

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 6 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592242

研究課題名(和文) 麻酔・手術後の睡眠、認知障害機序と治療法の研究：覚醒、回復、周術期トータルケアへ

研究課題名(英文) A study on the treatment of post anesthesia and surgical sleep disturbance

研究代表者

榑方 哲也 (Kushikata, Tetsuya)

弘前大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：80250603

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：麻酔・手術後の睡眠、認知障害は予後に影響しうる障害であり、看過できない。ニューロペプチドS(NPS)は覚醒、抗不安作用を有する内因性神経ペプチドであるため、麻酔後の睡眠、認知障害の治療に応用できる可能性を秘めている。また、オレキシンは強力な内因性覚醒物質であり、麻酔後の睡眠、認知障害の治療に応用できる可能性を秘めている。本研究ではSD系雄性ラットを対象とし、ケタミン(100mg/kg)、プロポフォル(80mg/kg)麻酔前後のこれ等の物質動態が麻酔によって影響されることを検証した。NPSを脳室内投与し、各種麻酔薬の持続時間に及ぼす影響を検討した。更にNPS受容体拮抗物質は睡眠促進した。

研究成果の概要(英文)：Sleep disturbance after anesthesia and surgery could affect post-operative prognosis. It may cause ischemic heart disease or cerebral hemorrhage; thus to treat the sleep disturbance is one of notable issue in current anesthetic practice. We examined whether several anesthetics affect on sleep-wakefulness related neuropeptide using rat. These include neuropeptide S (NPS) and orexin (OX) that are well-documented endogenous sleep-wakefulness related neuropeptide. Ketamine and propofol, which are widely used in clinical practice, modified content of them in the rat brain. NPS decreased anesthesia time by both anesthetics. In addition, a NPS receptor enhanced physiological sleep in rats. These results indicated that anesthetics affected the sleep-wakefulness related neuropeptide and the peptides modified anesthetic status. We propose, with these results, that to control endogenous sleep-wakefulness related neuropeptide could provide some solution how to treat the sleep disturbance.

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：麻酔 睡眠障害

### 1. 研究開始当初の背景

調節性に富む麻酔薬の導入を迎えた現在、呼吸、循環管理面では様々な理論、モニターの開発、各種補助機器の開発と危機管理を目指したシステムの確立など、安全性、快適性の発展は著しい。

一方中枢神経系に関しては MEP、BIS をはじめとする麻酔深度モニター、低体温療法の導入など注目すべき発展は見られるが呼吸、循環系の管理法に比べ依然、未到達の部分も多い。中枢神経系の管理の要諦の一つは虚血や低酸素障害に対する対処法の確立であろう。この分野は先達の努力により相当程度の発展が見られる。一方、手術後の睡眠障害、認知障害の研究、治療に関しては未だ端緒についたばかりである。

手術後の中枢神経系は手術侵襲、麻酔薬などの影響を受け機能が変調する。この変化は術後も続き回復まである程度の時間を要するが、この過程で様々な合併症を生じる。例えば、覚醒時の興奮、譫妄、記憶障害、不眠-睡眠障害である。このなかで、睡眠障害は免疫能の低下をもたらし術後の感染の危険性を高めるし、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し、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し。

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のかもしれない。回復過程の短縮自体は歓迎すべきことであるが、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。また、Steinmetz らの報告によれば術後に認知障害を有する患者は 1 年以内の死亡率が高いといふ。

これらのことを念頭においた中枢神経系の周術期管理の要諦は、中枢神経系を基に調和のとれた生体活動(恒常性の維持)可及的速やかに復元させ、手術侵襲からの回復を促すことではないだろうか。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。本研究の対象となるオレキシシン(OX)、ニューロペプチド S(NPS)は内因性の有力な覚醒物質であり、申請者らはラットの麻酔時間を短縮させることを報告した。また、申請者らはヒトにおいてセボフルラン、プロポフォル-フェンタニル麻酔いずれからの覚醒時に血中 OX 濃度が有意に上昇することを報告した。このことは種を超えて OX が麻酔の覚醒に関わっていることを示唆する。OX、NPS は記憶、抗不安作用を有し MK801 による精神症状を軽減させたため術後の睡眠

障害、認知障害を軽減しうるし、ケタミンの精神症状を軽減できる可能性がある。ケタミンは安全域が広く、強力な鎮痛作用を有するため癌性疼痛、創痛の治療に有用であるが特有の精神症状が難点である。本研究によりケタミンのように有用であるが難点もある薬剤が更に患者の利益に沿うように適用できる方法が示唆されることも期待される。本研究は患者の内なる力を引き出し、患者自身のポテンシャルをもって周術期中枢神経管理を行えうること指向する研究である。

Steinmetz J, et al. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction.

Anesthesiology (2009)

110:548-55

### 2. 研究の目的

従来、申請者らの研究を除き内因性睡眠-覚醒物質と麻酔機序に注目した研究は多くない。本研究では内因性の睡眠-覚醒関連物質である OX と NPS とそれぞれのアンタゴニストを使用するため、各物質の作用機序についてより詳細な機序の検討が可能である。OX と NPS と麻酔後の学習、記憶障害に注目した研究は未だ見あたらない。ましてやアンタゴニストを使用した研究はない。

OX が様々な全身麻酔の麻酔時間短縮作用を持つことは申請者が 2003 年に世界に先駆けて報告して以来、いくつか報告されているが、本研究では OX が麻酔の鎮痛作用の減弱という望ましくない効果を有するか否か OX 欠損マウスを用いて検討する。OX 自体が鎮痛作用を有することは既に報告されているため、恐らくこのような望ましくない作用は有しないと思われるが、この研究で OX の麻酔に関する有用性、安全性に更なる根拠が与えられるであろう。OX、NPS は NA 作動性神経と協同、穏やかに、可及的速やかに麻酔からの覚醒をもたらし、麻酔後の睡眠、学習、記憶障害等を軽減することが予想される。

OX、NPS、NA 作動性神経の連関をうまく活用することで、作為的なコントロールではなく、生体自身の機能をもって、急激な覚醒に伴う合併症を減少させつつ、速やかな回復を目指す周術期全身管理法が確立できうる。ひいては「安全」、「快適」、「医療経済」に寄与することが期待される。本研究はこのための基礎的な所見を築き、将来の発展の礎となるものである。

### 3. 研究の方法

各種全身麻酔の麻酔後睡眠障害、学習、記憶障害に対するニューロペプチド S(NPS)、オレキシシン(OX)の軽減効果を検証するため、申請者らはラット、マウスにおいて in vivo、in vitro の多面に渡り検討する。

In vivo では麻酔前、中、後の睡眠、麻酔時間に与える影響、学習効果を各種麻酔薬と NPS、OX の相互作用を検討(一部 OX-KO マウスを用いる)。脳内ノルアドレナリン作動

性神経との関連も検討する。また、OX が麻酔薬の鎮痛作用まで拮抗しないか、OX-KO マウスを用いて検討する。

In vitro では各種全身麻酔薬が OX の動態に如何なる影響をもたらすか、ラット脳の各部位(大脳皮質、視床下部、海馬、橋)で検討する。

#### 4. 研究成果

麻酔・手術後の睡眠、認知障害は予後に影響しうる障害であり、看過できない。ニューロペプチド S(NPS)は覚醒、抗不安作用を有する内因性神経ペプチドであるため、麻酔後の睡眠、認知障害の治療に応用できる可能性を秘めている。また、オレキシンは強力な内因性覚醒物質であり、麻酔後の睡眠、認知障害の治療に応用できる可能性を秘めている。本研究ではSD系雄性ラットを対象とし、ケタミン(100mg/kg)、プロポフォル(80mg/kg)をそれぞれ腹腔内投与し麻酔を行った。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、橋を分別、OXおよびMCH含量をELIZAで定量した。これらの部位は睡眠-覚醒、記憶に関与する部位であり、また、麻酔機序にも関与する部位である。各時点での血液中のOX含量も同様に測定した。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した。麻酔前後のこれ等の物質動態は麻酔によって影響された。ニューロペプチド S(NPS)を脳室内投与し、各種麻酔薬の持続時間に及ぼす影響と麻酔後の睡眠動態を検討した。NPSは麻酔時間を短縮した。体300-350gのSD系雄性ラットを対象とし、NPS受容体拮抗物質を脳室内投与し睡眠に与える影響を定量した。その結果NPS受容体拮抗物質は睡眠促進した。NPS自体は生理的な覚醒物質であり、これを阻害することにより睡眠が促進されたと考えられた。この結果NPS系をコントロールすることで麻酔後の麻酔後睡眠障害を内因性の物質を通じて調整できる手がかりが得られたと考えられる。

#### 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7件)査読あり

1. Kushikata T, Hirota K. [Ketamine as an NMDA receptor antagonist]. Masui 2013;62:38-43.
2. Kushikata T, Yoshida Y, Hirota K. Sleep in anesthesiology e What can we learn about anesthesia from studying sleep? Trends in Anaesthesia and Critical Care 2012;2:30-5.
3. Kushikata T. [State of sleep science

in anesthesiology]. Masui 2011: 60 Suppl.: S83-90.

4. Kushikata T, Yoshida H, Kudo M, Salvadori S, Calo G, Hirota K. The Effects of Neuropeptide S on General Anesthesia in Rats. Anesth Analg 2011;112:845-9
5. Kudo T, Kushikata T, Kudo M, Kudo T, Hirota K. Antinociceptive effects of neurotrophin in a rat model of central neuropathic pain: DSP-4 induced noradrenergic lesion. Neurosci Lett 2011;503:20-2.
6. Kushikata T, Hirota K. Neuropeptide microdialysis in free-moving animals. Methods Mol Biol 2011: 789: 261-9.
7. Kushikata T, Yoshida H, Kudo M, Kudo T, Kudo T, Hirota K. Role of coerulean noradrenergic neurones in general anaesthesia in rats. Br J Anaesth 2011. 107:924-9

[学会発表](計7件)

1. 村上学、櫛方哲也、丹羽英智、大場貴喜、尾野恭一、廣田和美  
オレキシンによる交感神経制御(Tgラットによる循環系評価)  
第45回東北生理談話会(仙台)平成25年10月5日(2013)
2. 櫛方哲也、廣田和美  
全身麻酔薬による鎮静、鎮痛機序 - ノルアドレナリン作動性神経系から見た提言 -  
第60回日本麻酔科学会(札幌)平成25年5月24日(2013)
3. 澤田匡宏、櫛方哲也、地主継、工藤隆司、外崎充、廣田和美  
プロポフォル麻酔後のレム睡眠減少にMelanin-Concentrating Hormone(MCH)が関与する  
第60回日本麻酔科学会(札幌)平成25年5月23日(2013)

4. 櫛方哲也

全身麻酔機序の研究 - 古典的神経伝達物質  
ノルアドレナリンと新たな内因性覚醒物質  
オレキシンのリンクからの新たな展望 -  
第 17 回弘前大学医学部学術賞受賞記念講  
演 (学術特別賞)  
第 150 回弘前医学会例会 (弘前) 平成 25  
年 1 月 25 日(2013)

5. 櫛方哲也

How to carry out research that will be  
published in BJA. (A) Basic Research  
第 59 回日本麻酔科学会 (神戸) 平成 24 年  
6 月 8 日 (2012)

6. 櫛方哲也、廣田和美

麻酔と睡眠 - 麻酔からの覚醒について -  
第 37 回日本睡眠学会 (横浜) 平成 24 年 6  
月 30 日 (2012)

7. 櫛方哲也

麻酔科学における睡眠科学  
第 58 回日本麻酔科学会 (神戸) 平成 23 年  
5 月 21 日(2011)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕  
なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

櫛方 哲也 (Tetsuya Kushikata)  
弘前大学・医学研究科・准教授  
研究者番号：80250603

(2)研究分担者

廣田 和美 (Kazuyoshi Hirota)  
弘前大学・医学研究科・教授  
研究者番号：20238413

(3)連携研究者

吉田 仁 (Hitoshi Yoshida)  
弘前大学・医学研究科・講師  
研究者番号：00374843