

平成 31 年 2 月 21 日

手術後など炎症時における睡眠薬の使用には注意が必要！**GABA_A 受容体機能が重要な役割**

◆発表のポイント

- ・大きな手術後では炎症状態が認められます。そのような状況で睡眠導入薬を服用した場合、時間や場所がわからなくなる「せん妄」が高頻度で発症することが問題となっています。
- ・炎症により GABA_A 受容体（注 1）の機能が亢進し、ベンゾジアゼピン系睡眠薬の作用が増強することを明らかにしました。
- ・本研究成果により、手術後における睡眠導入剤の適正使用への貢献が期待されます。

岡山大学病院薬剤部の北村佳久准教授・千堂年昭教授の研究グループは、全身炎症によりベンゾジアゼピン系睡眠薬の効果が増強されることを明らかにしました。本研究成果はオランダの学術誌「*European Journal of Pharmacology*」に 2018 年 11 月 2 日付けで掲載されました。

これまで、侵襲度が高い手術後にベンゾジアゼピン系睡眠薬を服用した場合、せん妄の発症が高くなることは知られていました。本研究では、炎症を引き起こす薬物の投与により炎症を誘発した動物を用いて検討した結果、ベンゾジアゼピン系睡眠薬の睡眠効果が増強し、その作用には GABA_A 受容体機能の亢進が関与することを明らかにしました。本研究成果により手術後における睡眠導入剤の適正使用への貢献が期待されます。

◆研究者からのひとこと

手術後の安全な薬物使用の推進は薬剤師の重要な仕事です。その中で、せん妄の発症には睡眠導入剤が影響していることは明らかになっていました。その病態メカニズムを明らかにすることは手術前から手術後にかけての適正な薬物治療につながっていきます。



北村准教授



PRESS RELEASE

■発表内容

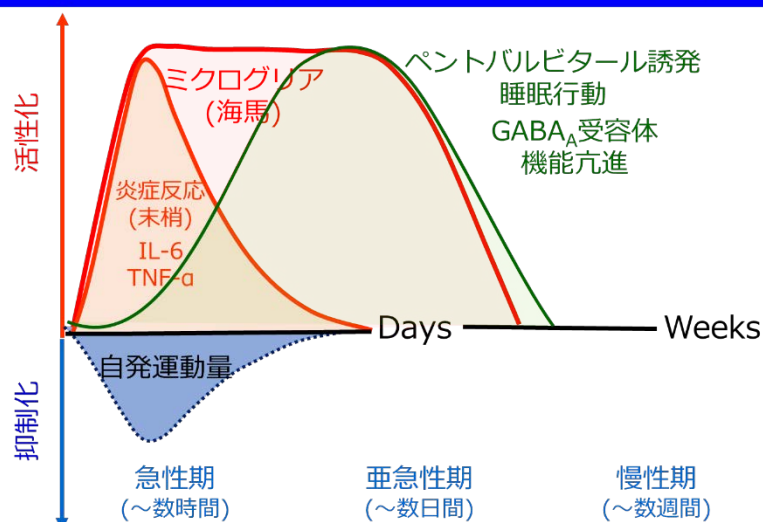
<現状>

侵襲度の高い手術後に発症する術後せん妄は高頻度に認められます。このせん妄を発症した患者ではせん妄症状に起因する転倒や転落といった外傷を負う可能性が高まり、疾病回復の遅延、認知機能の低下といった長期的な問題を持つこともあります。つまり、「せん妄」発現は入院期間の延長につながり、医療費の上昇、医療者および家族の負担増加などをもたらす結果となります。これまでに本研究グループは、肺がんおよび食道がんで手術を行った患者を調査した結果、ベンゾジアゼピン系睡眠薬を持参している患者ではせん妄発症率の有意な増加を報告しています（Murakawa K. et. al., J Pharm Health Care Sci 2015）。しかしながら、侵襲度の高い手術患者において、なぜベンゾジアゼピン系睡眠薬を服用している患者がせん妄を発症しやすいのかについての病態像は不明のままでした。

<研究成果の内容>

本研究では、手術による炎症がベンゾジアゼピン系睡眠薬の効果を変化させるとの仮説のもと研究を展開し、以下の結果を得ました。まず、ラットやマウスなどの実験動物に全身炎症を惹起させる化合物をマウスに投与し、血中の炎症性サイトカイン類（主に免疫細胞から分泌される、細胞間の情報伝達の役割を担う低分子のタンパク質）を増加させました。24 時間後には血中の炎症状態は正常化しましたが、この時点で脳内では炎症状態が維持されていることが分かりました。次にその脳内の炎症状態が続いている状況に、ベンゾジアゼピン受容体に作用する薬剤を投与すると、その作用（睡眠延長作用）が増強することが判明。その増強作用は GABA_A 受容体の機能亢進が関与していること、さらに、全身炎症を抑制することで GABA_A 受容体の機能亢進状態も抑制されることを明らかにしました。

炎症後の種々反応の経時的変化（本研究結果からの仮説）





PRESS RELEASE

<社会的な意義>

全身の炎症で GABA_A 受容体の機能が亢進することにより、ベンゾジアゼピン系睡眠薬の効果が增强されることが示されました。本研究成果は手術後の患者のせん妄発症の病態機序として考えられることができます。今後、さらにせん妄発症の病態機序の解明が進むことより、予防策および治療薬の開発につながり、安全な周術期管理（注2）の実施が期待されます。

■論文情報

論文名：Influence of lipopolysaccharide on diazepam-modified loss of righting reflex duration by pentobarbital treatment in mice.

掲載紙：European Journal of Pharmacology

著者：Yoshihisa Kitamura, Shiho Hongo, Yoshiaki Yamashita, Shinpei Yagi, Kanami Otsuki, Akihisa Miki, Ayumi Okada, Soichiro Ushio, Satoru Esumi, Toshiaki Sendo

DOI：10.1016/j.ejphar.2018.10.049.

■補足・用語説明

注1：GABA_A 受容体

中枢神経系における主要な抑制性の神経伝達物質である、γ-アミノ酪酸（GABA）の受容体。GABAは代表的なアミノ酸神経伝達物質であり、抑制性神経伝達を担っています。GABA_A 受容体に作用する薬物としてベンゾジアゼピン系睡眠薬、麻酔薬、アルコールなどがあります。

注2：周術期

手術前、手術中、手術後の期間のこと。岡山大学病院では手術を受ける患者さんに快適で安全、安心な周術期の環境を効率的に提供することを目的に周術期管理センターを設立し、多職種で連携して活動しています。

<お問い合わせ>

岡山大学病院 薬剤部

准教授 北村佳久

（電話番号）086-235-7641

（FAX）086-235-7974



岡山大学は、国連の「持続可能な開発目標（SDGs）」を支援しています。