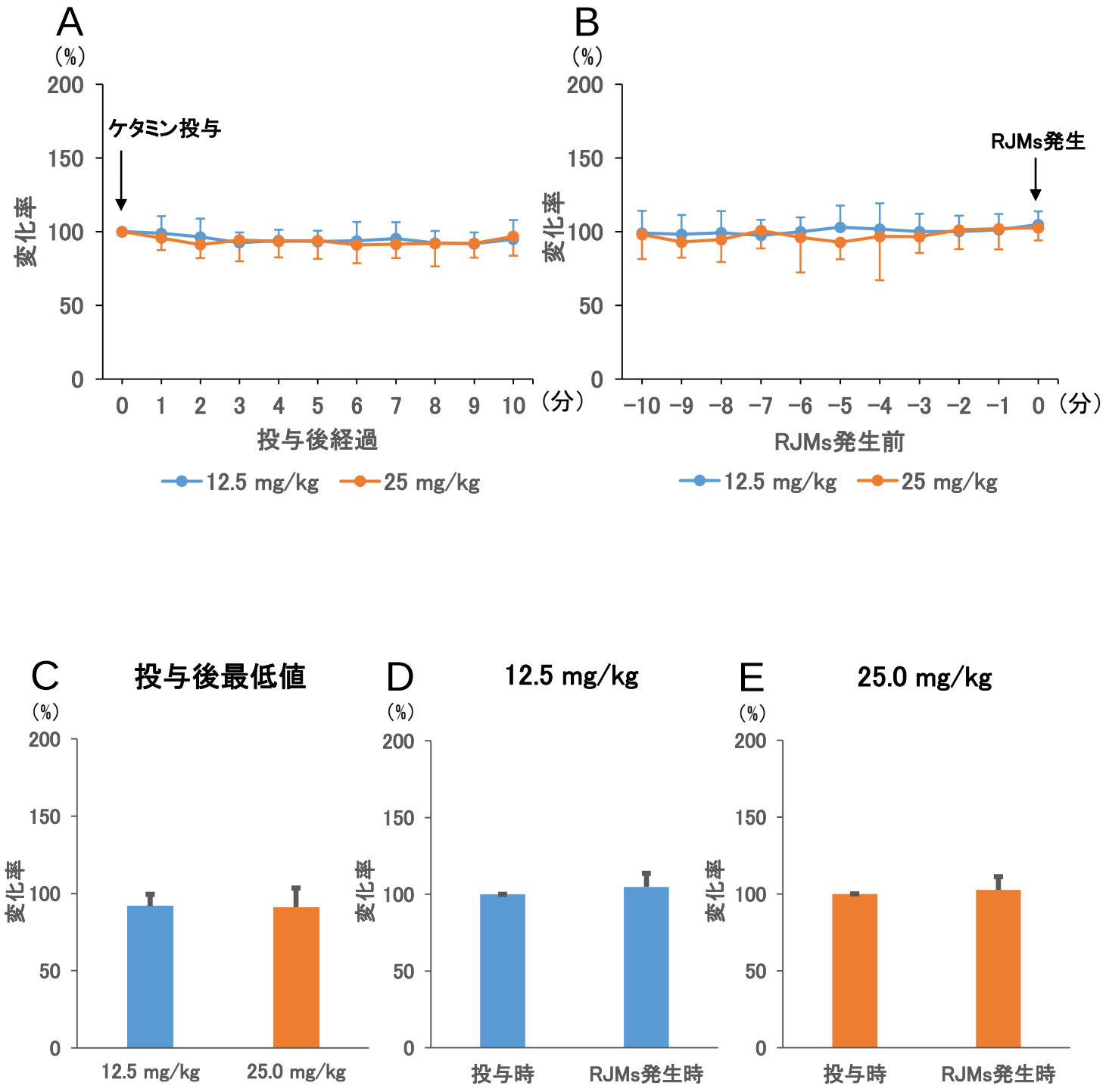


図12: 咬筋筋活動量の変化

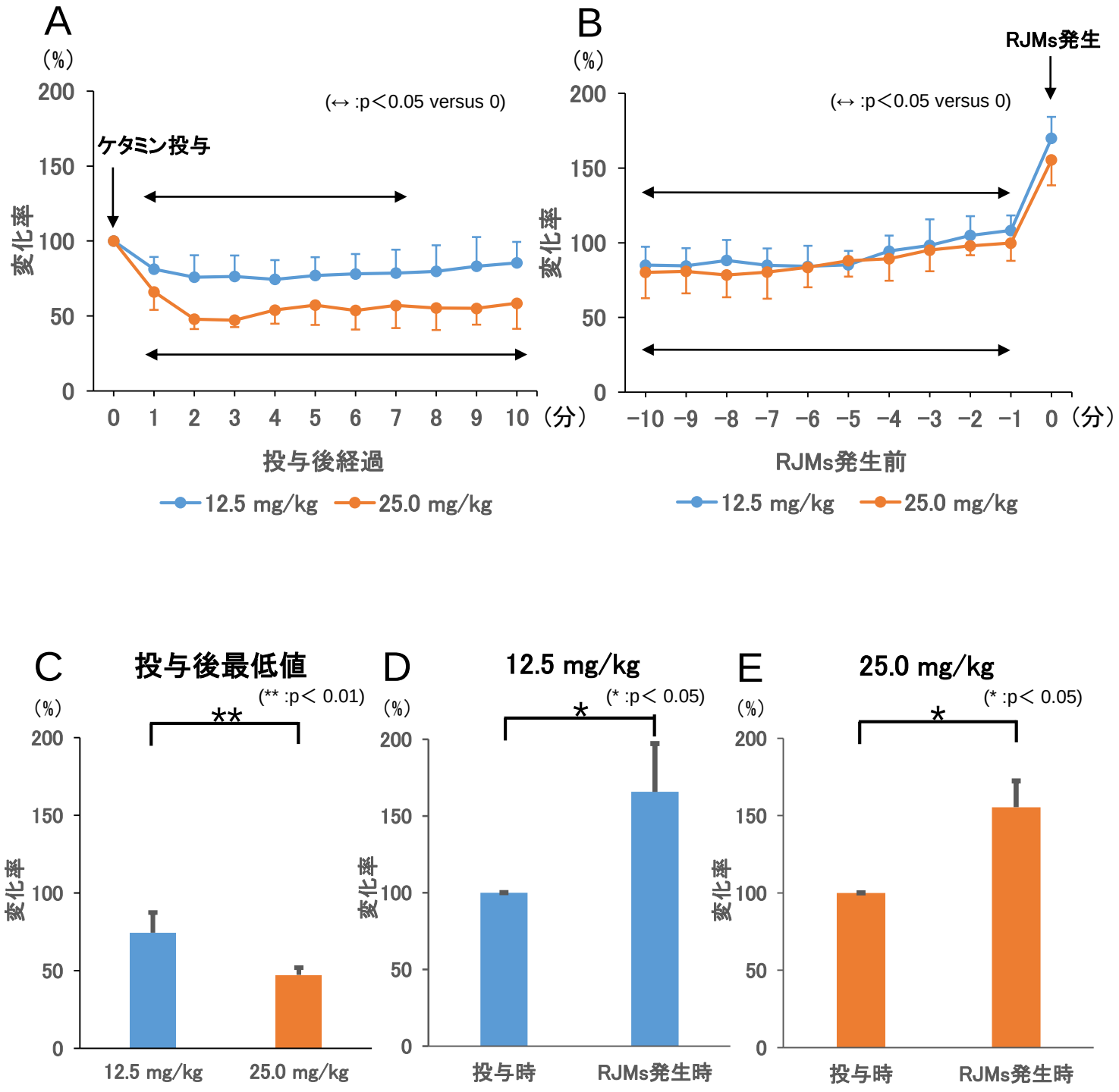


図13: 顎二腹筋筋活動量の変化