

平成 30 年 6 月 6 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10518

研究課題名(和文) 脳波ポアンカレプロットのヒステリシス解析を用いた即応的麻酔深度推定法の開発

研究課題名(英文) Development of the estimate method of the anesthesia depth using the Poincare plot analysis of the electroencephalogram

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) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：脳波ポアンカレプロット分布の定量化(ポアンカレ値)を麻酔深度推定に応用する研究を施行した結果、種々の機序の異なる麻酔薬において、また若年から老年に至る幅広い年齢層において、ポアンカレ値が麻酔深度をよく反映し、麻酔深度指標となりうることがわかった。一方、BIS値とポアンカレ値の関係は2相性になり、浅い麻酔深度ではBIS値とは乖離するが、脳波ポアンカレプロット解析を周波数帯域で階層化して、高周波数レベルに特化した補正を加えることで、良好な麻酔深度モニタリングが達成できる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We conducted a study to apply the quantification of the electroencephalographic Poincare plot distribution to a depth of anesthesia estimate (Poincare index). As the results, we found that Poincare index reflected depth of anesthesia well in the different anesthetic agent of various kinds of mechanisms, and in the wide age groups. The Poincare index could become a candidate for the depth of anesthesia index. On the other hand, the relations between a BIS level and the Poincare index had two levels characteristics and the Poincare index became estranged from the BIS values in the shallow anesthesia depth. By adjustment of electroencephalographic Poincare plot index with the certain high frequency band, the BIS values will be more precisely estimated by Poincare index.

研究分野：麻酔科学、神経科学

キーワード：ポアンカレ プロット 複雑系 脳波 麻酔深度 モニタリング 周波数解析 bispectral analysis 筋電図

1. 研究開始当初の背景

適切な麻酔深度を維持することは、術中覚醒や術後の高次認知機能障害を予防し、麻酔薬過量投与を防ぐのに必要であるが、従来の麻酔モニタリング法は、その有用性に懐疑的な報告が多くある。意識制御に関する神経科学は解明途上であるが、意識体験には、適切な神経活動間の情報統合、バインディングにより、複数の脳内部位の情報が機能的に統合される必要があり、この時、単一ニューロン間から領野間に至るまでの様々な階層での神経活動同期現象が起きる。このような脳神経ネットワークの非線形的連結同期とその複雑系における挙動は、FitzHugh-Nagumo 方程式等の非線形振動子相互作用のモデル解析においても検証され、脳波解析における、動的時変信号の非線形解析法の重要性が示された。

ポアンカレプロット(Poincaré plot / Return plot) は、実信号値とその遅延時間信号値との対を順次2次元平面上に描出し、信号のヒステリシス(履歴効果)を検討する非線形解析法である。一般に、ホワイトノイズなどのランダム複雑な信号のポアンカレプロットは卵丸状の分布を示すが、履歴効果が浅くなり信号が単純化するに伴い、分布が先鋭化する。脳波は覚醒時には脳活動の複雑なネットワーク構成を反映して無秩序でランダムであるが、麻酔時には脳神経間のネットワーク連結が弱まり複雑度が低下する。近年、fMRI やグラフ理論を用いた研究により、麻酔の神経科学的機序として、皮質間、特に前頭頭頂間のフィードバック連結性が弱まりトップダウン制御が減弱することが解明された。このような麻酔深度増加に伴う脳内ネットワークの連結減弱とトップダウン制御の低下は、脳内ネットワークの機能構成を単純化させ、脳波ポアンカレプロットの先鋭度を増加させる。本法は、このような複雑系としての脳の挙動に着目し、低次状態空間における脳神経活動のヒステリシスから秩序性を定量化する

新しい手法である。本研究は心拍変動解析の領域では用いられてきたポアンカレプロット解析を麻酔下の脳波定量化解析に直接応用する初めての研究である。

2. 研究の目的

本研究は、ポアンカレプロット非線形解析法を脳波に応用して、複雑系システムである脳神経活動のヒステリシス(履歴効果)からその秩序性を定量化し、遅延のない統一的な麻酔深度測定法を確立することを目的とする。初めに、脳波計を用いて前頭誘導脳波を導出し、フィルタリング処置後、ポアンカレプロットして、その分布のばらつきをリアルタイムに連続的に定量化する解析システムを構築する。そして、BIS モニタリング、エントロピーモニタリング等の既存麻酔深度推定法との比較検討を行う。課題として、浅麻酔レベルでの麻酔深度推定法を、ポアンカレプロット上の異なる定量化アルゴリズムを用いて検討する。また、高齢者への応用、異なる機序を有する麻酔薬への適応に関して順次検証して、最終的に統一的な麻酔モニタリング法を開発する。

3. 研究の方法

<ポアンカレプロット定量化オンライン自動処理装置の作成>

BISモニターより導出した前頭誘導脳波から、リアルタイムに可能な脳波ポアンカレプロット解析装置を作成して、その分布を連続的に定量化するポアンカレプロット定量化オンライン自動処理装置を作成する。前頭誘導脳波を導出し、128Hz或は256Hz でアナログ/デジタル変換、サンプリングして、ベースラインドリフト補正とバンドパスフィルター(0.5Hz-30Hz 成分抽出)処理する。その前処理後の5秒長の脳波信号を、ある時間の脳波電圧と、その8ms(1/128秒)遅延時間後の脳波電圧との対で、順次2次元平面上にポアンカレプロットして、その分布を連続的に以下の

方法で定量解析する．プロット集団分布の中心から，長軸（ $y=x$ 軸）方向のちらばりの標準偏差(SD2)とそれに直角に交わる短軸方向のちらばりの標準偏差(SD1)、及びその比率(SD1/SD2)を定量化に用いる．

<浅麻酔深度の推定>

浅麻酔レベルの麻酔深度指標として、信号の中～高周波成分に特化したボアンカレプロット解析が有用な候補と考えられるので併せて算出し、これらのパラメータから総合的にボアンカレプロットを用いた浅麻酔域の麻酔深度算定アルゴリズムを開発する．

<即応性の評価> 麻酔深度変化時の応答時間を従来の麻酔深度モニターと比較して、即応性に関して検証する．

<高齢者への応用> 高齢者の脳波の周波数構成は低周波数成分優位であり、また 周波数帯域成分が小さいことが、報告されている．従って高齢者の麻酔深度を成人と同様の周波数解析アルゴリズムを用いて推定することには問題がある．認知症、高次脳機能障害等の症例を含む高齢者のボアンカレプロット麻酔深度測定法に関して、検討する．

<異なる機序の麻酔薬への対応> 従来の麻酔深度推定法は、作用機序の異なる麻酔薬では同等な基準を適応できない．一方で、前頭頭頂間のフィードバック制御、バインディング等の脳内ネットワーク制御が、麻酔薬一般に共通な意識制御のメカニズムとして解明されつつある．当課題は、このネットワークの連結状態を反映しうるので、さまざまな麻酔薬一般に応用できる可能性がある．多種の作用機序を有する麻酔薬を用いて、本法の応用と適合性を検証する．吸入麻酔薬（セボフルラン、デスフルラン）のほか、静脈麻酔薬等に関して、順次、検討する．

4．研究成果

(1) ボアンカレプロット変動指標（SD1/SD2）が、セボフルラン吸入麻酔濃度とよく相関することが明らかになり、この成果は論文(Clin Neurophysiol 2015)に掲載された．

(2) ボアンカレプロット変動指標（SD1/SD2）をBIS値、脳波関連指標と比較したところ、セボフルラン、デスフルラン、プロポフォール、ドロペリドールなどの多種の麻酔薬剤において、また、若年者から老人にいたる幅広い年齢層において、麻酔深度、Spectral Edge Frequency 95 (SEF95)とよく相関することが明らかになった．一方、浅い麻酔深度では、BIS値とは解離することがわかった．これらの結果は、論文（Anaesthesia 2015）に掲載され、学会発表（第21回日本神経麻酔集中治療学会、並びに The 10th International Symposium on Memory and Awareness in Anesthesia (MAA10)において、報告した．

(3) 即応性に関しては、ボアンカレ指標自体は、4秒程度の脳波長で算出可能であるが、安定させるには更に移動平均等の処理が必要であり、SEF95と同程度であった．

(4) 浅麻酔時の測定脳波の中～高周波帯域は筋電図のpowerが大きく、BISとボアンカレ値の関係は2相性になることが明らかとなった．周波数帯域毎のボアンカレプロット解析を施行し、脳波ボアンカレプロット定量化解析を周波数帯域毎に階層化し、浅麻酔領域での検討を行ったところ、高周波数レベルに特化した補正が浅麻酔領域の麻酔深度推定に有用であることがわかった．この補正を用いて、BIS値を算定するアルゴリズムを新たに作成し、その有用性を検討した．全周波数帯域（0.5-47Hz）のボアンカレ値（P0）と20-30Hz帯域のボアンカレ値（P3）を用い、30-50Hzの

total power比で重み付けしてBIS算定式を作成し、10症例の集計23,320ポイントの麻酔脳波データに関して、この算定式を用いて推定したBIS値を、BISモニター由来のBIS値と比較検討した結果、良好な相関関係が得られる結果を得た。脳波ポアンカレプロット解析を周波数帯域で階層化して応用することで、筋電図の影響が強い浅麻酔域の解析が可能となり、更に良好なりアルタイム麻酔深度モニタリングが達成できる可能性が示唆された。この成果は、2018年度麻酔学会(横浜)で発表した。

(4) フーリエ解析連動ポアンカレプロット統合モニタの開発

リアルタイムで、BISモニターからの出力脳波を、周波数解析、並びにbispectral analysisを施行し、同時に、フーリエ解析連動ポアンカレプロットスコア(Fc-PIS)として、周波数帯域毎のポアンカレプロット解析を行い、麻酔深度を評価するソフトウェアを開発した。BISモニター出力を通じてパケット送受信を行う関数、FIR フィルタ、FFT 解析関数、ポアンカレ解析関数等を用い、周波数選択的にポアンカレ解析を施行して、精度を上げる開発が可能となった。これらは、第24回日本静脈麻酔学会、並びに、IARS 2018 (annual Meeting and International science symposium)で発表した。

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 13 件)

Araki, R. Hayashi, K. Sawa, T.
Dopamine D2-receptor Antagonist
Droperidol Deepens Sevoflurane
Anesthesia. Anesthesiology 2018;
128;754-63. 査読有。
10.1097/ALN.0000000000002046

Hayashi K., Araki R, Tanaka A.
Electroencephalographic monitoring
during sevoflurane anaesthesia in an
amyotrophic lateral sclerosis patient
with locked-in state. Journal of
Clinical Neuroscience 2017; 43: 126-8.
査読有。10.1016/j.jocn.2017.04.042

林和子, 田中暁子, 荒木竜平, 槌田圭一
郎, 印藤孝介. 筋萎縮性側索硬化症
(ALS) 患者の意識変容と麻酔中の脳波.
麻酔・集中治療とテクノロジー 2017; 1:
36-9. 査読無.

田中暁子, 林和子, 光田慧吾, 佐和貞治.
麻酔導入前のアミノ酸輸液で体温低下を
防止できた寒冷凝集素症患者の肺切除術
の麻酔経験. 2017; 66: 1076-8. 査読有.

Hayashi K. Unpredictable interference
of new transcranial motor- evoked
potential monitor against the
implanted pacemaker. J Clin Anesth
2016; 35: 230-1. 査読有。
10.1016/j.jclinane.2016.09.002

Hayashi K. Life-threatening bradycar-
dia associated with remi- fentanil and
autonomic tone. Anaesthesia 2016;
Accepted 08/02/2016. 査読有。

Hayashi K. Inappropriately low
bispectral index of the elderly during
emergence from sevoflurane
anaesthesia. J Clin Anesth 2016; 34:
279-81. 査読有。
10.1016/j.jclinane.2016.04.052

Hayashi K., Tanaka A. Effect-site

concentrations of remifentanyl causing bradycardia in hypnotic and non-hypnotic patients. J Clin Monit Comput 2016; 30: 919-24. 査読有 . 10.1007/s10877-015-9794-4

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

嶋本早希、田中暁子、槌田圭一郎、林和子、佐和貞治 . 開腹胆嚢摘出術を予定していたがビタミン K 欠乏に由来するとと思われる高度な凝固抑制を呈した 1 症例 . 麻酔 2016; 65: 407-410. 査読有 .

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27188119>

K Hayashi, T. Yamada, T. Sawa. Comparative study of Poincare plot analysis using short electroencephalogram signals during anaesthesia with spectral edge frequency 95 and Bispectral Index. Anaesthesia 2015; 70: 310-7. 査読有 . 10.1111/anae.12885

Hayashi K, Mukai N, Sawa T. Poincare analysis of the electroencephalogram during sevoflurane anaesthesia. Clin Neurophysiol 2015; 126: 404-11. 査読有 . 10.1016/j.clinph.2014.04.019

山田知見、向井信弘、槌田圭一郎、林和子 . ゼリータイプの術前経口補水液を用いた術前経口補水療法の導入と安全性の検討 . 麻酔 2015; 64; 379-82. 査読有 . <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/264190>

[学会発表](計 14 件)

Teiji Sawa, Kazuko Hayashi, Atsushi Kainuma, Keita Inoue, Mao Kinoshita. Frequency Analysis- Linked Poincaré Plot-integrated Score (f-PIS) of the Electroencephalogram during General Anesthesia. IARS 2018 annual Meeting and International science symposium.

Hayashi K, Araki R, Sawa T. A low antiemetic dosage of the dopamine D2 receptor antagonist droperidol has a synergistic effect on sevoflurane anaesthesia. The 10th International Symposium on Memory and Awareness in Anesthesia (MAA10), Helsinki, Finland, 2017.

佐和貞治、林和子、荒木竜平 . フーリエ解析連動ポアンカレプロット統合スコア (Fc-PIS)を用いた脳波解析麻酔深度モニタの開発 . 第 24 回日本静脈麻酔学会, 2017.

林和子、佐和貞治 . 制吐薬のセボフルラン麻酔に及ぼす影響の脳波ポアンカレプロット解析 . 第 21 回日本神経麻酔集中治療学会 . 2017.

荒木竜平、田中暁子、槌田圭一郎、林和子、佐和貞治 . 麻酔導入前のアミノ酸輸液で体温低下を防止できた寒冷凝集素症患者の肺切除術の麻酔経験 . 第 62 回関西支部学術集会、2016.

林和子、田中暁子、荒木竜平、槌田圭一郎 . 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者の意識変容と麻酔中の脳波 . 第 34 回日本麻

酔・集中治療テクノロジー学会、2016.

林和子、佐和貞治. 心臓ペースメーカー埋め込み患者の MEP モニタリング. 第 20 回日本神経麻酔集中治療学会. 札幌. 2016.

林和子、山下早希、田中暁子、槌田圭一郎、佐和貞治. 脳波の低周波成分を用いた麻酔深度評価の試み. 第 63 回日本麻酔科学会学術集会. 2016.

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.

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, 2015.

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, 2015.

田中暁子、嶋本早希、槌田圭一郎、林和子. 経尿道的泌尿器科手術後のテネスムスに対する仙骨硬膜外麻酔の有用性についての検討. 第 62 回日本麻酔科学会学術集会, 2015.

嶋本早希、田中暁子、槌田圭一郎、林和子. 開腹胆嚢摘出術予定患者にビタミン K 欠乏に由来すると思われる高度な凝固抑制を呈した 1 症例. 第 42 回日本集中治療医学会学術集会, 2015.

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, 2015.

出願状況 (計 1 件)

麻酔深度測定法、麻酔深度測定装置及び使用
発明者：林和子、佐和貞治
権利者：京都府公立大学法人
種類：特許
番号：PCT1JP20141065545
出願年月日：2014 年 6 月 12 日
国内外の別：国内、外国

6. 研究組織

(1) 研究代表者

林 和子 (HAYASHI, Kazuko)
京都府立医科大学麻酔科学教室・客員講師
研究者番号：40285276

(2) 研究協力者

佐和貞治 (SAWA, Teiji)
京都府立医科大学麻酔科学教室・教授