

徹底分析
シリーズ

歯科麻酔科医のこれから: 医科麻酔研修でのギャップを埋める

研究の部



星島 宏 15a 新ゴM

12a ロダンDB 19a H 左右 55.25a

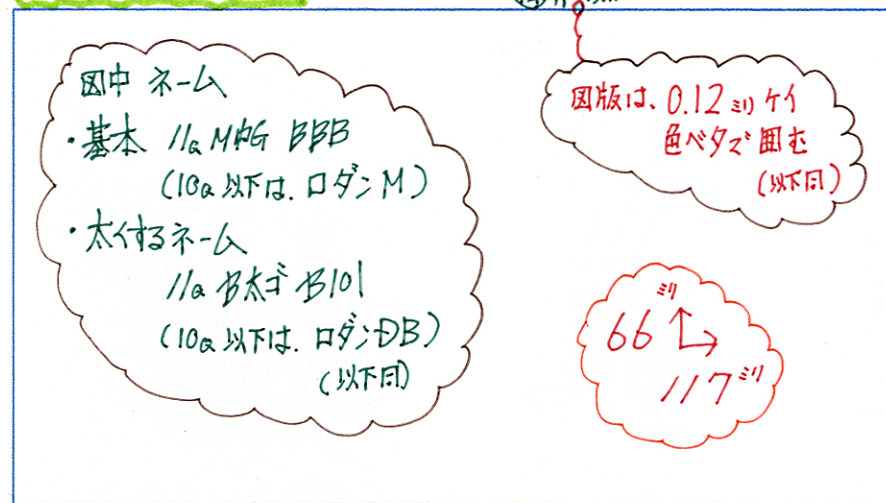
東北大学は2024年11月に日本初の「国際卓越研究大学」に認定された。当然、研究の分野にあつては切磋琢磨し競争が激しく、膨大な研究業績を発信している。近年の歯科界で話題となった、ラジカル殺菌治療器を開発した菅野 太郎先生も、東北大学歯学部教授である。その甲斐あつてか、筆者が、研究に関する項目の執筆を依頼された。

近年の歯科麻酔学分野から発表された論文を調べてみると、おおよその現状を窺うことができる。過去2022年から2025年の4年間に発表された英語の原著論文を検索してみると、106件の論文が歯科麻酔学分野から発表されている。そのうち67件が臨床系、39件が基礎系である。研究内容の内訳では、臨床論文では気道管理に関する研究が最も多く15件、歯科鎮静に関する論文が次に多く14件、痛みに関する論文が次いで8件であり、これらの研究範囲で臨床研究の半数以上を占めている(図1)。一方、35件の基礎系では、顎顔面痛に関する研究がほとんどであり17件、神経再生に関する研究が次いで3件であった(図2)。これらの結果を鑑みると、臨床系の研究が基礎研究よりも盛んに行われていることが明白であり、さらに歯科麻酔学分野に特化

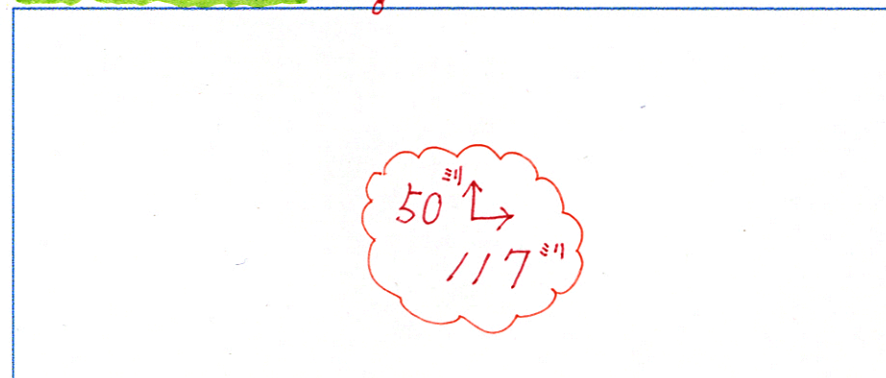
した研究にスポットが当てられていることがよくわかる。しかし、麻酔の王道である麻酔薬(筋弛緩薬や鎮静薬)の研究、また、呼吸や循環に関する基礎研究は、ほとんど行われていないことに気づく。

歯科麻酔学分野においても先進的な研究を実施している先生方は多数存在する。本稿ではこれらの注目すべき研究者の個々の業績を、基礎研究および臨床研究の順に紹介する。

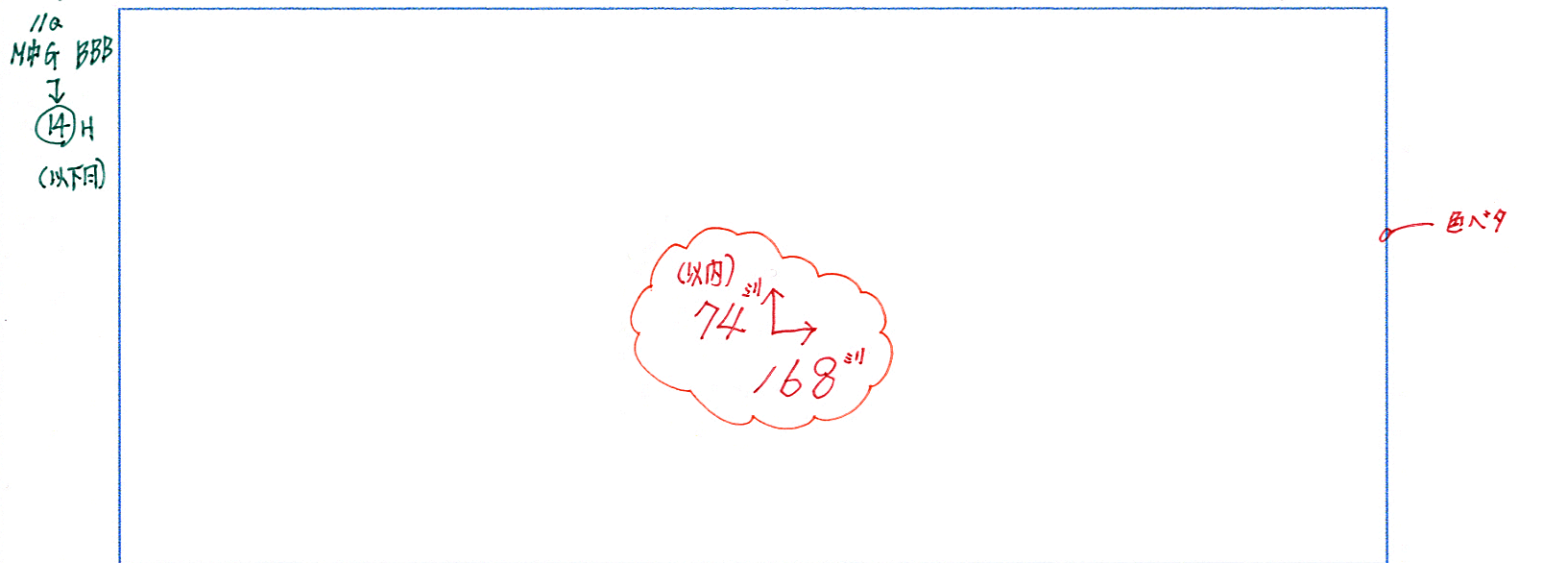
▼図1 臨床系の論文のまとめ



▼図2 基礎系の論文のまとめ



▼図3 眼窩下神経損傷モデルラット群および sham 群の三叉神経脊髄路核尾側亜核における IFN- γ 受容体陽性発現細胞 (文献2より) a: 眼窩下神経損傷モデルラット群 a および sham 群 b の Vc における IFN- γ 受容体陽性発現。c, d はそれぞれ a および b のボックスの拡大写真。 b: 眼窩下神経損傷モデルラット群および sham 群の Vc における IFN- γ 受容体陽性発現細胞が占める領域 (各群 n = 5)。**p < 0.01。



基礎研究 難治性慢性疼痛発症機構の解明 日本大学歯学部附属病院ペインクリニックの岡田明子教授は、口腔顔面痛患者の治療の傍ら、基礎研究難治性疼痛発症機構の基礎研究に取り組んでいる。近年、ミクログリアやアストロサイトなどのグリア細胞が、難治性疼痛発症機構の新たな標的として注目されており、岡田らもこれらの関与を解明する研究^{1,2)}を行っている。2023年の研究²⁾では、口腔顔面領域の神経障害性疼痛の発症機序を解明するため、三叉神経脊髄路核尾側亜核 (Vc) におけるインターフェロンガンマ (IFN- γ) シグナル伝達の関与を検討した。この研究では、眼窩下神経損傷モデルラットを用いて、口唇部皮膚への機械的刺激に対する頭部引っ込み反射閾値 (HWT)、Vc における IFN- γ 受容体の免疫組織化学染色および IFN- γ ウェスタンブロッティング、細胞外電気記録などの多角的解析を実施した。結果、IFN- γ 投与により HWT

は減少したが、IFN- γ とアストロサイト活性化阻害剤であるフルオロクエン酸の混合物は HWT の減少を抑制した。また、IFN- γ 投与によりアストロサイトのマーカーであるグリア線維性酸性蛋白質 glial fibrillary acidic protein (GFAP) 発現量が増加したが、IFN- γ とフルオロクエン酸の混合物は GFAP 発現の増加を抑制した(図3)。以上の結果より、アストロサイトにおける IFN- γ シグナル伝達は、口腔顔面神経障害性疼痛の重要なメカニズムであることを証明した。さらに研究の幅を広げ、原因が解明されていない代表疾患である舌痛症に関する研究にも着手し、女性ホルモンと舌の神経障害性疼痛にもとづく病態との関連性を調べている。

片頭痛発症メカニズムにおける三叉神経系の関与

片頭痛は口腔顔面領域とも関係の深い疾患である。このように、片頭痛は口腔顔面領域の疾患の鑑別診断においても、その病態について把握しておくべき疾患である近年周知されつつある。片頭痛と口腔顔面領域の疼痛は三叉神

経系が病態に関与しているという点が共通しており、第1, 2, 3枝が収束する三叉神経節や三叉神経脊髄路核尾側亜核 (Vc) などにおいて相互に感作し合うと予想される。大阪大学工藤准教授の研究室では、これらの点に着目して片頭痛の発症メカニズムの研究に着手している。2017年の研究³⁾では、慢性絞扼性損傷 chronic constriction injury (CCI) - 眼窩下神経 infraorbital nerve (ION) 群と sham 群にカプサイシンを投与し、行動試験および免疫組織化学染色を実施した。行動試験において、sham + カプサイシン群は片頭痛関連行動である不動時間が有意に長く、探索時間が短かった。さらに、CCI-ION 群は CCI-ION + カプサイシン群においてこれらの効果を増強した(図4)。また、三叉神経脊髄路核尾側亜核におけるリン酸化細胞外シグナル関連キナーゼ (pERK) の免疫組織化学染色により、CCI-ION + カプサイシン群では pERK 発現が有意に増加していることが明らかになった。この結果により、眼窩下神経結紮により第2枝を感作すると、三叉神経第1枝の興奮が増強し、片頭痛発作が増悪し得

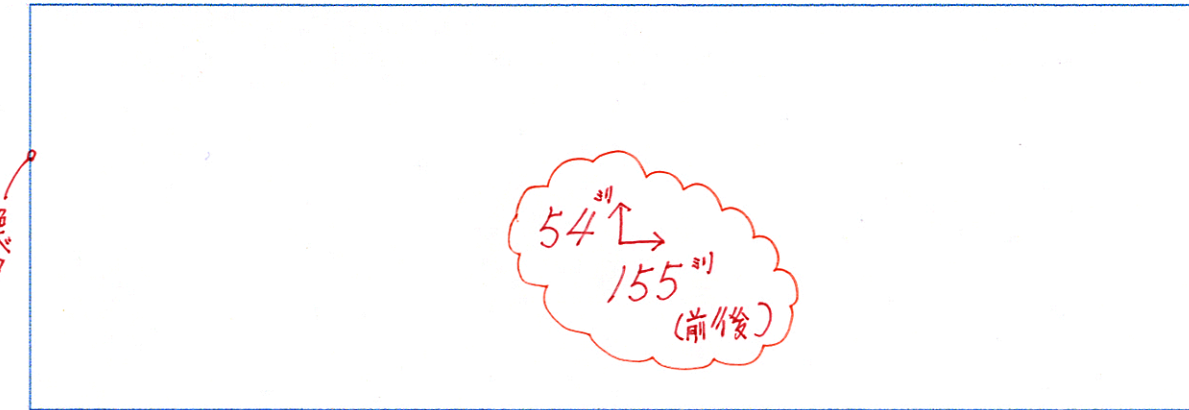
10a ロダンDB 19a H 左右 55.25a
HOSHILJIMA, Hiroshi
東北大学大学院歯学研究科
病態マネジメント歯学講座
歯科口腔麻酔学分野

徹底分析
シリーズ

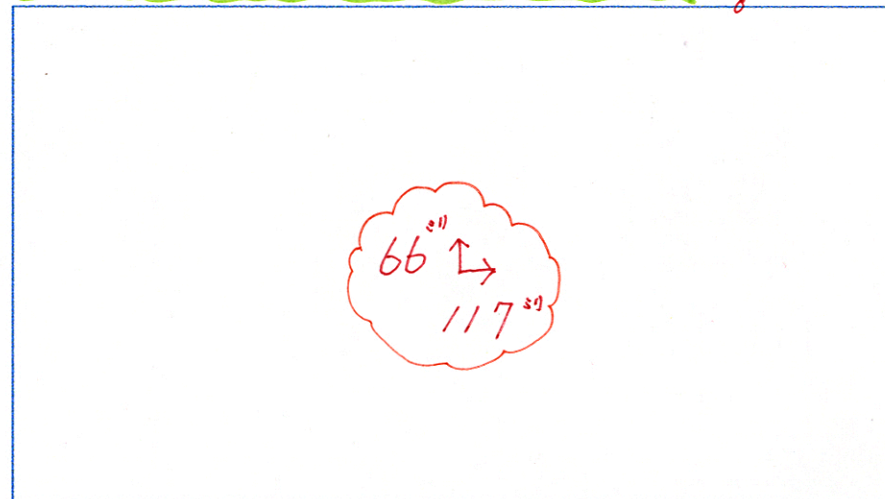
歯科麻酔科医のこれから:
歯科麻酔研修でのギャップを埋める

▼図4 片頭痛関連の疼痛刺激活性化と相関する行動変化 (文献3より)

- a: vehicle 群またはカブサイシン投与後の不動状態の総持続時間。CCI-ION + カブサイシン群は、ほかのどの群よりも有意に長い持続時間を示した ($p < 0.05$)。
b: vehicle またはカブサイシン投与後の探索行動の総持続時間。CCI-ION + カブサイシン群は、sham + カブサイシン群と比較して探索行動の持続時間が短く ($p = 0.05$)、sham + vehicle 群および CCI-ION + vehicle 群と比較して探索行動の持続時間が有意に短かった ($p < 0.05$)。



▼図5 デザイナー受容体 (DREADD) によるアストロサイト活性化の方法



ることを初めて示した〔科学研究費基盤 (C) 22592257〕。

さらに工藤研究室では上記の研究以外に、片頭痛の病態をさらに解明すべく片頭痛随伴症状の悪心・嘔吐発生機序、片頭痛と女性ホルモンの関連、片頭痛と肥満の関連について大脳皮質拡延性抑制動物モデルを用いて研究を行っている〔科学研究費 基盤 (C) 18K09766, 基盤 (C) 21K10069, 基盤 (C) 24K13087〕。

口腔顔面領域の神経障害性疼痛

口腔顔面領域の神経障害性疼痛の病態解明においては、分子生物学的手法を活用した先進的な研究が進められている。名古屋私立大学大学院麻酔科学分野の祖父江 和哉 教授および愛知学院大学歯学部麻酔学講座の佐藤 曾士 教授の共同研究では、デザイナー受容体 (DREADD) 技術を用いた三叉神経脊髄路核 (sp5) アストロサイトの選択的活性化 (図5) により、三叉神経領域の神経障害性疼痛の発症機序の解明

を試みている。本研究では、マウスの延髄 sp5 領域に、アストロサイト特異的プロモータ (GFAP) により改変ムスカリン受容体 hM3Dq を発現するアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを定位脳手術にて注入した。その後、クロザピン N-オキシド (CNO) を腹腔内投与および経口投与することでアストロサイトを人為的に活性化し、von Frey 試験によって疼痛閾値の変化を評価した。その結果、CNO 投与後には口髭部の疼痛閾値が有意に低下し、アストロサイト活性化によって疼痛様行動が誘発されることが明らかとなった。また、ライトシート顕微鏡を用いた解析により、sp5 アストロサイトにおける遺伝子導入および発現が確認された (図6)。

これらの結果から、三叉神経脊髄路核におけるアストロサイトの活性化が神経障害性疼痛の発症に直接関与する可能性が強く示唆され、本研究は疼痛病態の新たな理解に貢献する重要な成果といえ、現在、論文投稿中である〔科学研究費 基盤 (C) 2022-2024, 2025-2027〕。

臨床研究

人工知能

2024 年、John Joseph Hopfield がノーベル物理学賞を受賞し、人工知能 (AI) は一躍寵児的となった。特に彼が提唱した連想型ニューラルネットワークは現在の深層学習のもととなり、多くの分野で応用されている。医学の分野も例外ではなく、近年の AI の医学分野での発展は目覚ましいものがある。

AI を応用した研究を行っているのは、東北大学歯科麻酔科 准教授星島宏研究室と広島大学歯科麻酔科の清水慶隆研究室である。星島研究室では、術後悪心・嘔吐 (PONV) のリスク因子を深層学習で解析した。約3万人の患者のデータから PONV のリスク因子を検討し、既存のリスク因子である女性や麻薬の使用をリスク因子と同等した以外に、術中の輸液量や出血量などの循環にかかわる因子も PONV の発生に重要な因子であることを提唱した⁴⁾。また同研究室では、東北大学

工学部の大町研究室と共同で AI を中枢とした自動麻酔投薬装置の開発を行っている (橋渡し研究, 2024. みちのくギャッププロジェクト, 2025.)。現状試作段階であるが、今後の研究成果が待たれるところである。

広島大学清水研究室では、生体音データを機械学習モデルで解析する電子聴診システムの開発を進めている。現在は、電子聴診器を用いた嚥下評価と呼吸音モニタリングシステム開発の二つのプロジェクトが進行中である。嚥下評価プロジェクトでは、電子聴診器で取得した嚥下音を AI により Parkinson 病および筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者の嚥下機能を評価するシステムの有用性を報告している⁵⁾。また呼吸音モニタリングシステム開発プロジェクトでは、鎮静下患者の咽頭部水分貯留量を AI により指数化し、誤嚥リスクを定量的に把握できるモニタリングシステムを開発している。この研究では、リアルタイムで分析結果をモニタリングできる呼吸音モニタリング装置を使用し、機械学習アルゴリズムを用いて副雑音の一つである吸気性

喘鳴定量値 stridor quantitative value (STQV) を評価している。本研究では、麻酔薬による嚥下機能の抑制やバイトブロックなどによって生じる咽頭部水分貯留の増加を、STQV でモニタリングできることを報告している〔科学研究費 基盤 (C) 2024-2026〕。

歯科用局所麻酔薬アルチカイン

アルチカイン塩酸塩 (アルチカイン) は、歯科治療に際して世界的に広く使用されているアミド型の局所麻酔薬であるにもかかわらず、日本では薬事承認を受けていない現状があった。

岡山大学病院 歯科麻酔科部門の宮脇卓也教授と樋口仁准教授は、日本での歯科用アルチカイン製剤の導入を目指し、2016～2024 年にかけて、日本人を対象とした歯科用アルチカイン製剤の第 I～III 相試験を行った。第 I 相試験では歯科用アルチカイン製剤を日本人の口腔粘膜に投与した際の最大血中濃度 (Cmax) を計測し、安全域である 5.0 μg/mL 未満であることを立証した⁶⁾。また第 II 相試験からは多施設共同研究を行い、歯科用アルチカ

徹底分析
シリーズ

歯科麻酔科医のこれから：
医科麻酔研修でのギャップを埋める

イン製剤の臨床用量域を有効性および安全性の観点から検討した⁷⁾。第Ⅲ相試験では、歯科用アルチカイン製剤の有効性および安全性を歯科用リドカイン製剤と比較し検討した。下顎埋伏歯の抜歯を行う日本人成人患者を対象とし、visual analogue scale (VAS) を用いた患者評価による歯科施術中の痛みを評価した。結果、歯科用アルチカイン製剤群と歯科用リドカイン製剤群では同等のVAS値を示し、歯科用アルチカイン製剤の非劣性が証明された⁸⁾。宮脇・樋口らの功績は大きく、2025年現在、歯科用アルチカイン製剤は薬事承認を受け、歯科治療の局所麻酔薬として使用されている。

患者の急変対応の歯学教育

超高齢社会の現在、歯科においても治療中に基礎疾患が増悪する患者に遭遇する機会が増えている。これらの患者に対し、歯科医師は迅速かつ適切に対応しなければならないが、急変対応を学ぶ機会ほとんどなく、この分野に苦手意識をもつ歯科医師は多い。この課題に対応するため、新潟大学・歯科麻酔科の岸本直隆准教授は2012年にstudy group「AneStem (アネステム)」を設立し、シミュレーション教育の手法で歯科医師への普及に取り組んできた。スマートフォンアプリを活用した歯科治療時の偶発症対応シミュレーションコース^{9,10)}では、歯科医療従事者50人に対する教育効果を評価した。スキルの評価に用いたチェックリストの点数は、受講前と比較し受講後に有意に増加したことから、急変対応スキルが向上したことが示唆された¹¹⁾。次に、歯科医師38人に対し、

偶発症対応シミュレーションを実施し、受講直後のチェックリストの点数と比較して、3, 6, 12か月後すべての時点で点数は有意に低下したが、定期的な再受講でスキルが維持される可能性が示唆された¹²⁾。そのほかにも偶発症対応シミュレーションをオンラインで行い、歯科麻酔学教育における遠隔シミュレーションの有用性^{13,14)}を報告している。

歯科・口腔外科の小児麻酔管理

鹿児島大学病院全身管理歯科治療部の塚本真規准教授は、歯科・口腔外科の小児の麻酔管理に従事することも多く、小児麻酔に関連したモニタリングや気道管理について、エビデンスにもとづく研究を行っている。2022年の研究¹⁵⁾では、心電図波形のフィルターの使用により、実際には臨床的に変化がないにもかかわらずT波の上昇が生じる原理について言及した。この研究では、麻酔中に強力(S)フィルターモードと診断用(D)フィルターモードを使用した場合のR波およびT波の高さ、およびT/R比の変化を調査し、SモードではR波の高さはDモードの対応する値より低く($p = 0.013$, $n^2 = 0.28$)、T/R比は高くなることを確認した($\chi^2 = 20.46$, $p < 0.001$)。また、異なる術中ECGフィルタリングモードを使用した場合、R波の高さとT/R比に有意差が生じることを証明している。これらの結果から、心電図の異なるフィルターモードは、R波やT波に影響を与えることで誤った心電図波形を提供し、誤診につながる可能性があることの注意喚起を提唱した。

さらに2023年の研究では、小児患者における全身麻酔導入時の無気肺予防には肺リクルートメントと呼吸終末陽圧換気 positive end-expiratory pressure (PEEP) の併用が有益であることを実証した¹⁶⁾(図7)。肺リクルートメントとPEEPの併用前後で、1回換気量をモニタリングすると、PEEPを併用した肺リクルートメントでは、1回換気量の増加(1.1~1.2%)が認められ、小児患者の肺機能を改善する可能性が論ぜられた。

また、口唇口蓋裂患児の全身麻酔下での気道管理では経口挿管用チューブは、頸部伸展の際に深さが変化することが知られている(〇〇ページも参照)。現在、この気管チューブの位置ずれが起こる可能性を解決する有用な挿管方法を検討中であり、近日中に発表予定である。

システムチェックレビューおよびメタアナリシス

メタアナリシスは、過去の研究結果を統合して1つの結果に集約する統計手法である。このメタアナリシスを用いたシステムチェックレビューを日本の麻酔界に持ち込んだのは、国際福祉大学市川病院麻酔科の志賀俊哉先生であろう¹⁷⁾。彼らの研究グループからは、小児の覚醒時興奮の発生¹⁸⁾、また、術後悪心嘔吐の予防薬¹⁹⁾に関する論文など多数の研究結果を排出している。歯科麻酔科医の中では、東北大学 歯科麻酔科 准教授星島宏研究室が唯一このシステムチェックレビューでの研究を継続して行っている。間接型喉頭鏡の優位性を検討するメタアナリシスが多く、約20報の英語の原著論文

を発表している。それらの中で最も代表的なのが、weekend effectを提唱した研究²⁰⁾である。weekend effectとは、週末に入院した患者は平日入院の患者よりも死亡率が高いというものである。この研究では、5600万人の患者を含む88の研究結果を統合し、オッズ比1.12(95%信頼区間1.07~1.18)でweekend effectの存在を肯定している。weekend effect効果には異論も多いようであるが、週末は医療従事者のマンパワーが少ない、特定の専門医が少ないなどの要因に加え、週末は遠出するために車を使用する人も多く、交通事故が増えることもweekend effectが生じる原因の一つではないかと考えられている。また近年では、ネットワークメタアナリシス(NMA)での統計解析を行っている研究も多く、星島らの研究室でもNMAでの研究をいくつか報告^{21,22)}している。

文献 13a 見出し MB 31

- Okada-Ogawa A, Suzuki I, Sessle BJ, et al. Astroglia in medullary dorsal horn (trigeminal spinal subnucleus caudalis) are involved in trigeminal neuropathic pain mechanisms. *J Neurosci* 2009; 29: 11161-71.
- Asano S, Okada-Ogawa A, Kobayashi M, et al. Involvement of interferon gamma signaling in spinal trigeminal caudal subnucleus astrocyte in orofacial neuropathic pain in rats with infraorbital nerve injury. *Mol Pain* 2023; 19: 17448069231222403.
- Toyama M, Kudo C, Mukai C, et al. Trigeminal nervous system sensitization by infraorbital nerve injury enhances responses in a migraine model. *Cephalalgia* 2017; 37: 1317-28.
- Hoshijima H, Miyazaki T, Mitsui Y, et al. Machine learning-based identification of the risk factors for postoperative nausea and vomiting in adults. *PLoS One* 2024; 19: e0308755.
- Nakamori M, Shimizu Y, Takahashi T, et al. Swallowing sound index analysis using electronic stethoscope and artificial intelligence for patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2023; 454: 120831.
- 樋口 仁, 若杉優花, 川瀬明子ほか. 歯科用局所麻酔剤アーチカイン塩酸塩(アルチカイン塩酸塩)・アドレナリン酒石酸水素塩注射剤(OKAD01)の安全性および血中薬物動態の検討(第Ⅰ相, 単施設, 非盲検試験). *日歯麻誌* 2021; 49: 81-96.
- 樋口 仁, 飯島毅彦, 北畑 洋ほか. 歯科患者を対象とした歯科用局所麻酔剤アルチカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩注射剤(OKAD01)の臨床用量域の検討(アルチカイン塩酸塩第Ⅱ相試験). *日歯麻誌* 2024; 52: 26-36.
- 樋口 仁, 植野高章, 三島克章ほか. 歯科患者を対象とした歯科用局所麻酔剤アルチカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩注射剤(OKAD01)のリドカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩注射剤を対照とした有用性および安全性の検討(アルチカイン塩酸塩第Ⅲ相試験). *日歯麻誌* 2025; 53: 1-12.
- 岸本直隆, 百田義弘. 安全・安心な歯科医療の普及を目指した歯科麻酔学教育—歯科医療従事者を対象とした偶発症対応シミュレーションコースの開発—. *歯界月報* 2015; 768: 61-6.
- 岸本直隆, 瀬尾憲司. 歯科麻酔科医の専門性を生かしたシミュレーション教育 安全な歯科医療の普及を目的とした偶発症対応シミュレーションコースの開発. *LiSA* 2022; 29: 624-30.
- Kishimoto N, Mukai N, Honda Y, et al. Simulation training for medical emergencies in the dental setting using an inexpensive software application. *Eur J Dent Educ* 2018; 22: e350-7.
- Kishimoto N, Ujita T, Tran SD, et al. Simulation training for medical emergencies: evaluation of dentists' long-term learning skills and confidence. *Eur J Dent Educ* 2024; 28: 689-97.
- Kishimoto N, Nguyen BH, Tran SD, et al. Telesimulation training applying flipped classroom in the dental clinic for medical emergencies. *J Dent Anesth Pain Med* 2021; 21: 179-81.
- Kishimoto N, Yamamoto T, Tran SD, et

徹底分析シリーズ ◆ 歯科麻酔科医のこれから：医科麻酔研修でのギャップを埋める

図7
研究で使った
肺リクルートメントと
PEEP 併用のプロトコール
(文献16より)

肺リクルートメントは15 cmH₂Oの pressure control continuous mandatory ventilation (PC-CMV) で維持し、3呼吸ごとに PEEP を5cmH₂Oずつ増加させるプロトコールで行った。

(以内) 55% → 74%