

Prevention of ischemic spinal cord injury by dextrorphan: Comparison of several methods of administration

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 寺田, 仁 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1185

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 332号	学位授与年月日	平成13年 3月27日
氏名	寺田 仁		
論文題目	Prevention of ischemic spinal cord injury by dextrorphan: Comparison of several methods of administration (デキストロファンによる虚血性脊髄傷害に対する保護効果：投与方法の違いによる比較)		

博士(医学) 寺田 仁

論文題目

Prevention of ischemic spinal cord injury by dextrorphan: Comparison of several methods of administration
(デキストロファンによる虚血性脊髄傷害に対する保護効果：投与法の違いによる比較)

論文の内容の要旨

[はじめに]

胸腹部大動脈瘤手術後の重篤な合併症である虚血性脊髄傷害を予防する一手段として、脊髄虚血の許容時間を延長する方法が重要である。虚血性神経細胞死に関しては虚血によりシナプスから放出される興奮性アミノ酸であるグルタミン酸が神経毒となり急速にCaの細胞内流入をきたし神経細胞死を起していることが知られており、このグルタミン酸の受容体のうちCaの細胞内流入に強い影響を持つN-methyl-D-aspartate (NMDA)型受容体に対する非競合的拮抗薬であるdextrorphan (DX)の中樞神経に対する保護効果が報告されている。本研究ではウサギ脊髄虚血モデルを用い、DX未投与単純遮断群(group 1)、持続静脈内投与群(group 2)、持続動脈内投与群(group 3)、動脈内投与群(group 4)、髄腔内投与群(group 5)の5群に分け、各々の脊髄虚血許容時間を比較しDXの脊髄保護効果につき検討した。

[方法]

対麻痺モデルとしてウサギを開腹下で腎動脈の1cmほど末梢と大動脈分岐部直上の二ヶ所で腹部大動脈を遮断することにより作成した。group 5は筋弛緩薬を用い人工呼吸器下で、それ以外はpentobarbital 10mg/kgのみの自発呼吸下に実験を施行した。group 2では外頸静脈に24Gの留置針を挿入し、group 3、4では右大腿動脈より20Gのカテーテルを挿入し、先端が遮断した腹部大動脈内に位置するように固定した。group 5は椎弓切除後、硬膜を通して29G針にて穿刺した。group 2、3、4ともにDXを遮断前に10mg/kg投与し、その5分後に腹部大動脈を遮断した。遮断後group 2ではDXを1mg/minの速度で持続静注、group 3では同量をカテーテルより持続動注し両群とも遮断解除15分後まで継続した。group 4では遮断直後カテーテルより遮断時間1分に対して1mgの量のDXをbolusで動脈内投与し、遮断解除直前に15mg追加投与した。group 5では遮断30分前にDXを0.2mg/kg髄腔内に注入した。更にgroup 2、3、4、5ではDXの代わりに常温の生理食塩水を投与したものをcontrolとした。遮断時間は各群5分ごとに延長した。遮断解除48時間後に下肢の運動性をJohnsonの報告に準じ6段階(0：対麻痺、5：正常)に分け評価したのち腰髄を取り出しHE染色にて組織学的に検討した。

[結果]

全てのgroupでcontrolは30分遮断で全例対麻痺を起こした(score：0)。

group 1(n=15)は25分、30分遮断では全例対麻痺を起こし(score：0)、20分では 3.6 ± 2.2 であった。これに対してgroup 2(n=30)は、20～30分、35分、40分、45分のscoreはそれぞれ 5.0 ± 0 、 4.0 ± 1.4 、 3.4 ± 2.4 、 1.0 ± 2.2 であった。group 3(n=35)は20～55分までは全て 5.0 ± 0 、60分では 3.4 ± 2.3 であった。group 4(n=30)は25～35分、40分、45分、50分でそれぞれ 5.0 ± 0 、 4.2 ± 0.8 、 4.2 ± 1.1 、 1.6 ± 2.3 であった。group 5(n=20)では20～25分、30分、40分でそれぞれ 5.0 ± 0 、 4.0 ± 2.2 、0であった。

average scoreを各群で比較すると30分虚血ではgroup 2、3、4、5は、group 1($p < 0.001$ ：group 2、3、4、

$p=0.014$: group 5)及びそれぞれの対照群($p<0.001$: group 2, 3, 4, $p=0.014$: group 5)と比較して有意に神経保護効果を認めた。40分虚血でgroup 2, 3, 4はgroup 5と比較して有意に神経保護効果を認めた(それぞれ $p=0.017$, $p<0.001$, $p=0.005$)。45分虚血ではgroup 3, 4は有意にgroup 2より保護効果を認めた(それぞれ $p=0.014$, $p=0.044$)。group 3は55分虚血において全例正常に回復し、50分虚血においてgroup 3は有意にgroup 4より保護効果を認めた($p=0.017$)。以上より4群の比較ではgroup 3が最も虚血許容時間延長効果があり、以下group 4、group 2、group 5の順であった。

DX投与中の血圧、体温はgroup 1, 2, 3, 4の間に有意差は無かったが、group 5で低値であった。神経学的所見と組織学的所見は必ずしも一致せず、正常に回復したウサギでは脊髓構造及び神経細胞は保たれていたが、対麻痺例でも神経細胞がほぼ壊死に陥っているものもあれば正常と何ら変わらないものもあった。

[結論]

以上の結果よりウサギ脊髓虚血モデルにおいてdextrorphanの脊髓保護効果を認めた。さらに持続静脈内投与群、動脈内投与群、髄腔内投与群と比較して持続動脈内投与群が最も脊髓虚血許容時間の延長効果を認めた。

論文審査の結果の要旨

胸腹部大動脈瘤手術後の重篤な合併症に虚血性脊髓傷害がある。虚血性神経細胞死にはグルタミン酸による神経毒性作用が大きく関与しているといわれている。そこで、申請者はウサギ脊髓虚血モデルを用い、N-methyl-D-aspartate (NMDA)型受容体非競合的拮抗薬であるdextrorphan (DX)の脊髓保護作用を検討した。さらに、どのような投与経路がより有効かどうか併せて検討した。

[方法]

ウサギ脊髓虚血モデルは開腹下で腎動脈の1cm末梢と大動脈分岐部直上の2ヶ所で腹部大動脈を遮断することにより作成した。投与方法の違いにより以下の5群に分けた。DX未投与単純遮断群(group 1)、持続静脈内投与群(group 2)、持続動脈内投与群(group 3)、動脈内投与群(group 4)、髄腔内投与群(group 5)である。group 2, 3, 4ともにDXを遮断前に10mg/kg投与し、その5分後に腹部大動脈を遮断した。遮断後group 2ではDXを1mg/minの速度で持続静注、group 3では同量をカテーテルより持続動注し両群とも遮断解除15分後まで継続した。group 4では遮断直後カテーテルより遮断時間1分に対して1mgの量のDXをbolusで動脈内投与し、遮断解除直前に15mg追加投与した。group 5では遮断30分前にDXを0.2mg/kg髄腔内に注入した。遮断解除48時間後に下肢の運動性をJohnsonの報告に準じ6段階(0:対麻痺、5:正常)に分け評価したのち腰髄を取り出しHE染色にて組織学的に検討した。

[結果]

Group 1では25分以上の遮断で全て対麻痺が認められた。group (2~5 group)においてcontrol群では30分遮断によって全例対麻痺を起こしたが、DX投与により症状が改善し神経保護作用が認められた。4群間の比較ではgroup 3において最も虚血許容時間が延長し、以下group 4、group 2、group 5の順であった。

神経学的所見と組織学的所見は必ずしも一致せず、正常に回復したウサギでは脊髓構造及び神経細胞

は保たれていたが、対麻痺例では神経細胞がほぼ壊死に陥っているものから正常のものまでであった。

以上の結果から、申請者は以下の結論に達した。

ウサギ脊髄虚血モデルにおいてNMDA受容体拮抗薬であるdextrorphanは脊髄保護作用を示した。さらに、持続静脈内投与群、動脈内投与群、髄腔内投与群間で比較したところ、持続動脈内投与群が最も脊髄虚血許容時間を延長した。

審査員は、脊髄虚血においてNMDA受容体拮抗薬dextrorphanの保護効果が確認できたこと、投与方法の違いによる効果の違いを示したこと、今回の研究が臨床における術後合併症の予防に貢献するであろうということを高く評価した。

[本論文の評価]

本論文内容の説明の後、論文内容と関連の深い以下の点について申請者との間に質疑応答がなされた。

- 1) ベントバルビタールの神経細胞保護作用について
- 2) 血液ガスのコントロールについて
- 3) Dextrorphanの投与量の設定根拠について
- 4) 髄腔内投与における問題点について
- 5) 実験モデルとしてウサギを用いた妥当性
- 6) DextrorphanのNMDA受容体選択性について
- 7) Dextrorphanの薬物動態について
- 8) このモデルにおける脊髄虚血の程度について
- 9) このモデルにおける神経症状の時間経過について
- 10) 血中濃度測定について
- 11) 組織学的検討について
- 12) 臨床応用について

以上の質問に対する申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、本論文は博士(医学)の学位授与にあつさわしい内容を備えていると審査員全員一致で判定した。

論文審査担当官 主査 梅村和夫

副査 大橋京一 副査 山本清二