

## 心臓手術における急性期高次脳機能障害の予防： L- $\alpha$ -Glycerophosphocholine ( $\alpha$ -GPC) の評価

東京医科大学病院 心臓外科

山本 宜孝

牛島 輝明

菊池 裕二郎

池田 知歌子

高田 宗尚

渡邊 剛

### 要 旨

心臓手術後の高次脳機能障害に関する報告は散見されており、死亡率や入院期間の増加に結びつくことが報告され、その予防・軽減が望まれている。

L- $\alpha$ -グリセロホスホコリン ( $\alpha$ -GPC) は、コリン作動性前駆物質であり、動物実験において神経機能の集積化にはたらくことが示され、また認知症の治療に効果的であったとの臨床報告も認めている。今回我々は、 $\alpha$ -GPC を用いて術後早期における高次脳機能障害の予防・軽減を目的に評価を行った。2008年10月から2009年4月までに当科で心臓手術を施行した患者のうち20例に  $\alpha$ -GPC を術前1週間前から術後1週間目まで投与し、術前、術後3日目、術後7日目に Mini-Mental State Examination (MMSE)、Benton Visual Retention Test (BVRT) を施行した。また同時期に心臓手術を受けた20例を非投与群とし、同様の検査を行い投与群との比較を行った。

MMSEにおいて、非投与群で術前に比べて術後3日目と術後7日目に有意な点数の低下を認めたが、 $\alpha$ -GPC 投与群ではすべての評価ポイントにおいて、有意な点数の低下は認めなかった。

$\alpha$ -GPC には、術後早期の高次脳機能低下の予防・軽減の効果の可能性があると考えられる。

**Key words :** Post operative cognitive dysfunction, Glycerophosphocholine, Cardiac surgery

---

Protective Cognitive Brain Function After Heart Surgery: Treatment with Nutritive  $\alpha$ -GPC (L- $\alpha$ -Glycerophosphocholine)  
Yoshitaka Yamamoto (Division of Cardiac Surgery, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan) et al.

## 緒 言

心臓手術後の高次脳機能障害に関する報告は散見される。高次脳機能障害を起こすと死亡率や入院期間の増加に結びつくことが報告されており<sup>1)</sup>、また冠動脈バイパス術（CABG）後の患者において退院時で53%、術後6週間の時点で36%、術後6か月の時点で24%、術後5年後の時点で42%に高次脳機能障害が認められたとの報告もあり、その予防・軽減が望まれている<sup>2)</sup>。

近年コリン作動活性成分であるL- $\alpha$ -グリセロホスホコリン（ $\alpha$ -GPC）が、欧米において広範に評価され、アルツハイマー型および脳血管障害の改善に効果を認めている<sup>3)</sup>。今回我々は、 $\alpha$ -GPCの投与により、全身麻酔下心臓手術における高次脳機能低下の予防・軽減する効果の評価を行った。

## 対象および方法

2008年10月から2009年4月までに当科で心臓手術を施行した患者のうち20例に術前1週間前から術後1週間目まで、ソフトジェルカプセルに加工した $\alpha$ -GPCを1日1200mg、朝夕の分服投与を行った。また同時期に施行した心臓手術症例のうち20例を非投与群とした。高次脳機能は、認知機能や記憶力を簡便に測定できるMini-Mental State Examination (MMSE) 及び視覚認知・視覚記録、視覚構成能力を評価するBenton Visual Retention Test (BVRT) にて測定した。MMSEは30点満点で、21点以下は異常数値であり、その間はボーダーラインとされる。すべての患者は手術前、手術後3日目、手術後7日目にMMSE、BVRTを受けた。投与群では手術前の検査は $\alpha$ -GPC投与前に施行している。術前患者背景を表1に示した。投与群の平均年齢は $65.2 \pm 10.3$ 歳、男/女比15/5、非投与群は、平均年齢 $69.9 \pm 8.9$ 歳、男/女比16/4であった。

統計に関しては、測定値は平均士標準偏差に

て表示した。連続変数はt検定を用い、名義変数には $\chi^2$ 検定を用いて各群間の比較を行った。 $p < 0.05$ をもって統計学的に有意とした。

## 結 果

術中、術後因子を表2に示した。術式は、投与群では人工心肺非使用例が11例、非投与群では14例であった。そのうち心拍動下冠動脈バイパス術（OPCAB）は、投与群で11例、非投与群で13例であり、平均バイパス枝数はそれぞれ $4.3 \pm 1.5$ 枝、 $4.0 \pm 1.2$ 枝であった。麻酔方法は、OS+レミフェンタニルが投与群にて11例、非投与群にて6例、OP+レミフェンタニルが投与群にて9例、非投与群にて14例であった。挿管時間は、2群間に有意差を認めなかった。また食事開始時期は、投与群にて術後1日目の夕からとなった症例を2例認めたが、そのほかの症例は全例術後1日の朝から開始となっていた。術後退院日数においても、2群間に有意差は認めなかった。

$\alpha$ -GPC投与群でのMMSEについては、術前、術後3日目、術後7日目における点数の変化は有意差を認めなかった。一方非投与群では、術後3日目において有意な低下が認められていた（図1）。また、術後7日目において、非投与群において有意に平均点が低値であった。高次脳機能の全般的なスクリーニング検査として使用されるMMSEにおいて点数の低下の予防が認められたため、高次脳機能の低下の予防効果があったと考えられる。BVRTでは、両群とも術後3日目に術前と比べて有意な低下を認めた（図2）。計測ポイントにおける両群間の平均値に有意な差は認めなかった。BVRTの結果からは、視覚認知・視覚記録力、および視覚構成能力に関しては、 $\alpha$ -GPCの影響はないものと考えられる。なお $\alpha$ -GPC投与群において、試験期間中重篤な副作用は認めなかった。

## 考 察

高次脳機能には、空間性認知、対象の認知、行

表1：術前患者背景

	投与群(n=20)	非投与群(n=20)	P値
年齢(歳)	65.2±10.3	69.9±8.9	NS
男/女	15/5	16/4	NS
EF(%)	62.0±7.8	61.0±10.8	NS
糖尿病(例)	6(30%)	6(30%)	NS
高血圧(例)	14(70%)	14(70%)	NS
脳梗塞の既往(例)	3(15%)	2(10%)	NS
頭動脈狭窄(50%)(例)	2(10%)	4(20%)	NS

表2：術中、術後因子

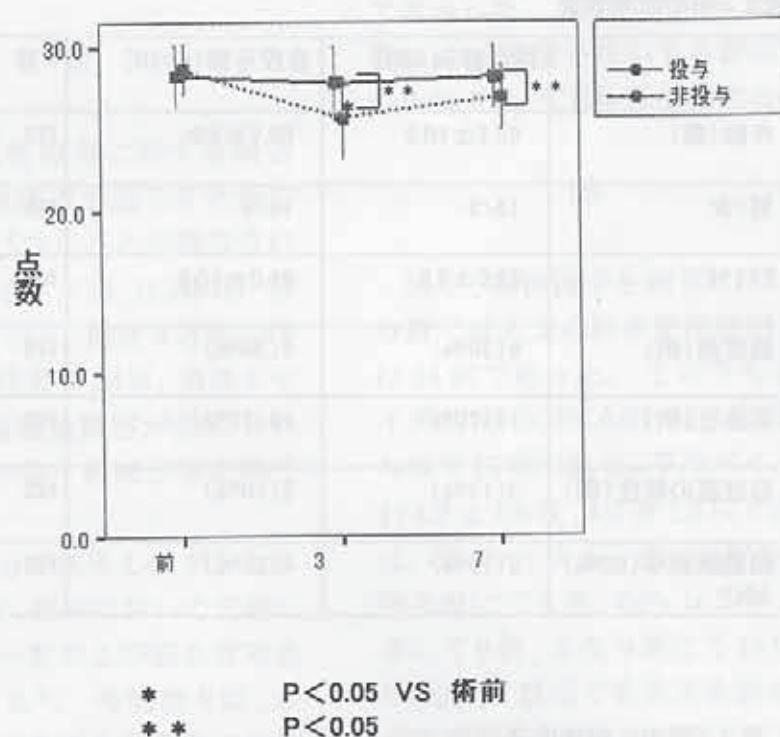
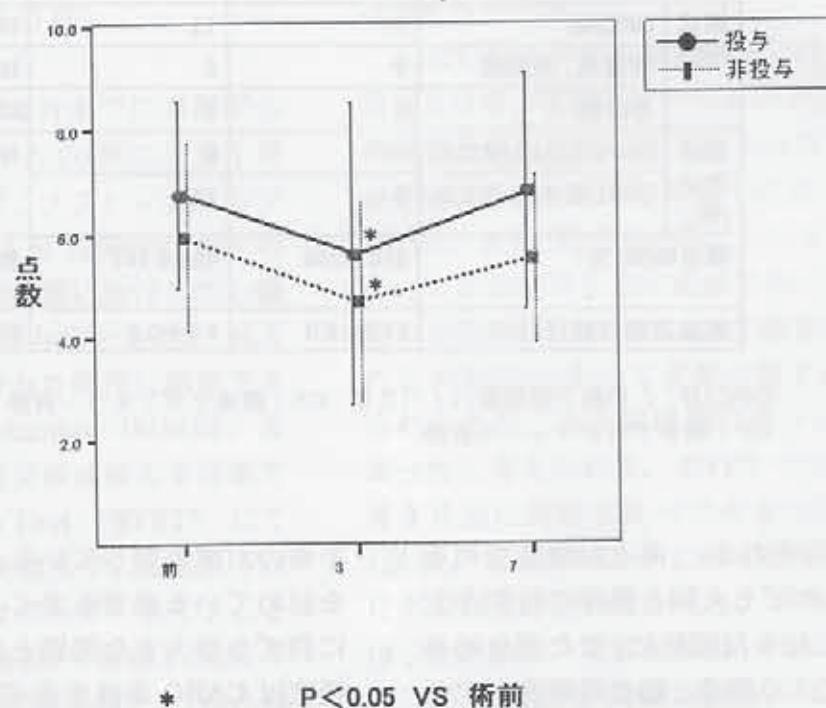
	投与群(n=20)	非投与群(n=20)	P値
人工心肺使用/非使用	9/11	6/14	NS
術式 (例)	OPCAB	11	NS
	弁置換、弁形成	9	NS
	その他	0	NS
麻酔 方法 (例)	OS+レミフェンタニル	11	NS
	OP+レミフェンタニル	9	14
挿管時間(分)	518±266	458±141	NS
術後退院日数(日)	11.5±6.0	9.6±3.2	NS

OPCAB：心拍動下冠動脈バイパス術，OS：酸素セボフルラン麻酔，  
OP：酸素プロポフォール麻酔

為、言語、記憶が含まれる。高次脳機能を司るのは脳であり、なかでも大脳と視床の役割が大きい。脳の損傷は様々な部位に、また部分的あるいは全般的に起こり得る。脳血管障害などの限局性の脳損傷では、損傷部位と出現する高次脳機能障害との対応は比較的明瞭だが、脳外傷や低酸素脳症などの全般性脳損傷で出現する高次脳機能障害の場合には、症状は複合的で多彩である。

近年平均寿命の伸びに伴い、超高齢者も心臓

手術の対象となっている。術前より種々の問題を認めている患者も多く、術後の合併症をいかに防ぐかが大きな問題となっている。特に、脳梗塞はCABG単独手術では、1.4～3.8%，単独弁膜症手術では、4.4～8.8%に合併するとの報告もある<sup>4)</sup>。さらに明確な器質的障害は伴わないが、高次脳機能障害を認める割合も多い<sup>5)</sup>。これは大きな問題であり、特に高齢者においてはQOLの低下につながる可能性が高いと考えられ、解決すべき問題である。

図1:  $\alpha$ -GPC投与群と非投与群のMMSE値の比較図2:  $\alpha$ -GPC投与群と非投与群のMMSE値、BVRT値の比較

CABGにおいて、OPCAB症例にて人工心肺使用症例よりも術後脳梗塞の頻度を軽減するとしているが<sup>9</sup>、高次脳機能障害については報告は少ないものの差を認めないとという報告もあり<sup>10</sup>、手術方法の改善のみでは予防は難しいと考えられ、全身麻酔の方法や早期離床等の術後経過が大きく左右すると考えられる。 $\alpha$ -GPCは、コリン作動性前駆物質であり、動物実験において神経機能の集積化にはたらくことが示され<sup>11</sup>、また認知症の治療に効果的であったとの臨床報告も認めている<sup>12</sup>。今回我々は、 $\alpha$ -GPCを用いて術後早期における高次脳機能障害の予防・軽減を目的に評価を行った。

今回の検査では、MMSEにおいて $\alpha$ -GPC投与群にて、非投与群において認められた術後3日目における得点の有意な低下は認められず、また術後3、7日目の平均点は両群間で有意な差を認めた。BVRTでは、両群とも術後3日目に有意な低下を認めたが、両群とも7日目には術前の値と同等まで回復していた。これら

の結果より、 $\alpha$ -GPCは、術後早期の高次脳機能の低下を予防すると考えられる。視覚認知・視覚記憶力、および視覚構成能力に関しては、 $\alpha$ -GPCによる影響は認められなかつたが、術後7日目には自然に回復するものと考えられる。今回我々が行った研究では、 $\alpha$ -GPCの投与期間も2週間と短期間であったため薬剤の有用性に関して明確な結論を下すには至っていないが、術直後の高次機能の低下が予防された事は極めて意義のあることと考えられる。

## 結 論

$\alpha$ -GPCの投与により、全身麻酔下心臓手術における高次脳機能低下の予防・軽減する効果の評価を行った。投与群ではMMSEにて、術後3日目において非投与群にて認められた有意な得点の低下を認めなかつた。 $\alpha$ -GPCには、術後の高次脳機能低下の予防・軽減の効果の可能性があると考えられる。

## 文 献

- Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM et al. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. *N Engl J Med*; 335: 1857~63. 1996
- Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary artery bypass surgery. *N Engl J Med*; 344: 395~402. 2001
- Parnetti L, Abate G, Bartorelli L et al. Multicentre study of l-alpha-glyceryl-phosphorylcholine vs ST200 among patients with probable senile dementia of Alzheimer's type. *Drugs Aging*; 3(2): 159~64. 1993 Mar-Apr
- Selim M. Perioperative Stroke. *N Engl J Med* 356: 706, February 15, 2007
- Wijeyasundera DN, Beattie WS, Djaiani G et al. Off-pump coronary artery surgery for reducing mortality and morbidity:meta-analysis of randomized and observational studies. *J Am Coll Cardiol*; 46(5): 872~82, 2005
- Marasco SF, Sharwood LN, Abramson MJ et al. No improvement in neurocognitive outcomes after off-pump versus on-pump coronary revascularisation: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*; 33(6): 961~70, 2008 Jun
- Lucchi L, Pascale A, Battaini F et al. Cognition stimulating drugs modulate protein kinase C activity in cerebral cortex and hippocampus of adult rats. *Life Sci*; 53(24): 1821~32, 1993
- Parnetti L, Abate G, Bartorelli L et al. Multicentre study of l-alpha-glyceryl-phosphorylcholine vs ST200 among patients with probable senile dementia of Alzheimer's type. *Drugs Aging*; 3(2): 159~64, 1993 Mar-Apr

# Protective Cognitive Brain Function After Heart Surgery: Treatment with Nutritive $\alpha$ -GPC (L- $\alpha$ -Glycerophosphocholine)

Yoshitaka YAMAMOTO, Teruaki USHIJIMA, Yujiro KIKUCHI,

Chikako IKEDA, Munehisa TAKAT and Go WATANABE

Division of Cardiac Surgery, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan

## Abstracts

Post operative cognitive dysfunction has increasingly been recognized as a complication after cardiac surgery. For the purpose to evaluate the efficacy of a nutritive  $\alpha$ -GPC (L- $\alpha$ -Glycerophosphocholine) to prevent cognitive decline, cardiac surgery under general anesthesia was conducted on 20 patients. Cognitive function was tested using psychometric examination such as MMSE (Mini-Mental State Examination) and BVRT (Benton Visual Retention Test). The results obtained confirmed a clear trend in these patients toward a reduction in cognitive functions, and  $\alpha$ -GPC showed a substantial efficacy to control the cognitive deficit. Tolerance was good overall and no serious adverse reaction was observed.

**Key words:** Post operative cognitive dysfunction, Glycerophosphocholine, Cardiac surgery