

機関番号：11301

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21791969

研究課題名 (和文) 静脈内鎮静法施行時の誤嚥予防に関する基礎的研究

研究課題名 (英文) Basic research for preventing pulmonary aspiration during intravenous sedation

研究代表者

安田 真 (YASUDA MAKOTO)

東北大学・大学院歯学研究科・助教

研究者番号：70431591

研究成果の概要 (和文)：

口腔外科手術時に頻用される静脈内鎮静法には、誤嚥のリスクがつきまとう。これまで、各種静脈麻酔薬が咳反射の反射経路を抑制させるのかは不明であった。そこで、咳反射と同様に延髄を介する副交感神経反射である、口腔領域の反射性血管拡張反応をモデルに検討を行った。その結果、反射中枢へのGABA、GABA_A・GABA_B受容体作動薬の微量注入により、舌神経電気刺激により生じる口腔領域の反射性血管拡張反応は有意に抑制され、各受容体拮抗薬により拮抗された。

研究成果の概要 (英文)：

Intravenous sedation is widely used during the general management of oral surgery. One of the most common complications of this technique is the pulmonary aspiration. Cough reflex is an airway protective reflex that prevents the pulmonary aspiration. It has been unclear which part of the reflex pathway is affected by the intravenous anesthetics. In the present study, we evaluated the GABAergic modulation on the parasympathetic reflex vasodilatation in orofacial area, which has the similar reflex pathway to cough reflex. Microinjection of either GABA, GABA_A receptor agonist, or GABA_B receptor agonist significantly inhibited the parasympathetic reflex vasodilatation in the lower lip, which were blocked by each receptor antagonists.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：咳反射、GABA受容体、静脈麻酔薬、延髄反射中枢

1. 研究開始当初の背景

精神鎮静法は歯科治療や口腔外科手術時の全身管理法として広く用いられている。このうち静脈内鎮静法はその鎮静効果が確実なことから、快適に歯科治療を受けるための重要な手段の一つとして多くの歯科・口腔外科症例に適用されている。

静脈内鎮静法には一般にベンゾジアゼピン系薬剤（ミダゾラム、フルニトラゼパム、ジアゼパム）及びプロポフォールが使用されているが、これらの薬剤使用により口腔内水分保持能力は用量依存的に低下し、術者による口腔内の水分吸引が不十分な場合、唾液や切削時の注水の誤嚥をもたらす。誤嚥は静脈内

鎮静法施行時の重大な合併症の一つだが、静脈内鎮静法に用いる薬剤と誤嚥の関係について基礎医学的に研究した報告は少ない。

生体が誤嚥を防御する機構の一つとして咳反射がある。これは気道内の刺激に対して、肺内の吸気を突発的に呼出させ異物を排除する気道防御反射である。その神経機序は、咽喉頭、気管・気管支粘膜などにある咳受容体（機械受容器、化学受容器）の刺激が、求心性神経（上喉頭神経→迷走神経）を介して延髄の弧束核に伝えられる。弧束核からは遠心性神経（迷走神経、横隔神経、肋間神経、下咽頭神経、腹壁筋支配神経）を介して声門の閉鎖、呼吸筋群の収縮により咳が発生する。

これまで、咳反射に関しては多くの研究がなされているものの、静脈麻酔薬と咳反射との関係、すなわち各種静脈麻酔薬（ベンゾジアゼピン系薬剤、プロポフォール）が咳反射の反射経路のうちどの領域を抑制させるのかを示した研究は皆無であった。本研究は、咳反射と同様に延髄を介する副交感神経反射である、口腔領域における体性-副交感神経反射性血管拡張反応を実験モデルとして、研究を行った。

2. 研究の目的

副交感神経反射中枢におけるGABA受容体の役割の解明。

3. 研究の方法

本研究には以下の手法を用いた。

(1). 副交感神経反射中枢における GABA の役割の評価

三叉神経脊髄路核または下唾液核への GABA (100 μ M & 1 mM) の微量注入 (0.3 μ L/site) が及ぼす影響について、口腔領域における血管拡張反応を指標に検討した。

(2). 副交感神経反射中枢における GABA_A 受容体の関与の評価

三叉神経脊髄路核または下唾液核への GABA_A 受容体作動薬 (muscimol; 100 μ M) の微量注入 (0.3 μ L/site) が及ぼす影響について、口腔領域における血管拡張反応を指標に検討した。

(3). 副交感神経反射中枢における GABA_B 受容体の関与の評価

三叉神経脊髄路核または下唾液核への GABA_B 受容体作動薬 (baclofen; 100 μ M) の微量注入 (0.3 μ L/site) が及ぼす影響について、口腔領域における血管拡張反応を指標に検

討した。

4. 研究成果

(1) 三叉神経脊髄路核中間亜核または下唾液核への GABA (100 μ M) の微量注入 (0.3 μ L/site) により、舌神経電気刺激により生じる口腔領域（口唇）の反射性血管拡張反応は抑制を受けた（図1）。

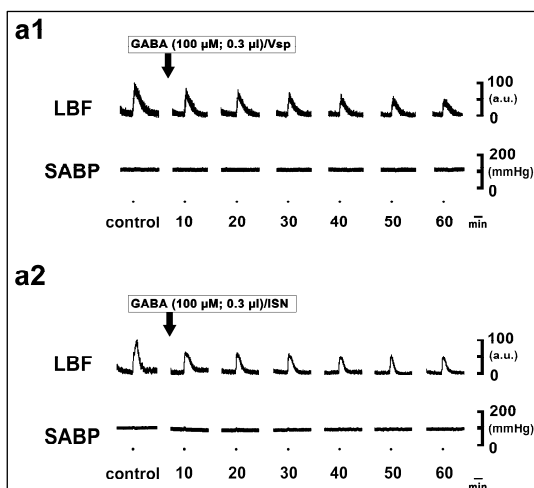


図1. 舌神経電気刺激により反射性に生じる口唇血管拡張反応に対する、三叉神経脊髄路核 (Vsp) または下唾液核 (ISN) への GABA (100 μ M) の微量注入 (0.3 μ L/site) の作用

(2) 三叉神経脊髄路核中間亜核への GABA_A 受容体作動薬 (muscimol, 100 μ M) の微量注入 (0.3 μ L) により、本反射は60%程度の抑制を受けた。この反応は GABA_A 受容体拮抗薬 (bicuculline, 1 mM) の同核への前投与により遮断された（図2）。

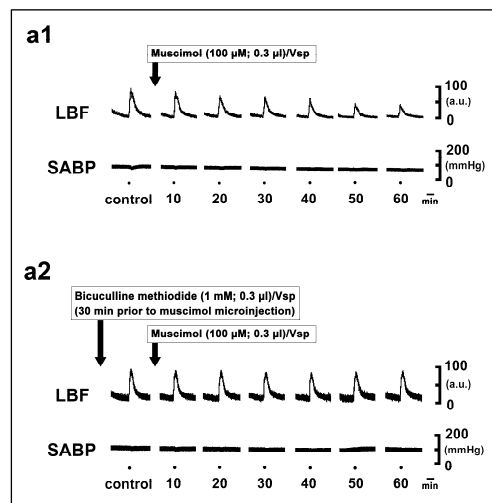


図2. 三叉神経脊髄路核 (Vsp) への muscimol 微量注入により生じた、口唇の反射性血管拡張反応の抑制作用と bicuculline による遮断作用

(3) 下唾液核へのGABA_A受容体作動薬 (muscimol, 100 μM) の微量注入 (0.3 μL) により、本反射は60%程度の抑制を受けた。この反応はGABA_A受容体拮抗薬 (bicuculline methiodide, 1 mM) の同核への前投与により遮断された (図3)。

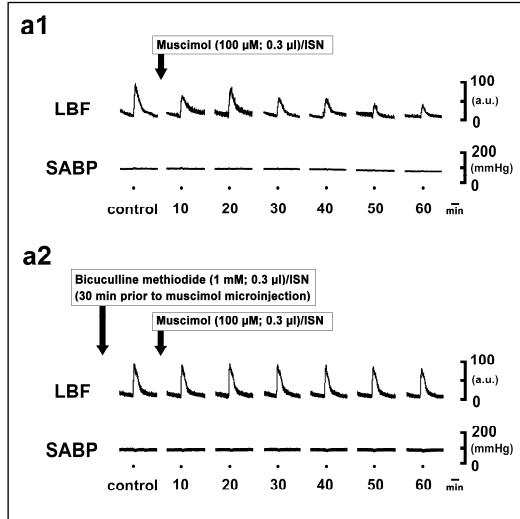


図3. 下唾液核 (ISN) へのmuscimol微量注入により生じた、口唇の反射性血管拡張反応の抑制作用とbicucullineによる遮断作用

(4) 三叉神経脊髄路核中間亜核のGABA_B受容体作動薬 (baclofen, 100 μM) の微量注入 (0.3 μL) により、本反射は50%程度の抑制を受けた。この反応はGABA_A受容体拮抗薬 (CGP35348, 1 mM) の同核への前投与により遮断された (図4)。

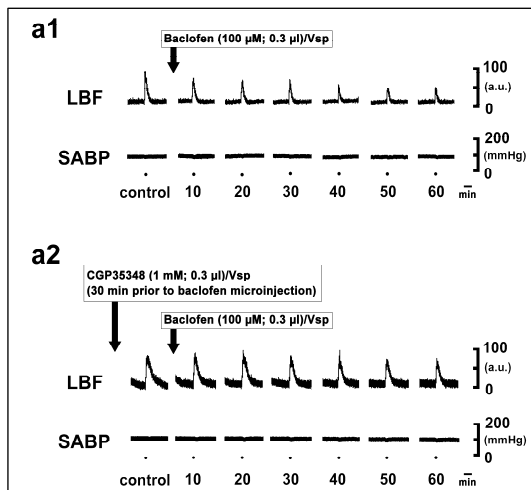


図4. 三叉神経脊髄路核 (Vsp) へのbaclofen微量注入により生じた、口唇の反射性血管拡張反応の抑制作用とCGP35348による遮断作用

(5) 下唾液核へのGABA_B受容体作動薬 (baclofen, 100 μM) の微量注入 (0.3 μL) により、本反射は50%程度の抑制を受けた。この反応はGABA_A受容体拮抗薬 (CGP35348, 1 mM) の同核への前投与により遮断された (図5)。

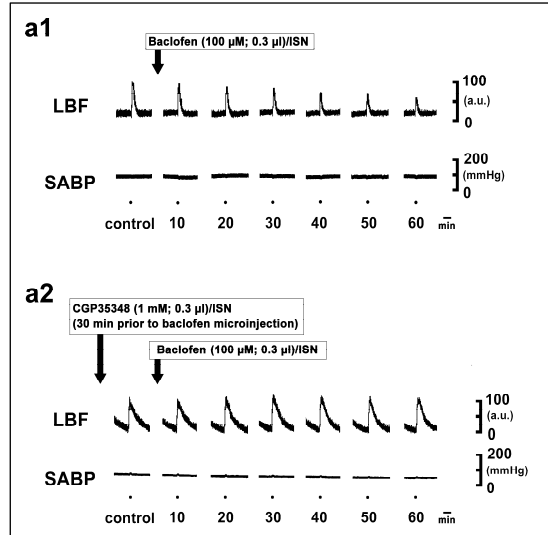


図5. 下唾液核 (ISN) へのbaclofen微量注入により生じた、口唇の反射性血管拡張反応の抑制作用とCGP35348による遮断作用

(6) 三叉神経脊髄路核中間亜核または下唾液核へのGABA_A受容体拮抗薬 (bicuculline, 1mM) または、GABA_B受容体拮抗薬 (CGP35348, 1mM) の単独投与とも、口腔領域における体性-副交感神経反射性血管拡張反応に全く影響を与えなかった (図6)。

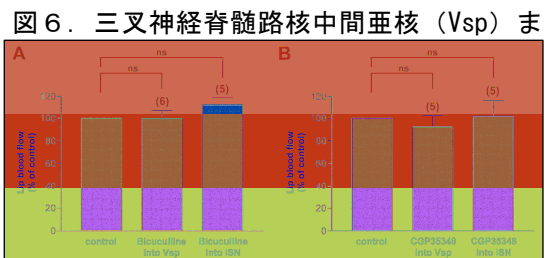


図6. 三叉神経脊髄路核中間亜核 (Vsp) または下唾液核 (ISN) へのGABA_A受容体拮抗薬 (bicuculline, 1mM) または、GABA_B受容体拮抗薬 (CGP35348, 1mM) の単独投与が、口唇における体性-副交感神経反射性血管拡張反応及ぼす影響

以上の結果は、副交感神経反射は、反射中枢レベルでGABA性に抑制を受けることを示唆するものである。

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0件）

〔学会発表〕（計1件）

① 川上 壮, 栗原 淳, 青井 あつ子, 安田 真,
水田 健太郎, 正木 英二
意識下ファイバースコープによる気管挿管
に難渋した、巨大下顎エナメル上皮腫の麻酔
経験

第38回日本歯科麻酔学会

平成22年10月9日 横須賀市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

安田 真 (YASUDA MAKOTO)

東北大学・大学院歯学研究科・助教

研究者番号：70431591