

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 13 日現在

機関番号：33703

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23593000

研究課題名(和文) 催眠・鎮静薬による健忘作用に対するアデノシン受容体の関与

研究課題名(英文) Participation of the adenosine receptor for amnesia effect of sedative and anesthetic agent

研究代表者

櫻井 学 (Sakurai, Satoru)

朝日大学・歯学部・教授

研究者番号：50225843

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：鎮静薬、麻酔薬の鎮静・催眠作用はGABA受容体を介したものと考えられているが、鎮静薬、麻酔薬には中枢でのアデノシンを増加させる作用もある。本研究では、アデノシンによる神経伝達物質調整作用の健忘効果に与える影響を評価した。鎮静深度が浅い状態にアデノシンの前駆物質であるアデノシン三リン酸を投与すると鎮静作用とともに健忘効果が増強された。また、深鎮静時にアデノシン受容体の拮抗薬であるアミノフィリンを投与すると、鎮静効果とともに健忘効果も拮抗された。このことから、アデノシン受容体の刺激は鎮静効果の増強とともに健忘効果を増強し、アデノシン受容体の拮抗は鎮静効果と健忘効果を拮抗することが示された。

研究成果の概要(英文)：Sedative/hypnotic effect of sedative and anesthetic agents occurs via Gamma-aminobutyric acid receptor. Moreover sedative and anesthetic agents potently inhibit adenosine uptake, thereby accumulating extracellular concentration of adenosine, and thus potentiate actions of adenosine. In this study, we evaluated the amnesic effect of adenosine (neuromodulator). Adenosine 5'-triphosphate (precursor of adenosine) administration enhanced amnesia and sedative effects during light sedation. Aminophylline administration antagonized the sedative effect but also the amnesic effect during deep sedation. These results clearly demonstrate that adenosine receptor stimulation potentiates the amnesic/sedative effect and adenosine receptor antagonism attenuate the amnesic/sedative effect.

研究分野：1 医歯薬学

科研費の分科・細目：2 私学・外科系歯学

キーワード：アデノシン ミダゾラム プロポフォール アミノフィリン

1. 研究開始当初の背景

これまで、鎮静薬や全身麻酔薬の鎮静効果はガンマ-アミノ酪酸 (GABA) 受容体を介したものであると考えられてきた。しかし、我々はミダゾラムの鎮静効果の進行および鎮静からの回復時間は緩やかで、血中ミダゾラム濃度が低下しても鎮静作用が持続し、血中濃度と鎮静状態に相関が認められないことを報告した。さらに我々はミダゾラム血清濃度低下後にアデノシンの前駆物質であるアデノシン三リン酸 (ATP) を投与すると、鎮静効果が増強され、逆にアデノシン受容体の拮抗薬であるアミノフィリンを投与すると、鎮静効果が減弱することを報告した。

鎮静薬や全身麻酔薬はアデノシンのuptake inhibitorやアデノシンの分解抑制として作用し、中枢の細胞外液中のアデノシン濃度を増加させる作用がある。また、アデノシンには前シナプスに作用して、興奮性神経伝達物質 (グルタメート、アセチルコリン、ドパミン、ノルアドレナリン、セロトニンなど) または抑制性神経伝達物質であるGABAに対して抑制的に働く作用がある。このアデノシンによる神経伝達物質調整作用adenosinergic neuromodulatory mechanismは鎮静薬や全身麻酔薬の健忘効果に影響すると考えた。

2. 研究の目的

ミダゾラムなどのベンゾジアゼピン系薬物の健忘効果には GABA 受容体の関与が考えられているが、詳細なメカニズムは解明されていない。これまで、我々はミダゾラム鎮静下にアデノシン受容体を刺激することにより、鎮静・催眠効果が増強され、逆に拮抗することにより減弱されることから、ミダゾラムの鎮静・催眠作用にアデノシン受容体が関与している可能性があることを報告した。本研究では、鎮静薬・全身麻酔薬の健忘効果へのアデノシン受容体の影響を評価し、アデノシンの前駆物質である ATP の投与が、精神鎮静時に鎮静効果とともに、歯科処置での役割が大きい健忘効果を増強することを証明することが目的である。

3. 研究の方法

(1) 研究 1 ミダゾラムによる鎮静深度の違いによる健忘効果に与える影響を評価するとともに、アデノシン受容体刺激による健忘効果の評価する。

【対象】本研究の主旨に同意の得られた健康成人ボランティア 30 人 (無作為に 3 trial, 各 trial 10 人)。

Trial 1: ミダゾラム 0.06 mg/kg の投与。

Trial 2: ミダゾラム 0.10 mg/kg の投与。

(ミダゾラムの投与量は 0.06 mg/kg と 0.10 mg/kg とすることにより、鎮静深度の違いによる健忘効果に与える影響を評価する。)

Trial 3: ATP 製剤を単独で持続投与 (100 µg/kg/min で 50 分間持続投与)。

(アデノシンの前駆物質である ATP による健

忘効果の評価。)

【使用薬物】ミダゾラム (ドルミカム注・アステラス), ATP 製剤 (アデホス注・興和)

【測定項目】

鎮静深度: 脳波スペクトル分析装置 (BIS モニタ A-2000・日本光電) の値から鎮静状態の評価し、鎮静深度のコントロールの指標とする。

健忘効果: 2 枚の絵を鎮静開始前、開始後 30 分毎に記憶させ、鎮静開始後 105 分および 24 時間後に健忘の有無を確認する。

循環 (モネオ BP88Si コーリン): 心拍数, 血圧, 心電図。

呼吸 (ドレーゲル社 Fabius Tiro, モネオ BP88Si コーリン): 呼吸数, 1 回換気量, 分時換気量, 終末呼気炭酸ガス濃度, 経皮的動脈血酸素飽和度。

血清濃度ミダゾラム濃度: 高速液体クロマトグラフィー (島津製作所液体クロマトグラフィシステム LC10AD) を用いてミダゾラム濃度を測定する。

【測定時期】

鎮静状態, 循環, 呼吸のパラメータ: 90 分間 5 分間隔。

血清ミダゾラム濃度: 鎮静前, 開始後 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75, 90 分。

(2) 研究 2 ミダゾラムにアデノシンの前駆物質である ATP を併用し、健忘効果に与える影響を観察する。

【対象】本研究の主旨に同意の得られた健康成人ボランティア 20 人 (無作為に 2 trial, 各 trial 10 人)。

Trial 1: ミダゾラム 0.04 mg/kg の投与。

Trial 2: ミダゾラム 0.04 mg/kg と ATP 製剤 100 µg/kg/min 50 分間持続投与の併用。

(研究 1 の trial 1 と trial 1, 2 を比較する。)

【使用薬物】ミダゾラム (ドルミカム注・アステラス), ATP 製剤 (アデホス注・興和)

【測定項目】

鎮静深度: 脳波スペクトル分析装置 (BIS モニタ A-2000・日本光電) の値から鎮静状態の評価し、鎮静レベルのコントロールの指標とする。

健忘効果: 2 枚の絵を鎮静開始後 30 分毎に記憶させ、鎮静開始後 105 分および 24 時間後に健忘の有無を確認する。

循環 (モネオ BP88Si コーリン): 心拍数, 血圧, 心電図。

呼吸 (ドレーゲル社 Fabius Tiro, モネオ BP88Si コーリン): 呼吸数, 1 回換気量, 分時換気量, 終末呼気炭酸ガス濃度, 経皮的動脈血酸素飽和度。

血清濃度ミダゾラム濃度: 高速液体クロマトグラフィーを用いてミダゾラム濃度を測定する。

【測定時期】

鎮静状態, 循環, 呼吸のパラメータ: 90 分間 5 分間隔。

血清ミダゾラム濃度: 鎮静前, 開始後 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75, 90 分。

(3) 研究 3 健忘効果の弱いプロポフォール投与中にアデノシン受容体を刺激し、健忘効果に与える影響を評価する。

【対象】本研究の主旨に同意の得られた健康成人ボランティア 20 人(無作為に 2 trial 各, trial10 人)。

Trial 1: プロポフォールの予測血中濃度が 1 $\mu\text{g/ml}$ となるように 50 分間投与。

Trial 2: プロポフォールの予測血中濃度が 0.7 $\mu\text{g/ml}$ となるように 50 分間投与し、同時に ATP 製剤を投与速度 100 $\mu\text{g/kg/min}$ で 50 分間持続投与。

【使用薬物】プロポフォール(ディプリバン・アストラゼネカ), ATP 製剤(アデホス注・興和)

【測定項目】

鎮静深度: 脳波スペクトル分析装置の値から鎮静状態の評価し、鎮静深度のコントロールの指標とする。

健忘効果: 5 枚の絵を鎮静開始前および鎮静開始後 55 分(プロポフォール投与中止後 5 分)と鎮静開始後 90 分(プロポフォール投与中止後 40 分)に記憶させ、鎮静開始後 105 分および 24 時間後に健忘の有無を確認する。

循環: 心拍数, 血圧, 心電図。

呼吸: 呼吸数, 1 回換気量, 分時換気量, 終末呼気炭酸ガス濃度, 経皮的動脈血酸素飽和度。

血清プロポフォール濃度: 高速液体クロマトグラフィーを用い測定する。

【測定時期】

鎮静状態, 循環, 呼吸のパラメータ: 90 分間 5 分間隔に観察。

血清プロポフォール濃度: 投与開始前, 投与後 20, 40, 50, 60, 75, 90 分。

(4) 研究 4 アデノシン受容体およびベンゾジアゼピン受容体を拮抗し、健忘効果への影響を観察することにより、それぞれの受容体の健忘効果への影響を評価する。

【対象】本研究の主旨に同意の得られた健康成人ボランティア 20 人(無作為に 2 trial, 各 trial10 人)。

Trial 1: ミダゾラム 0.06mg/kg 投与後 30 分に、アデノシン受容体の拮抗薬であるアミノフィリン 5mg/kg を投与。

Trial 2: ミダゾラム 0.06mg/kg 投与後 30 分に、ベンゾジアゼピン受容体の拮抗薬であるフルマゼニル 0.3mg を投与。

【使用薬剤】ミダゾラム(ドルミカム注・アステラス), アミノフィリン(ネオフィリン注・エーザイ), フルマゼニル(アネキセート注射液・アステラス)

【測定項目】

鎮静深度: 脳波スペクトル分析装置(BIS モニタ A-2000・日本光電)の値から鎮静状態の評価し、鎮静深度のコントロールの指標とする。

健忘効果: 4 枚の絵を鎮静開始前および鎮静後 35 分, 90 分に記憶させ、鎮静後 105 分およ

び 24 時間後に健忘の有無を確認する。

循環(モネオ BP88Si コーリン): 心拍数, 血圧, 心電図。

呼吸(ドレーゲル社 Fabius Tiro, モネオ BP88Si コーリン): 呼吸数, 1 回換気量, 分時換気量, 終末呼気炭酸ガス濃度, 経皮的動脈血酸素飽和度。

血清濃度ミダゾラム濃度: 高速液体クロマトグラフィーを用いて測定する。

血清テオフィリン濃度: 上清液中のテオフィリン濃度をテオフィリン測定キット(第一化学薬品社)にて、マイクロプレートウォッシャー(DIA-WASHER, ダイヤトロン社)を使用し、マイクロプレートリーダー(モデル 680, バイオ・ラッド社)で測定し、テオフィリン濃度を測定する。

【測定時期】

鎮静状態, 循環, 呼吸のパラメータ: 90 分間 5 分間隔。

血清ミダゾラム濃度: 鎮静前, 開始後 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75, 90 分。

血清テオフィリン濃度: 30, 31, 35, 40, 45, 60, 90 分。

4. 研究成果

(1) 研究 1 ミダゾラム投与後 5 分で、血清ミダゾラム濃度は最高値を示し全例入眠した。鎮静深度は徐々に深くなり、Bispectral Index (BIS)はミダゾラム 0.06 mg/kg では投与後 30 分(BIS: 58)に、ミダゾラム 0.1 mg/kg では投与後 35 分(BIS: 40)に最低値を示した。ミダゾラム 0.06 mg/kg では、BIS はミダゾラム投与後 90 分に鎮静前値に回復した。ミダゾラム 0.1 mg/kg では、ミダゾラム投与後 90 分でも BIS 値の回復は認められなかった。ATP 投与では、BIS の変化はみられなかった。一方、健忘効果では、鎮静前の逆行性健忘はすべての trial で認められなかった。鎮静後は、ミダゾラム 0.06 mg/kg の投与で 30 分後の記憶に対し 105 分後、24 時間後に全例で健忘効果が認められ、60 分後の記憶では 105 分、24 時間ともに 5 例に健忘効果が認められ、90 分後の記憶に対しては、健忘効果が認められなかった。ミダゾラム 0.1 mg/kg の投与では、30 分後の記憶に対し 105 分、24 時間後ともに全例健忘効果が認められ、60 分後の記憶では 105 分後で 6 例、24 時間後で 7 例に認められ、90 分後の記憶では 105 分、24 時間後ともに 2 例に健忘効果が認められた(図 1)。ATP の投与では、各時点で、健忘効果が認められなかった。ミダゾラムの投与量依存的な増強作用は、鎮静効果には認められたが、健忘効果への影響は少なかった。

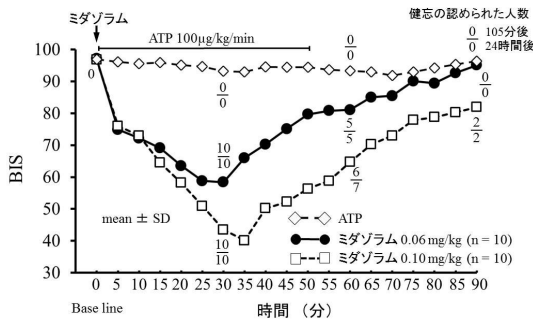


図1 鎮静深度の健忘効果に与える影響

(2) 研究2 研究1と同様にミダゾラムの血漿濃度は投与直後が最も高いが、鎮静深度は徐々に深くなり、BISはミダゾラム0.04 mg/kgでは投与後25分に最低値(68)を示したが、ミダゾラム0.04 mg/kgとATPの併用では、鎮静開始後25分から研究1のミダゾラム0.06 mg/kgとBISが同程度になり(最低値: BIS 59)、その後ミダゾラム0.06 mg/kgとミダゾラム0.04 mg/kgとATP併用のBIS変化には差が認められなかった。また、ミダゾラム0.04 mg/kg投与では全例入眠はしなかったが、同量のミダゾラム投与でもATPを併用することにより全例入眠した。健忘効果では、鎮静前に対する逆行性健忘は両trialとも認められなかった。30分後の健忘は、ミダゾラム0.04 mg/kgで105分、24時間とも5例、60分、90分後の健忘は105分、24時間とも認められなかった。一方、ATP併用では、30分後の記憶で105分後、24時間後ともに7例に健忘効果が認められ、60分後の記憶では105分後、24時間後ともに3例にみられた。90分後の健忘は105分、24時間とも認められなかった(図2)。ミダゾラムの少量投与では、ミダゾラムの投与量依存的に鎮静効果、健忘効果ともに増強され、さらにATPの併用により鎮静効果、健忘効果ともに増強された。つまり、0.04 mg/kgミダゾラムの投与でもATPを併用することにより、0.06 mg/kgミダゾラム投与と同様の鎮静と健忘効果を得ることを可能とした。

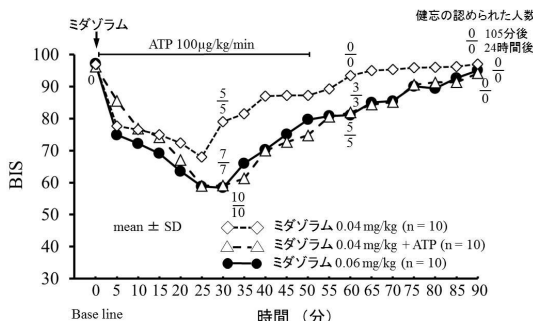


図2 ATPの健忘効果と鎮静効果に与える影響(ミダゾラム)

(3) 研究3 プロポフォール単独投与の方が

プロポフォールATP併用に比較し、すべての時点で血清プロポフォール濃度が高かったが、両者ともプロポフォール投与後50分にはBISが約60となり、同程度の鎮静状態が得られた。健忘効果では鎮静前に対する逆行性健忘は両trialとも認められなかった。鎮静開始後55分後(プロポフォール投与中止後5分)に対する健忘は、プロポフォール単独群で105分、24時間とも3例、ATP併用群では105分で7例、24時間に8例にみられた。鎮静開始後90分後(プロポフォール投与中止後40分)に対する健忘は、プロポフォール単独およびATP併用両者とも、105分および24時間後で認められなかった(図3)。0.7 µg/mlプロポフォール投与でもATPを併用することにより、1 µg/mlプロポフォール投与と同程度の鎮静効果を可能とし、特に健忘効果ではATPを併用した方が強い傾向にあった。

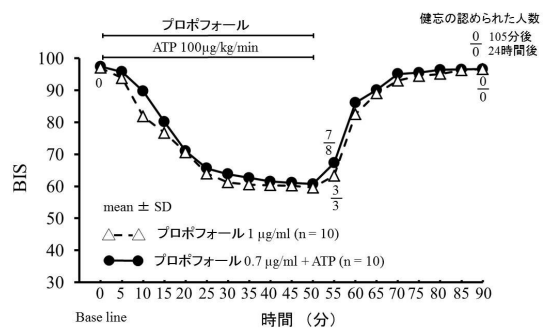


図3 ATPの健忘効果と鎮静効果に与える影響(プロポフォール)

(4) 研究4 血清ミダゾラム濃度も鎮静深度もtrial1,2間で差はなかった。健忘効果では、両trialとも逆行性の健忘効果はなかった。拮抗薬としてアミノフィリンかフルマゼニルが投与されたが、投与直後、両trialともBISが90以上に回復し鎮静が拮抗された。この時点の記憶ではアミノフィリン投与で105分および24時間後で全例に健忘効果は認められなかった。フルマゼニル投与でも鎮静開始後105分で健忘効果は認められず、24時間後で1例のみに健忘効果が認められた。90分後の記憶に対しては、両trialとも各時点で健忘効果は認められなかった(図4)。アデノシン受容体の拮抗薬であるアミノフィリンも、ベンゾジアゼピン受容体の拮抗薬であるフルマゼニルと同様な健忘効果に対する拮抗作用が得られた。アデノシンが鎮静深度を介し、健忘効果に影響する可能性が示された。

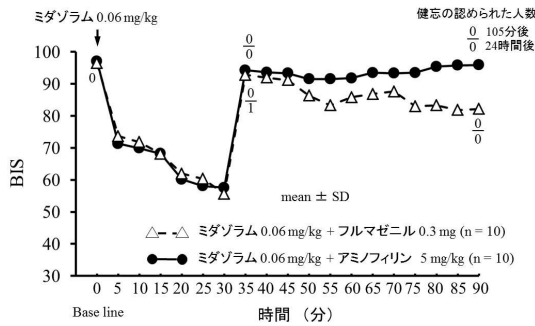


図 4 アデノシン受容体拮抗およびベンゾジアゼピン受容体拮抗による健忘効果への影響

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表](計 3件)

(1) 櫻井 学, フルマゼニル投与によるミダゾラム鎮静拮抗後に認められる再鎮静 - アデノシンの関与 - 第 41 回日本歯科麻酔学会総会, 2013 年 10 月 3 日, 横浜

(2) 櫻井 学, ミダゾラム鎮静からの回復 - フルマゼニルとアミノフィリンの比較 - , 第 40 回日本歯科麻酔学会総会, 2012 年 10 月 5 日, 福岡

(3) 櫻井 学, ミダゾラム鎮静からの回復, 第 39 回日本歯科麻酔学会総会, 2011 年 10 月 9 日, 神戸

6. 研究組織

(1) 研究代表者

櫻井 学 (SAKURAI Satoru)
朝日大学・歯学部・総合医科学講座・教授
研究者番号: 5 0 2 2 5 8 4 3

(2) 研究分担者

宮脇 卓也 (MIYAWAKI Takuya)
岡山大学・医歯(薬)学総合研究科・教授
研究者番号: 0 0 2 1 9 8 2 5

(3) 連携研究者

一戸 達也 (ICHINOHE Tatsuya)
東京歯科大学・歯学部・教授
研究者番号: 4 0 1 8 4 6 2 6