

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 22 日現在

機関番号：33703

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26463079

研究課題名(和文) 鎮静・催眠からの回復遅延に対するアデノシンの関与

研究課題名(英文) Adenosine involves in delayed recovery from sedation/hypnosis

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) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：ミダゾラム鎮静をフルマゼニルで拮抗すると、一過性に鎮静からの回復は促進されるが、その後再鎮静を起こし、逆にフルマゼニル非使用より回復が遅れた。ミダゾラムやフルマゼニルは中枢でアデノシンの量が増加することが知られており、また、アデノシンは睡眠促進物質として機能している。今回、フルマゼニル投与後に起こった再鎮静に対し、アミノフィリンが拮抗作用を示したことから、この再鎮静にはアデノシン受容体が関与している可能性がある。ミダゾラムおよびフルマゼニル投与後に中枢でアデノシンが増加することから、ミダゾラム鎮静の拮抗には、フルマゼニルよりアデノシン拮抗作用を有するアミノフィリンが適していると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Flumazenil, a specific benzodiazepine antagonist that acts on GABA receptors via competitive inhibition, initially caused rapid and complete antagonism and all subjects seemingly fully awake responding properly in response to verbal command. However, flumazenil administration resulted in high incidence of re-sedation, particularly when higher dose was given. Midazolam and flumazenil potently inhibit adenosine uptake, thereby accumulating extracellular concentration of adenosine, and thus potentiate actions of adenosine. Adenosine excites a subset of sleep-promoting neurons. In this study, because aminophylline antagonised the re-sedation that occurred after flumazenil administration, adenosine may be associated with this re-sedation. Aminophylline, a nonselective adenosine receptor antagonist, has been shown to be an effective agent in reversing the sedative effects of midazolam, because midazolam and flumazenil enhances extracellular adenosine levels in the cerebral cortex.

研究分野：歯科麻酔

キーワード：アデノシン アミノフィリン ミダゾラム

1. 研究開始当初の背景

ミダゾラムは最も使用頻度の高い精神鎮静薬であり、その鎮静作用はベンゾジアゼピン受容体を介したものである。しかし、我々はミダゾラムの血中濃度が低下しても鎮静作用が持続し、ミダゾラムの血中・効果器濃度と鎮静状態に相関が認められないことを報告した。これは初めての報告でミダゾラム血中濃度低下後の鎮静作用にベンゾジアゼピン受容体刺激以外の作用が関与し、それが各機能の鎮静状態からの回復を遅延させている可能性がある。

また、ベンゾジアゼピン系薬物の拮抗薬としてフルマゼニルがあるが、投与後の再鎮静の報告も多く、その原因はミダゾラムと比較しフルマゼニルの半減期が短いことによるとされている。しかし、我々はフルマゼニル投与が非投与より再鎮静を強くすることを示しており、フルマゼニル投与後に認められる再鎮静には、単にフルマゼニルの作用時間が短いだけでなく、他の因子が関与していることが考えられる。

これまでミダゾラムなどのベンゾジアゼピン系薬物は、中枢でのアデノシン濃度が上昇することが報告されている。アデノシンは睡眠促進物質として機能していることから、ミダゾラムには、ベンゾジアゼピン受容体以外に、アデノシン A₁ 受容体を介して神経活性の抑制することによる鎮静・催眠作用があると考えられる。一方、フルマゼニルも中枢でのアデノシンが増加することが報告されていることから、その再鎮静に作用持続時間の長いアデノシンが関与している可能性がある。

2. 研究の目的

我々はこれまで鎮静薬、全身麻酔薬の血中・効果器濃度が低下しても、鎮静・催眠効果が強く認められることに加え、血中・効果器濃度低下時に起こる鎮静・催眠がアデノシン受容体刺激により増強され、拮抗により減弱されることから、血中・効果器濃度低下時の鎮静・催眠にアデノシンが関与している可能性を報告した。そこで本研究では、ベンゾジアゼピン系薬物の拮抗薬であるフルマゼニルが中枢でアデノシンを増加させることに注目し、本来鎮静薬の拮抗薬であり鎮静効果を有さないフルマゼニルが、再鎮静に関与していることを示す。また、アデノシン受容体を拮抗することにより、その再鎮静からの回復を促進させ、再鎮静あるいは遅延して認められる鎮静・催眠作用にアデノシンが関与していることを証明する。さらにはアデノシン受容体を拮抗させることが安全で迅速な鎮静・催眠からの回復を可能とする方法であることを示す。

3. 研究の方法

(1) 研究 1 ミダゾラム鎮静中にフルマゼニルを投与し鎮静を拮抗させ、その後鎮静から

の回復および再鎮静の程度を観察する。

【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 8 人 (同一被検者で 3 回の Trial を施行し評価した)。

Trial 1: ミダゾラム 0.06 mg/kg を静脈内投与。

Trial 2: ダゾラム 0.06 mg/kg を静脈内投与し、30 分後にフルマゼニル 0.2 mg を静脈内投与。

Trial 3: ミダゾラム 0.06 mg/kg を静脈内投与し、30 分後にフルマゼニル 0.5 mg を静脈内投与。

【使用薬物】ミダゾラム (ドルミカム注・アステラス)、フルマゼニル (アネキセート注射液・アステラス)

【測定項目】

鎮静レベルと覚醒反応: 脳波スペクトル分析装置 (BIS モニタ Vista A-3000・日本光電) の値から鎮静レベルの評価。指示行動に従うか否かで覚醒状態の評価。

回復状態: 認識力 (覚醒時に正解することを確認した計算問題の正解率により認識力の回復を評価する)、精神運動機能 (Trieger Dot Test, 47 個の 12mm 間隔で直線と曲線状並んだ点を線でつなげ、その成功率と終了までの時間で精神運動機能の回復を評価する)、平衡機能 (グラビコーダー GS-7・アニマ社を用い重心動揺距離・面積を測定し、平衡機能の回復を評価する)。

循環 (BP-608 Evaluation コーリン): 心拍数, 血圧, 心電図。

呼吸 (BP-608 Evaluation 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。

【測定時期】

鎮静状態, 循環, 呼吸のパラメータ: 180 分間 5 分間隔。

認識力, 精神運動機能, 平衡機能: 鎮静開始前, 開始後 40 分, 60 分, 90 分, 120 分, 150 分, 180 分。24 時間後 180 分以降の自覚症状を聴取。

(2) 研究 2 ミダゾラムを 0.1 mg/kg 静脈内投与し深鎮静とし、最も鎮静レベルが深くなる 30 分後に、フルマゼニルを投与し鎮静を拮抗させ、その後のフルマゼニル投与量の違いによる鎮静からの回復および再鎮静の程度を観察する。

【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 6 人 (同一被検者で 4 回の Trial を施行し評価)。

Trial 1: ミダゾラム 0.1 mg/kg を静脈内投与。

Trial 2: ミダゾラム 0.1 mg/kg を静脈内投与し、30 分後にフルマゼニル 0.2 mg を静脈内投与。

Trial 3: ミダゾラム 0.1 mg/kg を静脈内投与し、30 分後にフルマゼニル 0.5 mg を静脈内投与。

Trial 4: ミダゾラム 0.1 mg/kg を静脈内投与し、30 分後にフルマゼニル 1mg を静脈内投与。

与。

【使用薬物】ミダゾラム（ドルミカム注・アステラス）、フルマゼニル（アネキセート注射液）。

【測定項目】

研究 1 と同様。

【測定時期】

鎮静状態，循環，呼吸のパラメータ：180 分間 5 分間隔。

認識力，精神運動機能，平衡機能：鎮静開始前，開始後 40 分，60 分，90 分，120 分，150 分，180 分。24 時間後 180 分以降の自覚症状を聴取。

(3) 研究 3 ミダゾラム鎮静中にフルマゼニルを投与し鎮静を拮抗させ，その後認められる再鎮静時にフルマゼニルあるいはアミノフィリンを投与し，再鎮静からの回復状態を観察する。

【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 7 人（同一被検者で 2 回の Trial を施行し評価）。

Trial 1: ミダゾラム 0.1 mg/kg を静脈内投与し，30 分後にフルマゼニル 1 mg を静脈内投与，再鎮静の認められるミダゾラム投与後 120 分にフルマゼニル 0.2 mg を静脈内投与。
Trial 2: ミダゾラム 0.1 mg/kg を静脈内投与し，30 分後にフルマゼニル 1mg を静脈内投与，ミダゾラム投与後 120 分にアミノフィリン 2 mg/kg を静脈内投与。

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

【測定項目】

研究 1 と同様

【測定時期】

鎮静状態，循環，呼吸のパラメータ：180 分間 5 分間隔。

認識力，精神運動機能，平衡機能：鎮静開始前，開始後 40 分，60 分，90 分，120 分，150 分，180 分。

4. 研究成果

(1) 研究 1 各 Trial ともミダゾラム投与 30 分後では BIS 値が 60 以下となり，指示行動に対する反応も認められなくなった。その後，BIS 値は Trial 1 では緩徐に回復して鎮静開始後 70 分には鎮静前値と比較し有意な低下は認められなかった。一方 Trial 2 では，フルマゼニル投与後急激に回復し，10 分間は高値を持続したがその後は緩徐に低下した。その結果，鎮静前値との有意差消失までに鎮静開始から 120 分を要した。Trial 3 では，フルマゼニル投与後から 20 分間は高値を示したが，その後は Trial 2 と同様に低下し鎮静前値までの回復に 150 分を要した。

フルマゼニル拮抗後の BIS 最低値は Trial 2 では鎮静開始後 110 分で 75 ± 14 ，Trial 3 では 100 分で 74 ± 13 だった。Trial 3 はその

後も低値を持続し 120 分から 130 分では Trial 2 と比較しても有意に低かった(図 1)。

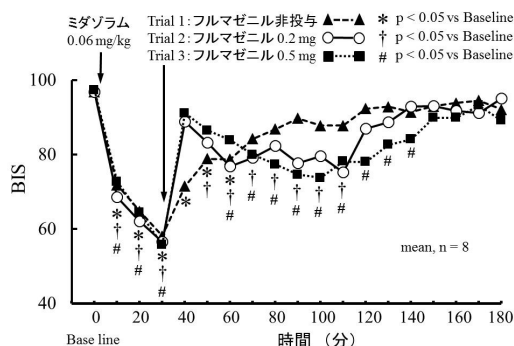


図 1 フルマゼニルの投与量がミダゾラム鎮静からの回復に与える影響

指示行動に対する反応および認識力でも，Trial 1 は鎮静開始後 70 分で鎮静前の状態に回復した。しかし，Trial 2，Trial 3 ではフルマゼニル投与により急激に回復するが，その後再鎮静状態になり，最終的に Trial 1 より回復が遅れる傾向にあった。精神運動機能も Trial 3 が最も回復に時間を要した。また，平衡機能も Trial 1 に比較して，Trial 2，Trial 3 が回復に時間を要した。

以上よりフルマゼニルはミダゾラムの鎮静作用を拮抗するが，その後の再鎮静によりフルマゼニル非投与より，フルマゼニルの投与量依存的に完全回復が遅れる可能性が示された。

(2) 研究 2 各 Trial ともミダゾラム投与 30 分後では BIS 値が 60 以下となり，指示行動に対する反応も認められなくなった。その後，BIS 値は Trial 1 では緩徐に回復して鎮静前値と有意差がなくなるまで回復するのに鎮静開始後 130 分を要した。指示行動および認識力の回復は鎮静開始後 100 分を要した。Trial 2 では，フルマゼニル 0.2 mg 投与直後に BIS 値は上昇したが，鎮静前値と有意差がなくなるまで回復するには鎮静開始後 130 分を要し，Trial 1 と差がなかった。指示行動および認識力の回復には鎮静開始後 120 分を要した。

一方，Trial 3 および Trial 4 では，それぞれフルマゼニル 0.5 mg，1 mg 投与後 BIS 値は急激に増加し，鎮静前値との差はなくなり，指示行動にも従い，認識力も回復した。しかし，その後 BIS 値は徐々に低下し，再び鎮静前値と比較し有意差が消失するのは Trial 3 では鎮静開始後 160 分，Trial 4 では鎮静開始後 170 分であった。それぞれのフルマゼニル拮抗後 BIS 最低値は，Trial 3 では鎮静開始後 70 分で 71 ± 8 ，Trial 4 では 90 分で 67 ± 8 だった。指示行動と認識力の回復は鎮静開始後 160 分までの時間を要した(図 2)。

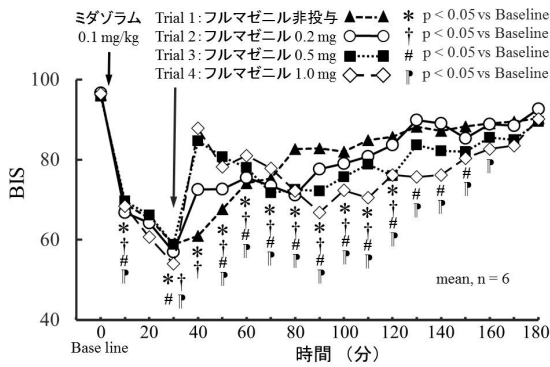


図2 フルマゼニルの投与量の違いによるミダゾラム深鎮静からの回復の比較

以上より、ミダゾラムの投与量およびフルマゼニルの投与量が増えると、中枢でのアデノシン量が増え、再鎮静が増強されることが考えられる。

(3) 研究3 両 Trial ともミダゾラム投与30分後ではBIS値が40まで低下し、指示行動に対する反応も認められなくなったが、フルマゼニル1mg投与後BIS値も認識力も回復し、指示行動に対しての反応も回復した。しかし、研究2と同様にBISは徐々に低下して鎮静開始後120分ではBIS値は80以下まで低下し、指示行動に反応しなくなる症例や認識力が低下してくる症例が認められ、鎮静開始120分後に、フルマゼニル0.2mg投与(Trial 1)により、BIS値は上昇したが鎮静前値にまでには回復せず、回復までに160分(鎮静後)を要した。一方、アミノフィリン2mg/kg投与(Trial 2)では、投与直後から鎮静前値までに回復し、その後高値を維持した(図3)。他の評価では、両 Trial で差は認められなかった。

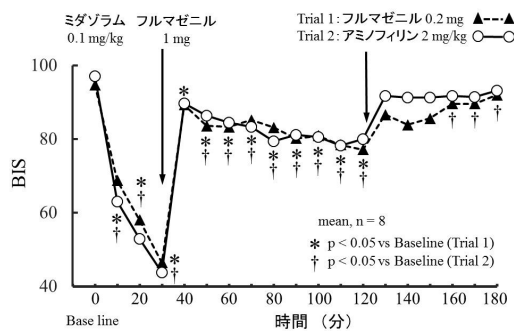


図3 再鎮静に対するフルマゼニルとアミノフィリンの影響

フルマゼニル投与後に起こる再鎮静に対し、アミノフィリンが拮抗作用を示したことから、この再鎮静にはアデノシン受容体が関与している可能性がある。ミダゾラム鎮静の拮抗には、フルマゼニルよりアデノシン拮抗作用を有するアミノフィリンの方が適していると考えられる。

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2件)

- (1) 櫻井 学, 岸本敏幸 松浦信幸, 後藤隆志, 名知ひかる, フルマゼニル投与はミダゾラム鎮静からの回復を遅延させる, 第32回日本障害者歯科学会, 2015年11月7,8日, 名古屋
- (2) 櫻井 学, 岸本敏幸 松浦信幸, 後藤隆志, 小杉謙介, 名知ひかる, 智原栄一, ミダゾラム鎮静からの回復の比較, 第51回中部歯科麻酔研究会, 2016年6月25日, 松本

6. 研究組織

(1) 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

(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: 00219825

松浦 信幸 (MATSURA NOBUYUKI)
 東京歯科大学・歯学部・准教授
 研究者番号: 20408313

(3) 連携研究者

後藤隆志 (GOTO TAKASHI)
 朝日大学・歯学部・講師
 研究者番号: 30637898