

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 16 日現在

機関番号：32650

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25463147

研究課題名(和文) 組織血流量の制御に基づく口腔外科手術のための新しい全身麻酔ストラテジー

研究課題名(英文) A new strategy of general anesthesia for oral and maxillofacial surgery based on the pharmacological control of tissue blood flow

研究代表者

一戸 達也 (ICHINOHE, Tatsuya)

東京歯科大学・歯学部・教授

研究者番号：40184626

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)： 口腔組織血流量(OTBF)は吸入麻酔薬の種類と濃度によってその増加の程度が異なった(イソフルラン>セボフルラン>デスフルラン)。セボフルラン麻酔に亜酸化窒素を併用するとOTBFが増加するが、セボフルラン-レミフェンタニル麻酔に亜酸化窒素を併用してもOTBFは減少したままであった。セボフルラン麻酔にレミフェンタニルやデクスメトミジンを併用すると、動脈血二酸化炭素分圧の増減によるOTBFの変化が小さくなる傾向がみられた。セボフルラン麻酔下にレミフェンタニルを投与すると、口腔領域内での血流再分布が起こっている可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)： Increases in oral tissue blood flow (OTBF) during inhalation anesthesia were not uniform among inhaled anesthetics and their concentrations (isoflurane > sevoflurane > desflurane). Although OTBF increased during administration of sevoflurane combined with nitrous oxide, OTBF remained decreased during concomitant administration of sevoflurane and remifentanil combined with nitrous oxide. Changes in OTBF during hyper/hypocapnia were smaller when remifentanil or dexmedetomidine was administered simultaneously with sevoflurane. It is suggested that redistribution of OTBF occurs during administration of remifentanil under sevoflurane anesthesia.

研究分野： 歯科麻酔学

キーワード： 組織血流量 口腔外科手術 麻酔薬 換気条件 相互作用

## 様式 C - 19、F - 19、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

口腔・顎・顔面手術時の出血量減少を目的として、従来から血管収縮薬添加局所麻酔薬の術野への投与や低血圧麻酔の併用が行われてきた。しかし、様々な合併症の報告もあり、より安全な方法が模索されてきた。

我々はこれまで、全身麻酔薬そのものが口腔粘膜血流量に及ぼす影響を観察してきた。そして、イソフルランは口腔粘膜血流量を増加させ、亜酸化窒素とプロポフォルは変化させないが、フェンタニルは口腔粘膜血流量を減少させることを動物実験で示した。またヒトにおいても、亜酸化窒素-イソフルラン麻酔に比較して、プロポフォル麻酔の方が口腔粘膜血流量の増加が少ないことを報告した。ウサギの実験では、動脈血炭酸ガス分圧に依存して下顎骨骨髄、骨膜および咬筋の組織血流量が変化することを示した。この結果によると、動脈血二酸化炭素分圧の上昇/低下によって下顎骨骨髄組織血流量 (BBF) が増加/減少する一方、咬筋組織血流量 (MBF) が減少/増加し、骨膜組織血流量は変化しないことが示された。別の実験では、プロポフォル麻酔とセボフルラン麻酔の両者において、レミフェンタニルがアデノシン 3 リン酸のような平均動脈圧の低下をもたらすことなく量依存性に BBF を減少させることを示した。またロクロニウムやベクロニウムといった筋弛緩薬は口腔組織血流量に大きな影響を与えないことを示した。

これらの全身麻酔に使用する薬物と換気や循環の条件を適切に組み合わせることによって、人為的に血圧を低下させなくても組織血流量を制御でき、口腔・顎・顔面外科手術の際の出血量減少に貢献できる。一方、皮弁手術などでは組織血流量の維持を図ることも可能となり、手術成功率の向上に貢献できるなど、口腔・顎・顔面外科手術のための新しい全身麻酔のストラテジーが可能となる。

### 2. 研究の目的

本研究は全身麻酔に使用されている各種の薬物が口腔組織血流量に及ぼす影響を様々な換気や循環の条件下で観察し、組織血流量の制御に基づいて出血量節減や創傷治癒の促進などに貢献できる口腔・顎・顔面外科手術のための新しい全身麻酔ストラテジーを立案することを目的とした。

### 3. 研究の方法

気管切開し、大腿動脈と耳介辺縁静脈にカニューレションした日本白色種系雄性ウサギを用い、BBF、MBF、上下顎歯槽粘膜下 (UBF/LBF)、および顎下腺 (SMBF) 組織血流量を水素クリアランス式血流計で、舌粘膜血流量 (TBF) をレーザードップラー血流計で、総頸動脈 (CCBF) および外頸血流量

(ECBF) を超音波血流計で、それぞれ測定した。

#### (1) イソフルラン、セボフルラン、デスフルラン麻酔時の口腔組織血流量-量依存性の検討

イソフルラン、セボフルランおよびデスフルランという 3 種類の吸入麻酔薬について、吸入濃度の変化が口腔組織血流量に及ぼす影響を検討した。

#### (2) 亜酸化窒素の口腔組織血流量への影響とレミフェンタニル併用の効果

セボフルラン麻酔時の亜酸化窒素の投与が口腔組織血流量に及ぼす影響を検討し、この口腔組織血流量の変化に対してレミフェンタニルの併用がどのような効果をもたらすかを検討した。

#### (3) 動脈血二酸化炭素分圧の変化がレミフェンタニルによる口腔組織血流量の減少に及ぼす影響

レミフェンタニルによる口腔組織血流量の減少に対して、動脈血二酸化炭素分圧の変化がどのような影響を及ぼすかを検討した。

#### (4) 動脈血二酸化炭素分圧の変化がデクスメトミジンによる口腔組織血流量の減少に及ぼす影響

デクスメトミジンによる口腔組織血流量の減少に対して、動脈血二酸化炭素分圧の変化がどのような影響を及ぼすかを検討した。

#### (5) レミフェンタニル投与時の顎顔面領域の血流再分布メカニズムの検討

レミフェンタニル投与時の口腔組織血流量減少のメカニズムを解明するために、CCBF に加えて ECBF を観察し、内頸動脈血流量 (ICBF: CCBF-ECBF) を算出すると同時に、SMBF も観察し、血流再分布の状況を考察した。

### 4. 研究成果

#### (1) イソフルラン、セボフルラン、デスフルラン麻酔時の口腔組織血流量-量依存性の検討 (図 1, 2, 3)

吸入濃度を 0.5、1.0、1.5 MAC と変化させた時、イソフルランとセボフルランでは CCBF が変化しないのに対して、デスフルランでは CCBF が増加した。しかし、口腔組織血流量は、イソフルランで TBF、MBF、BBF、UBF、LBF が濃度依存性に増加したのに対して、セボフルランでは TBF、MBF、LBF が、デスフルランでは BBF と LBF が濃度依存性に増加したが、その増加の程度はイソフルランのそれよりも小さかった。

図1 イソフルラン (Iso)、セボフルラン (Sevo)、デスフルラン (Des) 麻酔時の CCBF の変化 (%)

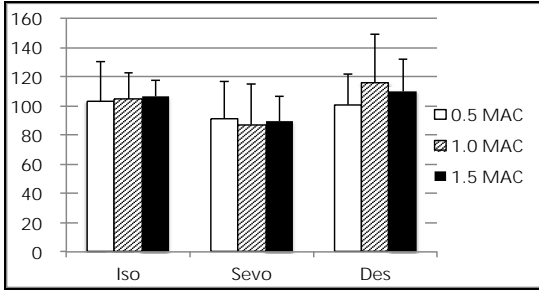


図2 イソフルラン (Iso)、セボフルラン (Sevo)、デスフルラン (Des) 麻酔時の BBF の変化 (%)

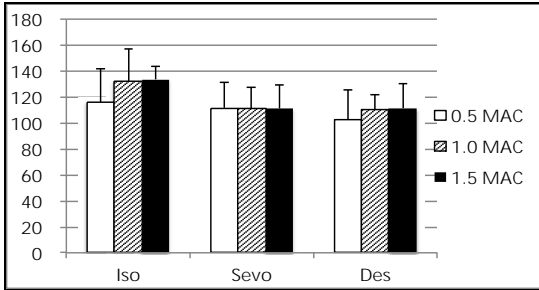
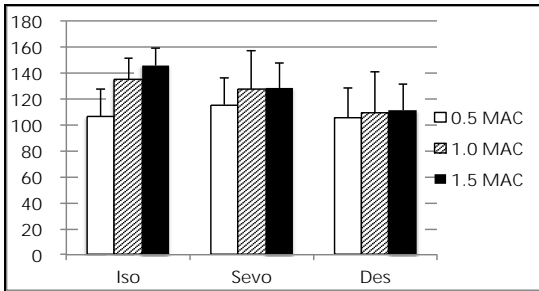


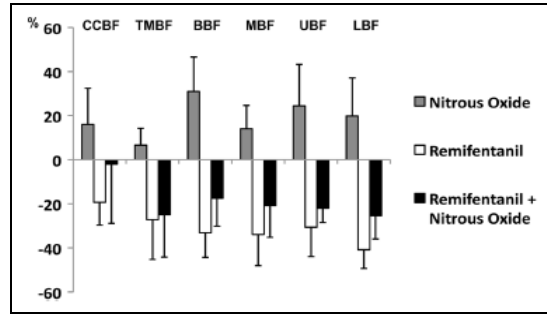
図3 イソフルラン (Iso)、セボフルラン (Sevo)、デスフルラン (Des) 麻酔時の MBF の変化 (%)



(2) 亜酸化窒素の口腔組織血流量への影響とレミフェンタニル併用の効果 (図4)

0.5 MAC セボフルラン麻酔下に 50%亜酸化窒素を吸入させると、CCBF、MBF、BBF、UBF、LBF が増加した。これに対して、0.5 MAC セボフルランに 0.4 μg/kg/min レミフェンタニルを併用すると CCBF、TBF、MBF、BBF、UBF、LBF が減少し、50%亜酸化窒素を吸入させると、CCBF は対照値に回復したが、口腔組織血流量は減少したままであった。

図4 亜酸化窒素の口腔組織血流量への影響とレミフェンタニル併用の効果



(3) 動脈血二酸化炭素分圧の変化がレミフェンタニルによる口腔組織血流量の減少に及ぼす影響 (図5,6,7)

0.5 MAC セボフルラン麻酔下では、0.4 μg/kg/min レミフェンタニル併用時には、動脈血二酸化炭素分圧の増減による CCBF と TBF の変化が抑制されたが、MBF、BBF、UBF、LBF の変化は影響を受けなかった。

図5 動脈血二酸化炭素分圧の変化がレミフェンタニル (Remi) による CCBF の減少に及ぼす影響 (Remi なし Remi あり)

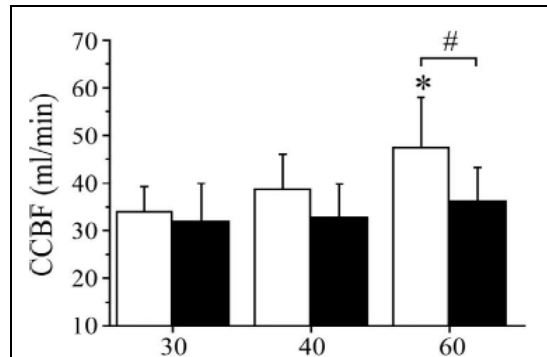


図6 動脈血二酸化炭素分圧の変化がレミフェンタニル (Remi) による BBF の減少に及ぼす影響 (Remi なし Remi あり)

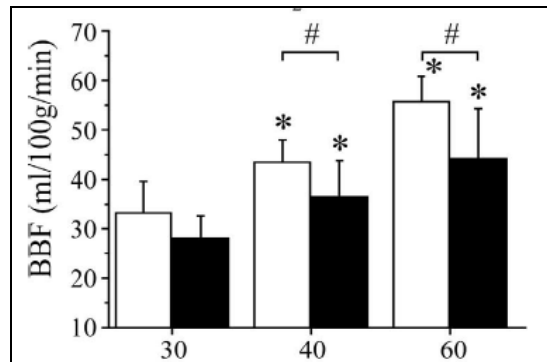
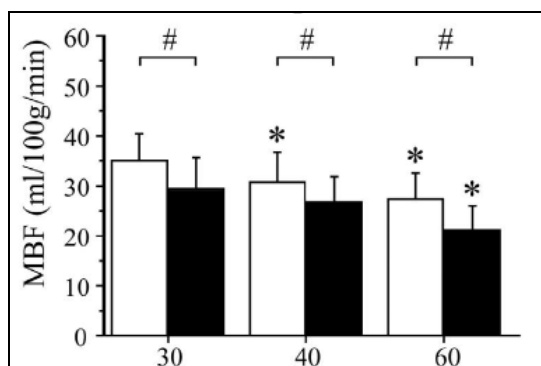


図7 動脈血二酸化炭素分圧の変化がレミフェンタニル (Remi) による MBF の減少に及ぼす影響 ( Remi なし Remi あり )



(4) 動脈血二酸化炭素分圧の変化がデクスメトミジンによる口腔組織血流量の減少に及ぼす影響 (表1)

0.5 MAC セボフルラン麻酔下では、動脈血二酸化炭素分圧の増減による口腔組織血流量の変化は、0.4 μg/kg/min デクスメトミジン併用の有無に無関係であった。ただし、動脈血二酸化炭素分圧の増減による MBF、UBF、LBF の変化の一次回帰直線の傾きはデクスメトミジン併用時の方が非併用時よりも小さかった。

表1 デクスメトミジン (Dex) 併用の有無が動脈血二酸化炭素分圧の増減に基づく口腔組織血流量の変化の1次回帰係数に及ぼす影響

	Dex(-)	Dex(+)	p 値
TBF	0.15 ± 0.08	0.21 ± 0.14	0.276
BBF	0.64 ± 0.21	0.57 ± 0.25	0.123
MBF	-0.87 ± 0.33	-0.65 ± 0.22	0.003
UBF	0.64 ± 0.14	0.53 ± 0.23	0.045
LBF	0.90 ± 0.28	0.70 ± 0.27	0.014

(5) レミフェンタニル投与時の顎顔面領域の血流再分布メカニズムの検討

0.5 MAC セボフルラン麻酔下に 0.4 μg/kg/min レミフェンタニルを投与し、CCBF、MBF、BBF に加えて、ECBF、ICBF、SMBF を観察した。その結果、レミフェンタニル投与時には、従来想定していたような外頸動脈系から内頸動脈系への血流の再分布が起こっている可能性は考えにくく、むしろ唾液腺組織など、口腔領域内での血流再分布が起こっている可能性が高いことが示唆された。

組織血流量の減少は組織酸素分圧の低下を招く可能性があるが、本研究ではその点について十分な検討が行えなかったため、

組織酸素分圧を維持しつつ組織血流量を制御する方法について引き続き検討したい。

## 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)

[雑誌論文] (計 4 件)

Kanbe H, Matsuura N, Kasahara M, Ichinohe T: Tissue blood flow during remifentanyl infusion with carbon dioxide loading. *Anesth Prog* 62(2):51-56, 2015. doi: 10.2344/0003-3006-62.2.51. (査読あり)

Okamoto S, Matsuura N, Ichinohe T: Effects of volatile anesthetics on oral tissue blood flow in rabbits: A comparison among isoflurane, sevoflurane, and desflurane. *J Oral Maxillofac Surg* 2015 Sep;73(9):1714. e1-8. doi: 10.1016/j.joms. 2015.03.047. Epub 2015 May 1. (査読あり)

Okada R, Matsuura N, Kasahara M, Ichinohe T: Effect of changes in end-tidal carbon dioxide tension on oral tissue blood flow during dexmedetomidine infusion in rabbits. *Eur J Oral Sci* 2015 Feb;123(1):24-9. doi: 10.1111/eos.12162. Epub 2014 Dec 29. (査読あり)

Kasahara M, Ichinohe T, Okamoto S, Okada R, Kanbe H, Matsuura N: Concomitant administration of nitrous oxide and remifentanyl reduces oral tissue blood flow without decreasing blood pressure during sevoflurane anesthesia in rabbits. *J Anesth.* 2015 Jun;29(3):421-5. doi: 10.1007/s00540-014-1944-1. Epub 2014 Nov 5. (査読あり)

[学会発表] (計 1 件)

岡本 聡太, 一戸 達也: 揮発性麻酔薬の濃度変化が口腔組織血流量に及ぼす影響. 第41回日本歯科麻酔学会学術集会 2013.10.4, 新横浜国際ホテル(横浜).

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

一戸 達也 (ICHINOHE Tatsuya)

東京歯科大学・歯学部・教授

研究者番号: 40184626