

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

科学研究費助成事業

研究成果報告書



令和 5 年 4 月 18 日現在

機関番号：32667

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18K09802

研究課題名（和文）デクスメトミジン添加アーティカインの新しい歯科用局所麻酔薬としての有効性の証明

研究課題名（英文）Proof of efficacy of dexmedetomidine added articaine as a new dental local anesthetic

研究代表者

筒井 友花子（中野友花子）（Tsutsui, Yukako）

日本歯科大学・生命歯学部・講師

研究者番号：20434144

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000 円

研究成果の概要（和文）：アーティカインは、歯科で広く使用されている低毒性の局所麻酔薬である。デクスメトミジン（DEX）は、局所麻酔を延長すると報告されている。当該研究の目的は、DEX とアーティカインの組み合わせが、歯科処置のための低毒性の局所麻酔となるかを評価することである。当該研究では、ラットの後足の足底表面に皮下注射し、その後の急性疼痛知覚は、足底領域の赤外線放射熱刺激に応答した足の引っ込み運動によって決定した。アーティカイン単独と比較した場合、DEXはアーティカインの足引っ込み潜時を延長した。DEX とアルチカインの組み合わせは、効果的な局所麻酔となると示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

当該研究の社会的意義は、アドレナリンの使用が原則禁忌である、高血圧症、糖尿病、甲状腺機能亢進症などの基礎疾患を有する患者に対して安心して使用できる歯科用局所麻酔薬を開発することである。

研究成果の概要（英文）：Articaine is a low-toxicity local anesthetic that is widely used in dentistry. Dexmedetomidine (DEX) reportedly prolongs local anesthesia. The purpose of this study was to assess whether a combination of DEX and articaine would provide a low-toxicity local anesthetic option for dental procedures. Rats received a subcutaneous injection into the plantar surface of the hind paws. Subsequent acute pain perception was determined by paw withdrawal movement in response to infrared radiant heat stimulation of the plantar region. DEX prolonged the paw withdrawal latency of articaine after injection when compared to articaine alone. The combination of DEX and articaine can provide effective local anesthesia.

研究分野：歯科麻酔学

キーワード：デクスメトミジン アーティカイン アドレナリン 局所麻酔

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1．研究開始当初の背景

(1) 日本の歯科臨床において広く使用されている局所麻酔薬はリドカインである。歯科用局所麻酔薬にはリドカインの麻酔作用時間の延長を目的としてアドレナリンに代表される血管収縮薬が添加されている。しかし、アドレナリンの副作用として血圧上昇、頻脈および血糖値が上昇する。よって、安全に歯科医療を行うためにはアドレナリン添加リドカインに代わる新しい局所麻酔薬の開発が最重要課題である。近年、集中治療における鎮静薬として臨床使用されている γ 受容体作動薬のデクスメトミジン（DEX）を局所麻酔薬に添加することで局所麻酔効果の増強と作用時間の延長が得られるとの報告が存在する。

(2) 欧米諸国では局所麻酔薬としてリドカインよりもアーティカインが主流である。その理由はアーティカインの強い局所麻酔効果にある。アーティカインとリドカインの局所麻酔効果の違いは化学構造による。アーティカインの脂溶性芳香族は高い脂溶性を示すチオフェン環であり、細胞膜を通過しやすいため麻酔効果が強く作用発現が速やかである。さらに、アーティカインはリドカインなどと同様にアミド型局所麻酔薬の性質を示すが、その化学構造中にエステル結合を含むため、血漿中の偽コリンエステラーゼによって速やかに加水分解される。そのため、アーティカインはリドカインと比較し作用時間が短い。アーティカインの作用時間の短さは長時間の歯科処置において欠点となるため作用時間の延長を目的としてアドレナリンが添加されている。よって、アドレナリンの使用が原則禁忌である基礎疾患を有する患者にはアドレナリン添加アーティカインを使用することが出来ない。

2．研究の目的

(1) 当該研究の目的は、アドレナリンの使用が原則禁忌である、高血圧症、糖尿病、甲状腺機能亢進症などの基礎疾患を有する患者に対して安心して使用できる歯科用局所麻酔薬を開発することである。

(2) 研究開始当初の背景を踏まえ、DEX をアーティカインに添加すればアドレナリンの使用が原則禁忌である患者に対しても安全で麻酔効果の高い歯科用局所麻酔薬が出来るのではないかと仮説をたてた。その仮説を証明するため、DEX を添加したアーティカインはアドレナリン添加アーティカインやアドレナリン添加リドカインと比較して麻酔効力が高く、安心・安全な局所麻酔薬になるのかを証明する。

3．研究の方法

(1) DEX 添加アーティカインの侵害刺激に対する鎮痛効果を検証した。熱による侵害刺激を使用した。

(2) 局所麻酔効果を測定するために、ラットを金網容器に入れ、それを加熱したガラス台の上に置いた。後足の足底部を赤外線放射刺激装置上に置くことにより、後足の足底部を熱で刺激した。急性痛の知覚は、刺激に反応した足の動きによって測定した。最初の測定値はベースラインと見なした。ベースライン測定後 5 分後に、ラットの後足の足底表面に、31 ゲージ針を使用して次の溶液の 1 つを 50 μ L 皮下注射した。投与した溶液は 生理食塩水、アーティカイン、DEX+アーティカイン、アドレナリン+アーティカインであった。実験ごとに、各ラットの片方の後肢に、1 つの溶液を注射した。次に、足引っ込み潜時を 5 分間隔でテストした。カットオフタイムは 10 秒に指定した。

4．研究成果

(1) アーティカインに DEX を追加すると、ラットの熱刺激に対する感覚遮断の持続時間が延長されることが実証された。まず、この研究では、生理食塩水で処理したラットの足の引っ込みの潜伏期間を調査した。結果は、生理食塩水の注射後、足の引っ込みの潜伏期間が大幅に延長されなかった。これらの結果は、生理食塩水の皮下注射がラットの痛み知覚をゆがめていないことを示す（図 1、表 1）。

(2) アーティカイン、DEX+アーティカイン、およびアドレナリン+アーティカインを 0～40 分間注射した後の足を引っ込めるまでの時間をベースライン応答と比較した。アーティカイン溶液の注射後の足引っ込み潜時は、ベースラインと比較して 20 分まで有意に長く、アーティカインの局所麻酔効果の持続時間は約 20 分であることが示された。対照的に、DEX+

アーティカイン、およびアドレナリン+アーティカインの注射後の足引っ込み潜時は、ベースラインと比較して 40 分まで有意に長かった。これらの結果は、DEX+アーティカイン、およびアドレナリン+アーティカインの局所麻酔効果が少なくとも 40 分間持続したことを示唆している（図 1、表 1）。

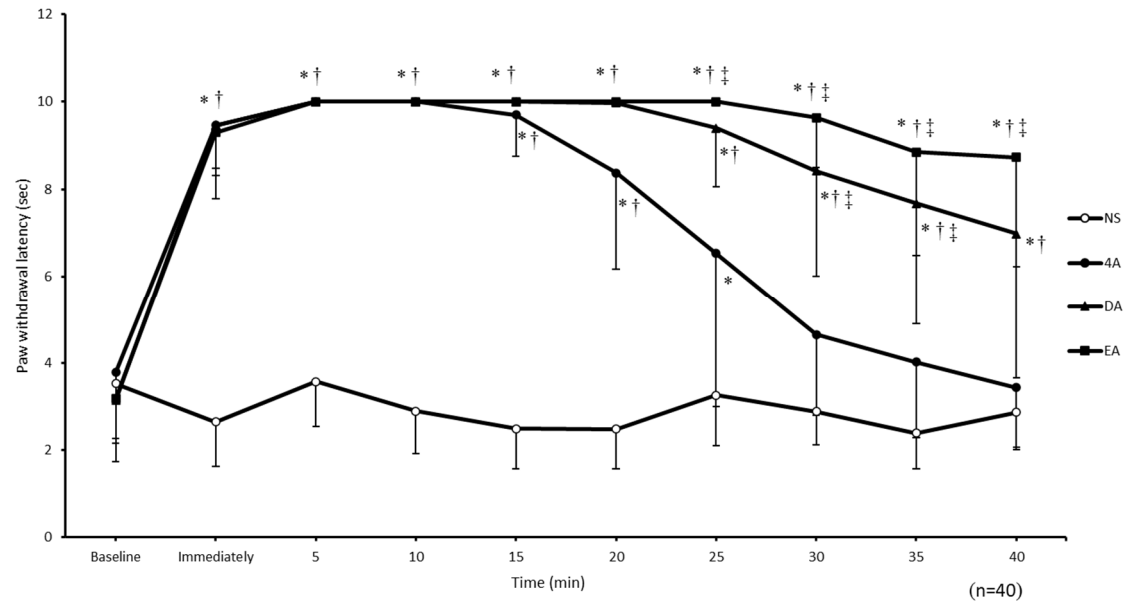


図 1：時間の経過に伴う足の引っ込み潜時

NS：生理食塩水、A：アーティカイン、DA：DEX+アーティカイン、EA：アドレナリン+アーティカイン。*：ベースラインと比較して統計的に有意な差。†：生理食塩水と比較して統計的に有意な差。‡：アーティカインと比較して統計的に有意な差。

	(n)	Time after injection (min)									
		Baseline	Immediately	5	10	15	20	25	30	35	40
Normal saline	11	3.45±1.23	2.63±0.98	3.29±1.35	2.71±1.10	2.35±1.00	2.39±0.92	3.07±1.26	2.70±0.93	2.35±0.79	2.76±0.84
Articaine	11	3.79±0.57	9.51±1.10	10±0	10±0	9.23±1.81	7.98±2.46	6.20±3.53	4.40±1.94	3.83±1.76	3.29±1.43
DEX+Articaine	11	3.11±0.94	9.51±1.10	10±0	10±0	10±0	9.98±0.06	9.45±1.28	8.56±2.35	7.89±2.72	7.25±3.37
Epinephrine+Articaine	11	3.25±1.40	9.36±1.45	10±0	10±0	10±0	10±0	10±0	9.67±1.09	8.95±2.28	8.17±3.01

表 1：注射直後から 40 分後までの各時点での足引っ込み潜時

(3) アーティカイン、DEX+アーティカイン、および アドレナリン+アーティカインのいずれかで処理されたラットの足の引っ込み潜時を調査した。結果は、生理食塩水の注射と比較して、アーティカイン、DEX+アーティカイン、およびアドレナリン+アーティカインの注射後、足の引っ込みの潜時が大幅に延長されたことを示した。さらに、注射後 30 分および 35 分で、アーティカインの注射後の足の引っ込み潜時と比較して、DEX+アーティカイン溶液の注射後の足の引っ込み潜時が有意に延長されたことを示した。したがって、DEX は、アーティカインの局所麻酔活性を、注射後 35 分間までアドレナリンと同様の効果で延長した。これらの結果は、DEX がアーティカインの局所麻酔効果を延長し、アドレナリンが注射後 35 分まで延長したことを示す。これらの調査結果から、DEX と局所麻酔薬の組み合わせが熱的抗侵害受容の持続時間を増加させることが示唆された（図 1、表 1）。

(4) DEX がアーティカインの局所麻酔持続時間を延長するかどうかを調査するために、足引っ込み潜時を使用した。DEX とアーティカインの組み合わせは、アドレナリン+アーティカインと同様に、足の引っ込みの潜時を延長することを示した。これらの発見は、DEX とアーティカインの組み合わせが、アドレナリンとアーティカインの一般的な組み合わせに代わる有用な歯科用局所麻酔薬になる可能性があることを示唆した。

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 1件）

1 . 著者名 Tsutsui Yukako、Sunada Katsuhisa	4 . 巻 67
2 . 論文標題 Adding Dexmedetomidine to Articaine Increases the Latency of Thermal Antinociception in Rats	5 . 発行年 2020年
3 . 雑誌名 Anesthesia Progress	6 . 最初と最後の頁 72 ~ 78
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2344/anpr-66-04-06	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 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究 分 担 者	片桐 恵子（森本恵子） (Katagiri Keiko) (80779281)	日本歯科大学・生命歯学部・助教 (32667)	
研究 分 担 者	酒井 有沙 (Sakai Arisa) (40779295)	日本歯科大学・生命歯学部・助教 (32667)	

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