

論 文 要 旨

The Impact of Hypothermia on Emergence from

Isoflurane Anesthesia in Orexin Neuron-Ablated Mice

(オレキシニューロン破壊マウスにおける

イソフルラン麻酔からの覚醒に対する低体温の影響)

黒木千晴

【背景】

オレキシニューロンは睡眠・覚醒、循環、呼吸、自律神経反応、闘争・逃走反応、摂食など多くの生理機能に関与していることが知られている。オレキシニューロンの変性はナルコレプシーの病因となるため、覚醒維持の役割には特に関心が寄せられており、全身麻酔への関与が示唆されている。オレキシニューロンは、動物研究において、様々な薬剤での全身麻酔からの覚醒を促進するが、導入には影響しないことが報告されている。ヒトを対象とした研究においては、全身麻酔へのオレキシニューロンの関与は明らかではない。ナルコレプシー症例の周術期の転帰や管理方針についての情報は少なく、術後傾眠、覚醒遅延、睡眠麻痺に伴う無呼吸、薬剤との相互作用などの症例報告はあるが、その実際の頻度は明らかではない。ナルコレプシー症例でも麻酔後合併症のリスクは上昇せず、抜管までの時間や、回復室の滞在期間の延長もないという報告もある。オレキシニューロンは多様な機能をもち、体温調節にも関与していることが最近報告されており、体温は麻酔からの覚醒に大きく影響すると考えられる。オレキシニューロンが麻酔からの覚醒に体温を介して影響するのではないかという仮説を検討した。

【方法】

オレキシニューロン破壊マウス(ORX-AB, orexin neuron ablated mice, n=6)、野生マウス(WT, wild type mice, n=12)を対象とした。ORX-ABはオレキシンプロモータ部位に神経毒 ataxin-3 を発現することで4月齢にはほぼすべてのオレキシニューロンが破壊される。

ORX-ABの遺伝子型はPCRで確認した。

全身麻酔中及びその前後の体温と自発運動を連続測定した。全身麻酔は100%酸素下1.5%イソフルラン吸入で30分間行った。体温は腹腔内へ埋め込んだプローブにより遠隔で測定した。自発運動は麻酔容器へ取り付けた赤外線センサにより測定し、麻酔の導入と覚醒までの時間は、それぞれ自発運動の3秒以上の消失と再開で判定した。

体温の関与を検証するため、麻酔環境の温度条件を以下のように設定した。

32℃：全身麻酔中のマウスの体温を維持。

25℃：全身麻酔中のマウスの体温変動を許容。

23℃：全身麻酔中のWTの体温がORX-AB25℃と同様まで低下するよう設定。

【結果・考察】

麻酔中の体温維持にオレキシニューロンは必要である。

麻酔前の体温は遺伝子型、温度条件による差を認めなかった。全身麻酔中の体温を維持した場合(32℃)、ORX-ABとWTの体温に差は認められなかった。体温変動を許容した場合(25℃)、ORX-ABにおいて麻酔による体温低下が著明であり長く持続した(ORX-AB -4.2 ± 0.3 / WT -3.1 ± 0.3 ℃)。自発運動量は遺伝子型、温度条件による差を認めなかった。オレキシニューロンは腹側縫線核に投射し体温調節に関与しており、腹側縫線核は交感神経を介して褐色脂肪組織を活性化する。今回の研究では、この熱産生作用の欠如が全身麻酔による低体温をより増強したと考えられ、麻酔中の体温維持にオレキシニューロンが必要であることが示唆された。

オレキシニューロン欠損は低体温を介して覚醒時間を延長する。

全身麻酔中の体温を維持した場合(32℃)、ORX-ABとWTの覚醒時間に差は認められなかった。体温変動を許容した場合(25℃)、ORX-ABでは覚醒時間が著明に延長し、WTでは延長しなかった (AB25 14.2 ± 0.8 / AB32 6.0 ± 1.1 min, WT25 7.4 ± 0.8 / WT32 4.9 ± 0.2 min)。WTの体温をORX-ABの25℃と同様まで低下させた場合(23℃)も覚醒時間は著明に延長していた。導入時間は遺伝子型、温度条件による差を認めなかった。今回の研究では、ORX-ABにおける覚醒時間の延長が体温変動を許容した場合しかみられず、WTの体温を同様に低下させてもやはり覚醒遅延が生じることから、ORX-ABにおける覚醒遅延は低体温の影響であることが示唆された。

【結論】

麻酔中の体温調節はヒトとマウスでは異なるが、今回の研究より、オレキシニューロンは麻酔中の体温維持に重要であることが示唆される。麻酔による低体温は覚醒遅延だけでなく、その他の有害事象を引き起こす可能性もある。オレキシニューロンは多様な機能をもち、低体温による影響を与えるため、麻酔からの覚醒を研究する際には、体温管理を適切に行う必要がある。

(Anesthesia & Analgesia 2013;116(5):1001–5)