

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：27102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11915

研究課題名(和文)有病高齢者の安心安全な歯科治療を実現するための循環器系偶発症の予測システムの開発

研究課題名(英文) A developmental study of the prediction system for cardiovascular accidents in dental treatment of the medically compromised elderly

研究代表者

大渡 凡人 (Owatari, Tsuneto)

九州歯科大学・歯学部・教授

研究者番号：80194322

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：有病高齢者歯科治療に多い循環器系偶発症を防ぐには、そのメカニズムを明らかにする必要がある。局所麻酔薬含有の血管収縮薬は重要な原因とされるが、両者の関連は未だに不明である。そこで、アドレナリン(AD)ならびにフェリプレシン(FP)含有局所麻酔薬が、有病高齢者の血圧、脈拍数に及ぼす影響と、不整脈発生で重要な心電図再分極過程に及ぼす影響について厳密な方法を用いて検討した。その結果、FPはADよりも血圧を有意に上昇させ、心拍数はADがFPよりも上昇した。また、ADはQTcを延長させたが、FP群は短縮する傾向を示した。以上より、高血圧患者にはADが、不整脈患者にはFPが望ましいことが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果は、「有病高齢者の安心安全な歯科治療を実現するための循環器系偶発症の予測システム」のkeyとなる局所麻酔薬選択における有力な指標となるものである。すなわち、アドレナリン添加局所麻酔薬使用は心拍数上昇により心筋虚血ならびにTdPリスクを高めるために頻脈性不整脈患者には望ましくなく、フェリプレシンは、TdPリスクを上昇させず、心筋虚血リスクも低い。血圧は上昇させる可能性が高いため、高血圧患者には望ましくないといえる。ますます増加する有病高齢者の安全・安心な歯科治療における安全な局所麻酔薬の選択を可能にするという点で社会的にも学術的にも大きな意義がある。

研究成果の概要(英文)：Cardiovascular accident is common in dental care of medically compromised elderly. In order to prevent cardiovascular accident, it is necessary to identify the cause and reveal the mechanism. Vasoconstrictor in local anesthetics is considered to be an important cause of cardiovascular accident, however, the causal relationship between those is unknown. Therefore, we investigated the effect of adrenaline (AD) and feripressin (FP), which are representative vasoconstrictors in dental anesthetics, on blood pressure (BP), heart rate (HR) and repolarization process in electrocardiogram, which is important in the occurrence of arrhythmia, with double blind crossover study design.

As a result, FP showed significant increase in BP compared to AD, and HR was significantly higher in AD than in FP. In addition, AD showed prolongation of QTc but FP did not. AD may be desirable for hypertensive elderly patients and FP is desirable for the elderly with arrhythmia.

研究分野：歯科麻酔学

キーワード：心電図再分極過程 アドレナリン フェリプレシン 高齢者 局所麻酔薬 致死的不整脈 TdP 心電図

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

2017年における世界の60歳以上人口は962百万人と推計されているが、その数は今後も上昇し、2050年には21億人近くになると予測されている。日本は2007年に世界ではじめて超高齢社会となったが、歯科外来においても高齢者の来院は増えている。

高齢者の歯科治療ではさまざまな問題が発生するが、循環器系の全身的偶発症はその重要なもののひとつである。加齢とともに全身疾患の併存率は上昇するが、なかでも循環器疾患の有病率は高い。さらに、高齢者は動脈硬化や圧受容体反射の抑制などを背景に、血圧や脈拍数が変動しやすくなる。このような加齢による生理学的変化は、歯科治療においても血圧や脈拍数の変動を容易に招き、まれではあるが重篤な循環器系全身的偶発症を誘発させる原因となる。

有病高齢者の歯科治療においては、循環器系偶発症は特に重要である。しかし、有病高齢者の全身的偶発症については、我々が行った1999-2015年にわたる14,671症例に関する後方視的な調査が唯一である¹⁾。その結果によれば有病高齢者の観血的歯科処置において全身的偶発症は約11%に発生しており、循環器系偶発症はその86%を占めていた。また、循環器系偶発症のなかでも、高血圧性危機と不整脈が95.5%を占めていた。このように血圧上昇あるいは予期せぬ不整脈の出現は、有病高齢者歯科治療において極めて重要である。

局所麻酔薬に含まれる血管収縮薬は、循環動態に影響することが知られている。血管収縮薬のうち、アドレナリンは最も多く用いられるが、カテコールアミンとして陽性の変時・変力作用をもつため、循環器系に及ぼす影響は無視できない。このため、アドレナリンは血圧や脈拍数変動の重要な原因と考えられ、昔から多くの研究が行われてきた²⁻⁶⁾。しかし、有病高齢者を対象としたものは存在しなかった。

バゾプレシンのアナログであるフェリプレシンは、日本あるいは欧州でよく用いられる血管収縮薬である。フェリプレシンは血管収縮作用はあるものの、アドレナリンに比較して循環動態に及ぼす影響は小さいと考えられ、循環器疾患患者や高齢者の歯科治療にしばしば用いられている⁷⁾⁸⁾。このフェリプレシンについても、その循環動態に及ぼす影響に対して、いくつかの研究が行われている⁹⁾⁸⁾。しかし、アドレナリンと同様に、有病高齢者を対象としたものは存在しなかった。

一方、心電図QTcは心筋再分極時間の指標として知られている。その延長はTd-Pと呼ばれる致死的不整脈の発生に関連している。QT延長は遺伝的素因によるものがよく知られているが、薬物によっても有意に延長し、これを二次性QT延長症候群という¹⁰⁾。二次性QT延長症候群は、多くの薬剤が原因となるが、アドレナリンもそのひとつである。

歯科で用いるアドレナリン血中濃度は、QT延長症候群の鑑別に用いられるアドレナリン負荷試験などと比較すれば非常に低い¹¹⁾。しかし、有病高齢者は不整脈の併存頻度が高く、アドレナリン添加局所麻酔薬によると思われる頻脈性不整脈はしばしば経験するところである¹²⁾¹³⁾。このため、歯科用局所麻酔薬中のアドレナリンによる有病高齢者のQTcへの影響は無視できないが、これまで系統的に調査した報告はない。

有病高齢者の歯科治療における安全性を確保するためには、以上のように、血管収縮薬の循環動態ならびに心電図再分極過程に及ぼす影響について明らかにする必要がある。

2. 研究の目的

本研究は65歳以上の高齢者を対象に、1/8万アドレナリンを含有する2%リドカインと、フェリプレシン0.03単位を含有する3%塩酸プロピトカインが、有病高齢者の血圧、脈拍数ならびに心電図再分極過程に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

抜歯処置を必要とする65歳以上の高齢者を対象とした。患者には十分なインフォームドコンセントを十分に行い、研究参加に同意した22名を対象とした。

研究デザインはrandomised double-blind crossover studyとし、高齢者に特有の複雑な患者背景、すなわち、複数の全身疾患ならびに薬剤等による影響を除去できるように配慮した。

血圧計と心電図はベッドサイドモニタBSM-6301(NIHONKOHDEN, Tokyo, Japan)を使用した。局所麻酔は、アドレナリン(ORA Inj. Dental Cartridge, 昭和薬品化工, Tokyo, Japan)、フェリプレシン(Citanest-Octapressin, デンツプライシロナ, Tokyo, Japan)を使用した。注入には歯科麻酔用電動注射筒Anaeject II(日本歯科薬品, Yamaguchi, Japan)を使用した。

自律神経活動の安定を目的として、入室後30分間、臥位で安静に保った。その後、同体位で非観血的血圧(2.5分毎)を連続的に測定した。血圧および脈拍数の基準値は、測定開始20分から30分の10分間に測定した値の平均値とした。同一対象者に対し、抜歯を2回に分けて行い、一方をアドレナリン群、他方をフェリプレシン群に割り付けた。アドレナリン群とフェリプレシン群の割り付は乱数表を用いてランダムに行った。浸潤麻酔は経験年数5年以上の歯科医師1人が実施した。術者、被検者ともに局所麻酔薬が判別できないよう、カートリッジのラベルをマスクした状態で処置を行った。各歯科用局所麻酔薬3.6mlを歯科麻酔用電動注射筒を用いて、で

きるだけ疼痛を与えないように配慮しながら、骨膜下に浸潤させた。局所麻酔投与後、20 分間安静臥位で非観血的血压ならびに脈拍数を測定した。その後、通法で抜歯を行った。同一被検者に対して上記手順で、局所麻酔薬だけを変えて、日を改めて 2 回目の抜歯を実施した。

各群の血压、脈拍数および QTc は基準値、投与終了直後、同 5 分後、10 分後を計測し、統計学的解析を行った。

4. 研究成果

対象者は 22 名で男性が 13 名、女性が 9 名であった。平均年齢は 77.2 歳 (SD: 6.2 歳)、年齢幅は 65-86 歳であった。併存する全身疾患は、高血圧 11 名、脂質異常症 10 名、糖尿病 10 名、脳梗塞 6 名であった。薬剤服用数の平均は 5.3 種類であった。

コントロールの収縮期血压は 141.6mmHg (16.6mmHg)、拡張期血压は 80.3mmHg (12.0mmHg)、脈拍数は 67.0bpm (10.7bpm) であった。

収縮期血压は、フェリプレシン群において局所麻酔終了直後、5 分後および 10 分後で有意に上昇した。アドレナリン群では局所麻酔終了直後でのみ有意に上昇した。フェリプレシン群の収縮期血压上昇はアドレナリン群よりも 5 分後、および 10 分後で有意に高かった。

拡張期血压は、フェリプレシン群においては収縮期血压と同様に局所麻酔終了直後、5 分後および 10 分後で有意に上昇したが、アドレナリン群では 5 分後および 10 分後に有意に低下した。両群の比較では、すべての計測点において、フェリプレシン群はアドレナリン群に比較して、有意に高かった。

脈拍数では、アドレナリン群では局所麻酔終了直後、5 分後、および 10 分後で有意に上昇した。一方、フェリプレシン群では有意な変化は認めなかった。両群の比較では、アドレナリン群はフェリプレシン群に比較して、すべての計測点において有意に高かった。

心電図 QTc において、アドレナリン群では局所麻酔終了直後、5 分後および 10 分後で有意に延長した。一方、フェリプレシン群では有意な変化は認めなかった。両群の比較では、すべての計測点において、アドレナリン群はフェリプレシン群に比較して、有意に延長していた。

アドレナリンを血管収縮薬として含む局所麻酔薬の循環動態変動については、多くの研究が存在するが、血压は上昇しかかったという報告が多い (2-6)。また、血中濃度が 10 $\mu\text{g/ml}$ 未満となるようなアドレナリンの経静脈投与では、脈拍数は上昇するが、収縮期血压は上昇、拡張期血压は低下し、平均動脈圧はほとんど変化しないと報告されている (14)。一方、Davenport らは 1/10 万アドレナリン添加 2%塩酸リドカイン 7.2ml アドレナリンとして 72 μg を投与したところ、血中アドレナリン濃度のピークは、注入 2 分後の 592 (SD 166) pg/ml であったと述べている (6)。

本研究ではアドレナリン血中濃度を測定していないが、Davenport らの結果を参考に推測すれば、アドレナリン 3.6ml 中のアドレナリン 45 μg 投与により、血中アドレナリン濃度はピークでも 10 $\mu\text{g/ml}$ よりはるかに低濃度であったと推測される。このため、本研究におけるアドレナリン 3.6ml 投与は、高齢者においても収縮期は局所麻酔終了直後を除いて、拡張期血压はすべてにおいて有意な変化をもたらさなかったものと考えられる。

フェリプレシンはバソプレシン V1 受容体を介して、主に静脈の収縮作用をもたらす (15)。しかしながら、歯科治療における通常使用量では心筋に直接的な影響を及ぼさず、心血管系への影響は僅かであるといわれている (15)。フェリプレシンによる血压に及ぼす影響については、過去の報告では結果が一致していない (8,9)。局所麻酔による循環変動には、血管収縮薬の薬理作用だけではなく、疼痛、不安、全身疾患、服用薬剤など多因子が関与するといわれている。このために論文間で、結果が異なったものと推測される。

本研究では、すべての計測点で収縮期、拡張期ともに有意に上昇し、アドレナリン群よりも高値を示した。本研究は crossover study を用い、血管収縮薬以外の要因をできるだけ小さくするよう配慮した。このように、本研究は血管収縮薬以外の要因による影響を最少に抑えることができた結果、前述の結果がえられたものと考えられる。以上より、血压に関していえば、本研究により有病高齢者の歯科治療で血压上昇を避けるためには、フェリプレシンの選択は正しいとはいえないことが示された。

一方、脈拍ではアドレナリン群では脈拍数は有意に上昇したが、フェリプレシン群では有意な変化は認められなかった。

これまでの複数の研究においても、アドレナリン含有局所麻酔薬は有意な脈拍数上昇を引き起こすと報告されている (8,16)。しかし、フェリプレシン含有局所麻酔薬では脈拍数には有意な変化は認められなかったという報告がある一方、低下したという報告もある (7,17)。後者の考察として、フェリプレシンによる圧受容体反射の感受性亢進、直接的な心筋抑制、冠動脈血流量低下による二次的な心筋虚血などが影響しているのではないかと推測されている。さらに、両群間で脈拍数においても有意差が認められた。この結果から、高齢者歯科治療で頻脈を避けるためには、フェリプレシンが望ましいことが示されたといえる。

QTc についてはアドレナリンは延長させたが、フェリプレシン群はやや短縮する傾向を示し、

両群間に有意差が認められた。QTc 延長は致死的不整脈をもたらす変化である (18,19)。しかし、本研究の結果だけで、アドレナリン含有リドカイン 3.6ml 投与により致死的不整脈のリスクが上昇するかどうかは明らかではない。この点を明らかにするためには、さらなる疫学的研究が必要である。しかしながら、本研究から、少なくとも先天的 QT 延長症候群、薬剤誘発性 QT 延長症候群、あるいは低カリウム血症など、TdP リスクの高い患者では、アドレナリン含有局所麻酔薬の使用は避けたほうが望ましいことが示されたといえる。

以上より、有病高齢者の異常高血圧の予防にはフェリプレシンよりもアドレナリンが望ましく、頻脈性不整脈の予防には、フェリプレシンが望ましいことが示された。しかし、以上の血管収縮薬の選択基準が適切であるかどうかについては、実臨床におけるさらなる研究が必要である。

参考文献

1. 大渡凡人. 有病高齢の観血的歯科処置症例のべ 14,671 症例に発生した全身的偶発症に関する統計学的検討. 日本歯科麻酔学会雑誌. 2016;444):565.
2. Dionne R a, Goldstein DS, Wirdzek PR. Effects of diazepam premedication and epinephrine-containing local anesthetic on cardiovascular and plasma catecholamine responses to oral surgery. *Anesth Analg*. 1984;63:640-6.
3. Meral G, Tasar F, Sayin F, Saysel M, Kir S, Karabulut E. Effects of lidocaine with and without epinephrine on plasma epinephrine and lidocaine concentrations and hemodynamic values during third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* [Internet]. 2005 Aug [cited 2014 Dec 18];1002):e25-30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16037765>
4. Krzemiński TF, Gilowski L, Wiench R, Płocica I, Kondzielnik P, Sielańczyk a. Comparison of ropivacaine and articaine with epinephrine for infiltration anaesthesia in dentistry - a randomized study. *Int Endod J* [Internet]. 2011 Aug [cited 2014 Dec 18];448):746-51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21470248>
5. Elad S, Admon D, Kedmi M, Naveh E, Benzki E, Ayalon S, et al. The cardiovascular effect of local anesthesia with articaine plus 1:200,000 adrenalin versus lidocaine plus 1:100,000 adrenalin in medically compromised cardiac patients: a prospective, randomized, double blinded study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* [Internet]. 2008 Jun [cited 2014 Dec 18];1056):725-30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18485309>
6. Davenport RE, Porcelli RJ, Iacono VJ, Bonura CF, Mallis GI, Baer PN. Effects of anesthetics containing epinephrine on catecholamine levels during periodontal surgery [Internet]. Vol. 61, *Journal of Periodontology*. 1990. p. 553-8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2213464
7. Agata H, Ichinohe T, Kaneko Y. Felypressin-induced reduction in coronary blood flow and myocardial tissue oxygen tension during anesthesia in dogs. *Can J Anaesth* [Internet]. 1999 Nov;4611):1070-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10566930>
8. Abu-Mostafa N, Aldawssary A, Assari A, Alnujaidy S, Almutlaq A. A prospective randomized clinical trial compared the effect of various types of local anesthetics cartridges on hypertensive patients during dental extraction. *J Clin Exp Dent*. 2015;71):e84-8.
9. Teresa M, Cáceres F, P AC, Brito FS De, Darrieux FC, Neves RS, et al. Original Article Effect of Local Anesthetics with and without Vasoconstrictor Agent in Patients with Ventricular Arrhythmias. *Arq Bras Cardiol*. 2008;128-33.
10. Nachimuthu S, Assar MD, Schussler JM. Drug-induced QT interval prolongation: Mechanisms and clinical management. *Ther Adv Drug Saf*. 2012;35):241-53.
11. Vyas H, Hejlik J, Ackerman MJ. Epinephrine QT stress testing in the evaluation of congenital long-QT syndrome: Diagnostic accuracy of the paradoxical QT response. *Circulation*. 2006;11311):1385-92.
12. 大渡凡人, 館信昭, 植松宏. 歯科治療中に高齢者に認められた発作性上室性頻拍症例. *老年歯科医学*. 2004;193):238-9.
13. 大渡凡人, 田山秀策, 植松宏, 俣木志朗, 海野雅浩. 高齢者歯科治療中に発生した発作性および持続性心房細動に関する検討. *日本歯科麻酔学会雑誌*. 2007;354):156.
14. Meechan JG, Cole B, Welbury RR. The influence of two different dental local anaesthetic solutions on the haemodynamic responses of children undergoing restorative dentistry: A randomised, single-blind, split-mouth study. *Br Dent J*. 2001;1909):502-4.

15. Yagiela J a. Vasoconstrictor agents for local anesthesia. *Anesth Prog* [Internet]. 1995 Jan;423-4):116-20. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2148913&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
16. Scarparo HC, Maia RN, de Gois SR, Costa FWG, Ribeiro TR, Soares ECS. 実験系に問題あり Effects of mepivacaine 2% with epinephrine in the cardiovascular activity of patients undergoing third molar surgery: a prospective clinical study. *J Craniofac Surg* [Internet]. 2014;251):e9-12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24275775>
17. Sunada K, Nakamura K, Yamashiro M, Sumitomo M, Furuya H. Clinically safe dosage of felypressin for patients with essential hypertension. *Anesth Prog* [Internet]. 1996;434):108-15. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2148772&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
18. Vanegas G, Lancien F, Leprince J, Vaudry H, Le Mével JC. Effects of peripherally administered urotensin II and arginine vasotocin on the QT interval of the electrocardiogram in trout. *Comp Biochem Physiol Part - C Toxicol Pharmacol* [Internet]. 2016;183-184:53-60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbpc.2016.01.006>
19. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* [Internet]. 2004;350(10):1013-22. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra032426%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14999113>

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yuka Kyosaka, Tsuneto Owatari, Masanao Inokoshi, Kazumasa Kubota, Minoru Inoue, and Shunsuke Minakuchi	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Cardiovascular Comparison of 2 Types of Local Anesthesia With Vasoconstrictor in Older Adults: A Crossover Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anesth Prog.	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2344/anpr-65-04-02	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Kyosaka Y, Owatari T, Inokoshi M, Inoue M, Minakuchi S
2. 発表標題 Effects of Local Anesthetics with Adrenaline and Felypressin on the Blood Pressure, Heart Rate and QTc of Medically Compromised Elderly
3. 学会等名 IADR（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 京坂侑加, 大渡凡人, 猪越正直, 井上 実, 水口俊介
2. 発表標題 アドレナリンならびにフェリプレシン添加歯科用局所麻酔薬が有病高齢者の血圧・心拍数ならびにQTcに及ぼす影響
3. 学会等名 第27回日本有病者歯科医療学会総会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 京坂侑加, 猪越正直, 井上実, 大渡凡人, 水口俊介
2. 発表標題 アドレナリンならびにフェリプレシン添加歯科用局所麻酔薬が高齢者の循環動態に及ぼす影響
3. 学会等名 日本有病者歯科医療学会
4. 発表年 2018年

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----