

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10947

研究課題名（和文）脂肪乳剤を用いた全身麻酔からの覚醒促進および認知機能回復促進

研究課題名（英文）Facilitatory actions of lipid emulsion on arousal and cognitive function recovery from general anesthesia.

研究代表者

森 隆 (Mori, Takashi)

大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：00336786

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：全身麻酔からの覚醒過程におけるせん妄や不穏などの認知機能障害は、術後回復や予後に影響する可能性があり、発症を抑える有効な方法が望まれる。本研究の目的は、脂肪乳剤が有効な方法となりうるか検討することである。行動実験そして脳波記録から、脂肪乳剤にはセボフルランによる全身麻酔に対して覚醒促進効果があることが分かった。今後、脂肪乳剤の全身麻酔からの認知機能回復促進効果そして機序について検討が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の特色は、局所麻酔薬中毒治療ガイドラインにもなった脂肪乳剤によるリッピドレスキューを、全身麻酔薬からの覚醒促進方法として検討することである。現時点での研究結果から、脂肪乳剤にセボフルラン全身麻酔からの覚醒を促進することが分かった。今後、認知機能の回復効果、機序についても明らかにしていく必要がある。このような効果が明らかになれば、脂肪乳剤の投与が、全身麻酔後の覚醒遅延、せん妄、不穏への対処法の1つとして応用できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Since cognitive dysfunction such as delirium and restlessness during the emergence from general anesthesia may affect postoperative recovery and prognosis, however, no effective treatment exists. The purpose of the study is to determine whether lipid emulsion would be useful for the treatment. The behavioral experiments and the EEG recordings showed that lipid emulsion facilitated the arousal from general anesthesia induced by sevoflurane. To clarify the action and mechanisms of lipid emulsion on cognitive function recovery from general anesthesia are future goal.

研究分野：麻酔科学

キーワード：脂肪乳剤 全身麻酔薬 認知機能 覚醒

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

現代の麻酔医療では、より調節性に優れた全身麻酔薬が使用されるようになり、そのような薬剤は手術時の全身麻酔管理向上に大きな役割を果たしてきた。麻酔・周術期管理の向上や手術技術の発展は一方で高齢者や高リスク患者の手術の増加をもたらした。調節性に優れた麻酔薬により覚醒は速やかになったが、高齢者手術の増加もあり、覚醒する過程においてせん妄、興奮などの認知機能障害が少なからず生じている。せん妄の発生率は5-15%とされ、高齢者や心臓外科手術後ではさらに多いとされる(文献1)。覚醒過程におけるせん妄などの認知機能障害は、カテーテル事故抜去や転倒などの重大な事故のリスクを増やすだけでなく、その後に持続する認知機能障害や患者の予後にも影響するという報告もあり(文献2)、発症を抑えることが大切である。しかし現時点では確立した予防・治療法はない。

覚醒過程における認知機能障害の発生に関わる因子としては、手術侵襲や使用薬剤などの直接因子、年齢などの患者因子、手術室や病室などの環境因子などが挙げられるが、残存する全身麻酔薬の影響がもっとも重要な因子と考えられている。全身麻酔薬による意識消失は、主に大脳皮質皮質路、視床皮質ループの活動が抑制されることにより生じるとされるが、さらに覚醒・睡眠中枢およびその皮質・視床への投射システムへの作用を介して調節されていることも多く示されている。視床へのニコチン微量注入によるコリン作動性覚醒システムの刺激がセボフルラン麻酔からの覚醒を促したこと(文献3)、視床下部の睡眠中枢である ventrolateral preoptic nucleus へはイソフルランの直接刺激作用があること(文献4)、またメチルフェニデートや ventral tegmental area の電気刺激等によりドーパミン中枢の刺激がイソフルランやプロポフォルによる全身麻酔からの覚醒を促進したこと(文献5, 6)など示され、覚醒過程の機序についての考察が進められつつある。このような睡眠・覚醒システムでの全身麻酔薬の作用機序解明は、永遠のテーマである全身麻酔メカニズム解明だけでなく、それをターゲットとした全身麻酔から覚醒促進法を開発できる可能性があるため、今後も重要な研究分野である。しかし現時点では、覚醒過程における認知機能障害の発生機序は不明である。さらに全身麻酔薬には拮抗薬がないため、覚醒の過程では薬剤の代謝・排泄を待つしかない。そのため覚醒をより速やかにして正常脳機能の回復を早めることが覚醒過程における認知機能障害を減らす1つの方法と考えられている。

近年、リピッドレスキューとして、脂肪乳剤の投与が局所麻酔薬中毒による心肺停止の蘇生において有効であることが示され、治療法としても確立した。我々は、局所麻酔薬によるプロトンチャネル抑制作用について調べ、局所麻酔薬が細胞膜を通過して細胞内のプロトンと結合し細胞内の pH を上昇させることによりプロトンチャネルを抑制するという機序を報告した(文献7)。さらにこの局所麻酔薬のプロトンチャネルへの作用特性を生かして、脂肪乳剤が細胞内移行したプピバカインを細胞外の脂肪相に引き戻すこと、つまりリピッドシンクの機序を示した(文献8)。脂肪乳剤の持つこのような作用は、脂溶性の高い向精神薬や降圧薬など他の薬剤中毒においても治療効果を持つことが示されている。脂溶性を示す log P はプピバカインで3.3、セボフルランで2.4、プロポフォルで3.8 と、全身麻酔薬は比較的に脂溶性の高い物質であるため、脂肪乳剤がリピッドシンクにより全身麻酔からの覚醒を促進する可能性は高い。最近の臨床研究でも、脂肪乳剤の投与がイソフルランによる全身麻酔からの覚醒を速くすることが示されている(文献9)。我々の予備実験でも、セボフルランで麻酔したラットにおいて、脂肪乳剤が覚醒反応を出現させ、脳波活動を回復させることを確認している。以上により、脂肪乳剤の投与が全身麻酔からの覚醒過程の認知機能障害の対処法としての有効性を検討する意義があると考えた。

### 2. 研究の目的

全身麻酔からの覚醒過程におけるせん妄や興奮などの認知機能障害は、術後管理に悪影響を与えるだけでなく予後にも影響する可能性があるため、発症を抑えることが大切である。しかし現時点では確立した予防・治療法はない。残存する全身麻酔薬による作用が最も重要な原因の1つであるため、覚醒をより速やかにすることが有効な治療になると考えられる。全身麻酔薬は比較的に脂溶性が高いことから、我々は、局所麻酔薬中毒の有効な治療法である脂肪乳剤に全身麻酔からの覚醒促進効果があると予想した。本研究では、ラットを用い、脂肪乳剤の全身麻酔薬からの覚醒促進効果、認知機能回復効果を調べ、さらにその機序を受容体レベルで明らかにし、覚醒過程での認知機能障害への対処法としての有効性を検討する。

### 3. 研究の方法

ラットを用いて、脂肪乳剤の全身麻酔薬からの覚醒促進効果、認知機能回復効果について明らかにする。揮発性麻酔薬セボフルラン、イソフルランと静脈麻酔薬プロポフォルを用いる。

(1) 覚醒促進効果および認知機能回復に関しては、全身麻酔からの覚醒過程を模擬するプロトコルを作成し、脂肪乳剤または生理食塩水(コントロール)の投与による反応を調べる。覚醒促進効果、認知機能回復効果を、脂肪乳剤の投与量を変えて評価する。覚醒促進効果は正向反射の回復および脳波活動の回復から評価する。認知機能回復効果については、当初、オペラント行動を指標に評価する予定であったが、研究計画を見直し、行動解析ソフ

トウェアによる行動評価に変更した。以上により、脂肪乳剤の効果を明らかにする。  
(2)パッチクランプ法により、GABAA 受容体、神経ニコチン性アセチルコリン受容体に対する全身麻酔薬と脂肪乳剤の相互作用を調べ、予想されるリピッドシークの機序を明らかにする。標本については、当初、ラット脳皮質神経細胞を用いる予定であったが、脳組織スライスを用いることに変更した。

#### 4. 研究成果

セボフルランを用いた麻酔における、脂肪乳剤の覚醒促進効果について行動実験により検討した。セボフルラン 2%、20 分間の吸入投与によりラットを全身麻酔し、その後セボフルラン吸入中止、同時に脂肪乳剤または生理食塩水を単回および持続投与を行った。生理食塩水投与群では覚醒までに約 4 分要したが、脂肪乳剤を投与した場合は覚醒が早くなり、覚醒までの時間は約 50%短縮した。次に正向反射が消失するセボフルラン投与濃度を調べ、その濃度で麻酔を維持した状態のまま脂肪乳剤または生理食塩水を単回および持続投与を行い、5 分間観察を行った。生理食塩水投与群では正向反射の回復を認めなかったが、脂肪乳剤を投与した場合は約 70%に正向反射の回復を認めた。またセボフルラン麻酔中の脳波への影響を調べた。セボフルラン 2%による全身麻酔を維持し、脳波活動の安定を確認後に脂肪乳剤または生理食塩水を単回および持続投与を行い、5 分間観察を行った。生理食塩水投与群では脳波活動に変化を認めなかったが、脂肪乳剤投与では、 $\delta$  帯域の変化が見られ、脳波活動が覚醒に傾いていることが示唆された。

認知機能回復効果の実験については、当初計画していたオペラント行動評価が予想以上の人的支援と研究時間を必要することから、研究計画の再検討を行った。運動解析ソフトウェアを用いて Y 字迷路試験もしくは新規物体認識テストの行動実験を行うことに研究方法を変更し、今後、脂肪乳剤による全身麻酔からの認知機能回復効果を調べる予定である。

脂肪乳剤による覚醒促進効果の機序の検討するための予備実験として、neuroblastoma-glioma hybrid cell line を用いてパッチクランプ法を行った。残念なことに GABA<sub>A</sub> 受容体、神経ニコチン性アセチルコリン受容体の電流が微少であったため、全身麻酔薬および脂肪乳剤の影響を評価することができなかった。この研究については、ラット脳皮質神経細胞の標本を用いる予定であったが、脳組織スライスを用いることに変更した。今後、ラット脳組織スライス標本を用いてパッチクランプ法を行い、脂肪乳剤の覚醒促進機序について検討する予定である。

#### <参考文献>

1. Deiner S and Silverstein J. H. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* 103:i42-i46, 2009
2. Jane S, et al. Cognitive trajectories after postoperative delirium. *The New Eng J Med* 367:30-39, 2012
3. Alkire MT, et al. Thalamin microinjection of nicotine reverses sevoflurane-induced loss of righting reflex. *Anesthesiology* 107: 264-272, 2007
4. Moore JT, et al. Direct activation of sleep-promoting VLPO neurons by volatile anesthetics contributes to anesthetic hypnosis. *Curr Biol* 22(21): 2008-2016, 2012
5. Solt K, et al. Methylphenidate actively induces emergence from general anesthesia. *Anesthesiology* 115(4): 791-803, 2011
6. Solt K, et al. Electrical Stimulation of the Ventral Tegmental Area Induces Reanimation from General Anesthesia
7. Matsuura T, et al. Inhibition of voltage-gated proton channels by local anaesthetics in GMI-R1 rat microglia. *J Physiol* 590(4): 827-843, 2012
8. Hori K, et al. The effect of lipid emulsion on intracellular bupivacaine as a mechanism of lipid resuscitation: an electrophysiological study using voltage-gated proton channels. *Anesth Analg* 117(6): 1293-1301, 2013
9. Li Q, et al. Intravenous lipid emulsion improves recovery time and quality from isoflurane anesthesia: A double blind clinical trial. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 115: 222-228, 2014

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Aya Kimura, Takashi Mori, Yuki Kihara, Chie Watanabe, Katsuaki Tanaka, Tokuhiko Yamada, Atsushi Yoshida, Joji Kawabe, Yoshito Sakon, Toshihiko Shibata, Kiyonobu Nishikawa	4. 巻 5
2. 論文標題 A case of esophageal perforation after intraoperative transesophageal echocardiography in a patient with a giant left atrium: unexpectedly large distortion of the esophagus revealed on retrospectively constructed three-dimensional imaging	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JA Clinical Reports	6. 最初と最後の頁 21-24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1186/s40981-019-0243-0">https://doi.org/10.1186/s40981-019-0243-0</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Yosuke Inada, Yusuke Funai, Hiroyuki Yamasaki, Takashi Mori, Kiyonobu Nishikawa	4. 巻 16
2. 論文標題 Effects of sevoflurane and desflurane on the nociceptive responses of substantia gelatinosa neurons in the rat spinal cord dorsal horn: An in vivo patch-clamp analysis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Pain	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1177/1744806920903149">doi.org./10.1177/1744806920903149</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 森 隆	4. 巻 24
2. 論文標題 神経麻酔分野の薬剤投与エラー対策 誤接続防止コネクタの導入	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anet	6. 最初と最後の頁 12-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yosuke Inada, Yusuke Funai, Takashi Shutou, Takashi Mori, Kiyonobu Nishikawa	4. 巻 65
2. 論文標題 Microcuff Pediatric Endotracheal Tube Decreases the Tube Exchange Ratio without Increasing Postoperative Complications in Japanese Children: A Single Center Retrospective Cohort Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Osaka City Medical Journal	6. 最初と最後の頁 109-118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Masahiko Tsuchiya, Hidetomi Terai, Koh Mizutani, Yusuke Funai, Katsuaki Tanaka, Tokuhiro Yamada, Takashi Mori, Kiyonobu Nishikawa	4. 巻 28
2. 論文標題 General Anesthesia Management for Adult Mucopolysaccharidosis Patients Undergoing Major Spine Surgery	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medical Principles and Practice	6. 最初と最後の頁 581-585
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1159/000503051	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 西川精宣, 森 隆	4. 巻 39
2. 論文標題 局所麻酔薬中毒	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本臨床麻酔学会誌	6. 最初と最後の頁 391-399
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hideki Hino, Tadashi Matsuura, Yuki Kihara, Shogo Tsujikawa, Takashi Mori, Kiyonobu Nishikawa	4. 巻 33
2. 論文標題 Comparison between hemodynamic effects of propofol and thiopental during general anesthesia induction with remifentanyl infusion: a double-blind, age-stratified, randomized study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Anesthesia	6. 最初と最後の頁 509-515
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1007/s00540-019-02657-x.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsujikawa Shogo, Matsuura Tadashi, Hori Kotaro, Mori Takashi, Kuno Miyuki, Nishikawa Kiyonobu	4. 巻 126
2. 論文標題 Superior efficacy of lipid emulsion infusion over serum alkalization in reversing amitriptyline-induced cardiotoxicity in guinea pig.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anesthesia & Analgesia	6. 最初と最後の頁 1159-1169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1213/ANE.0000000000002707.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 1件／うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Yosuke Inada, Yusuke Funai, Hiroyuki Yamasaki, Takashi Mori, Kiyonobu Nishikawa
2. 発表標題 The Effects of Desflurane and Sevoflurane on Nociceptive Responses in Dorsal Horn: In Vivo Patch-clamp Analyses
3. 学会等名 2018 Annual Meeting, American Society of Anesthesiologists (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森 隆
2. 発表標題 局所麻酔薬の薬理-From Origin to the Ocean
3. 学会等名 日本区域麻酔学会第5回学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山崎広之, 森隆, 舟井優介, 西川精宣
2. 発表標題 先制鎮痛による神経障害性疼痛予防効果の検討
3. 学会等名 日本区域麻酔学会第4回学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hino H., Matsuura T., Hori K., Tsujikawa S., Mori T., Nishikawa K.
2. 発表標題 Lipid emulsion facilitates reversal from sevoflurane anaesthesia in a rodent model.
3. 学会等名 Euroanaesthesia 2017 (The European Anaesthesia Congress) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shogo Tsujikawa, Tadashi Matsuura, Kotaro Hori, Takashi Mori, Miyuki Kuno, Kiyonobu Nishikawa
2. 発表標題 Superiority of Lipid Infusion Over Serum Alkalinization in Reversal of Amitriptyline Cardiotoxicity in Guinea Pigs.
3. 学会等名 2016 Annual Meeting, American Society of Anesthesiologists (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 稲田陽介、舟井優介、山崎広之、森 隆、西川精宣
2. 発表標題 セボフルランとデスフルランにおける脊髄侵害応答の違いー細胞外記録法およびin vivo パッチクラック法での検討
3. 学会等名 日本麻酔科学会第66回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 日野秀樹、松浦正、辻川翔吾、堀耕太郎、森 隆、西川精宣
2. 発表標題 心肥大モデルラットにおける局所麻酔薬による心抑制の増加とTRPCチャネルの影響
3. 学会等名 日本麻酔科学会第66回学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 森隆, 西川精宣	4. 発行年 2016年
2. 出版社 中山書店, 東京	5. 総ページ数 286 (203-212)
3. 書名 全身麻酔後の上肢・下肢の神経障害: 横山正尚編集, 麻酔科医のための周術期危機管理と合併症への対応	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----