

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 21 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590287

研究課題名(和文)二連発刺激による誘発電位を用いた麻酔深度・睡眠深度の新しい評価方法の開発

研究課題名(英文) A new approach to evaluate the anesthetic depth by evoked potential with sequential double stimulation.

研究代表者

藤木 通弘 (Fujiki, Nobuhiro)

産業医科大学・産業生態科学研究所・教授

研究者番号：80334928

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円、(間接経費) 1,260,000円

研究成果の概要(和文)：我々は二連発感覚刺激に対する2つの誘発電位の振幅比が麻酔深度に応じて動的に変化する現象を新たに見いだした。セボフルラン麻酔下のオスのSDラットを用い、前肢に二連発の電気刺激をあたえ、頭蓋骨上に設置したネジ電極から体性感覚誘発電位を記録した。第1および第2の刺激に対する誘発電位の振幅R1およびR2とその比(R2/R1)を求めた。二連発刺激間隔が300 msecではR2/R1は麻酔を深くすると明らかに低下した。刺激間隔を広げるとこの現象は認めにくくなった。刺激間隔の短い二連発刺激による感覚誘発電位の比(R2/R1)は麻酔深度の新しい評価方法となる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We observed a novel phenomenon that a ratio of two evoked potentials elicited by double sensory stimulation dynamically changes in response to the depth of anesthesia. Somatosensory evoked potential was recorded via a set of screw electrode on the skull in a male SD rat under the sevoflurane anesthesia. Two consecutive electrical stimulations were applied to the upper limb, and an amplitude ratio of the first response (R1) and second response (R2) were calculated (R2/R1). When the interstimulus interval is around 300 msec, R2/R1 dynamically decrease in response to the depth of anesthesia. On the other hand, if the interstimulus interval is longer than 300 msec, the decrease is smaller. These results suggest that the R2/R1 may be a novel indicator for evaluating the anesthetic depth.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・環境生理学(含体力医学・栄養生理学)

キーワード：麻酔深度 体性感覚誘発電位 二連発刺激

1. 研究開始当初の背景

脳機能を測定する方法として、脳波の自発活動は古くから利用されてきた。その応用範囲としては、麻酔深度の判定や睡眠・覚醒状態の判定などがあげられる。

麻酔深度レベルの正確なモニタリングは、麻酔薬使用量の減量、覚醒までの時間短縮、さらには回復室滞在時間の短縮などのために有用であるとされ、近年 bispectral index (BIS) モニタなどが用いられている¹。BIS モニタの臨床上の有用性は認められているものの、BIS 値の算出方法が非公開で、中枢神経の活動状態との相関についての生理学的根拠は明確でない。また、筋電図などのノイズに弱いなどの欠点もある¹。その他の麻酔深度レベルの評価方法としては、その他にバーストサプレッション比などが用いられている。これら評価方法には自発脳波が用いられているが、脳波の自発活動を、脳機能を反映した指標として用いる事には、つぎのような理由から限界があると考えられる。すなわち、脳波は大脳皮質の錐体細胞から発生した活動電位の複合電場電位であるが、自発脳波はさまざまな刺激に対する錐体細胞の反応の複合電位であるため、空間的にも時間的にもその活動が何を反映しているのかの解釈が困難になるからである。

一方、特定の感覚刺激によって誘発される脳波である誘発電位は、その感覚経路を構成するニューロン群が同時に働くという非生理的な状況ではあるが、その神経回路特定の機能状態を知ることができる。誘発電位を利用したこれまでの研究で、睡眠時には視床以降の誘発電位のうち、皮質成分の振幅が低下することから、睡眠時には視床において情報伝達の遮断、いわゆるゲーティングが行われることが判っている²。脳機能の活動状態を知るといふ点においては、誘発電位を用いたほうが良いように思われるが、記録のために刺激が必要であることも含め、従来の自発脳波を用いた方法に比べ十分な利点があると評価されていないためか、誘発電位を睡眠深度の評価に用いることはあまり行われていないようである。

このように、麻酔深度などを判定する際、脳の機能状態をより反映した誘発電位はあまり用いられず、主に用いられているのは、生理学的根拠が明らかとは言えない BIS モニタや、脳機能を反映しているとはいいがたい自発脳波によっているという状況にあるといえる。したがって、自発脳波を用いた麻酔深度の評価方法に比べ、生理学的な意味がより明確な方法、またはこれまでの誘発電位を用いた評価方法をさらに補強するような評価方法があれば、より信頼性のある麻酔深度とうの評価方法として用いる事が出来るのではないかと考えられる。

1. Johansen JW. Update on bispectral index monitoring. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2006 Mar;20(1):81-99.

2. Steriade S. Brain electrical activity and sensory processing during waking and sleep states. In Kryger MH, Roth T, and Dement WC (Eds.), Principles and Practice of Sleep Medicine. 4th edition 2005 P101-119. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders

2. 研究の目的

背景で述べたような状況のなか、今回研究代表者は、二連発刺激によって得られる二つの大脳誘発電位の振幅比が、麻酔深度によって動的に変動するという現象を見出した。この変化が麻酔深度と相関するかどうかを確認し、前述の自発脳波よりも生理学的意味をもち、これまでの単発刺激による誘発電位のみでの評価方法を補強するようなものとして確立できる可能性があるかどうかを明らかにする事が本研究の目的である。

3. 研究の方法

予備実験について

まず、本研究を行うまえに、研究代表者が発見した現象について、予備実験の結果を用いて説明する。

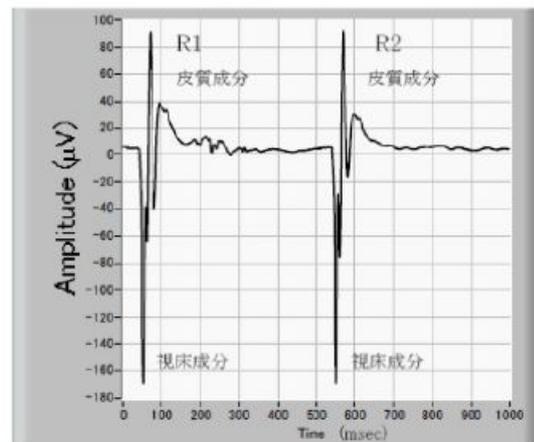


図1. 500 msec 間隔の二連発閃光刺激により誘発された視覚誘発電位 (ラット)

アルファクロラロース麻酔下のラットに、500 msec 前後の比較的短い刺激間隔で、連続する二連発の閃光刺激を与えて視覚電位を記録すると図1のようになる。これを連続的に記録し、時間経過を見たのが図2である。図2を左前面方向から見たものが図1であり、刺激後の1秒程度の時間経過が観察されるわけであるが、図2を右前面方向からみると、図3のように、麻酔下の状態における、二連発刺激に対するそれぞれの誘発電位反応の振幅ピークの経時変化が観察される。それらピークの経時変化を示したのが図3である。

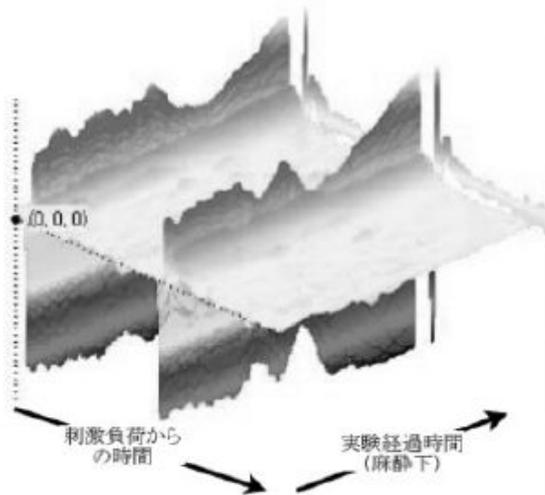


図2. 麻酔下ラットの二連発閃光刺激により誘発された視覚誘発電位の経時的変化

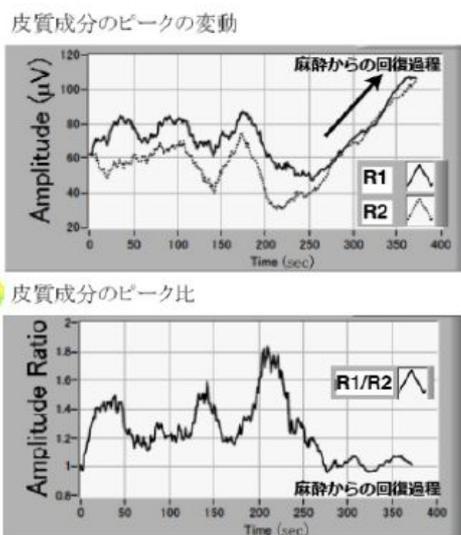


図3. 麻酔下ラットの二連発閃光刺激により誘発された視覚誘発電位の振幅ピーク(上)と振幅比(下)の経時的変化。

図3を観察すると、第1刺激に対する反応(R1)と第2刺激に対する反応(R2)は、図の250秒頃まではR2の大きさが常に低く、その比もR1/R2とすると1より大きい。その後はR1とR2の大きさが同じくらいになり、R1/R2もほぼ1となっている。この記録の後、麻酔を追加していることから、グラフの後半は麻酔効果が弱まった時期であったと考えられる。

この現象の観察から、研究代表者は次のような仮説をたてた。すなわち、比較的短い刺激間隔で二連発の刺激を与えて大脳誘発電位を記録すると、麻酔下など意識が低下した状態では、麻酔が深いときには、R2がR1よりも優位に低下する。つまりR2とR1の振幅比を用いる事で、麻酔深度が推定できる。

この仮説を確かめるために以下、本実験を行った。

本実験

【手術および実験方法】

実験はオスの Sprague-Dawley ラット (250-320 g) 6匹を用いて行った。予備実験では視覚誘発電位を用いていたが、より安定した記録が行える事から、本実験では体性感覚誘発電位を用いることとした。また、麻酔は麻酔深度を比較的短時間に上下することが容易なことから、吸入麻酔薬であるセボフルランを用いた。セボフルラン麻酔導入後、直ちに気管切開を行い、小動物用ベンチレーター (SN-480-7、シナノ製作所) にて調節呼吸 (一回換気量: 体重 100 g あたり 1 ml、呼吸回数: 90 回/min) を行い、セボフルラン麻酔を維持した。続いてラットの頭皮を切開し、頭蓋骨を露出させ、刺激部位である前肢の体性感覚野に相当する部位に誘発電位記録用ネジ電極を設置し、また前肢皮下に体性感覚刺激投与様の針電極を刺入した。脳波は生体アンプにて増幅 (高域遮断周波数 300 Hz、時定数 3 秒) し、AD 変換器を介してコンピュータに記録した。また、刺激は持続時間 5 msec で強度は運動閾値をわずかに超える程度 (通常 0.4-0.6 mA) の条件とし、300、600 および 900 msec の間隔で二連発刺激を、2 秒毎に繰り返し与えた。電気刺激は刺激装置 (KS-402U、ユニークメディカル) を用いた。刺激間隔の条件は、LabVIEW (ナショナルインスツルメンツ) で作成したソフトウェアを用い、DA コンバータ (NI 9263、ナショナルインスツルメンツ) で発生させた矩形電圧変化を外部トリガとして刺激装置に与えた。なお、脳波の記録も、LabVIEW で作成したソフトウェアで AD コンバータ (NI 9215、ナショナルインスツルメンツ) を制御し、コンピュータに記録した。データ解析はオフラインにて行った (後述)。また、脳波と同時に刺激タイミングも記録した。

実験は手術終了後、1 最小肺胞濃度 (MAC) で麻酔状態が安定した状態を、30 分程度維持した後開始した。まずセボフルラン濃度 1 MAC で、前肢皮下に設置した刺激電極に二連発電気刺激を負荷し、体性感覚誘発電位を記録する。15 分後、刺激を継続しながらセボフルラン濃度を 1.5 MAC に増加させる。10 分後再びセボフルラン濃度を 1 MAC に低下させ、15 分後に刺激及び記録を終了した。それぞれの実験動物において、300、600、および 900 msec の二連発刺激間隔をランダムな順番で負荷し実験を行った。すなわちそれぞれの動物で 3 回実験を行った。

【データ解析方法】

コンピュータに記録した脳波データについて、1 発目の刺激から 2 秒間の脳波を一回加算分 (2 秒) ずつ加算開始時をずらしながら 50 回平均加算を全記録時間にわたって行った。濃度増加負荷前 1 MAC 期間 (1MAC Pre) 15 分、1.5 MAC 10 分、濃度増加負荷後 1 MAC (1MAC Post) 15 分の全経過の、1 発目刺激

と2発目刺激に対応する潜時付近の脳波陰性ピーク値をそれぞれ、R1、R2とし、さらにR2をR1で除した振幅比(R2/R1)も算出した。なお、予備実験では振幅比をR1/R2としていたが、本実験ではR2が消失して振幅が0となる場合があることから、R2/R1を振幅比とした。

ピーク検出範囲を適切にしばり、ピーク値の検出精度を高める工夫を行った。さらにR1、R2それぞれのピークを示す潜時も求めた。これらの値を1MAC Pre 期間の終了までの300秒(5分間)、1.5MAC 期間終了までの300秒(5分間)そして1MacPost 期間終了までの200秒(50回加算のためこの期間のみ短い)の平均値を求め、比較した。データは全て平均値±標準誤差で表した。なお、R1およびR2の振幅については各動物の1MAC Preの5分間平均値を100%として表示、比較した。統計はANOVAを行い、有意な場合にSchefféの方法による多重比較を行った。有意水準は、* P<0.05および** P<0.01とした。

4. 研究成果

【実験結果】

二連発の刺激間隔が300 msecと短い場合に、セボフルラン麻酔濃度を1.5MACに増加させると、R1、R2の振幅は低くなる傾向を示すが、その低下の割合は同等ではなく、R2の低下がより早く現れかつ著しかった。この事はR2/R1が麻酔濃度を高くしたときに低下することからも示された。このR2/R1の低下は潜時の変化とほぼ同時期に認められた。

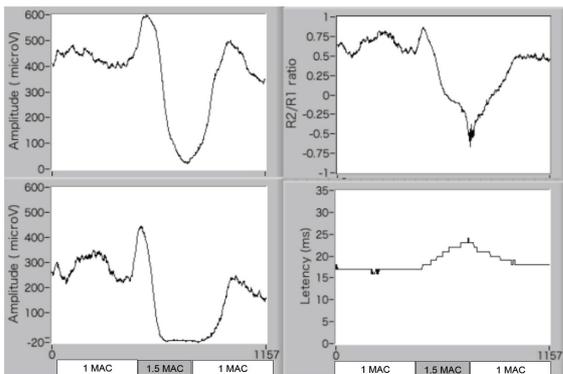


図4. セボフルラン麻酔下ラットの二連発感覚刺激(刺激間隔300 msec)により誘発された体性感覚誘発電位の1発目および2発目の刺激に対する反応R1(左上)およびR2(左下)の陰性振幅ピークと、振幅比(右上)R1の潜時(右下)それぞれの経時的变化の典型例。

典型例では、潜時(図はR1の潜時)は麻酔投与濃度を高くすると延長し、濃度を低くすると元のレベルに戻るの、少なくともピークを見ると明らかのように見えるが、データ解析方法で決めた方法で比較すると、刺激間隔が300、600、900 msec 全て場合において、潜時には有意な変化は認めなかった(図5)。

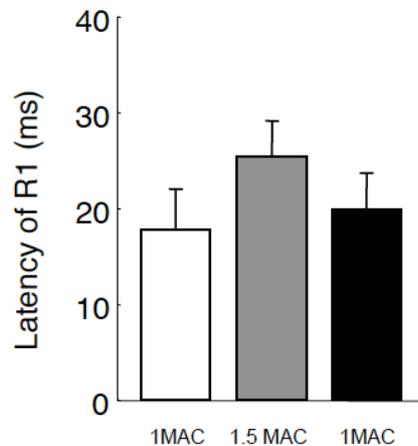


図5. セボフルラン麻酔下ラットの二連発感覚刺激(刺激間隔300 msec)により誘発された体性感覚誘発電位の1発目の刺激に対する反応R1の潜時。濃度増加前の1MAC 期間の最後の5分間の平均値(白色)、濃度増加中1.5MAC 期間の最後の5分間の平均値(灰色)、濃度低下後の1MAC 期間の最後の200秒間の平均値を示す。

また、典型例では麻酔濃度を増加させるとR1の振幅は低下しているが、振幅の変動はバリエーションが多かったためか、6匹の平均値では、全ての刺激間隔において、有意な低下は認めなかった。一方、R2の振幅の平均値は300 msecの刺激間隔のみで、有意な低下を認めた(図6)。

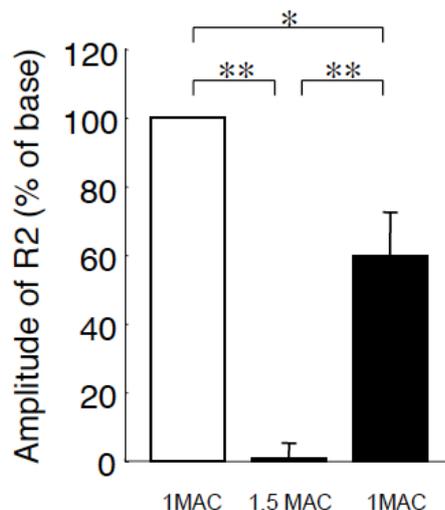


図6. セボフルラン麻酔下ラットの二連発感覚刺激(刺激間隔300 msec)により誘発された体性感覚誘発電位の2発目の刺激に対する反応R2の振幅。濃度増加前の1MAC 期間の最後の5分間の平均値(白色)、濃度増加中1.5MAC 期間の最後の5分間の平均値(灰色)、濃度低下後の1MAC 期間の最後の200秒間の平均値を示す。* p<0.05、** p<0.01

R2/R1 についても、300 msec の刺激間隔で二連発の刺激を与えたときのみ、セボフルラン濃度を増加させた期間で有意な低下を認めた(図7)。R2/R1 は、600 msec では有意ではないが低下傾向を認めたものの、900 msec では麻酔を深くしても低下傾向は明らかではなかった。

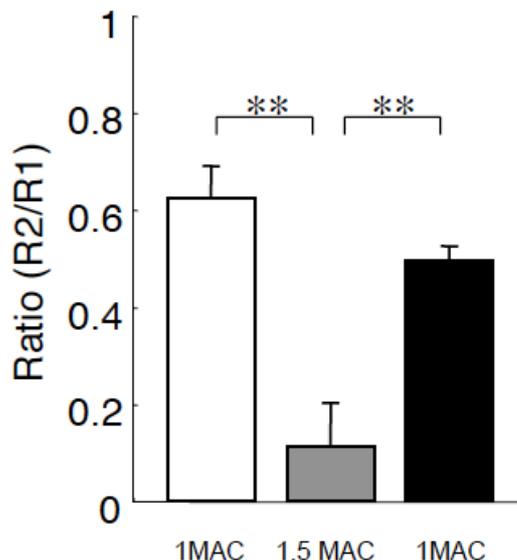


図7. セボフルラン麻酔下ラットの二連発感覚刺激(刺激間隔 300 msec)により誘発された2つの体性感覚誘発電位の振幅比(R2/R1)。濃度増加前の1 MAC 期間の最後の5分間の平均値(白色)、濃度増加中1.5 MAC 期間の最後の5分間の平均値(灰色)、濃度低下後の1 MAC 期間の最後の200秒間の平均値を示す。**p < 0.01

【結論】

本実験の結果から、ラットのセボフルラン麻酔の深度は、二連発刺激によって誘発される2つの体性感覚誘発電位の振幅比によって推定されること、そしてその連続刺激の刺激間隔は300 msと比較的短い場合にのみ認められることが明らかになった。600 msec、900 msecと刺激間隔の幅を広くするにしたがって2発目刺激に対する反応の有意な変化は認めにくくなり、麻酔深度に対しては1発目刺激に対する反応と同様の変化をするようであった。

また、本実験で認められたように、吸入麻酔濃度を高くすると、誘発電位の振幅が延長するが、期間の平均で表した場合有意な変化が出にくい傾向があると考えられる。一方、振幅比は同様の計算処理を行っても、吸入麻酔濃度が高い場合には有意な変化が見られることから、誘発電位の振幅よりも、二連発刺激によって誘発される2つの体性感覚誘発電位の振幅比の方がより鋭敏な指標である可能性が考えられた。

【考察】

本研究から、二連発刺激によって誘発される感覚誘発電位の振幅比が麻酔深度を推定する指標として用いる事が出来る事が明らかとなった。麻酔深度の新しい評価パラメータとして、これまでの指標を補強しうるのはないかと考えられる。

この現象の生理学的な意味、すなわちそのメカニズムは本実験からは明らかにはならなかったが、まず1発目より2発目刺激に対する誘発反応の振幅が麻酔の深さの影響を受け減少しやすいことは、単なる神経の興奮性の低下ではなく、1発目刺激の後に何らかの影響が生じ、300 msecのような短い時間では回復できない興奮性の変化がもたらされている、さらにそれは600 msec、900 msecと2発目刺激のタイミングが遅くなれば回復しうる変化であると考えられる。この現象のメカニズムについては、平成26年度から採択いただいた基盤研究(C)研究課題「麻酔薬が大脳皮質興奮性に及ぼす影響についての二連発感覚刺激を用いた解析」にて明らかにしていきたいと考えている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0件)
投稿予定

〔学会発表〕(計 2件)

藤原 広明、藤木 通弘、二連発刺激による体性感覚誘発電位を用いた麻酔深度評価の新しいアプローチ、第91回日本生理学会大会 2014年3月16日 鹿児島市

藤木通弘、意識下ラットを用いた睡眠脳波および体性感覚誘発電位の同時記録システムの開発、日本睡眠学会第36回定期学術集会 2011年10月15-16日 京都

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0件)
出願検討中

6. 研究組織

(1)研究代表者

藤木 通弘 (FUJIKI, Nobuhiro)
産業医科大学・産業生態科学研究所・人間工学研究室・教授
研究者番号: 80334928