

が3歳10か月未満であれば、歯科治療へ適応させるためのトレーニングや行動変容技法を行ってもその効果は期待できず、抑制による治療が必要であり、全身麻酔の適応になるとされている(14)。全身麻酔の適用を決定する際に、この発達年齢を用いる方法は、適正な歯科治療を上で誠に有益なものであると考えられるが、この方法がまだまだ浸透しておらず、担当医の主観や信念で歯科治療がすすめられていることに問題があると考えられる。

2. 全身麻酔下歯科治療の現状

障害者福祉施設を対象とした岐阜県の調査では、全身麻酔下での歯科治療を受けたことがある障害者の有無について、定員数が40名以上の施設では41%、40名未満の施設では18%であった(15)。また、年間延患者数が3,500~4,000人である歯科診療施設で全身麻酔下での歯科治療が約100例であることから(16)、全身麻酔下での歯科治療の割合は決して高くはなく、さらに経年的に減少傾向にあるようである。他の報告でも全身麻酔下での歯科治療は経年的に減少傾向にあった(17)。別の報告では、10年間の総治療症例3831例中、全身麻酔下で歯科治療を行った症例が466例(12.1%)という施設もあるが(18)、総じて歯科治療を全身麻酔下で行っている割合は少ないようである。

全身麻酔下での歯科治療の現状として、患者の年齢について列記すると、平均年齢で13.3歳(19)、16.4歳(20)、18.5歳(5)、18.5±5.6歳(9)、21.3歳(21)、25.8±10.2歳(1)であり、多数を占めている範囲として10~29歳(18,22)、2~19歳(4)、20歳未満(23)、10~20歳(24-27)、などと報告されている。10歳台が多いことについて、患者の成長とともに抑制治療が困難となり、この年代の頃から全身麻酔が考慮されるためである、と考察されている(24)。また、10歳以下で症例が少な

いのは、小児歯科での予防、比較的軽度のう蝕治療・口腔管理が積極的に行われること、さらに抑制下での加療が可能であることが理由に挙げられている(27)。同様に11歳未満の低年齢の場合には体格が小さく、徒手による抑制を主体とした有意識下の歯科治療が可能であるため、全身麻酔下での歯科治療が選択されない、という理由も報告されていた(9)。抑制が可能かどうかで全身麻酔が選択されている場合が多いようであるが、患者が受けるストレスを考えると、抑制が可能であってもストレスを軽減する方法を選択するべきではないかと考えられる。

障害別分類では精神発達遅滞、脳性麻痺、自閉症、てんかん、ダウン症候群などの患者が多くを占めていた(1,4,5,9,18-22,24-28)。歯科治療の平均時間は1~2時間(4,5,9)、2時間1分(1,19)、2時間8分(20)、2時間10分(23)であり、概して1~2時間であったが、平均で約4時間、最長8時間25分であった施設もある(21)。麻酔の平均時間は1~2時間(5)、2~3時間(1,4,9,19,24)、3時間3分(18)、3時間11分(27)、であり、概して1~3時間であった。歯科治療時間が長かった施設(21)では麻酔時間も長く、平均で約5時間、最長10時間55分であった。

処置歯数は一人平均6.7歯(20)、8.6歯(27)、8.7歯(4)、11.6歯(21)、13.5歯(1)、15.9歯(6)であり、かなり多数の歯を一度に治療していることがうかがえる。治療内容はコンポジットレジン充填・予防充填・抜歯(1)、歯冠形成・印象採得・歯冠補綴物装着・根管治療・抜歯・充填(5)、修復処置・歯髄処置・抜歯・予防処置(19)、コンポジットレジン充填・抜歯(4)、レジン充填・抜歯(27)、抜歯・レジン充填・歯髄処置・補綴処置(20)であり、施設によっては抜歯は減少する傾向にあった(20)。経年的に処置内容が複雑化し、補綴処置が増加していることも報告されている(20)。全身麻酔

の利点として十分な開口が可能なため根管治療は容易に行える反面、筋弛緩剤により舌が弛緩するため下顎の印象採得や咬合採得が困難になるという欠点があるようである(5,20)。

麻酔導入法および麻酔維持法としては、酸素・笑気・セボフルレン(1,5,21,27,29)、酸素・笑気・セボフルレンまたは酸素・笑気・ハロセンを中心に使用している施設(18,20)、セボフルレンまたはハロセンによる緩徐導入後、笑気・酸素・フェンタニールによるバランス麻酔(4)、NLA 変法(16)、チオペンタールまたは塩酸ケタミンを用いた急速導入後、笑気・酸素・セボフルレンを中心に麻酔維持(23)、チオペンタールによる急速導入後、笑気-酸素-吸入麻酔薬(エンフルレン、ハロセン、イソフルレン、セボフルレン)で維持(24,25)、などであり、近年では吸入麻酔薬ではセボフルレンが覚醒が速いこと、合併症の発生率が低いため多用されている(25,30)。一方、バランス麻酔を主に行っている施設では、バランス麻酔を行う理由として、循環器系への影響が少ないこと、覚醒が円滑であること、調節呼吸で管理することにより十分な換気が保たれること、全身麻酔下で手術や処置を複数回受ける必要のある患者が多いことを理由に挙げている(4)。施設によって様々な方法が選択されているが、知的障害者に対する特別な麻酔導入法および麻酔維持法はないと考えられる。

3. 知的障害者における全身麻酔の問題点

まず、麻酔の歴史(31)と概念について述べる。全身麻酔は1846年に歯科医師 W.T.G. Morton によって、エーテルを用いた公開手術によって世界に広がることになった。それにわずかに先立つこと2年、1844年に歯科医師 H. Wells によって笑気による公開手術が施行されて、失敗に終わっている。歴史に麻酔が登場する19世紀末においては、麻酔のため

の多くの挑戦がなされ、試行錯誤が繰り返されているが、麻酔が試された多くの手術は抜歯であった。それまでの抜歯は市民にとって恐怖の対象であり、どのようにすれば痛みのない抜歯が可能であるかが、大きな課題であったと考えられる。全身麻酔は歯科治療の際の鎮痛作用を目的にまず始まったが、その後、様々な手術に適用されるにいたり、期待される作用として催眠作用、筋弛緩作用、交感神経系反射の抑制が加わり、現在ではそれら全ての要素を含んだ、反応性の消失というものが全身麻酔の状態であると理解されている。しかし、知的障害者の歯科治療において全身麻酔に期待される大きな要素は、催眠作用のみである。歯科治療に全身麻酔を施行することというのは、本来期待されない反応性の消失をもたらすことになり、それ自体特殊な状態であると考えられる。よって、麻酔と歯科治療の関連という点から考えると、知的障害者に全身麻酔が施行されることは、歯科治療体系のなかで特殊なことであるだけでなく、麻酔の医療体系の中においても特殊な位置づけにあるといえる。

概念的には催眠作用を期待するだけの全身麻酔という点で特殊であるが、全身管理の観点から、一般の全身麻酔とは異なった特別な知識、手技が要求される。その背景として、全身麻酔に協力を得るのが困難であること、全身麻酔前の全身状態が把握しにくいこと、麻酔覚醒後の行動および反応が予測しにくいこと、入院生活が困難であることなどが考えられる。これらの背景から、知的障害者の歯科治療における全身麻酔の具体的な問題点として、次の項目が挙げられる。

1) 全身麻酔前の管理に関する問題

a. 通常の全身麻酔前の検査が十分できない(5)

全身麻酔を施行するという事は、術前・

術中・術後の全身管理を行うということである。全身麻酔の状態は前述したように、反応性が抑制された状態であり、生体維持機能（ホメオスターシス）が抑制された状態であるということは、生体機能を維持するための全身管理が全身麻酔中および全身麻酔後に必要であり、さらにそのために全身麻酔前の全身状態の把握が必要であることを意味している。知的障害者の全身麻酔においては歯科治療であろうと他の手術であろうと全身麻酔前の全身状態の把握の必要性は共通している。術前に問診、診察、検査が必要であるが、問診は主に保護者に対して行われ、出生時の状況、発育状況、既往歴、日常生活の行動および現在の全身状態などを詳細に聞くことになる(18)。術前検査の方法や検査項目について、血液・生化学検査、胸部X線撮影、心電図検査を行っている施設(18,23)、血液・生化学検査、感染症検査、尿検査、胸部X線撮影、心電図検査を行っている施設(24)、胸部X線撮影、血液一般検査、肝機能検査(AST、ALTのみ)、HB検査、BUNならびにCPKの検査を行っている施設(30)など、施設によって多少異なるようであるが、実際には全ての検査を行うことは困難であり、肺機能検査は全くできず、心電図検査ができなかった症例が少なくなかったり(5,27)、全て不可能であった患者が少なからずあったことが報告されている(18)。患者が遠方で搬送が困難な場合、術前検査の目的のみの来院が困難な場合、術前検査を他の施設へ依頼したりすることも試みられている(23)。全身麻酔前の検査を行うことが困難であるということは、全身麻酔を施行する上で大きな問題である。しかし、患者のストレス、保護者・介助者の負担を考慮することも重要であり、この点で、ジレンマにあるといえる。

b. 全身麻酔前の絶飲食に関して厳守でき

るかどうか

全身麻酔前の絶飲食は全身麻酔を施行する上で、最も重要な術前管理であるといえるが、いくら保護者に強く指示しておいても、飲み食いしてしまうことは少なくなく、なかにはトイレの流し水を隠し飲んだりすることもある(32)。麻酔全身麻酔の当日朝の禁食中に異食し、麻酔導入後に紙片を患者の口腔内から発見した報告もある(33)。麻酔前の患者評価として異食癖などの行動異常について十分加味する必要がある(33)。全身麻酔前の絶飲食を徹底するために、前日から入院させることもあるが、後述するように、入院は必ずしも有益ではない。

2) 全身麻酔施行による患者のストレスと家族または介助者の負担

全身麻酔施行に協力が得られない状態では、麻酔導入をどのように行うかが問題である。知的障害を伴う患者の多くは、全身麻酔に対する理解のないことから麻酔導入時に抵抗して円滑な導入が困難となる(18)。そのため、患者の性格や行動面の特徴を把握することが麻酔管理に重要となる(18)。導入前に鎮静薬の静脈内投与または経口投与により鎮静させてから導入を行う方法が多くとられているようである(18,32)。場合によっては、静脈確保が困難な症例では大勢のスタッフで患者を治療台に押さえ込み、セボフルレン等の麻酔薬を吸入させ、意識消失後に静脈確保と気管内挿管を行うこともある(5)。ここで問題なのは、麻酔導入が困難であるということよりも、患者を拘束して施行することによる患者に与えるストレスの大きさである。術前の検査でさえも拘束されることが考えられる。患者を強制的に抑制して全身麻酔を行うことは精神愛護の面から、また偶発事故を防ぐことから避けることが望ましい(18)。また、患者のストレスのみならず、術前検査、診察のためだ

けの来院や入院が追加されることで、保護者または介助者の負担はかなり大きいと考えられる。

3) 全身麻酔に制限があること

a. 麻酔時間の制限

全身麻酔下での歯科治療を行う際には、時間的制限がある。これは、全身麻酔下での治療時間が2時間以内、麻酔時間が2時間30分以内であれば術後合併症が少ないという報告(29)があるように、術後の合併症を少なくするためである。別の報告(23)でも、術後合併症と麻酔時間との関係を見ると、麻酔時間が2時間以上の症例では2時間未満のものに比べて術後の合併症が多く、麻酔時間の延長に伴って術後合併症が多く認められている(23,25)。外来全身麻酔では麻酔時間を2時間以内を目安にしている施設もある(28)。逆に、処置数の増加により治療時間および麻酔時間を延長させると、術後入院する可能性が増す、ということも報告されている(29)。治療が必要な歯が多く、長時間の治療が必要にもかかわらず、麻酔時間が制限されていることは大きな問題である。

b. 全身麻酔の回数制限

1回の全身麻酔の麻酔時間に制限があるため、麻酔回数を増す必要がある(23)。つまり、数回にわたる全身麻酔下での歯科治療が必要になってくるが、全身麻酔の反復施行にも制限がある。これは以前頻繁に使用された全身麻酔薬であるハロセンが原因で発症する肝炎が、麻酔の反復使用により発症することが報告されて以来、2回目の全身麻酔は6か月の間隔を開ける必要があり、頻回の全身麻酔が敬遠されてきたからである。このことは全身麻酔下での歯科治療を行う際に、時間がかかっても一度に全てを済ませるといような方針になり、数回の根管治療を要するものが抜

歯になってしまう傾向をつくってきた(22)。これに対して、可及的に抜歯を回避し、鑄造修復や根管治療を取り入れ、通常の歯科治療に近づけるために計画的複数回の全身麻酔の必要性を主張する立場もある(19)。しかし、複数回の全身麻酔は患者のリスクの点で問題があり、どれぐらいの間隔を開けるべきか明確な基準はない。1回目と2回目の間に1週間の間隔をおき、2回目と3回目の間に3か月の期間をおき、次の4回目までに1週間おいて全身麻酔をおこなった症例について、肝機能障害を含めて、重篤な合併症はなかったという報告がある(19)。また、半数以上の症例で全身麻酔を2回以上施行し、最高は4年4か月の間に12回施行した報告もある(16)。ただし、この施設では原則として2~3か月の間隔をおいているようである(16)。または2回目以降はNLAを選択している施設もある(26)。1回全身麻酔例と計画的複数回全身麻酔例とを比較した報告(19)では、両者の処置時間がほぼ同じであるのかかわらず、1回全身麻酔例では平均処置歯数が8.7本であるのに対して、計画的複数回全身麻酔例では5.4本であった。このことは、歯科治療を複数回に分けることによって、1歯に対する治療時間が長くなる、つまり複雑な処置が可能であることを示唆している。しかし、複数回といえども回数には限界があり、全身麻酔下で歯科治療を行う限り、術者側も患者側も少数回で治療を終了しようとするため、感染根管処置など本来長時間を要する治療がどうしても不十分になりやすい(5)、という指摘は否定できない。

4) 術後管理の問題

a. 術後合併症

知的障害者の全身麻酔での術後合併症は約25%に認められ、嘔吐および発熱が多いことが報告されている(18,20,21,23-26,29)。しか

しこれは、一般的な全身麻酔後の合併症であり、知的障害者に特徴的なものであるとは考えにくい。特徴的なものとして、術前の疾患によって注意すべき術後合併症がある。自閉症患者では歯科治療や麻酔による侵襲によって、認知障害が増悪することが報告されている(34)。ダウン症候群の患者は筋緊張の低下や巨舌症を伴うことによる挿管困難などの気道確保困難症が呼吸管理上問題となり、麻酔後に気道狭窄や遷延性無呼吸を生じることもあるので、麻酔後の管理に十分な監視が必要であり、さらに心奇形を伴っている患者も少なくない(2)。脳性麻痺患者では麻酔後の嘔吐が多いといわれており(35)、脳性小児麻痺患者の全身麻酔による死亡原因の大半が肺炎であることから、脳性麻痺患者では頻回の肺炎の既往がある場合には全身麻酔を不適応としている報告がある(18)。

術後合併症について、当日日帰りした症例で約12.9%に術後合併症がみられたのに対して、術後入院させた症例で77.9%の症例で術後合併症がみられたことが報告されている(29)。これについて、入院症例においては治療時間および麻酔時間が長かったことが原因であると示唆されている(25,29)。前述の通り、全身麻酔下での治療時間は2時間以内、麻酔時間は2時間30分以内が術後合併症が少なく、治療当日の帰宅が可能な基準であると報告されている(29)。別の報告(23)でも、2時間未満の麻酔時間の症例で術後の合併症が少なく、麻酔時間の延長に伴って術後合併症が多く認められたことが報告されている(23,25)。麻酔覚醒後、当日経口摂取のなかった患者が47.8%に及んだため、翌朝まで補液をおこない、術後1日は病院内での管理が必要であったという報告もある(4)。麻酔薬との関連では、当時帰宅のためには、悪心、嘔吐を引き起こすケタミンの投与は避けたほうがよいとされている(29)。

b. 当日帰宅する際の基準

帰宅の判断基準として、帰宅に付き添う成人の保護者がいること、循環動態が1時間以上安定していること、呼吸抑制の徴候がないこと、見当識が十分にある・衣服の脱着が患者自身でできる・介助なしで歩行できる・食事が可能・排尿できること、悪心・嘔吐、強い痛み、出血がないこと、麻酔終了後2時間以上経過していることが挙げられている(29)。別に、麻酔終了2時間後に少量の水から飲水させ、さらに2～3時間状態を観察して嘔気・嘔吐がないこと、排尿があること、熱発(38℃以上)がないこと、自立歩行が可能であることなどを基準している施設もある(23)。いずれにしても、麻酔終了から2時間以上経過を観察する必要がある。さらに、長くなる症例も少なくないと考えられる。安全という観点は非常に重要であるが、麻酔後の経過観察が長くなれば長くなるほど、患者の保護者または介助者の負担は大きくなると考えられる。

c. 全身麻酔下での歯科治療時の入院について

術前、術後管理のために、全身麻酔下での歯科治療時に入院させることについて、入院日数は治療前日に入院し治療翌日に退院する3日入院(2泊入院)を原則にしている施設(4,21,27)、入院日数は治療前日に入院し治療当日に退院する2日入院(1泊入院)原則にしている施設(5,18)、当日来院し、処置後入院または帰宅させている施設(26)などがある。知的障害者の場合、入院することが環境の変化により、かえって安静状態を得られないこと、保護者の介護や主治医の病棟管理が困難であること、家族の入院に対する負担が大きいこと、また、拒食、不眠、パニックなどの行動異常を生じる場合もあることから、入院

期間を短くしている施設が多い(6,18,24,32)。さらには日帰り全身麻酔を施行している施設もある(25,29)。入院する場合、知的障害者が一人で入院することはなく、必ず保護者または介助者が同伴することになる。このことは麻酔後の経過観察と同様で、安全を重視することで入院させることは、患者の保護者または介助者の負担は大きくすることであると考えられる。

5) 施設に制限があること

全身麻酔は一般の地域歯科診療施設では施行することは、ほとんど不可能であると考えられる。全身麻酔のためのスペースを確保し、設備を充実させることは、一般の地域歯科診療施設では困難であるからである(5)。病院においても、常勤歯科医のいない施設、マンパワーの不足している施設では全身麻酔はできず、高次医療機関がその役割を担っている(16)、のが現状である。この施設に制限があるという問題が最も大きい問題であると考えられる。

4. 知的障害者のための全身麻酔法の模索

1) 外来全身麻酔

近年、一般の手術においても外来全身麻酔の症例数は増加傾向にある。特に、知的障害者に対しては有用であると考えられている(25,29)。知的障害者は環境変化への順応性が乏しく、入院という日常からの突然の環境変化が、精神発育面へ悪影響を及ぼすと考えられることと、また、患者の家族の負担からも、外来全身麻酔を適応することが望ましい症例も少なくない(25)。外来全身麻酔の一般的な適応(36)としては、麻酔時間は2時間以内であること、術前合併症がないこと、処置侵襲が少ないこと、保護者が帰宅後管理ができ連絡がとれること、通院時間が1時間以内であることが挙げられている。また、ほぼ同様で

あるが、別の適応基準(30)では、手術が比較的簡単で、短時間に終了すること、患者に貧血、心疾患、内分泌疾患、急性呼吸器疾患がなく伝染性疾患、下痢、嘔吐、発熱などがみられないこと、麻酔後の経過観察の必要から通院時間は2時間以内のもの、保護者の理解と承認を得たものとされている。知的障害者の歯科治療は麻酔時間は2時間以内であるという点、術前合併症が比較のないという点、処置侵襲が少ない点で外来全身麻酔の適応となる症例は少なくないと考えられる。しかし、通院時間に関しては地域格差があり、地方においてはこの点で外来全身麻酔を適応することができない場合も少なくないと思われる。

外来全身麻酔の際の麻酔薬の選択として、導入、覚醒の速さ、循環系への影響も少ないセボフルレンが適している(30)、という報告があるが、近年では静脈麻酔薬であるプロポフォールを用いた外来全身麻酔が注目されている(23)。

外来全身麻酔での帰宅許可までの時間は平均4時間24分(24)、3～4時間の症例が多く、最短が2時間、最長で5時間30分であった(25)。外来全身麻酔の術後合併症は嘔吐が10.1%、発熱5.9%であった(25)、と報告されている。

外来全身麻酔の問題点として、患者の選択を厳重にする必要があること、術前検査が十分にできるかどうか、麻酔中・麻酔後の異常事態発生に対する処置が十分にできるかどうか、麻酔後の水分経口摂取時に問題がないかどうか、帰宅時期の判定と帰宅後の注意点が重要である、という点が挙げられている(30)。特に、経口摂取制限期間中の飲食物の摂取の危険性が高いことや、麻酔前の患者の健康状態を十分に把握しづらいなどの問題点は大きい(24)。さらに、外来全身麻酔といえども全身麻酔である限り、麻酔後の経過観察は2時間以上、最長で5時間30分で

あることは、患者の保護者または介助者の負担はやはり大きいと考えられる。

2) 知的障害者のための全身麻酔の今後

歯科治療は「とにかく歯を抜く治療」から「歯を保存して、削って詰める治療」へ、そして近年では「歯の健康を維持する口腔衛生管理」へと移行している。それに伴い「かかりつけ歯科医」による定期的な歯科受診が推奨されている。知的障害者の歯科治療においても、治療から予防へと移ってきているといえる(15)。この歯科の指針に沿うように、知的障害者の歯科治療は計画されるべきであるが、その中での全身麻酔の役割、また位置づけがどのようになるのかを検討する必要がある。いまや、「歯を保存して、削って詰める治療」ための全身麻酔ではなく、「歯の健康を維持する口腔衛生管理」ために全身麻酔に何を期待するのかを再検討する必要がある。

障害者およびその保護者あるいは付添いを対象としたアンケート調査(37)では、抑制治療に対して、最後までいやだった、という意見が本人では18%、その保護者あるいは付添いでは2.5%であり、さらに全身麻酔などのほかの方法でやってほしい、という意見は本人では3.1%、その保護者あるいは付添いでは5.9%であったことが報告されている。また、障害者の保護者に対する歯科治療に関するアンケート調査では、「薬や笑気を用いて少しでも精神的負担をかけないで(鎮静法)」と「全身麻酔を用いて意識のない状態で」のいわゆる全身管理下での歯科治療を希望する回答が21.0%であったのに対し、実際に「薬や笑気を用いて精神的負担を軽くしたうえで治療を受けた」と「全身麻酔で治療を受けた」の回答は3.9%であったことから、保護者側が患者の精神的負担の少ない治療法を希望しても、現状では医療側が十分対応できないことが示されている(38)。別の報告の障害者本人

あるいは保護者、施設職員を対象としたアンケート調査では(39)、知的障害者で全身麻酔下での歯科治療を希望している患者は3%であり、この割合は多くはないが、決して少ない割合ではない。

障害者歯科の発展の過程で全身麻酔は知的障害者の歯科治療に応用されはじめ、大きな成果をあげた。しかし、その後全身麻酔の割合は増加せず、むしろ低下傾向がみられる。まず、増加しなかった理由として、全身麻酔を施行するためには、そのための設備が充実している必要がある、また入院できる施設であることが条件になる。このため、全身麻酔を施行する施設にはおのずと制限があり、一般的な歯科治療を行っている施設ではほとんどできない状況であることに起因していると考えられる。また、現在主に用いられている全身麻酔薬では明確な反復使用の制限はないが、それでも頻回の全身麻酔の施行には消極的にならざるおえない面がある。さらに、全身麻酔施行にあたり患者の保護者または介助者の負担が大きいことも、全身麻酔施行の割合が少ない理由ではないかと考えられる。

全身麻酔に変わる方法として、行動変容技法および鎮静法が発展してきた(22)。また、全身麻酔下の歯科治療後、定期的診査により行動変容技法が成功した患者が50%にみられたという報告(4)もあることから、必ずしも頻回の全身麻酔を必要としない場合もある。さらに、全く協力性のなかった自閉症患者が全身麻酔下での治療後に口腔衛生指導を長期間行っている間に簡単な治療が可能になる症例もある(6)。全身麻酔下での歯科治療によって、歯科治療に対する恐怖心や記憶を最小限にとどめたことを生かすためにも、その後の行動変容技法が重要であるといわれている(9,19)。しかし、数回の行動変容技法による治療が成功しないとき、何らかの行動管理の方法として笑気鎮静法や静脈内鎮静法を適用すべきで

あるが、一次および二次医療機関では積極的には取り入れられていない(5)。その理由として、笑気鎮静法は効果が確実でないこと、静脈内鎮静法は熟練を要する反面、リスクも少なくないことがあげられる(5)。結果的に抑制器具による抑制下治療が多く応用されている現状にあると分析できる。

理想的な体制としては、全身麻酔、鎮静法、および行動変容技法をうまく組み合わせて、歯科治療を行っていくことである。しかし、この体制を作るのに、決定的な問題は大学病院や歯科医師会の障害者歯科センターおよび各地域の病院歯科など、全身麻酔下での歯科治療を遂行できる医療機関が限られているという点である。結局のところ、様々な問題をかかえている全身麻酔下での歯科治療をできるだけ少なく適用せざるおえないのが現状であり、それでも十分な歯科治療を提供するためには、全身麻酔に変わる行動管理法として、別の行動管理法を発展させることが現実的な解決法であると考えられる。鎮静法はその有力候補であると考えられる。知的障害者の歯科治療における鎮静法は、鎮静の教科書的な定義だけでは解決できない手法が必要なことが多く、その手法に関して様々な議論がある(4,32,40)。逆に新しい手法を見いだすことによって、鎮静法が全身麻酔に変わる行動管理法として発展する可能性を持っていると考えられる。

5. ノーマライゼーションの観点からみた全身麻酔下での歯科治療

歯科医療におけるノーマライゼーションとは「障害者を含めたすべての住民に、それぞれの地域での第一線医療機関（個人開業医）によるプライマリ・ケアが保証される体制を確立すること」(41)であり、また「一般の歯科診療のなかで必要と思われることは、とりもなおさず障害者にとっても全て同様で

あり、享受されている歯科診療は同じように障害者も享受しうること」(42)の2つの柱から成り立っていると考えられる。知的障害者が地域社会にとけ込み、多くの生活を地域社会で営むためには、歯科治療は地域の歯科医院で行うことが必要である。全身麻酔は設備の点で高次医療機関でしか施行することができないため、ノーマライゼーションと全身麻酔下での歯科治療は相入れられないものである。しかし、急速に発展する歯科医療技術を楽しむためには、全身麻酔は必要な方法である。地域歯科医院で全身麻酔を施行できる設備をもつことは、極一部の専門歯科医院では可能であっても、現実的には、さらに将来についてもそれが一般的になることはあり得ないと考えられる。つまり、全身麻酔という切り札はノーマライゼーションの2つの柱のジレンマにあるために、その適応が非常に曖昧にならざるおえない状態にあると分析できる。そこで、全身麻酔以外の方法で地域歯科医院が行うことができる行動管理法が必要である。行動変容技法がその一つであるが、急速に発展する歯科医療技術を適用する点で、完全な方法とは言えない。ここで、もう一つの方法として鎮静法の適応・応用について再検討する必要があると考えられる。

全身麻酔はノーマライゼーションの概念から完全に離脱するものではない。地域によっては公共交通機関を使って高次医療機関へ、短時間に通院できる。この場合、術前検査の効率化と外来全身麻酔によってノーマライゼーションに相反することはないと考えられる。しかし、これは例外的なもので、ごく一部の地域、具体的には首都圏だけではないかと思われる。ノーマライゼーションの観点からすると、大多数の地域においては全身麻酔は特殊な方法として、地域歯科医療機関でできない特殊な症例または口腔外科疾患に関してのみ、高次医療機関において施行されるかたち

が、最も受け入れられやすいと考えられる。

D. 結論

歯科医療が常に発展しているなかで、繊細な技術がますます求められている。知的障害者と歯科医療の発展に沿って最先端の技術を受ける権利があり、逆に歯科医療はそれを提供できなくてはならない。歯科治療に協力が得られにくい知的障害者において、全身麻酔は高度の歯科医療を提供できる手段の一つとして大きな役割を持っている。しかし、全身麻酔自体が持っている問題点およびノーマライゼーションの観点から、全面的に全身麻酔が適用されることは否定されるものである。一部の症例または一部の歯科疾患に対して、高次医療機関で施行されるという制限のなかで全身麻酔は位置づけられると考えられる。このジレンマを麻酔学の進歩によって、埋めることができるか、または他の方法を応用しなくてはならないが、いずれにしても歯科治療に妥協があるようでは本当の意味でのノーマライゼーションは達成できたことにはならない。知的障害者と歯科医療の発展に沿って、最先端の歯科技術を提供できることを基本にしなくてはならないことは当然のことである。全身麻酔の位置づけは、現時点では少なからず役割を担っているものであるが、他の行動管理法、特に鎮静法が発展することによって、全身麻酔は特殊な方法として、地域歯科医療機関でできない特殊な症例または口腔外科疾患に関してのみ適用されていくものであると考える。

E. 文献

- 1) 大石直子、酒井信明：沖縄県における重度障害者の全身麻酔下歯科治療経験、障歯誌、18、179-184、1997
- 2) 久保田康耶：障害者歯科治療における全身管理について、障歯誌、15、217-222、1994
- 3) 上原 進：障害者歯科概論（その2）人材育成策・教育内容の変化、障害者歯科、10、3-13、1989
- 4) 甲原玄秋、羽鳥文麿、佐藤研一：千葉県こども病院における過去6年間の障害児に対する全身麻酔下歯科治療の臨床的検討、障歯誌、17、7-12、1996
- 5) 梅田正博、渋谷恭之、杉岡真一、島田桂吉：障害者の入院歯科治療に関する臨床的検討 第1報：知的障害者の歯科治療と病院のオープンシステムについて、障歯誌、18、164-170、1997
- 6) 志田 亨、井東竜彦、金銅英二、水野 誠、川野雅也、上田 裕、水野和子、北野忠則、馬場忠彦、伊崎克弥、上田直克、前田照太、兼平治和、畦崎泰男、尾崎貞宣：歯科大学歯科麻酔科における10年間の障害者歯科治療の検討、障歯誌、17、181-187、1996
- 7) 上原 進：障害者歯科の現状と将来、公衆衛生、49、572-579、1985
- 8) 上原 進：心身障害児（者）の歯科治療、日本歯科医師会雑誌、31、10-19、1988
- 9) 渋谷恭之、梅田正博、吉川朋宏、真砂 洋、垣本孝作、鹿間敏向、占森孝英：TWO WAY オープンシステムによる全身麻酔下歯科治療について、障歯誌、21、48-53、2000
- 10) 渡辺達夫、小笠原 正、平出吉範、内田美和、滑東淳行、上田健司、穂坂一夫、野原 智、気賀康彦、笠原 浩：歯科治療時に著しく不協力的な心身障害者に対する行動変容技法の効果、障害者歯科、9、25-31、1988
- 11) 穂坂一夫、小笠原 正、塚田久美子、太田慎吾、高井経之、野村圭子、丸山 貴、渡辺達夫、笠原 浩：発達障害者の歯科治療への適応予測—判別区分点（発達年齢3歳10カ月）の臨床での有用性について—、障歯誌、19、163-169、1998
- 12) 遠城寺宗徳：遠城寺式乳幼児分析的発達検査法（九大小児科改定版）（第8版）、58-59、

慶応通信、東京、1983

13) 藤永 保、大山 正、他：心理学の基礎知識（新装版）、201、有斐閣、東京、1986

14) 渡辺達夫：知的障害者のための歯科診療（初版）、27-43、松本歯科大学出版会、長野、1997

15) 玄 景華、高井良招、亀谷明秀、樽沼修二、永原国央：岐阜県における障害者歯科医療の実態－施設へのアンケート調査による分析－、障歯誌、14、38-43、1993

16) 梅崎伸子、植松 宏、関根由美子、村松 恵、山地知子、加藤美恵：障害者リハビリテーションセンターにおける10年間の障害者歯科治療、障歯誌、14、128-136、1993

17) 渡辺美佐、口石伊知子、宮脇多恵、緒方克也：重症心身障害児（者）施設における歯科管理、障害者歯科、7、117-127、1986

18) 川野雅也、志田 亨、孫 弘樹、釜田 隆、諏訪一郎、井東竜彦、水野 誠、金銅英二、上田 裕：日歯麻誌、24、325-331、1996

19) 弘中祥司、堤 智紀、小島 寛、木下憲治、藤澤俊明、福島和昭、小口春久：全身麻酔下における障害児の歯科治療－計画的複数回の全身麻酔下歯科治療に関する検討－、障歯誌、18、226-232、1997

20) 吉田由美子、篠塚 修、伊藤修一、山川摩利子、佐野晴男、山崎統資、大山喬資、久保田康耶：障害児（者）の全身麻酔下歯科治療－6年間の臨床検討－、障害者歯科、11、58-61、1990

21) 安田順一、玄 景華、岩田浩司、大山吉徳、田辺晶子、西峠和宣、原田 純、岩田幸雄：障害者に対する全身麻酔下歯科治療の検討－当院の10年間の臨床統計をもとに－、障歯誌、22、1-7、2001

22) 大井久美子、原口尚久、獄崎理英、占澤博久、田川てるみ：大学歯学部附属病院における障害者歯科治療について－長崎大学歯学部附属病院開院後11年間の実態－、障歯誌、

17、160-167、1996

23) 四戸 豊、佐藤健一、市川真弓、遠藤千恵、柏崎 泰、坂本 望、佐藤雅仁、久慈昭慶、城 茂治：岩手医科大学歯学部歯科麻酔科における10年間の外来全身麻酔症例の検討、日歯麻誌、28、343-350、2000

24) 高木 潤、渋谷敦人、瀧 邦高、小川明子、金 容善、渋谷 徹、丹羽 均、旭 吉直、崎山清直、市林良浩、橋口季久代、橋口清光、長江麻帆、米田卓平、松浦英夫：大阪大学歯学部附属病院における障害者の全身麻酔下歯科治療に対する検討－主として外来全身麻酔について－、日歯麻誌、26、56-64、1998

25) 鈴木睦麿、五十嵐 治、杉山あや子、櫻井 誠、桜井 学、斉藤かおり、金子 讓：心身障害者における外来全身麻酔の臨床統計、日歯麻誌、22、446-454、1994

26) 迎 卓、永井 亨、水川秀一郎、小林 裕、吉田和市、星谷昭三、大沢昭義、野口政宏、田村幸敬、酒井信明：神奈川歯科大学附属病院における5年間の障害者歯科全身麻酔症例の検討、日歯麻誌、18、272-278、1990

27) 鈴木正二、鈴木百代、濱尾 綾、高井由紀子、南 弘子、吉田宏江、坂下英明、清水良昭、巢瀬賢一、吉村 讓、鈴木 昭、平澤雅利、高森一乗、渡部 茂：障害者に対する入院全身麻酔下歯科治療症例の検討、障歯誌、21、320-324、2000

28) 小笠原健文、白川正順、坂井陳作、岩本正生、阿部 郷、三浦 誠、中村仁也、高橋誠治、住友雅人、古屋英毅：町田市民病院口腔外科における11年間の全身麻酔下歯科治療集中治療の検討、日歯麻誌、23、446-447、1995

29) 丸山久雄、古屋宗孝、神田元彦、吉田和市、大澤昭義：障害者歯科患者における全身麻酔の検討、臨床麻酔、24、1129-1134、2000

30) 船越禧征、鈴木聡子、小嶋典子、間嶋伸

- 治、村田 洋、大下智友美：日帰り手術棟での歯科外来麻酔について－臨床統計的観察と麻酔管理について－、日歯麻誌、22、53-58、1994
- 31) Rushman GB, Davies NJH, Atkinson RS 著 松本明知監訳：麻酔の歴史 150年の軌跡。第2版、克誠堂出版、東京、1999
- 32) 小谷順一郎：最近の歯科麻酔／歯科治療の進歩1 知的障害者の全身麻酔と鎮静法。LiSA、7、676-679、2000
- 33) 熊坂さつき、小松知子、宮城 敦、西山和彦、田邊千晶、松澤直子、上橋誠二郎：全身麻酔前の禁食中に紙の異食がみられた精神発達遅滞患者の1例、障歯誌、19、321-324、1998
- 34) 落合陽治、阿部晋也、松本睦子、小坂二度兄：自閉症患者の麻酔。臨床麻酔、7、229-234、1983
- 35) 岡 憲史、太城力良、吉矢生人、北村征治、大下征治、梶浦一郎：脳性麻痺児の麻酔。臨床麻酔、4、185-189、1980
- 36) 金子 讓（藤原孝憲編）：歯科の麻酔（臨床小児麻酔マニュアル）。第1版、368-391、克誠堂出版、東京、1980
- 37) 西条清隆、内藤尚孝、上原 純、林 美千夜、関口哲夫、田辺久衛、高杉嘉弘：川崎市歯科医師会心身障害児（者）歯科診療の評価、障歯誌、13、48-57、1992
- 38) 弘中祥司、木下憲治、白川哲夫、及川 透、小口春久：北海道における心身障害児の歯科医療に関する実態調査－養護学校児童を対象としたアンケート調査－、障歯誌、19、305-312、1998
- 39) 玄 景華、安田順一、岩田浩司、大山吉徳、田邊晶子、中嶋正人、平田健一、辻 甫、岩山幸雄、石黒 光、土田 治、水野明広：岐阜県における障害者歯科医療の問題点 障害者へのアンケートと要望分析－、障歯誌、21、219-230、2000
- 40) 小笠原 正、笠原 浩、穂坂一夫、渡辺達夫：精神発達遅滞者の歯科治療時における行動管理の研究－歯科治療への適応に対するレディネスについて（赤池情報量基準に基づく解析）－。障害者歯科、10、26-33、1989
- 41) 笠原 浩：歯科医療におけるノーマライゼーションとは？、障歯誌、14、121-122、1993
- 42) 上原 進：心身障害児（者）の歯科診療を考える－シリーズ“心身障害者の歯科診療”のまとめとして－、歯界展望、47、592-596、1986

厚生科学研究費補助金（障害保健福祉総合研究事業） （分担）研究報告書

プロポフォールを用いた鎮静法が生体のストレス反応に及ぼす影響 －健康成人ボランティアを被験者にした基礎的研究－

（主任）研究者 前田 茂 岡山大学歯学部附属病院
研究協力者 樋口 仁 岡山大学歯学部大学院歯学研究科

研究要旨

鎮静法は局所麻酔と併用され、手術等に際しての不安、恐怖を軽減することを目的として用いられており、不安や恐怖に伴うストレス反応を抑制することが知られている。歯科治療においては、歯科治療に対して著しく恐怖を抱き、歯科治療が非常に困難である歯科治療恐怖症患者や知的障害者の歯科治療時の行動管理法として応用されているが、特に、知的障害者に対する鎮静法は、歯科治療におけるノーマライゼーションに重要な役割を果たすと考えられる。知的障害者の歯科治療において、いかにストレス反応をコントロールするかは重要である。近年、プロポフォールを用いた鎮静法が有効であることが報告されているが、プロポフォールによる鎮静法が生体のストレス反応に及ぼす影響について明らかにされていない。そこで、本研究ではプロポフォールの鎮静法におけるストレス反応に対する影響を評価することを目的とした。健康成人ボランティアを被験者とし、手術または歯科治療などの外的ストレス刺激のない状態でプロポフォールを用いた鎮静法を行った。ストレス反応の指標として血圧、脈拍数、呼吸数、経皮的動脈血酸素飽和度の測定、およびコルチゾール、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン（CRF）、インターロイキン6の血中濃度を測定し、プロポフォールの生体のストレス反応への影響を評価した。その結果、プロポフォール投与によって収縮期血圧、拡張期血圧の低下、血中のコルチゾール、ACTH、インターロイキン6濃度の低下がみられ、いずれも投与中止後、上昇する傾向がみられた。本研究結果から、鎮静使用量でのプロポフォールは、外的ストレス刺激のない状態で、ストレス反応を抑制することが示された。この所見から、プロポフォールによる鎮静法は知的障害者において、過剰なストレス反応が予測される歯科治療時の行動管理法の一つとして、有用な方法であると考えられた。

A. 研究目的

鎮静法は局所麻酔と併用され、手術等に際しての不安、恐怖を軽減することを目的として、腰椎麻酔、硬膜外麻酔、内視鏡検査、ICUでの呼吸管理時に応用されている。歯科治療に際しても、全身麻酔の必要はないが比較的長時間で侵襲の大きい口腔内の手術に際して応用されることがあり、さらに歯科治療に対して著しく恐怖を抱き、歯科治療が非常に困難である歯科治療恐怖症患者や、歯科治療に対して協力を得ることが困難である知的障害者に応用されている。特に知的障害者に対する鎮静法は、知的障害者の行動管理法の一つとして全身麻酔による歯科治療と行動変容技法の中間に位置し、知的障害者の歯科治療におけるノーマライゼーションに重要な役割を果たすと考えられる。

不安や恐怖は生体にストレス反応を引き起こすが、鎮静法はそれらの過剰なストレス反応を抑制することが知られている。鎮静法のこの効果は不安や恐怖を軽減することによる二次的な効果と、薬剤の直接的な効果が考えられる。鎮静法には従来からジアゼパム、ミダゾラムなどのベンゾジアゼピン系薬剤が使用されることが多かったが、近年、静脈麻酔薬であるプロポフォールが歯科治療時の鎮静法に応用され、知的障害者の歯科治療においてはベンゾジアゼピン系薬剤の単独使用よりも有効であることが報告されている(1)。知的障害者の歯科治療においていかにストレス反応をコントロールするかは重要である。ベンゾジアゼピン系薬剤のストレス反応に及ぼす研究報告(2,3)はみられるが、プロポフォールの影響についての報告は少ない。そこで、プロポフォールの鎮静法におけるストレス反応に対する影響を評価するために、まず、本研究では健康成人ボランティアを被験者とし、手術または歯科治療などの外的ストレス刺激のない状態での基礎研究を行うことを目的と

した。

B. 研究方法

本研究は岡山大学歯学部倫理委員会の審査を経て行われた。健康成人ボランティアを対象の被験者(20~40歳)とした。すべての被験者に対して本研究の主旨を十分に説明し、承諾を得た。研究はストレスホルモンの日内変動を考慮して、すべての被験者に対して午前9時から開始した。

ベッド上で静脈路確保、モニター装着後、薬剤投与の準備が整った状態で20分間安静として、採血および循環動態、呼吸数の測定を行い投与前の値とした。鎮静法はプロポフォール(商品名:ディプリバン、アストラゼネカ、大阪)を6~8mg/kg/hの速度で投与を開始し、至適鎮静度が得られた状態(5~10分後)を確認して、3~4mg/kg/hの速度にし、90分間持続投与した。投与開始から経時的に採血、循環動態、呼吸状態の評価を行い、測定後プロポフォール投与を中止した。さらに中止後にも採血、循環動態、呼吸状態の評価を行った。

ストレス反応の指標として血圧、脈拍数、呼吸数、経皮的動脈血酸素飽和度の測定、およびコルチゾール、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(CRF)、インターロイキン6の血中濃度を測定し、プロポフォールの生体のストレス反応への影響を評価した。

ストレスホルモンの日内変動の影響を考慮するため、コントロールとして、対象被験者と同じ採血時にプロポフォールを投与しない被験者から採血し、血中コルチゾール濃度、血中ACTH濃度、血中CRF濃度、血中インターロイキン6濃度を測定した。

循環動態(血圧・脈拍数)の測定

ベッドサイドモニタ(Life Scope 8 BSM-

7105、日本光電、東京)を用いて、非観血的
血圧(収縮期血圧、拡張期血圧)、脈拍数を
測定した。測定はプロポフォル投与前から
投与後 10 分間隔で、プロポフォル中止 60
分後まで行った。

呼吸数、経皮的動脈血酸素飽和度の測定

呼吸数はプロポフォル投与前から投与後
30分、60分、90分、投与中止後30分、60分
に測定した。経皮的動脈血酸素飽和度はベッ
ドサイドモニタ(Life Scope 8 BSM-7105、日
本光電、東京)を用いて測定した。測定はプ
ロポフォル投与前から投与後 10 分間隔で、
プロポフォル中止 60 分後まで行った。

血中コルチゾール濃度の測定

1)血液検体

投与前、プロポフォル投与後 30、60、90
分および投与中止後 30 分、60 分に採血した血
清を検体とした。

2)前処理

ガラス試験管に採血した検体の血清 0.1mL
とエチルエーテル 1mL(蛍光分析用、ナカラ
イテスク、京都)を混入し 30 秒間ボルテック
スミキサーでミキシングし、2000 G で 10 分
間遠心分離した。上清のエーテル層を別のガ
ラス試験管に取り出し、ドラフトチャンバー
内で窒素ガスを吹きかけ、エーテルを蒸発さ
せた。コルチゾール測定 ELISA キット
(CORTISOL ELISA INSTRUCTIONS
PRODUCT #402210、NEOGEN Co.
Lexington, KY, USA) 付属の希釈液
(EXTRACTION BUFFER 5 倍希釈液)
1mL で溶解し、さらに 5 倍希釈し測定用検体
とした。

3)コルチゾール濃度測定

コルチゾール測定 ELISA キット
(CORTISOL ELISA INSTRUCTIONS
PRODUCT #402210、NEOGEN Co.

Lexington, KY, USA) を用いて測定した。
付属の固相抗体が付いた 96 ウェルマイクロプ
レーターの各ウェルに付属の抗体溶液
(CORTISOLENZYME CONJUGATE 50 倍
希釈液) 0.05mL と標準液(0~10 ng/mL)
または検体 0.05mL を各ウェル添加し、1 時
間室温で反応させた。付属の洗浄液(WASH
BUFFER) で洗浄後、付属の発色液
(SUBSTRATE) 0.15mL を各ウェルに添加
し、30 分間室温で反応させた。反応後、650nm
のフィルターと対象として 490nm のフィル
ターを用い、マイクロプレートリーダー(コロ
ナマイクロプレートリーダー MTP-120、日製産
業、東京)で吸光度を測定した。標準液の吸
光度から標準直線を作成し(図 1)、この直
線から各検体中のコルチゾール濃度を計算し
た。

血中 ACTH 濃度の測定

1)血液検体

投与前、プロポフォル投与後 30 分、60
分および投与中止後 60 分に採血した血漿
(EDTA 添加)を検体とした。

2)ACTH 濃度測定

ACTH 測定キット(ACTHIRMA「ミツ
ビシ」、三菱化学、東京)を用いて測定した。
標準液(0~1240 pg/mL)または検体 0.2 mL
を試験管に入れ、各試験管に付属のトレーサ
ー(ACTH 抗体をヨウ素 125 で標識したもの)
を 0.1 mL および付属の抗体ビーズを 1 個ずつ
添加した。20~24 時間室温で反応させ、各試
験管から反応液を吸引した。各試験管内に精
製水 3 mL を加えビーズを洗浄し、洗浄液を
吸引除去した。洗浄を 2 回したのち、各試験
管の放射能をシンチレーションカウンターで
測定し、標準液における放射エネルギーから各検
体中の ACTH 濃度を計算した。

血中 CRF 濃度の測定

1)血液検体

投与前、プロボフォール投与後30、60、90分および投与中止後30分、60分に採血した血清を検体とした。

2)CRF濃度測定

CRF測定ELISAキット(CRF Human, Rat Enzyme Immunoassay Kit: High Sensitivity, PENINSULA LABORATORIES, INC., San Carlos, CA, USA)を用いて測定した。付属の固相抗体が付いた96ウェルマイクロプレートに付属の抗体溶液(Rehydrate lyophilized primary antibody) 0.025 mL、反応液(Biotinylated Peptide Solution) 0.025 ng/mLと標準液(0.04~5 ng/mL)または検体 0.05mLを各ウェル添加し、2時間室温で反応させた。付属の洗浄液で洗浄後、付属の反応液(Streptavidin-HRP solution) 0.1 mLを各ウェルに添加し、1時間室温で反応させた。付属の洗浄液(Assay Buffer)で洗浄後、付属の発色液(Substrate Solution) 0.1 mLを各ウェルに添加し、30分間反応させた。反応後、付属の反応停止液(2N HCl) 0.1 mLを各ウェルに添加し、450nmのフィルターを用い、マイクロプレートリーダー(コロナマイクロプレートリーダーMTP-120、日製産業、東京)で吸光度を測定した。標準液の吸光度から標準直線を作成し(図2)、この直線から各検体中のCRF濃度を計算した。

血中インターロイキン6濃度の測定

1)血液検体

投与前、プロボフォール投与後30、60、90分および投与中止後30分、60分に採血した血清を検体とした。

2)インターロイキン6濃度の測定

インターロイキン6測定ELISAキット(Human L-6 QuantikineR HS R&D, Minneapolis, MN, USA)を用いて測定した。

付属の固相抗体が付いた96ウェルマイクロプレートに付属の反応液(Assay Diluent HD1D) 0.05mLと標準液(0~10 pg/mL)または検体0.2mLを各ウェルに添加し、17時間室温で反応させた。付属の洗浄液(Wash Buffer)で洗浄後、付属の抗体溶液(IL-6 Conjugate) 0.2mLを添加し6時間室温で反応させた。付属の洗浄液で洗浄後、付属の反応液(Substrate solution) 0.05mLを添加し1時間室温で反応後、付属の発色液(Amplifier Solution) 0.05mLを各ウェルに添加し、30分間室温で反応させた。反応後、付属の反応停止液(Stop Solution) 0.05 mLを各ウェルに添加し、450nmのフィルターと対象として630nmのフィルターを用い、マイクロプレートリーダー(コロナマイクロプレートリーダーMTP-120、日製産業、東京)で吸光度を測定した。標準液の吸光度から標準直線を作成し(図3)、この直線から各検体中のインターロイキン6濃度を計算した。

C. 研究結果

1)循環動態の経過(図4、5、6)

プロボフォール投与前の血圧は収縮期血圧109~118mmHg、拡張期血圧61~75mmHgであった。プロボフォール投与10分後から低下傾向にあり、投与中の収縮期血圧は投与前の値に対して平均で88.2~97.6%、拡張期血圧は73.0~88.2%でやや低下傾向であった。投与中止後の血圧は投与前の値に回復する傾向がみられ、最終測定値は収縮期血圧で111~127mmHg、拡張期血圧で60~73mmHgであった。

脈拍数はプロボフォール投与前の値が46~74回/分であり、プロボフォール投与中の脈拍数は投与前の値に対して133.1%と上昇するものと68.0%と低下するものがあり、一定の傾向は見られなかった。投与中止後の脈拍数の変動も一定の傾向はみられなかった。最

終測定値は54～59回/分であった。

2)呼吸状態の経過 (図7、8)

プロポフォール投与前の呼吸数は12～16回/分であり、プロポフォール投与中に低下したものがいたが、投与中から投与後にかけて著しく呼吸抑制がみられたものはいなかった。投与中の最低の呼吸数は10～18回/分であった。最終測定値は8～16回/分であった。

経皮的動脈血酸素飽和度はプロポフォール投与前の値が97～98%であった。プロポフォール投与中の変動は少なかったが、やや低下傾向にあり投与中93%まで低下したものがあつたが、臨床的に問題となるような低酸素血症ではなかった。プロポフォール投与中止後、経皮的動脈血酸素飽和度は速やかに上昇し、最終測定値は97～99%であった。

3)血中コルチゾール濃度の変動 (図9)

プロポフォールを投与していないコントロールの被験者の血中コルチゾール濃度は投与前の値が211 ng/mLでその後、やや変動があるものの最終測定値は121 ng/mLであり、低下する傾向にあつた。プロポフォールを投与した被験者においても、投与前のコルチゾール濃度は同様に200 ng/mLぐらいであり、プロポフォール投与後低下傾向がみられ、その程度はコントロールと比較すると、より低下の程度がおおきくみられた。投与中止後、コルチゾール濃度は上昇傾向にあり、コントロールの被験者と比較しても、高濃度になる傾向がみられた。しかし最終測定値は130～200 ng/mLの範囲であつた。

4)血中ACTH濃度の変動 (図10)

血中ACTHはすぐに代謝されるために、採決後ただちに凍結保存が必要である。そのため、ACTH測定のみEDTA添加の血漿を検体とした。プロポフォールを投与していな

いコントロールの被験者の血中ACTH濃度は、測定した時間帯においてやや上昇傾向にあつた。一方、プロポフォールを投与したすべての被験者においては、プロポフォール投与によって血中ACTH濃度は低下し、プロポフォール中止後60分には上昇する傾向がみられた。また、プロポフォール投与中の血中ACTH濃度はコントロールの被験者の値よりも低値であつた。

5)血中CRF濃度の変動 (図11)

プロポフォールを投与していないコントロールの被験者の血中CRF濃度は、最初の採血から30分後に上昇がみられ、その後低下傾向で最終的には投与前と同程度の濃度であつた。一方、プロポフォールを投与した被験者においては血中CRF濃度が上昇したものと、低下したものとがみられ、一定の傾向はみられなかった。

6)血中インターロイキン6濃度の変動 (図12)

プロポフォールを投与していないコントロールの被験者の血中インターロイキン6濃度は測定した時間帯において、1 pg/mL前後の値であり変動がなく、安定していた。一方、プロポフォールを投与した被験者においては投与前のインターロイキン6濃度は0.6 pg/mLから5 pg/mLまで幅があり、個人差がみられた。プロポフォール投与後の変動については、投与前から投与中、変化がないかまたは低下傾向にあつたが、投与中止後、上昇する傾向がみられた。

D. 考察

生体のストレス反応を評価する方法として、心理テストやVAS (visual analogue scale) などの本人の主観による評価方法、患者の行動から術者または判定するものが主観的に評

備する方法、生体反応の変化を測定する客観的な評価方法が考えられる。われわれの一連の研究の最終目標は知的障害者の歯科治療時のストレス反応を評価することであり、本研究はその基礎的研究に位置づけられる。知的障害者の歯科治療時のストレス反応を本人の主観による評価方法で評価することは困難な場合がある。また、患者の行動から術者または判定するものが主観的に評価する方法は、鎮静下では行動自体が抑制されるために、ストレス反応が上昇しているのにもかかわらず、行動が抑制されて、それが現れない危険性がある。本研究はそれらの背景を持って、ストレス反応を客観的に評価することを目的とした。

ストレスに対する生体の反応としては、交感神経の緊張と副腎髄質からのカテコールアミン分泌を介した反応と、視床下部-下垂体-副腎皮質系と呼ばれる反応がある。前者は、生体が精神的および身体的ストレスを受けた際に、交感神経が緊張し、さらにエピネフリンが分泌されることによって、循環動態の活性化と代謝の亢進がみられる現象であり、血圧・脈拍数の上昇が現れる。後者はストレスホルモンの上昇という現象がみられる。特にストレスホルモンの代名詞であるのは副腎皮質から分泌されるコルチゾールである。このホルモンは精神的および身体的ストレス負荷によって速やかに血中に分泌されることが知られており、生体が危機的状態になったときの防護反応として生体のホメオスターシスの重要な役割を担っている。これらの生体反応を評価することがストレス反応を評価することになると考えられており、様々な状況でのストレス反応の評価に応用されている。本研究は、まず前者の交感神経の活動と副腎髄質からのカテコールアミン分泌に対しては、循環動態（血圧、脈拍数）の変動を測定することによって評価した。後者の視床下部-下垂

体-副腎皮質系においては、血中コルチゾール濃度の変動を測定と合わせて、コルチゾールと関連したホルモンであるACTHおよびCRFについても評価をした。

プロポフォールは全身麻酔薬として、全身麻酔の導入および維持に使用される静脈麻酔薬であるが、循環動態および交感神経-カテコールアミン分泌への影響については、血圧およびノルエピネフリンの上昇を抑制することが示されている(4,5)。しかし、全身麻酔時の使用量と比較して鎮静法の際の使用量は少ないため、鎮静薬としての使用においては循環抑制作用は強くないことが示唆されている(6,7)。同様に、本研究での収縮期血圧の低下は90%前後までであり、脈拍数に対して一定の影響がみられないことから、鎮静法における使用量でのプロポフォールはストレス反応としての交感神経の活動と副腎髄質からのカテコールアミン分泌に対して、若干の抑制作用はあるものの大きな影響は与えないのではないかと考えられる。

本研究で調べた呼吸への影響については、ストレス反応とは直接関係なく、生体反応に対するプロポフォールの薬理作用を検討したことになる。結果から臨床的には、プロポフォールは鎮静法における使用量では呼吸に対する影響は少ないことが示された。

視床下部-下垂体-副腎皮質系のストレス反応はまず、視床下部からCRFが分泌され、下垂体からのACTHの分泌が促進することによって生じる。両ホルモンとも日内変動があり、ACTH、CRFの分泌はももには早朝から午前中にかけて高値となり、夕方から夜間にかけて低値になる(8)。血中ACTH濃度の早朝空腹時の基準値は10~60 pg/mLであるとされているが(9)、本研究で使用した方法での健常者の血中ACTH濃度範囲は7.4~55.7 pg/mLである。本研究結果でプロポフォールを投与した被験者の血中ACTH濃度

は、投与中に下限低値を示したものもみられたが、基準範囲を大きく下回った値ではなかった。しかし、プロポールの投与によって低下傾向がみられたことは、外的ストレスのない状態であっても、プロポフォールがACTHの分泌を抑制することが示唆された。しかし、血中ACTH濃度は容易に変動すること、また、本研究結果でプロポフォール投与中止後60分には血中ACTH濃度が回復していたこと、さらに、低下の程度が基準範囲を大きく下回るものではなかったことから、鎮静使用量でのプロポフォールはACTHの分泌に対して、抑制はするものの大きな影響は与えないと考えられた。一方、血中CRF濃度は4.0~10.3 pg/mLの範囲であるとされているが(10)、CRFについては末梢血CRFが視床下部以外の末梢組織由来の可能性も考えられており(10)、一般にはストレス反応としての指標としては認知されていない。本研究結果ではACTHの変動と異なった変動がみられたことから、ストレス反応の指標として有用かどうか、今後検討が必要であると考えられた。いずれにしても、鎮静使用量でのプロポフォールで、一定の傾向がみられなかったことから、CRFの分泌に対して影響は少ないのではないかと考えられた。

プロポフォールの副腎皮質機能に及ぼす影響について、村川ら(11)の研究によると、血中コルチゾール濃度については、全身麻酔の導入使用(2~2.5mg/kg)で、プロポフォールを使用しないで麻酔導入した対照群と比較して、投与後やや低値であったが、投与前とは差がなかったことが示されている。この結果から臨床使用量ではプロポフォールは副腎皮質機能に影響を及ぼさないであろうと示唆している。一方、全身麻酔でのプロポフォールのストレスホルモンに対する影響を調べた他の研究でACTHに関しては、他の薬剤とは差が無く直接的な影響はないことが示唆され

ているが(4,12,13)、コルチゾールに関してはいずれも手術または歯科治療に伴うストレスがある状態で、他の麻酔薬と比較してコルチゾールの分泌をより抑制することが報告されている(12,13)。歯科治療における静脈内鎮静法での研究報告では、ACTHおよびコルチゾールの分泌を抑制するが、ベンゾジアゼピン系薬剤であるミダゾラムとの差はなかったことから、鎮静法を行うこと自体がストレスを抑制するのではないかと推察している(14)。

ストレス反応に関する研究はその設定された条件によって、たとえばプロポフォールの投与量、手術のストレスの負荷の有無によって、結果が異なっているように思われる。しかし、プロポフォールがストレス反応を増強する方向には作用しないというのは一致している。本研究では手術や歯科治療などのストレス負荷のない状態でのプロポフォールの影響を検討したが、その結果、薬力学作用として鎮静使用量のプロポフォールはストレス反応を若干抑制する可能性があるが、直接的な効果として抑制の程度は強くないことが示された。過去の研究報告でみられるように、手術や歯科治療などのストレスの負荷がある時に、プロポフォールが生体のストレス反応の上昇を有意に抑制していることから、プロポフォールは生体の通常の反応を抑制しているというよりむしろ、外的ストレスに対しての過剰な反応を抑制する効果が大きいのではないかと考えられる。

インターロイキン6は炎症性サイトカインの代表的なものであり、手術侵襲などのストレスによって比較的高濃度に血中に分泌されることから、様々な疾患、ストレスとの関連が検討されてきている。また、免疫応答および炎症反応の媒介として重要な役割を果たしているため、近年ストレスと免疫応答・炎症反応との関連において、インターロイキン6の役割が注目されている。インターロイキン

6は手術、外傷などの身体的ストレスだけでなく精神的ストレスによっても上昇し、ストレス反応に鋭敏であることがわかってきている。そこで、本研究では、上記のホルモンと合わせて、インターロイキン6の血中濃度を測定した。その結果、プロポフォール投与中に低下傾向を示し、投与中止後に上昇傾向がみられた。コントロールの被験者のインターロイキン6濃度が、測定した時間帯を通じてほとんど変化していないことから、プロポフォールはインターロイキン6の産生に何らかの影響を与えたと考えられるが、正常基準値を4 pg/mL付近であるとする(15)、ほとんどの変化が基準値内であり生理的な変動内である可能性がある。このことから、ストレスホルモンと同様に、鎮静使用量でのプロポフォールはインターロイキン6反応に対して、若干抑制する可能性があるが、大きな影響を及ぼさないことが示唆された。

E. 結論

本研究結果から、ストレスに対する生体の反応である、交感神経-副腎髄質-カテコールアミン分泌、視床下部-下垂体-副腎皮質系、さらにインターロイキン6反応のいずれにおいても鎮静使用量でのプロポフォールは、外的ストレス刺激のない状態で、それぞれの反応を抑制することが示された。この所見から、プロポフォールによる鎮静法は知的障害者において、過剰なストレス反応が予測される歯科治療時の行動管理法の一つとして、有用な方法であると考えられた。さらに、鎮静法における抑制の程度は少なく、大きな影響を及ぼさないことが示唆されたことから、全面的に生体反応を抑制する全身麻酔とは全く性質を異にした方法として鎮静法は位置づけられるとされる。

F. 文献

- 1) 前田 茂、宮脇卓也、嶋田昌彦、江草正彦、森 貴幸：障害者歯科治療における静脈内鎮静法について-プロポフォールとミダゾラムの併用とミダゾラム単独投与との比較について-。障害者歯科、9、170-176、1998
- 2) 武井謙司：重度精神薄弱者の歯科治療における抑制法ならびに鎮静法の影響について-血漿コルチゾール値と行動変化を指標として-。日大歯学、60、251-257、1986
- 3) 萬 知子、重松俊之、金子伸一、宮沢典子、山淵博子：ミダゾラム持続静注鎮静法と尿中コルチゾール排出量。ICU と CCU、15、653-659、1991
- 4) 新宮 興、大澤正巳、森 健次郎：プロポフォール、セボフルレン、ハロセン麻酔における血中カテコラミン、コルチゾールの変動。麻酔と蘇生、29、69-76、1993
- 5) 風間富栄：プロポフォールを使用した完全静脈麻酔における抗侵襲作用。麻酔、45、S68-S72、1996
- 6) 坂元麻弥、見崎 徹、高田耕司、京山直人、島本智恵、岡 俊一：歯科外来患者に対するプロポフォールによる静脈内鎮静法に関する検討。日歯麻誌 26：117-120、1998
- 7) 磨田 裕、奥村福一郎、蒲生正裕、沼田克雄、橋本保彦、小島晶子、堀之内 節、松川 周、窪田達也、大竹 一栄、天羽敬祐、角田幸雄、名倉 節、池田和之、土井松幸、森 健次郎、村川雅洋、吉矢生人、妙中信之、中堅園子、盛生倫夫、吉田 哲、弓削孟文、山野上敬夫、大谷美奈子、世良昭彦、高橋成輔、矢野高志、大谷卓郎：集中治療中の鎮静薬としてのプロポフォールの第Ⅱ相臨床試験。麻酔と蘇生、32、95-103、1996
- 8) 須田俊宏：ACTH (adrenocorticotropic hormone)。日内会誌、78、1701-1704、1989
- 9) 奈須下 亮、須田俊宏：ACTH (CRH 試験、デキサメサゾン抑制試験、メチラボン試験)。総合臨床、47 (増刊：内分泌検査、下垂体系)、

1360-1363、1998

10) 山本和男、寺野 隆、田村 泰：副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン（CRH）．日本臨床、53（増刊：広範囲血液・尿化学検査、免疫学的検査（中巻）、内分泌学的検査、間脳下垂体関係）、333-336、1995

11) 村川徳昭、坪 敏仁、工藤 剛、工藤美穂子、松木明知：麻酔導入薬プロポフォールが麻酔・手術中の下垂体・副腎皮質機能に及ぼす影響．麻酔、47、1350-1357、1998

12) Sakai T, O'Flaherty D, Giesecke AH, Kudo A, Hirota K, Matsuki A: Effects of total intravenous anesthesia with propofol on immuno-endocrine changes during surgical stress. *J Anesth*. 9, 214-219, 1995

13) 坂井哲博、石原弘規、松木明知、Giesecke AH：プロポフォールによる全静脈麻酔の内分泌的検討－フォーレン麻酔との比較検討－

14) 孫 弘樹、杉岡伸悟、井東竜彦、佐藤 幹、畑 ちか子、田村良江、中山幸子、山田和代、竹花 市、上田 裕：障害者歯科治療時のプロポフォールを用いた行動調整について（第2報）．障害者歯科、22、86-87、2001

15) 横山彰仁：インターロイキン-6（IL-6）．日本臨床、53（増刊：広範囲血液・尿化学検査、免疫学的検査（中巻）、サイトカイン）、790-793、1995