

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：32710

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K19215

研究課題名（和文）注意欠如・多動性症への静脈内鎮静法の安全性の検証と新たな全身管理法の開発

研究課題名（英文）Verification of the safety of intravenous sedation for attention-deficit/hyperactivity disorder and development of a new systemic management method

研究代表者

山田 麻記子（Yamada, Makiko）

鶴見大学・歯学部・非常勤講師

研究者番号：20556526

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：Handling stressによって、青斑核と前頭前野、背側縫線核と扁桃体基底核外側のモノアミン神経活動が亢進した。ミダゾラムとNBI127914の局所投与は、ストレス状況下のこれらの神経活動の亢進を抑制するのに対し、デクスメトミジンは、ストレス状況下のこれらの神経系の活動の亢進を抑制しなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

歯科治療はストレスを引き起こすストレスラーとなりうる。歯科麻酔臨床では、ストレス軽減に静脈内鎮静法が有効である。しかしながら、現在静脈内鎮静法を行う機会が増えているが、脳内複数部位のモノアミン神経系活動の中樞神経系作用発現機構の検討はほとんど行われていない。本研究では、静脈内鎮静法薬の中樞神経作用機構を明らかにすることで歯科医療の安全性の向上を図ることができる。

研究成果の概要（英文）：Handling stress enhanced monoaminergic activity in the locus coeruleus and the prefrontal cortex, dorsal raphe nucleus and amygdala. Local infusion of midazolam and NBI127914 inhibited the enhanced of these neural activity under stress conditions, whereas dexmedetomidine did not inhibit the enhanced.

研究分野：静脈内鎮静法

キーワード：microdialysis ADHD stress handling

## 1. 研究開始当初の背景

歯科治療はストレスを引き起こすいわゆるストレッサーとなることが少なくない。全身疾患(高血圧症や狭心症,脳血管疾患など)の急性増悪や発作の発症,血管迷走神経反射など,歯科治療中に発生する全身的偶発症の原因としてストレスは重要な因子でもある。このため歯科麻酔科臨床では,1960年代からベンゾジアゼピン系薬ジアゼパムを用いた静脈内鎮静法が開始され,近年は,ベンゾジアゼピン系薬ミダゾラム,静脈麻酔薬プロポフォール,さらにノルアドレナリン受容体である  $\alpha_{2A}$  受容体作動薬デクスメトミジンをを用いた静脈内鎮静法が行われている。

わが国では1990年後半以降,神経発達症,なかでもADHDの患者数が急増し,現在,9万人を超える小学生がADHDと診断されている。また,全国の公立小・中学校で特別支援教育を受けているADHDの小・中学生数は,1993年から2015年の22年間に7.4倍となっている。これらのADHDの歯科治療中の全身管理法として静脈内鎮静法を行う機会も近年急増している。

神経発達症疾患は,高次脳機能の障害・変調が主な原因とされている。しかしながら,高次脳機能の障害・変調をきたしているADHD患者,また,精神鎮静法薬と同じく高次脳機能に作用機転を持つADHD治療薬を長期投与されているADHD患者への静脈内鎮静法の応用の安全性や妥当性に関する研究はほとんど行われていない。

ADHD治療薬としては,ドパミンおよびノルアドレナリントランスポーター阻害剤であるメチルフェニデートが広く用いられ,最近では,選択的ノルアドレナリントランスポーター阻害剤であるアトモキセチンや選択的  $\alpha_{2A}$  アドレナリン受容体作動薬であるグアンファシンなども用いられている。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は,ADHDのモデル動物を用いて高次脳機能に障害・変調をきたしているADHD患者に静脈内鎮静法を行うことの安全性と妥当性を検討することである。また,より臨床的な状況を再現するためADHD治療薬を慢性投与したADHDモデル動物への静脈内鎮静法の安全性と妥当性を検討することである。

## 3. 研究の方法

- (1)セボフルレン全身麻酔下に,ラットにポリエチレンカテーテル(PE-10)を用いて,薬物の静脈内投与経路とする頸静脈カニューレーション手術を行う。挿入した静脈カニューレは,皮下を通過させてプローブとともに頭蓋骨上に固定する。
- (2)カニューレーション手術後,デュアルマニピュレータ型超精密脳定位固定装置を用いて,脳部位に,マイクロダイアリスプローブを挿入する。
- (3)セボフルレン全身麻酔覚醒24時間以降に,無麻酔,無拘束,自由行動状態のラットにマイクロダイアリスシリンジポンプによってマイクロダイアリス灌流液(人工脳脊髄液)の灌流を開始する。灌流は,挿入した脳部位のプローブに同時に行う。
- (4)ミダゾラム,デクスメトミジン,NBI27914を静脈内投与し,ストレスのない自由行動状態とHandling stress, Psychological stressを10分間負荷した状態での神経伝達物質の変動を検討する。
- (5)ラットを安楽死させた後,摘出した脳から標本を作製して,プローブ部位の組織学的検証を行う。

#### 4 . 研究成果

ADHD への静脈内鎮静法の応用の安全性と妥当性について動物モデルを用いて高次脳機能の面から検討した .

ハンドリングストレスによって , 青斑核と前頭前野 , 背側縫線核と扁桃体基底核外側のモノアミン神経活動が亢進した . ミダゾラムと NBI127914 の局所投与は , ストレス状況下のこれらの神経活動の亢進を抑制するのに対し , デクスメトミジンは , ストレス状況下のこれらの神経系の活動の亢進を抑制しなかった .

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Shunpei Moriya, Hitoshi Takahashi, Daiki Masukawa, Makiko Yamada, Jun Ishigooka, Katsuji Nishimura	4. 巻 144
2. 論文標題 Ziprasidone, a second-generation antipsychotic, affects core clock gene mRNA expression in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 57-59
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jphs.2020.06.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Shunpei Moriya, Hitoshi Takahashi, Daiki Masukawa, Makiko Yamada, Jun Ishigooka, Katsuji Nishimura	4. 巻 145
2. 論文標題 Dual orexin receptor antagonist (DORA-12) treatment affects the overall levels of Net/maoA mRNA expression in the hippocampus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 198-201
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jphs.2020.12.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山田麻記子, 阿部佳子, 脇山瑠美, 河原幸江, 河原博
2. 発表標題 ミダゾラムとデクスメドミジンの中樞神経系作用機構- 脳内モノアミン神経系からの検討 -
3. 学会等名 第47回日本歯科麻酔学会総会・学術集会
4. 発表年 2019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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------