

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：14401

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2022

課題番号：20K23078

研究課題名（和文）術後レム睡眠リバウンドの病態生理解明に向けた動物モデルの開発

研究課題名（英文）Development of an animal model to elucidate the pathophysiology of postoperative REM sleep rebound

研究代表者

上野 祥夫 (Ueno, Yoshio)

大阪大学・大学院歯学研究科・招へい教員

研究者番号：50880118

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：口腔外科手術後のレム睡眠リバウンド発現の実験モデルを開発するため、実験動物を用いて、無処置のコントロール群、イソフルラン全身麻酔群、イソフルラン全身麻酔下で舌部分切除手術を施した群を作成し、術後の睡眠覚醒状態を70時間にわたって記録した。手術群では、他の2群と比較して、睡眠覚醒周期は維持されていたが、記録期間中の覚醒量が多い傾向を認めた。また、術後直後の暗期ではレム睡眠の発現量は低下したが、続く明期では著明な変化を認めなかった。その一方で、覚醒時の波活動が低下しない可能性を認めた。本実験系は、口腔外科手術における術後レム睡眠リバウンド発現や睡眠障害の動物モデルとなりうる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

口腔外科臨床では、術後せん妄は術後2、3日の意識清明期を経て発症する。術後レム睡眠リバウンドは、上気道拡大筋の著明な弛緩により、気道閉塞による反復型低酸素血症を引き起こし、術後せん妄を発症させる可能性がある。しかし、術後のレム睡眠リバウンドなどの口腔外科手術の周術期に発生する現象は、安全面からも倫理的な側面からも患者において生理学的事象を測定することは困難である。本研究成果により全身麻酔下の口腔外科手術後の影響を実験動物で測定することにより、麻酔薬や手術内容による術後睡眠の発生原因の解明や、その対応や診断方法を開発するうえで有用な実験系の1つとなりうる点で学術的な意義があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：To analyze physiological changes in the process of postoperative REM sleep rebound, we performed sleep recording for 70 hours after oral surgery (partial tongue resection) under isoflurane anesthesia in rats (Iso-Ope group). The data were compared with those of animals with no intervention (naive group) and with isoflurane anesthesia (Iso group). In Iso-Ope group, time in REM sleep was lower during dark period after surgery compared to other two groups and, during the following light period, time in REM sleep did not increase remarkably. Theta EEG activity did not decrease during dark period in ISO-Ope group. Although sleep-wake cycles were preserved after surgery, the amount of wake period was higher for recording periods in Iso-Ope group than naive and Iso groups. These results suggest that the present experimental conditions can be used for the future studies on REM sleep rebound and sleep disturbance after oral surgery.

研究分野：口腔顎顔面外科学

キーワード：術後レム睡眠リバウンド 周術期管理 術後せん妄

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

口腔外科手術後に生じる術後せん妄状態は長時間手術、特に口腔癌における再建手術時に誘発されることが多い。口腔外科臨床では、術後せん妄は13-36.1%の患者において認められる。術後せん妄は、術後2、3日の意識清明期を経て発症する。また、術後合併症の発症や原疾患の治療を阻害するほか、生命予後を悪化させる。

術後せん妄と睡眠との関連が以前より指摘されており、術後せん妄の予防策に良質な睡眠の確保や、睡眠薬・向精神薬などの薬剤の中止が提案されている。また、術後の不眠が最も高いリスクであると報告されている。その他にも様々なリスク要因が挙げられており、リスク要因を踏まえて様々な予防策が提案されてはいるが、予測が困難で、確実な予防や治療法がない。

術後レム睡眠リバウンドは、術前・手術直後の睡眠障害により剥奪されたレム睡眠が、術後に回復し顕著に増加することによって発生する。術後レム睡眠リバウンドは、上気道拡大筋の著明な弛緩により、気道閉塞による反復型低酸素血症を引き起こし、術後せん妄を発症させる可能性がある。術後レム睡眠リバウンドの原因に、手術侵襲、全身麻酔薬や周術期での使用薬剤等の影響による睡眠障害が考えられているが、その生理学的機序は不明である。

### 2. 研究の目的

口腔外科手術における、周術期管理で生じる様々な問題は、患者の背景要因や疾患、手術手技や術中管理の多様性のため、前向き研究が困難でエビデンスを積み上げることが難しい。

口腔外科手術後に生じるレム睡眠のリバウンドは、術後せん妄状態の発症に関わる可能性が指摘されてきている。また、術後レム睡眠リバウンドは、反復型低酸素血症、心筋虚血の原因としても臨床上看過できない重要な現象である。術後レム睡眠リバウンドの病態生理を解明できれば、周術期管理における様々なリスク要因の作用を理解し、術後せん妄や突然死を回避する臨床管理方法の開発に役立つ。

そこで、本研究は、口腔外科手術後に発症する術後レム睡眠リバウンドや術後せん妄の生理学的機序を解明するために、口腔外科手術を実施後の睡眠・覚醒の経日的変化を記録解析する実験系を確立することを目的とした。

### 3. 研究の方法

(1) SD系雄性ラットを用いた。全身麻酔下(メドミジン、ミダゾラム、ブトルファノール混合麻酔薬)で外科手術を施し、脳電図・眼電図・心電図、頸筋や呼吸筋の筋電図の記録電極を体内に設置した。手術創の回復を待つ期間に、記録環境(防音箱)で睡眠するよう、馴化訓練を行った。

(2) 馴化訓練を行った動物に対し、21時から22時の間に、全身麻酔下(3%イソフルラン)において、舌部分切除(半側切除)の手術を行った(イソフルラン+OPE群)。また、手術にかけた時間と同じ時間、イソフルラン麻酔を施したイソフルラン群と、麻酔や手術を実施しないコントロール群を設定した。術後は抗生剤(ミノサイクリン)、NSAIDs(ロピオン)を腹腔内投与

した。

(3) 睡眠覚醒・行動記録：術直後に頭部を記録ケーブルと連結して、防音箱内の記録ケージに移し、自由行動下で70時間連続して記録を行った。明暗サイクルは、明期8:00~20:00、暗期20:00~8:00に設定した。

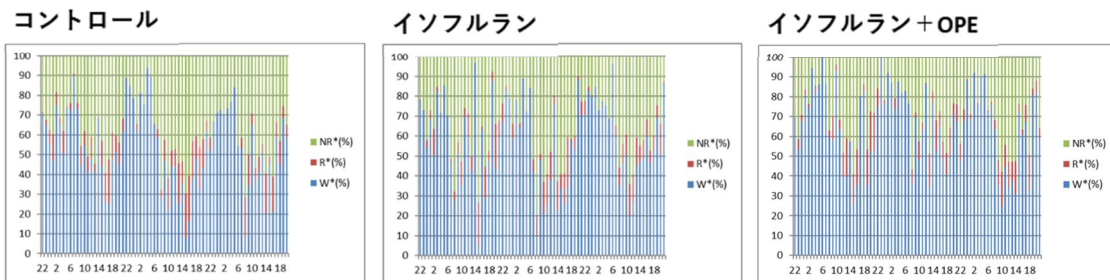
(4) 睡眠覚醒記録解析システム(Sleepsign®)上で、脳電図・眼電図・頸筋筋電図から、それぞれ脳波活動・頸筋活動・眼球運動の特性を視覚的に観察し、覚醒(W)・ノンレム睡眠(NR)・レム睡眠(R)を10秒間の記録エポック毎に判定した。そして、記録時間内で各状態が占める割合を一時間毎に算出した。

(5) 術後の記録期間中の脳波活動の変化を調べるため、記録エポック毎に脳波のパワースペクトラル分析を行い、覚醒睡眠に関わらず記録時間一時間毎について、帯域の脳波活動の含有率を算出した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 睡眠 stage の割合(%)

脳電図、眼電図、頸筋の筋電図の波形をもとに、睡眠 stage の分類を行った。コントロール群、イソフルラン麻酔群、イソフルラン麻酔+OPE群について、施術直後から術後70時間にわたる1時間ごとの睡眠に占めるW、R、NRの割合(%)の経時的变化を下図に示す。いずれの群においても、記録期間中において、睡眠と覚醒の量は、明暗サイクルに対応して周期に増減したが、イソフルラン+OPE群ではWが占める割合が多い傾向を認めた。したがって、口腔外科手術後の数日にわたって睡眠障害が生じている可能性が示唆された。



##### (2) 脳波 帯域活動量の経時的变化

施術直後から術後70時間について、記録時間1時間毎あたりの帯域活動量の占有率(%)と記録期間中の覚醒状態の占有率(%)の経過を下図に示す。コントロール群、イソフルラン群では、睡眠の多い明期と比べて、覚醒の多い暗期には帯域の占有率が低くなるという、明暗周期に対応した変動を示す傾向があったが、その変動はイソフルラン+OPE群では明瞭ではなかった。その一方で、記録期間中について、3群間で帯域活動量の占有率は40~50%の範囲にあった。したがって、通常帯域占有率は睡眠時に高く覚醒時に低いことから、イソフルラン+OPE群では覚醒状態において、他の2群よりも帯域の脳波活動が高い可能性が推察される。意識障害やせん妄では、帯域の脳活動が増加することが示されているため、イソフルラン+OPE群では、覚醒状態において意識状態に何らかの変化が生じている可能性が考えられる。

コントロール



イソフルラン



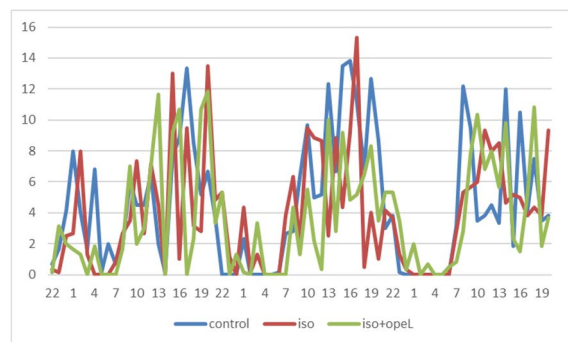
イソフルラン+OPE



(3) 各条件下での1時間あたりのレム睡眠時間(min)

施術直後の22時から術後70時間について、3実験群の1時間あたりのレム睡眠時間(min)を右図に示す。コントロール群(control)やイソフルラン麻酔群(iso)では、術後から同程度のレム睡眠の発現を認めた。

一方、イソフルラン麻酔+OPE(iso+ope)群では、口腔外科手術直後の暗期において、コントロール群やイソフルラン麻酔群と比べて、レム睡眠の発現量が低い傾向を認め、その後の明期ではレム睡眠の発現量が高くなる時間帯があったものの、概ね他の実験群と同様の傾向を示した。



したがって、本実験系では、術後に認められるレム睡眠の発現抑制を再現することができたが、著明なレム睡眠リバウンドを生じさせるに至らなかった。しかし、術前後の介入や、時間帯といった実験条件を組み合わせることで、レム睡眠リバウンドを生じさせるなどの実験系として用いることが可能と考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Ueno Yoshio, Higashiyama Makoto, Haque Tahsinul, Masuda Yuji, Katagiri Ayano, Toyoda Hiroki, Uzawa Narikazu, Yoshida Atsushi, Kato Takafumi	4. 巻 135
2. 論文標題 Motor representation of rhythmic jaw movements in the amygdala of guinea pigs	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Archives of Oral Biology	6. 最初と最後の頁 105362 ~ 105362
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.archoralbio.2022.105362	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 Yano Hiroyuki, Ueno Yoshio, Higashiyama Makoto, Akhter Fatema, Katagiri Ayano, Toyoda Hiroki, Uzawa Narikazu, Yoshida Atsushi, Kato Takafumi	4. 巻 -
2. 論文標題 After-effects of acute footshock stress on sleep states and rhythmic masticatory muscle activity during sleep in guinea pigs	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Odontology	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) 10.1007/s10266-021-00679-0	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 Yano Hiroshi, Matsuura Yutaka, Katagiri Ayano, Higashiyama Makoto, Toyoda Hiroki, Sato Hajime, Ueno Yoshio, Uzawa Narikazu, Yoshida Atsushi, Kato Takafumi	4. 巻 129
2. 論文標題 Changes in cortical, cardiac, and respiratory activities in relation to spontaneous rhythmic jaw movements in ketamine anesthetized guinea pigs	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Oral Sciences	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) 10.1111/eos.12817	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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 上野祥夫、吉田篤史、鷗澤成一、加藤隆史
2. 発表標題 モルモット扁桃体における短潜時顎筋応答誘発部位の局在
3. 学会等名 第75回日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2021年

〔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
---------	---------