

心拍変動解析を用いた高齢者の術後回復度評価に関する研究 (23-16)

主任研究者 小林 信 国立長寿医療研究センター 麻酔科医長 (役職名)

研究要旨

高齢者の全身麻酔からの回復を単なる意識の回復のみでなく、脳の高次機能の回復、血行動態の安定の観点から、心拍変動解析を用いて評価する。平成23年度はそのための情報収集と倫理委員会への申請作業などの準備を行った。

背景

術後残存する麻酔薬の影響はさまざまなかたちで高齢者の周術期管理に大きな問題を提起する。高齢者の中枢神経機能は全身麻酔に対して非常に感受性が高く、麻酔からの覚醒遅延、術後せん妄、認知機能障害などを発生しやすいといわれている。また術後長期的に生活機能が低下する事例が少なからず存在し、高齢者の麻酔後には約20%前後の確率で何らかの認知機能障害が起こるともいわれている (参考文献: (1) Newman S, Stygl J, Hirani S, et al. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2007;106:572-90.)。

高齢者に対して麻酔を行う際には、著明な血行動態変動が麻酔管理上大きな問題点となる。これは心機能予備力の低下や動脈硬化に伴う血管コンプライアンスの低下などに起因すると考えられている (参考文献: (2) Sieber FE, Ronald P. Chapter71 Geriatric Anesthesia In Miller RD (ed): *Miller's Anesthesia*. Philadelphia Churchill Livingstone Elsevier,2009.pp 2261-76.)。

麻酔薬による自律神経機能抑制作用によって、血行動態の恒常性維持が困難になることが予想される。また、残存する麻酔薬との相乗効果で、術後投与された鎮静薬・鎮痛薬の作用が著しく増強され、思わぬ効果をもたらす場合もある。このように、高齢者の周術期管理においては、単に呼名に反応するとか、指示にしたがって動作ができるとかいった意識の回復のみでなく、脳の高次機能・自律神経機能を中心とする生体恒常性維持機能が十分に回復していることを確認する必要があると考えられる。

心拍変動は一拍ごとのRR間隔の揺らぎであり、主に自律神経の働きによってもたらされるといわれている。以前より全身麻酔薬は用量依存性に心拍変動を抑制することが広く知られており、麻酔深度モニターとしての可能性が取り沙汰された時期もある (参考文献: (3) Pomfrett CJD. Editorial I. Heart rate variability, BIS and depth of anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 82: 659-62.)。

現在、麻酔深度モニターは脳波を用いたものが常用されているが、以前より、麻酔覚醒時

に脳波による麻酔深度モニターはほとんど麻酔前の値に復しているにもかかわらず、心拍変動は麻酔後数時間低下したままであるという傾向は指摘されてきた。一方、全身麻酔から回復し、呼名反応や指示動作が可能となっても、記憶・計算・見当識など脳の高次機能、歩行・飲食などの日常生活における行動などが術前の状態に復帰し、血行動態の安定が見られるのは麻酔覚醒後数時間経過してからである。実際、愛知医科大学麻酔科の研究チームは術前の心拍変動と手術中の血行動態の変動には有意な相関があることを見出し、血行動態の安定には健全な自律神経機能が必要であると報告してきた(参考文献：(4) Fujiwara Y, Ito H, Asakura Y, et al. Preoperative Ultra Short-Term Entropy (UsEn) predicts blood pressure fluctuation during the induction of anesthesia. *Anesth Analg*. 2007;104:853-6.

(5) Fujiwara Y, Kurokawa S, Asakura Y, et al. Correlation between Heart Rate Variability and Haemodynamic Fluctuation during Induction of General Anaesthesia. -Comparison between Linear and Nonlinear Analysis-. *Anaesthesia* 2007;62:117-21.

(6) Fujiwara Y, Kurokawa S, Shibata Y, et al. Sympathovagal effects of spinal anaesthesia with intrathecal or intravenous fentanyl assessed by heart rate variability. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009;53:476-82.)。

心拍変動解析のためのデータ収集自体は、患者の身体に加える変化という点では高精度のメモリー心拍計を付ける（すなわち 3 枚余計に低侵襲性のモニター電極を貼りつける）だけでも十分可能であり、これは本研究の優れた点と考える。

主任研究者

小林 信 国立長寿医療研究センター 麻酔科医長（役職名）

分担研究者

藤原 祥裕 愛知医科大学麻酔科学講座 主任教授（役職名）

西脇 公俊 名古屋大学医学部麻酔科 教授（役職名）

## A. 研究目的

本研究の目的は、高齢者の全身麻酔からの回復を単なる意識の回復のみでなく、脳の高次機能の回復、血行動態の安定の観点から、心拍変動解析を用いて評価することができるか否かを確かめることである。

## B. 研究方法

### 試験デザイン：前向き介入観察

国立長寿医療研究センター、名古屋大学医学部附属病院、愛知医科大学病院中央手術室で全身麻酔下に手術を受ける70歳以上の高齢者150名を対象とする。事前に各施設の倫理委員会で本研究に対する承認を得た後、すべての被験者より書面による同意を得る。

麻酔前日に麻酔科外来あるいは病棟で、メモリー心拍計（GMS社製AC-301もしくはLRR-03）を用いて、5分間仰臥位安静後、術前の血圧・脈拍数の測定と心拍変動解析を行う。その後被験者を立位させ、脈拍数が安定した後、再び血圧・脈拍数の測定と心拍変動解析を行い、術前のコントロール値とする。同時に心理テスト（WMS-Rの言語性対連合）を実施する。

手術当日前投薬は行わず、プロポフォール（もしくはセボフルレン）、レミフェンタニル（あるいはフェンタニル）、ロクロニウムを用いて麻酔の導入・維持を行う。麻酔維持中、プロポフォール（もしくはセボフルレン）の投与量は脳波に基づいた麻酔深度モニターを参考に適切な麻酔深度を保つように調節する。レミフェンタニルの投与量は手術中の血圧を参考に0.1-0.5mcg/kg/minの範囲内で調節する。術中、および術後鎮痛の目的でフェンタニルは適宜追加投与する。術中の血圧は平均血圧50mmHgあるいは術前値の60%以上を維持するよう適宜エフェドリン、フェニレフリンを投与する。手術終了後、翌朝までバイタルサインの監視を継続する。

この間、麻酔導入前よりポータブル心拍数計（GMS社AC-301もしくはLRR-03）を患者に装着し、手術翌朝までの1拍ごとのRR間隔を記録し、事後心拍変動周波数解析を行い、高周波数、低周波数領域の心拍変動の大きさを評価するとともに、nonlinear解析のひとつである、心拍エントロピーを算出する。また、ICU搬送後、1-2時間程度経過したところで術前と同様の心理テスト（WMS-Rの言語性対連合）を行い、高次機能の回復の程度を評価する。その際、同時に被験者をベッド上座位としその際の心拍数・血圧の変化を観察・記録し、自律神経機能の健常度の指標とする。

麻酔覚醒後、翌朝まで心拍変動の計測を継続し、また言語性対連合のテストも翌朝に一度行う。それぞれの経時的変化を比較することで、心拍変動の麻酔からの恒常性維持機能の回復度モニターとしての可能性を検討する。

試験本研究について説明し同意を得て、患者リストに登録する。

1回の心理テストに要する時間は一人5分から15分程度である。

測定時その他の調査項目

登録時質問事項：生年月日、性別、身長、体重、一般既往歴、使用薬剤

#### 研究実施場所

国立長寿医療研究センター病院

名古屋大学医学部附属病院

愛知医科大学病院

#### 研究実施期間

倫理委員会承認後 ～ 平成 26 年 3 月 31 日

#### 研究結果の公開方法

研究によって得られた参加者のデータは、医学専門誌などに発表する論文などに使われるが、参加者を個人識別する情報は、この研究の結果の報告などには一切使用されないよう厳格に配慮する。

#### (倫理面への配慮)

##### 研究参加により期待される利益と予想される危険及び不利益について

本研究に参加することに関して考えられる不利益及び危険性とそれらに対する配慮は次の如くである。1.心理テストのために時間を要する。2.手術後も同様の心理テストを行うことの負担。3. 心電図モニタリング自体は術後ルーチンに行われている検査であり、不利益及び危険性の増大はないと考えられる。

なお、本研究においては全身麻酔下に手術を受ける 70 歳以上の高齢者 150 名を対象とする。事前に各施設の倫理委員会で本研究に対する承認を得た後、すべての被験者より書面による同意を得る。

##### 個人情報保護について

計測情報は心電図波形より得られた生体情報と心理テストの結果であり、被験者の個人情報は完全に分離されている。参加者を個人識別する情報は、この研究の結果の報告などには一切使用されないよう厳格に配慮する。

##### 当該研究に伴う補償の有無について

無。本研究は侵襲的検査、治療行為の付加をとまなわない。

## C. 研究結果

本年度は、高齢者の心拍変動解析に関する情報収集と、心理テストを中心としたプロトコルの見直し、ならびに倫理委員会への申請作業中である。心理テストに関しては、実際のデータ収集はまだ始まっていない。高齢者の心拍変動解析に必要な最低限の機材およびコンピュータソフト（メモリー心拍計 LRR-03：1台、データ収集およびリアルタイム解析用パソコン1台、データ保存用パソコン1台）はすでに入手しており、それらの操作にはほぼ習熟したといえる。すでにそれらコンピュータソフトを用いた手術患者の心電図データを基にしたリアルタイム心拍変動解析は行っており、日々の臨床麻酔に役立っている。

## D. 考察と結論

まだ心理テストを行ったデータ収集は始まっていない。しかしながら、高齢者の心拍変動解析に関してはいくつかの知見が得られ、学会発表（国内1、アメリカ合衆国1、国内の症例報告1）が行われた。

## E. 健康危険情報

該当なし。

※班のすべての健康危険情報について記載すること。このため、分担項目に係る情報であっても分担研究報告ではなく、こちらに記載すること。該当がない場合には「なし」と記載すること。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

- 1) Mitsuharu Ino, D.D.S., Makoto Kobayashi, M.D., Toru Komatsu, M.D., Manabu Akashi, M.D., Yoshihiro Fujiwara, M.D., M.B.A. Recovery of Heart Rate Variability after General Anesthesia in Elderly Patients. American Society of Anesthesiologists 2011 Annual Meeting 2011 October Chicago. (添付PDF参照)
- 2) 稲生光春、原田純、伊藤洋、佐藤祐子、丹羽英美、堀田蘭、小松徹、藤原祥裕 高齢者における全身麻酔後の心拍変動の回復 日本臨床麻酔学会第31回大会 2011年11月沖縄 (分担研究者報告書：藤原教授分 参照)
- 3) 萩原伸昭、貝沼関志、西脇公俊、他 頸椎損傷から高度徐脈となりペースメーカー埋め込みとなった症例 第19回日本集中治療医学会東海北陸地方会 2011.06.18

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

※予定を含めて記載すること。該当がない場合には「なし」と記載すること。