

令和 4 年 5 月 30 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K08807

研究課題名(和文)術後アウトカム指向麻酔法の探求：内因性睡眠物質を応用した円滑な周術期管理への道標

研究課題名(英文) Exploring Postoperative Outcome-Oriented Anesthesia: A Guidepost to Smooth Perioperative Management with Endogenous Sleep-Wake related Substances

研究代表者

榑方 哲也 (Kushikata, Tetsuya)

弘前大学・医学研究科・准教授

研究者番号：80250603

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：高齢化、手術適応の拡大に伴う症例数の増加、病態の多様化は著しいリスクの増大をもたらしている。また、入院日数の短縮、医療費削減などの社会的要請もますます強まっている。このような状況で麻酔科学には安全性、快適性、経済性という相反する因子を調和させることが求められている。この為、周術期管理を適切に行うことで患者様の予後の改善に寄与する(ERAS)という考えが提唱されている。本研究によりオレキシンなどの内因性睡眠覚醒物質が麻酔後の睡眠障害、麻酔・鎮痛機序、周術期の病態の改善に寄与する可能性を示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢化、手術適応の拡大に伴う症例数の増加、病態の多様化、入院日数の短縮、医療費削減などの社会的要請が益々高まっている近年、麻酔科学には安全性、快適性、経済性という相反する因子を調和させ、社会的要請に応えることが求められている。生体が内在する内因性睡眠覚醒関連物質オレキシンなどは抗炎症作用、抗うつ作用などを有する。生体リズムを整える内因性機構は平成29年度のノーベル賞受賞となった体内時計をはじめ、生体の機能維持に注目されている。これらの物質を用いて上記の課題の解決を可能な限り副作用が少なく解決する方法の確立を目指し、麻酔科学の発展に寄与するとともに、得られた知見を社会に還元する意義を有する。

研究成果の概要(英文)：The aging of the population, the increase in the number of patients with more indications for surgery, and the diversification of pathological conditions have resulted in a significant increase in risk. In addition, social demands for shorter hospital stays and reduced medical costs are also increasing. Under these circumstances, anesthesiology is required to reconcile the conflicting factors of safety, comfort, and economy. For this reason, the idea that appropriate perioperative management contributes to improved patient outcomes (ERAS) has been proposed. This study suggests that endogenous sleep-waking substances such as orexin may improve post-anesthesia sleep disturbances and perioperative pathophysiological conditions. Moreover, endogenous sleep-wake related substances may be involved in mechanisms of anesthesia and analgesia.

研究分野：麻酔科学

キーワード：麻酔 睡眠 覚醒 オレキシン 術後アウトカム

## 1. 研究開始当初の背景

術後アウトカムを意識した麻酔管理は現代の麻酔科学の重要なテーマの 1 つである。麻酔管理は呼吸器系、循環器系、代謝系など多岐にわたるため全ての系を一元的に統御できる管理法の確立は理想ではあるが、現実には開発に相当の困難を伴う。本研究では中枢神経系の麻酔管理に焦点を当てた。麻酔、手術後の睡眠障害が術後経過、予後に影響すると考えられており、中枢神経系は良質な術後アウトカムを考慮した麻酔管理法の確立に重要な系の一つである。「良質な術後アウトカムの確立」、そのためには「適切な薬剤の使用」と「速やかで良質な覚醒をもたらす麻酔法の確立」が鍵となろう。オレキシン神経系は良質な覚醒-睡眠の調整、抗うつ作用、抗炎症作用などを通じて生体機能を適切に保つべく様々な系を調整している。この謂わば内因性のコーディネーターであるオレキシン神経系を活用し、手術侵襲に曝された生体を速やかで良質な術後経過を辿らせる方法の模索する有効な麻酔法の確立を試みる基礎的な研究の一序である。

「麻酔」という現象は脳波所見からみても単一ではない。また、我々のこれまでの研究であるオレキシン、ニューロペプチド S の効果から見ても麻酔導入と覚醒は単なる単一現象の裏返しでもない。患者の病態により速やかで良質な覚醒と、術後アウトカムを可能な限り良くするような麻酔法を探索するには、各種麻酔薬の神経生理学的特性と覚醒後の行動様式を把握し、それに関連する物質的な変化(内因性睡眠覚醒物質等)をとらえることが必要である。次にその物質的な変化を修飾すると、それに伴って各種麻酔薬の神経生理学的特性と覚醒後の行動様式が変化することを見出し、両者の因果関係を明らかにすることで「良質な術後アウトカムの確立」のために有用な麻酔法の端緒を見出すことが可能になると考えている。研究課題の核心は各種麻酔薬の神経生理学的特性と覚醒後の行動様式が如何なる物質的な変化と相関するかを探索することである。

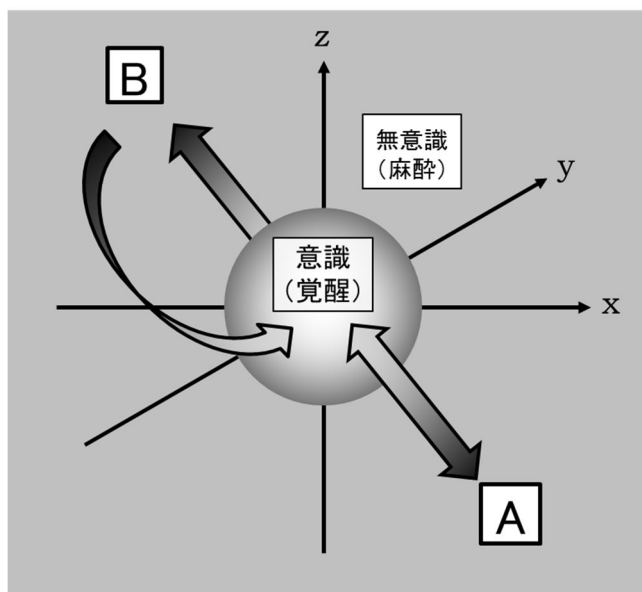
## 2. 研究の目的

麻酔、手術侵襲は睡眠リズムを乱すが、その結果、睡眠障害は以下に挙げるように予後に悪影響を及ぼす。

睡眠障害により免疫能が抑制される。これにより、感染症、がんの増悪の危険性が増す。

睡眠障害により自律神経機能も障害される。特にレム睡眠障害は自律神経活動のアンバランスをもたらす。これによる虚血性脳血管、心疾患、気管支喘息など呼吸・循環系にまで多岐にわたる重篤な障害をもたらす。

睡眠障害により高度脳機能も障害される。記憶障害、認知障害が生じうる。術後に認知障害を有る患者は 1 年以内の死亡率が高いという。従来、術後 3、4 日目にこれらの合併症が起こるとされていたが近年は 1、2 日目の早期に見られることも有るといふ。これは短時間作用性の麻酔薬の使用により回復過程が短縮された影響であろう。回復過程の短縮自体は歓迎すべきことである。しかし、その過程において上記のような合併症が以前と同じく起こるのであれば、安全性の面からは勿論、これら合併症の治療に要する医療資源のことを考えると医療経済面からも決して看過すべきではない問題である。これらのことを念頭におき、



適切な中枢神経系の周術期管理の要諦は、麻酔によって生じた Disconnection を自然な Connectivity に戻すことであろう。ただ速いだけでは不十分で、調和のとれた穏やかな回復が要求される。これにより上記の術後合併症を未然に予防でき、結果として患者の安全、医療経済にも資するところも大であろう。

全身麻酔の作用発現機序は中枢神経系各部位の Disconnection がメカニズムの 1 つであろう。特に大脳皮質と視床の連関が重要であると報告されている。Frank らは GABA、NMDA、2 で大脳と視床の連関の様相が異なることを報告しており、Disconnection の様相は麻酔薬、手術手技により異なるとも考えられる。申

請者らが考案した麻酔と覚醒という相の転移を概念的に図に示した。中心の球体に内包される神経活動の集合が覚醒時の神経活動だとすると無意識(全身麻酔科の意識消失も含む)は球体(意識)外の補集合となる。両者の転移は様々であり、例えば「A」の如く単純に対称的な過程を経るものもあろうし、「B」の如く意識消失の過程と回復の過程が異なることもありうる。事実我々を含め複数の研究報告が指摘している通り、オレキシンは全身麻酔薬の覚醒を脳波上も行動上も促すが、麻酔の導入には影響しない。我々は内因性睡眠-覚醒物質であるニューロペプチドSでも同様の知見を得ている。これらの事実は麻酔導入と覚醒は単純な対称的な事象ではないことも示唆している。更に我々はプロポフォール(いわゆる GABA 型麻酔薬)、ケタミン(いわゆる NMDA 型麻酔薬)でも麻酔後の睡眠のパターンが異なること、OX、MCH という内因性睡眠物質の変化も異なることを見出した。これらのことを念頭におき、麻酔によって生じた Disconnection を調和のとれた穏やかな過程を経て自然な Connectivity に戻すためには各種の麻酔薬がどのような Disconnection と Reconnection をもたらすか把握する必要がある。今回申請するマルチニューロン活動記録法は麻酔薬による導入と覚醒の過程を同一個体で時間的のみならず空間的に評価できる点で独創的である。また、脳波導出による睡眠パターンと動画記録による行動パターンの同時解析システムも開発したことで、同一個体で麻酔前後の睡眠と行動の相関を判定できる独創的な点がある。これらの結果と脳内の睡眠-覚醒物質や炎症関連物質を定量することで、麻酔、手術侵襲による睡眠障害、認知障害などの生体機能の乱れから、速やかに穏やかに回復させる方策が見出されうると考える。

### 3. 研究の方法

上記の研究主題を解明するためオレキシン遺伝子改変ラットと野生型ラットを用い、睡眠動態、麻酔状態、行動について評価する。更にこれら *in vivo* の一連の実験の後に睡眠関連物質のうち脳内のオレキシン (OX)、ノルアドレナリン (NA)、定量する部位は大脳皮質、海馬、視床、視床下部、橋とする。これらの部位は睡眠、記憶、認知機能などに密接に関与する部位であり、OX、MCH、NA の細胞体が集合している部位であるため、これらの変化と睡眠動態、麻酔状態、行動という *in vivo* の変化の相関が考察しやすいと考えるためである。加えて手術侵襲のモデルとしてリポ多糖 (LPS) を腹腔内投与し上記の項目を評価する。手術モデルは多数提唱されているが、敗血症は臨床で難治性の病態として注目されており睡眠障害、認知障害を合併するものが報告されており、本研究と関連が深いと考え採用した。

対象動物:

体重 350-450g のオレキシン遺伝子改変 (TG) およびその野生型 (WT) 雄性ラットを対象とする。 *In vivo* 実験に必要な諸電極の埋め込み手術にはケタミン (35mg/kg)・Xylazine (8mg/kg) 麻酔を使用する。手術後は環境馴化を兼ね 10 日間の回復期間を置く。下に従来の方法に則り脳波導出用の電極を頭蓋骨に装着、筋電図導出の電極は項筋に縫着する。

検討対象麻酔薬、リポ多糖 (LPS):

チオペンタール (45mg/kg)、ケタミン (100mg/kg)、プロポフォール (80mg/kg)、デキサメトミジン (100  $\mu$ g/kg) をそれぞれ腹腔内投与し麻酔を行う。これら麻酔薬の量は標準量であり、麻酔時間 (正向反射消失から復元まで) は約 30 分と力価を統一してある。セボフルランは 50% 酸素と共に 1.5 MAC の濃度を 30 分間吸入させる。LPS に関しては 1.0、0.1 (mg/kg) 腹腔内投与する。これは敗血症モデルに使用される用量である。

*In vitro*:

上記の TG と WT ラットを所定の方法に基づき断頭、摘出した脳から大脳皮質、視床下部、海馬、脳幹を分別、OX、MCH 含量を ELIZA で定量する。これらの部位は睡眠-覚醒、記憶、麻酔機序に関与する部位である。各時点での血液中の OX、MCH 含量も同様に測定する。測定時点は麻酔前、麻酔後 20 分 (麻酔中)、麻酔後 60 分、麻酔後 120 分の 4 点とし、含量変化の推移を検討する。

睡眠、行動の評価:

上記のケタミン・Xylazine 麻酔下に従来の方法に則り脳波、脳温、筋電図導出用の電極および脳室内投与用のガイドカニューレを留置する。手術後は環境温 24°C、明暗周期 12 時間の恒温ケージ内で 10 日間飼育し環境馴化を図った後、対照値を 48 時間測定、その後、上記の麻酔薬を同様に投与し、脳波、筋電図、脳温をでコンピュータに保存記録する。実験終了後、オフラインで睡眠状態を評価する。記録された脳波 (即時的フーリエ分析を含む) 及び筋電図を基に 10 秒毎にラットの意識状態を覚醒、ノンレム (NREM) 睡眠、レム (REM) 睡眠に分類する。対照値として同一ラットの麻酔薬投与前 48 時間の睡眠を用いる。麻酔後の睡眠量の増減を 24 時間単位で対照値と比較、投与後の睡眠が増減したか検証する。睡眠エポックの数、個々のエポックの長さも算出する。

NREM 睡眠中の 波領域成分 (4Hz-8Hz) の電位の二乗 (Slow wave activity: SWA: 睡眠の深さを示す指標) を算出し、睡眠量の評価と同様の方法で変化の推移を検討した。

マルチニューロン活動と局所場電位の細胞外電位記録:

市販のシリコン電極 (NeuroNexus 社製 Neural Probe) を上記のケタミン・Xylazine 麻酔下に対象動物の脳内に留置する。留置部位は大脳皮質内、大脳-視床間、大脳-海馬間とし 10 間の回復期を措く。その後、上記の検討対象麻酔薬と LPS を投与各部位の Connectivity を評価した。

#### 4. 研究成果

##### 睡眠動態に関する研究成果

内因性覚醒促進物質オレキシン (OX) を作動性神経機能が全身麻酔後の睡眠障害に及ぼす影響を同神経活性が低下した OX 遺伝子改変雄性ラット (TG)、及びその野生型雄性ラット (WT) を対象としケタミンを腹腔内投与後の行動様式を評価検討した。投与後の睡眠潜時はケタミン腹腔内投与後から行動上の静謐がみられるまでの時間とした。ケタミンの用量は 0.0、10.0、33.0、100.0 (mg/kg)、投与時間は暗期の開始時刻とした。ケタミン 0.0mg/kg 投与群 (n=7) では睡眠潜時が 29.9 +/- 13.8 分であった。この結果は本研究で使用した測定系でのラットは生理的な睡眠状態を保持している事を示唆した。ケタミン 10.0mg/kg 投与群 (n=6)、33.0mg/kg 投与群 (n=7) の睡眠潜時は各々 19.2 +/- 5.4 分、89.9 +/- 28.9 分であった。ケタミン 33.0mg/kg 投与群の潜時は 89.9 +/- 28.9 分と対照群及び 10.0mg/kg 投与群に比較して有意に延長していた ( $p < 0.01$ )。以前我々の測定した TG の data ではケタミン 100.0mg/kg 投与群で潜時が 272.5 +/- 23.7 分であった。TG に於いてはケタミンによる睡眠障害が用量依存的に生じることが示唆された。更に上記と同様な条件下 TG (n=4) にケタミン 100.0mg/kg (麻酔量) を腹腔内投与と同時に 1nmol (覚醒量) を脳室内投与、ケタミン投与後の睡眠潜時を測定したところ潜時は 289.8 +/- 50.3 分であった。一方、同様の条件下の WT (n=4) でのケタミン投与後の睡眠潜時は 203.5 +/- 48.9 分であり WT の睡眠潜時が有意に短かった ( $p < 0.05$ )。この結果は OX 活性が正常な WT ではケタミンによる睡眠障害も軽度であることが示唆され、ケタミン投与後の睡眠障害に OX 作動性神経活性が関与している可能性も示唆した。

オレキシン (OX) 活性とケタミン麻酔後の睡眠障害の作用メカニズムをさらに追求するためワイルドタイプラット (OX 活性は正常) にケタミン麻酔 (100mg/kg ip) と麻酔覚醒時に OX 0 nmol (生理食塩水) または 1nmol (覚醒をもたらす量) を投与した 2 群を設定し、麻酔前 24 時間の睡眠とケタミン投与後 24 時間の睡眠パターンを比較した。OX を麻酔覚醒時に投与した理由は OX 自体がケタミン麻酔時間を短縮させるため、麻酔後の睡眠障害の要因が麻酔時間そのものに依存 (この場合は麻酔薬の種類を問わない) するのか、或いはケタミン固有の作用なのかを鑑別しやすくするためである。その結果、麻酔投与前 24 時間の睡眠パターンは 12 時間毎の明暗周期に同期し明期にノンレム睡眠が多く、暗期に覚醒が多いという齧歯類等の夜行性動物の通常の睡眠パターンが見られた (対照群)。対してケタミン麻酔後は 24 時間の睡眠は睡眠パターンが劇的に変化した。即ちケタミン麻酔覚醒後ラットは活発に活動し、ノンレム睡眠が初めて観察されるまでの時間 (睡眠潜時) は OX 0 nmol 投与群 (ケタミン単独群) では 371.1 ± 41.2 分と昨年度の結果 (遺伝子改変ラットに OX とオレキシン同時投与) 203.5 ± 48.9 分より大幅に延長した。その後のノンレム睡眠は対照群と比較して寧ろ増加傾向にあった。この現象は一種の反跳現象と考えられる。一方、麻酔覚醒時に OX 1 nmol を投与した群では、この睡眠の乱れが軽減された (睡眠潜時 216.8 ± 39.6 分)。この結果は驚くべきことである。何故なら OX は内因性の覚醒物質である以上、睡眠潜時を延長こそすれ、短縮するとは予想外だったからである。この作用機序の詳細は今後の課題である。

周術期 (特に術後) の病態のモデルとして少量 LPS (0.3mg/kg) 投与で軽度全身炎症モデルを作成し、WT 及び TG の睡眠を解析することで OX 神経系の軽度全身炎症による睡眠障害への影響を検討した。LPS 投与前は両群共に暗期に覚醒時間、明期に NREM 睡眠時間が多い通常の睡眠動態を示し睡眠動態に有意な差はなかった。しかし、TG では WT より REM 睡眠の日内変動が不明瞭である傾向にあった。LPS 投与後は WT は TG に比べて暗期に覚醒時間が減少、NREM 睡眠時間が増加した。REM 睡眠に関しては両群間で有意差はなかった。LPS 投与後は WT の方が日内変動が不明瞭となる傾向にあり、特に REM 睡眠でその傾向が強かった。

##### 麻酔状態に関する研究成果

ケタミンが前頭前野局所 45 個の神経活動に対する影響を検討した。その結果、活動電位の発生頻度が増加した。

遺伝子改変ラット (TG) と野生型 (WT) ラットにおける麻酔時間の検討。TG と WT オレキシン (OX)

活性がケタミンの麻酔状態に影響することは前年度までの検証で判明したが、本年度は他の静脈麻酔薬と OX 活性の関係を検討した。OX 神経活性が低い遺伝子改変ラット(TG)と野生型(WT)にデクスメトミジン(DEX)とミダゾラム(MDZ)の麻酔時間を正向反射の有無を指標に麻酔時間を比較した。その結果 TG はいずれの麻酔薬でも WT より麻酔時間が延長した。WTラットにアルファ2アンタゴニストの yohimbine を1.0、3.3、10mg/kg腹腔内投与しケタミン 100 mg/kgを腹腔内投与し麻酔時間を測定した。他日、同一個体に生食とケタミンを腹腔内投与し麻酔時間を測定しこの値を基準値として yohimbine 投下のケタミン麻酔時間の変化を相対値で評価した。その結果、yohimbine は用量依存性にケタミンの麻酔時間を延長した。LPS 投与後の睡眠の変化；LPS(1mg/kg)の腹腔内投与により敗血症モデルを作成し TG と WT で睡眠の変化を比較した。24時間の対照値の NREM 時間は WT、TG とともに正常な睡眠動態であったが、LPS 投与直後に NREM 時間が減少傾向にあった。REM 時間は対照値の TG で少なめであった。LPS 投与後は WT に比べ TG で有意に減少した。このモデルの自律神経活性を心電図解析を基に検証した結果、LPS は交感神経活性を抑制する傾向にあった。

#### 行動に関する研究成果

成長に従いオレキシン(OX) 神経が欠落する遺伝子改変ラット(TG)と野生型(WT)を対象にケタミンを 15 mg/kg 腹腔内投与しホットプレート潜時を指標に鎮痛効果を比較検討した。その結果、ケタミンの鎮痛作用は WT の方で強く OX 脳室内投与でケタミンの鎮痛作用が増強された。この効果は同時に投与した OX 受容体拮抗薬で相殺された。また、OX 受容体拮抗薬単独でもケタミンの鎮痛効果は減殺された。ケタミンの鎮痛作用機序の一つに下行性鎮痛抑制系の活性化が考えられている。鎮痛作用と脳内の OX 含量は偏相関した。この系の構成要素の 1 つである青斑核からのノルアドレナリン作動性神経を選択性毒素の DSP4 を用いて破壊したモデルでも WT、TG いずれの個体でも OX を投与するとケタミンの鎮痛作用は増強された。この事はケタミンの鎮痛メカニズムにおける OX の関与は下行性ノルアドレナリン作動性神経抑制されても成立することを意味する。OX は鎮痛作用を有するが、そのケタミンの鎮痛用機序として青斑核の刺激以外の系があることが示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hirota Kazuyoshi, Kushikata Tetsuya, Takekawa Daiki, Kudo Mihoko	4. 巻 34
2. 論文標題 Is neurotransmitter release involved in the mechanism of general anesthesia?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Anesthesia	6. 最初と最後の頁 153 ~ 155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00540-019-02718-1	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 Kinoshita Hirotaka, Kushikata Tetsuya, Takekawa Daiki, Hirota Kazuyoshi	4. 巻 7
2. 論文標題 Perioperative abnormal electroencephalography in a later-stage elderly with septic shock: a case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JA Clinical Reports	6. 最初と最後の頁 5 ~ 5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40981-020-00409-5	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 Kushikata Tetsuya	4. 巻 33
2. 論文標題 Sleep science in anesthesiology	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Anesth	6. 最初と最後の頁 1-3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00540-019-02640-6	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 Furukawa Tomonori, Nikaido Yoshikazu, Shimoyama Shuji, Ogata Yoshiki, Kushikata Tetsuya, Hirota Kazuyoshi, Kanematsu Takashi, Hirata Masato, Ueno Shinya	4. 巻 33
2. 論文標題 Phospholipase C-related inactive protein type-1 deficiency affects anesthetic electroencephalogram activity induced by propofol and etomidate in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Anesthesia	6. 最初と最後の頁 531 ~ 542
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00540-019-02663-z	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 Takekawa Daiki, Kushikata Tetsuya, Akaishi Masahiro, Nikaido Yoshikazu, Hirota Kazuyoshi	4. 巻 77
2. 論文標題 Influence of Orexinergic System on Survival in Septic Rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuropsychobiology	6. 最初と最後の頁 45 ~ 48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000493739	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 Kinoshita Hirotaka, Saito Junichi, Takekawa Daiki, Ohyama Tasuku, Kushikata Tetsuya, Hirota Kazuyoshi	4. 巻 16
2. 論文標題 Availability of preoperative neutrophil-lymphocyte ratio to predict postoperative delirium after head and neck free-flap reconstruction: A retrospective study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0254654
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0254654	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 Kushikata Tetsuya, Hirota Kazuyoshi, Saito Junichi, Takekawa Daiki	4. 巻 14
2. 論文標題 Roles of Neuropeptide S in Anesthesia, Analgesia, and Sleep	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmaceuticals	6. 最初と最後の頁 483 ~ 483
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ph14050483	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 Akaishi Masahiro, Hashiba Eiji, Takekawa Daiki, Kushikata Tetsuya, Hirota Kazuyoshi	4. 巻 8
2. 論文標題 Plasma orexin A does not reflect severity of illness in the intensive care units patients with systemic inflammation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JA Clinical Reports	6. 最初と最後の頁 7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40981-022-00498-4	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 Nikaido Yoshikazu, Midorikawa Yoko, Furukawa Tomonori, Shimoyama Shuji, Takekawa Daiki, Kitayama Masato, Ueno Shinya, Kushikata Tetsuya, Hirota Kazuyoshi	4. 巻 12
2. 論文標題 The role of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and iron homeostasis in object recognition impairment in aged sepsis-survivor rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 249
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-03981-7	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 Oyama Tasuku, Kinoshita Hirotaka, Takekawa Daiki, Saito Junichi, Kushikata Tetsuya, Hirota Kazuyoshi	4. 巻 36
2. 論文標題 Higher neutrophil-to-lymphocyte ratio, mean platelet volume, and platelet distribution width are associated with postoperative delirium in patients undergoing esophagectomy: a retrospective observational study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Anesthesia	6. 最初と最後の頁 58 ~ 67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00540-021-03007-6	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 榑方哲也、廣田和美、竹川大貴、丹羽英智、齋藤淳一、橋場英二	4. 巻 42
2. 論文標題 特集 ICUでの「睡眠」を考える 睡眠のメカニズム	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ICUとCCU	6. 最初と最後の頁 417 ~ 422
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 -

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 木下裕貴、榑方哲也、大山翼、竹川大貴、紺野真緒、廣田和美
2. 発表標題 敗血症性ショック高齢患者の脳波モニタリング：症例報告
3. 学会等名 第24回日本神経麻酔集中治療学会 (Web開催)
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 竹川大貴、櫛方哲也、二階堂義和、木下裕貴、大山翼、廣田和美
2. 発表標題 LPS投与による睡眠障害にオレキシン作動性神経は関与するか - Orexin/Ataxin-3 transgenic ratを用いた研究
3. 学会等名 第24回日本神経麻酔集中治療学会(Web開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 櫛方哲也
2. 発表標題 麻酔と睡眠
3. 学会等名 第27回日本静脈麻酔学会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hirota K, Tonosaki M, Kushikata T
2. 発表標題 Role of Orexinergic neuron on ketamine-induced analgesia
3. 学会等名 The 26th Congress of the European Psychiatric Association (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akaishi M, Hashiba E, Suganuma T, Niwa H, Kushikata T, Hirota K
2. 発表標題 The effect of septic state on plasma orexin concentrations in human; a preliminary study
3. 学会等名 31st ESICM Annual Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hirota K, Akaishi M, Hashiba E, Takekawa D, Kushikata T, Kudo M
2. 発表標題 Which plasma biomarker may reflect severity of illness in the ICU patients with systemic inflammation?
3. 学会等名 BJA Research Forum (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kinoshita H, Kushikata T, Takekawa D, Hirota K
2. 発表標題 Investigation of the effect of perioperative inflammation on electroencephalogram
3. 学会等名 The 6th congress of Asian society neuroanesthesia and critical care (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hirota K, Kushikata T, Kudo M
2. 発表標題 Are neurotransmitter releases involved in the mechanism of general anaesthesia ?
3. 学会等名 BJA Research Forum (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 櫛方 哲也
2. 発表標題 麻酔科学における睡眠科学
3. 学会等名 公益社団法人日本麻酔科学会2019年度支部学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大山翼、櫛方哲也、木下裕貴、竹川大貴、廣田和美
2. 発表標題 デスフルラン導入後の脳波の周波数分布について
3. 学会等名 第54回青森県臨床麻酔研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木下裕貴、櫛方哲也、大山翼、竹川大貴、廣田和美
2. 発表標題 長時間手術における術後せん妄予測法としての脳波 帯域パワー比率分析の可能性
3. 学会等名 第67回日本麻酔科学会年次学術集会（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木下裕貴、櫛方哲也、大山翼、竹川大貴、紺野真緒、廣田和美
2. 発表標題 敗血症性ショック高齢患者の脳波モニタリング：症例報告
3. 学会等名 第24回日本神経麻酔集中治療学会(Web開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹川大貴、櫛方哲也、二階堂義和、木下裕貴、大山翼、廣田和美
2. 発表標題 LPS投与による睡眠障害にオレキシン作動性神経は関与するか - Orexin/Ataxin-3 transgenic ratを用いた研究
3. 学会等名 第24回日本神経麻酔集中治療学会(Web開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 榑方哲也
2. 発表標題 麻酔と睡眠
3. 学会等名 第27回日本静脈麻酔学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹川大貴、浅井瑞枝、榑方哲也、二階堂義和、木下裕貴、廣田和美
2. 発表標題 敗血症による睡眠障害にオレキシン神経系は関与する
3. 学会等名 日本麻酔科学会第68回学術集会（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 緑川陽子、二階堂義和、榑方哲也、廣田和美
2. 発表標題 認知機能異常を起こす高齢敗血症モデルラットはLipocalin-2濃度上昇及び鉄代謝異常を示す
3. 学会等名 日本麻酔科学会第68回学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木下裕貴、大山翼、竹川大貴、斎藤淳一、榑方哲也、廣田和美
2. 発表標題 頭頸部再建手術における術前好中球・リンパ球比と術後せん妄発症の関連性：後ろ向き研究
3. 学会等名 日本麻酔科学会第68回学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 榑方哲也
2. 発表標題 せん妄の発生機序と予防
3. 学会等名 日本臨床麻酔学会第41回大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計6件

1. 著者名 榑方哲也	4. 発行年 2020年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 696
3. 書名 睡眠学 第2版	

1. 著者名 榑方哲也、廣田和美	4. 発行年 2022年
2. 出版社 克誠堂出版	5. 総ページ数 237
3. 書名 読んでおきたい麻酔科学論文	

〔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
研究分担者	廣田 和美  (Hirota Kazuyoshi)  (20238413)	弘前大学・医学研究科・教授    (11101)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	二階堂 義和  (Nikaido Yoshikazu)  (50613478)	弘前大学・医学研究科・講師    (11101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関