

令和 4 年 5 月 20 日現在

機関番号：33703

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K10297

研究課題名(和文) 吸入麻酔薬の作用に対するアデノシン受容体の関与

研究課題名(英文) Contribution of the adenosine receptor for effects of the inhalation anesthetic

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) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：ATPを100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で単独投与すると催眠・鎮静状態の評価に用いるBIS (bispectral index) 値は軽度低下したが、全被検者が指示行動に対して反応し催眠状態にならなかった。セボフルランを終末呼気濃度が0.4%になるように投与するとBIS値が有意に低下し、大半の症例が指示行動に対し反応しなくなり催眠状態になった。しかし、セボフルランにATPを100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で併用投与すると、セボフルラン単独投与と比較しBIS値は有意に上昇し、指示行動に反応する被検者も増え、ATP投与によりセボフルランの催眠状態が減弱されることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ATP投与により揮発性麻酔薬であるセボフルランの催眠作用が減弱された。ATPは体内で迅速に分解されアデノシンになりP1受容体にも作用する。そのためadenosinergic neuromodulatory mechanismを介し、全身麻酔薬の催眠作用を増強する可能性があり、我々はATPが静脈麻酔薬や鎮静薬の催眠・鎮静作用を増強することを報告してきた。しかし揮発性麻酔薬であるセボフルランには逆の反応を示し、ATPの併用により催眠深度が浅くなった。静脈麻酔薬も揮発性麻酔薬もGABAA受容体を介して作用が発現するとされているが、アデノシンがこれにどのように影響するのか解明するのが今後の課題である。

研究成果の概要(英文)：Administration of adenosine 5'-triphosphate (ATP, 100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) alone decreased bispectral index (BIS) values slightly, while maintained responsiveness to verbal command (consciousness) throughout the study period. Sevoflurane (target end-tidal concentration of 0.4%) decreases BIS values, and most subjects lost consciousness (loss of responsiveness to verbal command). However, co-administration of ATP with sevoflurane increased BIS value, and increased the subjects responded to verbal command. These results indicate that co-administration of ATP with sevoflurane shallows the level of hypnosis compared to sevoflurane alone.

研究分野：歯科麻酔

キーワード：アデノシン 揮発性麻酔薬

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

アデノシン三リン酸 (ATP) 製剤は歯科領域では末梢神経麻痺に対して、神経細胞の代謝を賦活することを目的に内服されることが一般的であり、麻酔領域においては ATP 製剤の血管拡張作用を利用して、低血圧麻酔の降圧薬として全身麻酔中に持続静脈内投与されている。ATP は体内に入ると数秒でアデノシンになるが、アデノシンにはこれまでのウサギなどを用いた基礎研究の報告から催眠 (鎮静) 作用を有すると考えられる。さらに、アデノシンには抗侵害刺激作用があることも報告されており、我々もイソフルラン麻酔下のウサギに ATP 製剤を投与し、催眠・鎮痛効果が長時間持続することを報告した。また ATP 製剤は、ペインクリニック領域でも難治性の神経障害性疼痛の治療として用いられている。一方で、喘息の治療に使用されるアミノフィリンの主要成分であるテオフィリンは、アデノシン受容体に対し競合的拮抗作用を有するため、催眠 (鎮静) 作用を拮抗する可能性がある (アミノフィリンにより抗侵害刺激は拮抗されない)。このことは、アデノシン受容体が全身麻酔薬の催眠・鎮痛作用にアデノシン受容体が関与している可能性を示している。

### 2. 研究の目的

吸入麻酔薬の作用 (催眠・鎮痛作用) にアデノシンが関与していることを示し、そのメカニズムを周術期の管理に応用することが目的である。具体的には以下のことが可能となることを示す。

- (1) アデノシン受容体を刺激することによる吸入麻酔薬使用量の軽減 (使用量増加に伴う副作用の軽減) および術後鎮痛。
- (2) アデノシン受容体を拮抗することによる覚醒促進 (迅速な回復は、口腔外科手術直後の自覚症状による気道の形態的变化に伴う換気障害の発見・対応が可能となる。それに加え歯科で需要の多い日帰り全身麻酔での早期帰宅も可能となる。)

### 3. 研究の方法

セボフルラン単独、ATP 製剤単独、セボフルランおよび ATP 製剤の併用による催眠状態、回復過程を観察・評価する。

対象：健康成人ボランティア (10 人。同一被験者で Trial 1, 2, 3 の 3 回施行)。

Trial 1：セボフルラン単独

Trial 2：ATP 単独

Trial 3：セボフルラン + ATP 併用

麻酔方法：セボフルランの終末呼気濃度が 0.4 % になるように 50 分間マスクで吸入。

ATP 製剤 (アデホス注・興和) 投与方法：8 分かけて 100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  とし、50 分間持続投与。

<測定項目および測定時期> (図 1)

研究対象者背景：年齢，性別，身長，体重，病歴聴取 (既往歴，内服薬)，合併症

BIS：脳波スペクトル分析装置 催眠・鎮静深度の評価

指示行動：催眠状態にあるか評価

認識力：計算問題の正答率

精神運動機能：Trieger Dot Test

平衡機能：重心動揺距離・面積

循環器系検査：心電図，血圧，心拍数

呼吸器系検査：スパイロメトリ (呼吸数，1 回換気量)，カプノメーター (終末呼気炭酸ガス濃度)，パルスオキシメータ ( $\text{SpO}_2$ )

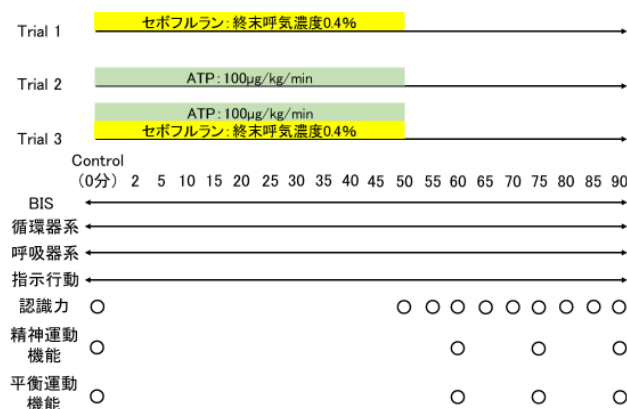


図 1 測定時期

#### 4. 研究成果

##### 1) 催眠・鎮静状態の評価

(1) BIS 値の変化 (図2): Trial 1 (セボフルラン単独) および Trial 3 (セボフルラン+ATP) では、セボフルラン投与に伴い BIS 値は有意に低下した。Trial 1 ではセボフルラン投与開始後から、投与終了後 5 分まで開始前と比較し有意に低下し、最低値は 30 分値で  $58 \pm 14$  であった。Trial 2 (ATP 単独) では大きな変化ではなかったが、10, 15, 25, 35, 45 分値で投与前と比較し有意に低値となり、最低値は 45 分値の  $83 \pm 11$  であった。Trial 3 は、セボフルラン投与開始後から投与終了後まで有意な低下がみられ、最低値は 20 分値の  $63 \pm 12$  であった。また、Trial 1 と Trial 3 はどちらもセボフルラン終末呼気濃度が 0.4% となるように持続投与を行っていたが、Trial 1 の方が Trial 3 に比較して、セボフルラン投与後 30 分から 45 分まで有意に低値を示した。また、Trial 3 はセボフルランが持続投与されていたにもかかわらず、25 分以降は上昇し続け 35 分から 45 分では、セボフルランが投与されていない Trial 2 に対しても有意な差が認められなかった。このことから、ATP は軽度の鎮静作用は認められるが、セボフルランと併用するとセボフルランの催眠・鎮静作用を減弱することが示された。

(2) 指示行動に対する反応 (図3): Trial 2 では各測定時期で全ての被検者が反応し、測定期間中に催眠状態にならなかった。セボフルランが投与されている Trial 1 と Trial 3 はセボフルラン投与後 5 分で 7 例が催眠状態になり、指示行動に反応しなくなった。特に Trial 1 ではセボフルラン投与中、催眠状態が持続していた。一方 Trial 3 は、セボフルラン投与後 20 分と 25 分で全員が催眠状態になったが、30 分ではセボフルラン投与中にもかかわらず、6 例が覚醒状態になった。両 Trial ともセボフルラン投与中止後には徐々に覚醒状態に回復した。しかし、回復は Trial 1 の方が Trial 3 より遅く、Trial 1 で全員覚醒状態になったのはセボフルラン投与中止後 15 分であった。このことから指示行動に対する反応も BIS の変化と同じように、ATP の併用により、セボフルランの催眠作用が減弱することが示された。

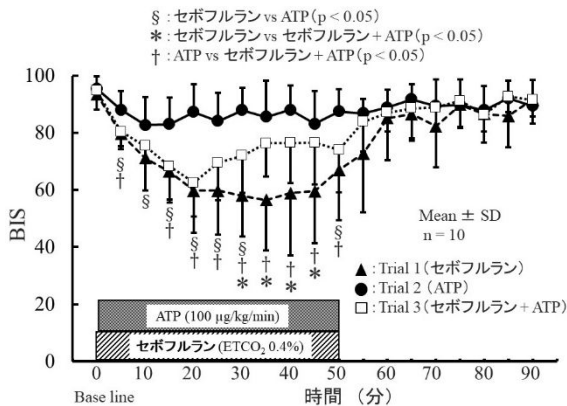


図2 BIS 値の変化

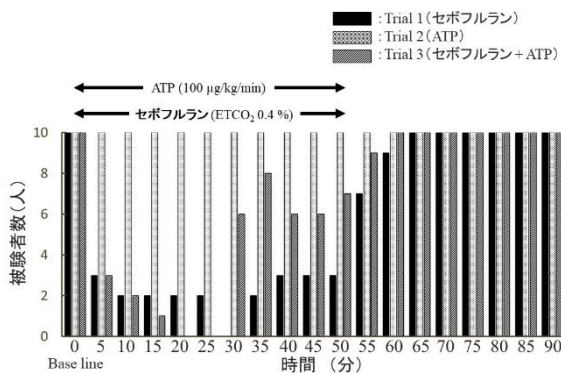


図3 指示行動に対する反応

(3) 精神運動機能、平衡機能の評価: 試験薬(セボフルラン, ATP 製剤)投与後、精神運動機能はセボフルランが投与された Trial 1 と Trial 3 は、ATP 単独投与の Trial 2 と比較し抑制されたが、Trial 1 と Trial 3 間では差は認められなかった。平衡機能では、重心距離・面積ともにセボフルランが投与された Trial 1 と Trial 3 は、ATP 単独投与の Trial 2 と比較し増加(重心距離延長, 重心面積拡大)し、平衡機能が低下していたが、Trial 1, Trial 3 間では有意な差は認められなかった。よって ATP は精神運動機能、平衡機能に影響を与えないことが示された。

(4) 呼吸・循環の変化: 呼吸の変化では、セボフルランを投与した Trial 1 と Trial 3 では分時換気量は両群ともセボフルラン投与期間中に有意な減少が認められ、呼吸抑制が認められたが、両群間では差が認められなかった。Trial 2 では、呼吸への影響は認められなかった。血圧はセボフルラン投与により低下し、収縮期圧が 30 分値で Trial 1 と Trial 3 が Trial 2 と比較し有意に低値を示した。拡張期圧では 20 分値で Trial 1 と Trial 3 が Trial 2 と比較し、有意に低値を示した。心拍数では Trial 1 でセボフルラン投与後減少し、40 分値が最低となった。Trial 2 は ATP 投与後増加し、30 分値と 50 分値では投与前と比較し有意に増加した。Trial 3 では心拍数が初めは減少傾向にあったが、その後増加に転じた。その結果 30 分値と 45 分値で Trial 1 が Trial 2 および Trial 3 と比較し有意に低値を示した。ATP は投与量により低血圧、徐脈を起こすが、今回の投与量では循環に与える影響は少なかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	岸本 敏幸  (Kishimoto Toshiyuki)  (80733435)	朝日大学・歯学部・講師    (33703)	
研究分担者	宮脇 卓也  (Takuya Miyawaki)  (00219825)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授    (15301)	
研究分担者	松浦 信幸  (Nobuyuki Matsuura)  (20408313)	東京歯科大学・歯学部・教授    (32650)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関