Abstract

Oral and Poster Presentation

O2−1−1 下歯槽神経近位伝達麻酔法における頰 神経支配領域での麻酔範囲と臨床的奏 効率の検討

¹⁾近畿大学医学部麻酔科学講座 ²⁾近畿大学奈良病院麻酔科 ³⁾近畿大学医学部歯科口腔外科学

月本 翔太¹⁾, 青木 理紗¹⁾, 湯浅 あかね¹⁾, 濱崎 薫子¹⁾, 初岡 和樹¹⁾, 松下 容子¹⁾, 鹿島 悠子²⁾, 濱田 傑³, 高杉 嘉弘¹⁾

【目的】前回,下歯槽神経近位伝達麻酔法(近位法)で は,下歯槽神経とともに頬側歯肉の麻酔が得られること を報告した.今回,近位法での頬側歯肉・頬粘膜の麻酔 範囲と埋伏智歯抜歯に対する有効性に対する局所麻酔薬 投与量の効果を評価し,さらに近位法で頬神経の麻酔が 得られる機序について MRIを用いて検討した.

【方法】埋伏智歯抜歯術を予定した患者 81 名を対象に, 近位法(1.8 mL あるいは 2.7 mL 局所麻酔薬)あるいは 従来法(1.8 mL)による下歯槽神経伝達麻酔を行い,頰 側歯肉と頰粘膜での麻酔範囲を 200 mN による静的触覚 検査によって測定し,抜歯時の麻酔奏効率を比較した (近畿大学医学部倫理委員会承認番号 28-270).健康成人 ボランティア5名に対し,2.7 mL 局所麻酔薬による従来 法と近位法を行い,MRI 撮影での T1 強調画像,T2 強調 画像によって,局所麻酔薬の分布範囲を調べた.

【結果】従来法では 37%が頬神経領域の知覚鈍麻を示し たが、いずれも浸潤麻酔時の痛みを訴えた.一方、近位 法ではすべての患者が大臼歯部頬側歯肉、頬粘膜の知覚 鈍麻を認め、浸潤麻酔時の痛みを訴える患者はいなかっ た.麻酔奏功率は、1.8 mL局所麻酔薬による従来法と近 位法では差を認めなかった(78%、67%、p=0.36)が、

2.7 mLによる近位法では96%と高かった.局所麻酔薬 はT2強調画像での高信号として判別できた.局所麻酔 薬は,従来法では側頭筋腱の後方の翼突下顎隙に分布 し,上方は下顎切痕まで分布した.近位法では翼突下顎 隙とともに下顎枝前内側の側頭筋腱前面の粘膜下に分布 した.

【考察】近位法では,側頭筋腱前面において頰神経を麻酔 することで,頰粘膜,頰側歯肉を含む広範な下顎領域の 麻酔が得られ,2.7 mLの局所麻酔薬の使用によって,頰 側歯肉の浸潤麻酔を含め,ほぼ無痛下に埋伏智歯の抜歯 が可能である.近位法は,下顎・頰粘膜の広範囲の歯科 治療,循環器疾患患者の麻酔管理に有用である.

O2−1−2 静脈内鎮静下歯科治療中の予期しない 患者の体動−デクスメデトミジンとプ ロポフォールの比較−

¹⁾大阪大学大学院歯学研究科高次脳口腔機能学講座歯科麻酔 学教室

- ²⁾大阪大学大学院歯学研究科高次脳口腔機能学講座口腔生理 学教室
- 十川 栄理子¹⁾, 花本 博¹⁾, 前川 博治¹⁾, 横江 千寿子²⁾, 井上 美香¹⁾, 畑 綾¹⁾, 瀧 邦高¹⁾, 丹羽 均¹⁾

【目的】静脈内鎮静下での歯科治療中には、予期しない患者の体動に苦慮することがある。われわれは、propofol (PROP)よりも dexmedetomidine (DEX)を用いた鎮静中の方が予期しない患者の体動が少ないと考えた。本研究の目的は、midazolam (MDZ)を併用した DEX および PROP による鎮静下での歯科治療中の予期しない患者の体動を比較することである。

【方法】本研究は本学倫理審査委員会の承認を得て行った (H25-E44-2) 静脈内鎮静下で歯科治療を受ける予定の 20~80歳の患者 88 名を対象とし、DEX-MDZ (D 群:n =44) または PROP-MDZ (P 群:n=44) による鎮静群 にランダムに割り付けた。D 群では MDZ を 0.02 mg/kg 投与した後, DEX を 3 µg/kg/h で 10 分間初期負荷し, その後 0.2~0.7 µg/kg/h で維持した。P 群では, MDZ を 0.02 mg/kg 投与した後に TCI を用いて PROP を持続 投与した. 両群ともに 30~45 分毎に MDZ を 0.01 mg/ kg追加投与した。BIS値70~80を目標として維持した。 術中の体動について、体動なしまたは制御可能な体動1 回を「許容可」,2回以上の制御可能な体動または1回以 上の制御不能な体動を「許容不可」と定義した、主要評 価項目を予期しない患者の体動、副次評価項目を術中の いびきと咳反射および術中術後の有害事象として評価し た。統計には Mann-Whitney U test, χ²検定または Fisherの正確確率検定を用いた。P<0.05を統計学的に 有意とした。

【結果】術中の「許容不可」の患者の体動は, P 群 (n= 13, 30%) より D 群 (n=4, 9%) で有意に少なかった (P=0.015). 術中のいびきは, P 群より D 群で多かった (P=0.045). 咳反射の発生率および発生回数には, 両群 間で有意差を認めなかった. D 群では術中の徐脈と術後 の低血圧が有意に多かった(P=0.026およびP=0.002). 【結論】DEX は, PROP よりも静脈内鎮静下歯科治療中 に許容できない患者の動きを減少させるが, 術中の徐脈 と術後の低血圧に注意が必要である.

O2-1-3 顎変形症手術において術前の conditioned pain modulation (CPM) 測定 は術後痛発症を予測する

¹⁾明海大学歯学部病態診断治療学講座歯科麻酔学分野 ²⁾明海大学歯学部総合臨床医学講座内科学分野 ³⁾埼玉医科大学病院麻酔科

高島 恵子¹⁾, 大野 由夏¹⁾, 松本 勝洋¹⁾, 松村 真由美¹⁾, 上杉 典子¹⁾, 早川 華穂¹⁾, 内田 茂則¹⁾, 高木 沙央理¹⁾, 長谷川 彰彦²⁾, 長坂 浩³⁾, 小長谷 光¹⁾

【目的】われわれは口腔外科領域の手術患者において Conditioned pain modulation (CPM)による術後痛発症 予測の可能性を報告した。今回顎変形症手術患者におい て CPM と術後痛の関連について検討した。

【方法】本研究は明海大学歯学部倫理委員会(A1624)の 承認を受け,患者17名を対象とした.VAS 70/100とな る冷温刺激温度を各々設定し,当該刺激温度を用いて冷 温交互刺激(cold-heat pulse stimulation:CHPS)を利 き手反対側前腕に条件刺激(conditioning stimulus:CS) として与え,利き手前腕で圧痛覚閾値(pressure pain threshold:PPT)を測定した.CPM効果はCS中とCS 前の PPTの比から算出した.術後疼痛対策はアセトア ミノフェン 3000 mg/日の定時投与と状況に応じてレス キューした.術後鎮痛剤内服期間,術後痛 VAS が 0/100 となる日数,VAS 曲線下面積(VASAUC)と術前 CPM 効果との関連を検討した.臨床統計は匿名化された情報 を用いて行った.

【結果】CHPS(冷刺激:-10.0 [-10.0-0.5]℃,温刺激:47 [47-47]℃)により,13名でCPM効果を認め(CPM効果≥0%),4名で認めなかった(CPM効果< 0%).術後鎮痛剤内服期間は7.2 [5.6-8.8]日,VASが0/100になるまでの日数は10.8 [5.4-17.8]日,

VASAUC は 56.5 [81.0-214.4] day×mm であった(中 央値[四分位範囲]). CPM 効果を認めた患者で, CPM 効果と術後鎮痛剤内服期間, VASAUC に強い負の相関 を認めた (R=-0.670, p=0.012; R=-0.577, p= 0.039).

【考察】顎変形症手術において術前の CPM 測定は術後痛 発症予測ができる可能性がある.

O2−1−4 前向性健忘効果を得るために必要な麻 酔量を精神性発汗量の測定で予測でき るか?

¹⁾明海大学歯学部病態診断治療学講座歯科麻酔学分野 ²⁾藤田保健衛生大学医学部歯科口腔外科

早川 華穂¹⁾, 高木 沙央理¹⁾, 高島 恵子¹⁾, 松村 真由美¹⁾, 松本 勝洋¹⁾, 上杉 典子¹⁾, 内田 茂則¹⁾, 大野 由夏¹⁾, 山田 守正²⁾, 長谷川 彰彦¹⁾, 小長谷 光¹⁾

【緒言】われわれは精神性発汗量の著明な変動がみられた際にプロポフォール予測血中濃度(PropC)が 0.2~1.3 μ g/ml でミダゾラム予測血中濃度(MdzC)が 0.04 μ g/ml 以下では前向性健忘が阻害されることを報告した. 今回 MdzC が 0.04 μ g/ml 以下かつ発汗変動を認めた症例で前向性健忘が得られた症例における PropC について検討したので報告する.

【方法】本研究は明海大学倫理委員会の承認を得た(承認 番号:A1625).対象はミダゾラムとプロポフォールを併 用した静脈麻酔下歯科治療を行う ASA1,2の患者とし た.治療開始前に血圧測定と反対側の拇指および手掌の 2カ所にマイクロ発汗計 TPL3520(テクノサイエンス株 式会社,東京)を装着した.BIS,バイタルサインモニ ターを装着し,持続的にモニターした.発汗変動を認め られた症例では,その時点を観察ポイントとし,その時 の処置内容及び MdzCと PropCを記録した. 術中の記憶 の有無は十分に覚醒した後インタビューを行った.臨床 統計は匿名化された情報を用いて行った.

【結果】対象患者は 95 例 (女性 54 例, 男性 41 例) であった. 発汗変動を認めない 50 例ではいかなる MdzC と PropC でも前向性健忘が得られた. 発汗変動を認めた患者は 45 例で, 観察ポイントは 82 ポイントであった. そのうち MdzC が 0.04 μ g/ml 以下で発汗変動を認めた 36 ポイントにおいて, PropC が 1.3 μ g/ml 未満では 55%, 1.3 μ g/ml 以上では 12.5% で前向性健忘が阻害され,

2.0 μg/ml 以上で前向性健忘が阻害されなかった.

【考察】発汗変動を認めなかった患者では薬剤の血中濃度 に関係なく前向性健忘効果が得られた。術中に発汗変動 を認める症例では、MdzC が 0.04 µg/ml 以下の場合で 前向性健忘を得るためには、2.0 µg/ml 以上の高濃度の PropC が必要であることが示唆された。

O2-1-5 三叉神経痛患者の病態調査 第二報

東京歯科大学口腔健康科学講座障害者歯科・口腔顔面痛研究 室

野口 智康, 太田 雄一郎, 加藤 栄助, 國奥 有希, 添田 萌, 西岡 さやか, 廣瀬 詩季子, 柏木 康介, 福田 謙一

【目的】三叉神経痛は三叉神経の支配領域に発作性疼痛, 電撃様疼痛などの特徴的な症状があるとされているが, そのような特徴的所見をほぼ有しているにも関わらず MRI 検査で特発性三叉神経痛と確定できない症例もあ り,他の口腔顔面痛との鑑別が困難であることもしばし ばある.今回われわれは三叉神経痛の臨床診断を受けた 患者の病態を分析するため,レトロスペクティブに調査 したので報告する.

【方法】東京歯科大学水道橋病院口腔顔面痛みセンターに 2010 年から 2018 年 4 月までに来院した患者の中から三 叉神経痛の臨床診断を受けた 119 名を対象として性別, 年齢, MRI 所見, 口腔内所見, 処置内容について調査し た.尚,本研究は個人が特定される情報は用いていない. 【結果】性別は男性 39 名,女性 80 名であった.年齢は

70 歳以上が 24%を占め年齢が下がるにつれて減少傾向 にあった.疼痛領域では右側が多く,右側三叉神経第二 枝と第三枝が最多で 23%を占めた. MRI 所見は root entry zone (以下 REZ) に責任血管の接触が認められる ものが 84 名, REZ に接触が認められないものが 32 名,

脳腫瘍が3名であった.治療経過はREZ に責任血管の接触が認められるものでは投薬が61名,ガンマナイフが8 名,神経血管減圧術が9名,その他が4名,三叉神経痛 ではなかったものが5名であった.REZ に接触が認めら れないものでは投薬が28名,三叉神経痛ではなかったも のが4名であった.また,脳腫瘍を認めたものは全例摘 出であった.

【考察】三叉神経痛の原因は REZ への責任血管の接触が 最有力であり,神経血管減圧術により症状が改善するこ とからも異論はない.しかし,健側の MRI 所見でも REZ への圧迫が認められる症例や MRI 所見では REZ に責任 血管接触が認められない三叉神経痛に極めて類似した症 例が予想以上に多かった.これは三叉神経痛の発症因子 が他に存在する可能性があり,病態解明には更なる分析 が必要であると思われた.

O2-1-6 PainVisionによる口腔顔面痛評価法の 検討

九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座歯科麻酔学分野

大島 優, 坂本 英治, 衛藤 希, 坂井 洵子, 塚本 真規, 一杉 岳, 横山 武志

【目的】口腔顔面痛(OFP)の特徴は客観的な所見に乏しいため,診断が困難になる.PainVision[™]は電流閾値を用いて痛みを客観的に評価する機器である。今回,PainVision[™]を用いて OFP 各疾患群を比較した. 【方法】2017年10月-2018年4月に当科を受診した OFP 患者を対象とした。明らかな神経障害症例は除外した。 計測は PainVisionTM PS-2100を用いて,両側おとがい 部および左側前腕部を測定部位とした。電流刺激を感じ る最小刺激を電流知覚閾値(CPT),痛みとして感じる 最小刺激を電流痛覚閾値(PPT)を評価した。 【結果】対象患者は92 症例であった。内訳は典型三叉神 経痛(TN:10名),非定型歯痛(PIFP:10名),神経障

害性歯痛(PTTN:28名),筋筋膜痛症(MPS:31名) 口灼熱症候群(BMS:11名)であった.CPTには群間 に有意な差はなかった.(TN:16.1+/-4.81, PIFP: 18.7+/-6.34, PTTN:17.9+/-6.52, MPS:14.6+/-5.43, BMS:16.2+/-6.18).一方で,PPTは,MPSと BMSで有意に低値であった.(TN:38.9+/-17.73, PIFP:37.5+/-14.76, PTTN:31.1+/-17.05, MPS: 23.0+/-13.29, BMS:23.4+/-13.29).前腕部でも同 様の結果を認めた.

【考察】PPTの低下は疼痛閾値の低下を意味する.MPS とBMSは機能的な痛みであり、心理社会的因子の影響 がより強いと報告されている。今回の結果は、下降性抑 制系神経の機能低下が客観的に示されたものと推測さ れ、MPSとBMSで有意な結果が得られたことから、 PainVisionTMは OFP 患者の病態評価に有用と考えられ た。

O2−2−1 各種神経作動薬による行動薬理作用と 脳波・筋電位変化の関係解析

1)広島大学病院歯科麻酔科

²⁾広島大学大学院医歯薬保健学研究科歯学分野歯科麻酔学研 究室

菊池 友香¹⁾,好中 大雅¹⁾,入舩 正浩²⁾

【目的】全身麻酔薬の薬理作用である意識消失の指標に は、マウスの正向反射消失や脳波解析がある。本実験で はpentobarbital,ketamine,riluzole,MK-801につい て、同程度の正向反射消失時間を示す用量を投与した場 合の正向反射消失時間と、脳波・筋電位解析で求めた睡 眠時間の関係を調べ、脳波・筋電位解析が意識消失の指 標として有効か検討した。

【方法】各薬物についてマウスの正向反射消失が 30 分程 度持続する用量を求め、それらを投与した後のマウスの 脳波と筋電位を測定した. Sleep Sign を用い、薬物投与 後 10 分毎の各周波数帯の脳波の average FFT 値と筋電 位積分値を解析し、睡眠時間を求めた. 脳波は周波数帯 により delta (0.65-4 Hz), theta (6-10 Hz), alpha (10-12 Hz), beta (12-20 Hz), gamma (20-40 Hz) に分類 し, delta 波と theta 波の両 FFT 値が増大し、筋電位積 分値が低下した状態を睡眠とみなした. 実験は広島大学 動物実験委員会の承認を得た後に行った(承認番号: A15-163).

【結果】Ketamine は意識消失時に脳波上大脳皮質が抑制 される一方で大脳辺縁系が賦活され, pentobarbital など のバルビツレートによる脳波変化とは異なるといわれて いるが,今回の実験では両薬物とも同様の脳波・筋電位 変化を示し,睡眠時間と正向反射消失時間も一致した.

MK-801 もドパミン D2 受容体を遮断しておくとこれら の静脈麻酔薬と同様の脳波変化を示したが、ドパミン神 経刺激による運動亢進作用が強いためか筋電位積分値は 低下しなかった.一方 riluzole では体動は完全に抑制さ れていたが、睡眠を示す脳波は認めなかった.

【考察】行動薬理学上正向反射消失を認める場合であって も、必ずしも電気生理学上脳波・筋電位解析での睡眠を 認めないことがあると考えられた.また、全身麻酔薬に よる意識消失を評価する場合、睡眠と麻酔状態が異なる ことをふまえ、脳波・筋電位解析における麻酔の定義を 考える必要性が示唆された. O2−2−2 眼窩下神経結紮による神経障害性疼痛 モデルラットにおける三叉神経脊髄路 核尾側亜核ニューロンと IFN-yの関 係

日本大学歯学部口腔診断学講座

淺野 早哉香, 岡田 明子, 松川 由美子, 小林 あずさ, 阿部 郷, 佃 亜由美, 矢冨 香織, 坪井 栄達, 今村 佳樹

【目的】三叉神経の傷害が口腔顔面領域の持続的な痛みを 引き起こすことはよく知られているが、メカニズムの複 雑さのために適切な診断や治療が困難である.近年、脊 髄後角において末梢神経障害によりミクログリアの活性 化やサイトカイン IFN-y タンパク発現量の上昇を引き 起こすことが報告されている.そこで眼窩下神経障害モ デルラットを用いて、神経障害性疼痛を引き起こすメカ ニズムの一端にミクログリアや IFNy が関与しているか を調べることを目的とした(動物実験承認番号: AP17D011).

【方法】適麻酔下に SD ラットの左側眼窩下神経 (infraorbital nerve)を半結紮した IONI ラットと, 眼窩下神経 の剖出だけを行った Sham ラットを作製した.処置前と 処置3日目に両ラットの三叉神経第2枝領域 (V2) に機 械刺激を加え, 逃避反射閾値 (HWT)を測定した.また 処置前と処置3日目に, 両ラットの三叉神経脊髄路核尾 側亜核 (Vc) において, ミクログリアのマーカーである Ibal と IFN-y の陽性発現様式を免疫組織学的に検索し た. さらに, Sham ラットの処置日より3日間, IFN-y またはその Vehicle を延髄髄腔内に持続投与し, HWTの 変化を調べた.

【結果】IONIのV2への機械刺激に対する神経結紮側の HWTは、結紮前と比較し、結紮3日目において約85% 低下したが、Sham ラットでは有意な変化は認められな かった.しかし、Sham ラットの髄腔内にIFN-yを持続 投与することにより、HWTの有意な低下が認められた. また、結紮3日目のIONIラットのVc浅層においてIbal とIFN-yの共発現が認められ、同部におけるIbalと IFN-yの陽性発現量は有意な増加が認められた.

【考察】IFN-y は Vc 領域で活性化されたミクログリア から放出され、三叉神経障害によって口腔顔面領域での アロディニアや痛覚過敏を引き起こす可能性が示唆され た.

O2-2-3 行動観察的アプローチによるラットの 舌に惹起された疼痛の評価

明海大学歯学部病態診断治療学講座歯科麻酔学分野

松本 勝洋,小宅 宏史,松村 真由美,上杉 典子, 早川 華穂,高島 恵子,内田 茂則,高木 沙央理, 大野 由夏,小長谷 光

【目的】口腔灼熱症候群(Burning Mouth Syndrome: BMS)は傷や炎症などがみられないにもかかわらず、口 腔粘膜に慢性的な痛みや灼熱感を主徴とする疾患であ る.女性ホルモンの減少や舌粘膜内の神経成長因子 (Nerve growth factor:NGF)の発現増加が BMS の発 症に関与していることが疑われる.本研究では卵巣摘出 ラット(OVX)の舌に NGF を投与し、舌における疼痛 発現の程度を行動観察的に分析した.

【方法】本研究は明海大学歯学部動物実験倫理委員会より 承認を得た(承認番号:A1801).実験には10週齢 Sprague Dawley 系雌ラットを用いた.OVX 群と sham 群の2つに分け,各ラットの舌尖部にNGF(500 ng/10 μ l,1000 ng/10 μ l)またはリン酸緩衝生理食塩水(phosphate buffered saline:PBS)(10 μ l)を投与した.薬液 投与後ラットの行動を観察し,投与前の行動と比較して 変化がみられるか分析した.また,薬液投与前後で希釈 したコンデンスミルクの飲水量を比較した.さらに,イ ソフルラン麻酔下に舌への機械的・熱的刺激に対する反 応を観察した.

【結果】NGF 投与により、口周囲を触る、舌を出すなど の顔面領域の行動が増加した。行動の増加は sham 群よ り OVX 群で顕著であった。コンデンスミルクの飲水量 に薬液投与前後で違いはみられなかった。また NGF を 投与したラットでは投与量に応じて機械的刺激に対する 反応閾値は低下したが、OVX 群と sham 群間で違いはみ られなかった。

【考察】OVX ラットの舌に NGF を投与することで舌に 末梢性の感覚障害が生じたと考えられる生体防御反応が みられた.女性ホルモンの減少は NGF による疼痛関連 行動を増加させるが,痛覚過敏には影響を与えないこと が示唆された.

O2-2-4 新規末梢作用型カンナビノイドの片頭 痛治療への臨床応用と展望

¹⁾カリフォルニア大学ロサンゼルス校歯学部神経薬理学研究 室

²⁾東京医科歯科大学麻酔・生体管理学分野

山本 徹1), 深山 治久2)

【目的】片頭痛は激烈な頭痛発作を繰り返す疾患である. 現在臨床使用されている片頭痛治療薬のカンナビノイド (CB) は中枢神経系・末梢神経系の両方の CB 受容体に 作用する.中枢の CB 受容体に作用することで精神依存, めまい,記憶障害,運動障害,体温低下などの副作用を 引き起こすことが問題となっており,その解決が望まれ ている.そこで我々は,末梢の CB 受容体のみに作用す る新規末梢作用型カンナビノイド PrNMI を合成し,臨 床応用への可能性を検討した.

【方法】雌性 C57BL/6 マウスにニトログリセリン (NTG) を腹腔内投与し,機械的刺激に対する逃避閾値が低下す る片頭痛モデルを作製した (Pradhan et al., Pain, 2014). von Frey hair を用いて,急性・慢性の逃避閾値変化を評 価した.また各 CB1/CB2 受容体 アンタゴニスト SR141716, SR144528 を用いて,鎮痛効果に関与する受 容体サブタイプを同定した.さらに電位依存性ナトリウ ムチャネル (Nav_{1.8})発現ニューロン特異的に CB1 受容 体をノックアウト (KO) した Nav_{1.8}Cre/CB1 コンディ ショナル KO (cKO) マウスを作製し,鎮痛効果と受容 体サブタイプの関係を確認した.運動機能は Rotarod 試 験により,体温変化は直腸温で評価した.これら運動障 害と体温低下の観点から, PrNMI 投与に伴う副作用の 有無について従来型カンナビノイドと比較検討した.

【結果】PrNMI は NTG 投与による急性および慢性の逃 避閾値低下を抑制した. この PrNMI による鎮痛効果は SR141716 により消失し, SR144528 では消失しなかっ た. Nav_{1.8}Cre/CB1cKO マウスでは PrNMI の鎮痛効果 は消失した. 従来型カンナビノイドと比較し, PrNMI 投 与に伴う運動機能障害および体温低下は認めなかった.

【考察】PrNMI は末梢の CB1 受容体を介して鎮痛効果を 発現すると考えられた。

【結語】新規末梢作用型カンナビノイド PrNMI は重大な 副作用なく,片頭痛治療に用いることができる可能性が 示された(UCLA動物実験委員会承認番号:ARC #2006-122).

O2-2-5 下歯槽神経切断後の軸索再生における 血管内皮細胞増殖因子の関与について

新潟大学大学院医歯学総合研究科歯科麻酔学分野

西田 洋平

O2-2-6 メタンフェタミンの鎮痛作用における ドパミン神経の関与:ホルマリンテス トによる検討

広島大学大学院医歯薬保健学研究科歯学分野歯科麻酔学研究 室

小田 綾, 入舩 正浩

【目的】末梢神経損傷後には,損傷部位にマクロファージ やシュワン細胞などが遊走されて,いわゆるワーラー変 性が生じたのちに神経再生が生ずることが知られてい る.これら各種の栄養因子などは血液循環などによって 再生組織に供給されることが必要であるがその詳細につ いては明らかではない.血管内皮細胞増殖因子(VEGF) は血管新生および血管透過性を調節し,血液循環からの 酸素または栄養供給を回復させる.しかし,末梢神経損 傷後の再生過程における VEGF の関与の詳細について は,ほとんど知られていない.そこで本研究では神経再 生過程と VEGF との関連を組織学的に明らかにし,末梢 神経再生との関与を検討した.

【方法】本研究は新潟大学動物実験委員会の承認(28新 大研235号1)を受けて行った.実験には7~8週齢の C57BL6マウスを使用し,全身麻酔下で下歯槽神経を露 出させた後マイクロ剪刀で切断端の間に0.5mmの間隔 を開け完全切断した.神経切断後1,2,3,5,7日後の VEGFR-1,2の発現,2日後のマクロファージの発現を 免疫染色にて観察した.また,神経切断から5日間,24 時間毎に抗VEGF抗体(1µg/日)を局所投与し,再生 軸索の走行をPGP9.5の免疫染色によって評価した.

【結果】神経切断後2日目に神経の遠位断端には VEGF の受容体のサブタイプである VEGFR-1 とマクロファー ジが認められた.3日目には切断された神経の遠位断端 に強いもう一つのサブタイプである VEGFR-2を発現し ていたが,これらは5日目以降には認められなくなった. 抗 VEGF を局所投与すると軸索成長の抑制が認められ た.

【結論】VEGF-VEGF 受容体系は神経損傷により活性化 し、微小血管新生の再確立に寄与する.その結果,損傷 部位からの軸索伸長の再生が促進され神経再生が促進す ると考えられる. 【目的】メタンフェタミンなどの覚醒剤はドパミン (DA) 取り込み阻害作用を有し,黒質線条体のDA 神経は鎮痛 作用と関係する.今回,メタンフェタミンの鎮痛作用と その際の線条体でのDA 遊離量を測定した.また,この 鎮痛作用に及ぼすDA 受容体リガンドの影響を検討し た.本実験は広島大学動物実験委員会の承認を得て行っ た(承認番号:A16-8).

【方法】実験動物として ddY 系成熟雄性マウスを用いた. ホルマリンテストでは、マウス後肢足蹠にホルマリンを 皮下注後、痛み行動をスコア(0~3)化して1分毎に観 察,記録した.メタンフェタミンと選択的 DA 取り込み 阻害薬の GBR-12909を投与後、ホルマリンテストを 行った.また、ホルマリン単独やメタンフェタミンとの 併用で線条体の DA 遊離量を変化させるか、マイクロダ イアリシス法を用いて測定した.さらに、D1、D2 受容 体拮抗薬の、それぞれ SCH-23390、ハロペリドールがメ タンフェタミンの鎮痛作用に拮抗するか検討した.

【結果】ホルマリンテストの痛み反応は、ホルマリン投与 直後から約6分間続く化学刺激による第1相と、炎症反 応と考えられる投与約10分後から60分程度持続する第 2相を認めた.メタンフェタミンは、ホルマリン投与後 に生じる第1相、第2相の痛み反応を両方とも用量依存 性に抑制したが、GBR-12909は第2相のみ抑制した.マ イクロダイアリシス法では、ホルマリンの皮下注は線条 体のDA量をわずかに増加させるのみであったが、メタ ンフェタミン投与後にホルマリンを投与するとDA量は 有意に増加した.また、低用量のSCH-23390は、第2相 でのメタンフェタミンの鎮痛作用のみリバースした.さ らに、ハロペリドールの低用量はメタンフェタミンの鎮 痛作用に影響しなかったが、高用量では第2相のみ拮抗 した.

【考察】メタンフェタミンはホルマリンによる侵害刺激に 対し鎮痛作用を有し、その作用は部分的には線条体での DA 量増加に関与することが示唆された. **O3-1-1** Jidabokuippo, a Kampo medicine, alleviates postoperative pain after tooth extraction with mandible bone removal : a prospective randomized controlled trial

¹⁾Department of Anesthesiology, Osaka Medical College

²⁾Department of Oral and Maxillofacial Reconstructive Surgery

Nobuyasu KOMASAWA¹⁾, Kayoko YAMAMOTO²⁾, Yuichi ITO²⁾, Michi OMORI²⁾, Takaaki UENO²⁾, Toshiaki MINAMI¹⁾

[Background] This study aimed to determine the efficacy of Jidabokuippo (JDI), a Kampo medicine, in treating postoperative pain after tooth extraction with mandible bone removal.

[Methods] We have enrolled this study in the UMIN registry network (UMIN000019038). This single-blind, randomized controlled study was conducted among two groups of adult patients who were scheduled to undergoing tooth extraction with mandible bone removal under general anesthesia. Patients were randomly assigned to either the JDI or control group. Prior to surgery, the JDI group received JDI (7.5 g), while the control group did not receive any treatment. Patients and the evaluator were blinded to the treatment status.

At 0, 1, 3, and 24 hours after recovery from anesthesia, an investigator (blinded to the treatment status) recorded the severity of postoperative pain using a numeric rating scale (0, no pain or nausea; 10, worst imaginable pain or nausea). We also measured the number of additional NSAID administration for 24 hours after operation.

[Results] The severity of postoperative pain were significantly lower in the JDI group compared to the control group at 3 hours and 24 hours after surgery (P< 0.001 each). The number of additional NSAID analgesics administration after 24 hours of operation was significantly smaller in JDI group than in control group (P<0.001).

[Conclusions] JDI administration prior to general anesthesia effectively decreased the severity of postoperative pain after recovery from anesthesia in patients who underwent tooth extraction with mandible bone removal.

O3-1-2 Induced local hypothermia of the injection area as prevention of herpetic lesions of the oral mucosa

¹⁾I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

²⁾Privolzhsky Research Medical University

³⁾A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Yuriy VASILIEV¹⁾, Solomon RABINOVICH³⁾, Natalia TIUNOVA²⁾

[Purpose] Disruption of microcirculation and local temperature of the oral mucosa (OM) may be the cause of recurrence of herpetic infection. It is known that a decrease in microcirculation is the cause of the development of inflammatory diseases of periodontal tissues, and also indirectly can cause increased stagnant phenomena in the pulp of teeth with a tendency to inflammatory diseases against the background of deep dentin lesions by decay. However, there is evidence that local hypothermia also leads to increased local cellular immunity and promotes the activation of macrophages. [Methods] The study involved 35 men and 40 women: men was 36.8 ± 5.02 g, women was 30.43 ± 2.14 g, among all the examined persons - 18 smokers, persons with hypotension 20, normotonia - 35, hypertension -20. For the purpose of creating depots of local hypothermia, applications of the chelating complex of the germanium-organic compound with guanine were used. With the help of the portable infrared thermometer "CEM-Thermo Diagnostics", the mean temperature before the application was determined.

[Results] It was noted that, regardless of the level of arterial pressure, in non-smoking patients, the temperature of the OM was 32.81°C and in smokers – 34.03°C. Local temperature of OM was immediately after the application 30,84°C, 1 min – 30.92°C, 2 min-31.67°C and 5 min – 32.69°C.

[Conclusion] Our study of local tissue ischemia without activation of cellular immunity confirms the dependence of mucosal lesions on epinephrine concentration.

O3-1-3 Evaluation of the effectiveness of the local anaesthesia of the mental nerve with the help of thermal evoked potentials

¹⁾I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

²⁾ A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Yuriy VASILIEV¹⁾, Solomon RABINOVICH²⁾, Galina TOROPINA¹⁾, Sergey DYDYKIN¹⁾

[Purpose] Because of the complex anatomy of the lateral part of the mandible, there are certain difficulties in the anesthesia of both teeth and soft tissues. The modification of the conductive anesthesia of the intraosseous part of the mental nerve suggested by us allows to increase the effectiveness and safety of local anesthesia in the field of canines and premolars as well as adjacent soft tissues.

[Methods] The study involved 50 volunteers aged 25-45 years without decompensated pathology of internal organs and systems. All subjects before and after anesthesia with 4% articaine local anesthetic 1 : 200000 0.6 ml evaluated the sensory reobase of the canine and premolars, and to evaluate the pain sensitivity of soft tissues an innovative neurophysiological method was used to study long-latent evoked potentials for selective stimulation of thin nerve fibers by thermal stimuls using the Contact Heat Evoked Potential Stimulator.

[Results] Evidence was obtained of the effectiveness of the conductive anesthesia of the chin anesthesia based on the results of sensory teeth rheobasis.

[Conclusion] It is proved lengthening of latencies and a decrease in the amplitude of thermal evoked potentials were observed.

¹⁾Geotar RND

- ²⁾I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)
- ³⁾A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Yuriy VASILIEV^{1,2)}, Zalim BALKIZOV¹⁾, Solomon RABINOVICH³⁾

[Purpose] GEOTAR design bureau (Moscow) developed a hybrid simulator "Leonardo", which allows real-time monitoring of the impact of dental instruments on the model of teeth and objectively assess the correctness of the manipulations. The simulator provides 100% similarity to the dentist's workplace : the simulator uses real dental instruments and accurate dental models. The task of the study was to study the effectiveness of teaching the skill of anamnesis colection and choosing a local and local anesthetic method on a hybrid simulator for 2nd year students.

[Methods] For the study, 60 second-year students of the dental faculty aged 18-19 were selected. The students were offered to do mental nerve block for the tooth 3.5; infiltration anesthesia of the tooth 1.7 regarding the treatment of tooth decay in somatically healthy patients. Thus, a local anesthetic was chosen based on a 4% solution of articaine with epinephrinum1: 200,000.

[Results] The advantage of the simulation-visual form of teaching local anesthesia is clearly shown.

[Conclusion] Analysis of the results of the study objectively demonstrates the advantage of visual training in the local anesthetic skill. **O3-1-5** Cell volume and intracellular Ca²⁺ concentration dynamics in the mouse brain slices under the hypotonic stress and the effects of general anesthetics on them

Department of Anesthesiology, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center

Nanae TAKAHASHI, Zen'ichiro WAJIMA, Yoshihisa KUDO

[Purpose] Recently, an enormous number of ion channels opened by physical stimuli so-called "Transient receptor potential channels" (TRPCs) have been discovered, and it has been clarified that these channels are widely involved in physiological and pathological cell function. We have used a hypotonic stress to stimulate TRPCs in mouse hemi-brain slices. Our aim was to investigate the mechanism of the cell swelling, intracellular Ca²⁺ concentration change ($[Ca^{2+}]i$) and accompanying regulatory volume change (RVC) in the brain cells induced by hypotonic stress. We also investigate defects of isoflurane and propofol on the brain cell responses under hypotonic stress.

[Methods] Brain slices were loaded with fura-2, a fluorescence Ca^{2+} indicator, and cell volume and $[Ca^{2+}]i$ in the lateral cerebral cortex (LCC) and hippocampal CA1 (CA1) regions were measured simultaneously during exposure to hypotonic stress using Ca^{2+} insensitive (F360) and Ca^{2+} sensitive fluorescence (F380), respectively.

[Results] LaCl₃(0.1 mM) used as a TRP inhibitor significantly suppressed Ca^{2+} elevation and edema of LCC, but it had no RVC inhibitory effect. The increase in $[Ca^{2+}]i$ in the LCC and CA1 was significantly decreased by the intracellular Ca^{2+} modulators (thapsigargin and xestospongin C). Isoflurane (0.1 mM) and propofol (0.1 mM) suppressed RVC and Ca^{2+} elevation in LCC and CA1.

[Conclusion] Present study argued the contribution of the volume sensitive G-Protein coupled receptor in addition to the stretch sensitive Ca^{2+} channels under hypotonic stress which induced $[Ca^{2+}]i$ increase. Our study also demonstrated the relation between TRPCs and general anesthetics.

O3-1-6 The free fatty acid receptor 1 is expressed and induces ERK and CREB phosphorylation and MUC5AC expression in human airway epithelium

Department of Dento-Oral Anesthesiology, Tohoku University Graduate School of Dentistry

Sumire SHIBATA, Atsuko MATOBA, Kentaro MIZUTA

[Purpose] Obesity increases the prevalence of asthma. Plasma free fatty acids (FFAs) levels are elevated in obesity, and long-chain FFAs such as oleic acid is an endogenous ligand for the free fatty acid receptor 1 (FFAR1), which couples to G_i and G_q protein. Although FFAR1 mediates airway smooth muscle contraction and proliferative remodeling, functional expression of FFAR1 on airway epithelium remains unclear. Mucus overproduction from airway epithelium contributes to airway obstruction in asthmatics. MUC5AC, which is induced by phosphorylation of ERK or CREB, constitutes most of the mucin secreted from human airway epithelium. We questioned whether the FFAR1 is expressed on airway epithelium and promotes MUC5AC expression through ERK and CREB signaling pathway.

[Methods] We evaluated the protein expression of FFAR1 in human airway epithelial cells (NCI-H292 cells and 16HBE14o- cells) and tissues using immunoblotting and immunohistochemistry. Oleic acid $(20 \,\mu\text{M})$ induced phosphorylation of ERK and CREB in NCI-H292 cells in the presence or absence of G_i protein inhibitor pertussis toxin (100 ng/ml; 4 hr) or G_q protein inhibitor YM-254890 (1 μ M; 30 min) was evaluated by immunoblotting. The effect of oleic acid on MUC5AC protein expression was examined by immunocytochemistry.

[Results] We detected FFAR1 in human airway epithelial cells and tissues. Oleic acid significantly increased (i) phosphorylation of ERK, which was significantly inhibited by pertussis toxin and YM-254890, (ii) phosphorylation of CREB in NCI-H292 cells, and (iii) MUC5AC protein expression in NCI-H292 cells.

[Conclusion] The FFAR1 expressed on human airway epithelium stimulates ERK and CREB phosphorylation and MUC5AC expression.

O3-2-1 Optimal timing of laryngeal mask airway removal after performing dental treatment of disabled patients under general anesthesia

¹⁾Department of Dentistry, Morinomiya Hospital

²⁾Department of Dentistry, Bobath Memorial Hospital

³⁾Department of Dental Anesthesiology, Osaka University Graduate School of Dentistry

Yoshinao ASAHI^{1,2)}, Yuki HATANAKA^{1,2)},

Yukimi MIYAMOTO^{1,2)}, Shoko IKAI^{1,2)},

Ikuko DEKI^{1,2)}, Shiro OMICHI^{1,2)}, Hitoshi NIWA³⁾

[Purpose] Laryngeal mask airway (LMA) provides disabled patients minimally invasive general anesthesia. However, patients might face serious accidents at the end of general anesthesia because they cannot follow the anesthesiologists' instructions for LMA removal. When the larynx receives a stimulus accompanied with LMA removal under halfway-deepened anesthesia, chances of fatal accidents, such as breath holding and laryngospasm, and other complications increase. This study aims to determine the optimal timing of LMA removal after dental treatment of disabled patients under general anesthesia. Patients or their legal guardians consented to present the research and the ethics committee of the treating hospitals granted approval.

[Methods] Between January and April 2018, we randomly categorized 44 disabled patients of our hospitals who received general anesthesia, comprising propofol, remifentanil, and flexible LMAs into two groups : deep group (22 patients with LMA removal at deep anesthesia) and awake group (22 patients with LMA removal at almost awake state). Dental anesthesiologists assessed the frequency of adverse events immediately after LMA removal.

[Results] The awake group exhibited clenching and gross body movement more frequently compared with the deep group (P < 0.05; chi^2 test). While the awake group demonstrated six cases of difficult ventilation, the deep group revealed difficult ventilation in only one case without arterial oxygen desaturation (P < 0.05; chi^2 test). Overall, fatal accidents, including laryngo-spasm and severe arterial oxygen desaturation, were avoidable.

[Conclusions] Anesthesiologists should remove the LMA in the deep state of anesthesia after dental treatment of disabled patients under general anesthesia.

O3–2–2 Total intravenous anesthesia for mouth preparation in adult patient with autistic disorder, mental retardation and obesity

¹⁾Anesthesiology Department, Faculty of Medical, Maranatha Christian University, Bandung, West Java, Indonesia

- ²⁾Faculty of Dental, Maranatha Christian University, Bandung, West Java, Indonesia
- ³⁾Faculty of Dental, University of Padjadjaran, Bandung, West Java, Indonesia
- ⁴⁾Maranatha Dental Hospital, Oral and Maxillofacial Department, Faculty of Dentistry, Maranatha Christian University

Theresia Monica RAHARDJO¹⁾,

Harry Arifin KAIIN²⁾, Franky OSCAR⁴⁾,

Winny SUWINDERE²⁾, Kirana LINA³⁾

Adult patients with autistic, mental retarded and obesity, need specific treatment for dental operation, started from preanesthetic consultation, physical examination and careful choice of anesthesia technique and agents. They have many possibilities to react differently to any anesthetic agents used and higher difficulties to manage in anesthesia procedure related to their metabolism and airway. Obesity can influence drug distribution and dose adjustment is needed. Anomaly in face bones anatomy could also make intubation difficult.

This case report presents total intravenous anesthetic (TIVA) technique as a choice in a woman, 20 years old, with autism, mental retarded and obesity (BMI 35.6). She also has a mild micrognathia and large tongue. Anesthesia agents used were ketamine as premedication, propofol and fentanyl for induction and maintenance, and avoid the use of anesthesia gasses.

The patient showed stabile hemodynamic and discharge in the same day as operation. There is no side effect as nausea, vomitus and anxiety post operatively.

Based on this case, TIVA technique provides some benefits including hemodynamic stability, smooth recovery and faster discharge, also avoid the possibility of adverse effects as malignant hyperthermia and learning dissability, thus increasing the patient safety.

O3-2-3 Assessment of the use of the index of sedation need (IOSN) for oral surgery in the United Kingdom

Association of Dental Anaesthetists, UK

Greg GERRARD

[Purpose] To evaluate the Index of Sedation Need (IOSN) in Oral Surgery.

[Methods] 115 patients were listed for intravenous conscious sedation with midazolam without reference to the IOSN. On the day of the procedure the patients were assessed with the IOSN tool and asked to complete a questionnaire on their experience and views on sedation. Operators completed a separate questionnaire on sedation quality and treatment complexity. The IOSN was calculated and the questionnaire responses analysed using SPSS.

[Results] 56% of the patients in this study (n=105) were receiving sedation appropriately according to the IOSN tool. When the questionnaire responses were analysed depending on sedation need as determined by the IOSN, no statistical differences were found using Fisher's exact test (p < 0.05). 50% of patients who had no need for sedation according to the IOSN tool were considered by the operator to have been untreatable without it. 37% of the patients in the no sedation need group reported that they could not have had their procedure without sedation and 65% said they might have cancelled or failed to attend their treatment appointment had sedation not been offered.

[Conclusions] Despite some modifications to the IOSN tool this study suggests that it does not capture the complex range of factors that influence sedation need. There appear to be significant shortcomings in the validity and reliability of the tool.

Published as Gerrard, G. Assessing the use of the Index of Sedation Need in oral surgery. *BDJ* 220, pages 295–298 (25 March 2016)

O3–2–4 The status of sedation in dentistry : results of an international survey

¹⁾Privatklinik IZI, Speicher, Germany

²⁾Klinik für Mund- Kiefer-, Gesichtschirurgie Universitätsmedizin Mainz, Privatklinik IZI, Speicher, Germany

Anna FRANZEN¹⁾, Wolfgang JAKOBS¹⁾, Bilal AL-NAWAS²⁾

Pain and anxiety control in dentistry are indispensable to provide patients with pain free dental therapy, to establish the patients cooperation ability and to reduce the harmful effects of anxiety and stress during dental or dental surgical therapy. In order to collect relevant data about the status of dental anesthesia on an international level we interviewed colleagues in 23 countries about the sedation techniques used and the standards of under-and postgraduate training in dental sedation. results: 130 dentists and dental specialists in private offices or universities participated in the study. Only colleagues from the UK and New Zealand answered, that all sedation techniques, oral, nasal, inhalation sedation and i.v sedation are generally used by dentists in their countries. Dentists from nine different countries e.g Mexico, Switzerland or Poland stated, that no sedation technique at all can be used by dentists. Inhalation sedation with nitrous oxide is still the most commonly used sedation technique worldwide and is also used in many emerging countries. Courses in inhalation sedation are a mandatory part of the undergraduate dental curriculum in many countries, e.g United States and U.K. Intravenous sedation is more commonly used than oral sedation techniques. In most countries it is required, that dentists performing i.v sedation must have a kind of graduate diploma in i.v conscious sedation or an recognized equivalent. In most countries universities don't offer courses in i.v sedation as part of the undergraduate dental curriculum. Almost hundred percent of the dental practitioners see the need to include an appropriate level of education in sedation including i.v sedation in the undergraduate program.

O3-2-5 The evolution of a multimodal approach to post-operative pain management

¹⁾Wyckoff Heights Medical Center, Brooklyn, NY, USA

²⁾Stony Brook University School of Dental Medicine, Stony Brook, NY, USA

Robert M PESKIN^{1,2)}

O3-2-6 Orofacial pain : is it dental or mental?

¹⁾Manipal College of Dental Sciences
²⁾A Constituent of Manipal Academy of Higher Education

Sameep SHETTY^{1,2)}

Management of post-operative pain is an integral component of best practices in the dental profession. Strategies that dental practitioners must consider include exercising care in the surgical procedures being performed; timely and appropriate utilization of long acting local anesthetics to minimize pain in the immediate post-operative period; and the timely and appropriate administration of post-operative analgesics. Dentists have historically had a spectrum of oral analgesics in their armamentarium including opioids, non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs), and acetaminophen-based agents either taken alone or in various combinations. However more recently, mitigating factors including public pressure have placed greater scrutiny on the over-prescribing of controlled substances by dentists. This presentation will review some of the recent events that have resulted in a heightened public and professional awareness, and provide insight into the development of strategies that can be utilized by dental practitioners in arriving at an approach to post-operative pain management that factors in all of these considerations.

[Aim of the Study] The presentation aims to illuminate the distinct characteristics of unremitting orofacial pain and also provides an evidence based approach which can reduce the uncertainty amongst the dental practioners in diagnosis and management of this incongruent clinical entity.

[Methods] A series of 10 patients were reviewed considering their inexplicable clinical history, incongruency in the site and source of pain attributed to the dental or non-dental component.

[Results] The myriad clinical presentations of Orofacial pain can have a neural or somatic origin entwined with an emotional component as the duration and suffering is protracted. Dental and non-dental causes are both common, with consequent difficulties in appropriate referral. Eliminating or minimizing negative cognitive, behavioral, and emotional factors by an acknowledgement from the clinician and adopting stress relaxation techniques seems to be beneficial.

[Conclusions] Clinicians need to synthesize information from their patients, listen to them and carry out a holistic approach considering the psychological and psychosocial factors associated with persistent pain. eated group.

[Conclusion] These findings apparently demonstrated that pain induction suppresses food preference via reduction of the factors promoting reward processing in the NAc.