

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 6月 3日現在

機関番号：11101  
 研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2010～2012  
 課題番号：22591701  
 研究課題名（和文）最新睡眠科学による全身麻酔機序の解明：安全な麻酔と麻酔後 QOL 向上のために  
 研究課題名（英文）Sleep and general anesthesia: maintaining patient safety and improving the QOL during perioperative period  
 研究代表者  
 吉田 仁（YOSHIDA HITOSHI）  
 弘前大学・医学（系）研究科（研究院）・講師  
 研究者番号：00374843

自然睡眠のサイトカインおよびアデノシンによる調節機構を応用し、麻酔後のQOL向上をめざした全身麻酔の機序解明を試みた。断眠による睡眠欲求の上昇は長く深い睡眠を誘発するが、全身麻酔時間も増加させることが確認できた。また、睡眠欲求が高い時期に大脳皮質で増加するアデノシン量が、全身麻酔中の脳波の特に徐波成分のactivityを変化させる重要な因子であることが分かった。サイトカインを含めた更なる検討が必要である。

研究成果の概要（英文）：We examined to elucidate the relationship between normal sleep and general anesthesia focused on the role of cytokine and adenosine in the brain. Thiopental-induced anesthesia time altered according to sleep propensity. Cerebral cortical adenosine can play a role to regulate the electroencephalogram activity during general anesthesia.

### 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	500,000	150,000	650,000
2011年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：脳・神経、全身麻酔、睡眠、脳波、内因性睡眠物質

### 1. 研究開始当初の背景

全身麻酔を受ける患者の特徴として、高齢者や肥満など合併症を有する患者の増加が挙げられた。高齢者の虚血性心疾患、脳梗塞、術後の認知障害や睡眠障害は術後 Quality of

Life (QOL) に大きく影響すると考えられた。後者の予防に有利である局所麻酔は、血栓症予防・治療の抗凝固薬のため禁忌となる場合が多く、認知障害等に影響の少ない全身麻酔法の解明が必須であった。また、社会問題と

なっていたメタボリック症候群に代表される肥満は、炎症性の疾患とも捉えられており、免疫系だけでなく中枢神経系の意識のレベルも低下させるものだった。この社会背景の中で、麻酔中だけでなく麻酔後の合併症の予防が患者のQOLを上げることは個人の満足度と医療経済の改善に重要となってきたが、この点についての全身麻酔の研究は未だ充分とは言えないのが現状であった。

全身麻酔機序解明は、安全で確実な全身麻酔を可能にするということにとどまらず、前述の術後QOL向上に不可欠である。全身麻酔の意識消失過程は自然睡眠と類似した経路をたどる可能性が注目されていた。睡眠とは、単純な意識の消失ではなく、覚醒時に脳内に入力された刺激による変化を再構築する過程であることが分かっていた。従来の研究は、睡眠調節系の一つであるコリン作動性神経と全身麻酔との関係を中心とした仮説である。しかし、Krueger 教授等が提唱する最新の睡眠調節理論では、TNF $\alpha$ とIL1 $\beta$ のような炎症性サイトカインや、プロスタグランジン、アデノシン、nitric oxide、growth hormone releasing hormone などが睡眠調節物質の主体となる。「覚醒時に受けた刺激により神経伝達物質と同時に放出されるアデノシン三リン酸 (ATP) が、グリア細胞のP2X7レセプターを介して TNF $\alpha$ や IL1 $\beta$ などの睡眠調節物質の放出を促進する。その程度によって、睡眠発生や深度が決定される。」という新しい概念であった。

また、申請者等は脳内ノルアドレナリンの放出がGABAとNMDA作動性麻酔薬では異なった反応を示す点に注目し研究してきた。最近では、オレキシンが脳内ノルアドレナリンと全身麻酔薬との関係に関わっていることを明らかにした。この脳内ノルアドレナリン放出はATP放出を伴い、これによりグリア細胞から放出されるTNF $\alpha$ とIL1 $\beta$ のような炎症性サイトカインはノルアドレナリン放出を抑制する。脳内ノルアドレナリンと上記サイトカインは、認知・眠気・記憶・食欲・循環器系調節など術後QOL向上に重要な生理的機

能を調節している。さらに、上記睡眠調節物質は、覚醒時の刺激に応じて脳内に不均一に蓄積される。その後の睡眠では、上記物質が蓄積された部分の睡眠は活動性の高い徐波からなる脳波となり、より深い睡眠であることが申請者等の研究で証明されていた。全身麻酔中の脳の部位毎に異なった反応は、睡眠調節物質の影響を受け、かつ麻酔後の睡眠にも影響していることが予想された。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、睡眠と全身麻酔との関連、特にATPによる睡眠関連物質(TNF $\alpha$ とIL1 $\beta$ )の調節と脳内ノルアドレナリン放出の関連と全身麻酔薬との相互作用について解明することであった。これにより全身麻酔機序と睡眠障害を中心とする麻酔後合併症解明を試みた。

## 3. 研究の方法

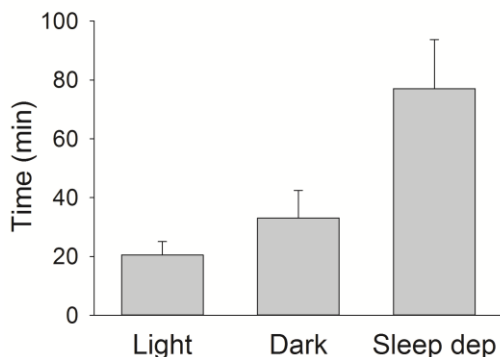
(1) 睡眠関連物質と全身麻酔との関連を検討する基礎的データを集めた。ラットは明期に深いNREMSが多く暗期は浅く少ないNREMSしかしない。また、明期開始より断眠させることで、脳内の睡眠関連物質増加や断眠後のより深いNREMSの増加が認められることが分かっている。したがって明暗周期と麻酔薬投与のタイミングを検討した。体重300-400gの雄性SD系ラットを用いた。明期開始時、暗期開始時、6時間断眠後にThiopental 30mg/kgを腹腔内投与し、麻酔時間を調べた。麻酔時間は正向反射消失期間と定義した。

(2) 体重300-400gの雄性SD系ラットを用い、ketamineとxylazine麻酔下に脳波および筋電図電極を留置した。また、大脳皮質表面上で左右対称の位置にカテーテルを留置した。大脳皮質表面に投与した物質の麻酔中の脳波に与える影響を調べた。ketamineとxylazineを腹腔内投与し、lidocaine 400ugを大脳皮質表面に投与した。また、pentobarbitalを腹腔内投与し、adenosine 1.5-50 nmolを大脳皮質表面に投与した。

(3) 他の研究者からの報告に基づいて、予定していた実験方法の再検討を要した。大脳皮質投与方法、麻酔薬投与方法、サイトカイン採取・測定法について再検討を行った。

#### 4. 研究成果

(1) 明期開始時、暗期開始時、6時間断眠後の Thiopental 30mg/kg を腹腔内投与による麻酔時間は以下だった (図参照) ; 明期開始時 20.6 (4.5), 暗期開始時 33.1 (9.3)、6時間断眠後 77.1 (16.7), (分, 平均 (SD))。Thiopental 投与時期によって麻酔時間が有意に異なっていた ( $P=0.000$ )。明期開始時と暗期開始時の麻酔時間に統計学的差を認めなかった ( $P=0.398$ )。しかし、6時間断眠後の麻酔時間は、明期開始時または暗期開始時と比較して有意に長かった ( $P=0.000$ ; 統計は one-way ANOVA および Tukey)。腹腔内投与は麻酔薬投与に伴う技術的なエラーが生じる可能性もあるため、静脈内投与についても検討が必要である。



図：睡眠欲求の Thiopental 麻酔時間に与える影響。

Light: 明期開始時, Dark: 暗期開始時, Sleep dep: 6時間断眠後.  
平均および標準偏差.

(2) 大脳皮質表面に投与した物質の麻酔中の脳波に与える影響は以下のものであった。ketamine と xylazine 麻酔により脳波の activity は増加した。lidocaine 400ug 投与により、投与側の脳波の activity は一過性 (30 分程度) に低下した。Pentbarbital は

脳波の activity を低下させた。adenosine 1.5-50 nmol を投与によりデルタ波を中心に脳波の activity が増加した。これは容量に依存した傾向を示した。何れも従来の結果を踏襲するものだった。

(3) 大脳皮質投与方法では、従来睡眠関連物質をマニュアル投与していたが、同一実験を行っている研究者が変更を加えた方法を参考にすることにした。最終的には、EICOM 社製マイクロシリンジポンプとテフロンチューブ・ハミルトン社製ガスタイトシリンジを使用し、一定速度の注入を行えるかどうか検討した。ketamine と xylazine 麻酔下で、大脳皮質表面に idocaine 注入により、投与側の脳波の activity は一過性に低下が確認できた。麻酔薬投与方法では、静脈麻酔薬を経静脈的に投与する方法を検討した。ketamine と xylazine 麻酔下に右外頸静脈から専用のカテーテルを留置した。Heparin 2u/ml と gentamicin 120ug/ml の溶液でカテーテルの内腔が閉塞しないよう維持した。同時に脳波・筋電図電極、脳温プローブおよび大脳皮質表面カニューレ留置を行うためには技術的に熟練する必要がある。サイトカイン採取・測定法は文献的考察や類似研究者からの情報収集を行った。資料採取法が不安定と判断せざるを得ず、当初予定していたプッシュプル法によるサイトカイン測定は行わなかった。

#### 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 0 件)

[学会発表] (計 0 件)

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉田 仁 (YOSHIDA HITOSHI)

弘前大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：00374843

(2)研究分担者

櫛方 哲也 (KUSHIKATA TETSUYA)

弘前大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：80250603

廣田和美 (HIROTA KAZUYOSHI)

弘前大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：20238413

(3)連携研究者

なし