

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年5月11日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2018

課題番号：26462763

研究課題名(和文)脳蘇生におけるアミオダロンの脳保護効果に関する研究

研究課題名(英文) Amiodarone does not affect brain injury in a rat model of transient forebrain ischemia.

研究代表者

井上 聡己 (Inoue, Satoki)

奈良県立医科大学・医学部・病院教授

研究者番号：50295789

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：アミオダロンは心肺蘇生時の心室細動に対する第一選択薬剤となっているが、マルチイオンチャンネル阻害剤であるために虚血後脳細胞に保護効果があるかもしれない。一方で神経毒性が生じることも報告されている。心肺蘇生同時に脳保護も開始される必要があり、この時期に使用される可能性がある薬剤に脳への影響があるのなら、アミオダロンが脳蘇生に何らかの影響を及ぼすかもしれない。今回、アミオダロンが全前脳虚血に対し影響があるか検討した。両側総頸動脈結紮+外頸静脈脱血モデルを用い、虚血終了10分時にアミオダロンを腹腔内投与した。アミオダロンはラット全前脳虚血後の神経細胞生存率および高次機能に影響を与えなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アミオダロンの脳への影響を見た研究は少なく、貴重な実験だったと思える。心肺蘇生時のアミオダロンの抗不整脈薬としての地位は広く認められており、このアミオダロンが心肺蘇生だけでなく脳蘇生にも効果があることが認められれば限定した使用でなく全例にその使用が推奨されるべきであると考えられたが、一方で脳毒性の問題もあった。今回の実験で現在の心停止後の蘇生に対するアミオダロンの使用に対する懸念も新たな期待もないことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Amiodarone may have neurotoxicity that can affect patient outcomes when used during cardiopulmonary resuscitation (CPR) although this drug has been commonly prescribed to patients during CPR. This study investigated possible neuronal effects of amiodarone in a rat model of transient forebrain ischemia. Administration of amiodarone immediately after transient forebrain ischemia did not worsen spatial cognitive function or neuronal survival in the hippocampal CA1 region in rats. The current results must be applied with caution in humans. However, they indicate that the potential neurotoxicity induced by amiodarone during resuscitation after cardiac arrest may be neglectable.

研究分野：麻酔、集中治療

キーワード：脳蘇生 脳虚血 アミオダロン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アミオダロンは心肺蘇生時における難治性心室細動に使用される薬剤であり、ガイドラインにおいてもその使用が推奨されている。また、心肺蘇生に成功したとしてもその後の社会復帰はまだ満足できるものでなく蘇生後の脳障害が主な原因となっている。ところでアミオダロンに中枢性作用があることが報告されている。マルチイオンチャンネル阻害剤としてのアミオダロンの効果が抗痙攣作用や催眠作用を誘導するというものである。脳脊髄関門を通過率は低い脳実質には到達するためその効果は期待できる。しかしながら脳虚血に対する報告はいまだ無い。心肺蘇生同時に脳保護も開始される必要があり、この時期に使用される可能性がある薬剤に脳保護効果があるのならば限定的な使用にとどまらず全例にその使用が推奨されるべきである。一方でアミオダロンに対し神経毒性が存在するという報告も存在する。長期のアミオダロン使用による視神経障害などが当たる。従って蘇生時に脳毒性が発生する懸念もある。これらを確認されていないまま蘇生時の VF のファーストラインの薬剤として使用されているという現状がある。

2. 研究の目的

本研究の目的は脳虚血に対するアミオダロンの効果を見るものである。全脳虚血は、心停止時に脳に生じる虚血である。心停止の原因のひとつに心室細動があり電氣的除細動に成功しない場合はアミオダロンの投与が推奨されている。アミオダロンの投与が心肺蘇生に効果があるだけでなく脳蘇生にも効果があれば、心肺蘇生時に心室細動の予防と脳保護の両方の目的で常時推奨されることになる。心肺蘇生後の問題点だった蘇生後脳障害という問題点に対しアミオダロンを検討することは意義深いと考えられる。一方で長期連用によるアミオダロンの神経障害作用があることも事実であり、蘇生時といった短時間の使用ではあるが蘇生後脳症を悪化させる懸念もある。今回の研究は心肺蘇生時に使用されるアミオダロンに全脳虚血に対し脳保護効果があるか、また逆に脳毒性があるか検討することを目的とする。

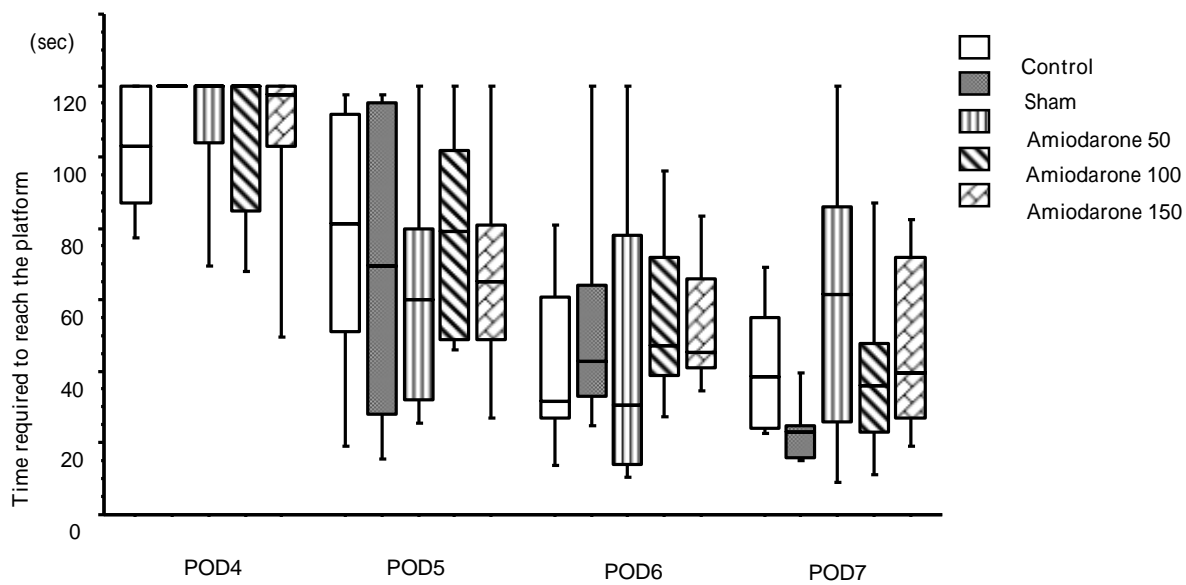
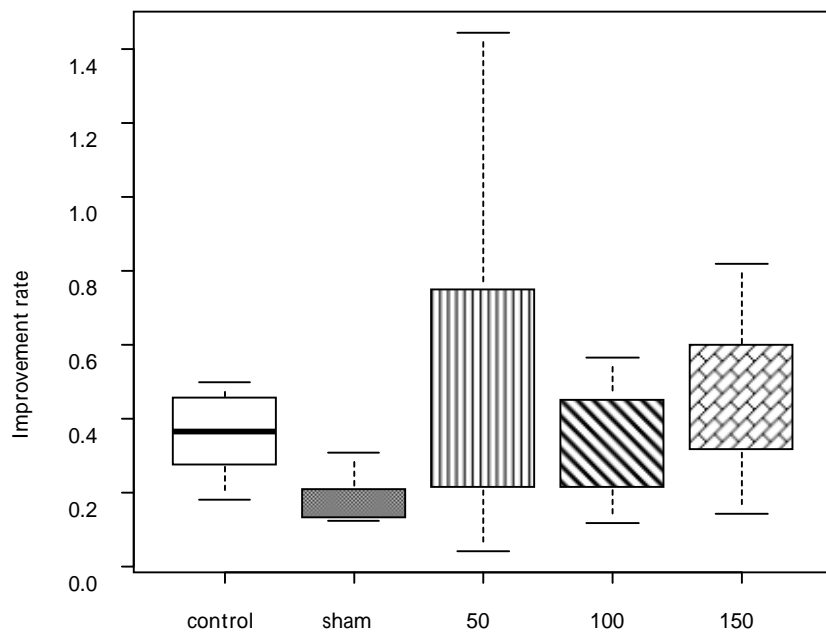
3. 研究の方法

対象は 300g 前後の雄の SD ラット。ラットはイソフルラン 1.5-2% 麻酔下で人工呼吸し処置を行った。両側総頸動脈結紮 + 外頸静脈脱血モデルを用い、虚血負荷は平均動脈圧 35mmHg で 8 分の虚血を行った。虚血終了後脱血血液を返血し正常血圧に回復させた。虚血終了 10 分時にアミオダロン 0, 50, 100, 150mg/kg を腹腔内投与した。また、虚血を行わない Sham 手術を行う群も設定した。各群 11-12 匹使用した。虚血 4 日後より毎日水迷路試験を行いプラットホームへの到達時間を測定し虚血 7 日後での到達時間の短縮率を比較した。虚血 7 日後にホルマリン灌流を行い、脳組織切片を作成し海馬の CA1 領域を評価の対象として光学顕微鏡下に全ニューロン数と正常ニューロン数をカウントした。水迷路試験短縮率、細胞生存率の比較に Kruskal-Wallis 検定を行い post-hoc 検定にコントロール群を基準にして Steel 検定を行った。

4. 研究成果

各群のラット個体の死亡率は 9-17% であった ($p=0.98$)。生存細胞数はコントロール群で中央値 45% であり、Sham 群 (78%) に比較し有意に生存率が下がり ($p=0.009$)。水迷路短縮率ではコントロール群は 28%、Sham 群は 13% で Sham 群が有意に改善する虚血程度であった ($p=0.015$)。アミオダロンはいかなる投与量 (50, 100, 150mg/kg) においても生存細胞率に有意な影響を与えなかった (58%、40%、36%: $p=0.28, 0.99, 0.96$)。また、水迷路試験短縮率にも影響を与えなかった (27%、22%、34%: $p=0.77, 0.90, 0.86$)。アミオダロンはラット全前脳虚血後の神経細胞生存率および高次機能に影響を与えなかった。

図：各投与群のプラットホームにたどり着くまでの時間の改善率と実際の時間



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Yamanaka K, Inoue S, Naito Y, Kawaguchi M. Amiodarone does not affect brain injury in a rat model of transient forebrain ischemia. Med Intensiva 2019

DOI: 10.1016/j.medin.2018.05.007.

〔学会発表〕(計 2 件)

1. 山中 浩太郎, 井上 聡己, 内藤 祐介, 奥田 千愛, 恵川 淳二, 川口 昌彦. ラット脳虚血におけるアミオダロンの影響. 第 45 回 日本集中治療医学会学術集会 2018

2. 山中 浩太郎, 井上 聡己, 内藤 祐介, 奥田 千愛, 恵川 淳二, 川口 昌彦. ラット脳虚血におけるアミオダロンの影響. 第 65 回日本麻酔科学会学術集会 2018

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名: 川口 昌彦

ローマ字氏名: Masahiko Kawaguchi

所属研究機関名: 奈良県立医科大学

部局名: 医学部

職名: 教授

研究者番号 (8 桁): 60275328

(2)研究協力者

研究協力者氏名: 山中 浩太郎

ローマ字氏名: Koutaro Yamanaka

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。