

令和 6 年 5 月 22 日現在

機関番号：11101

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16556

研究課題名（和文）脳波解析による術後譫妄予測アルゴリズムの確立

研究課題名（英文）Establishment of an algorithm for predicting postoperative delirium using EEG analysis

研究代表者

木下 裕貴（Kinoshita, Hiroataka）

弘前大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：70897660

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：術後譫妄の病態機序として考えられている「脳内炎症」を早期に発見する手段として、全身麻酔中の脳波が有用かどうかを検討した。頭頸部再建手術および食道癌手術などの高侵襲術において、術後譫妄患者では、帯域パワーの相対比が有意に低値であった。これまで術後譫妄と関連すると考えていた加齢や全身炎症の程度を示す好中球リンパ球比よりも、帯域パワーの相対比は「脳の脆弱性」をより反映し、術後譫妄予測において最も有用なマーカーとなることを示した。この他、高侵襲悪性腫瘍手術における術前の好中球リンパ球比の予測マーカーとしての有用性について報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

全身麻酔中の脳波から術後譫妄を予測できるようになったことで、麻酔科医が術後譫妄に対し介入できる可能性を拓けた。また、麻酔導入時点で術後譫妄の発症がある程度規定されていることを脳波解析により客観的に証明したことで、術前の予防介入の重要性を示すことができた。全身麻酔中の脳波、特に、波は「脳の脆弱性」を示唆しており、波の出現は術後譫妄予防に向けた術前介入の指標となりうる。また、加齢や術前の全身炎症を示唆する好中球リンパ球比との関連を探ることによって、術後譫妄の病態機序解明に向け一助となったと考えている。

研究成果の概要（英文）：We have investigated whether EEG during general anesthesia is useful as a means of early prediction for "neuroinflammation", which is considered to be a pathological mechanism of postoperative delirium. We reported the relative ratio of the alpha power is significantly lower in patients with postoperative delirium underwent highly invasive surgeries such as head and neck reconstruction and esophageal cancer surgery. Rather than age and neutrophil-lymphocyte ratios, which have been thought to be associated with postoperative delirium, the relative ratio of the alpha power reflected "vulnerable brain" and is the most useful marker for predicting postoperative delirium. In addition, we reported that the usefulness of preoperative neutrophil-lymphocyte ratios as a predictive marker for preoperative delirium in highly invasive malignant surgery.

研究分野：麻酔科学

キーワード：術後譫妄 波 脳波 好中球リンパ球比 脳内炎症 脆弱な脳 尿酸 高齢者

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

日本は医療水準の向上や栄養・衛生状態の改善により平均寿命は向上し、超高齢社会となっている。術後譫妄は手術を受ける高齢患者において一般的な合併症であり、治療の妨げとなるだけでなく、患者の院内滞在日数、生活の質、死亡率と関連する(Ha A et al, Urol Oncol 2018)。現在、術後譫妄の発生機序に関しては確定的なものは存在しないものの、脳内炎症説が有力である。手術侵襲に伴う炎症、麻酔、疼痛などの周術期ストレスによって脳内炎症は誘発され、術後譫妄を発症すると考えられている。

臨床的に脳内炎症を発見する可能性がある方法として、脳波解析がある。プロポフォールやセボフルランによる全身麻酔では、至適麻酔レベルの脳波は徐波や α 波が中心となるが、加齢に伴って α 波が消失していくことが報告されている。(Purdon PL et al, Br J Anaesth 2015)。臨床現場では、加齢は術後譫妄を生じるリスクとなりうるが、動物実験においてもリポ多糖投与後の高齢ラットでは認知機能で重要な役割を果たす海馬ミクログリアからの TNF- α 、IL-1 β などの炎症性サイトカインの放出が若年ラットと比較して劇的に増加することが報告されており(Kawano T et al, Anesthesiology 2015)、これらの機序が脳波変化に関与していると考えられる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、全身麻酔、術後集中治療管理中における脳波測定および周波数解析によって脳内炎症を検知し、術後譫妄予測のためのアルゴリズムを確立することである。脳波モニターの使用による全身麻酔と術後譫妄の発生率に関する研究は存在するが、実際に脳波測定や周波数解析から術後譫妄の発症を予測した研究は少なく、全身麻酔下における脳波と術後譫妄の研究を通して術後譫妄の予測、病態の解明や治療法の開発に繋げていく。

3. 研究の方法

高侵襲手術における α 波による術後譫妄の予測

2018年から2021年に弘前大学医学部附属病院における食道癌・頭頸部癌根治術患者80名を対象に、全身麻酔中および集中治療管理中の脳波を BIS モニターより収集し解析を行う。解析は麻酔導入後、麻酔導入3時間、6時間、9時間、および21時間後(ICU滞在中)の時点の脳波について高速フーリエ解析を行い、8-13Hzの α 帯域パワー (μV^2) / 0.5-30Hz (μV^2) の全帯域パワー (μV^2) を α 帯域パワー相対比として算出した。炎症性マーカーとして、麻酔導入後9時間、および21時間後(ICU滞在中)の好中球ゼラチナーゼ結合リポカリン、プレセプシン、プロカルシトニン、C反応性蛋白を血液検体より測定した。術後譫妄の診断は、Intensive Care Delirium Screening Checklist 4点以上をカットオフとした。

高侵襲手術における好中球・リンパ球比が術後譫妄予測マーカーとしての有用性

全身炎症が血液脳関門など様々な経路を介して脳内炎症へ波及していくことが知られている。全身炎症を示唆する好中球リンパ球比の術前値が術後譫妄の発症と関連していると考え、2015年から2019年に弘前大学医学部附属病院で施行された頭頸部再建手術100名を対象に術前好中球リンパ球比と術後譫妄について後ろ向きに検討した。術後譫妄の診断は、Intensive Care Delirium Screening Checklist 4点以上をカットオフとした。

加齢がデスフルランによる全身麻酔中の脳波に与える影響の検討

プロポフォールやセボフルランによる全身麻酔における加齢と α 波が消失するという報告に準じ、デスフルランにおける加齢と α 帯域パワーの関連について検討した。2020年から2021年に弘前大学医学部附属病院における全身麻酔下非心臓手術を受ける18歳以上の患者においてプロポフォールによる全身麻酔導入・維持を施行した患者とデスフルランで維持した患者の執刀直前の脳波を比較検討した。

加齢や術前の認知機能がレミマゾラムによる全身麻酔中の脳波に与える影響の検討

ベンゾジアゼピン系薬剤であるレミマゾラムは循環動態の安定という点から高齢者で頻用されるが、2020年の臨床承認以降、全身麻酔中の脳波解釈に関して一定の見解は得られていない。そこで2023年より弘前大学医学部附属病院における全身麻酔下非心臓手術を受ける50歳以上の患者において、加齢や術前の認知機能がレミマゾラム麻酔中の脳波へ与える影響について検討を行っている。(jRCT1022230059)

4. 研究成果

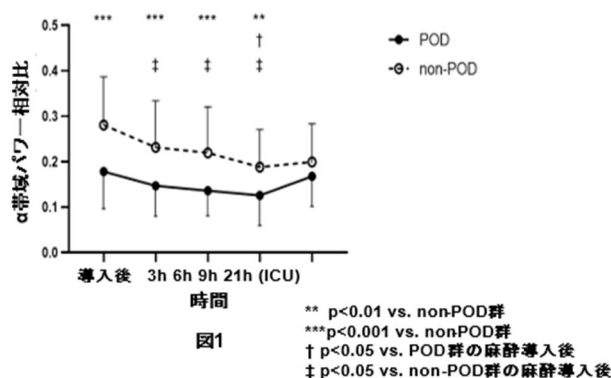
高侵襲手術における α 波による術後譫妄の予測

対象となった80名のうち、25人(31.3%)が術後譫妄と診断された。患者背景として、術後

譫妄群は有意に高齢 (71.60±7.77 vs 64.98±8.12, $p<0.001$) であり、ICU 滞在期間は長かった (4(4-6)日 vs 4(4-4)日, $p=0.037$)。術後譫妄群では麻酔導入後より α 帯域パワー相対比が有意に低く、術中のいずれの時点においても術後譫妄群は非譫妄群よりも有意に α 帯域パワー相対比は有意に低値であった (図 1)。年齢を共変量とした Repeated measured two way ANCOVA においても同様の結果が得られた。

炎症マーカーに関して、術前好中球リンパ球比は術後譫妄群で有意に高値 (2.87±1.04 vs 2.22±1.00; $p=0.008$) であったが、その他の術中炎症マーカーは両群で有意差を認めなかった。麻酔導入時の α 帯域パワー相対比、年齢、術前好中球リンパ球比を説明変数とした術後譫妄に関する多変量ロジスティック回帰分析では、 α 帯域パワー相対比 (調整オッズ比: 0.91(95%信頼区間: 0.85-0.97), $p=0.005$)、年齢 (調整オッズ比: 1.09 (95%信頼区間: 1.01-1.17), $p=0.036$) は独立した術後譫妄の関連因子であった。

Kinoshita H, Saito J, Kushikata T, Oyama T, Takekawa D, Hashiba E, Sawa T, Hirota K. The Perioperative Frontal Relative Ratio of the Alpha Power of Electroencephalography for Predicting Postoperative Delirium After Highly Invasive Surgery: A Prospective Observational Study. *Anesth Analg.* 2023; 137:1279-88. doi: 10.1213/ANE.0000000000006424.



高侵襲手術における好中球・リンパ球比が術後譫妄予測マーカーとしての有用性

解析対象となった 97 人のうち 20 人 (30%) が術後譫妄と診断された。患者背景における単変量解析では、術後譫妄群は術前好中球リンパ球比が有意に高く (4.24(3.09-5.15) vs 1.87 (1.46-2.49), $p<0.001$)、他に Body Mass Index、慢性閉塞性肺疾患、術後鎮痛のためのフェンタニル用量において有意な差を認め、ICU 滞在期間は有意に延長した (5(4-6)日 vs 4(4-5)日, $p=0.031$)。

Kruskal-Wallis 解析では術前好中球リンパ球比 1.0 以下と比較し、高値群では有意に ICDSC の最高値が高かった (vs 3.0 < 好中球リンパ球比 ≤ 4.0: $p=0.027$, vs 好中球リンパ球比 > 4.0: $p=0.038$)。術前好中球リンパ球比 > 3.0、年齢調整チャールソン併存疾患指数 > 5.0、E-PRE-DELIRIC スコア > 0.08 を説明変数として多変量ロジスティック回帰分析を行ったところ、術前好中球リンパ球比 > 3.0 は頭頸部再建手術における術後譫妄の独立した関連因子であることが示された (調整オッズ比: 13.80 (95%信頼区間: 4.20-45.20), $p<0.001$)。

Kinoshita H, Saito J, Takekawa D, Ohyama T, Kushikata T, Hirota K. Availability of preoperative neutrophil-lymphocyte ratio to predict postoperative delirium after head and neck free-flap reconstruction: A retrospective study. *PLoS One.* 2021;16: e0254654.

加齢がデスフルランによる全身麻酔中の脳波に与える影響の検討

対象となった 43 人のうち、29 人がプロポフォル (PR) 群、14 人がデスフルラン (AOD) 群であった。デスフルランにおける麻酔においても、プロポフォルやセボフルランと同様加齢に伴い α 帯域パワーが低下することが線形解析によって示された (図 2)。

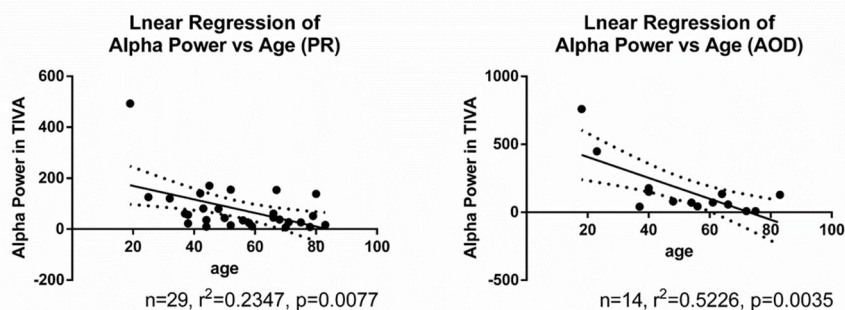


図 2

加齢や術前の認知機能がレミマゾラムによる全身麻酔中の脳波に与える影響の検討

レミゾラム麻酔中の脳波は、若年成人においては β 帯域の増加が認められるが高齢者においては必ずしも認められず、プロポフォルや揮発性麻酔薬と同様の所見を示すことがある。現在症例集積中であり、結果が出次第公表を行う予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Kinoshita Hirotaka, Saito Junichi, Kushikata Tetsuya, Oyama Tasuku, Takekawa Daiki, Hashiba Eiji, Sawa Teiji, Hirota Kazuyoshi	4. 巻 137
2. 論文標題 The Perioperative Frontal Relative Ratio of the Alpha Power of Electroencephalography for Predicting Postoperative Delirium After Highly Invasive Surgery: A Prospective Observational Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Anesthesia and Analgesia	6. 最初と最後の頁 12791-1288
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1213/ANE.0000000000006424	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 Kumagai Gentaro, Wada Kanichiro, Asari Toru, Nitobe Yohshiro, Kinoshita Hirotaka, Kushikata Tetsuya, Hirota Kazuyoshi, Ishibashi Yasuyuki	4. 巻 32
2. 論文標題 Association of cervical atherosclerosis on Doppler ultrasonography and postoperative delirium in patients undergoing spinal surgery: a single-center, retrospective, observational study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Spine Journal	6. 最初と最後の頁 3352-3359
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00586-023-07823-0	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 Morita Hironobu, Kinoshita Hirotaka, Kiyokawa Masayo, Kushikata Tetsuya, Hirota Kazuyoshi	4. 巻 18
2. 論文標題 Remimazolam and Remifentanil Anesthetics for an Adolescent Patient with Stiff-Person Syndrome: A Case Report	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 A and A Practice	6. 最初と最後の頁 e01758 ~ e01758
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1213/XAA.0000000000001758	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 Kato Kodai, Kinoshita Hirotaka, Kumagai Gentaro, Takekawa Daiki, Nitobe Yohshiro, Asari Toru, Wada Kanichiro, Kushikata Tetsuya, Ishibashi Yasuyuki, Hirota Kazuyoshi	4. 巻 38
2. 論文標題 Association between preoperative neutrophil-lymphocyte ratio, uric acid, and postoperative delirium in elderly patients undergoing degenerative spine surgery	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Anesthesia	6. 最初と最後の頁 35 ~ 43
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00540-023-03273-6	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 -

1. 著者名 Kinoshita Hirotaka, Takekawa Daiki, Kudo Takashi, Sawada Kaori, Mikami Tatsuya, Hirota Kazuyoshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Higher neutrophil-lymphocyte ratio is associated with depressive symptoms in Japanese general male population	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9268
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-13562-x	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 -

1. 著者名 Kinoshita Hirotaka, Hashiba Eiji, Uchida Satoshi, Hirota Kazuyoshi	4. 巻 8
2. 論文標題 Successful management of a patient with preoperative respiratory failure due to a solid giant retroperitoneal tumor: a case report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JA Clinical Reports	6. 最初と最後の頁 85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40981-022-00575-8	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 -

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 -

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 -

〔学会発表〕 計13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, 内田 達士, 大山 翼, 竹川 大貴, 中井 希紫子, 二階堂 義和, 齋藤 淳一, 橋場 英二, 櫛方 哲也, 廣田 和美
2. 発表標題 サルコペニアの術後せん妄への影響: 脳波 パワー相対比を用いた研究
3. 学会等名 第51回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 盛田 大喜, 木下 裕貴, 床次 玲未, 芳賀 悠, 清川 聖代, 櫛方 哲也, 廣田 和美
2. 発表標題 Stiff-Person症候群患者にレミゾラムとレミフェタニルを用いて全身麻酔管理を施行した1症例
3. 学会等名 第51回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 加藤 広大, 木下 裕貴, 竹川 大貴, 櫛方 哲也, 廣田 和美
2. 発表標題 脊椎変性疾患患者における術前の好中球リンパ球比および尿酸と術後せん妄の関連
3. 学会等名 日本麻酔科学会北海道・東北支部第13回学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 木下 裕貴, 佐々木 賀広, 齋藤 くるみ, 内田 達士, 平井 直樹, 堀 実怜, 竹川 大貴, 橋場 英二, 櫛方 哲也, 廣田 和美
2. 発表標題 ICU 入室後24時間データを用いた術後せん妄予測のための推論モデルの確立
3. 学会等名 日本集中治療医学会第7回東北支部学術集会
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

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 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木下 裕貴
2. 発表標題 周術期せん妄と予防戦略
3. 学会等名 第4回日本神経麻酔集中治療学会セミナー (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木下 裕貴
2. 発表標題 周術期せん妄の予防戦略と薬理的介入
3. 学会等名 日本クリティカルケア看護学会2022年度せん妄ケアセミナー (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大山 翼、竹川 大貴、木下 裕貴、齋藤 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 木下 裕貴、佐々木 賀広、齋藤 くるみ、内田 達士、平井 直樹、堀 実怜、竹川 大貴、橋場 英二、櫛方 哲也、廣田 和美
2. 発表標題 自施設JIPADデータを用いた深層学習による術後せん妄予測モデルの確立
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 木下 裕貴、大山 翼、竹川 大貴、齋藤 淳一、櫛方 哲也、廣田 和美
2. 発表標題 頭頸部再建手術における術前好中球・リンパ球比と術後せん妄発症の関連性:後向き研究
3. 学会等名 日本麻酔科学会第68回学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木下 裕貴、大山 翼、三上 典子、竹川 大貴、櫛方 哲也、廣田 和美
2. 発表標題 悪性腫瘍手術における術中脳波の周波数変化と術前炎症マーカーとの関連性:前向き研究
3. 学会等名 第25回日本神経麻酔集中治療学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木下 裕貴、櫛方 哲也、平井 直樹、北山 眞任、廣田 和美
2. 発表標題 高度肥満を伴うKlippel-Trenaunay-Weber症候群 患者に対する2度の麻酔経験
3. 学会等名 日本蘇生学会第40回学術集会
4. 発表年 2021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
研究協力者	廣田 和美 (Hirota Kazuyoshi) (20238413)	弘前大学・医学研究科・教授 (11101)	
研究協力者	櫛方 哲也 (Kushikata Tetsuya) (80250603)	弘前大学・医学研究科・准教授 (11101)	
研究協力者	橋場 英二 (Hashiba Eiji) (10374844)	弘前大学・医学部附属病院・准教授 (11101)	
研究協力者	斎藤 淳一 (Saito Junichi) (90647413)	弘前大学・医学部附属病院・講師 (11101)	
研究協力者	竹川 大貴 (Takekawa Daiki) (80834803)	弘前大学・医学部附属病院・助教 (11101)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	大山 翼 (Oyama Tasuku) (10910375)	弘前大学・医学部附属病院・助教 (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