

論文題目

笑気吸入鎮静が交感神経性圧受容器反射感受性に与える影響

磯野 員達

地域連携講座

(主指導教員 : 小笠原 正 教授)

松本歯科大学大学院歯学独立研究科博士(歯学)学位申請論文

Title

Effects of nitrous oxide sedation on sympathetic baroreflex sensitivity

Kazushige Isono

Department of Community-based Comprehensive Dentistry
(Chief Academic Advisor : Professor Tadashi Ogasawara)

The thesis submitted to the Graduate School of Oral Medicine,
Matsumoto Dental University, for the degree Ph.D. (in Dentistry)

学位論文要旨

【緒言】

笑気吸入鎮静法 (IS) は不安, 恐怖心の強い患者等に応用される精神鎮静法である. 動脈圧は圧受容器反射により維持・調整されているが, 亜酸化窒素 (N_2O) 吸入が圧受容器反射感受性に影響するかは不明である. そこで, IS 中に連続血圧と, マイクロニューログラフィーを用いて筋交感神経活動 (Muscle Sympathetic Nerve Activity : MSNA) を同時測定し, 動脈圧の変動に対する末梢血管調節性交感神経活動の変化量から圧受容器反射感受性 (BRS) を検証した.

【方法】

健常成人男性 10 名 [31 ± 2 歳] を対象に, 水平仰臥位でルームエアー, 100%酸素 (O_2), 30% N_2O , 40% N_2O をそれぞれ 20 分間吸入した後, 各条件下で心拍数 (HR), 心拍出量 (CO), 1 回拍出量 (SV), 連続動脈圧および MSNA を 5 分間測定した. さらに, O_2 を 20 分間吸入した後に回復期を設け, ルームエアー (RA) で 5 分間同様の測定をした. BRS の評価のために, まず, 連続血圧の拡張期血圧 (DBP) を 3mmHg 毎にグルーピングを行い, 各グループの DBP 平均値を DBP の代表値とし, 100 拍あたりの MSNA のバースト数 (BI) とバースト面積 (Total MSNA) を MSNA 代表値とした. 各グループの DBP と BI および Total MSNA 代表値から求めた直線回帰の傾きを交感神経性圧受容器反射感受性 (sBRS) とした^{1,2)}. 循環指標, MSNA, および sBRS の比較は等分散性を確認後に IS コンディション [RA, 100% O_2 , 30%IS, 40%IS, 回復期] を要因とした一元配置分散分析を用いて行った. 多重比較検定は一元配置分散分析が有意であった時のみ, Bonferroni Test を用いて行うこととした. また, 有意水準を 0.05 とした.

【結果】

30・40%IS と各条件下では循環活動指標である HR, CO, 収縮期血圧 (SBP), DBP 及び神経活動指標である 1 分間あたりのバースト数 (BF), Total MSNA に差はなかった. また, DBP と BI および Total MSNA

で求めた sBRS は両者とも IS 濃度による変動を示さなかった。

【考察】

アームカフ血圧に変化がなくとも中枢性に設定されたオペレーティングポイント (OP) に効率よく血圧を維持する調節能が低下していると、OP 周囲での血圧変動の程度が大きくなり³⁾、リスクのある血圧域に瞬時に達する可能性が高まる。つまり、歯科治療中に血圧の安全域からの逸脱が起こり、循環器イベントが発生するリスクが高くなることが予想される。とりわけ、循環予備力の低下した高齢者や先天性心疾患患者は安全域が狭く致命的な問題となりうる。結果より、30, 40%IS は血圧中枢での OP の設定に変化を及ぼすことなく、求心路血圧信号から誘発された遠心路交感神経活動の感度も維持されていた。つまり、OP の周囲を変動する血圧の振幅に IS が影響を与えないことが示唆された。さらに、30%IS を開始してから至適鎮静が得られるまでの時間は、10 分以降とされている⁴⁾ことから、本研究では 20 分間の N₂O 持続吸入後に BRS の評価を行った。歯科臨床の際に 20 分以上継続された 30, 40%IS であっても、血圧変動幅に変化はみられず、中枢性血圧調節機構が IS 前と同程度に維持されていると示唆された。

【参考文献】

- 1) Halliwill JR. J Appl Physiol 2000;88:767-773.
- 2) Okada Y et al. Hypertension 2012;59(1):98-104.
- 3) G. Mancia et al. Hypertension 1986;8(2):147-153.
- 4) 國分正廣. 日歯麻誌 1977;5:289-30

原 著

笑気吸入鎮静が交感神経性圧受容器反射感受性に与える影響

磯野員達¹⁾・三井達久²⁾・樋口雄大¹⁾
古谷千昌³⁾・小笠原 正¹⁾・岡田芳幸^{1,3)}

要旨：笑気吸入鎮静法 (IS) は不安、恐怖心の強い患者、知的障害者、内部障害等を有する患者などに応用される精神鎮静法である。動脈圧は圧受容器反射により維持・調整されているが、亜酸化窒素 (N₂O) 吸入が圧受容器反射感受性 (BRS) に影響するかは不明である。そこで、IS 中に連続血圧と、マイクロニューログラフィーを用いて筋交感神経活動 (Muscle Sympathetic Nerve Activity : MSNA) を同時測定し、動脈圧の変動に対する末梢血管調節性交感神経活動の変化量から BRS を検証した。健常成人男性 10 名 [31±2 歳] を対象に、水平仰臥位でルームエアー、100% 酸素 (O₂)、30% N₂O、40% N₂O をそれぞれ 20 分間吸入した後、各条件下で心拍数 (HR)、心拍出量 (CO)、1 回拍出量 (SV)、連続血圧および MSNA を 5 分間測定した。さらに、O₂ を 20 分間吸入した後に回復期を設け、ルームエアーで 5 分間同様の測定をした。BRS の評価のために、まず、連続血圧の拡張期血圧 (DBP) を 3 mmHg ごとにグルーピングを行い、各グループの DBP 平均値を DBP の代表値とし、100 拍あたりの MSNA のバースト数 (BI) とバースト面積 (Total MSNA) を MSNA 代表値とした。各グループの DBP と BI および Total MSNA 代表値から求めた直線回帰の傾きを交感神経性圧受容器反射感受性 (sBRS) とした。各 IS 条件間で HR、CO、血圧に差はなかった。また、DBP と BI および Total MSNA で求めた sBRS は両者とも IS 濃度による変動を示さなかった。以上から、笑気吸入中に圧受容器反射のオペレーティングポイント、感受性とも維持されることが示唆された。

Key words : Nitrous oxide sedation, Sympathetic baroreflex sensitivity, Muscle sympathetic nerve activity

緒 言

精神鎮静法は知的障害者を含む不安、恐怖心を有する患者、循環予備力が低下した内部障害を有する患者に対して不安・恐怖心を抑える目的で広く活用されている。歯科治療時のストレスを軽減することは、全身的偶発症を予防するのに有用であり¹⁾、十分な口頭説明を行っても不安が残る患者や治療内容の理解が困難な患者に精神鎮静法を応用することは歯科临床上、合目的、かつ価値が高いと考えられる。特に 30% 亜酸化窒素 (N₂O) の吸入において、断続的に測定された収縮期 (SBP) および拡張期血圧 (DBP) が 40 分間変化せず、対照群との間にも差がなかったという報告がある²⁾。そのため、笑気吸入鎮静法 (IS) は循環器系に対する影響が少なく³⁾、循環予備力が低下した患者にも安全に使用できると解釈されている。ところが、ある単位時間あたりで求められ

た SBP、DBP の平均値に変化がなくても、連続的に増減する血圧の変動幅が大きければ、心血管イベントのリスクは高くなる⁴⁾。血圧は頸動脈洞と大動脈弓に存在する圧受容器で感知され、中枢性に設定されたオペレーティングポイント (OP) に収束するように反射的に調節されるため、その平均値は OP と近似する。一方、OP とのずれは筋交感神経活動 (MSNA) を介した末梢血管抵抗 (TPR) の調節により修正されるため、圧反射の感受性が高いと OP 周辺の血圧変動幅は小さく保たれ、低いとその変動幅は大きくなる⁵⁾ (図 1)。すなわち、単位時間あたりの血圧の平均に変化がなくても圧受容器反射感受性が低下すると血圧調節が不安定な状態となり^{6,7)}、循環予備力の少ない先天性心疾患を併発している障害者や、高血圧患者、および高齢者などでは心血管イベントの発生の閾値を超えるリスクがより高くなる⁸⁾。しかしながら、IS が圧受容器反射感受性に影響を与えるか否かを明らかにした報告はない。もし、IS が圧受容器反射感受性を低下させるのであれば、血圧の平均値が変動しないという観点から得た IS の安全性を再評価する必要がある。そこで、今回われわれは、N₂O 吸入は圧受容器反射感受性に影響を及ぼさないという仮説を立て、これを検証するために、連続血圧の変動とともにマイクロニューログラフィー法を用い、ヒト

¹⁾ 松本歯科大学地域連携歯科学講座

²⁾ なわ歯科医院 (長野県)

³⁾ 広島大学病院障害者歯科

(原稿受付日 : 2018 年 6 月 12 日)

(原稿受理日 : 2018 年 9 月 4 日)

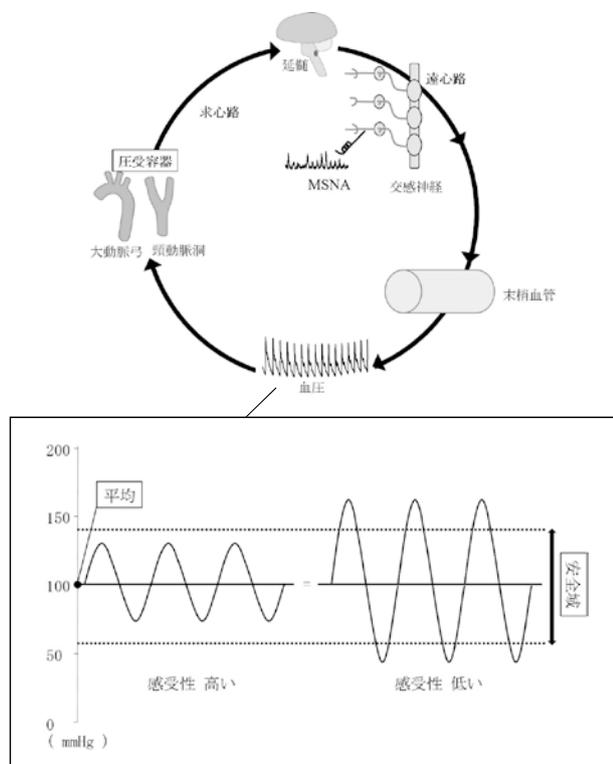


図1 圧受容器反射感受性
MSNA：筋交感神経活動

表1 被験者身体特性の平均

身体特性	
年齢 (yrs)	31±2
体重 (kg)	67±13
身長 (cm)	169±6
BMI (kg/m ²)	23±4
All values are means±SD	
BMI：体格指数	

MSNAを直接測定することでIS時の圧受容器反射感受性を評価した。

方 法

1. 対象

基礎疾患、ISの禁忌症、およびその既往歴がなく、BMI<30の健常成人男性〔年齢範囲：20～39歳〕のうち、口頭と文書による研究概要・目的・方法の説明を行い、同意を得た10名を対象とした。被験者の身体特性を表1に示す。なお、本研究は、松本歯科大学倫理委員会の承認（承認番号：185）を得た後に、ヘルシンキ宣言を遵守して実施した。

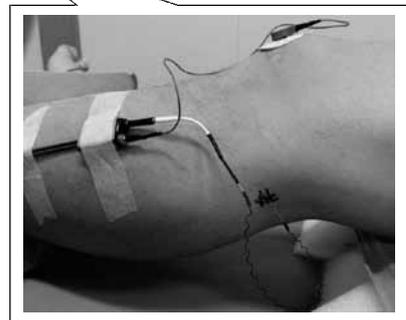


図2 実験風景

2. プロトコールおよび測定項目

各被験者は実験開始の24時間前からカフェイン摂取、激しい運動を控えたうえで、測定当日に気温・湿度の保たれた一定環境下の実験室に入室した。実験室で水平仰臥位の姿勢をとり、心電図・アームカフ血圧計・パルスオキシメーター（ベッドサイドモニター、BP-608 Evolution®：コーリン、東京）、および連続動脈圧計（フィンガープレチスモグラフィ、PORTAPRES™®：FMS, Enschede, Netherlands）を装着した。その後、左右いずれかの下肢を膝関節部で屈曲した状態で、大腿上部と距腿関節に緩衝材を留置して固定し、マイクロニューログラフィ（後述）を用いて、MSNAの測定を開始した（図2）。測定コンディションは、ルームエア（RA）、100%O₂吸入時（100%O₂）、30%・40%N₂O吸入時、（30%・40%IS）、IS後の回復期の5つを設けた。各濃度のN₂Oを20分間吸入した後に、回復期は100%酸素を20分間吸入に続くルームエアを5分間吸入した後に、それぞれのコンディションで5分間の圧受容器反射感受性評価を実施した（図3）。圧受容器反射感受性評価の間、MSNAと連続血圧を連続的に、圧受容器反射感受性評価開始2分30秒後と5分後にアームカフ血圧、心拍数（HR）を計測し、データ収集システム（PowerLab®：ADInstruments, Sydney, Australia）を用いてサンプリングレート1,000 Hzでパーソナルコンピュータに保存した。なお、N₂O吸入条件は、笑気吸入鎮静器（セデントサイコロリッチ T-70®：セキムラ、東京）を用いて調節し、被験者はすべての吸入条件下でフェイスマスクを用いて吸入した。

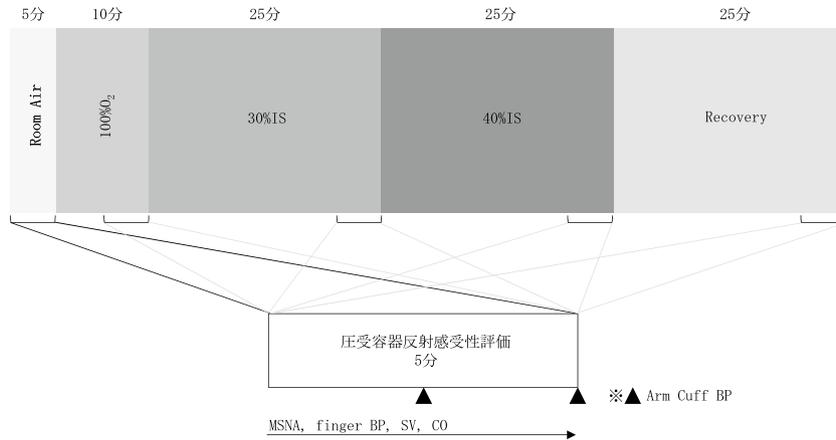


図3 実験プロトコール

100%O₂: 100%酸素吸入時, IS: 笑気吸入鎮静, Arm Cuff BP: アームカフ血圧, MSNA: 筋交感神経活動, finger BP: 連続血圧, CO: 心拍出量, SV: 1回拍出量

3. マイクロニューログラフィー

タングステン性針電極 (UNA30F2T®: FHC, Bowdoin, USA) を膝窩の腓骨頭後部より経皮的に腓骨神経まで挿入した (図2)。また, その針電極から2~3 cm離れた皮膚表面にリファレンス電極 (Vitrode L-150®: 日本光電, 東京) を貼付した⁹⁾。針電極の挿入部位である腓骨神経の位置特定は電気刺激装置 (ELECTRONIC STIMULATOR®: 日本光電) を利用し, 神経支配領域の筋収縮による距腿関節の屈曲を参考にした。得られた神経電気活動はニューログラムアンプ (SYS-DAM80®: WPI, Sarasota, USA) を用いて10万倍に増幅, バンドパスフィルター (700-2,000 Hz, -24 dB/oct) を通過させた後, 整流積分し, オシロスコープ (GDS-1022®: GWINSTEK, New Taipei, Taiwan) で描出した。この電気信号がMSNAであると同定するために, 自発的な神経バーストが心拍と同期していること, 息こらえによる血圧低下で神経バーストが増加することを確認した (図4)。

4. 解析

1) 循環指標

SBP, DBP, およびHRは圧受容器反射感受性評価開始2分30秒後と5分後に測定したアームカフ血圧と心拍数を平均して求めた。連続動脈圧はフィンガープレチスモグラフィーから求めた動脈波形のピーク値とナディア値から1拍ごとに求めた。また, 心拍出量 (CO) は動脈波形からモデルフロー法¹⁰⁾を利用して算出した。

2) MSNA

MSNAは安静時の最大バーストの振幅を100 au (arbitrary unit) という数値を割り当て, それに対しすべてのバースト振幅を信号処理ソフトウェア

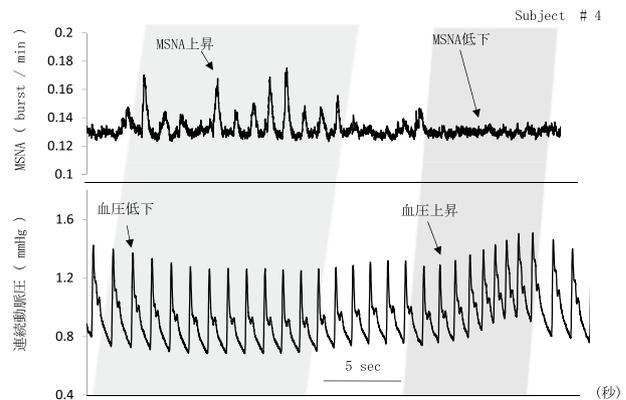


図4 血圧変動とMSNA
MSNA: 筋交感神経活動

(LabView®: National Instruments, Austin, USA) を用いて標準化した¹⁰⁾。さらに, 同ソフトウェアでS/N比が2以上のものをMSNAバーストとし, 各MSNAバーストの曲線下面積を1拍ごとに定量化した。その後, 下記の式で1分間あたりのバースト発生頻度 (BF), 100心拍ごとのバースト発生数 (BI), および1心拍あたりのMSNAバースト面積 (Total MSNA) を求め, MSNAの指標とした。

- BF = バースト回数/時間 (分) [bursts · min⁻¹]
- BI = バースト回数/心拍 × 100 [bursts · 100 beat⁻¹]
- Total MSNA = $\sum_{k=1}^{\text{バースト数}} \text{バースト面積 (k)} / \text{最大バースト面積/心拍} \times 100$ [au · beat⁻¹]

3) 圧反射感受性

5分間の圧受容器反射感受性評価中に計測した連続動脈圧のすべてのDBP値を3 mmHgの幅でグループ化した。各グループのMSNA指標は, そのグループ内の各

表2 各条件下での循環・神経活動指標の平均

	Room air	100%O ₂	30%IS	40%IS	Recovery
SBP (mmHg)	123±7	127±8	123±7	124±8	128±5
DBP (mmHg)	73±7	76±6	76±9	75±7	78±5
HR (beats/min)	66±9	64±10	61±10	62±12	67±13
CO (l/min)	6.5±1.2	5.4±1.2	5.7±1.1	5.4±1.3	5.7±1.6
BF (bursts/min)	21±10	20±8	23±9	23±8	23±9
Total MSNA (units)	247±107	243±120	297±131	276±132	312±221

All values are means±SD, n.s.

100%O₂: 100%酸素吸入時, IS: 笑気吸入鎮静

SBP: 収縮期血圧, DBP: 拡張期血圧, HR: 心拍数, CO: 心拍出量,

BF: バースト発生頻度, MSNA: 筋交感神経活動

DBP に対応した MSNA バーストの有無から BI を、すべての DBP に対応した MSNA バースト面積の積算から Total MSNA を算出し、各グループの MSNA 代表値とした^{11,12)}。その後、DBP 代表値を X 軸に、BI、あるいは Total MSNA の代表値を Y 軸とした X-Y 座標上にプロットし、そこから得られた直線回帰の傾きを交感神経性圧受容器反射感受性 (sBRS) として評価した^{11,12)}。

5. 統計

各条件下での循環指標、MSNA、および sBRS の比較は等分散性を確認後に IS コンディション [RA, 100% O₂, 30%IS, 40%IS, 回復期] を要因とした一元配置分散分析を用いて行った。多重比較検定は一元配置分散分析が有意であったときのみ、Tukey Test を用いて行った。また、有意水準を 0.05 とした。

結 果

1. 循環活動指標

すべての IS コンディション下で、循環指標である SBP, DBP, HR, CO に差がみられなかった (表 2)。

2. 神経活動指標

すべての IS コンディション下で、神経活動指標である BF, および Total MSNA に差がみられなかった (表 2)。

3. 圧受容器反射感受性

sBRS を示す回帰直線の代表例 (Subject #4) を図 5 に示す。BI, Total MSNA で求めた両 sBRS ともすべての IS コンディション下において負の傾き (右下がり) を示し、圧反射曲線の OP 周囲の直線部分を表していることが示された。また、各条件下でその傾きは類似して

いた。全被験者における傾きの平均値で比較すると、BI, Total MSNA で求めた sBRS は両方とも、RA, 100%O₂, 30・40%IS, 回復期との間に差を認めなかった (図 6)。

考 察

1. 定常時の循環動態および神経活動

1) アームカフ血圧

SBP, DBP の両方ともすべてのコンディションで差がなく、Okushima ら²⁾の報告と一致した結果となった。IS 時に 1 拍ごとの血圧変動を考慮していない単位時間あたりのアームカフ血圧の平均値に変化を示さなかったということは、今回の研究における吸入 20 分時でも、Okushima らの報告における吸入 40 分時でも中枢性血圧調節機構の収束値は変わらず、OP が維持されたことを示している。しかしながら、歯科治療は精神的・身体的ストレスによる刺激を伴うため¹³⁾、連続した心拍ごとの血圧の変動に着目すると、その変動幅が大きくなる可能性がある。その変動に IS が影響を及ぼすか否かはアームカフ血圧では判断できないため、本研究では後述する sBRS を評価した。

2) HR および CO

両測定項目ともすべてのコンディションで差がないという結果であった。本研究は Inada らの 60%N₂O の吸入で HR に変化がなかったという報告¹⁴⁾と一致している。一方、Eisele らは、40%N₂O 吸入で HR, CO が低下するという本研究結果と異なった報告¹⁵⁾をしている。Eisele らは IS に対する馴化をするため、IS による循環評価を実施する 3~4 週間前から毎日 IS を行っていた。このため、N₂O 吸入自体に対する不安・恐怖などの精神的ストレスから生ずる HR 亢進が起こらず、本来の N₂O 吸入による HR の低下が相殺されずに表現されていると考えられる。しかしながら、歯科臨床では馴化の

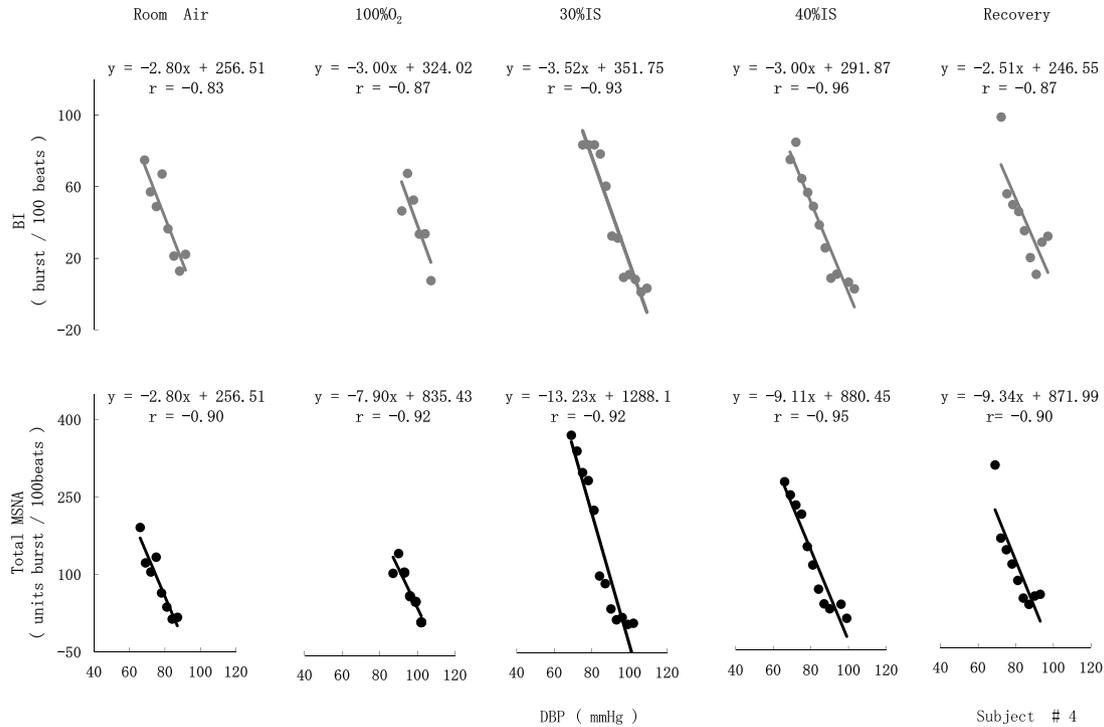


図5 交感神経性圧受容器反射感受性の代表例

100%O₂：100%酸素吸入時，IS：笑気吸入鎮静，DBP：拡張期血圧，BI：100拍ごとのバースト発生頻度，MSNA：筋交感神経活動

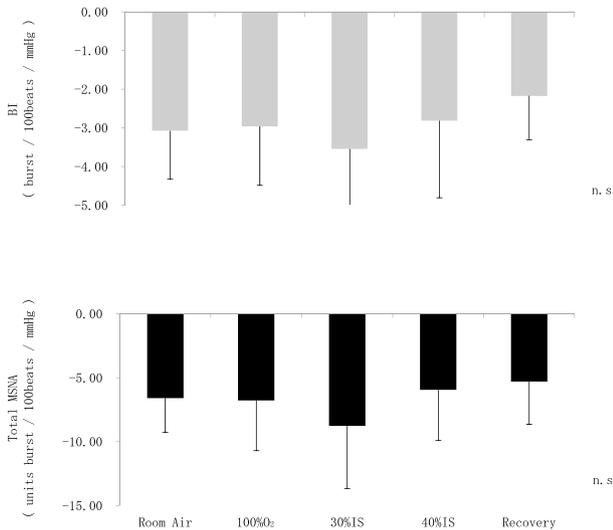


図6 全被験者の交感神経性圧受容器反射感受性の平均

All values are means±SD

100%O₂：100%酸素吸入時，IS：笑気吸入鎮静，DBP：拡張期血圧，BI：100拍ごとのバースト発生頻度，MSNA：筋交感神経活動

ための期間を設けることは困難であるため、本研究はより実際の臨床時の使用を反映していると考えられる。また、健常者ではストレスに対するSVの変化はHRに比

べきわめて小さいため¹⁶⁾、HRに変化を認めない本研究ではHRとSVの積からなるCOにも影響を及ぼさなかったと考えられた。血圧の構成要因としてCOがあることから、ISによりアームカフ血圧の平均値に変動がなかった理由として、ISによりCOが変化しなかったことが要因の一つとして挙げられる。

3) MSNA

RAと比較して30, 40%ISではBF, Total MSNAともに変化がなかった。67%ISにおける自律神経活動を心拍変動で評価した場合、交感神経の優位性を推定するといわれるLow/High frequencyの比に影響を及ぼさなかったという報告¹⁷⁾があり、本研究と類似している。しかしながら、心拍変動による交感神経活動の評価は間接的な方法であり、その値が仮に心臓交感神経が変化していなくとも呼吸変動や心拍数を直接変動させる薬剤などに影響を受ける¹⁸⁾ことが問題として挙げられる。今回、われわれがマイクロニューログラフィーを用いてヒトMSNAを直接評価した点は、IS吸入による安静時の交感神経活動量は変化しないという過去の推察を強くサポートしたこととなる。また、MSNAは心臓交感神経とは独立してTPRを調節しているが、TPRは心臓交感神経によって調節されるCOより血圧決定に対する貢献度が高い¹⁹⁾ことが知られている。すなわち、ISコンディ

ションにより TPR に大きく影響する MSNA に有意な変化が認められなかったという本研究の結果は、アームカフ血圧にも有意な変化が認められなかったことの説明となる。

2. 圧反射感受性

アームカフ血圧に変化がなくとも OP に効率よく血圧を維持する調節能が低下していると、OP 周囲での血圧変動の程度が大きくなり⁵⁾、リスクのある血圧域に瞬時に達する可能性が高まる。つまり、歯科治療中に維持的な血圧の安全域からの逸脱が起こり、循環器イベントが発生するリスクが高くなることが予想される。とりわけ、循環予備力の低下した高齢者や先天性心疾患を有した患者にとっては安全域が狭く致命的な問題となりうる。今回、われわれは 30, 40%IS により sBRS に変化を認めなかったという結果を得た。前節から、30, 40%IS は血圧中枢での OP の設定に変化を及ぼすことはないことが示唆されたが、求心路血圧信号から誘発された遠心路交感神経活動の感度も維持されていた。つまり、OP の周囲を変動する血圧の振幅に IS が影響を与えないことが示唆された。さらに、30%IS を開始してから至適鎮静が得られるまでの時間は、10 分以降とされている²⁰⁾ことから、本研究では 20 分間の N₂O 持続吸入後に圧受容器反射感受性評価を行った。以上のことから、実際の歯科臨床の際に 20 分以上継続された 30, 40%IS であっても、血圧変動幅に変化はみられず、中枢性血圧調節機構が IS 前と同程度に維持されていると思われる。

3. 今後の展望

今回の研究で明らかになった IS 時の sBRS の維持は歯科臨床における IS の安全性に新たな根拠を加えたと考えられる。わが国を含め、多くの先進国では超高齢社会を迎え、高齢者の歯科受診率の上昇が予測される。また、周産期医療の発達に伴い先天性に循環器疾患を伴った染色体異常患児の生存率も高まった。これに伴い先進国において循環器疾患を有する患者が増加している²¹⁾。このことから、歯科治療時においても心血管疾患の偶発症が発生するリスクは高まり、これを予防することはきわめて重要な課題である。それに対し、不安恐怖の軽減のために精神鎮静法が必要な患者への IS 応用はそのリスクを高めないことを示すことができた。一方で、高齢者や先天性心疾患患者において IS 時の圧受容器反射感受性を評価することは今後の課題である。今後、本研究の手法を応用し、血圧変動の影響が高い者を対象に評価していく必要があるといえる。

結 論

知的障害者を含む不安、恐怖心を有する患者、循環予備力が低下した内部障害患者にも応用されている亜酸化窒素吸入は、精神鎮静の効果が得られ、かつ、血圧の収束値に影響しないという結果を得た。以上より、笑気吸入鎮静法下では中枢性血圧調節機構は維持されることが示唆された。

謝 辞

最後に、本研究に被験者としてご協力を賜りました研究協力者の方々に心より御礼申し上げます。なお、本研究は JSPS 科研費 JP25861873 の助成を受け、実施した。

COI

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) Ruben H. Nitrous oxide analgesia for dental patients. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1966 ; 25 : 419-20.
- 2) Okushima K, Kohijitani A, Asano Y, *et al.* Inhalational conscious sedation with nitrous oxide enhances the cardiac parasympathetic component of heart rate variability. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008 ; 106 : 1-5.
- 3) 城 茂治. 精神鎮静法. 丹羽 均, 松浦英夫, 廣瀬伊佐夫. 臨床歯科麻酔学. 第 4 版. 京都 : 永末書店 ; 2011. 164.
- 4) Magdás A, Szilágyi L, Belényi B, *et al.* Ambulatory monitoring derived blood pressure variability and cardiovascular risk factors in elderly hypertensive patients. *Biomed Mater Eng* 2014 ; 24 : 2563-9.
- 5) Mancina G, Grassi G. Mechanisms and clinical implications of blood pressure variability. *Hypertension* 1986 ; 8 : 147-53.
- 6) Bristtaw JD, Honour AJ, Pickering GW, *et al.* Diminished baroreflex sensitivity in high blood pressure. *Circulation* 1969 ; 39 : 48-54.
- 7) Gribbin B, Pickering TG, Sleight P, *et al.* Effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man. *Circ Res* 1971 ; 29 : 424-31.
- 8) Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, *et al.* Effect of intensive blood pressure lowering and lowdose aspirin in patients with hypertension : principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998 ; 351 : 1755-62.
- 9) Kamijo Y, Lee K, Mark GW. Active cutaneous vasodilation in resting humans during mild heat stress.

- J Appl Physiol 2005 ; 98 : 829-37.
- 10) Jellema WT, Wesseling KH, Groeneveld JAB, *et al.* Continuous cardiac output in septic shock by simulating a model of the aortic input impedance : a comparison with bolus injection thermodilution. *Anesthesiology* 1999 ; 90 : 1317-28.
 - 11) Halliwill JR. Segregated signal averaging of sympathetic baroreflex responses in humans. *J Appl Physiol* 2000 ; 88 : 767-73.
 - 12) Okada Y, Galbreath MM, Shibata S, *et al.* Relationship between sympathetic baroreflex sensitivity and arterial stiffness in elderly men and women. *Hypertension* 2012 ; 59 : 98-104.
 - 13) Bellini M, Maltoni O, Gatto MR, *et al.* Dental phobia in dentistry patients. *Minerva Stomatol* 2008 ; 57 : 485-95.
 - 14) Inada T, Shingu K, Nakao S, *et al.* Effects of nitrous oxide on hemodynamic and electroencephalographic responses induced by tetanic electrical stimulation during propofol anaesthesia. *Anaesthesia* 1999 ; 54 : 423-6.
 - 15) Eisele JH, Smith NTY. Cardiovascular effects of 40 percent nitrous oxide in man. *Anesth Analg* 1972 ; 51 : 956-63.
 - 16) Rowell LB. *Human circulation : regulation during physical stress.* Stress & Health. London : Oxford Univ ; 1986. 124-5.
 - 17) Tanaka M, Nishikawa T. Effects of nitrous oxide on baroreflex gain and heart rate variability. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004 ; 48 : 1163-7.
 - 18) Aysin B, Aysin E. Effect of respiration in heart rate variability (HRV) analysis. *IEEE Eng Med Biol Mag* 2006 ; 25 : 1776-9.
 - 19) Ogoh S, Fadel PJ, Nissen P, *et al.* Baroreflex-mediated changes in cardiac output and vascular conductance in response to alterations in carotid sinus pressure during exercise in humans. *J Physiol* 2003 ; 550 : 317-24.
 - 20) 國分正廣. 亜酸化窒素吸入鎮静法の鎮静効果に関する研究. *日齒麻誌* 1977 ; 5 : 289-304.
 - 21) Moran AE, Forouzanfar MH, Roth G, *et al.* The global burden of ischemic heart disease in 1990 and 2010 : the global burden of disease 2010 study. *Circulation* 2010 ; 129 : 1483-92.

Effects of Nitrous Oxide Sedation on Sympathetic Baroreflex Sensitivity

ISONO Kazushige¹⁾, MITSUI Tatsuhisa²⁾, HIGUCHI Yudai¹⁾,
FURUTANI Chiaki³⁾, OGASAWARA Tadashi¹⁾ and OKADA Yoshiyuki^{1,3)}

¹⁾ Department of Special Needs Dentistry, Matsumoto Dental University

²⁾ Nawa Dental Clinic

³⁾ Department of Special Care Dentistry, Hiroshima University Hospital

Nitrous oxide inhalation sedation is widely used in dental practice as an effective means of mental sedation to reduce stress during dental treatment. Circulation dynamics are maintained and adjusted by baroreflex, but there is no information available regarding the sensitivity of baroreflex during N₂O inhalation. Therefore, we evaluated whether sympathetic baroreflex sensitivity (Sympathetic BRS) is decreased by nitrous oxide inhalation sedation. Arm cuff and beat-to-beat BP (finger plethysmography), HR, cardiac output (CO), stroke volume (SV), and MSNA (microneurography) were measured during inhalation of room air, 100% oxygen, 30% and 40% nitrous oxide, and recovery (room air) for 20 min through a mask, respectively, in 10 young men [age 31±2 (SD) yrs]. Sympathetic BRS was analyzed from the spontaneous changes in beat-by-beat diastolic BP and corresponding MSNA (burst incidence) during the last 5 minutes of each condition. Systolic and diastolic BP did not differ among the inhalation conditions. HR, CO, and MSNA (burst frequency and total MSNA) were also similar between all conditions. Sympathetic BRS remained unchanged by inhalation sedation with any nitrous oxide concentration (burst incidence). These results suggest that baroreflex function is maintained during nitrous oxide inhalation sedation and nitrous oxide itself does not directly affect BP regulation.