笑気吸入のラット舌反射に及ぼす影響

木 庭 邦 夫

九州歯科大学歯科麻酔学講座 (指導: 西 正勝教授)

平成2年2月27日受理

Effect of Nitrous Oxide Inhalation on Lingual Reflex in Rat

Kunio Koba

Department of Dental Anesthesiology (Director: Prof. Masakatsu Nishi)
Kyushu Dental College, Kitakyushu, Japan

To investigate the effects of nitrous oxide inhalation on the activity of the maxillo-oral motor reflex, changes in the quantitative properties of the reflex discharge were observed by time elapsed before, during, and after inhalation of nitrous oxide. The linguo-hypoglossal reflex was used in curarized Wistar adult rats as the maxillo-oral moter reflex.

Twenty-nine rats were divided into two groups for 30% (15 rats) and 50% (14 rats) nitrous oxide inhalation. The reflex discharge were elicited by stimulation of the lingual nerve at 0,3,5,7,10,15, and 20 minutes after both the onset and cessation of inhalation of 30% or 50% nitrous oxide-oxygen gas; the recording was made in the ipsilateral two branches (the medial and lateral branches) of the hypoglossal nerve. Measurements were made of latency, peak time, duration, and amplitude of five typical reflex discharges taken after both the onset and cessation of nitrous oxide inhalation. The data were statistically compared with that (control) obtained before nitrous oxide inhalation. The following results were obtained:

1. A similar tendency was observed in latency and peak time of the reflex discharge recorded from both the two groups. No clear changes were seen in latency and peak time during inhalation, but after inhalation these parameters were significantly prolonged compared to controls.

2. Duration of the discharge recorded from the lateral branch was significantly prolonged at both the onset and cessation of inhalation in the 30% nitrous oxide inhalation group. In the 50% nitrous oxide inhalation group, a significant shortening of duration of the discharge was observed in both the medial and lateral branches. There was no definite tendency after inhalation.

3. In the 30% nitrous oxide inhalation group, a significant decrease in amplitude of the discharge was seen in both of the two branches during inhalation. After inhalation, both of the branches showed a tendency to recover, but a significant decrease in amplitude was observed in the medial branch until 20 minutes after inhalation. In the 50% nitrous oxide inhalation group, a significant decrease in amplitude was seen only in the lateral branch during inhalation, but changes in amplitude in the medial branch were not significant. After

inhalation, a tendency to recover was seen in both of the branches.

From the above results, it is supposed that the effects of 30% nitrous oxide inhalation might be mainly due to a suppressive action on the autonomic nervous system; whereas, the influences of 50% nitrous oxide inhalation might be chiefly due to an inhibitory action on the sensory nervous system. It is also supposed that the concentration of nitrous oxide at which its action changes from inhibitory to excitatory could be around 50%.

Key words : Nitrous oxide / Lingual nerve / Reflex / Rat.

緒 言

口腔周辺の種々の刺激によって生じる舌筋反射活動については多くの報告がある¹⁻²⁾。その報告のほとんどは、舌神経や鼓索神経を介する感覚情報の舌運動に対する影響について述べたものである。それらのうち、舌神経を介する感覚情報の舌運動に対する影響を述べたものとしては、Blom (1960)³⁾ や Yokota ら (1974)⁴⁾ や Yamamoto (1975)⁵⁾ の報告がある。それらの報告のうち Yokota ら (1974)⁴⁾ や Blom (1960)³⁾ はネコを用いて舌への触・圧・温熱刺激や侵害刺激によって生じる舌運動や舌下神経の遠心性活動電位を報告しており、一方、Yamamoto (1975)⁵⁾ もラットについて同様の結果を得ている。

歯科臨床ではこの反射運動は診療の妨げとなるばかりでなく、時折誤嚥その他の有害な作用を引き起こし、重篤な事態を招くこともある。

笑気は 1844 年に Wells⁶⁾ がその臨床応用して以来補助的麻酔薬として頻用されている。近年、歯科臨床においても笑気を用いた精神鎮静法が不安や恐怖を取り除く目的で広く用いられるようになった。なかでも 30% 以下の低濃度笑気と酸素の混合ガスを用いた吸入鎮静法は安全性も高く、操作も簡単なことから、歯科臨床に広く普及している。

笑気の自律神経作用について多くの研究がある。たとえば Nakanishi ら (1982)⁷⁾ は笑気による脳血流および脳代謝の増加と脳内カテコールアミン量の増加の関係をイヌにおいて確認している。國分ら (1981)⁸⁾ は自律神経系に対する作用を成人ボランティアを使って検索し、吸入初期の興奮およびそれに続く抑制を報告している。また、河原 (1986)⁹⁾ は笑気吸入によるイヌの副腎静脈中のカテコールアミンの量を検索し、笑気と副腎より分泌されるカテコールアミンとの関係について報告している。

一方、伊藤 (1975)¹⁰⁾ は成人ボランティアを使い、笑気の鎮痛効果を調べ、30% 笑気・70% 酸素混合ガスにおけ

る疼痛閾値の有意の上昇を報告している。また、笑気の鎮静作用についても多くの研究がある¹¹⁾。しかしながら、笑気の中樞神経系における作用機序については未だ明確でなく、わずかに岩本 (1990)¹²⁾ が三叉神経主知覚核および三叉神経尾側亜核の 1 次中継核ニューロンの情報伝達機能に及ぼす影響について、また Kitahata ら (1973)¹³⁾ が三叉神経脊髄路核尾側亜核ニューロンの自発性発射活動に与える影響について、それぞれ電気生理学的に観察しているにすぎない。笑気の末梢神経の活動に対する影響については、感覚神経節について若干の研究はあるが¹⁴⁾、笑気の反射活動に対する影響についての報告はほとんど見られない。

そこで著者は 30% 笑気・70% 酸素混合ガス (アネソキシシー 30[®]) および 50% 笑気・50% 酸素混合ガス (アネソキシシー 50[®]) 吸入下のラットにおいて舌神経刺激により舌下神経内側枝と外側枝に生じる反射放電を記録し、吸入前 (コントロール) の反射放電と比較することによって、笑気の舌-舌下神経反射に対する影響を検討した。その結果、興味ある若干の知見を得たので報告する。

実験方法

A. 一般的実験手技

実験には体重 250 ~ 650 g のウイスター系ラット 29 匹を使用した。エーテルの吸入麻酔下に気管切開を行った後、polypropylene 製の Y 字型気管カニューレを挿管した。パンクロニウムブロマイド (ミオブロック[®]) を腹腔内に注入して、非動化したのち、非再呼吸式人工呼吸器 (Narishige AR-2) にて純酸素に 4% の割合で混じたエンフルラン (エトレン[®]) の調節呼吸 (1 回換気量 5 ~ 8 ml, 呼吸回数 60 ~ 80 / min) を開始した。その後、動物を背位に固定したのち、顎下部を縦切開した。つぎに片側の顎二腹筋を露出させ、中間腱中央部にて切断後、同側の舌下神経 (hypoglossal nerve) および舌神経 (lingual nerve) を露出させた。

舌神経は下顎骨内側部を走行するが、これを可及的に長く露出させた後、その末梢側で切断し、切断中枢端を双極銀線刺激電極（極間距離 2 mm）に当てた。

一方、舌下神経は顎二腹筋の中間腱部で外側枝（lateral br.）と内側枝（medial br.）に分かれた後、舌に進入するが、この分岐部から 20 mm 末梢の部位で外側枝、内側枝とも切断し、それぞれの切断中枢端を銀線記録電極に載せ、単極誘導記録した。なお、この際、不関電極（1.6 cm² の銀板）は顎顔面部の皮膚においた。

手術終了後は調節呼吸をエンフルラン（エトレン[®]）・酸素の麻酔ガス吸入から純酸素吸入に切り替えて、安静状態を保った。

B. 舌反射に対する笑気吸入の影響の検討

調節呼吸をエンフルラン・酸素から純酸素に切り替えて 30 分経過した時点でパンクロニウムブロマイド 1 mg を腹腔内投与して、動物を確実に非動化した。なお、以後パンクロニウムブロマイドは、30 ～ 40 分毎に 0.5 mg ずつ追加投与した。

29 匹のラットを 30% 笑気吸入群（15 匹）および 50% 笑気吸入群（14 匹）の 2 群に分け、各群において笑気吸入前（コントロール）、笑気吸入時、および笑気離脱後の舌反射放電を順次記録し比較した。また、舌反射放電は舌下神経内側枝および外側枝から同時記録して、2 分枝間で反射応答の比較も行った。反射放電の誘発および記録方法は、電気刺激装置（日本光電社製 SEN-320）を用いて、5 秒間隔で反復する単一矩形波パルス（持続 0.1 msec, 強度 1.0 V）を刺激電極を介して舌神経に加え、舌下神経 2 分枝に誘発される反射電位を 50 Hz ～ 1000 Hz のバンドパスフィルターを通して生体電気用前置増幅器（日本光電社製, AVB-10）で増幅後、メモリーオシロスコープ（日本光電社製, VC-10）上で写真撮影（日本光電社製, RLG-6201）した。なお、この際、1 神経分枝からコントロール、笑気吸入時、および笑気離脱後についてそれぞれ異なる 5 つの誘発反射電位を撮影し、これら 5 枚の写真上での反射電位の波形分析から得

られる測定値の平均値をデータとした。

純酸素吸入時のコントロールの記録が終了すると、直ちに吸入ガスを図 1-C の切り替え弁によって純酸素から所定の濃度の笑気ガスに切り替えた。笑気ガスは図 1-A ～ F に示すように、持続流型アネソキシン用吸入装置（aaa-1）からの 30% 笑気・70% 酸素、または 50% 笑気・50% 酸素プレミックスガス（アネソキシン-30[®]；アネソキシン-50[®]）を人工呼吸の吸入回路に導き、気管カニューレを介して動物に投与した。この際、アネソキシン用吸入装置の流量は人工呼吸器の分時換気量にほぼ匹敵する 300 ml としたが、実際の流量と分時換気量との不一致を考慮して、アネソキシン用吸入装置と人工呼吸器の吸入回路との間に 50 ml の呼吸嚢（図 1-D）を介在させた。なお、吸入ガスの切り替え時には、呼吸嚢内に貯留したガスを素早く除去した。笑気吸入時の記録が終了すると、直ちに笑気ガスを切り替え弁によって純酸素に切り替え、笑気離脱後の記録に移った。

笑気吸入時の舌反射放電の記録は、図 2 に示すように

Fig. 1 Study model.

A ; Respirator	B ; Flow meter
C ; Change valve for gas	
D ; Reservoir bag	E ; Oxygen
F ; Nitrous oxide	H ; Hypoglossal nerve (Recording)
L ; Lingual nerve (Stimulation)	

Fig. 2 Time courses for measurement of reflex discharge.

笑気吸入開始後 3 分, 5 分, 7 分, 10 分, 15 分, 20 分の各時点で行った. 笑気離脱後の記録もまた, 笑気吸入時と同様のタイムコースで行った. 誘発電位の波形分析は, メモリーオシロスコープ上で撮影した写真をパソコン (NEC-9801) に連動したデジタイザー (グラフィック社製, MITABLET-II) を用いて, 以下に述べる各パラメーターについて計測した.

図 3 は舌下神経外側枝から記録した典型的なコントロールの誘発反射電位波形である. 本研究ではこのような電位波形において, 4 種のパラメーターの分析を行っ

た. すなわち, 刺激アーチファクトから反射放電の開始までの潜時 (A), 刺激アーチファクトから反射放電のピークまでのピーク時間 (A+B), 反射放電の持続時間 (B+C), および反射放電の最大振幅 (D) である. 30% または 50% 笑気吸入時, および笑気離脱後に舌下神経内側枝ならびに外側枝に誘発される反射放電波形の 4 種のパラメーターを, コントロールのパラメーターと比較することによって笑気吸入の影響を検討した. なお, 平均値の差の検定には, Wilcoxon の検定法 (危険率 5%) を用いた.

実験結果

1. 潜時

舌下神経 2 分枝について舌神経の刺激から反射放電の立ち上がり点までの時間 (潜時) を求めた. 表 1 は 30% および 50% 笑気の吸入中と離脱後の舌-舌下神経反射の潜時を示したものである. また, 図 4 は 30%, 図 5 は 50% 笑気吸入前後の舌神経刺激により舌下神経で認められる反射性放電の潜時の平均値と標準偏差を図示したものである.

30% 笑気については, 吸入前の潜時の対照値は内側枝 4.5 ± 1.7 msec, 外側枝 4.3 ± 1.4 msec であった. 笑気

Fig. 3 Points measured from the waves.

Table 1 Effect of nitrous oxide in latency of discharges on linguo-hypoglossal nerve reflex (msec)

Time (min)		30% Nitrous oxide		50% Nitrous oxide	
		medial br	lateral br	medial br	lateral br
Control		4.5 ± 1.7	4.3 ± 1.4	4.5 ± 1.4	4.6 ± 1.6
Addition	3	6.3 ± 6.2	4.5 ± 1.3	4.9 ± 1.6	5.0 ± 1.4
	5	4.6 ± 1.4	4.2 ± 1.4	4.4 ± 0.9	4.6 ± 1.4
	7	4.2 ± 1.5	4.2 ± 1.4	4.7 ± 1.5	4.6 ± 1.6
	10	4.2 ± 1.5	4.4 ± 1.3	4.8 ± 1.6	4.5 ± 1.5
	15	4.4 ± 1.5	4.4 ± 1.3	4.5 ± 1.6	4.5 ± 1.5
	20	4.3 ± 1.5	4.6 ± 1.3	$4.8 \pm 1.4 *$	4.6 ± 1.4
Withdrawal	3	$5.7 \pm 2.4 *$	5.7 ± 3.3	4.8 ± 1.4	$4.9 \pm 1.6 *$
	5	5.1 ± 2.3	$5.0 \pm 1.7 *$	$4.8 \pm 1.5 *$	4.7 ± 1.6
	7	$5.4 \pm 2.1 *$	4.9 ± 1.4	$5.6 \pm 1.7 *$	5.2 ± 2.2
	10	$5.4 \pm 2.6 *$	$5.0 \pm 1.9 *$	$4.8 \pm 1.4 *$	4.6 ± 1.6
	15	$5.3 \pm 2.3 *$	$5.3 \pm 2.0 *$	4.9 ± 1.3	4.6 ± 1.5
	20	5.0 ± 1.4	4.9 ± 1.5	$5.2 \pm 1.5 *$	4.3 ± 1.2

* significantly different from control (* $p < 0.05$)

吸入による影響としては3分値で内側枝にやや延長傾向が見られたが、その他では笑気吸入の影響は見られなかった。笑気離脱による影響としては全般に潜時の延長傾向が見られた。特に内側枝では吸入終了後3, 7, 10分および15分で5%の危険率で有意の延長が見られた。一方、外側枝においても吸入終了後5, 10, 15分において5%の危険率で有意の延長が見られた。

50% 笑気については、吸入前の潜時の対照値は内側枝

4.5 ± 1.4 msec, 外側枝 4.6 ± 1.6 msec であった。笑気吸入による影響として吸入中の20分に有意の延長が現れた。笑気離脱の影響として内側枝では離脱後5, 7, 10分および20分で5%の危険率で有意の延長が見られた。また、外側枝においては吸入終了3分後において5%の危険率で有意の延長が見られた。

2. 放電ピークまでの時間

舌下神経2分枝について舌神経の刺激から放電ピーク

Fig. 4 Effect of nitrous oxide, 30 per cent to latency in discharges on linguo-hypoglossal reflex.

Stimulations were applied to lingual nerve. Reflex discharges were recorded from the medial br. and lateral br. of hypoglossal nerve ipsilaterally.

* significantly different from control (* $p < 0.05$)

Fig. 5 Effect of nitrous oxide, 50 per cent to latency in discharges on linguo-hypoglossal reflex.

Stimulations were applied to lingual nerve. Reflex discharges were recorded from the medial br. and lateral br. of hypoglossal nerve ipsilaterally.

* significantly different from control (* $p < 0.05$)

Table 2 Effect of nitrous oxide in peak position of discharges on linguo-hypoglossal nerve reflex (msec)

Time (min)	30% Nitrous oxide		50% Nitrous oxide	
	medial br	lateral br	medial br	lateral br
Control	8.1±4.2	8.1±3.5	8.6±3.3	8.2±3.4
Addition	3	9.4±7.1	8.2±3.4	9.1±3.7
	5	7.3±2.9	7.9±3.3	8.0±3.2
	7	6.7±2.0	8.2±3.4	7.5±2.6
	10	7.3±3.2	8.3±3.2	8.1±3.0
	15	7.0±2.1	8.5±3.4	8.6±4.0
	20	7.0±3.9	8.3±3.4	8.5±3.2
Withdrawal	3	9.5±3.9	9.5±3.3	9.5±3.0 *
	5	8.5±3.3	9.2±3.2 *	9.2±3.3
	7	8.6±3.3	10.0±3.6	10.7±3.8
	10	8.6±3.0	9.1±3.4	9.0±3.2
	15	9.2±3.1 *	9.3±3.9	8.5±3.3
	20	9.1±4.3 *	9.3±2.9	8.7±3.5

* significantly different from control (*p< 0.05, **p< 0.01)

までの時間を求めた。表2は30%および50%笑気の吸入中、離脱後の舌—舌下神経反射の放電ピークまでの時間を示したものである。また、図6は30%、図7は50%笑気吸入前後の舌下神経の放電ピークまでの時間の平均値と標準偏差を図示したものである。

30%笑気については、吸入前の放電ピークまでの時間の対照値は内側枝8.1±4.2 msec、外側枝8.1±3.5 msecであった。笑気吸入中の影響としては内側枝で3分値に延長傾向を示す他は吸入期間中を通じ短縮傾向が見られた。外側枝では笑気吸入中の影響はほとんど見られなかった。笑気離脱の影響としては内側枝、外側枝ともに放電ピークまでの時間の延長傾向が見られ、特に内側枝では離脱後の15、20分で5%の危険率で有意の延長が見られ、また、外側枝では離脱後5、10、15分および20分で5%の危険率で有意の延長、7分で1%の危険率で有意の延長がみられた。

50%笑気吸入については、笑気吸入前の放電ピークまでの時間の対照値は内側枝8.6±3.3 msec、外側枝8.2±3.4 msecであった。笑気吸入の影響は吸入中では一定の傾向は現れなかったが、笑気離脱では内側枝、外側枝ともに延長傾向を示し、特に内側枝では笑気離脱後5分、外側枝においては笑気離脱後の3分で5%の危険

率で有意の延長が見られた。

3. 放電時間

舌下神経2分枝について舌神経の刺激に対する反射放電の放電時間を求めた。表3は30%および50%の濃度の笑気の吸入中、離脱後の舌—舌下神経反射の放電時間を示したものである。また、図8は30%、図9は50%笑気吸入前後の舌神経刺激に対する舌下神経の放電時間の平均値と標準偏差を図示したものである。

30%笑気吸入については、笑気吸入前の放電時間の対照値は内側枝9.4±4.8 msec、外側枝8.6±3.0 msecであった。笑気吸入による影響は内側枝では吸入開始3分後で延長したが、有意な変化ではなかった。また、外側枝では吸入開始3分後で短縮し、5、7、10分で延長傾向を示した。笑気離脱による影響としては内側枝では有意の変化は認められなかったが、外側枝では笑気離脱後3分では1%の危険率で有意の延長、離脱後7分で5%の危険率で有意の延長が見られた。

50%笑気吸入については、笑気吸入前の放電時間の対照値は内側枝10.7±4.4 msec、外側枝10.1±4.4 msecであった。笑気吸入による影響としては内側枝、外側枝ともに放電時間の短縮を示した。特に内側枝では吸入開始3、5、10分および15分後で5%の危険率で有意の

Fig. 6 Effect of nitrous oxide, 30 per cent on time to peak in discharges on linguo-hypoglossal reflex.

Stimulations were applied to lingual nerve. Reflex discharges were recorded from the medial br. and lateral br. of hypoglossal nerve ipsilaterally.

significantly different from control ($p < 0.05$, ** $p < 0.01$)

Fig. 7 Effect of nitrous oxide, 50 per cent on time to peak in discharges on linguo-hypoglossal reflex.

Stimulations were applied to lingual nerve. Reflex discharges were recorded from the medial br. and lateral br. of hypoglossal nerve ipsilaterally.

significantly different from control ($p < 0.05$)

Table 3 Effect of nitrous oxide in duration of discharges on linguo-hypoglossal nerve reflex (msec)

Time (min)		30% Nitrous oxide		50% Nitrous oxide	
		medial br	lateral br	medial br	lateral br
Control		9.4±4.8	8.6±3.0	10.7±4.4	10.1±4.4
Addition	3	10.9±7.2	8.2±3.0	9.6±3.7 *	9.1±3.9 *
	5	9.0±3.4	8.8±2.8	8.7±2.9 *	8.0±2.6 * *
	7	8.9±3.5	9.2±3.9	9.4±3.6	8.7±2.4
	10	9.0±4.0	10.0±6.2	8.7±2.7 *	8.8±4.5
	15	8.9±2.9	8.6±3.6	8.7±3.2 *	8.6±2.9 *
	20	8.8±3.3	8.6±3.7	10.0±3.5	9.8±4.3
Withdrawal	3	8.7±3.4	11.4±4.3 * *	10.8±4.1	10.5±6.1
	5	9.7±2.7	9.1±4.1	10.3±3.4	9.3±2.4
	7	8.0±2.5	10.2±3.9 *	9.9±4.3	10.5±4.5
	10	8.2±3.4	8.4±4.0	10.3±4.0	10.3±3.2
	15	9.0±3.0	8.8±4.2	10.9±4.2	9.5±2.9
	20	9.2±3.3	8.9±4.2	9.4±3.1	9.8±2.8

* significantly different from control (*p< 0.05, **p< 0.01)

Fig. 8 Effect of nitrous oxide, 30 per cent to duration in discharges on linguo-hypoglossal reflex.

Stimulations were applied to lingual nerve. Reflex discharges were recorded from the medial br. and lateral br. of hypoglossal nerve ipsilaterally.

* significantly different from control (*p< 0.05, **p< 0.01)

Fig. 9 Effect of nitrous oxide, 50 per cent to duration in discharges on linguo-hypoglossal reflex.

Stimulations were applied to lingual nerve. Reflex discharges were recorded from the medial br. and lateral br. of hypoglossal nerve ipsilaterally.

significantly different from control ($p < 0.05$, ** $p < 0.01$)

短縮を示した。また、外側枝では吸入開始3, 15分で5%の危険率で有意の短縮を示し、吸入開始5分では1%の危険率で有意の短縮を示した。

笑気離脱の影響としては内側枝、外側枝ともに一定の傾向は見られなかった。

4. 放電の振幅

舌下神経2分枝について舌神経の刺激に対する反射放電の振幅を求めた。表4は30%および50%笑気の吸入中、離脱後の舌-舌下神経反射の振幅を示したものである。また、図10は30%、図11は50%笑気吸入による舌神経刺激に対する舌下神経の放電時間の平均値と標準偏差を図示したものである。

30%笑気吸入については、笑気吸入前の振幅の対照値は内側枝 1.94 ± 0.59 mV、外側枝 3.03 ± 1.61 mVであった。笑気吸入による影響は内側枝で吸入開始3, 7, 15分および20分後で1%の危険率で有意の減少を示し、吸入開始5分後では5%の危険率で有意の減少を示した。一方、外側枝では吸入開始7, 15分および20分後で1%の危険率で有意の減少を示し、吸入開始3分および10分で5%の危険率で有意の減少を示した。

笑気離脱による影響としては内側枝、外側枝ともに反射放電の振幅は回復傾向が見られたが、内側枝では離脱

後3, 5, 15分および20分でも依然5%の危険率で有意の減少を示していた。

50%笑気吸入については、笑気吸入前の振幅の対照値は内側枝 1.94 ± 0.97 mV、外側枝 2.47 ± 1.24 mVであった。笑気吸入による影響としては内側枝、外側枝ともに反射放電の振幅は減少傾向を示した。しかし、内側枝の振幅は減少傾向を示したが、有意ではなかった。一方、外側枝では吸入開始3, 5, 7, 10, 15分および20分後、すなわち笑気吸入の全過程を通じて1%の危険率で有意の減少を示した。

笑気離脱の影響としては内側枝、外側枝とも延長傾向を示したが、内側枝、外側枝とも有意の変化ではなかった。

考 察

1. 舌-舌下神経反射について

1917年に Sherrington¹⁵⁾ が糸状乳頭の刺激で起こる舌尖の動きを報告して以来、舌神経や舌下神経に関して多くの研究がある。Blom (1960)³⁾ は舌神経の刺激で生じる舌下神経の活動電位を舌-舌下神経反射と命名して報告し、Porter (1967)¹⁶⁾ はこの舌-舌下神経反射が嚥下を構成する重要な反射であることを報告した。また、

Table 4 Effect of nitrous oxide in amplitude of discharges on linguo-hypoglossal nerve reflex (mvolts)

Time (min)		30% Nitrous oxide		50% Nitrous oxide	
		medial br	lateral br	medial br	lateral br
Control		1.94±0.59	3.03±1.61	1.94±0.97	2.47±1.24
Addition	3	1.65±0.59 * *	2.59±1.79 *	1.81±0.90	1.79±1.12 * *
	5	1.69±0.62 *	2.57±1.60	1.73±1.02	1.68±0.99 * *
	7	1.51±0.61 * *	2.50±1.73 * *	1.51±0.69	1.31±0.62 * *
	10	1.67±0.79	2.40±1.64 *	1.75±1.24	1.68±0.85 * *
	15	1.39±0.66 * *	2.24±1.64 * *	1.66±1.01	1.73±1.04 * *
	20	1.49±0.77 * *	2.02±1.46 * *	2.01±1.30	1.77±0.94 * *
Withdrawal	3	1.26±0.61 *	2.01±1.44	2.27±1.67	2.63±2.16
	5	1.59±0.73 *	2.60±1.94	2.07±1.38	2.40±1.82
	7	1.51±0.88	2.81±1.95	1.57±1.38	1.59±0.95
	10	1.93±1.24	2.50±1.63	2.38±2.08	2.76±2.31
	15	1.63±0.75 *	3.01±2.20	2.43±2.16	2.73±1.77
	20	1.69±0.69 *	2.61±1.82	2.10±2.26	2.06±0.90

* significantly different from control (*p< 0.05, **p< 0.01)

Yokota ら (1974)⁴⁾ はネコの舌への触・圧などの機械的刺激や pinching などの侵害刺激によって誘発される舌の運動や舌下神経の遠心性放電などから機械的感覚や痛覚線維が舌-舌下神経反射に関与していると示唆している。一方, Yamamoto (1975)⁵⁾ はラットの舌への温熱刺激および味刺激によって舌下神経の遠心性線維の放電が得られたことを報告している。これらのことより舌-舌下神経反射の存在は明らかなものとなった。

舌-舌下神経反射の経路については未だ明らかとされてない。Porter (1965)¹⁷⁾ は同側と反対側の舌神経を電気刺激したときの潜時の差よりこの反射経路が2つのシナプスを介することを示唆し, Morimoto ら (1968)¹⁸⁾ は舌-舌下神経反射の放電の型(最初亢進次いで抑制)の違いより3つのシナプスを介すると推測している。以上のことから舌-舌下神経反射の回路の存在は明らかであり, 舌神経への電気刺激は他の三叉神経支配領域への侵害刺激と同様の経路をとると考えられる。すなわち, 舌に加えられた侵害刺激は痛みの一次中継核である三叉神経脊髄路核を経由し, ここで痛覚インパルスの制御機序と下降性抑制を受け, さらに上位へ進むものと考えられる。

刺激として舌神経への電気刺激を用い, かつ刺激強さ

も 1.0 V と強いことから, 十分な侵害刺激と思われた。

2. 笑気の薬理作用

笑気は 1844 年に Wells⁶⁾ が臨床使用を行って以来補助的麻酔薬として頻用されている。近年では歯科臨床においても安全性も高く, 操作も容易なことから鎮静法などにも低濃度笑気の使用が増加している。笑気はそれ自体では交感神経刺激作用を持つ薬剤とされているが, 低濃度においては交感神経刺激作用は非常に弱いとされている。Puil ら (1987)¹⁹⁾ や Carpenter (1961)²⁰⁾ はラット坐骨神経およびモルモット三叉神経節細胞を用いた実験で笑気が感覚ニューロンの自発性放電を亢進させることを報告している。また Sakabe (1978)²¹⁾ は笑気による脳血流および脳代謝の著名な亢進を報告している。Nakanishi ら (1982)⁷⁾ はこの脳血流, 脳代謝の亢進をカテコールアミンによるものと考え, 雑種成犬に 6-hydroxydopamine を投与することで, 笑気による脳内カテコールアミン遊離の抑制を得るとともに脳血流および脳代謝の亢進がある程度抑制されたことを報告している。

一方, 笑気の鎮痛作用についても多くの報告がなされている。Parbrook ら (1964)²²⁾ は腹部外科患者を対象と

して、25% 笑気は術後疼痛の鎮痛効果から morphine 10 mg 静注に優っていたと報告しており、また Chapman ら (1943)²³⁾ は健康な被験者を対象として輻射熱疼痛刺激の実験において 20% 笑気吸入による鎮痛効果が morphine 10 mg に匹敵すると報告している。これら笑気の鎮痛効果の機序については解明されておらず、Berkowitz ら (1976)²⁴⁾ は笑気の鎮痛作用がオピオイドによろし、Zuniga ら (1986)²⁵⁾ は脳内での内因性 β -endorphin の放出の結果であると報告している。一方、Gillman (1986)²⁶⁾ は笑気の鎮痛作用が内因性のオピオイドシステムに関与していると報告している。岩本 (1990)¹²⁾ はラット下顎皮膚に pinching などの侵害刺激を加えたときに笑気により尾側亜核侵害受容ニューロンで応答の抑制が認められたと報告している。

現在笑気の鎮痛作用については解明されていないがそ

の鎮痛機序として内因性 β -endorphin や内因性オピオイドシステムなどが何等かの鎮痛機序を作動し三叉神経脊髄路核内の一次中継核でその効果を発揮するものと思われる。

また、低濃度笑気が鎮静効果を持つこともよく知られている。河原 (1986)⁹⁾ は 30% 笑気吸入によりイヌの副腎静脈からのカテコールアミンの遊離の低下を報告しており、一方、國分ら (1981)⁸⁾ は血漿中の ACTH が 30% 笑気の吸入 5 分まで上昇し、以後低下することを報告している。

以上のことから笑気は自律神経系には低濃度では抑制的に作用するが、高濃度ではそれ自体の薬理作用とし ACTH を増加させ交感神経系を興奮させ^{7,21)}、感覚神経ニューロンに対しては抑制的に作用するという 2 元性の性質を持っていると考えられる。

Fig. 10 Effect of nitrous oxide, 30 per cent to amplitude in discharges on linguo-hypoglossal reflex.

Stimulations were applied to lingual nerve. Reflex discharges were recorded from the medial br. and lateral br. of hypoglossal nerve ipsilaterally.

significantly different from control ($p < 0.05$, ** $p < 0.01$)

Fig. 11 Effect of nitrous oxide, 50 per cent to amplitude in discharges on linguo-hypoglossal reflex.

Stimulations were applied to lingual nerve. Reflex discharges were recorded from the medial br. and lateral br. of hypoglossal nerve ipsilaterally.

* significantly different from control (** $p < 0.01$)

3. 実験結果について

a. 潜時

笑気吸入中の潜時はいずれの笑気濃度 (30% 笑気群, 50% 笑気群), また内側枝および外側枝においても, ほとんど変化はなかった. しかし, 笑気の離脱後ではいずれの笑気濃度 (30% 笑気群, 50% 笑気群) でも内側枝, 外側枝に有意の延長が認められた. これら潜時への笑気の影響については以下の原因が考えられる.

まず, 笑気吸入中における潜時の不変化についてであるが, 一次感覚ニューロンでは伝導速度の亢進が起きるが^{19, 27)}, 一次神経中継核内で内因性 β -endorphin や内因性オピオイドシステムなどの鎮痛機序が作動され刺激に対する応答への抑制が起きるものと思われる. これらより笑気吸入中ではニューロンでの伝導速度の亢進とシナプスにおける伝導抑制とで応答までの時間は相殺さ

れ, 全体の反射放電の潜時としての変化が見られなかったものとおもわれる (表5). このことは岩本¹²⁾の実験結果とも同一であった.

笑気の離脱後の潜時の延長については, 八木ら²⁸⁾や Berkowitz ら²⁹⁾の報告のように笑気離脱後の鎮痛作用の持続と関係あるように思われる. 笑気離脱後の伝導速度の回復は数分の内に生じる¹⁹⁾のに対して一次神経中継核内で内因性 β -endorphin や内因性オピオイドシステムの回復には15分程度が必要である²³⁾. すなわち笑気離脱後の潜時の延長は笑気離脱による伝導速度の回復と一次中継核内で内因性鎮痛物質などによる応答の抑制との時間的なずれにより生じるものと考えられる (表5).

b. 放電ピークまでの時間

放電ピークまでの時間に対する笑気の影響も潜時に認められたと同様であった. すなわち笑気吸入中では30%

Table 5 Effect of 30% nitrous oxide on discharges

		Sedative effect (for Autonomic nerve)	Analgesic effect	Conductive velocity in A fiber	Conductive velocity in Relay nucleus
Nitrous oxide inhalation	Action	+	+	facilitation	suppression
	Latency				constant
	Peak time				constant
	Duration				shortening
	Amplitude				decrease
Nitrous oxide Withdrawal	Action	recovery in a few minutes	recovery in quickly	recovery in quickly	recovery in a few minutes
	Latency				delay
	Peak time				delay
	Duration			prolong	in no time
	Amplitude			tendency in decrease	

笑気群および 50% 笑気群のいずれにも一定の影響が現れなかったのに対し、笑気離脱後において 30% 笑気群、50% 笑気群のいずれにおいても延長が認められた。これらは潜時における同じ理由によると思われる。すなわち笑気吸入中は伝導速度の亢進とシナプスにおける抑制とで応答までの時間が相殺され、放電ピークまでの時間の変化が現れなかったのに反して、笑気離脱後は伝導速度の回復と一次中継核での内因性鎮痛物質の回復との時間的なずれにより、放電ピークまでの時間の延長が認められたと考えられる（表 5）。

また、30% 笑気群の離脱後の影響は潜時では内・外側枝がほぼ同一の傾向を示したのに対し、放電ピークまでの時間では内側枝に比して外側枝への影響が顕著に現れている。これは舌神経刺激による舌下神経反射は主に外側枝の舌を引っ込める運動への反射である^{3,5)}ことに由来していると思われる。

c. 放電時間

30% 笑気群では笑気吸入中に一定の傾向は示さなかった。内側枝の 3 分で延長傾向、外側枝の 3 分で短縮傾向と吸入直後ではその影響が一定の傾向を示さなかった。これらは 30% 笑気群の吸入開始後の血漿 ACTH や cortisol の増加および吸入後の疼痛閾値の上昇が未だ十分でないために起きたためと思われる。伊藤 (1975)¹⁰⁾ は 30% 笑気吸入開始後 3, 5 分での疼痛閾値の上昇はそれぞれ 36.8%, 63.2% と報告している。本研究においても内側枝の 3 分での放電時間の延長、外側枝の 3 分で短縮傾向、5, 7, 10 分で延長傾向と一定の傾向を示さな

かったが、これは吸入直後の疼痛閾値の上昇の不安定や内因性カテコールアミン増加等の交感神経の興奮が背景にあると思われる。これらのことより 30% 笑気吸入鎮静法における開始 10 分以内での診療の不可が示唆された。

30% 笑気群の離脱後では外側枝の 3, 7 分で放電時間の有意の延長が観察された。人を対象とした研究では笑気の離脱直後の影響は認められない。これは人では 30% 笑気吸入で極軽度の疼痛閾値の上昇および副腎遊離のカテコールアミンの初期の上昇に続く抑制が起き、それが離脱によって疼痛閾値は急激に低下するが、副腎遊離のカテコールアミンの抑制は緩徐である。それで、人では疼痛閾値の低下よりの回復を交感神経の抑制等の精神的なもので補うのに反して、ラットでは疼痛閾値の低下を自律神経系の抑制等の精神的なもので補えないために生じたものと思われる。すなわち離脱直後から疼痛閾値の低下は回復が始まり、かつ自律神経系の抑制の回復も数分で体内で始まり、自律神経系に関してはリバウンド現象さえ起きていることが思われる。人ではそれら自律神経系の抑制がそれに続く精神的な抑制を引き起こすのに反し、ラットでは自律神経系の抑制の回復がそのまま現われるためであると思われる。

一方、50% 笑気群では笑気吸入中に有意の短縮が認められ、笑気離脱後ではその影響は認められなかった。これら笑気吸入中における 30% 笑気群と 50% 笑気群の吸入中の影響の差としては以下の事柄が考えられる。Ngai ら (1965)³⁰⁾ はマウスを使用して笑気濃度と鎮痛効果と

Table 6 Effect of 50% nitrous oxide on discharges

		Sedative effect (for Autonomic nerve)	Analgesic effect	Conductive velocity in A fiber	Conductive velocity in Relay nucleus
Nitrous oxide inhalation	Action	± (instabilit)	++	facilitation	suppression
	Latency			constant	
	Peak time			constant	
	Duration			shortening	
	Amplitude			decrease in lateral br.	
Nitrous oxide Withdrawal	Action	± (instabilit)	recovery in quickly	recovery in quickly	recovery in a few minutes
	Latency				delay
	Peak time				delay
	Duration			recovery in no time	
	Amplitude			recovery in decrease	

がほぼ比例関係を示すことを報告しており、Benedetti ら (1982)³¹⁾ は歯牙への疼痛刺激を与えて主観的疼痛を訴えたものは 50% 笑気吸入の場合には、25% 笑気吸入の場合のほぼ半数であったと報告している。これらのことより 50% 笑気吸入群は 30% 笑気吸入群に比してより強力な疼痛等の抑制効果を持つために生じるものと思われる。すなわち、30% 笑気吸入群では鎮痛効果より鎮静効果の方が強力であるのに対して、50% 笑気吸入群では鎮痛効果の方が強力であることに起因している。また、離脱後の影響についても 30% 笑気吸入群では吸入中は鎮静効果すなわち自律神経系の抑制が強いことから離脱後はその回復が起き、精神的な不安定が起きるのに反して、50% 笑気吸入群では鎮痛効果が強いことから離脱後もその回復のみであることから有意の延長が起きないと思われる (表 6)。

d. 放電の振幅

放電の振幅は、30% 笑気群で内側枝、外側枝とも笑気吸入により有意の低下が認められた。また、笑気離脱後では回復傾向を示したが、内側枝においては離脱後 3, 5, 15, 20 分で有意の低下が観察された。30% 笑気よりの離脱直後の有意の低下に関しては放電時間の結果と同様な理由が考えられる。

50% 笑気群では内側枝、外側枝とも笑気吸入により振幅の低下が観察されたが、内側枝ではその低下は有意でなく、有意な低下は外側枝のみであった。ラットにおける舌-舌下神経反射は本来、舌下神経のうち外側枝 (舌を引っ込める) を主な運動効果器とする反射であること

から、50% 笑気吸入による疼痛閾値の上昇の影響が外側枝に現れたものと思われる。

30% 笑気群、50% 笑気群の振幅への影響は笑気の持つ 2 面性を現している。すなわち、30% 笑気群ではその自律神経系の抑制による影響が考えられ、また 50% 笑気群ではむしろ疼痛閾値による影響が推察される。また、50% 笑気群における内側枝と外側枝への影響の差は舌-舌下神経反射が本来外側枝への反射であることおよび笑気の持つ自律神経系の抑制効果と亢進効果の変換点がこの付近にあることと思われた。笑気濃度 50% 以下では自律神経系の抑制と軽度の疼痛閾値の上昇が現れるのに対して笑気濃度 50% 以上ではむしろ自律神経系の亢進と中等度の鎮痛効果を有する (表 5, 6)。すなわち、30% 笑気吸入では感覚神経系の軽度の抑制および自律神経系の抑制が考えられるが、50% 笑気吸入群では感覚神経系の中等度の抑制および自律神経系の抑制または興奮が考えられ、自律神経系への変換点が 50% 笑気濃度付近であることが示唆された。

以上より 30%, 50% 笑気群への放電の影響の差および 30% 笑気および 50% 笑気離脱直後における放電への影響がよく理解できる。

要 約

顎-口腔系の反射活動に笑気吸入がどのような影響を及ぼすかを調べる目的で、エトレン浅麻酔下・非動化したラットを用いて、笑気吸入前、吸入中および笑気離脱後における反射性放電の変動を検索した。反射活動とし

ては舌—舌下神経反射を使用した。吸入する笑気はそれぞれ30% 笑気群として30% 笑気・酸素の混合ガスである30% — N₂O premixed gas (アネソキシン—30[®]), 50% 笑気群として50% 笑気・酸素の混合ガスである50% — N₂O premixed gas (アネソキシン—50[®])を用いた。

1. 潜時、放電ピークまでの時間は30%, 50% 笑気群はともに似た傾向を示した。すなわち笑気吸入中は大きな影響はなかったが、笑気離脱後は対照値に比して有意に延長した。

2. 放電時間は30% 笑気群は外側枝で吸入初期に延長傾向、また離脱初期に有意の延長が認められた。50% 笑気群では吸入中に内側枝、外側枝ともに有意の短縮を示したが、離脱後には一定の傾向は見られなかった。

3. 放電の振幅において30% 笑気群では吸入中は2枝ともに有意の低下を示した。離脱後においては2枝ともに回復傾向を示したが、内側枝では離脱後20分まで有意の低下が見られた。50% 笑気群において吸入中は内側枝では低下傾向、外側枝では有意の低下が見られた。離脱後は2枝ともに回復傾向を示した。

以上の結果から笑気の舌—舌下神経反射への影響としては30% 笑気では主に自律神経系への抑制による影響が推測され、これに対して、50% 笑気では感覚神経系への抑制による影響が示唆された。また、笑気の自律神経系への影響としてはその抑制作用と興奮作用の変換点が50% 濃度の付近であることも示唆された。

稿を終わるに臨み、本研究に御懇篤な御指導と御校閲を賜った恩師西 正勝教授、ならびに本研究を御理解戴き、始終ご援助下さいました歯科麻酔学講座の皆様、計測その他をご援助下さいました中島美乃嬢に心より感謝致します。

引用文献

- 1) Schoen, R.: Untersuchung uber Zungen-und Kieferreflex. Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol. 160:29-48, 1931.
- 2) Hellekant, G. and Kasahara, S.: The linguo-chord tympani reflex—an electrophysiologically undescribed reflex. Acta Physiol. Scand. 87:199-207, 1973.
- 3) Blom, S.: Afferent influences on tongue muscle activity; a morphological and physiological study in the cat. Acta Physiol. Scand. 49:1-97, 1960.
- 4) Yokota, T., Suzuki, K. and Nakao, K.: Reflex control of extrinsic tongue muscle activities by lingual mechanoreceptors. Jap. J. Physiol. 24:73-91, 1974.
- 5) Yamamoto, T.: Linguo-hypoglossal reflex: effects of mechanical, thermal and taste stimuli. Brain Research 92:499-504, 1975.
- 6) 中原 泉: 歯科医学史の顔. 学建書院, 東京, 1987, 73-104.
- 7) Nakanishi, O., Nishi, M., Ishikawa, T. and Takeshita, H.: Modification of cerebral metabolic response to nitrous oxide by intracisternal 6-Hydroxydopamine. 3rd Inter. Dent. Cong. on Mod. Pain Control 3:292-293, 1982.
- 8) 國分正廣, 嶋田昌彦, 大井久美子, 佐野晴男, 伊藤弘通, 久保田康郎: 笑気吸入鎮静法の脳下垂体—副腎皮質機能に及ぼす影響—血漿 ACTH, cortisol 濃度の測定—. 日歯麻誌 9:262-265, 1981.
- 9) 河原 博: 実験的笑気吸入の雑種成犬副腎髄質カテコールアミン遊離に及ぼす影響. 九州歯会誌 40:205-215, 1986.
- 10) 伊藤弘通: 笑気吸入鎮静法の鎮痛効果に関する研究. 日歯麻誌 3:15-33, 1975.
- 11) 仲西 修, 岩本将嗣, 河原 博, 中山 琢, 今村佳樹, 西正勝: 笑気吸入鎮静下における血液中の笑気濃度と血液ガス状態. 九州歯会誌 41:1278-1281, 1987.
- 12) 岩本将嗣: 三叉神経感覚神経節および一次中継核ニューロンの情報伝達に及ぼす笑気の影響について. 九州歯会誌 44:195-224, 1990.
- 13) Kitahata, L. M., McAllister, R. G. and Taub, A.: Identification of central trigeminal nociceptors and the effects of nitrous oxide. Anesthesiology 38:12-19, 1973.
- 14) Puil, E. and Gimbarzevsky, B.: Modifications in membrane properties of trigeminal sensory neurons during general anesthesia. J. Neurophysiology 58:87-104, 1987.
- 15) Sherrington, C. S.: Reflexes elicitable in the cat from pinna vibrissae and jaws. J. Physiol. 51:404-406, 1917.
- 16) Porter, R.: The synaptic basis of a lingual-hypoglossal reflex in cats. J. Physiol. 190:611-627, 1967.
- 17) Porter, R.: Synaptic potentials in hypoglossal motoneurons. J. Physiol. 180:209-224, 1965.
- 18) Morimoto, T., Takata, M. and Kawamura, Y.: Effect of lingual nerve stimulation on hypoglossal motoneurons. Exp. Neurol. 22:174-190, 1968.
- 19) Puil, E. and Gimbarzevsky, B.: Modifications in membrane properties of trigeminal sensory neurons during general anesthesia. J. Neurophysiol. 58:87-104, 1987.
- 20) Carpenter, F. G.: Alterations in the stability of mammalian A fibers produced by N₂O and CO₂. Am. J. Physiol. 200:187-191, 1961.
- 21) Sakabe, T., Kuramoto, T., Inoue, S. and Takeshita, H.: Cerebral effects of Nitrous oxide in the dog.

- Anesthesiology 48:195-200, 1978.
- 22) Parbrook, G. D., Rees, G. A. and Robertson, G. S.: Relief of post-operative pain: Comparison of a 25% nitrous-oxide and oxygen mixture with morphine. Brit. Med. J. 2:480-482, 1964.
- 23) Chapman, W. P., Arrowood, J. G. and Beecher, H. K.: The analgesic effects of low concentrations of nitrous oxide compared in man with morphine sulphate. J. Clin. Invest. 22:871-876, 1943.
- 24) Berkowitz, B. A., Ngai, S. H. and Finck, A. D.: Nitrous oxide "analgesia": Resemblance to opiate action. Science 194:967-968, 1976.
- 25) Zuniga, J. R., Knigge, K. K. and Joseph, S. A.: Central β -endorphin release and recovery after exposure to nitrous oxide in rats. J. Oral Maxillofac. Surg. 44:714-718, 1986.
- 26) Gillman, M. A.: Minireview. Analgesic (subanesthetic) nitrous oxide interacts with the endogenous opioid system.: a review of the evidence. Life Sci. 39:1209, 1986.
- 27) Rosner, B. S., Clark, D. L. and Beck, C.: Inhalation anesthetics and conduction velocity of human peripheral nerve. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 31:109-114, 1971.
- 28) 八木正晴, 太城力良, 富 勝治, 吉矢生人: 笑気の耐性形成とナロキシンの拮抗作用. 麻酔 38:724-729, 1989.
- 29) Berkowitz, B. A., Finck, A. D. and Ngai, S. H.: Nitrous oxide analgesia: reversal by naloxone and development of tolerance. J. Pharmacol. Exp. Ther. 203:539-547, 1977.
- 30) Ngai, S. H., Hanks, E. C. and Farhie, S. E.: Effects of anesthetics on neuromuscular transmission and somatic reflexes Anesthesiology 26:162-167, 1965.
- 31) Beneditti, C., Chapman, C. R., Colpitts, Y. H. and Chen, A. C.: Effect of nitrous oxide concentration on Event-related potentials during Painful tooth stimulation. Anesthesiology 56:360-364, 1982.