

氏名	山根 彩加
学位	博士
専門分野の名称	歯学
学位授与番号	博甲第4940号
学位授与の日付	平成26年3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科機能再生・再建科学専攻 (学位規則(文部省令)第4条第1項該当)
学位論文題目	デクスメデトミジン添加はリドカインによる口腔内局所麻酔効果を増強する — ボランティアを対象とした二重盲検クロスオーバー比較試験 —
学位論文審査委員	松尾 龍二 教授      宮脇 卓也 教授 十川 紀夫 准教授

## 学位論文内容の要旨

### < 緒 言 >

歯科治療において日常よく使用されている歯科用局所麻酔薬にはアドレナリン等の血管収縮薬が含まれており、血管収縮作用により局所麻酔の効果を強めている。しかし、アドレナリンは血圧、脈拍の上昇等の循環器系の副作用を引き起こす恐れがあり、循環器系の疾患をもつ患者には慎重に使用しなければいけない。特に高齢者は重篤で複雑な疾患を有していることが多く、アドレナリンの使用にはさらに注意が必要である。

最近、選択的 $\alpha_2$ 受容体作動薬であるデクスメデトミジンが局所麻酔薬の有用な添加薬として注目されており、デクスメデトミジンを添加した局所麻酔薬は、脊椎麻酔や神経ブロックで応用されている。モルモットを対象とした過去の研究で、デクスメデトミジンをリドカインに添加することでリドカインの局所麻酔効果を増強させることが報告されているが、ヒトにおける効果は明らかにされていない。そこで本研究は、デクスメデトミジンの添加がリドカインによる口腔内局所麻酔効果を増強するかどうかを、健康成人ボランティアを対象に評価することを目的とした。ヒトにおいてデクスメデトミジン添加によって、リドカインによる口腔内局所麻酔の増強効果を評価することを目的とした。さらに、デクスメデトミジンには中枢性の鎮静作用があり、さらに、著しい低血圧や徐脈を引き起こす事があるため、鎮静程度と循環器系への影響も併せて評価した。

### < 方 法 >

本研究は、倫理委員会の承認を得た後、岡山大学歯学部の教職員または大学院生で、書面にて研究の同意を得られた20名の健康成人ボランティアを対象とし、二重盲検クロスオーバー比較試験で行なわれた。試験薬として、リドカイン溶液と、リドカイン溶液にデクスメデトミジンを添加した溶液を用意した。被験者は少なくとも1週間あけて、計2日間にわたって調べられた。初回、被験者にはリドカイン溶液かリドカイン溶液にデクスメデトミジンを添加した溶液かを、封筒法を用いて無作為に用意された。2回目は、もう一方の試験薬が調べられた。

リドカインおよびデクスメデトミジンの最終濃度はそれぞれ0.7%および $1\mu\text{M}$ とした。局所麻酔効果

は、知覚痛覚定量分析装置と専用の口腔用ディスプレイ電極を用い、電流識別閾値を測定することによって評価した。

試験薬は被験者の下顎正中歯肉頬部に 1.0ml 注射された。注射後 120 分まで 10 分毎に注射部位の電流識別閾値の測定を行った。一定の方向に口腔用電極を置いて 2 回計測し、さらに 180 度方向を変えてさらに 2 回計測し、計 4 回の測定値の平均値をその時点の電流識別閾値とした。それぞれの測定値から注射前の値を差引き、120 分後まですべて加算した値を局所麻酔効力として局所麻酔効果の評価をした。研究中、被験者の鎮静程度を Ramsay 鎮静スコアを用いて評価した。さらに、非観血的血圧、動脈血酸素飽和度、心電図をモニタリングした。

試験薬を比較するために、電流識別閾値、血圧、心拍数に対しては two-way repeated measures ANOVA を用いた。各時点でのグループ間の電流識別閾値の差および各グループ内の注射前値からの電流識別閾値の差は、それぞれ paired t-test および one-way ANOVA と post-hoc 検定として Dunnett' s multiple comparison test を用いて解析した。グループ間の局所麻酔効力の比較には、Wilcoxon signed rank test を用いた。

#### <結 果>

電流識別閾値は両試験薬で増加し、注射後 10 分で最大値に達した。注射後 10 分後と 20 分後の電流識別閾値は、リドカイン溶液にデクスメデトミジンを添加した溶液が、リドカイン溶液よりも有意に高かった。注射前値からの比較においては、リドカイン溶液にデクスメデトミジンを添加した溶液で 10 分後から 60 分後まで、リドカイン溶液では 10 分後から 50 分後まで有意に高かった。さらに、局所麻酔効力はリドカイン溶液にデクスメデトミジンを添加した溶液がリドカイン溶液より有意に高かった。また、どの被験者も催眠状態にはならず、どちらの試験薬においても研究中の Ramsay 鎮静スコアは 2 であった。さらに、試験薬を注射後、収縮期血圧、拡張期血圧、および心拍数に有意な変化は認められなかった。どの被験者にも気分不良や有害事象、循環器系の副作用は発現しなかった。

#### <結 論>

本研究結果から、ヒトに対してリドカインにデクスメデトミジンを添加して口腔粘膜下に注射すると、循環器系に重大な影響を与えることなく、リドカインの局所麻酔効果が増強されることが示された。この知見から、歯科臨床において、デクスメデトミジンの局所麻酔薬への添加が、局所麻酔に応用される可能性が示唆された。

## 学位論文審査結果の要旨

近年、 $\alpha 2$ 受容体作動薬であるデクスメデトミジンが局所麻酔薬の添加薬として注目されている。動物を対象とした過去の研究で、デクスメデトミジンをリドカインに添加することで、リドカインの局所麻酔効果を増強させることが報告されているが、ヒトにおいてはその効果は明らかにされていない。そこで本研究は、ヒトを対象として、デクスメデトミジンを局所麻酔薬に添加して口腔内に注射した際の、局所麻酔効果の増強効果を評価することを目的としている。

本研究は、岡山大学医歯薬学総合研究科の倫理委員会の承認のもと、二重盲検クロスオーバー比較試験で行なわれた。研究の同意が得られた20名の健康成人ボランティアを対象とし、試験薬としてリドカイン溶液（最終濃度：0.7%）と、リドカイン溶液（最終濃度：0.7%）にデクスメデトミジン（最終濃度：1  $\mu$ M）を添加した溶液が用意された。局所麻酔効果は知覚痛覚定量分析装置と専用の口腔用ディスク電極を用い、電流識別閾値を測定することによって麻酔効果が評価された。試験薬は、被験者の下顎正中歯肉頬移行部に1.0ml注射され、注射後120分後まで10分毎に注射部位の電流識別閾値の測定が行なわれた。実験中、被験者の鎮静程度、非観血的血圧、および心拍数が評価された。

その結果、電流識別閾値は両試験薬ともに注射後10分で最大値に達したが、その値はリドカイン溶液にデクスメデトミジンを添加した溶液が、リドカインだけの溶液よりも有意に高かった。また、麻酔効果の持続時間は、デクスメデトミジン添加によって長くなった。さらに、120分後まで電流識別閾値を加算した局所麻酔効力も、デクスメデトミジン添加によって有意に高くなった。また、どの被験者も研究中、鎮静程度、血圧、および心拍数に有意な変化は認められず、循環器系の副作用も発症しなかった。

本論文では、以上の結果から、ヒトに対してリドカインにデクスメデトミジンを添加して口腔粘膜下に注射すると、循環器系に重大な影響を与えることなく、リドカインの局所麻酔効果が増強されることが示されている。

本論文は、歯科臨床において、デクスメデトミジンを局所麻酔薬の添加薬として応用できる可能性を示唆したものであり、歯科臨床の発展に寄与するものである。

よって、審査委員会は本論文に博士（歯学）の学位論文としての価値を認める。