

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24592313

研究課題名(和文)術後譫妄と覚醒意識レベル評価のための 波に関する後頭前頭誘導脳波の同時解析

研究課題名(英文) Simultaneous bicoherence analysis of occipital and frontal electroencephalograms in awake and anesthetized subject to assess the conscious level

研究代表者

林 和子 (Hayashi, Kazuko)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・客員講師

研究者番号：40285276

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：覚醒時に後頭部に認められる 波が、麻酔後には前頭に移動し、これら後頭及び前頭の 活動はバイコヒーレンスの増大を伴っていることが明らかになり、 活動制御に視床皮質回路が関係することが示唆された。

一方、高齢者の脳波は成壮年少群に比べて低振幅で脳波のパワーが小さく、また浅麻酔時においても低周波成分優位である上、覚醒時の後頭部にみられる 活動が小さく、また麻酔鎮静時の前頭における 波、spindle wave の形成も弱いことが明らかとなった。更に、高齢者では、吸入麻酔濃度変化に対する脳波の反応性が小さいことがわかった。これらから高齢者における 波を中心とした脳機能ネットワークの変容が示唆された。

研究成果の概要(英文)：A prominent alpha rhythm accompanying high bicoherence growth is often seen in occipital awake EEGs in younger persons. With the induction of anesthesia, the occipital alpha bicoherence peak disappears and a frontal alpha bicoherence peak appears. The occipital neural network is spatially differently modulated from the frontal EEG in the regulation of consciousness and anesthesia. On the other hand, in the elderly, - bicoherence increased under deeper anaesthesia, similarly to healthy adults, but alpha bicoherence growth was small irrespective of anaesthesia level. Frontal bicoherence growth in the elderly EEG did not change with the depth of sevoflurane anaesthesia, contrasting with the healthy adult showing anaesthesia-dependent change in alpha activity, indicating that the neural network creating alpha waves may be modulated by aging.

研究分野：麻酔科学、脳神経科学

キーワード：波 加齢 睡眠 意識 麻酔 コヒーレンス 後頭 覚醒

1. 研究開始当初の背景

近年、意識の変容は、脳内ニューロンネットワークのダイナミックな変化に応じて起きることが示された。こうした脳内で大局的に生じるニューロンネットワークの機能的変化は、臨床的には脳波上の変化として現れる。例えば、プロポフォールが意識を消失する濃度で、視床皮質間神経回路のダイナミクスを変化させ、前頭での帯域リズム(睡眠紡錘波)を増強させることが示された。このような視床皮質間の回帰的同期が外的刺激への反応性を妨げ、無意識状態を維持する上で重要とされる(PNAS, 2010; 107: 22665-70)。このように無意識下に前頭部に出現する波(睡眠紡錘波)の出現には抑制系ニューロンである視床網様核と皮質間の再帰的回路が重要な役割をもつが、覚醒閉眼状態で自然発生するリズムは、後頭、前頭2領域の独立した振動から生成されるといわれる(Anesthesiology 2010; 112: 545-51)。

後頭波の成因は未だ解明されていないが、前頭のリズムとの類似性も多く、共通の視床を通じた発生機構の関与も予想される(J Neurophysiol, 2005; 93: 2864-729)。また視床髄板内核群が脳幹網様体等の脳の覚醒系からの投射を大脳皮質に中継しており、後頭波はこのような覚醒系制御の影響も強く受けると考えられる。

覚醒閉眼時に出現する後頭部の波が、反応時間や感知能力、長期記憶などの知覚認識能に関連しており、また、うつ状態や認知症等の精神疾患や老化により覚醒意識レベルが変化すると、活動が減弱することが明らかとなりつつあった。眼輪筋や表情筋の影響が小さい後頭脳波は、術中覚醒モニタリングや、周術期の譫妄などの覚醒意識レベルの評価に応用できる可能性がある。

2. 研究の目的

後頭誘導脳波を前頭誘導脳波と同時に、周術期に持続的に収集し、大局的な脳内ネットワーク制御を解析する一方、年齢や精神状態に応じたその疫学的検討を行う。また譫妄に関係すると考えられる神経伝達物質や麻酔関連薬物と後頭誘導脳波との関係を探り、周術期の意識変容に関する研究の基盤とすることを目的とした。

- (1) 後頭前頭脳波から、意識の変容に伴う機能的脳内ネットワークの変化を調べる。それぞれの脳波のパワースペクトラム、及びバイコヒーレンススペクトラムと、前頭後頭間のコヒーレンスやフェイズを算出する。
- (2) 若壮年、高齢者や認知症等の様々な術前意識レベルで、麻酔中及び周術期覚醒時の後頭脳波と前頭脳波を同時解析し、後

頭脳波活動の統計疫学的調査を行い、意識レベルとの関係を探る。

3. 研究の方法

手術麻酔管理症例において、BIS用脳波電極を前頭部と後頭部に装着し、麻酔導入前、麻酔中、覚醒後の脳波を持続的に、A-2000 BISモニター(version 4.0; Aspect Medical Systems, Natick, MA, USA)を用いて収集する。

初めに、前頭・後頭誘導の各脳波をパワースペクトラム解析して、麻酔前中後の帯域のパワーの推移を調べる。また、後頭脳波と、その非検者の覚醒意識レベルの疫学的背景を併せて検討する。若壮年、高齢者や認知症等の様々な術前意識レベルで、麻酔中及び周術期覚醒時の後頭脳波と前頭脳波を同時解析し、後頭脳波活動と患者の術前の意識レベルとの関係を探る。

次に、意識変容に伴う時空間的機能的脳内ネットワークの変化を調べるため、後頭前頭それぞれの脳波のパワースペクトラム、及びバイコヒーレンススペクトラムと、前頭後頭間のコヒーレンスやフェイズを算出する。2誘導脳波間のコヒーレンス、フェイズを調べることで、2点間の脳波の伝搬や干渉が把握できる。また前頭後頭脳波それぞれのバイコヒーレンスを算出することで、再帰的な脳波信号の入力を検討することになり、視床等の脳の深部から大脳皮質に向かう方向への脳波の同期的現象が把握できる。これらから大局的な脳のネットワークとしての制御の概要が理解できる。最後に覚醒や譫妄に関係すると考えられている神経伝達物質作動薬や麻酔薬等と後頭脳波との関係を前述の方法により検討して、後頭波が譫妄などの周術期の意識変容に関する指標となりうるかを調べる。

また、BISモニターに加えて、脳波測定国際標準である10-20法に則る多誘導導出の脳波計を用いて、前頭・後頭誘導脳波のパワースペクトラム、バイコヒーレンススペクトラム解析、コヒーレンス解析を実施する。

4. 研究成果

- (1) 10-20測定法を用いた多誘導脳波を用いた検討に置いて、BISモニターと同様の結果、即ち、麻酔前には後頭部に有意な活動が麻酔後には前頭に移行することが明らかになった。また、後頭及び前頭の活動は、バイコヒーレンスの増大を伴っており、この活動の制御に視床皮質回路が関係することが示唆された。

- (2) 前頭後頭脳波間コヒーレンスは、低周波帯域では0.1-0.3であり、一方、前頭側頭脳波間コヒーレンスは0.6-0.8と高く、

また周波数依存の変化も小さい

セボフルラン3%では、0.5%に比して、前頭側頭間、及び前頭後頭間コヒーレンスは、各々、約80%に減少した。

麻酔下では、帯域で、後頭より前頭の位相が先行する。

後頭誘導脳波は、側頭誘導に比して、前頭誘導脳波との線形的相関性が小さい。また麻酔により各誘導間のコヒーレンスが減少することから、脳空間部位間の電気的活動の相互作用が麻酔により減弱する可能性が示唆された。

- (3) 高齢者、認知症患者におけるセボフルラン麻酔濃度に応じた脳波を定量解析した結果、高齢者、認知症患者の脳波は成壮年症群に比べて低振幅で脳波のパワーが小さく、また浅麻酔時においても低周波成分優位である上、麻酔鎮静時の前頭における波、spindle waveの形成が弱いことが明らかとなった。更に、高齢者、認知症症例では、吸入麻酔濃度変化に対する脳波の反応性が小さいことがわかった。これらから、脳神経細胞数、シナプス密度の低下、神経伝達物質の減少等により、高齢認知症患者における脳機能ネットワークの変化が示唆された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計9件)

Kazuko Hayashi. Inappropriately low bispectral index of the elderly during emergence from sevoflurane anaesthesia. *Journal of Clinical Anesthesia* 2016, in press. 査読有.

Kazuko Hayashi, Teiji Sawa. Falsely reduced bispectral index during light anaesthesia in the elderly. *Eur J Anaesthesiol* 2016; 33:150-2. 査読有. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000276

Hayashi K, Tanaka A. Effect-site concentrations of remifentanyl causing bradycardia in hypnotic and non-hypnotic patients. *J Clin Monit Comput* 2015; Oct 13,26462495. 査読有. DOI:10.1007/s10877-015-9794-4

Hayashi K, Yamada T, Sawa T. Comparative study of Poincaré plot analysis using short electroencephalogram signals during anaesthesia with spectral edge frequency 95 and Bispectral Index.

Anaesthesia 2015; 70: 310-317. 査読有. DOI:10.1111/anae.12885

Hayashi K, Mukai N, Sawa T. Poincaré analysis of the electroencephalogram during sevoflurane anesthesia. *Clin Neurophysiol* 2015;126:404-411. 査読有. DOI:10.1016/j.clinph.2014.04.019

Hayashi K, Mukai N, Sawa T. Simultaneous bicoherence analysis of occipital and frontal electroencephalograms in awake and anesthetized subjects. *Clin Neurophysiol* 2014;125:194-201. 査読有. DOI:10.1016/j.clinph.2013.06.024

林和子, 佐和貞治. 短い脳波信号から遅延なく麻酔深度を測定する新しい技術. *化学工業* 65(8): 41-47, 2014. 査読無.

林和子, 槌田圭一郎, 増井健一, 佐和貞治: シミュレーションに基づいたIV-PCAメニューの設定と応用. *日臨麻会誌* Vol.32(5)2012;814-820. 査読有. <http://doi.org/10.2199/jjsca.32.814>

Hayashi K, Shigemi K, Sawa T: Neonatal electroencephalography shows low sensitivity to anesthesia. *Neurosci Lett* 2012; 517: 87-91. 査読有. DOI:10.1016/j.neulet.2012.04.028

[学会発表](計16件)

林和子, 嶋本早希, 田中暁子, 槌田圭一郎, 佐和貞治. 高齢者、認知症患者の麻酔依存性脳波変化. 第62回日本麻酔科学会学術集会. 2015/5/28-30(28)、神戸

林和子, 佐和貞治. 高齢者の浅麻酔脳波が深麻酔(BIS < 2.0)とモニタリングされた一例. 第19回日本神経麻酔集中治療学会、岐阜. 2015/4/10-11

林和子, 嶋本早希, 田中暁子, 槌田圭一郎, 山田知見, 佐和貞治. 高齢者の麻酔下の脳波解析. 第42回日本集中治療医学会学術集会、東京、2015/02/10

林和子, 山田知見, 佐和貞治: 高次脳機能障害患者の脳波モニタリング、臨床神経生理学学会、福岡. 2014. 11. 18-21.

Hayashi K, Yamada T, Sawa T. A comparative study of the EEG-return plot with bispectral index monitoring. The 9th International Symposium on Memory and Awareness in Anesthesia

(MAA9), Tokyo, Japan, 2014.7.22.

林和子, 田中暁子, 山田知見, 向井信弘, 槌田圭一郎, 佐和貞治. 遅延時間脳波信号を用いた新しい麻酔深度評価法. 第61回日本麻酔科学会学術集会, 横浜. 2014.5.16.

林和子, 佐和貞治. 短い脳波信号から遅延なく麻酔深度を測定する新しい技術. JST 発新技術説明会, 東京. 2014.3.11.

Hayashi K. Poincaré analysis of the electroencephalogram during sevoflurane anesthesia. Anesthesiology annual meeting, San Francisco, USA. October 12-16, 2013.

林和子, 佐和貞治. 麻酔深度による前頭・側頭・後頭誘導脳波の関連性変化. 第15回日本ヒト脳機能マッピング学会. 東京. 2013.7.5.

林和子, 竹下秀祐, 向井信弘, 槌田圭一郎, 佐和貞治. セボフルラン麻酔時の脳波変化のリカレンスプロット解析. 第60回日本麻酔科学会. 札幌. 2013.5.23 -25.

向井信弘, 林和子, 竹下秀祐, 槌田圭一郎, 佐和貞治. セボフルラン麻酔に伴う脳波変化のポアンカレプロット解析. 第60回日本麻酔科学会. 札幌. 2013.5.23- 25.

竹下秀祐, 林和子, 向井信弘, 槌田圭一郎, 佐和貞治. セボフルラン麻酔中のAmplitude-integrated EEG(aEEG)の変化. 第60回日本麻酔科学会. 札幌. 2013.5.23-25.

林和子, 佐和貞治. 麻酔中の前頭・側頭・後頭誘導脳波の関連性. 第14回日本周術期時間医学研究会. 松本. 2013.3.2.

林和子, 重見研司, 佐和貞治. 新生児、乳児の麻酔に対する脳波の反応性. 第14回日本ヒト脳機能マッピング学会, 札幌. 2012.7.5-6.

林和子, 向井信弘, 槌田圭一郎, 佐和貞治. 周術期の前頭後頭誘導脳波の同時解析. 第59回日本麻酔科学会学術集会, 神戸. 2012.6.7-9

向井信弘, 林和子, 槌田圭一郎, 佐和貞治. 覚醒時の後頭誘導脳波活動は加齢により減弱する. 第59回日本麻酔科学会学術集会, 神戸. 2012.6.7-9.

〔産業財産権〕
出願状況(計 3 件)

名称: 麻酔深度測定法及び麻酔深度測定装置
発明者: 林和子、佐和貞治
権利者: 京都府立大学法人
種類: 特許
番号: 特願 2013-133871
出願年月日: 2013年06月26日
国内外の別: 国内

名称: 麻酔深度測定法及び麻酔深度測定装置
発明者: 林和子、佐和貞治
権利者: 京都府立大学法人
種類: 特許
番号: 特願 2013-199987
出願年月日: 2013年09月26日
国内外の別: 国内

名称: 麻酔深度測定法及び麻酔深度測定装置
発明者: 林和子、佐和貞治
権利者: 京都府立大学法人
種類: 特許
番号: PCT/JP2014/065545
出願年月日: 2014年06月12日
国内外の別: 外国

6. 研究組織

(1) 研究代表者

林 和子 (HAYASHI, Kazuko)
京都府立医科大学医学研究科・客員講師
研究者番号: 40285276

(2) 研究協力者

佐和 貞治 (SAWA, Teiji)
京都府立医科大学医学研究科・教授
研究者番号: 10206013