

KINOSHITA H, SAITO J, KUSHIKATA T, OYAMA T, TAKEKAWA D, HASHIBA E, SAWA T, HIROTA K. The Perioperative Frontal Relative Ratio of the Alpha Power of Electroencephalography for Predicting Postoperative Delirium After Highly Invasive Surgery: A Prospective Observational Study. *Anesth Analg*, volume 137, 2023, 1279-88. ISSN 0003-2999, [https://doi: 10.1213/ANE.0000000000006424](https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000006424).

## 高侵襲手術における術後せん妄予測のための周術期脳波アルファパワー相対比：前向き観察研究

(The perioperative frontal relative ratio of the alpha power of electroencephalography for predicting postoperative delirium after highly invasive surgery: A prospective observational study)

弘前大学医学部附属病院 集中治療部  
木下裕貴

### [緒言]

術後せん妄 (POD: Postoperative delirium) は、術後の ADL 低下、院内滞在日数の延長、また医療費の増大などに関わる重要な問題である。また、POD は術後認知機能障害や術後認知症の発症に関連すると言われている。POD は様々な病態機序が唱えられているが、現在最も有力とされているのは脳内炎症によるものである。これは手術侵襲に伴う炎症、麻酔、疼痛などの周術期ストレスによって脳内炎症が誘発され POD を発症するというものである。実際、手術に伴う炎症は血液脳関門等の様々な経路を介して脳内に波及し、POD や術後の認知機能低下に関連するという報告がなされている<sup>1)</sup>。

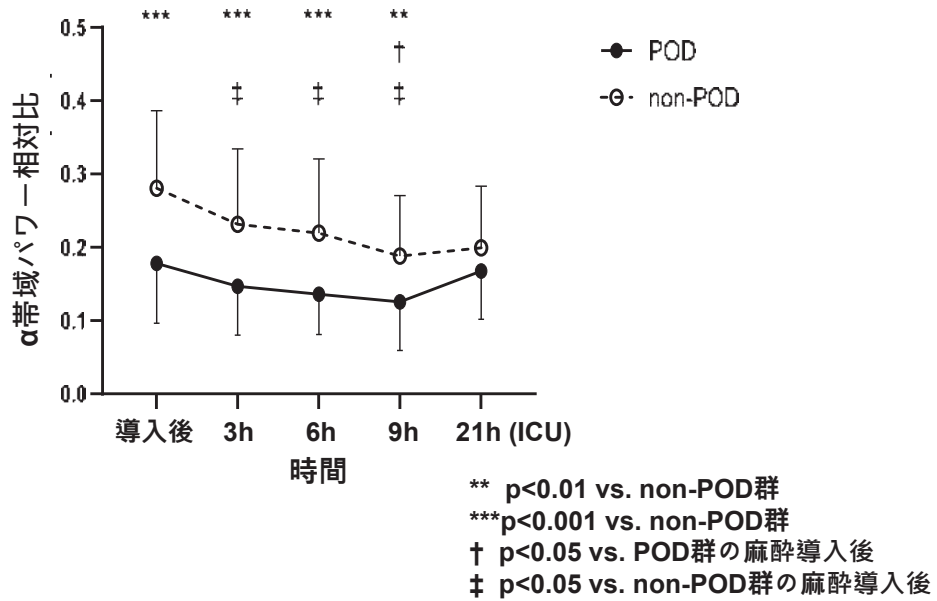
全身麻酔中の脳波測定は患者の麻酔深度を推定できるだけでなく、患者の脳の状態を把握するのに有用である。以前の研究で、加齢<sup>2)</sup> や術前の認知機能低下<sup>3)</sup> は全身麻酔中の  $\alpha$  波のパワーを低下させることがわかっている。そこで我々は周術期の脳内炎症、それに伴う POD を早期に検知・予測するための可能性のある方法として、全身麻酔中の脳波測定が有用なのではないかと考えた。本研究では、高侵襲悪性腫瘍手術における全身麻酔中の脳波  $\alpha$  波、周術期炎症マーカーを測定することにより、炎症が POD へ与える影響と  $\alpha$  波が高侵襲悪性腫瘍手術における POD を予測するのに有用かどうかについて検討を行った。

### [方法]

本研究は単施設前向き観察研究であり、弘前大学大学院医学研究科倫理委員会の承認及び臨床試験登録システムへの登録後に研究を開始した。2018年9月から2021年6月までに弘前大学医学部附属病院において全静脈麻酔下に食道癌・頭頸部癌根治術を受けた84名の患者を対象とした。周術期の脳波から麻酔導入後20分以内、3、6、9、21時間後の安定した3分間の脳波を収集し、高速フーリエ変換によりパワースペクトラムを得た。 $\alpha$  帯域パワー相対比は  $\alpha$  パワーの絶対値 ( $\mu V^2$ ) を 0.5-30Hz の総パワー ( $\mu V^2$ ) で除した値とした。

炎症性マーカーに関しては、麻酔導入後、9・21時間後の好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン、プレセプシン、プロカルシトニン、C 反応性タンパク質、また術前と術後21時間後の好中球リンパ球比について血液検査により収集した。

ICU 入室中に Intensive Care Delirium Screening Checklist 4 点以上の患者を POD と診断した。統計学的解析は、各測定項目の経時的変化について Repeated measured two way ANOVA および Bonferroni 事後解析を行った。POD に影響を与える因子の検討として多変量ロジスティック回帰分析を行った。全ての統計解析について  $p < 0.05$  で統計学的有意差ありとした。



図

### [結果]

84人の患者のうち4人が再挿管もしくは再手術などの理由で除外された。解析対象となった80人のうち、25人(31.3%)がPODと診断された。患者背景として、POD群は有意に高齢( $71.60 \pm 7.77$  vs  $64.98 \pm 8.12$ ,  $p < 0.001$ )であり、ICU滞在期間はPOD群で長かった(4(4-6)日 vs 4(4-4)日,  $p = 0.037$ )。POD群では麻酔導入後よりα帯域パワー相対比が有意に低く、術中のいずれの時点においてもPOD群はnon-POD群よりも有意にα帯域パワー相対比は有意に低値であった(図)。年齢を共変量としたRepeated measured two way ANCOVAにおいても同様の結果が得られた。

炎症マーカーに関して、術前好中球リンパ球比はPOD群で有意に高値( $2.87 \pm 1.04$  vs  $2.22 \pm 1.00$ ;  $p = 0.008$ )であったが、その他の術中炎症マーカーは両群で有意差を認めなかった。麻酔導入時のα帯域パワー相対比、年齢、術前好中球リンパ球比を説明変数としたPODに関する多変量ロジスティック回帰分析では、α帯域パワー相対比(調整オッズ比: 0.91(95%信頼区間: 0.85-0.97),  $p = 0.005$ )、年齢(調整オッズ比: 1.09(95%信頼区間: 1.01-1.17),  $p = 0.036$ )は独立したPODの関連因子であった。

### [考察]

本研究結果において、高侵襲長時間手術におけるPOD患者のα帯域パワー相対比はNon-POD患者と比較して麻酔導入直後より有意に低く、また両群においてα帯域パワー相対比は経時的に減少していくことが実証された。術前のNLRはPOD群で有意に高値であったが、他の炎症性マーカーは2群間で有意差を認めなかった。さらには、多変量ロジスティック回帰分析により、麻酔導入後のα帯域パワー相対比がPOD予測において最も有用であることが示唆された。

過去の研究においては全身麻酔中のα波の低下が認知機能を反映し、またα波の低下に引き続いて起こる平坦波の増加がPOD発症と関連することが報告されている<sup>4)</sup>。α波は視床皮質活動を反映しており、これらの機能異常は神経変性疾患のリスクとなるとされている。一般成人においては覚醒時に後頭葉や頭頂葉優位に出現しているα波は全身麻酔導入後に前頭葉優位に逆転し、α波の前方化が起こる<sup>5)</sup>。本研究で示されたように全身麻酔導入後にα波の前方化が起こらず前額部でα波が低下している場合、視床皮質活動の同期がうまくなされておらず、PODのリスクとなりうることを示唆している。麻酔導入後より

POD 患者の $\alpha$ 帯域パワー相対比が低下し、術中の急性炎症性マーカーが2群間で有意な差を認めなかったことは、同程度の炎症が惹起される手術において、術前の脳の脆弱性がPODの主因である可能性を示唆している。また、 $\alpha$ 帯域パワー相対比の2群間の差は麻酔導入後に顕著であり、術中経時的に減少した。したがって、麻酔導入直後の時点がPODの発症を予測するのに適切で、かつ早期に予測できるという利点がある。さらに本研究では、術前の好中球リンパ球比が加齢とともに術前の脳脆弱性に寄与している可能性はあるものの、麻酔導入後の $\alpha$ 帯域パワー相対比がPODの発症を予測する上で簡便かつ最も有用なツールとなりうることを多変量ロジスティック回帰分析により示した。

本研究においては平坦波を含まないよう麻酔科医は麻酔レベルの調整を行い、BIS値に関してはPODとNon-POD群で有意差を認めなかった。このように脳波周波数のパワースペクトラムは異なっても同等のBIS値を示すことがあるため、日頃より生の脳波波形を観察する習慣をつけることが重要と考えられている。

### 参考文献

- 1) Li Z, Zhu Y, Kang Y, Qin S, Chai J. Neuroinflammation as the Underlying Mechanism of Postoperative Cognitive Dysfunction and Therapeutic Strategies. *Front Cell Neurosci.* 2022;16:843069.
- 2) Purdon PL, Pavone KJ, Akeju O, Smith AC, Sampson AL, Lee J, Zhou DW, Solt K, Brown EN. The Ageing Brain: Age-dependent changes in the electroencephalogram during propofol and sevoflurane general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2015;115:i46-57.
- 3) Koch S, Feinkohl I, Chakravarty S, Windmann V, Lichtner G, Pischon T, Brown EN, Spies C; BioCog Study Group. Cognitive Impairment Is Associated with Absolute Intraoperative Frontal  $\alpha$ -Band Power but Not with Baseline  $\alpha$ -Band Power: A Pilot Study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2019;48:83-92.
- 4) Fritz BA, Kalarickal PL, Maybrier HR, Muench MR, Dearth D, Chen Y, Escallier KE, Ben Abdallah A, Lin N, Avidan MS. Intraoperative Electroencephalogram Suppression Predicts Postoperative Delirium. *Anesth Analg.* 2016;122:234-42.
- 5) Purdon PL, Pierce ET, Mukamel EA, Prerau MJ, Walsh JL, Wong KF, Salazar-Gomez AF, Harrell PG, Sampson AL, Cimenser A, Ching S, Kopell NJ, Tavares-Stoeckel C, Habeeb K, Merhar R, Brown EN. Electroencephalogram signatures of loss and recovery of consciousness from propofol. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110:E1142-51.