

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：33602

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K20705

研究課題名(和文)高齢者における笑気吸入時の疼痛性昇圧応答抑制に関する末梢血管抵抗の影響

研究課題名(英文) Effects of nitrous oxide inhalation on total peripheral resistance during suppressed pressor response to pain in the elderly.

研究代表者

磯野 員達 (Isono, Kazushige)

松本歯科大学・歯学部・助手

研究者番号：10646590

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：歯科治療中の疼痛は心血管イベントのリスクを増加させる。笑気吸入は、疼痛時昇圧応答を抑制するが、心拍数は変化しないという報告がある。血圧は心拍出量と末梢血管抵抗を要素として、心拍数や筋交感神経活動を介し神経性に調節される。そこで、亜酸化窒素吸入により寒冷疼痛試験時の昇圧応答が抑制される現象は筋交感神経活動の減弱を介するか否かを確認した。その結果、笑気吸入時は非吸入時と比べ寒冷疼痛刺激試験による拡張期血圧の上昇を抑制すると同時に筋交感神経活動の増加が減少することを確認した。一方で、心拍数・心拍出量は変化しなかった。また、笑気吸入は血圧調節機構のひとつである圧受容器反射感受性に影響を与えなかった。

研究成果の概要(英文)：Risks of cardiovascular events associated with pain stimulation are increased by pain stimulation during dental treatments. Nitrous oxide inhalation was reported to suppress pressor response to pain stimulation, while an increase in heart rate (HR) remained unchanged. Blood pressure depends on cardiac output (CO) and total peripheral resistance, which are regulated by the neural controls of HR and muscle sympathetic nerve activity (MSNA). Therefore, we evaluated whether nitrous oxide inhalation would attenuate an increase in MSNA during cold pressor test that induces increases in HR and MSNA. As a result, during nitrous oxide inhalation, the increase in diastolic blood pressure by cold pressor test was suppressed with an attenuated increase in MSNA. HR and CO, however, remained unchanged during nitrous oxide inhalation. In addition, nitrous oxide inhalation did not affect sympathetic baroreflex sensitivity, a central control system of blood pressure.

研究分野：社会歯科学

キーワード：歯科治療偶発症 笑気吸入鎮静法 疼痛性昇圧応答 筋交感神経活動 交感神経性圧受容器反射感受性

1. 研究開始当初の背景

(1) 我が国を含めた多くの先進国では超高齢社会を迎えた。そのため、高齢者の歯科受診率の上昇が予測される。また、高齢者人口の増加に伴い、先進国において循環器疾患を有する患者が増加しているという報告がある(Andrew E et al. *Circulation*. 2010)。これらの状況は循環予備力の低い患者が歯科を訪れる頻度を高めることにもなる。歯科治療時の不安や恐怖心に由来するストレスの上昇や、疼痛刺激が加わると、急激な血圧上昇が起こる可能性がある。過度の血圧上昇は脳血管疾患・心血管疾患イベントを誘発し、歯科治療中の偶発症となり得るが、循環予備力の低い患者においてはこのようなリスクはさらに高くなる。一方、亜酸化窒素と酸素の混合気体を吸収することで鎮静状態をもたらす笑気吸入鎮静法(IS)は不安、恐怖心を有する患者に対してそれらを抑える目的で広く活用されている。歯科治療時のストレスを軽減することは、全身的偶発症を予防するのに有用であるという報告(Ruben H. *Anesth Prog*. 1969)があるが、循環予備力が低下した患者など容易に血圧が安全域から逸脱しやすいものにとって、IS を応用してストレスを低下させることは有用であると思われる。血圧は心拍出量(CO)と末梢血管抵抗(TPR)を要素とする。CO は心拍数(HR)と一回拍出量(SV)により神経性に調節され、TPR は筋交感神経活動(MSNA)で調節されている。IS は、痛みに対する昇圧応答を抑制するが、HR には変化をきたさないという報告がある(T Inada et al. *Anaesthesia*. 1999)。このことを考慮すると IS による疼痛時昇圧応答の抑制は HR 上昇の抑制による CO の減弱よりも MSNA 上昇の抑制による TPR の減弱に強く依存する可能性が示唆される。しかしながら、IS により MSNA の上昇が変化するか否かは明らかになっていない。疼痛刺激により昇圧応答を再現する手法として多用されている寒冷疼痛刺激試験(CPT)がある。これによると、疼痛刺激により HR と MSNA の両者が上昇するという報告がある(D A Calhoun et al. *Hypertension*. 1993)。また、最近、研究者は微小電極を交感神経内に挿入し、直接ヒト交感神経活動を測定する方法(マイクロニューログラフィー)を身につけた。これらの方法を応用することで、IS 時に疼痛刺激を加え、IS が HR と MSNA の上昇にどのような影響があるかを評価できるようになった。

(2) 上述の様に循環器疾患患者の歯科診療に精神鎮静法を応用することは不安や治療ストレスによる循環器への過度の負担を軽減するという意味で合目的、かつ価値が高い

と考えられる。しかしながら、IS 自体に循環動態を直接変化させる作用があるとすると、IS を安全に応用するためには、その作用に為害性がないかを評価する必要がある。一般的に IS は循環器系に対する影響が少なく、循環予備力が低下した患者にも安全に使用できると解釈されている。これは、30% IS 群で断続的に測定された収縮期血圧(SBP)及び拡張期血圧(DBP)が 40 分間変化せず、対照群との間に差がなかったという報告をもとにしている(Koki Okushima et al. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008)。ところが、ある時間区域で求められた SBP, DBP の平均値に変化がなくても、連続的に増減する血圧の変動幅が大きければ、心血管イベントのリスクは高くなる(Magdás A et al. *Biomed Mater Eng*. 2014)。循環動態は圧受容器反射により調整されており、中枢性に設定されたオペレーティングポイント(OP)に収束するように維持されるため、血圧の平均値は OP と近似する。頸動脈洞と大動脈弓に存在する圧受容器で血圧変動を感知し、OP とのズレが生ずると血管運動中枢から MSNA を増減し、TPR を調節する。その反射機能における感受性が高いと OP 周辺の血圧変動幅は小さく一定に保たれ、低いと変動幅が大きくなる。平均血圧に変化がなくても圧受容器反射感受性が低下すると血圧調節が不安定な状態となり(J David Bristtrow et al. *Circulation*. 1969),(Brian Gribbin et al. *Circ Res*. 1971)、循環予備力の少ない先天性心疾患、血圧患者や高齢者などでは容易に安全域を逸脱し、心血管イベントの発生のリスクが高くなる(Hansson L et al. *Lancet*. 1998)。このため、歯科治療時に圧反射感受性が低下する状況は避けなければならないといえる。しかし、IS が交感神経性圧受容器反射感受性(sBRS)に影響を与えるか否かを明らかにした報告はない。今回採択された研究に先立ち研究代表者らは長野県工業試験場より、連続血圧計を借用することで、収縮期血圧や拡張期血圧を 1 拍ごと連続的に評価できる手法を応用できる環境となった。これと同時にヒト MSNA を直接測定する手法であるマイクロニューログラフィーを実施することで、亜酸化窒素吸入による血圧調節機構への影響を確認することとなった。

2. 研究の目的

(1) IS 時と通常覚醒状態をルームエアー吸入時の条件下で安静状態と CPT を行い、それと同時にカフ血圧と連続血圧、CO 及び MSNA を測定する。これにより IS 時に見られる CPT による昇圧応答の抑制は MSNA の上昇の抑制

に由来する TPR の減弱、HR の上昇の抑制に由来する CO の減弱のどちらにより依存するかを明らかにする。

(2) IS により sBRS は変化するか否かを明らかにすることで、亜酸化窒素吸入による血圧調節機構への影響を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 健康成人 10 名 [31 ± 2 歳]、及び高齢者を対象とした。尚、被験者の条件として基礎疾患・IS の禁忌症及びその既往歴がない、BMI < 30、非喫煙者の健康成人及び高齢者 [65-75 歳] という基準を設けた。高齢者に関しては基礎疾患のない高齢被験者がなかなか集まらず、本研究期間中に高齢者から得られたデータは若年者から得られたデータと比較するまでにいたらなかった。実験実施の 24 時間前からカフェイン摂取を控えていただいた。実験当日は気温湿度の保たれた環境の実験室に来ていただき仰臥位の状態で実験を行った。実験で設定するコンディションとしてルームエア (Room Air)、100%酸素吸入時 (100%O₂) と、30% IS、40% IS 及びその回復期 (Recovery) を設け、吸入する亜酸化窒素の濃度はフェイスマスク及び笑気吸入鎮静器を用いて調節した。測定は、対象条件である 100%O₂ と Recovery では 100%酸素を吸入した後に実施し、鎮静状態である 30・40% IS ではそれぞれの濃度の亜酸化窒素を 20 分間吸入し、至適鎮静濃度を得た後に行った。測定は安静時ベースライン (BL) 5 分間と、疼痛刺激時である CPT を 2 分間実施した (図 1)。BL の 2.5 分目と 5 分目及び、CPT の 1 分目と 2 分目にベッドサイドモニターを用いてカフ血圧・HR を測定し、フィンガープレチスモグラフィーを用いて連続動脈圧を、マイクロニューログラフィーを用いて直接 MSNA を計測した (Okada et al. *Hypertension*. 2010)。

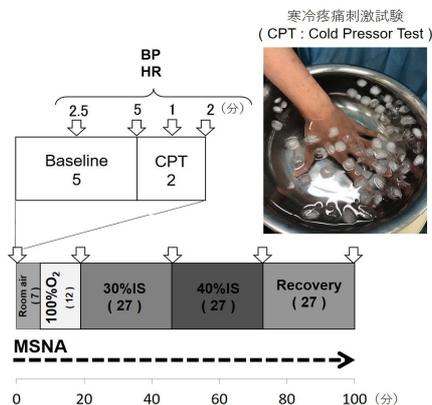
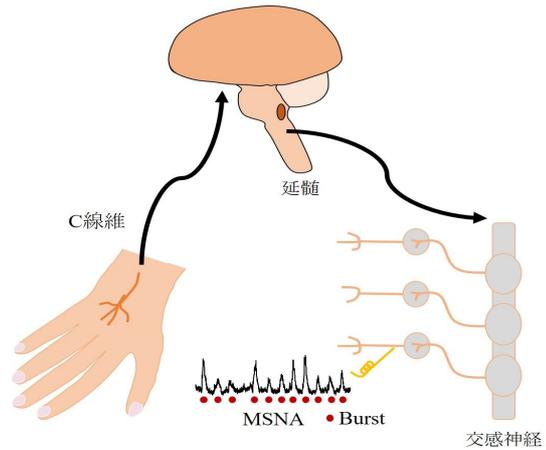


図 1 実験プロトコール

CO は連続動脈圧波形からモデルフロー法で (Wilbert T et al. *Anesthesiology*. 1999)、神経活動は 1 分間あたりの神経発火 (Burst) 発生頻度 (Burst Frequency : BF) とその積分値 (Total MSNA) 及び 100 拍あたりの Burst 発生頻度 (Burst incidence : BI) をそれぞれ下記の式 (図 2) より求めた。



・ Burst Frequency (BF) = Burst 回数 / 分

・ Total MSNA

$$\text{Burst number} = \sum_{k=1} \text{area}(k) / \text{area}(\text{max}) / \text{heart beats} \times 10000$$

・ Burst Incidence (BI) = Burst 回数 / 100 拍

図 2 筋交感神経活動の解析

(2) 各吸入条件下の BL の 5 分間のデータを用いて圧受容器反射感受性試験 (図 3) を実施した。その間に得られた BI と DBP の関係から Benning method (Okada et al. *Hypertension*. 2010) により直線回帰式を算出し、その傾きから交感神経性に血圧を調節する sBRS を求めた。

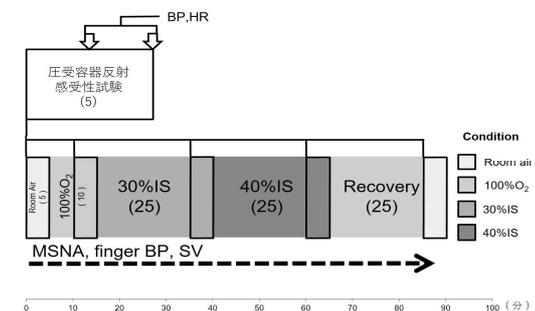


図 3 圧受容器反射感受性試験プロトコール

上記に示した本研究方法 (1) (2) は松本歯科大学倫理委員会より承認を受けたうえでヘルシンキ宣言に則り、被験者全員から事前に書面にて同意を得たうえで実施した。

4. 研究成果

(1) 鎮静状態である 30・40%IS と対象条件の全条件で BL での循環・神経活動指標に差はなかった(表1)。

表1 全条件下での循環・神経活動指標

	Room air	100%O ₂	30%IS	40%IS	Recovery
SBP (mmHg)	123±2	127±2	123±2	124±3	128±2
DBP (mmHg)	73±2	76±2	76±3	75±3	78±2
HR (beats/min)	66±3	64±3	61±4	62±4	67±5
CO (l/min)	6.1±0.4	5.4±0.4	5.7±0.3	5.4±0.4	5.7±0.4
Burst Frequency (bursts/min)	21±3	20±3	23±3	23±2	23±3
Total MSNA (units)	247±35	243±42	297±43	276±36	312±77

All values are means ±SE, n.s.

疼痛刺激である CPT を行ったところ、昇圧応答は笑気濃度が深くなると抑制され、40%IS 時には Room Air に比べて有意な低下を認めた(図4)。それと同時に測定した MSNA は血圧と同様に CPT により上昇したが、笑気濃度が深くなるにつれ上昇量は減少し、40%IS で有意な低下を示した。その一方で、CO の CPT による上昇は IS による有意な変化を認めなかった。血圧は TPR と CO の積により成り立っているが、神経終末からノルアドレナリンを放出して血管平滑筋を収縮させることで TPR を調節している MSNA が IS により減弱されたことで昇圧応答が抑制されたと考えられる。もう一方の血圧要因である CO は有意な低下を認めなかったことから IS での昇圧応答の抑制へはあまり寄与しないと予想される。しかし、CO はモデルフローアルゴリズムから推定されていることでその数値のばらつきが大きくなることから、実際には低下しているもののその差が統計学的に算出できなかった可能性もある。それに関しては追加実験により十分な検定パワーを得ることが必要となると考えられる。過去にも IS 下で、疼痛刺激を加えた場合、昇圧応答が抑制されたという報告はあるが、Inada et al. は HR の上昇がないことから、HR をその要素にもつ CO 上昇も変化しないとい考察している。つまり、血管抵抗により依存する可能性を示唆しているが、これは、今回の研究で得た結果と一致しており、MSNA の貢献度は CO に比較してより高いと言えた。

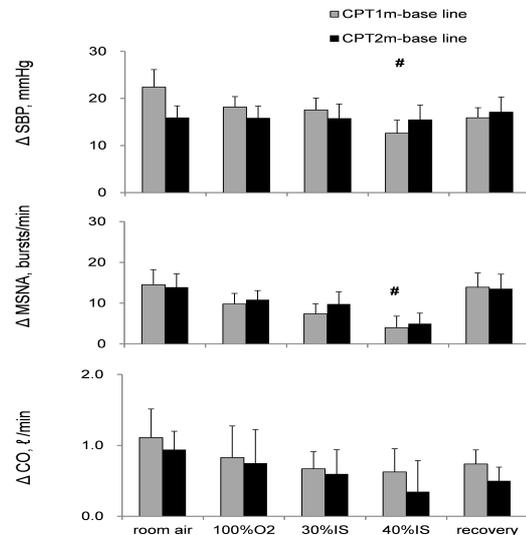


図4 笑気吸入時の疼痛刺激による循環動態

(2) IS により抑制された昇圧応答は MSNA の減弱により依存することが分かったが、これに関して IS 下では sBRS の変化を伴うのか、あるいはその感受性は維持したままで圧反射の OP(=目標値)が低下したのかを評価することで、その機序の一部を解明できる。血圧はその圧受容器反射の OP からずれた場合に交感神経活動を変化させることで一定に保っている。具体的には血圧が OP よりも下がった場合に交感神経活動は活性化して TPR を高めることで血圧を上昇させて OP に戻し、血圧が OP よりも上昇した場合はその逆が起こる。つまり、今回は疼痛刺激としての CPT で上昇した OP に対して筋交感神経の応答性が低下(感受性の低下)して血圧が OP に達する機能が減弱した結果の昇圧抑制なのか、あるいは CPT で上昇する OP 自体が鎮静によって低い値を目標値とした結果の昇圧抑制なのかを評価した。その結果、DB と MSNA (Burst Incidence, Total MSNA) の関係から求めた sBRS の直線回帰の傾きは IS 下であっても低下は見られなかった。その代表例を図5に示す。

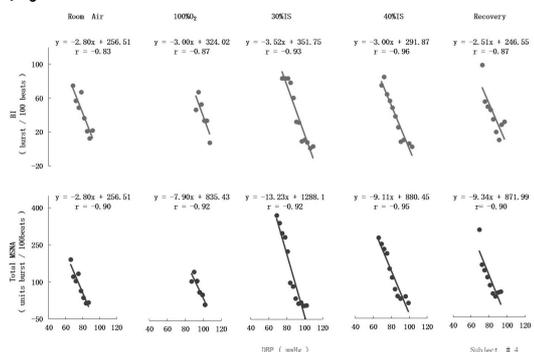


図5 交感神経性圧反射感受性の代表例

また、全被験者の平均も IS 下で低下はみられなかった(図 6)。

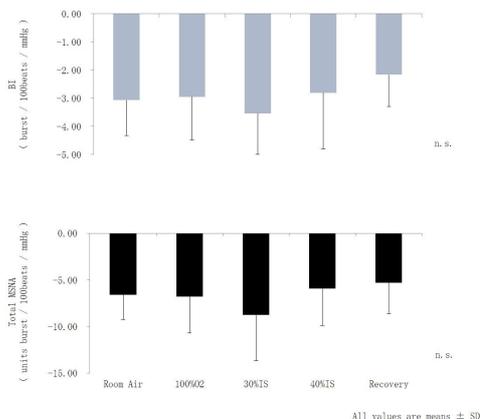


図 6 交感神経性圧受容器反射感受性の平均

この結果から昇圧応答の抑制は感受性の低下よりもむしろ OP の低下によるものだと考える方が妥当と思われる。また、疼痛を与えていない IS 下の BL 時は血圧が低下しているわけではなく、維持されていることから、IS に用いた笑気自体に交感神経活動の抑制効果があることは否定された。つまり、鎮静された結果、疼痛を感知した感覚受容器から中枢へ向かう求心路、末梢血管を調節する中枢領域にある器官が抑制されることが昇圧応答を減弱させる要因であることが示唆された。しかしながら、実際の臨床でよりその必要性が高い高齢者におけるデータは、本研究課題の期間中に結果を若年者比較するには至らなかった。そのため、高齢者においても同様のことが言えるかは今後も被験者を公募し調査を継続する予定である。

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4件)

Kazushige Isono、Yoshiyuki Okada、Tatsuhisa Mitsui、Yuji Masuda、Tadashi Ogasawara : Effects of nitrous oxide sedation on sympathetic baroreflex sensitivity. Experimental Biology 2017 April 22-26 2017、Chicago IL USA

磯野 員達、岡田 芳幸、三井 達久、高井 経之、薮島 弘之、小笠原 正 : 笑気吸入鎮静による圧反射感受性への影響 第 33 回日本障害者歯科学会 2016.9.30-10.2 ソニックシティ(埼玉県・さいたま市)

磯野 員達、岡田 芳幸、三井 達久、

増田 裕二、小笠原 正 : 疼痛時昇圧応答抑制に対する笑気吸入鎮静法の効果 第 82 回松本歯科大学学会 2016.7.9 松本歯科大学講義館 201 教室(長野県・塩尻市)

磯野 員達、岡田 芳幸、三井 達久、小笠原 正 : 笑気吸入鎮静は圧反射感受性を維持する 第 51 回中部歯科麻酔学会 2016.6.25 松本歯科大学図書館 2 階学生ホール(長野県・塩尻市)

6. 研究組織

(1)研究代表者

磯野 員達 (ISONO, Kazushige)
松本歯科大学・歯学部・助手
研究者番号： 1 0 6 4 6 5 9 0

(2)研究協力者

岡田 芳幸 (OKADA, Yoshiyuki)
広島大学・歯学部・教授
研究者番号： 7 0 5 6 6 6 6 1

(3)研究協力者

三井 達久 (MITSUI, Tatsuhisa)
なわ歯科医院・歯科医師