

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K18276

研究課題名（和文）高齢者の術後神経・認知機能低下に及ぼす骨格筋量・マイオカインの影響

研究課題名（英文）Association between myokines, skeletal muscle mass and postoperative cognitive disease in elderly patients undergoing general anesthesia

研究代表者

村上 千晶（MURAKAMI, Chiaki）

徳島大学・大学院医歯薬学研究部（医学域）・助教

研究者番号：70825877

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：全身麻酔の合併症の1つに術後神経・認知機能障害(POCD)があるが、原因として炎症性サイトカインによる脳内炎症が考えられている。本研究では人体最大の内分泌器官である骨格筋が分泌するマイオカインに注目し、マイオカイン分泌量および骨格筋量とPOCDの1つである術後せん妄の関連について検討した。

65歳以上の全身麻酔を受ける患者を対象とし術後せん妄あり群となし群に振り分け、術後14日間においてマイオカイン分泌量および骨格筋量を両群間で比較した。いずれも有意な相関を認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

POCDは高齢者で起きやすく、高齢化が進む現代では原因解明と予防が重要な課題となっている。本研究ではPOCDの原因とされる脳内炎症を引き起こすサイトカインとして、これまでに報告のないマイオカインに注目した。新たなアプローチを検討することでPOCD研究における今後の可能性を広げることができた。

研究成果の概要（英文）：Postoperative cognitive disease (POCD) is one of common complications with general anesthesia especially in elderly patients. POCD can prolong hospital stays and decrease quality of life. Neuroinflammation is considered to be one cause of POCD. It is characterized by physical responses to the released inflammatory cytokines. Myokines are one of cytokines secreted from skeletal muscle mass. We examined an association between plasma myokine levels, skeletal muscle mass and postoperative delirium, which is a kind of POCD.

Patients aged over 65 years old undergoing general anesthesia were enrolled in this study. Plasma levels of myokines, skeletal muscle mass and occurrence of postoperative delirium were measured until 14 postoperative days. There was no significant association between plasma levels of myokines, skeletal muscle mass and POCD.

研究分野：anesthesia

キーワード：術後神経・認知機能障害 高齢者 マイオカイン 骨格筋量

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、高齢化社会の進行に伴い、高齢者が手術麻酔を受ける機会が増加している。不適切な周術期管理は生活の質(QOL)や活動性(ADL)の低下、回復遅延、術後合併症の増加と関連するため、より適切な周術期管理が必要とされている。高齢患者における全身麻酔後の頻度の高い合併症の1つに術後神経・認知機能障害(POCD)がある。POCDは意識、記憶、遂行、認知機能、知覚、言語、注意などの脳機能が手術を契機に単独または複数障害される状態である。発生率は術後患者の10-50%にも及び、発生するとQOLやADL低下に直結するためその予防は非常に重要な課題である。

POCDの一因として脳内炎症が指摘されている。脳内炎症とはTNF- α やIL-1などの炎症性サイトカインが脳内で活性化したミクログリアから過剰に産生・放出された状態である。炎症性サイトカインの放出は記憶過程に重要な海馬の長期増強を抑制しPOCDを発症させる。In vitroの研究では、炎症性サイトカインの暴露が濃度・時間依存性に神経細胞のアポトーシスを誘導し、酸化ストレスの主な原因物質である活性酸素種や活性窒素種を増加させ、神経細胞死や変性を促進することが判明している。POCDと血中または髄液中の炎症マーカーとの関連を検討したメタ解析ではPOCD患者では血中サイトカイン値の上昇が報告されており、脳内炎症とPOCDの関連する可能性が示唆される。しかし直接的な関与の実態など追及すべき点は多い。

炎症性サイトカインは人体の様々な内分泌器官から分泌されるが、近年、内分泌器官として新たに注目されているのが骨格筋である。骨格筋は体重の40-50%を占める支持器官であるが、骨格筋の収縮刺激により血中へ生理活性因子(マイオカイン)が放出されることが分かっている。代表的なものにIL-6、インスリン様成長因子(IGF-1)などがある。筋肉や骨の成長促進作用を持つIGF-1は神経シナプス結合や血管新生を促進し、アルツハイマー病で蓄積されるベータアミロイドタンパクを減少させる効果があるとの報告がある。しかし、マイオカインと脳内炎症の関連を調べた研究は極めて少なく、解明されていない分野である。

2. 研究の目的

本研究では、1)POCDは脳内炎症が一因であり、炎症性サイトカインの放出が関係する、2)骨格筋から分泌されるマイオカインは脳内炎症と関連する、3)分泌されるマイオカインは骨格筋量に依存する、と仮説をたてた。測定に適したマイオカインを選定し、マイオカインと骨格筋量の関係、マイオカインとPOCDの関係について、臨床の見地から検討することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 対象

65歳以上の全身麻酔下で非心臓手術を受ける患者のうち、米国麻酔学会術前状態分類(ASA physical status classification)が1または2の患者を対象とした。重症心疾患、呼吸器疾患、肝疾患、腎疾患、認知症既往、うつ病などの精神疾患既往、認知症治療薬や抗精神病薬の内服歴がある患者は除外した。

(2) 評価項目および評価ポイント

認知機能、骨格筋量、血清CRP値、血清Alb値、血清マイオカイン値を評価項目とした。認知機能評価にはThe Confusion Assessment Methodを使用し術後せん妄(POD)の有無を評価した。骨格筋量はInBody S10(InBody社)を使用した。評価ポイントは術前、術後1日目、4日目、7日目、14日目とした。

(3) マイオカイン

骨格筋から分泌されるマイオカインのうち、炎症性サイトカインであるIL-1、IL-6、IL-10、TNF- α に加え、動物実験で脳機能を改善する可能性が示唆されたIGF-1、アルツハイマー病と関連があるBDNFを測定項目とした。

(4) 術中の麻酔管理

全身麻酔の導入はプロポフォール1-1.5mg/kg、レミフェンタニル0.3 μ g/kg/min、ロクロニウム0.6mg/kgで行い、術中はデスフルラン、レミフェンタニルを使用し、麻酔深度Bispectral Index(BIS)が40-60となるよう調節した。目標血圧は平均動脈圧65mmHgまたは入室時収縮期血圧の80%以上とし、適宜昇圧剤を使用した。

4. 研究成果

まず、全身麻酔下に全人工股関節置換術または全人工膝関節置換術が予定された65歳以上の患者20名を対象とした。PODあり群1名、PODなし群19名であった。両群でいずれの評価ポイントにおいてもIL-1、IL-6、IL-10、TNF- α 、IGF-1、BDNF分泌量に有意差を認めなかった。また、POD発症が想定よりも少ないことが分かった。

POD 群の症例数を増やすため、対象を全身麻酔下に非心臓手術が予定された 65 歳以上の患者に拡大し検討した。対象 50 名のうち POD あり群 3 名、POD なし群 45 名、脱落者 2 名という結果だった。いずれの測定ポイントにおいても両群間で IL-1、IL-6、IL-10、TNF- α 、IGF-1、BDNF 分泌量に有意差を認めなかった。また、骨格筋量、血清 CRP 値、血清 Alb 値においても両群間で有意差を認めなかった。

本研究では POD の一因である脳内炎症を引き起こすサイトカインとして、これまでに報告のないマイオカインに注目した。今回測定した 6 種類のマイオカインおよび骨格筋量と POD の関連は確認できなかったが、POD に対する新たなアプローチを検討することで、今後の可能性を広げることができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------