

## 論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（歯学）	氏名	宮崎 裕則
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1・2 項該当		
論文題目 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)			
論文審査担当者			
主査	教授	太田 耕司	印
審査委員	教授	柴 秀樹	
審査委員	教授	吾郷 由希夫	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>ストレスにより誘発される昇圧応答は闘争・逃走反応の一つで、交感神経活性を伴う。ストレスの反復経験は、セントラルコマンド (CC) により命を脅かす環境で有効とされるフィードフォワード性の反応を誘発する。一方、歯科治療のようなストレス負荷中に静止を求められる環境では望ましい反応ではないが、歯科治療中のストレスである疼痛刺激に対してフィードフォワード反応が生じるか、およびその発生機序については不明である。また、笑気吸入鎮静法は不安や疼痛感覚を軽減するために用いられる鎮静法であるが、近年著者らは、40%亜酸化窒素 (N<sub>2</sub>O) の吸入が痛み刺激である Cold Pressor Test (CPT) に対する交感神経活性を抑制し、昇圧応答を減弱させることを報告した。しかしながら、N<sub>2</sub>O がフィードフォワード反応を修飾するかは未だに確認されていない。そこで、本研究では、1) CPT への繰り返しの暴露が、フィードフォワード性昇圧応答を誘発する、2) 40% N<sub>2</sub>O がフィードフォワード性昇圧応答を修飾する、という 2 つの仮説を検証した。</p> <p>健常成人 15 人を対象とし、仰臥位にて安静 5 分 (BL)、30 秒のカウントダウン (CD) の後、冷水もしくは温水に手掌を 2 分間浸漬させた。これを 1 回目は冷水 (CPT<sub>[1st]</sub>)、2、3 回目は冷水もしくは温水 (CPT+CC、PLCB+CC) をランダムかつブラインドで行った。これを室内空気 (RA) と 40% N<sub>2</sub>O 吸入の 2 条件で順不同かつ日を異にして行った。測定中、連続血圧 (収縮期血圧: SBP、拡張期血圧: DBP)、心拍数 (HR)、経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) を経時的に記録し、末梢血管硬化度 (<math>\beta</math>-stiffness) は連続血圧と指尖部脈波から、圧受容器反射感受性 (BRS) は心拍変動解析から算出した。主観的疼痛は各 CPT 直後に VAS を用いて評価した。</p> <p>その結果、CPT 経験前の CD 時におけるフィードフォワード性の SBP 上昇は RA 下で観察されたが、N<sub>2</sub>O 下で消失した。一方、CPT 経験後のフィードフォワード性昇圧応答は N<sub>2</sub>O 下でも消失しなかった。CPT 中の昇圧応答は CPT 経験の有無にかかわらず N<sub>2</sub>O によって減弱傾向にあった。CD 時および CPT 中の HR は経験後に有意に増加した。<math>\beta</math>-</p>			

stiffness は経験の有無に関わらず CD 時および CPT 中に増加したが、N<sub>2</sub>O 下ではいずれも RA 下に比べて低かった。

CD 時の SBP は、RA 下では全 trial で同様に上昇していたが、N<sub>2</sub>O 下では経験前のみ消失し、経験後の上昇は変化しなかったことから、異なる回路で誘発されることが示唆された。CD は、経験前には中立刺激であったが、CPT という無条件刺激を直後に経験したため条件刺激へと変換され、フィードフォワード性昇圧応答を誘発したと考えられる。ヒトは不安と恐怖にさらされると防衛反応として昇圧応答が起こるが、原因により誘発回路は異なるという報告がある。CPT による一連の反応を防衛反応と考えると、経験前の CD は不安により、経験後の CD は恐怖により昇圧応答が誘発されたと考えられ、N<sub>2</sub>O は前者のみ抑制することが示唆された。

血圧要素の末梢血管抵抗は交感神経による血管収縮を介して調節されている。経験前の CD では、不安により交感神経活動が亢進され  $\beta$ -stiffness が上昇したと考えられることから、N<sub>2</sub>O 下では交感神経活性の抑制により  $\beta$ -stiffness の上昇が減弱したと言える。経験後の CD でみられた HR 上昇は、条件化によって誘発された回路によるフィードフォワード性反応と考えられ、これは VAS との相関からも支持された。経験後には N<sub>2</sub>O 下でも SBP 上昇が維持されたのは、HR 上昇が心拍出量を増加させ、N<sub>2</sub>O による  $\beta$ -stiffness 上昇の減弱を補償したためと考えられた。CPT 中の  $\beta$ -stiffness 上昇は N<sub>2</sub>O 下で小さく、それに伴い SBP 上昇も抑制された。一方、HR は RA、N<sub>2</sub>O 下ともに経験後に高くなったが、血圧上昇の程度は経験前後で差がなかった。このため、CPT 中の昇圧応答への HR の影響は無視できるほど小さく、 $\beta$ -stiffness がより寄与することが示唆された。

本研究により疼痛経験は HR を介してフィードフォワード性昇圧応答を誘発し、40%笑気吸入鎮静法は末梢血管抵抗を減少させた。つまり、40%笑気吸入鎮静法は HR の増加がない場合に限り、フィードフォワード性昇圧を抑制するが、疼痛経験後のフィードフォワード性昇圧応答には影響を及ぼさないという結論に至った。

以上のことから、歯科臨床において心血管イベントの危険因子である  $\beta$ -stiffness 及び HR の上昇を回避するためには、笑気吸入鎮静法に加えて不安の除去や疼痛緩和に努める必要があることを明らかにした。

よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（歯学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。