

# 論文内容要旨

Repetitive pain experiences modulate feedforward control of hemodynamics and modification by nitrous oxide/oxygen inhalation in humans

(反復した疼痛経験がヒトにおける血行動態フィードフォワード制御に与える影響と亜酸化窒素吸入による修飾)

Heliyon, 2023, in press.

主指導教員：岡田 芳幸教授

(広島大学病院 障害者歯科学)

副指導教員：野村 良太教授

(医系科学研究科 小児歯科学)

副指導教員：内藤 真理子教授

(医系科学研究科 口腔保健疫学)

宮崎 裕則

(医系科学研究科 医歯薬学専攻)

## 【緒言】

ストレスによって誘発される昇圧応答は、闘争・逃走反応の一つとして知られている。つまり、身体組織を損傷から守る生理的プロセスであり、副交感神経の抑制と交感神経の活性化をもたらす。さらに、同じストレスを繰り返し経験すると、環境にさらされるだけでストレス刺激を受ける前にセントラルコマンド (CC) によって誘発されることも知られている。このようなフィードフォワード性の反応は生命を脅かす環境ではきわめて有効であるが、現代社会においてストレス負荷中でも静止を求められる環境では望ましい反応ではない。歯科治療のようなストレス環境がフィードフォワード反応を誘発すると、心血管イベントや行動障害の発症リスクが高まることが予想されるが、反復的な疼痛経験がこれを介して昇圧応答を亢進するかどうか、またそのメカニズムは依然として不明である。

笑気吸入鎮静法は、不安や痛みを軽減するために用いられる鎮静法である。最近我々は、40%亜酸化窒素 ( $N_2O$ ) 吸入により痛み刺激 (Cold Pressor Test : CPT) に対する昇圧応答が減弱し、これには交感神経活性の抑制がともなうことを報告した。この亜酸化窒素の交感神経活性化の抑制作用がフィードフォワード性昇圧応答も抑制するかは確認されていない。

そこで、本研究では、1) CPT に繰り返し曝露されると、フィードフォワード性昇圧反応が誘発され、刺激時の昇圧応答も増大する、2) 40% $N_2O$  が CPT の繰り返しによって誘発されフィードフォワード性の昇圧反応を変化させる、という2つの仮説を検証した。

## 【方法】

同意の得られた若年健常成人 15 名を対象とし、仰臥位にて安静 5 分間 (BL) の後、30 秒のカウントダウン (CD) を行い、手掌を 2 分間冷水に浸漬させた (CPT<sub>[1st]</sub>)。その後、温水に浸漬させ回復 (Rec) させた。20 分間のインターバルを設け、同様の手順を繰り返した。2、3 回目は冷水 (CPT+CC) もしくは温水 (PLCB+CC) を対象者には伝えずに任意の順番で行った。これを室内空気 (RA) と 40% $N_2O$  吸入の 2 条件でランダムに日を異に行った。安静から回復までの間、連続血圧 (収縮期血圧 : SBP、拡張期血圧 : DBP)、心拍数 (HR)、経皮的動脈酸素飽和度 ( $SpO_2$ )、末梢血管硬化度 ( $\beta$ -stiffness) を経時的に測定した。また、心拍変動解析から交感神経、副交感神経の優位性および圧反射感受性を算出した。各試験における主観的疼痛レベルを VAS を用いて CPT 直後に評価した。

## 【結果】

CPT を初めて経験する直前の SBP の上昇は RA 下で観察されたが  $N_2O$  下では消失した。CPT を経験した後 (2 回目以降) に出現したフィードフォワード性昇圧反応は  $N_2O$  下でも RA 下と同様に認められた。CPT 中の昇圧応答は CPT 経験後でも変化せず、その大きさは経験の有無に関わらず  $N_2O$  によって減弱した。③CPT 直前および CPT 中の HR の増加は、初回 CPT 時には認められなかったが、CPT 経験後に出現した。④ $\beta$ -stiffness は、CPT 経験の有無に関わらず、CPT 直前および CPT 中に増加したが、 $N_2O$  下ではいずれの試験でも RA に比べ低かった。

## 【考察】

CD 時の SBP 上昇は、RA 下では一見全ての試験で類似した反応に見えるが、 $N_2O$  下では経験

前の初回試験でのみ消失し、経験後の上昇は変化しなかった。これは経験前と経験後の CD 時の SBP 上昇は異なる回路で誘発されることを示唆している。CPT 経験前の CD は中立刺激であったが、直後に CPT という無条件刺激を経験したことにより CD は条件刺激へと変換されるため、続く試験においては CD 時の SBP 上昇は条件刺激によってもたらされたと考えられる。また、不安・恐怖にさらされると昇圧応答が起こるが、将来に起こる不明な事象に対する不安と特定の事象に対する恐怖では昇圧応答を担う回路が異なるという報告がある。疼痛刺激に対する反応が一連の闘争・逃走反応であると考え、CPT 経験前の予測的 SBP 上昇は不安によるものであり、CPT 経験後の SBP 上昇は恐怖によるものと思われ、N<sub>2</sub>O は前者のみ抑制することが明らかとなった。

血管構成要素の末梢血管抵抗は血管収縮に依存するが、これは交感神経によって調節されている。初回 CPT における CD は不安を知らせる覚醒刺激となることから交感神経活動の亢進をして血管収縮の指標である  $\beta$ -stiffness が上昇したと考えられる。しかしながら、N<sub>2</sub>O 下では交感神経活性の抑制作用から  $\beta$ -stiffness の上昇が減弱し、SBP に大きな変化を認めなかった。CPT 経験後に認められた CD 時の HR 上昇は、条件化 (恐怖) によって誘発されたフィードフォワード回路の関与が考えられる。これは VAS と  $\Delta$ HR の相関からも支持されている。CPT 経験後には N<sub>2</sub>O 下でも SBP 上昇が維持されたのは、心拍出量の増加因子として HR が上昇し、 $\beta$ -stiffness 上昇の減弱作用を補償したためであろう。

CPT 中の  $\beta$ -stiffness の上昇は、RA 下より N<sub>2</sub>O 下の方が小さく、それに伴って SBP の上昇も N<sub>2</sub>O により抑制されていた。一方、HR は RA、N<sub>2</sub>O 下ともに経験後が経験前より高かったが、血圧上昇の程度には経験の前後で差がなかった。よって、HR を介した CPT 中の昇圧応答への寄与程度は無視できるほど小さく、 $\beta$ -stiffness の変化がより血圧上昇に寄与することが示唆された。これは、激しい運動負荷で血圧を大きく上昇させた際、血管抵抗の変化の方が HR の変化より昇圧反応における貢献度が高かったとの報告と同様であった。また、我々が過去に報告した CPT 中の昇圧応答が N<sub>2</sub>O の交感神経活性の抑制により減弱する現象にも一致していた。

$\beta$ -stiffness は心血管イベントの危険因子であるとの報告があるが、CPT<sub>[1st]</sub>中の  $\beta$ -stiffness の増加は、N<sub>2</sub>O 下での PLCB+CC 中と差がなかったことから、N<sub>2</sub>O は疼痛刺激による心血管リスクを軽減する可能性がある。しかし、条件刺激で誘発された予測的血行動態を抑制しないため、N<sub>2</sub>O 下であってもストレスを緩和に努めなければならない。

#### 【結論】

疼痛刺激経験は、CC 由来のフィードフォワード機構として HR の上昇を誘導する。40%N<sub>2</sub>O 吸入は、主観的疼痛と末梢血管抵抗を減少させたが、疼痛経験によって誘発される HR 上昇は減少させなかった。本結果は、疼痛などの不快刺激の経験がない場合のみ、40%N<sub>2</sub>O が昇圧応答を減弱させることを示唆している。