

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 29 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462438

研究課題名(和文) エイコサペンタエン酸及びアラキドン酸比の脳血管反応性への影響と術後高次脳機能障害

 研究課題名(英文) The association of eicosapentaenoic acid and arachidonic acid ratio to the cerebrovascular CO₂ reactivity and development of postoperative cognitive dysfunction in cardiac surgery

研究代表者

石田 和慶 (ISHIDA, KAZUYOSHI)

山口大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：80314813

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：エイコサペンタエン酸(E)、アラキドン酸(A)の脳血管CO₂反応性(C)への影響と術後高次脳機能障害(P)との関連を大動脈弁置換55例で検討。人工心肺前に呼気炭酸ガス分圧を35～45mmHgとし経頭蓋ドブラで中大脳動脈血流速度増加を計算。神経心理学テストを術前術後に施行し2検査、20%スコア低下症例をPとした。12例(22%)のPは高年齢(P/非P：71/66歳)で、E(μg/ml)は低く(33±14/78±40)、A(μg/ml)は高く(171±35/109±38)、E/Aは低い(0.19±0.1/0.72±0.12)。Cは3±3/5±3cm・mmHg-1でPで低い傾向だった。

研究成果の概要(英文)：We evaluated the association of eicosapentaenoic (E) and arachidonic acid (A) concentration with a cerebrovascular CO₂ reactivity (C) and a development of postoperative cognitive dysfunction (P) in patients with aortic valve replacement surgery (n=55). Before cardiopulmonary bypass, C was evaluated with increasing end-tidal CO₂ (ETCO₂) tension (35～45mmHg) under measuring middle cerebral artery blood flow velocity by transcranial Doppler ultrasonography. Patients underwent neuropsychological test pre and postoperatively, and P was defined as 20% decrease in scores and 2 tests. The mean age (y.o) of 12 patients (22%) who developed P was higher (a P/ a non-P group: 71/66), the values of E (μg/ml) in those were lower (33±14/78±40), the values of A in those were higher (171±35/109±38) and E/A ratios in those were lower (0.19±0.1/0.72±0.12). The values of C was tended to be lower (3±3/5±3cm・mmHg-1) in P group. These results indicate that E and A may associate with P.

研究分野：麻酔蘇生学

キーワード：エイコサペンタエン酸 アラキドン酸 EPA/AA比 脳血管炭酸ガス反応性 術後高次脳機能障害 心臓手術

1. 研究開始当初の背景

わが国では、高齢者に心臓手術を施行する機会が増している。そのなかで術後高次脳機能障害 (postoperative cognitive dysfunction: POCD) はいったん発症すると患者の入院期間の延長や生活の質、予後を悪化させる厄介な合併症である。POCD の危険因子は高齢、短い教育期間、手術による炎症反応、ストレス、睡眠障害などがあるが、患者の動脈硬化はその増悪因子として疑う余地はない。

エイコサペンタエン酸 (eicosapentaenoic acid: EPA) は生理活性の強いアラキドン酸 (arachidonic acid: AA) と競合し、免疫や凝血反応、炎症などの過剰な反応を抑制する。EPA 自体や代謝産物であるレゾルビン E1 は好中球の遊走阻害、マクロファージや樹状細胞からの炎症性サイトカインの放出抑制から血中インターロイキン (IL) 6、IL-1、Tumor Necrosis Factor (TNF) や CRP の低下を起し、抗炎症サイトカイン IL-10 の増加を起す。さらに、EPA は血管内皮細胞での一酸化窒素合成酵素を活性化し、一酸化窒素 (NO) 産生を促進する働きがある。このため、EPA 製剤の投与により心臓血管病イベントを 19%、冠動脈疾患による死亡を 13% 減少させることがわかっている。食事の欧米化に伴いわが国では EPA の摂取が減り動脈硬化を促進する方向にあると考えられている。

一方 AA は EPA とは全く逆の作用を有する。AA から生成されるロイコトリエンはアレルギーの原因や炎症反応を惹起し動脈硬化を促進する。また血小板凝集能を上げ血栓を作りやすくし、血液の粘度を高くする。この EPA と AA の比 (EPA/AA) を計算すると脳心血管イベントの発症率とよく関連すると考えられている。この比は欧米では平均 0.1 とわが国の平均 0.6 と比べて極端に低く、欧米で心血管イベントが多くかつ若年者でも術後 POCD の発生が多い理由の一つと考えられる。

脳血管炭酸ガス反応性 (CO₂R) は脳血管の生理反応のうち炭酸ガスへの脳血管の拡張反応を評価している。この反応性の低下は脳血流の予備力の指標として応用できると評価されており、その低下は脳血管障害の発生と関連がある。また、術中 CO₂R の低下と術後 POCD との関連性も提示されている。

2. 研究の目的

わが国では動脈硬化病変の進行からその症例数が増加している大動脈弁置換術 (AVR) において、手術前からの EPA と、AA の値とその割合 (EPA/AA 比) の変化が POCD の危険因子となっているかどうかを検討する。また、その EPA と、AA の変化が CO₂R の障害を起し、それを介して POCD 発生につながっているかを検討する。

3. 研究の方法

大動脈弁置換術 67 例を対象とした。イン

フォームドコンセントののち麻酔導入前に EPA および AA を採血して凍結保存し、後日解析測定した。術前の CT および MRI で上行弓部と頸部の動脈硬化病変とを評価した。麻酔導入後に両頸動脈のブラークスコアを頸部エコーを用いて算出し、経食道心エコーで下行大動脈の動脈硬化病変を評価した (Katz 分類)。左または右中大脳動脈に経頭蓋ドブラを装着し中大脳動脈血流速度を計測した。人工心肺前に死腔負荷及び呼吸数を減弱させ呼気炭酸ガス分圧を 35mmHg から 45mmHg に増加させ 1mmHg あたりの VMCA 増加分を計算し炭酸ガス反応性とした (CO₂R)。Mini-mental state examination, Digit symbol, Digit span, かなひろいテストを術前と術後 7-12 日の間で施行し、2 検査以上で 20% 以上低下した症例を POCD とした。統計は²検定および unpaired t-test を用いた。P<0.05 を有意とした。

表 1. 患者背景

群 (n)	POCD (12)	非POCD (43)
年齢 (歳)	71±7	66±6
男性	7(58)	23(53)
高血圧	8(67)	32(74)
糖尿病	4(33)	10 (23)
高脂血症	9 (75) *	15 (35)
eGFR≤45 (ml/min/1.73m ²)	7 (58) *	13 (30)
脳梗塞の既往	7 (58) *	12 (28)
中等度以上大動脈動脈硬化	4 (33)	12 (28)
中等度以上頸部血管動脈硬化	9(75) *	15 (35)
Katz ≥IV	7 (58) *	10 (23)

eGFR: estimated glomerular filtration rate.
平均値±標準偏差 *P<0.05 VS 非POCD群

4. 研究成果

67 例のうち、2 例は術前のインフォームドコンセントが得られず、4 例は術後重度の activity の低下から神経心理学検査が施行できなかった。4 例は術後患者が検査を拒否した。2 例は検査施行前に患者が退院した。これら 12 例を除外した 55 例で検討を行った。

55 例の内術中 32 例で経頭蓋ドブラによる CO₂R の評価が可能であった。2 例で症候性の脳梗塞が起こったが検討に加えた。2 例で術当日中に出血のため再手術が施行された。1 例は術後の神経心理学検査施行後に縦隔洞炎を発症し再手術となったがこれらは検討に加えた。

12 例 (22%) で POCD を発症した。POCD の中に 2 例の脳梗塞症例を含むが、再手術症例は含まれなかった。

患者背景を表 1 に示す。POCD を発症した症例 (POCD 群) は平均年齢が高く、高脂血症の合併、推算糸球体濾過値 (eGFR) が 45 以下の腎障害、脳梗塞の合併、中等度以上の頸動脈 (1 つの血管で半周以上の) 石灰化病変合併、Katz 分類で IV 以上の動脈硬化の合併が多かった。

表2に術中因子を示す。POCD群とPOCDを合併していない症例(非POCD群)の手術時間,人工心肺時間に差がなかった。POCD群のEPAは非POCDに比べて低く,AAは高くE/Aは低かった。POCDのCO₂R(7例のみで検討)は非POCD(25例のみで検討)に比べて低い傾向にあったが有意差はなかった(表2)。CO₂RとEPA,AA値に関連は見られなかった。

表2.EPA, AA, CO₂Rと術中因子

群(n)	POCD(12)	非POCD(43)
EPA(μg/ml)	33±14*	78±40
AA(μg/ml)	171±35*	109±38
EPA/AA	0.19±0.1*	0.72±0.12
CO ₂ R(cm・mmHg ⁻¹)	3±3	5±5
脳梗塞	2(17)	0(0)
手術時間(分)	354±87	315±105
人工心肺時間(分)	210±53	168±61
出血(g)	380±231	355±302
尿量(ml)	1645±730	2050±813

エイコサペンタエン酸(EPA)、アラキドン酸(AA)、脳血管CO₂反応性(CO₂R) 平均値±標準偏差 *P<0.05 VS control group.

考察・まとめ

今回の検討から計画段階での予測どおり、EPA低値,AA高値およびEPA/AAとPOCD発症は関連した。またこれらの値の変化を示す症例は同時に動脈硬化病変が強が強いことが示された。EPA,AAおよびEPA/AA値の測定は動脈硬化の評価を十分に行えない心臓手術症例においてもPOCDの発症予測因子として応用可能と考える。

しかし、今回の検討では合併する動脈硬化の影響によりPOCDが起きているかEPA低値,AA高値,およびEPA/AAの低値がPOCDに影響しているかを分けて検討することができなかった。今後EPAをあらかじめ投与し併存する動脈硬化はそのままEPA,AA値を修飾しておいてPOCDの発症が軽減するかどうかを検討してみる必要がある。この検討は将来POCDを軽減するための戦略となる。

CO₂RはPOCDにおいて反応性が低下する傾向にあった。しかし経頭蓋ドップラによるCO₂Rの評価は検出不能症例がある。特に高齢の女性においてはPOCDのリスク症例であるにもかかわらず血流速度が検出できない(頭蓋骨の骨粗鬆によるドップラービームの減衰)ことが多い。そのため今回の検討だけでは十分な症例の集積ができなかった。今後症例を集積することでCO₂Rの値とEPA,AAとの関連およびPOCD発症との関連を示すことができる可能性がある。その場合EPAの補充を行うことで動脈硬化はそのままであるがCO₂Rの反応性の回復を行えばPOCD発生の軽減につながる可能性を検討できると考えている。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 0 件)

[学会発表](計 9 件)

石田和慶, 森岡智之, 中西俊之, 山下敦生, 山下理, 松本美志也

心臓大血管手術中の脳(機能)障害を軽減するために経頭蓋ドプラを活用するには

日本心臓血管麻酔学会 第20回学術大会(シンポジウム)
平成27年10月9~11日
アクロス福岡(福岡県福岡市)

石田和慶, 山下敦生, 松本美志也

脳障害を軽減するための心臓大血管手術中のモニタリング 経頭蓋ドプラを有効に活用するには

第34回日本脳神経超音波学会総会(シンポジウム)
平成27年6月4~6日
京都テルサ(京都府京都市)

石田和慶, 山下理, 山下敦生, 松本美志也

脳障害に対するバイオマーカー測定の意義

第62回日本麻酔科学会
2015年5月28日-30日
神戸ポートピアホテル(兵庫県神戸市)

Kazuyoshi Ishida, Atsuo Yamashita, Mishiya Matsumoto

Role of Transcranial Doppler Ultrasonography in Perioperative and intensive Care Management

4th Congress of Asian Society for Neuroanesthesia and Critical Care(招待講演)
April 2-5, 2015, Busan (korea)

Kazuyosi Isida, Toshiyuki Nakanisi, Atsuo Yamashita, Masato Uchida, Satoshi Yamashita, Kiyotaka Shiramoto, Koji Utada, Shuichi Kaneko, Yasuhiko Iida, Mishiya Matsumoto.

Relationship Between Cardiopulmonary Bypass With Circulatory Arrest and Retrograde Cerebral Perfusion for

Aortic Valve Replacement on the Occurrence of Postoperative Cognitive Dysfunction

2014 American Society of Anesthesiologists
October 12, 2014, New Orleans (USA)

中西俊之, 石田和慶, 山下敦生, 内山史子, 内田雅人, 歌田浩二, 松本美志也

逆行性脳循環併用超低体温循環停止が大動脈弁置換術後の高次脳機能障害に与える影響

第 120 回山口大学医学会学術講演会
2014 年 9 月 7 日
霜仁会館 (山口県宇部市)

中西俊之, 石田和慶, 山下敦生, 内田雅人, 歌田浩二, 松本美志也

逆行性脳循環併用超低体温循環停止は大動脈弁置換術後の高次脳機能障害を増悪するか?

第 16 回日本栓子検出と治療学会
2013 年 10 月 12 ~ 13 日
ウインクあいち (愛知県名古屋市)

中西俊之, 石田和慶, 山下敦生, 古谷明子, 坂本誠史, 山縣裕史, 内 李紗, 内山史子, 松本美志也

循環停止と逆行性脳循環併用体外循環が大動脈弁置換術後の高次脳機能障害に与える影響

日本心臓血管麻酔学会第 18 回学術大会
2013 年 9 月 27 ~ 29 日
北九州国際会議場・西日本総合展示場 (福岡県北九州市)

石田和慶, 山下敦生, 松本美志也

術後高次脳機能障害: より質の高い麻酔管理を目指して

東京麻酔医専門医会リフレッシュコースセミナー
平成 25 年 7 月 6 日
アステラス製薬新本社ホール (東京都中央区)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

石田 和慶 (ISHIDA, Kazuyoshi)
山口大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号: 8 0 3 1 4 8 1 3

(2) 研究分担者

山下 理 (YAMASHITA, Satoshi)
山口大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号: 2 0 6 1 0 8 8 5

山下 敦生 (YAMASHITA, Atsuo)
山口大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 5 0 3 7 9 9 7 1

松本 美志也 (MATSUMOTO, Mishiya)
山口大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 6 0 2 4 3 6 6 4

(3) 連携研究者

なし