

令和 2 年 5 月 25 日現在

機関番号：32622

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K17290

研究課題名(和文) 気道確保困難時の病態形成に関わる舌根沈下や上気道閉塞の発生メカニズムの解明

研究課題名(英文) Elucidation of the mechanism of tongue root subduction and upper airway obstruction related to the formation of pathology airway securing difficulty

研究代表者

立川 哲史 (tachikawa, satoshi)

昭和大学・歯学部・助教

研究者番号：60781036

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)：全身麻酔時には、舌根が気道を閉塞するような、上気道閉塞といわれる病態を作り出す。その病態は時に致命的な転帰を辿る。血中二酸化炭素(CO₂)濃度の上昇により動脈血液中のpHが低下すると、呼吸リズムを変化させることが知られている。本研究の目的は、頸動脈灌流標本を用いて、呼吸リズムの変化が、上気道閉塞に対して、どのように関連しているのかを調べる事であった。結果は血中二酸化炭素(CO₂)濃度の上昇により、上気道を構成する各筋群が先行して活動することにより、効率的な上気道の開閉性向上、協調を取ることが示された。高二酸化炭素血症を改善する効率的かつ生体変化に合目的な変化である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

歯科治療を行う上で全身麻酔は広く使われているが、その安全性は保証されていなければならない。全身麻酔による致死率は極めて低いが、全身麻酔導入時に人工呼吸ができなくなり(Can't Ventilate:CV)しかも気管挿管ができなくなり、(Can't Intubate:CI)致命的な転帰を辿ることがある。このCVCIは歯科患者にも起こりうる危険な合併症である。この状態になると速やかに低酸素血症に陥り、心停止や重篤な脳障害が引き起こされるため、解決しなければならない重要な問題となっている。本研究の学術的意義は、この病態の解明のため、重要な基礎データとして示されることになる。

研究成果の概要(英文)：Under the general anesthesia, the tongue root occurs a condition called upper airway obstruction. The condition sometimes follows a fatal outcome. When the pH in the arterial blood is reduced by an increase in blood carbon dioxide (CO₂) concentration, it is known to change the respiratory rhythm. The purpose of this study was to examine how changes in respiratory rhythm are related to upper respiratory obstruction using working heart brain stem preparation. The results by an increase in blood carbon dioxide (CO₂) concentration, by each muscle group constituting the upper respiratory tract is active in advance, efficient upper respiratory tract openness improvement, it has been shown to take cooperation. It was suggested that it may be an efficient and bio-change that improves hypercapnea.

研究分野：歯科麻酔科

キーワード：CVCI 全身麻酔 経動脈灌流標本

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

全身麻酔導入時の気道確保困難(CVCI)の原因の多くは舌根沈下及びそれに伴う上気道閉塞がある。

全身麻酔の導入時に、マスク換気が出来ず、かつ気管挿管も出来ない状態 (cannot ventilate cannot intubate : CVCI) がある。気道確保困難への対策は、麻酔科医にとって基本的な重要事項であり、より安全な周術期患者管理に繋がると考えられる。

その発生頻度は、日本の大学病院を対象とした報告によると、CVCI 自体では 10,000 件中 1.7 件である[J Anesth 17:232-240,2003]。

次に、麻酔による心停止は、10,000 件中 0.88 ~ 1.17 件で、そのうちの 5.6 ~ 6.2% が不適切な気道管理によるものと言われている。不適切な気道管理の詳細は不明であるが、中でも、CVCI では、急激に低酸素血症、高二酸化炭素血症が進み、心停止や脳障害を引き起こす可能性が強く、早急に適切な対策を求められる。このように CVCI の発生頻度は決して高くはないが、起きた場合非常に重篤な結果を引き起こす事が知られている。

覚醒時には、舌根部、咽頭、喉頭の統合された活動により上気道が開存している。しかしながら、全身麻酔及び鎮静薬の投与や、血中酸素(O₂)濃度、血中二酸化炭素(CO₂)濃度の上昇等多くの因子が関わり、神経・筋活動が抑制され、舌根部の筋肉の弛緩や、咽頭喉頭の腹側の組織が背側に垂れ込み、結果として上気道の閉塞が起こるとされている[J Anaesth 65:54-62,1990]。

例えば、先行研究には、動物実験において、全身麻酔に使われるオピオイドが、舌筋の活動や舌下神経核の活動を抑制する、と言った報告[J Physiol 2677-92 2009]や、高CO₂血症にした結果、舌下神経の活動が横隔神経の活動に先駆けて記録され、舌根部の活動と横隔膜の活動との協調が乱れると言った報告がされている[Respir Physiol Neurobiol.; 215:47-50 2015]。

これらの事から、全身麻酔の導入時に用いられる鎮静薬やオピオイドの影響、及び、低O₂血症、高CO₂血症等の様々な因子が、中枢の化学受容野に影響を与え、上気道の開存のタイミングを変化させ、その結果、呼吸運動と上気道との協調性に変調を起こし CVCI の発生に繋がっている事が考えられる。

2. 研究の目的

上気道と呼吸運動の協調の乱れを是正する事で CVCI の治療に有効であるとの仮説を立てた。その上で、上気道構成筋群への出力が中枢の化学受容野にてどのように呼吸活動と連動し、修飾されているのかを解明する。

3. 研究の方法

呼吸の分野に限らず、これまでの脳幹や脊髄の研究分野では、胎生期や生後間もない時期(生後0週令)の齧歯類から摘出された脳幹-脊髄標本(en-broc 標本)、脊髄標本、スライス標本等が研究対象となっている。これらの標本では、酸素化がなされた細胞外液(人工脳脊髄液、あるいはリンゲル液)と常に標本の全表面を接触させ、酸素分子の拡散能を利用して標本の細胞に酸素運搬を行う方法(= Bath Application 法)が使用されている。

しかし、生後発達と共に細胞膜の弾性や酸素の透過性は低下する。そして、個々の細胞の容積も増大する。そのため、幼若期以降の細胞に対する酸素分子の拡散能は低下してしまうため、Bath Application 法で標本すべての細胞に酸素を供給することは不可能となり標本を生体と同じ生理状態で生かすことは難しくなる。

対して、通常丸ごと動物と同じように生かした状態で中枢神経系の機能を調べる場合、まず外科的手術によって目的とする中枢神経系を露出する。一般的に手術侵襲によって出血は起こる。目的とする中枢神経系領域が大出血を引き起こしやすい場所にある場合は、実験を行うこと

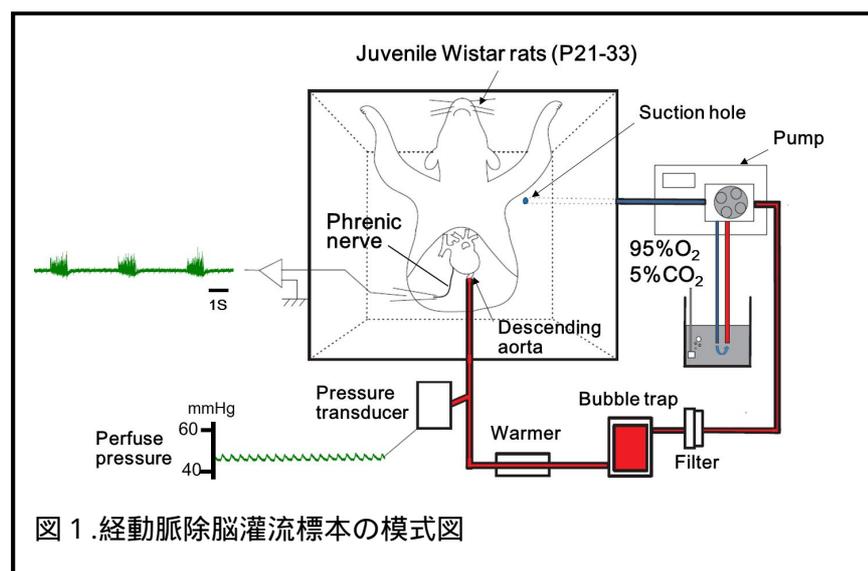


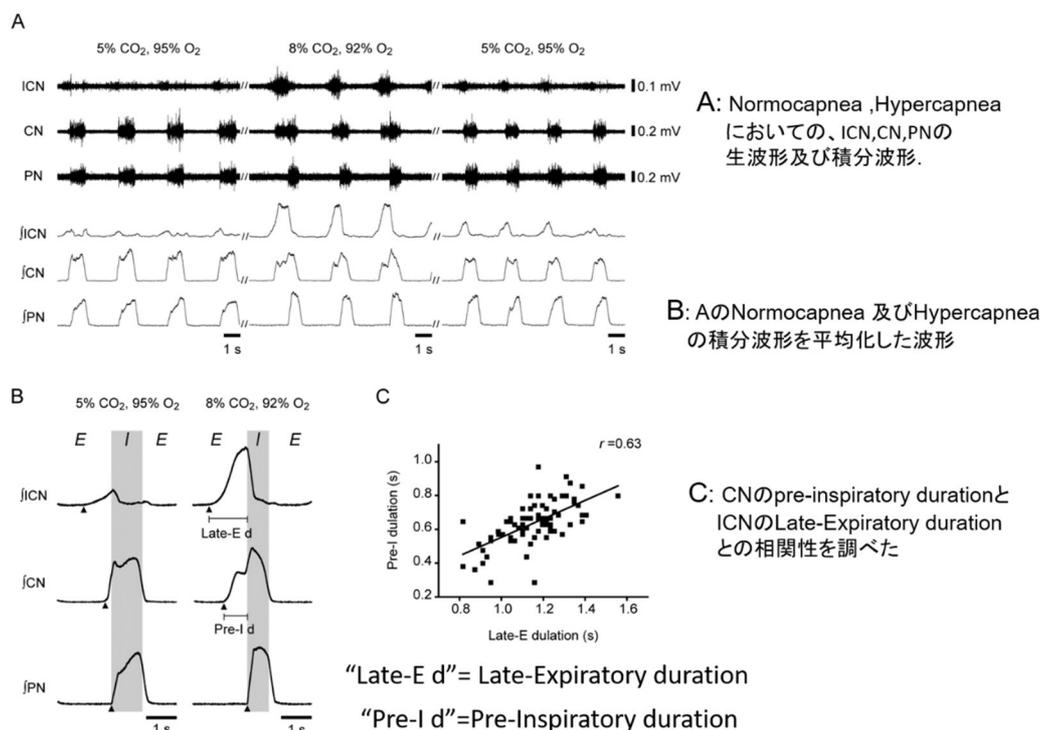
図1. 経動脈除脳灌流標本の模式図

自体が難しくなる。つまり、丸ごと動物を用いた状態で中枢の呼吸ニューロン群の解析を行う研究においては、手術のための麻酔薬による呼吸中枢への影響は切っても切り離せない。

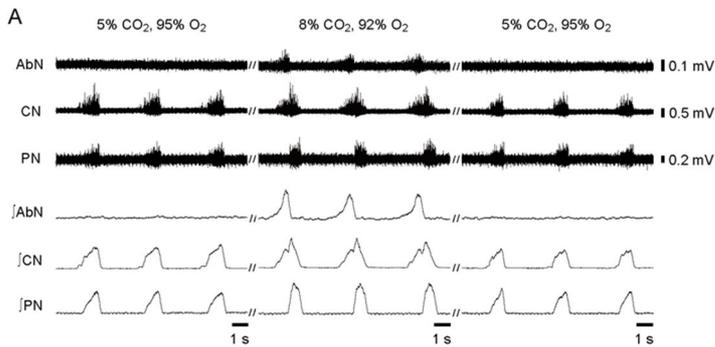
この「標本に対する酸素化の問題」「手術侵襲に対する麻酔薬の影響」を克服するために、心臓移植時に用いられる体外循環法を“除皮質が施された丸ごと動物”に適用し、齧歯類の体外循環による経動脈灌流標本が開発された。この方法論を持ちいる事で、生体に近い生理状態で丸ごと動物では耐えられない手術侵襲が加わるような呼吸中枢、中枢の化学受容野からの修飾といった部分を解析できる可能性が考えられる。

そこで、本研究では、体外循環法を応用し、循環動態を一定に保つことが可能であり、さらに麻酔薬の影響を除外する事の出来る経動脈除脳灌流標本(図1)を用いる事で、上記の課題を解決できる事になった。

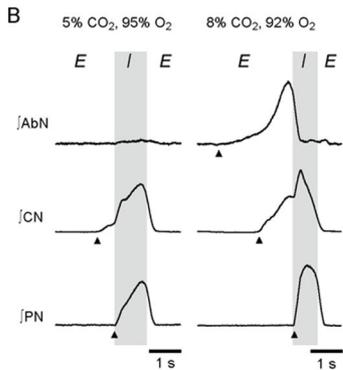
4. 研究成果



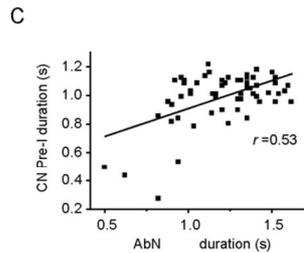
CO₂ 濃度上昇により、呼吸数は有意に低下し、呼気時間は延長が見られた。吸気時間、及び PN における積分波形でのピークへの所要時間が短縮された。神経活動の振幅は、記録した全ての神経において有意に増大した。さらに、CN の神経活動は PN の活動開始のタイミングを基準として、CO₂ 濃度の上昇により、有意に先行して記録された。(コントロール: 0.28 ± 0.03 秒, CO₂ 濃度上昇: 0.87 ± 0.04 秒)。また、同じ上気道構成筋群を支配している SLN、HGN、RLN でも同様の傾向が見られ、CN の活動開始を基準点として場合、それぞれ SLN(コントロール: 0.076 ± 0.024 秒, CO₂ 濃度上昇: 0.059 ± 0.042 秒) HGN (コントロール: 0.057 ± 0.037 秒, CO₂ 濃度上昇: 0.031 ± 0.107 秒) RLN (コントロール: 0.147 ± 0.025 秒, CO₂ 濃度上昇: 0.404 ± 0.061 秒) と、CN より遅れて、それぞれの神経活動は記録された。その傾向の中でも、CN、SLN、HGN と RLN の間には有意な差が見られた。ICN では、呼息相に活動が見られ、CO₂ 濃度を上昇させた場合では、CN と ICN の神経活動開始のタイミングの違いには相関性があった。(r = 0.63)。(上図)



A: Normocapnea, Hypercapnea
 においての、AbN, CN, PNの
 生波形及び積分波形。



B: AのNormocapnea 及びHypercapnea
 の積分波形を平均化した波形



C: CNのpre-inspiratory durationと
 AbNのLate-Expiratory duration
 との相関性を調べた

“Late-E d”= Late-Expiratory duration

“Pre-I d”=Pre-Inspiratory duration

また、呼吸筋である腹直筋との関連性も調べた結果、ICNと同様にAbNは呼吸層に活動が見られ、CO₂濃度を上昇させた場合には、CNとAbNの神経活動開始のタイミングの違いには相関性があった。(r=0.53)(上図)。

これらの結果は、過去の研究では、同じようにCO₂負荷をかけてHGNやRLNからの呼吸性神経活動を記録したものはあるが、今回のように、上気道構成筋群支配神経として、CNやHGN、SLN、RLN、を同時に記録し協調を観察したものや、呼吸と協調した胸郭の運動としてICN、からの神経活動を取ったものはこの経動脈灌流標本では見られず、本研究の新規性であると言える。

歯科治療を行う上で全身麻酔は広く使われているが、その安全性は保証されていなければならない。全身麻酔による致死率は極めて低いが、全身麻酔導入時に人工呼吸ができなくなり(Can't Ventilate: CV)しかも気管挿管ができなくなり、(Can't Intubate: CI) 致命的な転帰を辿ることがある。このCVC/CIは歯科患者にも起こりうる危険な合併症である。この状態になると速やかに低酸素血症に陥り、心停止や重篤な脳障害を引き起こされるため、解決しなければならない重要な問題となっている。本研究の学術的意義は、この病態の解明のため、重要な基礎データとして示されることになる。

今後の研究の方向性として、さらに化学受容野における、二酸化炭素応答の詳細な位置分析。また、経動脈除脳灌流標本でも嚥下のCPGは健常状態であり、嚥下様の神経活動を記録する事が出来た。嚥下様の神経活動が起きるタイミングは、吸気相が終わった直後に見られ、その神経活動が起きた後、呼吸のリズムは一度リセットされる事もわかった。過去の研究から、上喉頭神経を刺激すると、嚥下を誘発できる事から、本研究においても、上喉頭神経を刺激し、嚥下運動を誘発できれば、嚥下時無呼吸との関連性を解明に役立つ可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3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 松成紗帆子 立川哲史 小原明香 五島衣子 飯島毅彦	4. 巻 47巻1号
2. 論文標題 重度の小顎症を伴う顎関節強直症患者に対する周術期呼吸管理の1例	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本歯科麻酔学会雑誌	6. 最初と最後の頁 7-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 -

1. 著者名 Yao K, Goto K, Nishimura A, Shimazu R, Tachikawa S, Iijima T	4. 巻 66
2. 論文標題 A Formula for Estimating the Appropriate Tube Depth for Intubation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anesthesia Progress	6. 最初と最後の頁 8-13
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2344/anpr-65-04-04.	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 -

1. 著者名 立川哲史	4. 巻 66巻6号
2. 論文標題 安全な歯科治療に必要な全身管理の知識	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 東京都歯科医師会雑誌	6. 最初と最後の頁 259-264
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 松成 紗帆子 立川 哲史, 渡邊 敏光, 金村 茉紗子, 五島 衣子, 飯島 毅彦
2. 発表標題 重度の小下顎症を伴う顎関節強直症患者に対するnCPAPを用いた呼吸管理の経験
3. 学会等名 第46回日本歯科麻酔学会総会・学術集会 IFDAS2018（国際学会）
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
--	---------------------------	-----------------------	----