

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月24日現在

機関番号：34417

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K10557

研究課題名(和文) 鎮静レベルでの脳波変化の解明と鎮静モニターの開発

研究課題名(英文) Investigation of changes in EEG at sedation level and development of the monitor for sedation

研究代表者

萩平 哲 (HAGIHIRA, SATOSHI)

関西医科大学・医学部・教授

研究者番号：90243229

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：一般に覚醒時の脳波は、波が優位だが、麻酔薬の濃度上昇と共に一時的なパワーの増大(賦活)の後手術麻酔レベルでは、周波数帯の活動が優位となり、さらに深くなると、 α 領域のパワーが増加することが知られていた。これは単純にパワースペクトラムの変化を元にした結果であった。今回プロポフォルの濃度を徐々に変化させた時の脳波およびパワースペクトラム、バイコヒーレンスの変化を注意深く観察したところ、賦活は覚醒時の波のパワーが上昇するのではなく、手術麻酔レベルで活動性が最大となる睡眠紡錘波の立ち上がり α 領域に掛かっている部分を捉えていることを明らかとした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

鎮静は侵襲的な検査や、区域麻酔などに併用して広く行われているが、適切な鎮静を保つことは容易ではない。浅すぎる鎮静では患者が不穏になったりする一方で過度の鎮静は呼吸抑制など重篤な問題を生じる危険性がある。客観的な鎮静の指標を作ることは適切な鎮静を得るために非常に重要である。今回の研究では十分に有用な指標を作る所までは到達できなかったが、鎮静レベルにおいて麻酔薬濃度に対する脳波変化を注意深く観察し解析することで、ある程度まで鎮静レベルを判断するための基礎データを得ることができたと考えている。

研究成果の概要(英文)：Electroencephalogram (EEG) at awake state is generally α wave dominant. During induction of anesthesia power transiently increased ("activation"), after that spindle activity (β power) then became predominant at surgical level of anesthesia. In deeper anesthetic level, α and β activity became dominant. This was simply described by watching the changes of power spectrum of EEG. Currently, we carefully observed the changes of raw EEG as well as EEG power spectrum, when we gradually increased or decreased the concentration of propofol during induction or recovery from anesthesia. We found that "activation" was the beginning of increase in spindle activity, but not the simple increase of the power of α wave observed in awake state. Changing pattern of the peaks in EEG bicoherence obtained from bispectral analysis revealed that peak frequency of EEG bicoherence changed in relation with power spectrum. At the rising edge of EEG bicoherence, its peak was in α range.

研究分野：麻酔・蘇生学

キーワード：脳波 鎮静 睡眠紡錘波 脳波バイコヒーレンス

1. 研究開始当初の背景

臨床麻酔において脳波モニターが利用されており、手術麻酔のレベルではある程度有用であることが分かっていたが、いわゆる MAC (monitored anesthesia care) のような浅い鎮静状態では信頼性が乏しかった。浅い鎮静下では脳波の振幅は小さく、特に筋電図 (EMG) の影響を受けやすかったからである。また、1チャンネルの脳波では意識の有無を判定することは困難と考えられていた。

また、脳のどの部位に「意識の座」が存在するのかということは長年探求されてきた。そして長い間特定の部位があるものとして検索されてきた。大脳皮質前頭連合野などがその候補と考えられていた事もある。しかし、Tononi (BMC Neurosci 2004) は、意識は脳の特定の部位に存在するのでは無く、大脳皮質の各部位の連携の上に存在すると提唱した。脳の各部位の活動性は保たれていてもそれぞれの領域間の情報伝達が無くなれば意識も無くなるという意味である。Tononi の理論を検証するために Lee ら (Anesthesiology 2013) は多チャンネル脳波の計測に情報理論を応用して意識が消失する前後での前頭領域、頭頂領域、後頭領域などの間の情報の移行量を計算した。彼らは2つのチャンネル間の情報移動量を Symbolic Transfer Entropy (STE) を用いて計算している。Lee らの結果では麻酔薬濃度を上昇させ意識が消失するその前後では前頭葉から頭頂葉への情報のフィードバックが減少することを報告した。しかも彼らは最もよく用いられている麻酔薬であるプロポフォールやセボフルランなどの GABA_A レセプターの作用を増強させる麻酔薬だけでなく NMDA レセプターの作用を抑制するケタミンにおいても同様の結果が得られたとし、麻酔薬の種類に寄らず同様の結果が得られたことを報告した。しかしながら、Lee らの報告はその後検証が進んでおらず、この現象の確認も重要と考えられていた。

2. 研究の目的

本研究の目的は多チャンネルの脳波計測に独立成分分析 (ICA) を行うことで筋電成分などのアーチファクトを除去してクリーンな脳波信号を取り出して浅い鎮静レベルでの脳波変化を詳細に検討し、同時に Tononi の意識の情報理論を示した Lee の結果を追試して、意識の有無と脳の各部位の情報伝達量に関係があるかどうかを確認することである。そして、これらの研究を踏まえて、適切な鎮静が得られる条件を探求し、最終的に「鎮静のモニター」を構築することを目標としている。

3. 研究の方法

プロポフォールによる麻酔の導入時や麻酔からの覚醒時に多チャンネル脳波を計測し、これをコンピュータに取り込み、独立成分分析を応用してアーチファクトを除去する。得られた波形の麻酔薬濃度に対する変化を検討し、同時に情報理論を元にした Symbolic Transfer Entropy (STE) を各種条件で算出し、情報の移動量の変化と意識の有無の関係を再確認する。

最終的には得られた条件を元に「鎮静のモニター」を構築する。

4. 研究成果

まず、多チャンネルの脳波をコンピュータに取り込み ICA を行うシステムを構築した。当初使用する予定であった脳波計が故障したことに伴い、別の脳波システムを利用することとなり、脳波を取得する部分から再構築を行なった。最初に ICA をリアルタイムに行うには高速に行列演算を行う必要があるために、目的に特化した行列演算ライブラリを構築し、同時に脳波計から脳波を取り込み処理する部分を構築した。

作成したシステムを用いて麻酔導入および覚醒時の脳波について検討した。

麻酔導入時や覚醒時などに一過性に β 領域の脳波活動が上昇する β activation と呼ばれる現象があることが知られていた。今回、麻酔薬濃度を連続的に徐々に変化した時の脳波波形やパワースペクトルの変化から見たところ、この現象は単純に β 波の活動性が高まるというよりも、臨床麻酔レベルで活動性が最大となる睡眠紡錘波 (spindle wave) の活動性の変化の一部を表しているということが示された。Spindle wave は通常 α 周波数帯の波であり weaning and waxing を特徴としている。spindle wave の活動性は麻酔薬の濃度上昇とともにある時点まで高くなりその後減少するのであるが、同時にその基本周波数も遅くなってゆく。脳波で言う α 波は 8 から 12 Hz 程度であり β 波は 13Hz 以上の波を指すが、spindle wave の活動が現れた時点ではその主要周波数がまだ β 周波数帯であり、麻酔薬の濃度上昇と共に α 周波数帯に移行しながらパワーが増大するのである。単純な周波数帯による分類ではなく、特徴的な波形の出現様式からこの現象を捉えた方が妥当であることを明らかとした。麻酔薬濃度に依存した脳波の変化から考えれば、MAC の管理ではこの初期の spindle wave が出現するまでのレベルで管理するのが妥当と考えられた。またこの変化は麻酔薬濃度を上昇させた場合も逆に低下させた場合も鏡像関係の現象として認められたことも踏まえ、少なくともプロポフォールによる麻酔では徐々に麻酔薬濃度を変化させると言う条件では導入と覚醒は鏡像関係にあると考えられることも示した。

今回の研究では、当初使用する予定であった手持ちの脳波計が初年度の開発途中で故障したため別の脳波計を使用しなければならなくなった。この脳波計では 14 チャンネルの脳波が計測可能であったが、当初使用を予定して脳波計に比べてアーチファクトが混入しやすく、オフライ

ンによる ICA を行なってもその後の解析に十分な脳波波形を得ることができなかった。また、ICA を自動化してアーチファクトを自動的に除去するアルゴリズムを構築できなかったため、最終目標である「鎮静のモニターの開発」には至っていない。このところ臨床でも使用されるようになった脳波モニターはハードウェア的にもアーチファクトに強くなってきており、浅い鎮静レベルでも解析に問題のないレベルの脳波が得られるようになってきている。今回の研究では当初目的としていたいくつかの解析が困難であったが、基本システムは構築できているので、アーチファクトに強い脳波計を入手した上で、システムの有用性と意識の情報理論に関して再検討したいと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 4 件)

① Minamoto T, Ikeda T, Kang H, Ito H, Vitayaburanant P, Nakae A, Hagihira S, Fujino Y, Mashimo T, Osaka M. Moderate Sedation Induced by General Anaesthetics Disrupts Audio-spatial Feature Binding with Sustained P3 Components in Healthy Humans. *Neurosci Conscious*. 査読あり, Vol.1, 2018, pp niy002, doi: 10.1093/nc/niy002

② Kang H, Mohamed HMH, Takashina M, Mori T, Fujino Y, Hagihira S. Individual indicators of appropriate hypnotic level during propofol anesthesia: highest alpha power and effect-site concentrations of propofol at loss of response. *J Anesth* 査読あり, Vol.31, No. 4, 2017, pp 502-9

③ Kang H, Nakae A, Ito H, Vitayaburanant P, Minato T, Ikeda T, Osaka M, Mashimo T, Fujino Y, Hagihira S. Effects of sedation on subjective perception of pain intensity and autonomic nervous responses to pain: A preliminary study. *PLOS ONE* 査読あり, Vol. 12, No. 9, 2017, pp e0183635

④ Hagihira S. Brain mechanisms during course of anesthesia: What we know from EEG changes during induction and recovery. *Front Syst Neurosci* 査読あり, Vol.11, 2017, pp 39

〔学会発表〕(計 12 件)

① 萩平 哲. 脳波モニターをどう活用するか? 第 23 回日本神経麻酔集中治療学会, 2019, 奈良市.

② Hagihira S. Back to Basic - Brain physiology and raw EEG. Postoperative Delirium Focus Group Meeting, 2019, Bangkok, Thailand.

③ 萩平 哲. ミダゾラムに効果部位濃度という概念はない. 第 25 回日本静脈麻酔学会, 2018, 足利市.

④ Hagihira S. Are induction of anesthesia and recovery from anesthesia mirror image? 6th World Congress of SIVA&TCI, 2018, Kuala Lumpur, Malaysia

⑤ Hagihira S. Effect of sedation on subjective perception of pain intensity and autonomic nervous responses to painful stimuli. 6th World Congress of SIVA&TCI, 2018, Kuala Lumpur, Malaysia

⑥ Hagihira S, Takashina M, Mori T, Kamibayashi T. Can we predict when a patient regains consciousness by estimated effect-site concentration of propofol at loss of response in TIVA? *EuroAnaesthesia2018*, 2018, Copenhagen, Denmark.

⑦ 萩平 哲. TIVA における脳波モニターの役割. 第 24 回日本静脈麻酔学会, 2017, 下関市.

⑧ 萩平 哲. テーラーメイド麻酔のための戦略. 第 52 回関西歯科麻酔研究会, 2017, 大阪市.

⑨ 萩平 哲. 麻酔管理における脳波モニターの重要性. 第 63 回日本麻酔科学会学術集会, 2017, 神戸市.

⑩ Hagihira S, Kang H, Takashina M, Mori T. Remifentanyl attenuates the spindle activity and decrease EEG amplitude during propofol anesthesia. *EuroAnaesthesia2017*, 2017, Geneva, Switzerland

⑪ 萩平 哲. 意識と脳波, 第 36 回日本臨床麻酔学会, 2016, 高知市

⑫ Hagihira S, Kang H, Takashina M, Mori T, Fujino Y. A PK/PD based method to estimate the propofol concentration for maintenance of anesthesia. *EuroAnaesthesia2016*, 2016, London, England

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：高階 雅紀

ローマ字氏名： TAKASHINA, Masaki

所属研究機関名：大阪大学

部局名：医学部附属病院

職名：講師

研究者番号（8桁）： 30221352

(2) 研究協力者 「該当なし」

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。