

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 1 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09236

研究課題名(和文) 自律神経機能調節に注目した新しい集中治療時の鎮静法の探求

研究課題名(英文) Exploring new methods of sedation during intensive care focusing on autonomic function regulation

研究代表者

外崎 充 (Tonosaki, Mitsuru)

弘前大学・医学部附属病院・助手

研究者番号：60419968

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：オレキシン(OX)の活性が低下する遺伝子改変ラット(TG)と、その野生型(WT)に対して、麻酔時間、睡眠動態、鎮痛、自律神経機能に関する検討を行った。その結果いずれの測定項目ともTGはWTと異なる反応を示した。TGでは交感神経活性が低下しており、ストレスに弱い傾向にあることが示唆された。集中治療中の重症例の鎮静において、交感神経機能を維持することは呼吸、循環の安定をもたらす予後に影響する。集中治療中の症例は複雑な病態を有するが、OXは自律神経系の機能調節に関与しているため、OX神経系の機能を適切に調整することで個々の病態の最適な鎮静を選択できる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

手術適応の拡大に伴う症例数の増加は病態の複雑化、リスクの増大をもたらしている。入院日数の短縮、医療費削減などの社会的要請もますます強まっている。そのため周術期の集中治療を含めた症例の病態に応じた適切な管理が必要で、安全性、快適性、経済性も求められるが、相反する要素を適切に調和させることが集中治療医学の研究に必要である。集中治療医学は周術期のあらゆる病態を適切に管理し、患者の生命を守る使命を負う。集中治療中は鎮静が往々にして要請される。本研究は自律神経系、特に交感神経系の制御を通じて集中治療中の患者に安全、快適かつ経済性にも優れた鎮静法を確立すべく立案された基礎研究である。

研究成果の概要(英文)：We examined anesthesia duration, sleep dynamics, and analgesia in transgenic rats with reduced orexin (OX) activity (TG) and their wild-type counterparts (WT). Results showed that TG responded differently from WT on all measures, suggesting that sympathetic activity was reduced in TG and that they tended to be more vulnerable to stress. Maintaining sympathetic function during the sedation of critically ill patients in intensive care has prognostic implications by stabilizing respiration and circulation. Although patients in intensive care have complex pathologies, OX regulates autonomic nervous system function, suggesting the possibility of selecting optimal sedation for individual pathologies by appropriately holding OX nervous system function.

研究分野：麻酔科学

キーワード：自律神経機能 オレキシン 鎮静 デクスメドミジン 青斑核 プロポフォール

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

集中治療中には十分な治療効果を得るためと、危険で不必要な体動防止の観点から鎮静が必要であるが患者の病態は多岐に亘り、症例の病態に応じて最適な鎮静法は異なると思われる。例えば近年は早期離床が良好な予後をもたらすとの観点から、集中治療中においても早期にリハビリテーションを開始する傾向にある。このような病態ではある程度言語応答が可能になるような鎮静が望ましい。一方、敗血症性ショックなど重篤な病態ではむしろ、体動によって不必要なエネルギーが消費され、また、無自覚な体動は各種のラインの事故抜去を誘発するため生命維持に危険でさえあると考えられ、このような病態では深い鎮静が必要になる。これらの病態は生体の活動度、換言すれば自律神経系の緊張程度が異なる病態では必要な鎮静度は異なるということである。この事実を敷衍すると自律神経系、なかでも交感神経系が緊張する病態と弛緩する病態では最適な鎮静法は異なるのではないかと、という問いに収斂する。例を挙げると、デクスメドミジンは常に優れた鎮静薬ではないのではないかと、という問いが浮上する。このような観点から、本研究では研究課題の核心をなす学術的問いは「自律神経系の制御を通じた病態に応じた最適な鎮静法の探求」とし、本研究を実施した。

### 2. 研究の目的

従来の研究によると、麻酔導入と覚醒は単なる単一現象の裏返しでもない。患者の病態に応じた適切な鎮静薬を選択するには各種麻酔薬、鎮静薬(ミダゾラムなど)の神経生理学的特性と覚醒後の行動様式を把握する事が必要であり本研究の目的とする。その手段として自律神経系の活性を調節する事で適切な鎮静法を探求する研究は未だに少なく、本研究はこの点独自性を有する。自律神経系は生体の恒常性の維持に必須の系であるが内因性の睡眠-覚醒物質を介して適切にコントロールする事で、内因性の因子を応用し副作用の少ない病態に応じた適切な鎮静法の確立に至る道標を得ることが可能になると考えられる。

### 3. 研究の方法

内因性覚醒物質オレキシン活性と各種麻酔・鎮静薬の効果の検討

OX 神経の脱落により OX 神経活性が低い遺伝子改変ラット(TG)と野生型(WT)を選定した。両者に対し各種麻酔・鎮静薬腹腔内投与し、投与から正向反射消失までの時間を導入時間、正向反射消失から回復までの時間を麻酔時間と定義し各々の時間を測定した。

用いた薬剤はデクスメドミジン(50 または 100 micro g/kg 腹腔内投与)、ミダゾラム(7.5 または 15 mg/kg)を腹腔内投与)、プロポフォール(80 mg/kg を腹腔内投与)である。プロポフォールに関しては野生型のみを用い OX 自身と OX1 型受容体拮抗薬の影響を検定した。

ケタミンの鎮痛効果におけるオレキシンと交感神経活性の効果

TG と WT を対象にケタミンを 15 mg/kg 腹腔内投与しホットプレート潜時を指標に鎮痛効果を比較検討した。両群に OX または OX 受容体の拮抗薬、ノルアドレナリン選択的神経破壊薬を組み合わせて投与し各々の影響を検討した。

#### LPS 腹腔内敗血症モデルにおける睡眠鎮静の電気生理学的評価

敗血症による睡眠障害にオレキシン神経系は関与するか否か検討する目的で軽度炎症モデルとしてリポポリサッカライド(LPS)を体重あたり0.3g 腹腔内投与したモデルを採用した。前述のWT、TG ラットを対象とし、脳波、筋電図の電極を留置した個体に対照値として睡眠を 24 時間記録し、その後に LPS を投与し、睡眠を更に 24 時間記録した。睡眠の段階を覚醒、ノンレム、睡眠、レム睡眠に分類し LPS 投与前後の睡眠動態の差を比較検討した。

#### LPS 腹腔内敗血症モデルにおける鎮静薬と自律神経系機能修飾の関連の検討

敗血症に対する自律神経系制御に基づいた適切な鎮静を探求するという観点からラットの敗血症モデルを作成し、このモデルにおける自律神経活動を心電図の高速フーリエ変換解析を基に検証した。高周波の power は副交感神経活性を、低周波の power と低周波と高周波の power の比は交感神経活性を示していると考えられている。ECG 記録は三種混合麻酔薬(塩酸メドミジン 0.15 mg/kg + ミダゾラム 2 mg/kg + 酒石酸ブトルファノール 2.5 mg/kg での麻酔)投与下でおこなった。LPS(0.1mg/kg)腹腔内投与と生食投与群の2群で心電図の高速フーリエ変換による心拍スペクトラム解析を行った。心電図低周波成分(LF)および心電図高周波成分(HF)を各々0.02~1.0Hz,1.0~3.0Hzと定義し、リアルタイムで記録、LF power, HF power および LF/HF ratio の経時的变化を分析した。

## 4. 研究成果

### 内因性覚醒物質オレキシン活性と各種麻酔・鎮静薬の効果の検討:

デクスメドミジン(DEX):導入時間は何れの量でも両群に差がなかった。一方、麻酔時間に関しては DEX 群では WT:48.3+/-8.4 分、TG56.7+/-6.2 分と TG で延長傾向にあり、DEX100 群では WT:156.8+/-7.6 分、TG179.9+/-18.0 分と TG で有意に延長した。OX 活性の低下は DEX の麻酔時間延長をもたらすことを示している。DEX の作用機序に上行性覚醒系の要素である青斑核の活動抑制も含み、OX もまた青斑核の活性化を促すので OX の活性が低い TG は青斑核の活性も低いことが予想される。その間結果 DEX の青斑核抑制と相まって DEX の麻酔時間が WT より延長したと考えられた。この結果を ICU での鎮静に敷衍して考えると、DEX は POCD 予防効果など利点も多いが ICU 症例は敗血症など重症感染症の症例も多くこのような病態では OX 活性の低下が見られる(げっ歯類)。ICU 症例では DEX の作用は、病態により強調される症例があることを示唆しており、適正量のモニターが望ましいことも示している。

ミダゾラム(MDZ):導入時間は MDZ7.5 mg/kg 投与群で WT が 2.1+/-0.7 分、TG では 1.9+/-0.9 分であった。MDZ15 mg/kg 投与群で WT が 3.4+/-0.9 分、TG では 2.8+/-0.8 分であり何れ

の量でも両群に差がなかった。一方、麻酔時間に関しては 7.5 mg/kg 投与群で WT が 7.5±2.2 分、TG では 18.9±2.3 分、15 mg/kg 投与群で WT:24.3±2.7 分、TG では 36.8±5.6 分と TG で有意に延長した。

プロポフォール(Prop):OX の脳室内投与で Prop 麻酔時間は短縮したが逆に選択的 OX1 型の拮抗薬投与で Prop の麻酔時間は延長した。Prop 麻酔時間に影響する OX 受容体は 1 型であることが示唆された。敗血症では OX 神経活性が落ちるが、敗血症の治療に要する鎮静に Prop は少なめで良いと言う理論的根拠を与える可能性が本研究から示された。また Prop 鎮静からの速やかな回復に OX 作動薬も有効である可能性もある。更に OX 拮抗薬は麻酔効果を増強する可能性があるため、「麻酔補助薬」としても、使用できる可能性も示唆された。

### ケタミンの鎮痛効果におけるオレキシンと交感神経活性の効果

OX、OX1 型受容体拮抗薬(SB)、ノルアドレナリン特異的破壊薬(DSP4)を用いケタミンの鎮痛メカニズムにおける OX とノルアドレナリンとの関連について検討を行った。オスの WT と TG に対しケタミン(15mg/kg と DSP 4 (50mg/kg)を腹腔内投与、OX と SB は脳室内投与とした。鎮痛作用は摂氏 50 度のホットプレート潜時を指標とした。

無処置の WT、ノルアドレナリン活性が低下した個体(DSP4 投与群 WT)、OX 活性とノルアドレナリン活性療法が低下した個体(DSP4 投与 TG)の 3 群で検証した。OX 活性とノルアドレナリン活性の両方が低下した群でケタミンの鎮痛効果は減弱したが、OX 投与によりケタミンの鎮痛効果が増強された。ノルアドレナリン活性が低下した個体においても OX 単独投与によりケタミンの鎮痛効果が増強された。これらの増強効果は SB の投与で消失した。この結果はノルアドレナリン作動性下行性疼痛抑制系が抑制されても OX 単独でケタミン鎮痛作用に関与することが考えられ、OX の作用を中心とした新しい鎮痛薬開発の道筋を示唆するものと考えられた。このような鎮痛薬は、自律神経活性にあまり影響せず ICU の症例の鎮痛に寄与することも期待される。

### LPS 腹腔内敗血症モデルにおける睡眠鎮静の電気生理学的評価

LPS 投与前は、野生型、遺伝子改変型ともに暗期に覚醒時間が多く、明期でノンレム睡眠時間が多い通常の睡眠動態を示し、WT と TG で有意な差は認められなかった。しかし、レム睡眠に関しては、WT よりも TG の方がリズム不明瞭にある傾向にあった。LPS 投与後では WT は TG に比べて暗期に覚醒時間が減少し、逆にノンレム睡眠時間が増加した。レム睡眠に関しては両群で差はなかった。このことは、少量の LPS に対する防御反応が WT において TG よりも強いことを指しており、OX 神経の活性度が軽度炎症時の睡眠障害に関与している可能性も考えられた。

### LPS 腹腔内敗血症モデルにおける鎮静薬と自律神経系機能修飾の関連の検討

LF power は LPS 投与群で低下傾向、HF power は LPS 投与群で増加傾向、LF/HF ratio は LPS 投与群で低下傾向という所見が得られた。高周波の power は副交感神経活性を、低周波の power と低周波と高周波の power の比は交感神経活性を示していると考えられている。今回の結

果は交感神経活性が LPS により低下し相対的に副交感神経活性が亢進傾向にあることを示唆すると考えられる。敗血症により交感神経活動が抑制され、ストレスに対する耐性が弱まっていることを示す所見とも考えられ、このモデルを用いることは、自律神経系活動をモニターし、自律神経系制御に基づいた ICU での鎮静法の探求する課題遂行に有用であろう。

研究期間を通じて集中治療で用いられているミダゾラム、プロポフォール、ケタミン、また将来保険適用になることも期待されるレミマゾラムと OX 神経活性の関係を検討した。幅広い範囲で OX 神経活性は自律神経活性と共に鎮静・鎮痛作用に関与することが示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 6件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Akaishi Masahiro, Hashiba Eiji, Takekawa Daiki, Kushikata Tetsuya, Hirota Kazuyoshi	4. 巻 8
2. 論文標題 Plasma orexin A does not reflect severity of illness in the intensive care units patients with systemic inflammation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JA Clinical Reports	6. 最初と最後の頁 7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40981-022-00498-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Nikaido Yoshikazu, Midorikawa Yoko, Furukawa Tomonori, Shimoyama Shuji, Takekawa Daiki, Kitayama Masato, Ueno Shinya, Kushikata Tetsuya, Hirota Kazuyoshi	4. 巻 12
2. 論文標題 The role of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and iron homeostasis in object recognition impairment in aged sepsis-survivor rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 249
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-03981-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Oyama Tasuku, Kinoshita Hirotaka, Takekawa Daiki, Saito Junichi, Kushikata Tetsuya, Hirota Kazuyoshi	4. 巻 36
2. 論文標題 Higher neutrophil-to-lymphocyte ratio, mean platelet volume, and platelet distribution width are associated with postoperative delirium in patients undergoing esophagectomy: a retrospective observational study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Anesthesia	6. 最初と最後の頁 58～67
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00540-021-03007-6	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 該当する
1. 著者名 Kinoshita Hirotaka, Saito Junichi, Takekawa Daiki, Ohyama Tasuku, Kushikata Tetsuya, Hirota Kazuyoshi	4. 巻 16
2. 論文標題 Availability of preoperative neutrophil-lymphocyte ratio to predict postoperative delirium after head and neck free-flap reconstruction: A retrospective study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0254654
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0254654	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Kushikata Tetsuya, Hirota Kazuyoshi, Saito Junichi, Takekawa Daiki	4. 巻 14
2. 論文標題 Roles of Neuropeptide S in Anesthesia, Analgesia, and Sleep	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmaceuticals	6. 最初と最後の頁 483 ~ 483
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ph14050483	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kinoshita H, Kushikata T, Takekawa D, Hirota K	4. 巻 6
2. 論文標題 Perioperative abnormal electroencephalography in a later-stage elderly with septic shock: a case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JA Clinical Reports	6. 最初と最後の頁 5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40981-020-00409-5.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 KUSHIKATA Tetsuya	4. 巻 42
2. 論文標題 Mechanism and Prevention of Postoperative Delirium	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 THE JOURNAL OF JAPAN SOCIETY FOR CLINICAL ANESTHESIA	6. 最初と最後の頁 499 ~ 504
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2199/jjsca.42.499	査読の有無 無
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12件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 木下裕貴、櫛方哲也、大山翼、竹川大貴、廣田和美
2. 発表標題 長時間手術における術後せん妄予測法としての脳波 帯域パワー比率分析の可能性
3. 学会等名 第67回日本麻酔科学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 木下裕貴、櫛方哲也、大山翼、竹川大貴、紺野真緒、廣田和美
2. 発表標題 敗血症性ショック高齢患者の脳波モニタリング：症例報告
3. 学会等名 第24回日本神経麻酔集中治療学会(Web開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹川大貴、櫛方哲也、二階堂義和、木下裕貴、大山翼、廣田和美
2. 発表標題 LPS投与による睡眠障害にオレキシン作動性神経は関与するか - Orexin/Ataxin-3 transgenic ratを用いた研究
3. 学会等名 第24回日本神経麻酔集中治療学会(Web開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 櫛方哲也
2. 発表標題 麻酔と睡眠
3. 学会等名 第27回日本静脈麻酔学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 櫛方哲也
2. 発表標題 せん妄の発生機序と予防
3. 学会等名 日本臨床麻酔学会第41回大会（招待講演）
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 外崎充、櫛方哲也、竹川大貴、斎藤淳一、木下裕貴、廣田和美
2. 発表標題 ノルアドレナリン作動性下行性疼痛抑制系が抑制されても、オレキシンはケタミンの鎮痛作用に関与する（優秀演題）
3. 学会等名 日本麻酔科学会第69回学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 竹川大貴、櫛方哲也、木下裕貴、廣田和美
2. 発表標題 オレキシン神経系が軽度全身炎症による睡眠障害に与える影響
3. 学会等名 日本麻酔科学会第69回学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大山翼、竹川大貴、木下裕貴、斎藤淳一、櫛方哲也、廣田和美
2. 発表標題 食道癌手術における予後推定栄養指数と術後せん妄との関連性の検討：後ろ向き研究
3. 学会等名 日本麻酔科学会第69回学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 櫛方哲也、外崎充、斎藤淳一、竹川大貴、木下裕貴、二階堂義和、廣田和美
2. 発表標題 内因性覚醒物質オレキシン活性の低下はデクスメドミジンの麻酔感受性を増強する - オレキシン遺伝子改変ラットを用いた研究 -（最優秀演題）
3. 学会等名 日本集中治療医学会第6回東北支部学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木下裕貴、櫛方哲也、廣田和美
2. 発表標題 高侵襲手術における全身麻酔中の脳波変化と術後せん妄の関連
3. 学会等名 日本臨床麻酔学会第42回大会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 櫛方哲也、外崎充、斎藤淳一、竹川大貴、木下裕貴、二階堂義和、廣田和美
2. 発表標題 オレキシンはオレキシン1型受容体を介してプロポフォール麻酔の鎮静機序に影響する
3. 学会等名 第50回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kinoshita H, Hashiba E, Oyama T, Takekawa D, Saito J, Kushikata T, Hirota K
2. 発表標題 Chronological changes in multiple frontal EEG characteristics after general anesthesia in patients with or without postoperative delirium
3. 学会等名 The 35th congress of European society of intensive care medicine (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計7件

1. 著者名 櫛方哲也（分担執筆）	4. 発行年 2022年
2. 出版社 総合医学社	5. 総ページ数 352
3. 書名 最新主要文献とガイドラインでみる 麻酔科学レビュー 2022	

1. 著者名 榑方哲也(分担執筆)	4. 発行年 2020年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 712
3. 書名 睡眠学	

1. 著者名 榑方哲也(分担執筆)	4. 発行年 2021年
2. 出版社 総合医学社	5. 総ページ数 344
3. 書名 最新主要文献とガイドラインでみる 麻酔科学レビュー2021	

1. 著者名 榑方哲也(分担執筆)	4. 発行年 2020年
2. 出版社 総合医学社	5. 総ページ数 344
3. 書名 麻酔科学レビュー2020	

1. 著者名 榑方哲也(分担執筆)	4. 発行年 2022年
2. 出版社 日本医事新報社	5. 総ページ数 412
3. 書名 神経麻酔と神経集中治療の基礎と実践【電子版付】	

1. 著者名 榑方哲也(分担執筆)	4. 発行年 2022年
2. 出版社 克誠堂出版	5. 総ページ数 259
3. 書名 手術患者の術前使用薬コントロール	

1. 著者名 榑方哲也(分担執筆)	4. 発行年 2022年
2. 出版社 克誠堂出版	5. 総ページ数 237
3. 書名 読んでおきたい麻酔科学論文	

〔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
研究 分担者	榑方 哲也  (KUSHIKATA TETSUYA)  (80250603)	弘前大学・医学研究科・准教授   (11101)	

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
---------	---------