

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年6月 8日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21592002

研究課題名（和文）脊髄損傷時のオピオイドによる神経毒性

研究課題名（英文）Neurotoxicity induced by opiates after spinal cord contusion injury

研究代表者

川上 勝弘（KAWAKAMI KATSUHIRO）

信州大学・医学部附属病院・特任研究員

研究者番号：90334911

研究成果の概要（和文）：

胸髄損傷後の脊髄くも膜下モルヒネ単回投与による歩行障害増悪は、下肢の筋緊張を伴っており、脊髄 μ -オピオイド受容体を介する反応であることを示した。脊髄くも膜下モルヒネの持続投与は、脊髄 μ -オピオイド受容体活性化以外の機序により歩行障害を悪化するだけでなく、機能回復を遅延させた。モルヒネ持続投与による歩行機能の悪化の機序は、単回投与によるそれとは異なる。脊髄損傷急性期における鎮痛目的の持続的モルヒネ投与は、機能障害を遷延する可能性がある。

研究成果の概要（英文）：

A single dose of intrathecal (IT) morphine for the acute phase of mild thoracic spinal cord injury (SCI) increased muscle tone of the hindlimbs and aggravated residual locomotor function predominantly via μ -opioid receptor activation in the spinal cord. In contrast, continuous infusion of IT morphine not only aggravates locomotor function but also attenuates functional recovery without involving activation of the opioid receptor. These results indicate that the mechanisms of the aggravation of locomotor dysfunction by continuous infusion of IT morphine may be different from that of a single dose of IT morphine. Caution is warranted when morphine are continuously administered for alleviating the pain in the acute phase of SCI.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学、麻酔・蘇生学

キーワード：脊髄損傷、オピオイド、神経毒性

1. 研究開始当初の背景

胸椎における脊髄損傷 (spinal cord injury:SCI) は、下肢の麻痺だけでなく痛みを引き起こす。その耐え難い痛みに対して、モルヒネが投与されてきた。近年、脊髄くも膜下 (intrathecal:IT) へのモルヒネ投与が、胸髄損傷後の下肢機能障害を悪化し、機能回復を遅延することが示された。しかしながらその機序の詳細は不明である。

SCI 直後は、脊椎固定術等の緊急手術が実施されることも多く、その際にはモルヒネを含めたオピオイドが鎮痛薬として用いられてきた。仮に SCI 後の麻痺をオピオイドが悪化させるのであれば、現在の麻酔管理方法を再考しなければならない。

オピオイド受容体のサブタイプとして、 μ 、 δ 、 κ -受容体が知られている。オピオイドの種類により、サブタイプに対する親和性が異なる。SCI 後の運動機能を悪化させないオピオイドを選択するためには、SCI 後の運動機能に対するオピオイド受容体サブタイプの役割を明らかにする必要がある。

1. 研究の目的

- (1) SCI 後の歩行機能障害を悪化させるオピオイド受容体サブタイプを明らかにする。
- (2) SCI 後の歩行機能障害に対するモルヒネ持続投与の効果を明らかにする。

2. 研究の方法

(1) カテーテル留置と脊髄損傷

雄性Sprague-Dawleyラットを用い、ハロタン (2-3%) 麻酔下にPE-10カテーテルをL4/5棘突起間より脊髄くも膜下に挿入し、先端を腰部膨大部に位置するように固定した。3日後に、下肢麻痺が無いことを確認し、ハロタン麻酔下で、T9-T10胸椎の椎弓を切除し、T8とT11胸椎を固定し、脊髄分節T12の部位にNew York University脊髄損傷装置を用い、脊髄表面10 mmより10 gの錘を落下させ、軽度の運動麻痺を生じるSCIラットを作製した (図1)。

(2) 歩行機能と筋緊張度の評価

歩行機能は converted Basso-Beatle-Bresnahan (BBB) スケールにより評価した。0~12点で表わし、12点は歩行障害無しを、0点は下肢の動きが全くみられない完全な歩行障害を意味する。筋緊張度は、Ashworthスコアにより評価した。

0~4点で表わし、4点は、筋緊張が亢進しており、他動的に下肢を動かさない状態を、0点は弛緩性麻痺を意味する。

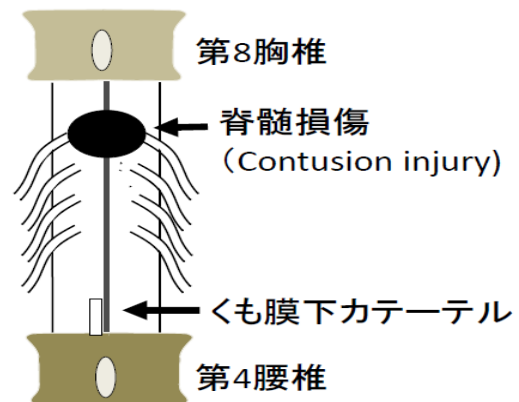


図1 実験セットアップ

薬剤投与用のカテーテルをラット脊髄くも膜下に挿入し、下肢麻痺が無いことを確認後に、脊髄に損傷を与えた。

(3) モルヒネと選択的オピオイド受容体作動薬単回投与の効果

SCIによる運動障害が生じた後に、 μ -アゴニストであるDAMGO、 κ -アゴニストであるU50,488H、 δ -アゴニストであるDPDPEを脊髄くも膜下に投与し、歩行機能と筋緊張を評価した。研究の最後に、オピオイド受容体拮抗薬であるナロキソンを投与した。

(4) モルヒネ持続投与の効果

osmotic pump (Alzet社製) を用いて脊髄くも膜下にモルヒネを持続投与し、歩行機能を評価した。

(5) 腰髄運動ニューロンの形態学的変化

SCIラットに3日間のモルヒネの持続投与をした群と、生理食塩水を持続投与した群から腰髄を摘出し、Klüver-Barrera染色を行い、腰髄運動ニューロンの形態学的変化を評価した。核染色性が低下しているものを、異常運動ニューロンとした。

4. 研究成果

(1) 歩行機能に対するオピオイド単回投与の効果

ラットの胸髄へ損傷を与え、腰部くも膜下投与後に歩行機能が悪化するモルヒネの量 (ED50) は 9.7 μg であった、これはラットでは、鎮痛のための用量 (10 μg) にほぼ等

しい。各種アゴニストを同様に投与した結果、少量の μ 受容体作動薬および高用量の δ 受容体作動薬は、歩行機能を悪化させた。その効果は、ナロキソンで拮抗できた。一方、 κ 受容体作動薬は、SCI後の歩行機能を悪化させなかった(図2)。

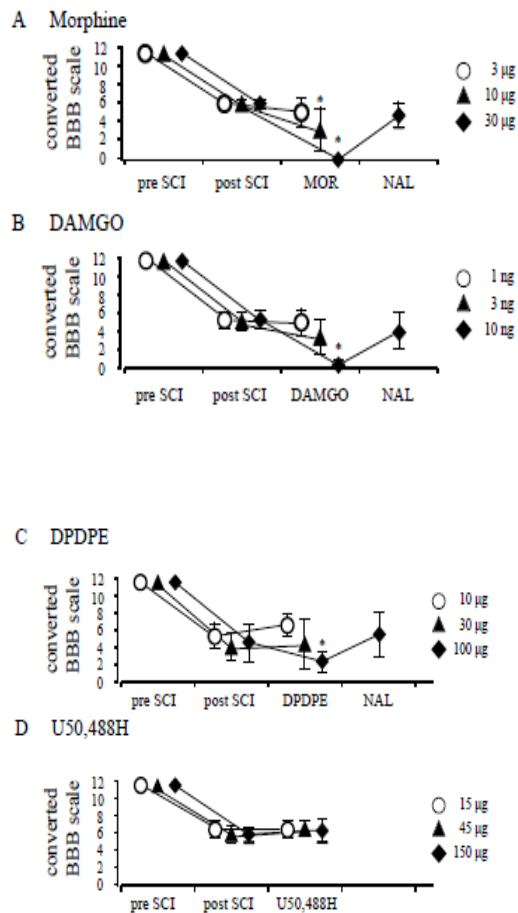


図2 オピオイド受容体作動薬単回投与の歩行機能に対する効果
 脊髄損傷(spinal cord injury: SCI)後に悪化した歩行機能に対するモルヒネ(A), DAMGO(B), DPDPE(C), U50,488H(D)の効果を示す。悪化した歩行機能は、ナロキソン(NAL)により拮抗された。

(2) 筋緊張に対するオピオイド単回投与の効果

SCIラットの脊髄くも膜下へのモルヒネ投与により、用量依存性に下肢筋緊張が増した。ナロキソンは、その筋緊張を拮抗した(図3)。

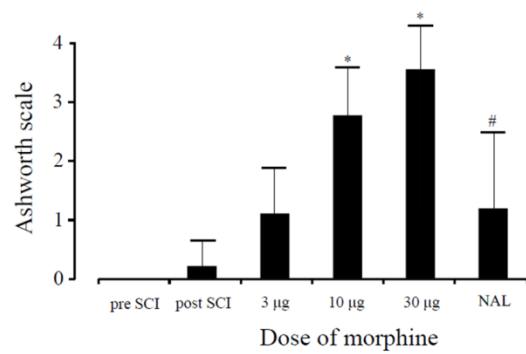


図3 モルヒネ単回投与による筋緊張の変化
 脊髄損傷(spinal cord injury: SCI)後は弛緩性の麻痺であったが、脊髄くも膜下モルヒネ投与により用量依存性に筋緊張が亢進した。筋緊張亢進は、ナロキソン(NAL)により拮抗された。

(3) 歩行機能に対するオピオイド持続投与の効果

SCIラットの脊髄くも膜下にモルヒネを3日間持続投与すると、歩行機能が悪化し、その回復が遅延した(図4)。ナロキソンはモルヒネ持続投与の歩行機能悪化を拮抗しなかった(図5)。

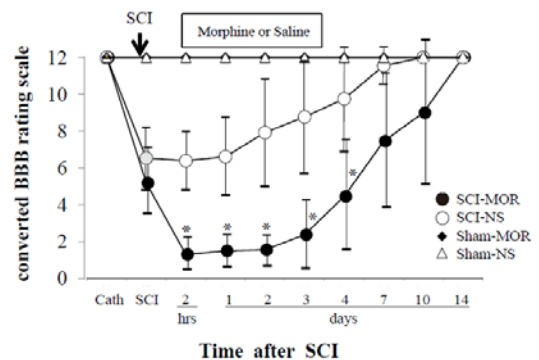


図4 モルヒネ持続投与の歩行機能に対する効果
 脊髄損傷(spinal cord injury: SCI)により悪化した歩行機能は、生理食塩水持続投与群(SCI-NS)では低下はみられず徐々に回復した。モルヒネ持続投与群(SCI-NS)では、歩行機能がさらに悪化し、回復が遅延した。

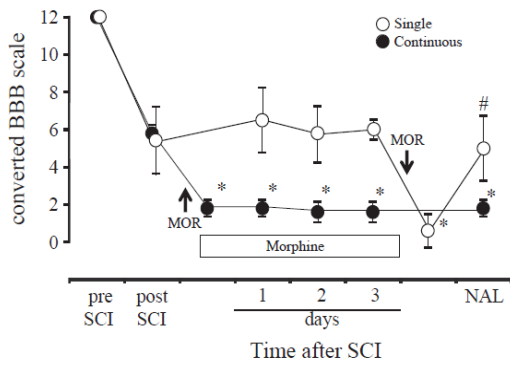


図5 モルヒネ持続投与後の歩行機能に対するナロキソンの効果 脊髄損傷 (spinal cord injury: SCI) 3 日後の、モルヒネ単回投与 (MOR) による歩行機能の悪化は、ナロキソン (NAL) により拮抗された (○)。モルヒネの3日間持続投与後には、ナロキソン (NAL) により拮抗されなかった (●)。

(4) モルヒネ持続投与後の腰髄運動ニューロン

SCI ラットの脊髄くも膜下に、モルヒネまたは生理食塩水を3日間持続投与した後の腰髄 (L4) において、核染色性の低下した運動ニューロンの数に有意な差はなかった (図6)。

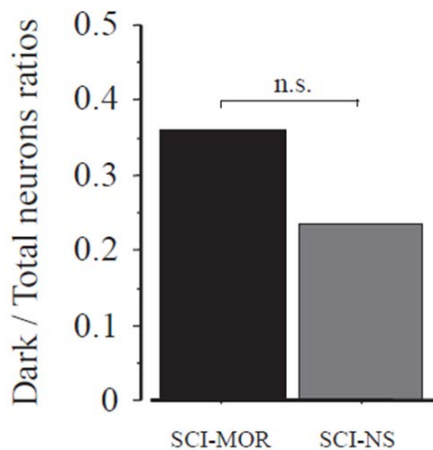


図6 核染色性の低下した運動ニューロン 脊髄損傷 (spinal cord injury: SCI) 後に3日間モルヒネを投与した群 (SCI-MOR) と、生理食塩水を投与した群 (SCI-NS) における核染色性の低下した運動ニューロンの比率を示す。

(5) 研究成果のまとめ

- ①SCI ラットの脊髄くも膜下への鎮痛量相当のモルヒネ単回投与による歩行機能の悪化は、弛緩性の麻痺ではなく、下肢の筋緊張亢進が原因である。
- ②SCI ラットのモルヒネ単回投与による歩行機能悪化は脊髄 μ -opioid 受容体を介する一過性の反応である。
- ③SCI 後のモルヒネ持続投与による歩行機能悪化は、オピオイド受容体を介する以外の機序の関与が考えられる。
- ④SCI 後のモルヒネ持続投与による、歩行機能悪化は、腰髄運動ニューロンの減少が原因ではない。
- ⑤モルヒネ持続投与による歩行機能悪化の機序は、単回投与によるそれとは異なることが示唆される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)
[学会発表] (計1件)

- ① Katsuhiro Kawakami, Yuki Sugiyama, Daisuke Sugiyama, Satoshi Tanaka, Mikito Kawamata. Spinal morphine exacerbates motor dysfunctions after spinal cord contusion Injury via μ receptor. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, 2009年10月19日。New Orleans, USA

6. 研究組織

(1) 研究代表者

川上 勝弘 (KAWAKAMI KATSUHIRO)
信州大学・医学部附属病院・特任研究員
研究者番号：90334911

(2) 研究分担者

川真田 樹人 (KAWAMATA MIKITO)
信州大学・医学部・教授
研究者番号：90315523

川股 知之 (KAWAMATA TOMOYUKI)
信州大学・医学部・准教授
研究者番号：80336388

田中 聡 (TANAKA SATOSHI)
信州大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：60293510

鬼頭 剛 (KITO TAKESHI)
信州大学・医学部・非常勤講師
研究者番号：90195313