

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 11 日現在

機関番号：16401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2014

課題番号：24659699

研究課題名(和文) 麻酔の認知機能に及ぼす基礎ならびに臨床研究

研究課題名(英文) Basic and clinical research of anesthetic effects on cognition function

研究代表者

北岡 智子 (KITAOKA, Noriko)

高知大学・教育研究部医療学系・講師

研究者番号：80243822

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)：本研究の主眼は、周術期因子が認知機能に影響するかを検討し、より安全な麻酔法を確立するものである。動物実験でそのメカニズムを解析するとともに、臨床での術後認知機能障害の予防を確立することである。

本研究を通じ、以下が明らかになった。術後認知機能障害は手術侵襲が脳レベルでの炎症反応を惹起し生じること。加齢が脳の炎症作用を惹起しやすい準備状態となっていること。そのメカニズムとしてNMDA系が関与し、術後認知機能障害の予防として、抗炎症薬と同様に術前の運動負荷が効果的であることを示した。

研究成果の概要(英文)：The principal objective of this study was to investigate whether perioperative factors influence cognitive function and establish safer anesthesia. We, therefore, analyzed the mechanisms by animal experiments, and we aimed to establish how we could prevent postoperative cognitive dysfunction by the clinic.

Through this study, the followings became clear. Postoperative cognitive dysfunction could be caused by inflammatory reaction at the brain level that was related to surgical invasion. Aging could be a key factor to make the brain easy to cause inflammatory reaction, and NMDA system might be related this mechanism. We showed that the preoperative exercise could prevent postoperative dysfunction, by which the exercise might prevent inflammatory reaction at the brain level.

研究分野：麻酔科学

キーワード：認知機能 術後 麻酔薬 リハビリテーション

1. 研究開始当初の背景

近年、基礎研究で麻酔薬の違いがアルツハイマー病に係る アミロイドを増加し、アポトーシスを来し、認知機能に影響する可能性が報告されている (Anesthesiology 2009; 111:741-52)。さらに、臨床でも麻酔管理法の違いが早期の認知機能に影響する可能性が示唆された (Anesthesiology 2008; 108:18-30)。しかし、基礎研究では細胞レベルでの研究であり、投与量などの条件で、臨床にそのまま結果が適応できるとは考えにくく、また臨床報告は単発的で認知機能検査も複雑で正確性に問題があり、エビデンスとは言い難い。

さらに、麻酔管理という多くの因子が関わる状況で、いかなる因子が認知機能に影響するかは、未だ不明である。患者因子、麻酔方法、麻酔深度、投与薬剤などは免疫系をはじめとする生体反応に術後大きく作用し、認知機能、そして予後を左右する可能性がある。麻酔管理の認知機能に及ぼす影響を詳細に報告したものは無く、この問題を解決するには是非とも動物研究が必要であり、さらにヒトでも高次機能検査を実施することが重要と考え、上記研究を計画するに至った。

2. 研究の目的

本研究の主眼は、周術期因子、特に麻酔法の違いが認知機能に影響するかを検討し、より安全な麻酔法を確立するものである。動物実験で基礎研究を実施し、そのメカニズムを解析するとともに、ヒトでの認知機能検査に新方法 (CogHealth 解析) を活用し、動物とヒトの差異についても検討する。

具体的には、(1) 動物実験で放射状迷路課題を用いて、各種麻酔薬を様々な条件で投与し、高次機能に影響を及ぼすかを検討し、(2) 影響因子を詳細に解析し、(3) ヒトで倫理的に再現可能な影響因子について、認知機能検査を実施し、より安全な麻酔法の確立を目指す。

3. 研究の方法

【平成 24 年度】

ラットの認知機能に及ぼす因子の検索

(1) 認知機能検査：放射状迷路課題

課題施行は、ラットを迷路の中心に置き、すべての餌を回収するか 15 分経過するまで行う。測定項目は、エラー率 (アームに入った全回数に対する餌のないアームに入る或いは一度はいったアームに再度入った回数の割合) および課題遂行に要した時間 (反応時間) とする。

(2) 検討因子

年齢 (週齢) の違いによる影響
麻酔薬の違い (麻酔薬の組み合わせも含む) による影響
麻酔濃度の違いによる影響
麻酔回数の違いによる影響
麻酔時間の違いによる影響

(3) 認知機能への影響の継続期間

【平成 25 年度】

ラットの認知機能に及ぼす機序の解明

麻酔により認知機能に影響を受けた群と受けない群で、その差異を検討し、認知機能に及ぼす機序の解明を遂行する。

(1) 脳におけるアポトーシスの検討

免疫組織学的検討
分子生物学的検討

(2) 脳における アミロイドの発現検索

(3) 脳における炎症、サイトカイン等の変化の検討

【平成 26 年度】

ヒトにおける術後認知機能検査

(1) CogHealth による高次認知機能検査
検査は当院麻酔科外来で実施し、検査結果は CogState 社の解析プログラムで以下に示す 5 項目の高次機能について解析する。

4. 研究成果

(1) 麻酔暴露のみではみられなかった認知機能の低下が、手術操作を加えることで明らかになることを示した。

(2) 術後痛を鎮痛処置で抑えることで認知機能の低下も抑制できることが判明した。

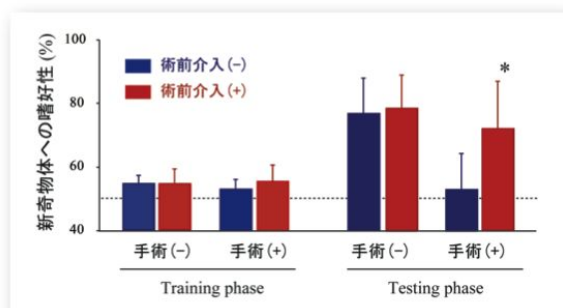
(3) 術後認知機能障害は手術侵襲が脳レベルでの炎症反応を惹起し、抗炎症薬投与による脳における抗サイトカイン効果が術後認知機能障害を予防すること報告した (J Anesth 2014)。

(4) 術後認知機能障害は高齢のラットにおいて顕著に見られ、その原因が脳の易炎症状態が示唆され、術前から運動負荷を加えることで高齢ラットの脳の炎症を予防し、術後認知機能障害も防ぐ可能性を報告した (J Anesth 2014)。

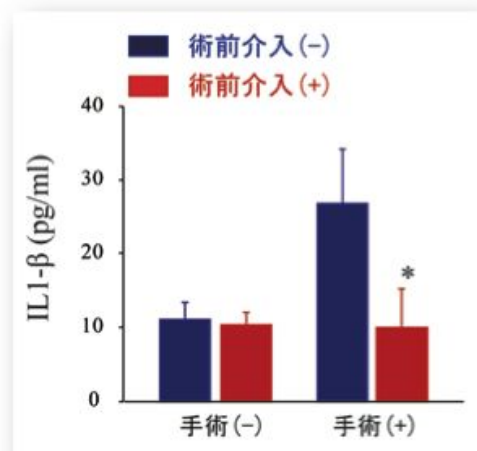
以上の成果を論文に報告し、学会発表した。

術後認知機能障害に対する術前身体・認知活動の
予防効果- 高齢ラット開腹手術モデルでの検討-
日本麻酔科学会 第51回中四国支部会 学術集会

術前運動負荷の術後認知機能への影響



術前運動負荷の
海馬サイトカイン濃度への影響



5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 2 件)

Kawano T, Takahashi T, Iwata H, Morikawa A, Imori S, Waki S, Tamura T, Yamazaki F, Eguchi S, Kumagai N, Yokoyama M. Effects of ketoprofen for prevention of postoperative cognitive dysfunction in aged rats. J Anesth. 2014;28, 932-936 査読有 DOI:10.1007/s00540-014-1821-y.

Kawano T, Morikawa A, Imori S, Waki S, Tamura T, Yamanaka D, Yamazaki F, Yokoyama M. Preventive effects of multisensory rehabilitation on development of cognitive dysfunction following systemic inflammation in aged rats. J Anesth. 2014;28, 780-784 査読有 DOI:10.1007/s00540-014-013-17862-2

[学会発表](計 9 件)

Yamanaka D, Kawano T, Takahashi T, Iwata H, Imori S, Mrokawa A, Waki S, Eguchi S, Yokoyama M. Preoperative Cognitive Intervention Can Prevent the Development of Spatial Memory Impairment After Abdominal Surgery in Aged Rats. ANESTHESIOLOGY™ 2014 annual meeting 2014 October 11-15, New Orleans, USA

田村貴彦, 河野崇, 高橋哲也, 岩田英樹, 井守聡子, 横山正尚. 術後認知機能障害に対する術前身体・認知活動の予防効果- 高齢ラット開腹手術モデルでの検討 - 日本麻酔科学会 第51回 中四国支部会 学術集会, 2014.9.13, 海峡メッセ・下関市

高橋哲也, 河野崇, 山中大樹, 北岡智子, 横山正尚. 術後痛モデルラットの術後認知機能に及ぼす加齢の影響. 日本ペインクリニック学会第48回大会 2014.7.24-26, 京王プラザホテル・東京

井守聡子, 河野崇, 森川彰大, 脇彩也香, 高橋哲也, 横山正尚. 術後認知機能障害に対するプレガバリンの有効性 - 高齢ラットモデルでの検討 - 日本麻酔科学会 第61回学術集会 2014.5.15-17. パシフィコ横浜・横浜市

西垣厚, 河野崇, 高橋哲也, 井守聡子, 山崎史幹, 横山正尚. ラット神経障害性痛モデルに対する脳由来神経栄養因子の脳内濃度の変化 - リハビリテーションの影響 - 日本麻酔科学会 第61回学術集会 2014.5.15-17. パシフィコ横浜・横浜市

岩田英樹, 河野崇, 田村貴彦, 中村龍, 横山正尚. 鎮痛方法の違いが術後認知機能障害に及ぼす影響 "高齢ラット術後痛モデルによる検討" 日本区域麻酔学会第1回学術集会. 2014.4.25-26. 岡山コンベンションセンター・岡山市

谷川悠介, 河野崇, 高橋哲也, 岩田英樹, 横山正尚. ラット海馬におけるミクログリアの加齢変化とイソフルランの影響 第18回日本神経麻酔・集中治療研究会 2014.4.18-19, ANA クラウンプラザホテル沖縄ハーバービュー・那覇市

高橋哲也, 河野崇, 岩田英樹, 谷川悠介, 横山正尚. ラット開腹手術モデルにおいて術前認知介入は術後認知機能障害を予防する 第18回日本神経麻酔・集中治療研究会 2014.4.18-19, ANA

クラウンプラザホテル沖縄ハーバービ
ュー・那覇市

田村貴彦、河野崇、中村龍、山崎史幹、
横山正尚．全身炎症後認知機能障害に及
ぼす早期リハビリテ ションの効果 高
齢ラット炎症モデルを用いて 第41 回
日本集中治療医学会学術集会 2014 .2.27
京都国際会議場・京都市

〔その他〕

ホームページ等

http://www.kochi-ms.ac.jp/~fm_ansth/index.htm

6．研究組織

(1)研究代表者

北岡 智子(KITAOKA, Noriko)

高知大学・教育研究部医療学系・講師

研究者番号：80243822

(2)研究分担者

横山 正尚 (YOKOYAMA, Masataka)

高知大学・教育研究部医療学系・教授

研究者番号：20158380