

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：27102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K10341

研究課題名(和文) 口腔顔面領域の感覚入力における亜酸化窒素吸入の効果と臨床的応用

研究課題名(英文) Effects of inhalation sedation with nitrous oxide to an intraoral sense

研究代表者

原野 望 (Harano, Nozomu)

九州歯科大学・歯学部・講師

研究者番号：50423976

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：亜酸化窒素吸入鎮静法は、鎮静状態や健忘効果、鎮痛効果を有することから、多くの医療機関で使用されている。これには聴覚や触覚などへの効果は報告されているが、口腔内感覚の味覚や口腔粘膜での触覚への影響は明らかにされていない。よって本研究では、亜酸化窒素がヒトの口腔内感覚に与える影響を調査することを目的とした。健康ボランティア51名を対象とし、各濃度での味覚検査および触覚検査を行った。結果亜酸化窒素は電気味覚、ろ紙ディスク法とセメスワインスタインモノフィラメント(SWテスター)認知閾値を上昇させた。亜酸化窒素は歯科診療中に歯科恐怖の要因となると考えられる不快な味覚や触覚を制御することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

亜酸化窒素吸入鎮静法は、操作が簡便で副作用が少なく鎮静・鎮痛効果などを持つ点から、世界中では歯科をはじめ様々な医療現場で使用され、有効な行動調整法であると位置づけられてきた。今まで鎮静効果や鎮痛効果などについての報告は多数されてきたが、様々な感覚入力がある口腔内感覚への効果についてはほとんどない。本研究では、亜酸化窒素の口腔内感覚への効果を評価するため、ヒトに対して味覚検査や知覚検査を行うことで、亜酸化窒素が中枢効果のみならず、末梢の口腔内領域でも短期的かつ術後鎮痛などの長期的な鎮痛効果を持ち、不快な味覚や知覚を抑制する事を明らかにする

研究成果の概要(英文)：The inhalation sedation (IS) with nitrous oxide offers sedative effect and amnesic effect. In this study, we investigated influence of the inhalation sedation on gustatory sense and tactile sense in the intraoral sense, and aimed proving further usefulness. For 54 normal men and women volunteers, we measured the electric examination, the filter paper disk, and the SW tester in five stages of room air, 100%O₂, 30%IS, 50%IS, and recovery. IS raised electric taste and the tactile cognitive threshold by the SW tester. The change of concentration dependence was not accepted by the filter paper disk method, but a rise in meaningful cognitive threshold was recognized. And these phenomena were improved immediately after IS. It was thought that IS regulated the gustatory sense and tactile sense and it revived immediately original state after the sedation end. It was revealed that IS had an useful effect other than analgesic effect and sedative effect and amnesic effect.

研究分野：歯科麻酔学

キーワード：亜酸化窒素 吸入鎮静法 味覚 触覚 歯科恐怖症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

行動調整法の1つである亜酸化窒素吸入鎮静法(以下、IS-N₂O)は意識を保ったまま精神的緊張や恐怖心を和らげ、ストレスを軽減させ治療に協力できる鎮静状態を作り出す。さらに鎮痛効果を有することから、世界の先進国の多くの医療機関では様々な用途かつ様々な濃度で使用されている。例えば、小児科では静脈路確保などの処置時に使用されており、わが国では歯科臨床において30%以下の濃度で広く使用される。また、歯科診療に対する不安や恐怖感、緊張感などの負担を軽減し有効な健忘効果を持つことから、歯科恐怖症の発症を予防することが期待できる精神鎮静法の一つとされている。

2. 研究の目的

IS-N₂Oは歯科臨床の中でも小児歯科や障害者歯科でその有用性が報告されてきた。例えば、小児での歯科保存治療中の疼痛緩和、知的能力障害に対する行動療法との併用、脳性麻痺でのストレス緩和のための使用など多岐にわたる。そして2歳以上の小児では濃度による有害事象に差はなく安全な方法と報告されている。IS-N₂Oは特に自閉スペクトラム症に対しては有効な行動調整法の一つとして位置付けされている。一般に、自閉スペクトラム症はその多くに感覚処理異常を有し、特定の感覚刺激に対して過度な拒絶を示し、視覚、聴覚、触覚、嗅覚、味覚などの感覚入力によっても拒否行動を起こすことが報告されており、これらの感覚入力がかつ不快な感覚として不安や恐怖を助長させ、歯科診療への受容を阻害していると考えられる。興味深いことに、我々の以前の調査では、このような感覚処理異常は高度な歯科恐怖と相関することが認められた。歯科診療において、歯科恐怖を誘発する感覚として口腔内での触覚や味覚が報告されているが、IS-N₂Oがこれらの感覚入力を抑制することがわかれば、これにより誘発される歯科恐怖症の発症を軽減させ、歯科診療への受容を高める可能性を期待することができると考える。

3. 研究の方法

IS-N₂Oが口腔内の触覚や味覚の感覚入力を抑制するかどうか、健常なボランティアに対して、電気味覚検査、濾紙ディスク法による味覚検査ならびにSWテスターによる触覚検査を行い、その感覚入力の閾値について調査した。

3-1 対象と研究環境

本研究は、九州歯科大学研究倫理委員会の承認(承認番号18-67)を受け、同委員会の規定に従って実施した。

被験者は口頭と文章による研究概要・目的・方法の説明を行い、承諾が得られた健常な男女ボランティアのうち、亜酸化窒素の禁忌症である体内に閉鎖腔がある者(耳管狭窄症、気胸、気脳症、腸閉塞、ペースメーカー挿入直後、硝子体網膜手術直後)、妊娠初期や鼻閉に該当する者を除外した。また、味覚に影響を与えられられる喫煙者、味覚障害の副作用をもつ常用薬を服用している者も対象から除外した51名を対象とした。

気温(25℃)・湿度(55%)の保たれた一定環境下の診療室で行い、各被験者には実験前2時間の絶食絶飲を指示した。診療室の歯科用ユニットにて、水平仰臥位の姿勢をとり、アームカフ血圧計・パルスオキシメーター(ベッドサイドモニター、DS7000システム:フクダ電子、東京)を装着した。亜酸化窒素吸入は亜酸化窒素吸入器(Phychorich T-70®:セキムラ、東京)を用い、亜酸化窒素の吸入濃度を測定するため、ガスサンプリングチューブを鼻マスクに接合した。そして、カプノグラムの波形から鼻マスクの密閉性を確認し、これによりN₂Oの安定供給を確保した。測定時の総流量は10Lに設定し、バックの十分な膨らみを確認した上で実験開始とした。

実験中は、収縮期血圧:systolic noninvasive blood pressure(S-NBP)、拡張期血圧:diastolic noninvasive blood pressure(D-NBP)、脈拍数:pulse rate(PR)、経皮的動脈血酸素飽和度:percutaneous arterial blood oxygen saturation(SpO₂)の他、ガスサンプリングによる呼吸数:respiration rate(RR)、呼気CO₂濃度:end-tidal CO₂(Et CO₂)、吸気O₂濃度:inspired O₂ concentration(In O₂)、吸気N₂O濃度:inspired N₂O concentration(In N₂O)を随時測定し、味覚検査と触覚検査の測定は仰臥位から5分経過後の室内空気;Room Air(RA)、100%O₂5分吸入後(100%O₂)、30%・50%N₂O各10分吸入後(30%IS-N₂O、50%IS-N₂O)、IS-N₂O後の100%O₂吸入時(Recovery)の5期を設定し、繰り返し測定した。味覚検査には電気味覚検査、濾紙ディスクによる味覚検査、触覚検査として精密触覚機能検査を行い、それらの閾値を計測した(図.1)。本研究は対象者および計測者を盲目化することはできなかった。測定は1人の測定者がすべて評価を行った。

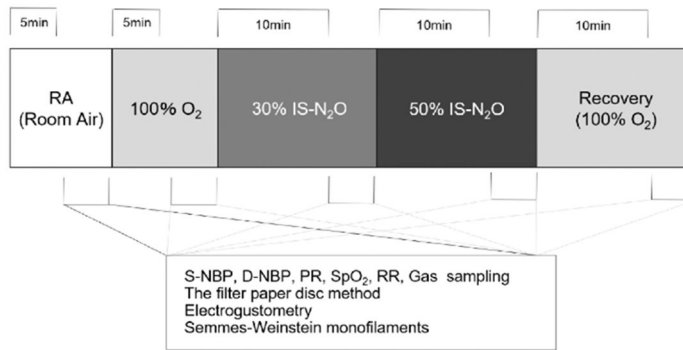


図. 1 研究プロトコール

3-2 電気味覚検査

電気味覚検査は電気味覚計 (TR-06: リオン株式会社, 東京)[18] を使用し, 鼓索神経支配領域の舌尖部における反応を検査した. この部位は他の味覚支配神経領域である舌咽神経領域 (舌後方部) や大錐体神経領域 (軟口蓋部) よりも感度が高いため選択した. 直流を用い, 直径 5mm のプローブ (陽極) を検査部に当て, 陰極の電極は対象者の首に取り付けた. 検査時は一度 25 μ A の電流を流して電気味の確認をした後, 刺激を 0 μ A から開始し, 80 μ A まで徐々に刺激を増加し, 上昇法で検査した. 刺激時間は 0.5 ~ 1.0 秒とし, 刺激の間隔は 3 秒以上とした. 刺激部位に何らかの味覚あるいは刺激感 (鉄を舐めた時に感じる金属味と酸味の混じったような独特の味) を感じたら, 手に持たせた応答用ボタンスイッチを押させ, その通電流量 (μ A) を記録し, 認知閾値の変化を評価した.

3-3 濾紙ディスクによる味覚検査

味覚障害の診断に用いられるろ紙ディスク検査法である, 味覚定性定量検査用試薬 (テーストディスク®: 三和化学, 愛知) を用いて測定した[18]. 直径 5 mm の円形の濾紙にそれぞれ 5 段階の濃度の味液 (蔗糖 (甘味), 食塩 (塩味), 酒石酸 (酸味), キニーネ (苦味)) を浸して電気味覚検査と同様の理由で検査部位は舌尖部を用いた. 口は閉じた状態で舌のみを突出させ, 濃度番号の小さいものから上昇法で行った. 何かの味と感じる最小濃度 (検知閾値), 甘味, 塩味, 酸味, 苦味と正しく判断できる最小濃度 (認知閾値) を対象者に味質指示表にて答えさせた. 調査者がディスクをピンセットで取り除き, 正答を得られない場合は次の段階の濃度に上げて, 同様の操作を繰り返して認知閾値を求めた.

3-4 触覚検査

触覚検査には SW テスター (SOT-DM20A: 酒井医療株式会社, 東京) を用いた精密触覚機能検査を行った. 測定部位は三叉神経第三枝下顎神経支配領域である下顎中切歯間歯肉乳頭部を選択した. 検査はガイドラインに従って実施した.

3-5 統計方法

S-NBP, D-NBP, PR, SpO₂, RR, Et CO₂, In O₂, In N₂O, 電気味覚検査, SW テスターの結果は平均 \pm SD とし, ろ紙ディスク法の結果は平均 \pm SE として示した. 一元配置分散分析を使用し, モニタリングによるデータと各条件下での電気味覚検査および SW テスターの検査の閾値を評価した. 多重比較の検定は一元配置分散分析の結果が有意であった場合のみ Turkey 検定を使用した. ろ紙ディスク法は対応サンプルを使用した Friedman の検定における双方向分析で評価し, Bonferroni 補正を実施した. P 値が 0.05 未満であった場合を統計的有意差ありと定義した.

4. 研究成果

4-1 対象

本研究に対し同意の得られた 51 人を対象とした. (表. 1)

悪心, 嘔吐, 頭痛やめまいなどの有害事象の発生は認めなかった. S-NBP, D-NBP, SpO₂, PR, RR に有意な変化は観察されなかった. (表. 2) 実験中の Et CO₂, In O₂, In N₂O は適切な値を維持した. (表. 2)

Variables	n = 51 (Male:28, Female:23)
Age (year)	25.7 ± 3.5
Hight (cm)	165.5 ± 8.6
Weight (kg)	59.5 ± 11.6

表. 1 患者身体所見

	RA	100% O ₂	30% IS-N ₂ O	50% IS-N ₂ O	Recovery
S-NBP (mmHg)	123 ± 13	124 ± 14	120 ± 19	121 ± 13	122 ± 23
D-NBP (mmHg)	71 ± 9	72 ± 9	70 ± 8	71 ± 8	73 ± 9
PR (beats/min)	70 ± 12	67 ± 11	65 ± 10	65 ± 10	64 ± 8
SpO ₂ (%)	99 ± 1	100 ± 0	100 ± 0	100 ± 0	100 ± 0
RR (rate/min)	13 ± 2	13 ± 3	12 ± 3	12 ± 3	13 ± 2
Et CO ₂ (mmHg)	41 ± 4	35 ± 4	34 ± 4	34 ± 4	33 ± 4
In O ₂ (%)	21 ± 1	97 ± 2	68 ± 6	48 ± 4	98 ± 2
In N ₂ O (%)	0	0	30 ± 1	50 ± 2	0

表. 2 各濃度IS-N₂O下での生物学的検査結果

4-2 味覚検査

電気味覚検査では RA, 100%O₂および Recovery と比較して 50% IS-N₂O で閾値は有意に増加した。(P < 0.01) 30% IS-N₂O と比較しても 50% IS-N₂O で閾値の有意な増加 (P < 0.05) を認めた。(図 2)

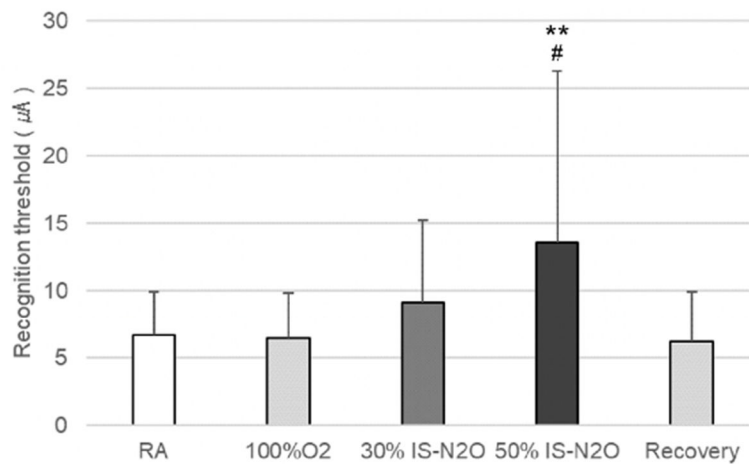


図. 2 電気味覚検査

*vs RA, 100% O₂, Recovery (** < 0.01)

vs 30% IS-N₂O (# < 0.05)

No significant difference between RA and 100% O₂, Recovery periods.

ろ紙ディスク法ではすべての味において RA, 100%O₂ および Recovery と比較して 30% IS-N₂O /50% IS-N₂O で閾値は有意に増加した。(P<0.01/P<0.01) ただし 30% IS-N₂O と 50% IS-N₂O の間では有意差は認めなかった。(図. 3)

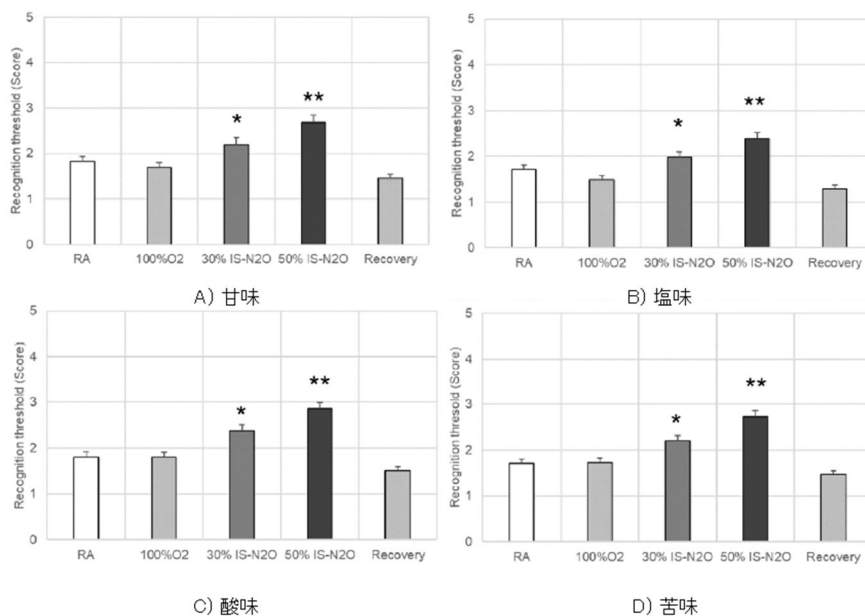


図 3 ろ紙ディスク法

* vs RA, 100% O₂, Recovery (*<0.05, **<0.01)

No significant difference between RA and 100% O₂, Recovery periods.

4-3 触覚検査

RA, 100%O₂ および Recovery と比較して 30% IS-N₂O /50% IS-N₂O で閾値は有意に増加した。(P<0.01) 30% IS-N₂O と比較して 50% IS-N₂O で閾値の有意な増加 (P<0.01) を認めた。(図. 4)

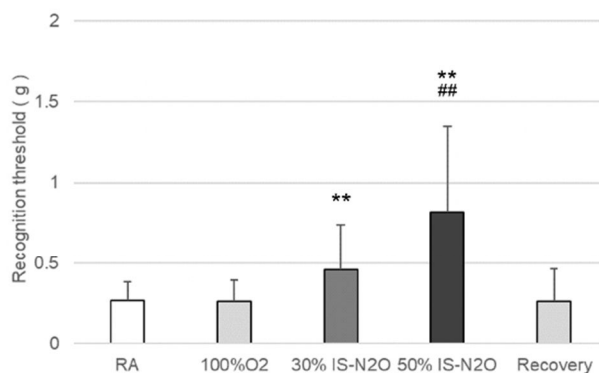


図. 4 SW テスター

* vs RA, 100% O₂, Recovery (**<0.01)

vs 30% IS-N₂O (**<0.01)

No significant difference between RA and 100% O₂, Recovery periods.

本研究では IS-N₂O が口腔内感覚に及ぼす影響について評価するために電気味覚検査, ろ紙ディスク検査および SW テスターを用いた精密触覚検査を実施した. 結果は電気味覚検査, ろ紙ディスク検査および SW テスターにおいて IS-N₂O 使用により閾値が有意に増加し, IS-N₂O は歯科恐怖症の発生に關与すると考えられる口腔内感覚の閾値を上げることがわかった. IS-N₂O は歯科恐怖症の発生の危険因子と考えられていた味覚および触覚の閾値上昇により, 歯科恐怖の軽減につながる可能性がある. これらの効果は, 吸入鎮静法が小児歯科および障害者歯科において効果的であることを示唆している.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Nakatomi Chihiro, Hitomi Suzuro, Yamaguchi Kiichiro, Hsu Chia-Chien, Harano Nozomu, Iwata Koichi, Ono Kentaro	4. 巻 144
2. 論文標題 Effect of cisplatin on oral ulcer-induced nociception in rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Archives of Oral Biology	6. 最初と最後の頁 105572 ~ 105572
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.archoralbio.2022.105572	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 -
1. 著者名 Kiriko Kuroiwa, Nozomu Harano, Yukiyo Shigeyama-Tada, Kentaro Ono, Seiji Watanabe	4. 巻 31
2. 論文標題 Effects of inhalation sedation with nitrous oxide on intraoral senses	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatric Dental Journal	6. 最初と最後の頁 248-255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pdj.2021.08.002	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 -
1. 著者名 Chihiro Nakatomi, Suzuro Hitomi, Kiichiro Yamaguchi, Chia-Chien Hsu, Yuji Seta, Nozomu Harano, Koichi Iwata, Kentaro Ono	4. 巻 133
2. 論文標題 Cisplatin induces TRPA1-mediated mechanical allodynia in the oral mucosa	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Archives of Oral Biology	6. 最初と最後の頁 105317
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.archoralbio.2021.105317	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 -
1. 著者名 原野 望、渡辺幸嗣、佐伯 桂、牧 憲司	4. 巻 58(3)
2. 論文標題 歯科診療が困難な患者における亜酸化窒素吸入鎮静法の実態調査	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 小児歯科学雑誌	6. 最初と最後の頁 82-89
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ogawa M, Harano N, et al.	4. 巻 77
2. 論文標題 Association between sensory processing and dental fear among female undergraduates in Japan.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Odontologica Scandinavica	6. 最初と最後の頁 525-533
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00016357.2019.1610190.	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2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 黒岩きりこ、原野 望、茂山幸代、亀谷綾花、下坂桃子、大野 綾、安藤瑛香、今井 匠、兒玉祐子、渡邊誠之
2. 発表標題 障害者歯科における亜酸化窒素吸入鎮静法の役割
3. 学会等名 第47回日本歯科麻酔学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒岩きりこ、原野 望、茂山幸代、亀谷綾花、下坂桃子、安藤瑛香、渡邊誠之
2. 発表標題 亜酸化窒素は口腔内感覚入力を低下させる
3. 学会等名 第36回日本障害者歯科学会総会および学術大会
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
研究分担者	茂山 幸代 (Shigeyama yukiyo) (10794480)	九州歯科大学・歯学部・助教 (27102)	

6. 研究組織（つづき）

	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	小野 堅太郎 (Kentarō Ono) (40316154)	九州歯科大学・歯学部・教授 (27102)	
研究分担者	人見 涼露 (Suzuro Hitomi) (70548924)	日本大学・歯学部・講師 (27102)	

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