

Title	アミノフィリンによるプロポフォル麻酔からの回復促進効果
Author(s)	櫻井, 学
Journal	歯科学報, 104(5): 478-483
URL	http://hdl.handle.net/10130/807
Right	

アミノフィリンによるプロポフォール麻酔からの回復促進効果

櫻井 学

はじめに

全身麻酔後は、できるだけ早期に生体の各機能が術前のレベルまで回復していることが望ましい。特に、意識レベルが高い状態(覚醒し意識レベルが麻酔前に近い状態)であることは、他覚症状のみでなく、術直後の自覚症状に対しての処置を可能とする。たとえば、気道が術野となる口腔外科手術では、術直後の出血、気道の形態変化に伴う換気障害をきたすことがある。特に気道閉塞は致命的であり、早期の対応を必要とするが、患者の自覚症状はこれらの早期発見を可能とする。また、覚醒が確実であれば、嘔吐に対しても患者自身による吐物の排出が容易となり、これは血液が胃内に流れ込む可能性の高い口腔外科手術においては有利である。しかし、口腔外科手術では術式上、手術終了まで麻酔深度を深く保つ必要があるため、これらの機能回復が遅れてしまうという問題がある。

静脈麻酔薬であるプロポフォールはその利点から、使用頻度が吸入麻酔薬に変わり増えてきている。プロポフォールの利点としては、他の静脈内麻酔薬と比較し調節性が良く、揮発性の吸入麻酔薬と比較しても覚醒が速いこと、強い制吐作用があること、静脈麻酔薬であるので大気汚染がないことなどがあげられる。一方、欠点としては、注射時に血管

痛があること、アトロピンなどの副交感神経遮断薬では改善できない徐脈傾向があること¹⁾、また、プロポフォールは鎮痛効果が期待できないため、使用量の増量や、他の抗侵害刺激作用を有する薬剤を併用する必要があることなどがあげられる。覚醒の速いプロポフォールを使用しても、その投与量の増加や亜酸化窒素の併用により覚醒遅延を起こすことがあり²⁾、麻薬性鎮痛薬であるフェンタニールを併用する全静脈内麻酔では、フェンタニールの欠点である覚醒遅延や麻酔後の呼吸抑制を起こすことがある。そのため、速やかな覚醒が望まれる口腔外科手術では、覚醒促進が可能となる方法を検討する必要がある。

1. アミノフィリンの覚醒促進効果

図1は、ウサギのストレスをなるべく少なくした状態で、頭部と四肢が自由に動かせるように吊るした実験モデルであり、この方法は頭部や四肢の動きから、全身麻酔からの覚醒を判断しやすいという利点がある。この状態でプロポフォール麻酔にかかったウサギに、アデノシンの拮抗作用を有するメチルキサンチン類の8-フェニルテオフィリンを投与すると、プロポフォールが持続投与されているにもかかわらず、ウサギは開眼し飲水した。これは8-フェニルテオフィリンが、プロポフォールの麻酔作

キーワード：アミノフィリン，プロポフォール，アデノシン，覚醒
 東京歯科大学歯科麻酔学講座
 (2004年8月17日受付)
 (2004年8月19日受理)
 別刷請求先：〒261 8502 千葉県美浜区真砂1-2-2
 東京歯科大学歯科麻酔学講座 櫻井 学

Satoru SAKURAI: Aminophylline Expedites Postoperative Recovery after Propofol-Based Anesthesia(Department of Dental Anesthesiology Tokyo Dental College)

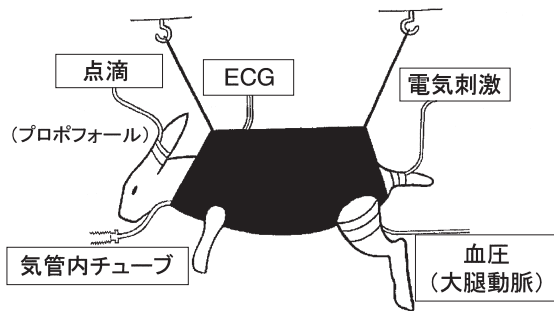


図1 ウサギの実験モデル

用を妨げたことを示している(UCLA Fukunaga 教授指導の研究)。

世界中で好まれて飲まれているカフェインもメチルキサンチン類であり、一般的にも、眠気に対抗し、気分を高め、疲労を減退させ、仕事の能率を上げる中枢刺激作用があると考えられている。メチルキサンチン類には他にもテオフィリン、テオプロミンなどがあり、いずれも中枢神経系刺激作用、平滑筋特に気管支平滑筋の弛緩作用、心筋刺激作用、利尿作用を有しており、テオフィリンは、その気管支拡張作用から喘息患者に適用され、医療領域で使用頻度が高い。テオフィリンは水溶性が低いため、エチレンジアミンと混合し水溶性を高めたものがアミノフィリンであり、注射液として使用されている。このアミノフィリンが麻酔薬や鎮静薬からの回復を促進することが報告されていること³⁾⁻⁸⁾、また、アミノフィリン同様メチルキサンチン類である8-フェニルテオフィリンが、ウサギに対するプロポフォール効果を拮抗したことから、ヒトにおいてもアミノフィリンによって、プロポフォール麻酔からの回復が促進されると考えられた。

そこで、プロポフォールをベースとした全身麻酔

で、手術中の維持を プロポフォール単独、 亜酸化窒素の併用、 フェンタニールの併用の3方法で行い(表1)、それぞれを無作為に2群に分け、麻酔終了後にアミノフィリンを投与(5 mg/kgを30秒で投与)したときと、非投与(生理的食塩水投与)のときの麻酔からの回復の影響を二重盲検で評価した⁹⁾⁻¹¹⁾。(なお本研究は、東京歯科大学倫理委員会の承認と、すべての患者からインフォームドコンセントを得て行った。)

その結果、全ての麻酔法で、アミノフィリンは麻酔からの回復を促進させた(表2)。特に見当識、認識力、精神運動機能は、気管チューブを抜いてから観察したものであり、これらの回復が早いことは、抜管後の覚醒のレベルが高いことを示し、これは自覚症状による気道の合併症の早期発見を可能とすると考えられる。

ジアゼパムやモルフィンも、アミノフィリンにより鎮静作用や催眠作用が拮抗され¹²⁾⁻¹⁴⁾、このジアゼパムやモルフィンは、中枢でのアデノシン濃度を増加させることも報告されている¹²⁾⁻¹⁴⁾。アデノシンは覚醒状態のときに蓄積し、睡眠中には減少しており、睡眠促進物質として機能していると考えられている^{15),16)}。また、中枢でのアデノシン増加はアデノシンA₁受容体を介し、神経活性の抑制を起こすことも報告されている¹⁷⁾。ジアゼパムのようなベンゾジアゼピン系薬剤の鎮静効果はGABA受容体への作用により、モルフィンの効果はオピオイド受容体への作用によるが、中枢でのアデノシンの増加はそれらの効果を増強させることが考えられる。一方、アミノフィリンはアデノシンの抑制作用を拮抗する¹⁸⁾。プロポフォールが、これらの薬剤のように、中枢でのアデノシン量を増加させるという報告はま

表1 麻酔維持法

麻酔維持法	導 入	維 持
プロポフォール単独 (グループP, 20症例)	プロポフォール0.2mg/kg フェンタニール2μg/kg	手術開始時にフェンタニール2μg/kg投与、術中プロポフォール130~200mg/kg/min(血圧、心拍数が術前値の20%以内、体動が起きないように調節)
プロポフォール、フェンタニール併用 (グループPF, 20症例)	プロポフォール0.2mg/kg フェンタニール2μg/kg	プロポフォール130mg/kg/minとフェンタニール0.05μg/kg/min
プロポフォール、亜酸化窒素併用 (グループPN, 20症例)	プロポフォール0.2mg/kg フェンタニール2μg/kg	手術開始時にフェンタニール2μg/kg投与、術中プロポフォール130mg/kg/minと67%亜酸化窒素

表2 麻酔からの回復と術後痛の評価

	グループ P		グループ PF		グループ PN	
	生食(10症例)	アミノフィリン(10症例)	生食(10症例)	アミノフィリン(10症例)	生食(10症例)	アミノフィリン(10症例)
回復時間						
開眼(分)	8.1±2.9	5.5±2.5	11.6±3.9	8.5±3.5	10.7±4.2	6.3±1.9*
指示行動(分)	10.4±3.4	8.0±2.3	14.7±3.4	10.2±5.3*	14.0±4.3	8.0±1.3*
見当識(分)	12.3±3.6	9.6±1.9*	17.7±5.7	13.2±5.4*	16.6±3.3	10.2±1.8*
抜管(分)	11.9±3.5	9.1±4.9	16.6±5.5	11.6±4.4*	14.4±3.9	9.2±3.9*
認識力の回復 (計算問題を全問正解した患者数)						
麻酔終了後						
15分	0	5*	0	5*	1	5
30分	5	10*	3	9*	4	10*
45分	6	10	8	9	10	10
60分	10	10	10	10	10	10
精神運動機能 (P-deletion test:手術前値との比較;%)						
麻酔終了後						
15分	8.4±10.8	21.0±11.3*	4.4±9.9	12.3±9.5	5.6±12.7	25.7±18.1*
30分	35.5±18.7	64.8±10.6*	26.9±17.6	46.9±29.9	38.0±25.8	61.6±18.2*
45分	68.9±9.9	80.0±11.9*	57.0±20.7	71.9±37.2	64.4±18.2	77.2±23.9
60分	82.7±10.6	90.1±8.9	73.3±20.8	79.8±32.8	81.1±18.8	96.3±19.8
術後痛(visual analogue scale)						
麻酔終了後						
30分	40.8±30.0	36.8±26.8	19.5±18.9	24.6±18.0	42.0±23.1	38.6±22.5
60分	46.4±31.2	56.7±25.6	38.8±23.3	40.5±16.6	59.0±22.7	47.0±22.4

数値は患者数と平均±SDを示す

統計処理は Unpaired t-test, Repeated Measurers ANOVA, Student-Newman-Keuls, Fisher's exact probability test で行った

*: P<0.05 (vs 生食)

グループ P: プロポフォル単独, グループ PF: プロポフォル・フェンタニール併用, グループ PN: プロポフォル・亜酸化窒素併用, 生食: 生理食塩水投与, アミノフィリン: アミノフィリン投与

だされていないが、アミノフィリンによってプロポフォル麻酔からの回復が促進されることから、中枢でのアデノシンが増加している可能性もある。

2. アミノフィリンの呼吸への影響

モルフィン麻酔で、アミノフィリン投与により、麻酔作用とともに呼吸抑制作用も拮抗されることが報告されている¹⁹⁾。今回プロポフォルをベースとした麻酔でも、アミノフィリン投与は呼吸の回復を促進した(表3)。プロポフォル・亜酸化窒素併用麻酔では、アミノフィリン投与により、1回換気量に有意な増加がみられた。また、プロポフォル・フェンタニール併用麻酔では、アミノフィリン投与により、アミノフィリン非投与と比較し有意な呼吸数の増加がみられ、アミノフィリンは麻酔後の呼吸回復にも有効であることが示された。アミノフィリ

ンによる呼吸刺激のメカニズムとして、横隔膜の刺激作用があり、これには、筋細胞へのカルシウム流入が関与していると考えられている²⁰⁾。また、アミノフィリンにはフォスホジエステラーゼの抑制による呼吸刺激作用や²¹⁾、中枢でアデノシン受容体に作用し、アデノシンによる呼吸抑制を拮抗させる効果もある²²⁾²³⁾。

3. アミノフィリンの副作用

麻薬性鎮痛薬に対し、覚醒や呼吸の回復促進の目的で使用されるナロキソンを使用すると鎮痛効果まで拮抗されるため疼痛が増強される。アミノフィリンにも痛みの感受性を上げるという報告もあるが²⁴⁾、我々の研究では、アミノフィリン投与により、いずれの麻酔維持法でも術後疼痛が増強されることはなかった(表2)。

表3 呼吸の変化

		試験薬投与(アミノフィリン/生食)		麻酔終了後(分)	
		投与直前	投与直後	3	5
グループP					
呼吸数(回/分)	生食	15.1±4.5	18.1±6.0	16.0±2.8	
	アミノフィリン	13.7±3.3	15.1±3.8†		
1回換気量(ml)	生食	187.4±57.9	180.1±79.7	205.0±62.4	
	アミノフィリン	185.3±44.8	225.7±39.4		
分時換気量(ml/min)	生食	2917.2±931.2	3141.8±1581.7	2405.0±1008.1	
	アミノフィリン	2567.7±956.1	3472.6±1365.5		
終末呼吸炭酸ガス分圧(mmHg)	生食	52.1±4.4	47.4±2.6	44.6±2.4	
	アミノフィリン	52.6±6.6	48.0±3.2		
グループPF					
呼吸数(回/分)	生食	11.4±2.6	11.8±3.3	11.5±2.8	11.7±2.9
	アミノフィリン	12.4±3.2	13.4±3.8	15.0±3.3*†	14.8±3.6*†
1回換気量(ml)	生食	171.7±45.2	189.2±63.4	248.2±30.1†	214.7±48.1†
	アミノフィリン	173.4±47.5	189.3±52.7	258.1±75.0†	265.5±89.5†
分時換気量(ml/min)	生食	1927.9±547.0	2270.2±1206.4	2405.0±1008.1	2508.0±811.5†
	アミノフィリン	2118.0±685.8	2521.5±999.8	3827.3±1182.2*†	3959.2±1482.4*
終末呼吸炭酸ガス分圧(mmHg)	生食	55.8±3.9	53.8±3.9†	51.9±2.9†	50.8±2.8†
	アミノフィリン	54.8±6.1	51.4±4.4†	47.8±3.9*†	46.6±4.7*†
グループPN					
呼吸数(回/分)	生食	19.8±2.1	18.1±2.0†	17.0±2.6†	16.2±3.3†
	アミノフィリン	17.6±3.1	17.7±2.9	16.8±2.8	16.0±3.4
1回換気量(ml)	生食	191.2±43.3	181.6±27.1	202.2±45.8	234.6±34.3†
	アミノフィリン	189.1±32.7	241.2±37.1*†	248.2±30.1*†	260.7±46.9†
分時換気量(ml/min)	生食	3752.2±780.7	3273.6±532.8	3463.7±991.6	3775.6±793.6
	アミノフィリン	3320.6±812.9	4219.2±697.4*†	4167.2±858.6†	4097.1±747.7†
終末呼吸炭酸ガス分圧(mmHg)	生食	50.1±3.0	50.5±2.5	48.4±2.0†	46.8±1.9†
	アミノフィリン	50.3±1.9	47.6±1.4*†	46.9±2.0†	45.2±3.1†

数値は平均±SDを示す

統計処理はUnpaired t-test, Repeated Measurers ANOVA, Student-Newman-Keulsで行った

* : P<0.05アミノフィリン vs 生食

† : P<0.05vs 試験薬投与前

グループP : プロポフォール単独, グループPF : プロポフォール・フェンタニール併用, グループPN : プロポフォール・亜酸化窒素併用, 生食 : 生理食塩水投与, アミノフィリン : アミノフィリン投与

- : 記録なし(グループPのアミノフィリン投与3症例で麻酔終了後3分以内に覚醒し, 生食投与1例で麻酔終了後5分以内に覚醒したため記録が取れなかった)

今回のアミノフィリンの投与量は、一般的に喘息患者の治療として用いる量である5 mg/kg 投与とした。少量(1 - 2 mg/kg)のアミノフィリンの静脈内投与で、ベンゾジアゼピン系薬剤やモルフィンの鎮静効果からの回復を効果的に促進したという報告もあるが⁽⁵⁾⁻⁸⁾、一方で、ベンゾジアゼピン系薬剤やバルビツレート系薬剤の拮抗に、比較的多量(4.5 - 8 mg/kg)のアミノフィリンの使用を推奨している報告もある^(7,8),25)。我々は、アミノフィリンの確実な麻酔からの回復の効果を期待して、5 mg/kgの投与を選択しそれを30秒で投与した。アミノフィリンの過量投与により、嘔気、嘔吐、頻脈、不整脈が起こるが、今回の研究では重篤な副作用は認められなかった。アミノフィリン投与直後に頻脈が認め

られたが、短時間の変化でありすぐに回復した(図2)。また、これまでアミノフィリン投与に伴う不整脈が報告されているが、これにはエピネフリンやハロタンの併用などという、他の因子が大きく関与していたことも考えられる²⁶⁾。循環への悪影響とは逆に、アミノフィリンには、心筋が虚血になるのを抑制する作用を有することも報告されており²⁷⁾、循環器系疾患を保有する患者の適応も可能と考えられる。

以上の結果より、フェンタニールや亜酸化窒素を併用する麻酔法も含め、プロポフォール麻酔からの回復促進の目的でのアミノフィリンの使用は有用であることが示された。

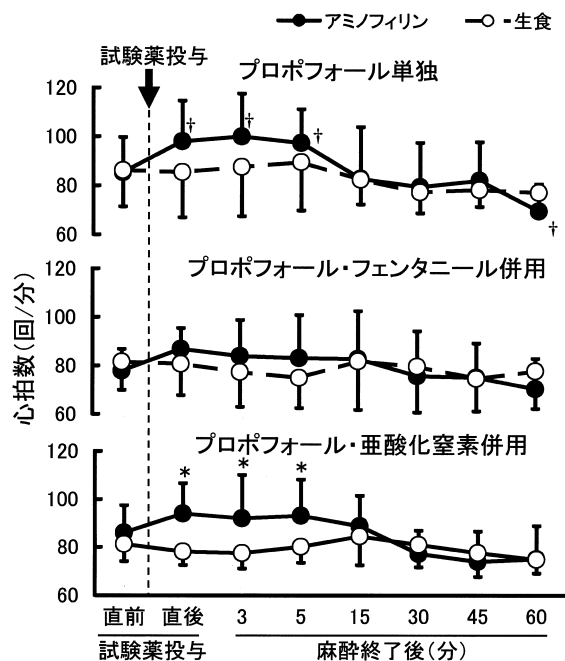


図2 心拍数の変化

平均±SD

統計処理は Unpaired t-test, Repeated Measurers ANOVA, Student-Newman-Keuls で行った

* : P < 0.05 アミノフィリン vs 生食

† : P < 0.05 vs 試験薬投与前

おわりに

近年ではアデノシン受容体の存在とともに、アデノシンの睡眠への関与が明らかになってきている。全身麻酔薬や鎮静薬には、中枢でのアデノシンの増加が報告されているものもあり、これらの薬剤の催眠・鎮静効果には、アデノシン受容体が関与していることも考えられる。ベンゾジアゼピン系薬剤の拮抗薬としてはフルマゼニルがあり、麻薬性鎮痛薬の拮抗薬にはナロキソンがあるが、それぞれ作用時間が短いことや、鎮痛効果までも消失するなどの欠点がある。一方で、アミノフィリンは、これらの薬剤からの回復も促進させることが可能であるため、安全で快適な麻酔からの回復を可能とするアミノフィリンの覚醒促進薬としての臨床的意義は大きい。

本論文の要旨は、平成13年度東京歯科大学学長奨励研究報告として、第275回東京歯科大学学会例会(2003年6月7日、千葉)において発表した。

これまでの研究には、研究代表者として平成14年度文部省科学研究補助金(基盤 C14571912)および平成13年度学長奨励研究としての研究費の助成を受けました。

謝辞

稿を終えるにあたり、常にご指導をいただいております、金子 譲教授、福永敦翁客員教授、一戸達也教授をはじめ、ご協力をいただいた本学歯科麻酔学講座の各位ならびに、本学口腔外科学講座の各位に感謝いたします。

参考文献

- 1) Horiguchi T., Nishikawa T.: Propofol-nitrous oxide anesthesia enhances the heart rate response to intravenous isoproterenol infusion. *Anesth Analg*, 96: 132-135, 2003.
- 2) Apfelbaun J. L., Lichtor J. L., Lane B. S., Coalson D. W., Korttila K. T.: Awakening, clinical recovery, and psychomotor effects after desflurane and propofol anesthesia. *Anesth Analg*, 83: 721-725, 1996.
- 3) Gurel A., Elevli M., Hamulu A.: Aminophylline reversal of flunitrazepam sedation. *Anesth Analg*, 66: 333-6, 1987.
- 4) Marrosu F., Marchi A., Martino M. R. D., Saba G., Gessa G. L.: Aminophylline antagonizes diazepam-induced anesthesia and EEG changes in humans. *Psychopharmacology*, 85: 69-70, 1985.
- 5) Arvidsson S. B., Ekstrom-Jodal B., Martinell S. A. G., Niemand D.: Aminophylline antagonises diazepam sedation. *Lancet*, 2: 1467, 1982.
- 6) Niemand D., Martinell S., Arvidsson S., Ekstrom-Jodal B., Svedmyr N.: Adenosine in the inhibition of diazepam sedation by aminophylline. *Acta Anaesthesiol Scand*, 30: 493-495, 1986.
- 7) Stirt J. A.: Aminophylline may act as a morphine antagonist. *Anaesthesia*, 38: 275-278, 1983.
- 8) Krintel J. J., Wegmann F.: Aminophylline reduces the depth and duration of sedation with barbiturates. *Acta Anaesthesiol Scand*, 31: 352-354, 1987.
- 9) Sakurai S., Fukunaga A. F., Hayashi M., Ichinohe T., Kaneko Y.: Aminophylline reduces recovery time from propofol/fentanyl anesthesia. *Anesthesiology*, 93, A76, 2000.
- 10) Sakurai S., Fukunaga A. F., Kaneko Y., Ichinohe T., Abe K.: Aminophylline expedites postoperative recovery after propofol-fentanyl-nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology*, A70, 2001.
- 11) Sakurai S., Fukunaga A. F., Kaneko Y., Ichinohe T., Abe K.: Aminophylline Expedites Postoperative Recovery after Total Intravenous Anesthesia with Propofol and Fentanyl. *Anesthesiology*, A54, 2002.
- 12) Phillis J. W., Jiang Z. G., Chelack B. J., Wu P. H.: Morphine enhances adenosine release from in vivo rat cerebral cortex. *Eur J Pharmacol*, 65: 97-100, 1979.
- 13) Jiang Z. G., Chelack B. J., Phillis J. W.: Effects of morphine and caffeine on adenosine release from rat cerebral cortex: is caffeine a morphine antagonist. *Can J Physiol Pharmacol*, 58: 1513-1515, 1980.
- 14) Phillis J. W., Siemens R. K., Wu P. H.: Effects of diaze-

- pam on adenosine and acetylcholine release from rat cerebral cortex: Further evidence for a purinergic mechanism in action of diazepam. *Br J Pharmac*, 70 : 341 ~ 8 , 1980 .
- 15) Porkka-Heiskanen T. : Adenosine in sleep and wakefulness. *Ann Med*, 31 : 125 ~ 129 , 1999 .
- 16) SRibeiro J. A., Sebastiao A. M., de Mendonca A. : Adenosine receptors in the nervous system : pathophysiological implications. *Prog Neurobiol*, 68 : 377 ~ 392 , 2003 .
- 17) Donwiddie T. V., Basile A. S., Palmer M. R. : Electrophysiological responses to adenosine analogs in rat hippocampus and cerebellum : Evidence for mediation by adenosine receptor of the A1 subtype. *Life Science* 34 , 37 ~ 47 , 1984 .
- 18) Daly J. W., Bruns R. F., Snyder S. H. : Adenosine receptor in the central neurons system : Relationship to the central actions of methylxanthines. *Life Sci*, 28 : 2083 ~ 2097 , 1981 .
- 19) Stirt JA. Aminophylline may act as a morphine antagonist. *Anaesthesia* , 38 : 275 ~ 8 , 1983 .
- 20) Aubier M., Murciane D., Viires N., Lecocguic Y., Pariente R. Diaphragmatic contractility enhanced by aminophylline : role of extracellular calcium. *J Appl Physiol*, 54 : 460 ~ 464 , 1983 .
- 21) Howell L. L., Morse W. H., Spealman RD. Respiratory effects of xanthines and adenosine analogs in rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther*, 254 : 786 ~ 791 , 1990 .
- 22) Eldridge F. L., Millhorn D. E., Kiley J. P. : Antagonism by theophylline of respiratory inhibition induced by adenosine. *J Appl Physiol*, 59 : 1428 ~ 1433 , 1985 .
- 23) Hedner T., Hedner J., Jonason J., Wessberg P. : Effects of theophylline on adenosine-induced respiratory depression in the preterm rabbit. *Eur J Respir Dis*, 65 : 153 ~ 6 , 1984 .
- 24) Paalzow L. K. : Pharmacokinetics of theophylline in relation to increase pain sensitivity in the rat. *J Pharmacokin and biopharm*, 3 : 25 ~ 38 , 1975 .
- 25) Bonfiglio M. F., Fisher-Katz L. E., Saltis L. M., Traeger S.M., Martin B. R., Nackes N. A., Perkins T. A. : A pilot pharmacokinetic-pharmacodynamic study of benzodiazepine antagonism by flumazenil and aminophylline. *Pharmacotherapy*, 16 : 1166 ~ 1172 , 1996 .
- 26) Lina A. A., Dauchot P. J., Anton A. H. : Epinephrine-aminophylline-induced arrhythmias after midazolam or thiopentone in halothane-anaesthetized dogs. *Can J Anaesth*, 38 : 1037 ~ 142 , 1991 .
- 27) Crea F., Pupita G., Galassi A. R., Tamimi H. E., Kaski J. C., Davies G. J. : Effect of theophylline on exercise-induced myocardial ischemia. *Lancet*, 683 ~ 686 , 1989 .