

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18245

研究課題名（和文）POCDにおける酸化ストレスマーカーの意義と新しい周術期予防戦略

研究課題名（英文）The significance of the oxidative stress marker in POCD and new perioperative strategy for prevention

研究代表者

箕田 直治（MITA, Naoji）

徳島大学・大学院医歯薬学研究部（医学域）・徳島大学専門研究員

研究者番号：30710644

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、全身麻酔を受ける患者で周術期の酸化ストレスを血液検査で定量評価し、術後認知機能障害（POCD）発症との関連性を明らかにすること、また酸化ストレスを軽減する薬剤による発症予防効果を調査することを目的とした。酸化ストレスの測定値とPOCD発症との関連を確認することはできなかった。また、抗酸化物質の発症予防効果についての調査には至らなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

POCD発症の独立危険因子として酸化ストレスという新しいアプローチを開拓できたことは今後の発症予測・予防研究に一つの可能性を残すことができたと考えている。

研究成果の概要（英文）：In this study, fixed-quantity evaluated perioperative oxidative stress by a blood test in the patients who underwent general anesthesia and was intended that we investigated determining association with the postoperative cognitive dysfunction (POCD) onset, the prophylaxis effect with the drug which relieved oxidative stress.

We were not able to confirm an association between measurements and POCD onset of the oxidative stress. Also, it did not lead to the investigation about the prophylaxis effect of the antioxidant material.

研究分野：麻酔科学

キーワード：POCD 酸化ストレス

## 1. 研究開始当初の背景

POCDは「麻酔・手術後に認知機能が術前より低下した状態」と定義され、高齢手術患者の増加に伴い重要視されている。高齢であることがPOCD発症の最大の危険因子とされており、大手術を受けた60歳以上の患者のうち10~15%が3ヶ月以上持続するPOCDを発症し、長期的なQOL低下、就労困難、死亡率増加につながる。POCDの病態機序として脳内炎症が注目されており、なかでもグリア細胞の一つであるミクログリアの免疫反応性が亢進したMicroglia primingが関与していると考えられている。通常、ミクログリアはマクロファージ様の働きをしており、貪食能・抗原提示能を備える。ところが酸化ストレス等により過剰に活性化されたミクログリアは形態がアメーバ状に変化して傷害部位に遊走・集積し、TNF- $\alpha$ やIL-1などの炎症性サイトカインを大量に産生・放出するため周囲の神経細胞を傷害する。記憶中枢である海馬は脳内でもミクログリアが最も多い部位の一つであり、脳内炎症の影響を強く受ける。記憶形成に重要な海馬長期増幅(long-term potentiation : LTP)の抑制、神経細胞アポトーシス誘発、シナプス密度減少などを引き起こし、認知機能障害につながると考えられている。さらに、炎症性サイトカインは酸化ストレスの主な原因物質である活性酸素種(reactive oxygen species, ROS)や活性窒素種(reactive nitrogen species, RNS)を増加させ、神経細胞アポトーシスおよび神経変性を促進する。このとき、酸化ストレス負荷によりシナプス顆粒がシナプス前膜と融合して神経伝達物質を放出するプロセス(fusion process)が阻害されるため、シナプス間隙に放出される神経伝達物質の量が減少し伝達効率が低下する結果、認知機能障害がより悪化する。酸化ストレスによる神経細胞アポトーシス前には、シナプスが存在する神経突起に変性が起こることが知られているが、そのメカニズムとして細胞膜酸化による膜流動性の消失と、タウタンパク質のリン酸化による微小管崩壊があげられる。つまり、酸化ストレスは神経細胞を直接傷害するだけでなく、周囲のグリア細胞を過剰に活性化させることで二次的にも神経細胞を傷害する。このように神経細胞傷害に深く関与している酸化ストレスを適切にコントロールすることができれば、POCDの発生を予防できる可能性がある。また、抗酸化物質投与によって慢性的認知機能低下が抑制されたという報告は複数存在する。

呼吸により血液中に取り込まれた酸素は細胞内のミトコンドリア電子伝達系でATP産生に利用されるが、この酸化過程においてスーパーオキシドから過酸化水素、ヒドロキシラジカル、 $H_2O_2$ と変化する。しかしこの過程ですべての酸素が $H_2O$ になるわけではなく、数%が化学反応性の強いROSとして残存する。体内で発生したROSの多くは内因性および外因性の抗酸化物質により無害化されるが、生体の抗酸化力を超えるROSが発生し、酸化力と抗酸化力のバランスが崩れて酸化に傾いた状態が酸化ストレスである。酸化ストレス度の上昇に伴い脂質・タンパク質・DNAが酸化変性し細胞や組織が傷害されていく。

近年開発されたフリーラジカル解析装置(FREE CARRIO DUO® : WISMERLL Co., Ltd/WISMERLL Institute)では、ROSにより酸化反応を受けた酸性変性物質の総称であるヒドロペルオキシドの血液中濃度を計測するdiacron-Reactive Oxygen Metabolites (d-ROMs)テストと、血液中に存在する抗酸化物質が測定試薬中の三価鉄イオンを二価鉄イオンに還元する能力を呈色反応で計測するBiological Anti-oxidant Potential (BAP)テストを行うことで、それぞれ酸化ストレスと抗酸化力を定量評価することができる。

周術期酸化ストレスとPOCD発症の関連性を定量的に評価した報告はない。また、抗酸化物質

を周術期に投与することでPOCD発症を抑制したという報告もない。

## 2．研究の目的

本研究の目的は以下の二つである。

- (1) d-ROMsテストで酸化ストレスを、BAPテストで抗酸化力をそれぞれ定量評価し、POCD発症の独立危険因子もしくは早期診断のためのバイオマーカーになりうるかを調査する。
- (2) 抗酸化物質を周術期に投与することでPOCD発症が抑制されるという仮説を検証する。

## 3．研究の方法

全身麻酔下に手術を受ける60歳以上の患者を対象とし、無作為に以下の二群に分けた。麻酔方法など周術期管理法は統一したプロトコルを適用した。

### 抗酸化群

周術期に抗酸化物質を投与する。

### Control群

従来の周術期栄養管理を行う。

両群で術前、術翌日、術後7日目に採血しd-ROMsテストとBAPテストでそれぞれ酸化ストレスと抗酸化力を定量評価した。また、術前と術後7日目にmini mental state examination (MMSE)と仮名拾いテストを行い、POCD発症の有無を判定した。

これらの結果から、各群でd-ROMsテスト・BAPテストの結果とPOCD発症の関連性を検討した。また、両群間でPOCD発症率の違いを検定し、抗酸化物質による酸化ストレス抑制効果とPOCD予防効果を検証しようとした。

## 4．研究成果

術前、術翌日、術後7日目にd-ROMsテストとBAPテストでそれぞれ酸化ストレスと抗酸化力を定量評価し、術前と術後7日目にmini mental state examination (MMSE)と仮名拾いテストを行い、POCD発症と各測定項目との関連を評価した。COVID-19対応による手術症例数減少や病棟移動制限などのためサンプル数確保に非常に難渋した。結果として、d-ROMsテストおよびBAPテストの測定値とPOCD発症との関連を確認することはできなかった。また、抗酸化物質の発症予防効果についての調査には至らなかった。しかしPOCD発症の独立危険因子として酸化ストレスという新しいアプローチを開拓できたことは今後の発症予測・予防研究に一つの可能性を残すことができたと考えている。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tomohiro Soga, Shinji Kawahito, Naoji Mita, Shusuke Yagi, K Nitta, K Takata, Fumihiko Tada, Hiroyuki Kinoshita, Kazumi Takaishi, Hiroshi Kitahata	4. 巻 27
2. 論文標題 Viability of intensive insulin therapy during pediatric surgery.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Pediatric Anesthesia	6. 最初と最後の頁 3-8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tomohiro Soga, Shinji Kawahito, Naoji Mita, Shusuke Yagi, K Nitta, K Takata, Fumihiko Tada, Hiroyuki Kinoshita, Kazumi Takaishi, Hiroshi Kitahata	4. 巻 27
2. 論文標題 Viability of intensive insulin therapy during pediatric surgery.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Pediatric Anesthesia	6. 最初と最後の頁 3~8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shinji Kawahito, Tomohiro Soga, Shusuke Yagi, Naoji Mita, Kazumi Takaishi, Hiroyuki Kinoshita, Tetsuya Kitagawa, Hiroshi Kitahata	4. 巻 67
2. 論文標題 Pathophysiology and complications during extracorporeal circulation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Medical Investigation	6. 最初と最後の頁 229-235
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2152/jmi.67.229	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawahito S, Mita N, Soga T, Yagi S, Kakuta N, Satomi S, Kinoshita H, Takaishi K, Kitagawa T, Kitahata H	4. 巻 22
2. 論文標題 Accuracy and reliability of continuous blood glucose monitoring during pediatric cardiopulmonary bypass.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Artificial Organs	6. 最初と最後の頁 353-356
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10047-019-01111-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nami Kakuta, Shinji Kawahito, Naoji Mita, Tomohiro Soga, Shusuke Yagi, Shiho Satomi, Fumihiko Tada, Hiroyuki Kinoshita, Kazumi Takaishi, Hiroshi Kitahata	4. 巻 25
2. 論文標題 Continuous blood glucose monitoring during pediatric cardiopulmonary bypass	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Pediatric Anesthesia	6. 最初と最後の頁 3-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 箕田直治、川人伸次、張雄紀、里見志帆、植村勇太、酒井陽子、高石和美、北畑洋、堤保夫、田中克哉	4. 巻 68
2. 論文標題 帝王切開後に産褥性心筋症を発症し心不全に陥った筋緊張性ジストロフィー妊婦の麻酔経験	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 麻酔	6. 最初と最後の頁 148-152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 箕田直治、川人伸次、里見志帆、笠井飛鳥、曾我朋宏、酒井陽子、高石和美、北畑洋、堤保夫、田中克哉	4. 巻 68
2. 論文標題 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー患者に対する肝切除術の麻酔経験	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 麻酔	6. 最初と最後の頁 409-412
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 曾我朋宏、川人伸次、笠井飛鳥、箕田直治、高石和美、木下浩之、田中克哉
2. 発表標題 冠攣縮性狭心症を合併した妊婦に対する硬膜外無痛分娩の1症例
3. 学会等名 第42回 日本循環制御医学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 池崎尚子、箕田直治、福田浩平、眞鍋佐和、福田亜里香、近藤明男
2. 発表標題 Eisenmenger化した成人Fallot四徴症患者の麻酔経験
3. 学会等名 日本心臓血管麻酔学会第26回学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 曾我朋宏、川人伸次、笠井飛鳥、箕田直治、高石和美、木下浩之、田中克哉
2. 発表標題 冠攣縮性狭心症を合併した妊婦に対する硬膜外無痛分娩の1症例
3. 学会等名 第42回 日本循環制御医学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 池崎尚子、箕田直治、福田浩平、眞鍋佐和、福田亜里香、近藤明男
2. 発表標題 Eisenmenger化した成人Fallot四徴症患者の麻酔経験
3. 学会等名 日本心臓血管麻酔学会第26回学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 酒井陽子、松本弥子、箕田直治、笠井飛鳥、曾我朋宏、田中克哉
2. 発表標題 胸部硬膜外カテーテル挿入時に発症したL4神経障害
3. 学会等名 日本区域麻酔学会 第7回学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Naoji Mita, Shinji Kawahito, Tomohiro Soga, Shusuke Yagi, Kazumi Takaishi, Hiroshi Kitahata
2. 発表標題 Can strict blood glucose control by an artificial pancreas during hepatectomy improve patient outcomes?
3. 学会等名 The 8th Meeting of the International Federation for Artificial Organs (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 真鍋佐和、福田浩平、箕田直治、河原富也、池崎尚子、近藤明男
2. 発表標題 ERにおける両側声帯麻痺に伴う気道緊急症例に対してMcGRATH補助下意識下ファイバー挿管が有用であった一例
3. 学会等名 日本麻酔科学会 中国・四国支部第56回学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------