

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 24 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592293

研究課題名(和文)意識および記憶のモニタリング方法の開発

研究課題名(英文)Novel monitoring systems for consciousness and memory during anesthesia

研究代表者

山本 健 (Yamamoto, Ken)

金沢大学・その他部局等・名誉教授

研究者番号：90019638

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：脳磁図を用いて意識・記憶・痛みによる脳活動の変化を観測し、その結果を脳波に応用することにより、周術期にベッドサイドで使用することができるモニタリング手法を開発することを目指した。MRIまたは脳磁図装置の中で被検者を全身麻酔により無意識状態として観察することは倫理委員会の許可が得られなかったため、睡眠による意識消失状態での観察をおこない睡眠時紡錘波、 θ 波、 δ 波の発生部位を明確にすることができた。記憶に関するモニタリングに関しては、記憶形成時、想起時ともに記憶に特徴的な脳の反応を捉えることができなかった。痛みに関しては、扁桃体や海馬、島皮質などに特異的な反応を見出すことができた。

研究成果の概要(英文)：To establish novel bedside monitoring methods for consciousness, memory and pain during anesthesia, we observed brain activities(BA) by magnetoencephalography (MEG), because MEG results are easily applied to electroencephalography (EEG). First, we observed BA during spontaneous sleeping, and found the foci of spindle, theta and delta waves. These data are available to develop the new EEG monitoring methods for consciousness in the future, but we could not observe BA under general anesthesia, because the ethics committee did not allow the experiment. Second, we tried to find the specific changes of BA by memory formation or recollection. We found some changes related to memory, while these changes were not specific,. Third, we observed the changes caused by pain. We used harmless ice pack as pain stimulator and found pain-specific changes in the amygdala, hippocampus, insula and anterior cingulate gyrus. Some of these BA would contribute to establishment of pain monitoring system.

研究分野：麻酔・蘇生学

キーワード：脳磁図 脳波 意識 記憶 痛み

1. 研究開始当初の背景

全身麻酔中に意識を取り戻し、その間の記憶を手術後も維持していることを術中覚醒記憶という。発生率は 0.2% されているが、一旦発生すると 60% に精神的後遺症が残るとされている。術中覚醒記憶の予防のためには、手術中の意識、記憶のモニタリングが不可欠である。現在、脳波を加工する Bispectral index という手法が用いられているが、この方法では術中覚醒記憶に対する感度・特異度ともに十分ではない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、意識および記憶をモニタリングする方法を開発することである。その基礎的なデータ取得に脳磁図を用いる。脳磁図は脳波同様に神経活動を直接観察する方法であるが、脳波と同等の時間分解能、脳波よりもはるかに高い空間分解能を有する。しかし、脳磁図はシールドを必要とし、手術中のモニターとして使用することはできない。そこで、脳磁図で取得したデータに基づき意識や記憶に特異的な脳活動を絞り込み、さらにその脳活動を手術中にも使用可能な脳波で観察するためには、頭蓋上のどの部位をどのような周波数帯域で観察するべきなのかを明らかにする。また、麻酔中の痛み刺激は意識を回復させ、記憶を強化する働きを持つ。そこで痛みのモニタリングに関しても同様に調べた。

3. 研究の方法

(1) 意識と睡眠時脳磁場変化の関係：全身麻酔により意識を消失させる研究医を行う前に睡眠により意識を予消失する時の変化を観察した。20~30 代の健康成人男性 8 名、女性 2 名を被検者とした。画像構築用の MRI を撮影した後、脳磁図のシールド内で聴覚、視覚に対する刺激を何も与えない状態で、自然睡眠による意識消失時の脳活動を観察した。生波形の観察から睡眠ステージの分類を行った。得られた個人のデータは SPM により集団解析を行い、 $P < 0.01$ の領域を MRI 状に投影した。

(2) 全身麻酔による脳活動の変化の観察：(1) 同様に成人健康ボランティアを被検者とする。静脈麻酔薬プロポフォールを target controlled infusion により投与する（吸入麻酔薬ではシールド内が麻酔薬で汚染するため）。濃度設定を 0.5, 1.0, 1.5, 2.5, 3.0 $\mu\text{g/mL}$ （呼吸停止を来さない濃度設定）と 5 分ごとに濃度を上げて、その時の脳活動を脳磁図で観察する。得られた波形を周波数に分けてパワーを算出する。解析には SPM による集団解析法を用いる。さらに、活性化部位巻の connectivity を計算し、全身麻酔による connectivity の低下と意識の関係を明らかにする。

(3) 記憶形成時の脳活動変化の観察：fMRI ないおよび脳磁図に被検者を待機させる。尾

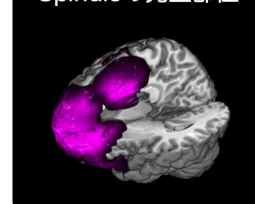
額を聞かせてベースラインとなる安静時の聴覚刺激時の脳活動（記憶形成はなし）を記録した後に、ヘッドホンから英単語を聴かせて、この英単語を記憶するに課題を課した。この時の脳活動を fMRI および脳磁図にて観察して記憶形成に特異的な脳活動を調べた。得られた生波形は個人解析をおこなったのち、SPM による集団解析を実施した。

(4) 記憶想起時の脳活動変化の観察：実験(3)に引き続き、記憶した英単語を思い出し、発語してもらう記憶想起時の脳活動観察をおこなった。発語した時間を記録して(3)の英単語リストに載っている英単語を正しく想起した場合のみを取り出し、解析の対象とした。(5) 痛み刺激時の脳活動変化の観察：20~30 代の健康成人男性 8 名、女性 2 名を被検者とした。fMRI および脳磁図による観察下にアイスパックにより右手に寒冷痛み刺激を与えて、その時の脳活動を観察した。また、痛みの程度は VAS scale にて主観的に評価して、この主観的評価と脳活動の大きさの相関関係に注目した。

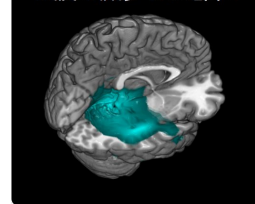
4. 研究成果

(1) 意識と睡眠時脳磁場変化の関係：シールド内で聴覚、視覚刺激を排除した状態で被検者 ($n=10$) に睡眠をとるように指示した。睡眠深度は脳波の特徴から 4 つのステージに分かれている。脳波では意識消失時の一つの特徴に睡眠紡錘波の形成がある。一方で、覚醒時の特徴としては基礎調律があるが、この二つの波形は共に 波領域に属する。今回の脳磁図を用いた研究では、覚醒時 波後頭部流域に起源を持ち、睡眠時紡錘波は前頭葉深部に起源を持ち発生部位が異なることが明らかとなった。このような研究結果から、後頭葉の 波の減弱と、前頭葉の 波の増強を検出するような脳波観察システムを構築すると意識のモニターとして有用となると考えられた。

Spindleの発生部位

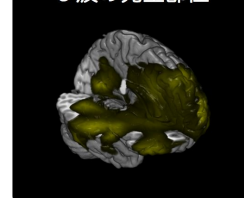


α 波の減少した部位



また、さらに深いステージの睡眠で見られる 波、 波に関しても前頭葉深部を中心とした広い範囲で増強をみとめた (SPM にて 10 名の被検者から得た画像を集団解析した)。

δ 波の発生部位



これらの結果から、波の発生部位の移動、波、波の前頭部での観測が意識のモニタリングに有用であると考えられた。

(2)全身麻酔による脳活動の変化の観察：睡眠時の意識消失と脳活動の変化の観察から、波、波に注目すべきであると推論して研究を計画した。しかし、大学施設から離れた場所でのシールド内での全身麻酔は、安全上の問題から倫理委員会承認が得られなかった。

(3)記憶形成時の脳活動変化の観察：予備実験に基づく実験開始前の予測では、聴覚課題に予ある記憶形成実験では、聴覚野の反応以外に海馬を中心とした波領域の活動が観察されると考えた。しかし、今回の研究ではいわゆる聴覚反応に基づくもの以外の記憶形成に特異的は反応を検出できなかった。そこで課題強度を増すために視覚刺激に切り替えた研究を行ったが、これも同様に視覚刺激反応以外の記憶特異的な活動を認めなかった。

(4)記憶想起時の脳活動変化の観察：あらかじめ英単語を覚えてきてもらった被験者を対象として、記憶想起時の脳活動を観察した。こちらでも記憶早期に特徴的は反応を検出することができなかった。(3)同様に視覚記憶に対する想起においても特異的は反応を見出すことは難しかった。記憶形成・想起時の脳活動は個体差が大きく、集団解析の過程で反応が見出されなくなった可能性がある。今後は、さらに課題を変更してより明確な反応を見出す、あるいは解析方法を集団解析ではなく個人解析に変更する必要があると考えられた。

(5)痛み刺激に対する反応
アイスパックを用いた寒冷 pain stimulation に対する反応を 10 人の被験者で観察した。この結果、以下のような有意な反応を見出した。()刺激対側扁桃体の全周波数領域での活性化、()刺激同側島皮質の高周波数領域での活性化、()対側前頭前野の活性化などである。このうち扁桃体や島皮質の観察は深部組織であるため脳波では難しいと考えられたが、前頭前野の信号は今後痛みの定量化などに応用できる可能性がある。

以上の結果について考察する。
意識のモニタリングに関して
睡眠による意識消失の脳活動の観察から、意識消失に伴い後頭葉深部の波領域の活動が低下し、代わって前頭葉の波領域の活動が増加した。また、睡眠のステージが上がると波、波領域のパワーが上昇し、これらも前頭葉を中心とした活性化を示すことが明らかとなった。これまでに行われた研究は脳波に基づくものであり、空間分解能は低い。今回の研究は脳磁図を用いたことから脳波に較べると空間分解能が高く発生部位に関しては正しい領域が示されていると考えられる。今回の研究では、病院外の施設でシ-

ールド内で実施するということで、安全上の問題から倫理委員会の許可が得られなかった。しかし、プロポフォールは日帰り手術で用いられるような薬剤であり、訓練された麻酔科医が用いる場合にはリスクは低い。今後、研究をじっくりする環境を整えて、あらためてfMRI および脳磁図による意識消失、回復時の脳活動の変化観察を実施したい。

記憶について
記憶に関しては、英単語記憶時(記憶+聴覚反応)から音楽を聴いているときの反応(ベースライン、聴覚反応)を減算することにより記憶に特異的は反応を取り出すことができると考えていたが、この結果は個体差が大きく集団解析では、有意な反応を見出すことができなかった。これは一つには刺激強度が低かったことが理由として考えられる。さらに音楽を聴いている時をベースラインとしたが、単純な単音刺激を用いるべきであった。想起時の脳反応も同様に小さくてかつ個体差が大きく、有意な反応を見出せなかった。

痛みについて
これまでの痛みに関する研究も多くは fMRI を用いて行われていて、反応部位の周波数などは知られていなかったが、今回の脳磁図を用いた研究により、痛み刺激に対する脳活動を観察すべき部位や周波数帯域が明らかとなった。これらの反応強度と主観的痛み評価の相関が認められるならば、今後の痛みの客観的評価、モニタリングシステム構築への道が開かれる可能性がある。

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 2 件)
坪川恒久, 意識のチェック, LiSA, 査読なし, 20 巻, 2013, 356-62
坪川恒久, 意識と麻酔, Anest, 査読なし, 18 巻, 2014, 16-25

[学会発表](計 2 件)
坪川恒久, 術中覚醒記憶の予防・発見・対処方法, 第 60 回日本麻酔科学会, 札幌, 2013 年 5 月 23 日
坪川恒久, 藤井優佳, 山本健, functional MRI と脳磁図による痛みの定量化第一報, 第 47 回日本ペインクリニック学会, 大宮, 2013 年 7 月 14 日

[図書](計 0 件)

[産業財産権]
出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:

権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山本 健 (YAMAMOTO, Ken)
金沢大学・その他部局等・名誉教授
研究者番号：90019638

(2) 研究分担者

坪川恒久 (TSUBOKAWA, Tsunehisa)
東京慈恵会医科大学・医学部・教授
研究者番号：80283109

(3) 連携研究者

()

研究者番号：