

## This is also a paper



東京歯科大学 学長  
一 戸 達 也

### 【略歴】

- 1956年 神奈川県生まれ
- 1981年 東京歯科大学卒業
- 1985年 東京歯科大学大学院修了
- 1992年 Harbor/UCLA Medical Center麻酔科 客員研究員
- 2002年 東京歯科大学教授
- 2010年 東京歯科大学水道橋病院長
- 2013年 東京歯科大学副学長
- 2016年 東京歯科大学千葉病院長
- 2018年 千葉歯科医療センター長
- 2022年 東京歯科大学学長（現在に至る）

1981年に東京歯科大学を卒業して以来、40年以上にわたって中久喜 喬初代教授や金子 譲第二代教授のもとで多くの仲間とともに歯科麻酔学を学び、研究生活を送ってきた。全身麻酔や精神鎮静法などの臨床活動が中心であったこともあり、入局後は主として臨床研究を行った。このため、学位論文の研究で高速液体クロマトグラフィーを用いて患者さんの血漿カテコールアミン濃度を測定するために検体の処理などを行ったことはあったが、遺伝子や細胞などを対象とした、いわゆる基礎研究は行ったことがなかった。

そんな私が、1992年10月から1994年3月まで、Harbor/UCLA Medical Center 麻酔科に留学する機会をいただいた。UCLAのmain campusはLos Angeles市のWestwoodという町にあり、日本人観光客も多く訪れる名所のひとつである。一方、私が留学したHarbor/UCLA Medical Centerは、Los Angeles市の南のTorrance市にある古い病院であった。私はその病院の敷地内にある掘立て小屋のようなラボで、1年半にわたってウサギの実験に明け暮れた。

Harbor/UCLA Medical Centerでは福永敦翁教授にお世話になった。福永先生は東邦大学医学部卒業後に東京大学医学部麻酔学講座で講師となり、その後、Harbor/UCLA Medical Center 麻酔科の教授になられた。留学中は、福永先生のご指導のもと、アデノシンやアデノシン三リン酸（ATP）の麻酔作用について研究した。今でこそ、アデノシンはP1受容体を介して鎮痛や抗侵害作用を発揮し、P2受容体は逆に発痛に関与することは広く知られている。東京歯科大学歯科麻酔学講座の大学院生も、生理学講座との共同研究でこの分野の研究を継続して行っているが、当時はこのような知識はまだ基礎学者の一部が知るのみであり、臨床歯科医の私達は、ATPが強い血管拡張作用を持ち、低血圧麻酔に用いると極めて調節性の良い薬物であるという程度の知識しか持っ

ていなかった。

ある時、学会で福永先生がアデノシンの麻酔作用に関する発表を行ったところ、会場から「そんなことはあり得ない。馬鹿げている。」という趣旨の発言があったという。そこで福永先生は、おもむろに自分が持っていた発表用原稿が書いてある用紙を裏返して白い紙を見せ、こう言った。

“Do you know a paper?”

“Yes, it is white, rectangular, 8.5 by 11 …”

質問者はキョトンとした表情を示したという。

福永先生はその後に縦軸を中心として用紙を90度回転させて、発言者からは用紙の一边だけが見えるようにし、

“But, you can see…”

“This is also a paper.”

と述べたところ、質問者は何も言い返せず、聴衆からは大いに受けたということである。

福永先生が言いたかったことは「見方を変えれば違った景色がみえる。既成概念にとらわれてはいけない。」ということであった。科学研究を行う者にとって大変重要な教訓である。そして、この教訓は、その後の私の研究生生活においても考え方の基盤となった。

留学からの帰国後は、ウサギの実験を積極的に行った。ウサギを開胸して大動脈に超音波血流計のプロローベを装着し、心筋や大脳皮質などに組織酸素分圧測定装置の針電極を刺入した状態で、オートガイ神経を剖出して電気刺激を与え、様々な麻酔薬や鎮痛薬が血圧、心拍数、大動脈血流量、組織酸素分圧などにどのような影響を与えるかを観察した。「よりよい全身麻酔を行いたい」、そして「そのような方法を創り上げたい」という気持ちから、実験がとても面白く、1日中実験を行っていてもまったく飽きなかった。

そんな時に、ひとつの論文を発表した。内容はごく単純なもので、ウサギの舌粘膜の血流量をレーザードップラー血流計で計測し、各種の薬物が血圧や大動脈血流量、舌粘膜血流量にどのように影響するかを比較したものである。その中で、麻薬性鎮痛薬であるフェンタニルは、血圧や大動脈血流量を大きく変化させなかったにもかかわらず、不思議なことに舌粘膜血流量を著明に減少させた。この時は何故なんだろうと少し思ったが、それ以上の追求はしなかった。しかし、これが後に私の“*This is also a paper.*”となった。

2007年から、新しい麻薬性鎮痛薬であるレミフェンタニルが使用可能になった。レミフェンタニルは静注すると速やかに加水分解されるので、持続静注で使用する。このため、レミフェンタニルの持続静注を開始して15分も待てば、あとはずっと同じ血中濃度と効果部位濃度が維持されるので、様々な観察を、安定した循環動態のもとで複数回反復して行うことが可能になった。反復した測定結果が同じような値であれば、そのデータの信頼性はずっと大きくなる。

ここで、フェンタニル投与後の舌粘膜血流量減少のことを思い出した。もし、この現象が粘膜だけでなく、顎骨骨髓でも起こるとしたら、レミフェンタニル投与によって顎骨骨髓組織血流量を減少させることができるかもしれないと考えた。それはすなわち、顎外科手術の際に骨髓からの出血

量を減少させることにつながるかもしれないということであり、私達が歯科麻酔科医として全身麻酔をかけながら、その全身麻酔で使用する薬物の作用を利用して出血量を制御し、手術の安全性と質の向上に貢献できることになる。そこで、レミフェンタニルが組織血流量にどのような影響を及ぼすか、研究を開始することとした。

まず、レミフェンタニルが下顎骨骨髓組織血流量におよぼす影響を、当時、低血圧麻酔で一般的に使用されていたATPと比較してみた。その結果、プロポフォール麻酔においてもセボフルラン麻酔においても、ATP投与時には平均動脈圧が30～40%低下したのに対して、レミフェンタニル投与時にはわずか5%程度の低下であったが、下顎骨骨髓組織血流量はどちらも40%程度減少した。すなわち、レミフェンタニルは血圧を大きく低下させることなく、下顎骨骨髓組織血流量を減少させることが分かった。この結果は、私にとって、まさしく“This is also a paper.”であった。今まで、誰もこのようなことは言っていなかった。ここから東京歯科大学歯科麻酔学講座のレミフェンタニルに関する一連の研究が今日まで続くこととなった。

レミフェンタニルは、プロポフォール麻酔においてもセボフルラン麻酔においても、投与速度依存性の下顎骨骨髓や咬筋など口腔領域の組織血流量を減少させた。また、イソフルランまたはプロポフォールを用いた全身麻酔中に、動脈血二酸化炭素分圧を低下させると下顎骨骨髓組織血流量が減少し、動脈血二酸化炭素分圧を上昇させると下顎骨骨髓組織血流量が増加することが分かっていた。そこで、レミフェンタニルと過換気を組合せてみた。その結果、過換気によって動脈血二酸化炭素分圧を低下させると下顎骨骨髓組織血流量が減少し、その減少はレミフェンタニルを投与するとさらに大きくなった。

これらの結果を含む一連の研究成果から、ウサギではレミフェンタニルが下顎骨骨髓組織血流量を減少させることはほぼ確実なことだと考えていた。しかし、この現象がヒトでも得られるかは不明であった。さすがに、患者さんの全身麻酔中に下顎骨骨髓組織血流量を測定することは不可能である。そこで、後ろ向き研究として、上下顎同時移動術時の出血量に影響を及ぼす因子を多変量解析で検討した。上下顎同時移動術を受けた患者を対象として、出血量が少なかった群と多かった群に分けた時、出血量の減少に貢献したのは、①レミフェンタニルの使用と、②血圧の変動が小さいことであった。この結果は、レミフェンタニルが下顎骨骨髓組織血流量を減少させるという間接的な証明になった。

組織血流量が減少すれば、普通に考えれば組織への酸素供給量が減少するはずである。ということは、組織が低酸素状態に陥る危険性があるということになる。このことから、レミフェンタニルによる組織血流量の減少が本当に安全であるかを証明する必要が生じた。この点について調べてみたところ、レミフェンタニル投与時には組織血流量が減少し、組織への酸素供給量が減少していたが、それに見合うだけ組織酸素消費量が減少しており、組織の酸素の需要と供給のバランスの指標となる組織酸素分圧が良好に維持されていることが分かった。こうして、全身麻酔中のレミフェンタニル投与の有効性と安全性を示すことができた。

これまでの研究で、レミフェンタニルは組織血流量を減少させながらも組織の酸素分圧を維持し、組織の創傷治癒を阻害しないことが示唆された。もっと欲を言えば、レミフェンタニルが組織の創傷治癒を促進するとまで言えれば素晴らしいことであったが、そこまでは到達しなかった。しかし、大学院生を中心とした多くの仲間達がこのレミフェンタニル研究やそれに関連するウサギの研究に従事してくれたおかげで、「患者さんのためになる」かなりの成果を挙げられたのではないかと考えている。一臨床歯科医として、この結果には十分に満足している。

これまで、とても「○○賞」にチャレンジできるような、緻密でレベルの高い研究を行ってきたわけではないが、少なくとも患者さんのためになる、臨床家として自身の領域で解決すべき重要な課題と考えたことに取り組んできた。研究を継続できたのは、コツコツと一步一步、興味をもったことに対して仲間たちと地道に楽しく取り組めたことと、“This is also a paper.”の考え方である。

若い研究者の皆さんは、どうか既成概念にとらわれることなく、自分が興味を持った疑問を解決すべく、地道に楽しく研究をつづけていただきたい。そして、その成果を患者さんへと還元してほしいと強く期待しているし、きっとできると信じている。研究ができる環境にいるという幸せを実感しながら、最終的に患者さんの役に立つ研究に積極的に取り組んでいただきたいと願っている。