

氏名・(本籍)	山本 夏子 (秋田県)
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博乙第 619 号
学位授与の日付	令和 5 年 9 月 29 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	Influence of Different Sevoflurane Concentrations on Postoperative Cognitive Function in Aged Rats (高齢ラットにおける吸入麻酔薬濃度の差異が術後認知機能に及ぼす影響)
論文審査委員	(主査) 三島 和夫 教授 (副査) 清水 宏明 教授 沼田 朋大 教授

学位論文内容要旨

論文題目
(論文題目の和訳)

Influence of Different Sevoflurane Concentrations on Postoperative Cognitive Function in Aged Rats

(高齢ラットにおける吸入麻酔薬濃度の差異が術後認知機能に及ぼす影響)

申請者氏名 山本 夏子

研究目的

近年、高齢者の全身麻酔下手術が増加しているが、術後認知機能障害 (Postoperative Cognitive Dysfunction : POCD) は周術期の重要な問題である。POCD の機序は未だ不明であるが、脳内神経炎症が関与している可能性が示唆されている。加齢により活性化した脳のミクログリアが手術侵襲によって過剰に炎症性サイトカインを放出し、慢性炎症を引き起こす。吸入麻酔薬であるセボフルランは、ミクログリアの活性化を抑制し抗炎症作用を示すと報告されている。一方、高齢者における麻酔深度と POCD の関連について議論されているが、結論は出していない。高濃度の吸入麻酔薬による全身麻酔は循環抑制をきたすため、予備力の低い高齢者に深い麻酔を行うことは臓器血流を低下させる危険を伴う。このような高齢者に対して臓器血流を保つために低濃度のセボフルランで浅い麻酔を行うことは、神経炎症を惹起させ POCD を誘発する可能性がある。

本研究では高齢ラットにおいて高濃度セボフルランと比較して低濃度のセボフルランが POCD を増悪させると仮定し、吸入麻酔薬濃度の差異が術後認知機能へ及ぼす影響を検討した。

研究方法

17-22 月齢の高齢 Sprague - Dawley ラット 21 匹を用い、コントロール (C) 群、セボフルラン 2% (S2) 群、セボフルラン 4% (S4) 群の 3 群に分けた (各群 n = 7)。

S2 群と S4 群はそれぞれセボフルラン 2%, 4% で 2 時間の全身麻酔下に左大腿骨を人為的に切断した後に骨接合術を施行した。尾動脈にカニューレーション後、観血的動脈圧測定と、血

液ガス分析を施行した。低血圧予防のために平均動脈圧 80 mmHg を維持するように右内頸静脈よりノルアドレナリンを持続投与した。術中心電図と直腸温をモニタリングした。コントロール群はチャンバー内で酸素濃度 35% のもと手術・麻酔なしで 2 時間隔離した。

術後認知機能の評価として術後 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10 日目にモリス水迷路 (Morris water maze : MWM) 試験、組織学的評価として術後 28 日目に海馬正常 CA1 細胞数を測定した。

研究成績

モリス水迷路試験において、S2 群は S4 群と比較して術後 7 日目に (difference of means, 34.4; 95% confidence interval [CI], 2.57-66.3; $P = 0.031$)、C 群と比較して術後 9 日目にそれぞれ遊泳時間が有意に延長した (difference of means, -33.4; 95% CI, -65.3 to -1.55; $P = 0.037$)。S2 群の海馬正常 CA1 細胞数は C 群及び S4 群と比較して有意に減少した (H statistic, 10.87; $P = 0.006$ vs C; $P = 0.033$ vs S4)。

結論

本研究では高齢ラットにおいて、高濃度セボフルランと比較して低濃度セボフルランがモリス水迷路試験の遊泳時間を延長させ、海馬正常 CA1 細胞数を減少させた。これらの結果より、高齢ラットにおいて低濃度セボフルラン麻酔は高濃度セボフルラン麻酔と比較して、術後空間認知機能や記憶に関与する海馬 CA1 細胞に対してより大きな悪影響を与える可能性があることが示唆された。

学位（博士一乙）論文審査結果の要旨

主 査：三島 和夫

申請者：山本 夏子

論文題名：Influence of Different Sevoflurane Concentrations on Postoperative Cognitive Function in Aged Rats

高齢ラットにおける吸入麻酔薬濃度の差異が術後認知機能に及ぼす影響

要旨

高齢ラットにおいて吸入麻酔薬であるセボフルランの濃度の差異が術後認知機能障害（Postoperative Cognitive Dysfunction：POCD）へ及ぼす影響を検討した。17-22 月齢の高齢 Sprague-Dawley ラットを用い、セボフルラン 2%群（S2 群；全身麻酔下に左大腿骨を人為的に切断した後に骨接合術を施行）、セボフルラン 4%群（S4 群；同処理）、コントロール群（C 群；チャンバー内で酸素濃度 35%のもと手術・麻酔なしで 2 時間隔離）の 3 群で比較したところ、モリス水迷路試験において S2 群は、S4 群（術後 7 日目、difference of means, 34.4； 95%CI, 2.57-66.3； P = 0.031）および C 群（術後 9 日目、difference of means, -33.4； 95% CI, -65.3 to -1.55； P = 0.037）と比較して遊泳時間が有意に延長した。S2 群の海馬正常 CA1 細胞数は C 群及び S4 群のそれと比較して有意に減少した（H statistic, 10.87； P = 0.006 vs C； P = 0.033 vs S4）。これらの結果から、高齢ラットにおいて低濃度セボフルラン麻酔は高濃度セボフルラン麻酔と比較して、POCD のリスクを高め、その背景には海馬 CA1 細胞の細胞障害が関与している可能性が示唆された。

1) 斬新さ

臨床用量内の高濃度と低濃度のセボフルランが認知機能に及ぼす影響を行動薬理学的に時系列で観察することで、麻酔後の急性期から亜急性期における障害特性を明らかにすることに成功している。また、空間認知機能や記憶に関与する海馬 CA1 細胞の組織学的変化を確認することで病態生理学的な解釈が

可能になった。本研究の着眼点は斬新かつ優れている。

2) 重要性

高齢者の全身麻酔下手術が増加している中で、POCD は周術期の重要な臨床課題となっているが、その発生機序は未だ不明である。麻酔深度の深浅の益と害に関する質の高いエビデンスは不足しており、麻酔深度に関連する麻酔薬の濃度が術後の認知機能に及ぼす影響については議論されているが結論は出ていない。本研究が、臨床用量内の高濃度と低濃度のセボフルランを用いた行動薬理及び病理組織学的な研究により POCD の病態機序の一端を明らかにしたことは重要である。

3) 研究方法の正確性

高濃度と低濃度のセボフルラン暴露 2 群、コントロール群の 3 群を設定し、空間学習能力と記憶力を測定するための行動試験であるモリス水迷路試験を用いて認知機能の評価を行っており、研究デザインは適切で目的に合致している。海馬 CA1 細胞の障害を見た病理組織学的手法も的確である。測定データの統計処理および結果の解釈も適切である。行動試験と病理組織学的评价のタイミングが異なることは、この実験の限界のひとつである。

4) 表現の明瞭さ

本研究の作業仮説、既存研究のレビュー、研究デザイン、結果、考察が簡潔、明瞭に記載されている。

本研究は、臨床麻酔学上の懸案の一つであり、また認知科学的にも興味深い「セボフルランの高濃度と低濃度のどちらが術後認知能障害（Postoperative Cognitive Dysfunction：POCD）のリスクを高めるか」という臨床疑問に回答するための重要な知見を提供している。

以上のことから、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定された。