

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24592292

研究課題名(和文) 吸入麻酔薬による術後認知機能低下の機序に関する研究

研究課題名(英文) Mechanisms of postoperative cognitive dysfunction after inhalation of volatile anesthetics

研究代表者

堀口 剛 (Horiguchi, Takashi)

秋田大学・医学部・准教授

研究者番号：70221570

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：若年ラットでは全身麻酔(セボフルラン)のみでも手術侵襲が加わっても空間学習能力は落ちなかったが、高齢ラットでは全身麻酔のみでも手術侵襲が加わっても全く学習効果は得られなかった。一方、セボフルラン麻酔直後、及び7日後の大脳皮質及び海馬において、変性した神経細胞が観察された。また、麻酔7日後には大型の核と豊富な細胞小器官を含む内皮細胞から構成される、内腔が狭小である血管が観察された。これらの血管は構造的特徴から、新生血管であることを示している。麻酔直後及びシャム群でこれらの血管は観察されなかったことより、血管新生はセボフルランによる神経細胞障害を修復するために誘導されたものと推測した。

研究成果の概要(英文)：Study I: Rats were divided into young and aged group. Then, each group was subdivided into control, general anesthesia without surgery, and general anesthesia with surgery group. All rats except those in the control group were anesthetized for 1 h with 2% sevoflurane and 33% oxygen. In the control group, both the young and aged controls acquired spatial memory in Morris Water Maze. Both anesthesia with and without surgery impaired spatial learning in aged rats but not in young rats. Study II: We divided rats into just after sevoflurane, 7 days after sevoflurane and the control group. Rats were anesthetized with 2% sevoflurane, 33% oxygen for 2 h in the group sevoflurane. The brain was observed in a transmission electron microscope. Some degeneration cells were found in the sevoflurane groups. We found angiogenesis 7 days after sevoflurane anesthesia. Angiogenesis is likely to be induced in the restoration process of the degenerated brain cells caused by sevoflurane anesthesia.

研究分野：麻酔科学

キーワード：術後認知機能 吸入麻酔薬 セボフルラン 微細構造

1. 研究開始当初の背景

高齢者では全身麻酔後に認知機能低下が長期に及ぶことがあるが、その機序は明らかではない。その原因が麻酔薬自体によるものか手術侵襲によるものかの報告は一致していない。また、吸入麻酔薬による脳の微細構造の変化も明らかとなっていない。

2. 研究の目的

- (1) 高齢者では全身麻酔後に認知機能低下が長期間に及ぶが、その原因が麻酔薬によるものか手術侵襲によるものか明らかにする。
- (2) 吸入麻酔薬による脳の微細構造の変化を調べる。

3. 研究の方法

- (1) 若年ラット(9週)と高齢ラット(20-26か月)をそれぞれ3群(対照群、全身麻酔のみの群、全身麻酔下に手術を行う群)に分けた。対照群以外のラットは33%酸素下に2%のセボフルランを1時間吸入させた。尻動脈にカニューレションして連続的に血圧、心拍数をモニターした。全身麻酔下の手術は大腿骨を骨折させピンニングで修復する手術を行った。麻酔後2日目から8日目までモリス水迷路で空間認知の学習能力を測定した。
- (2) ラット(9週)をセボフルラン投与直後群、セボフルラン投与7日後群及び対照群に分けた。セボフルラン群は33%酸素下にセボフルラン2%で2時間麻酔後、麻酔直後及び7日後にペントバルビタール100 mg/kgを腹腔内投与し、開胸後上行大動脈および右房にカニューレションした。0.1M カコジル酸バッファーで全身を灌流後、2%グルタルアルデヒド/0.1M カコジル酸バッファーで灌流固定した。脳を取り出し細切し、大脳皮質および海馬を透過電子顕微鏡(日立 H-7650)を用いて観察した。対照群はペントバルビタール100 mg/kg 腹腔内投与後、セボフルラン群と同様に処置し観察した。

4. 研究成果

(1) 認知機能低下の原因について

対照群では若年ラット、高齢ラット共に日を追うごとに学習効果が見られ若年ラットと高齢ラットに差は見られなかった。

若年ラットでは対照群、全身麻酔のみの群、全身麻酔下に手術を行う群共に日を追うごとに学習効果が見られ3群間に差は見られなかった。

高齢ラットでは全身麻酔のみの群、全身麻酔下に手術を行う群共に7日間連続して学習させても、学習効果は全く見られなかった。

以上より、若年ラットでは全身麻酔のみでも手術侵襲が加わっても学習能力は落ちなかったが、高齢ラットでは全身麻酔のみでも手術侵襲が加わっても全く学習効果は得られなかった。

以上の結果から高齢ラットにおける認知機能低下の原因が、麻酔薬によるものか手術侵襲によるものか明らかとはならなかった。しかし少なくとも麻酔薬が関与していることは明らかとなった。

(2) 脳の微細構造の変化について

セボフルラン投与直後及び7日後ともに、核の萎縮を伴う変性した神経細胞が海馬及び大脳皮質においてみられた。このことからセボフルランは種々の細胞内器官に影響を及ぼし、麻酔7日後でも継続していることが推察される。

セボフルラン投与直後及び7日後ともに、血管内腔の狭小化を伴う血管壁の変性・血管周囲の空砲化が海馬及び大脳皮質において見られた。この所見はBlood Brain Barrier (BBB)の機能低下の可能性を示唆している。

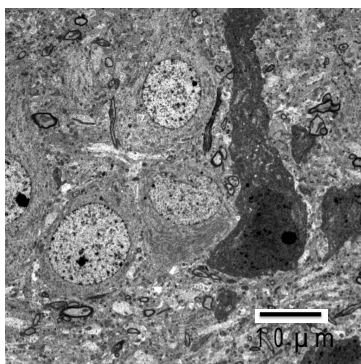
一方、セボフルラン投与7日後には、大型の核と豊富な細胞内小器官を含む血

管内皮細胞で構成されている内腔が狭小な直径数 μ の血管が海馬及び大脳皮質において観察された。これらの血管は幼若な血管の特徴を有しており、新生血管と判断できた。

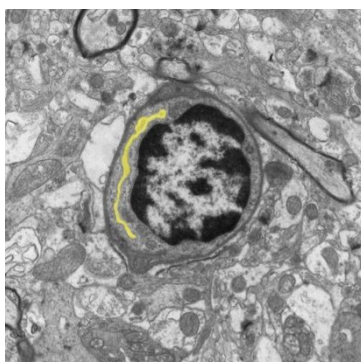
セボフルラン投与7日後に見られた新生血管はセボフルラン投与直後及び対照群で見られなかったことより、セボフルランにより障害を受けた細胞を修復するための反応と推測される。また、BBBの機能回復のための反応とも考えられた。

以下に代表的な変性した神経細胞と新生血管を示す。

セボフルラン投与直後の海馬 CA1 領域における変性細胞



セボフルラン投与7日後の大脳皮質第3層における新生血管（黄色は血管内腔）



以上の結果より若年ラットでは吸入麻酔薬により脳の微細構造に変化が起こっているにもかかわらず、空間認知機能は変化しなかった。すなわち構造と機能が乖離している。これは若年脳では多少の構造的変化が起こっても、それを機能的には代償できる能力を

持っていると考えられる。これに対し高齢ラットでは吸入麻酔薬による脳の微細構造の変化を機能的に代償できないと推測される。若年脳では代償できるのに対し、高齢脳では代償できない理由を今後研究する必要がある。

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 0 件)

[学会発表](計 11 件)

1. Horiguchi T, Masaki Y, Kawamura K, Nishikawa T: Angiogenesis in the brain after sevoflurane anesthesia in rats (8AP9-9) The European Anaesthesiology Congress (London, UK). June 2016.
2. Masaki Y, Horiguchi T, Kawamura K, Nishikawa T. Ultrastructural changes in the liver after sevoflurane anesthesia in rats. The 16th World Congress of Anaesthesiologists (Hong Kong) August, 2016
3. 真崎 容子, 堀口 剛, 川村 公一, 西川 俊昭: セボフルラン麻酔7日後における脳の微細構造変化(優秀演題). 日本麻酔科学会第63回学術集会(福岡). 2016年5月.
4. 堀口 剛, 真崎 容子, 川村 公一, 西川 俊昭: セボフルラン麻酔による脳の微細構造の変化. 第19回日本神経麻酔集中治療学会(岐阜)2015年4月.
5. 真崎 容子, 堀口 剛, 西川 俊昭: イソフルラン麻酔後の各臓器におけるイソフルラン濃度. 日本麻酔科学会第62回学術集会(神戸). 2015年5月.
6. 真崎 容子, 堀口 剛, 西川 俊昭: イソフルラン麻酔後の脳内濃度変化. 日本蘇生学会第34回大会(秋田). 2015年11月.

7. Horiguchi T, Masaki Y, Kawamura K, Nishikawa T: Ultrastructural changes in the brain cells after discontinuation of sevoflurane anesthesia in rats. (4AP3-6). The European Anaesthesiology Congress 2014 (Stockholm, Sweden). June .
8. 真崎 容子, 堀口 剛, 川村 公一, 西川 俊昭 : ポスターディスカッション「セボフルラン麻酔直後における脳、肝臓の微細構造変化」日本麻酔科学会第 61 回大会(横浜). 2014 年 5 月 .
9. 真崎 容子, 堀口 剛, 西川 俊昭 : プロポフォール持続投与後の各臓器濃度について . 日本麻酔科学会第 60 回大会 (札幌) . 2013 年 5 月 .
10. Horiguchi T, Masaki Y, Muto H, Nishikawa T, Tobe Y: Comparative Residual concentrations of isoflurane and sevoflurane in blood and brain after anesthesia in Rats. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologist (Washington DC, USA). October, 2012.
11. Horiguchi T, Masaki Y, Nishikawa T: Residual concentrations of propofol in the blood and brain after administration in rats. 15th WFSA World Congress of Anaesthesiologists (Buenos Aires, Argentina). March, 2012.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

堀口 剛 (HORIGUCHI TAKASHI)

秋田大学・医学部・准教授

研究者番号 : 70221570

(2)研究分担者

真崎 容子 (MASAKI YOUKO)

秋田大学・医学(系)研究科(研究院)・
助教

研究者番号 : 30135744

川村 公一 (KAWAMURA KOICHI)

秋田大学・医学(系)研究科(研究院)・
准教授

研究者番号 : 00091801

安部 恭子 (ABE KYOKO)

秋田大学・医学部・助教

研究者番号 : 30311575

西川 俊昭

秋田大学・医学(系)研究科(研究院)・
教授

研究者番号 : 50156048