

平成 30 年 6 月 22 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26462099

研究課題名(和文)メマンチン術前経口投与の脊髄虚血後対麻痺に対する予防効果の検討

研究課題名(英文)Paraplegia prevention by oral pretreatment with memantine in a animal model

研究代表者

齋藤 綾 (SAITO, Aya)

東邦大学・医学部・准教授

研究者番号：10431868

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：胸腹部下行大動脈手術後の重篤な合併症である脊髄虚血・対麻痺の薬剤予防投与の可能性についてウサギ脊髄虚血モデル(腹部大動脈遮断による虚血誘導)を用いて検討した。薬剤はNMDA受容体拮抗薬であるメマンチンを採用した。投与経路は経口投与を計画したがより安定していると考えられる皮下投与へ変更した(180mg/7日間)。脊髄虚血中の血行動態(血圧・脈拍・動脈硬化・心拍出量)に対するメマンチン前投与の影響は認めなかった。手術終了後の脊髄組織病理所見(HE染色)でも特記すべき所見は認めなかった。以上より、メマンチン前投与が脊髄虚血中に循環動態及び脊髄の質的变化を与える影響は最小限である可能性が予想された。

研究成果の概要(英文)：We evaluated the role of memantine (N-methyl-D-aspartate receptor antagonist) pretreatment for the prevention of spinal cord ischemia after infrarenal aortic clamping in a rabbit model. New Zealand White rabbits were pretreated with memantine (180mg/7days) before the procedure. Oral memantine pretreatment was initially scheduled however, it was changed to subdermal administration for possibly more stable pretreatment. During the experiment, parameters indicating hemodynamic changes (arterial pressure, heart rate, Cardio-Ankle Vascular Index) were monitored, and no particular changes / patterns were observed in the pretreated rabbits. Then, the animals were sacrificed, and spinal chords were removed / submitted to pathological examination with HE stain, which no specific / non-specific changes were observed in the pretreated rabbits. In conclusions, subdermal memantine pretreatment had minimal influence on the hemodynamic and qualitative changed to spinal chord in our animal experiment.

研究分野：心臓血管外科

キーワード：脊髄虚血 メマンチン

1. 研究開始当初の背景

大血管手術に伴う脊髄虚血について：下行胸部大動脈および胸腹部大動脈人工血管置換術の重篤な合併症に脊髄虚血による対麻痺があげられるが、確実な予防法は未だ確立されていない。過去に報告されてきた大動脈遮断中の脊髄虚血を予防するための臨床的に有用な手段としては、部分体外循環法、低体温法、脊髄冷却法、分節の大動脈遮断法、脳脊髄ドレナージ (cerebrospinal fluid drainage : CSFD)、肋間動脈の選択的灌流法、血管造影による脊髄栄養血管 (大前根動脈 : Adamkiewicz 動脈) の同定と再建などが行われている。通常の下行胸部大動脈瘤、胸腹部大動脈瘤の手術時には、術中神経モニタリングを行いつつ大動脈遮断末梢側の灌流圧の維持とCSFDを併用し、肋間動脈、腰動脈の再建を考慮することが多く、更に薬物療法を術中・術後することで追加し脊髄虚血への対応策が考慮される。薬物としては、非特異的神経保護薬の投与 (ステロイド、血管拡張薬、バルビツレートなど側副血行を増加して脊髄虚血を予防)、興奮性神経伝達物質阻害薬 (カルシウム拮抗薬、ナロキソンなど内因性オピオイド受容体全般に対しての拮抗作用を有し、エンドルフィンの作用を抑制することで脊髄を血流改善)、薬剤の肋間動脈内投与 (パペリン、リドカイン) や動脈 / 静脈内注入 (ミノサイクリン、エダラボンなど¹⁾²⁾) が過去に実験的・臨床的に検討がなされてきたが確立された予防法についてコンセンサスは得られていない。また脊髄虚血による神経障害の機序についても未だに十分解明されていない。脊髄虚血の解剖学的観点からみると、前脊髄動脈の分節性、上下の連続性のないこと・重要な脊髄栄養血管の分岐の個体差が存在し、大動脈手術後の脊髄虚血の発生頻度の予測は困難とされている。解剖に左右されず個人差の影響がより少ない普遍的且つ簡便な脊髄虚血予防の確立が望まれる。

メマンチン (Memantine)：アルツハイマー型認知症に対する治療薬として知られる経口投与薬剤である。アルツハイマー型認知症の病因の一つとして、興奮性の神経伝達物質であるグルタミン酸濃度が異常に上昇しグルタミン酸受容体のサブタイプであるNMDA (N-メチル-D-アスパラギン酸) 受容体チャネルが過剰に活性化することで神経細胞に障害をもたらすといわれている。メマンチンはこのNMDA受容体を選択的に拮抗し過剰なグルタミン酸による神経細胞障害を防ぎ持続的電気シグナルを減少させることで記憶の定着を助けるといわれている。脊髄虚血予防効果におけるメマンチンの効果に関して、動物実験による検証がなされてきた。何れも大動脈遮断前の動脈内投与による効果を検証していたが、有効³⁾・無効⁴⁾いずれの結果も認めておりその有効性

については未だ不明である。今回我々はメマンチンの虚血性脊髄障害に対する予防効果について、ウサギ脊髄虚血モデルを用い術前経口投与による効果について予備実験を行った (未発表)。scoreはGroup 60-7で4.18、Group Cで0.83と後者で有意に低スコアを示した。

2. 研究の目的

本研究で明らかにすること：術前からの経口メマンチン摂取が虚血性脊髄障害予防効果を有する可能性が強く示唆されたため、メマンチンの脊髄虚血予防効果について循環動態への影響や組織学的変化について多角的に検討することを目的とした。

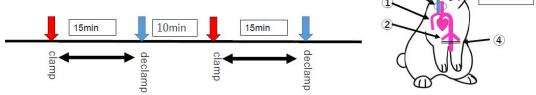
3. 研究の方法

開腹下に大動脈を両側腎動脈直下から分岐直上まで 15 分遮断したウサギ脊髄虚血モデルを用いた。ウサギ (New Zealand white rabbit) は術前メマンチン投与群 (180mg/7日間) と非投与群 (Group C: control) とした。投与経路は当初経口投与を計画したがより安定していると考えられる皮下投与へ変更した。皮下投与の方法はメマンチンを粉碎し生食に溶解し (180mg/NS) osmotic pump (alzet OSMOTIC PUMP MODEL2ML1, DURECT Corp., CA, USA) に納め (図1)、ケタミン+キシラジン投与下にウサギ背部皮下に植え込みを行った (n=3)。Osmotic pump は内容液を7日間で溶出する型を用いた。1週間後に腹部大動脈遮断による脊髄虚血実験を施行。コントロールと同様に操作前後の血圧・脈拍数・心拍出量を計測した (図2)。計測後はペントバルビタール+KCl投与による犠牲死とし、採血及び脊髄組織摘出を行った。また背部に植え込みした osmotic pump も回収し溶液の溶出状況を肉眼的に確認した。血液検体は血清分離の上-20度下で冷凍保存した。脊髄組織は10%ホルマリン固定の上プレパラート作成を行った (HE染色)。



[図2]

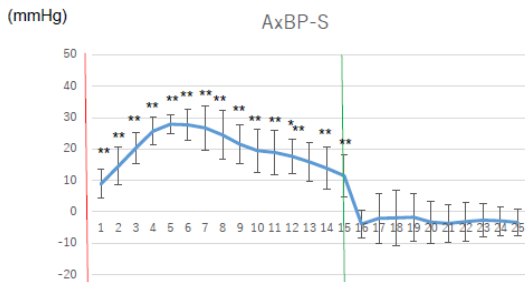
<Monitoring>
 Rt. axillar artery BP 'AxBP'(mmHg) ①
 Rt. renal artery BP 'RBP'(mmHg) ②
 CVP (mmHg) ③
 CO (L/m)
 CRVI
 Heart-renal PWV (m/s)
 Carotid arterial Blood flow (CBF) ③



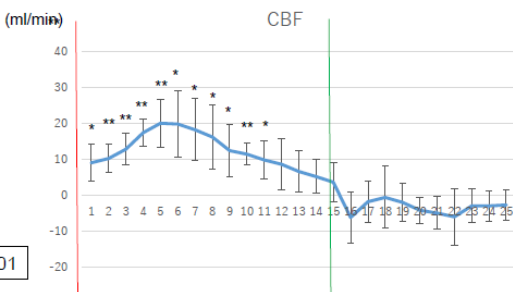
4. 研究成果

・血行動態の各 parameter について
 腹部大動脈遮断前後の血行動態指標パラメーターのうち、体血圧 (AxBP、図 1-1)、頸動脈血流 (CBF、図 1-2) は遮断に伴って有意に上昇し、遮断解除に伴い速やかに基線に回復した。

[図 1-1]

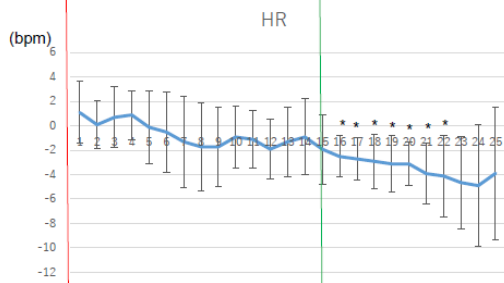


[図 1-2]

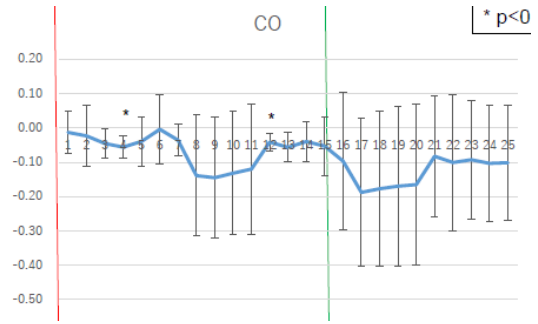


一方で、心拍数 (HR、図 1-3) や心拍出量 (CO、図 1-4) においても大動脈遮断前後において顕著な変化は認めなかった。

[図 1-3]

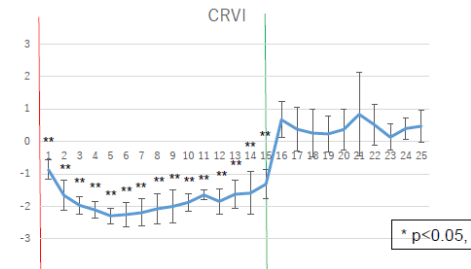


[図 1-4]

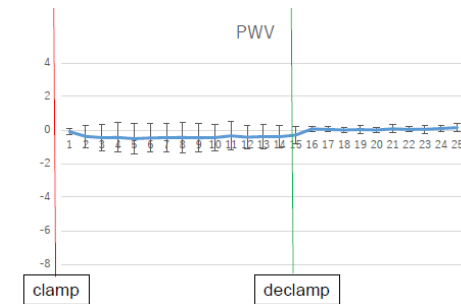


大動脈遮断中の血流に血管機能が影響を与える可能性を考慮し Cardio-Ankle Vascular Index に準じ Cardio-Renal Vascular Index (CRVI) を計測した。また同時に一般的な血管硬化度の指標である Pulse Wave Velocity (PWV) についても計測した。CRVI においては大動脈遮断後に有意に低下し (図 1-5) 遮断解除後に基線以上に上昇する傾向を認めた (前値に比べて有意差なし)。一方で PWV は大動脈遮断・及び遮断解除という操作に対しほぼ変動を呈さなかった (図 1-6)。

[図 1-5]

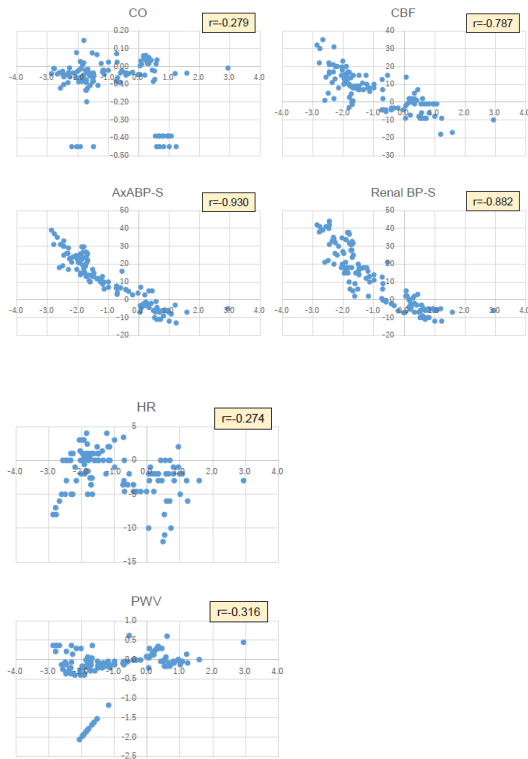


[図 1-6]



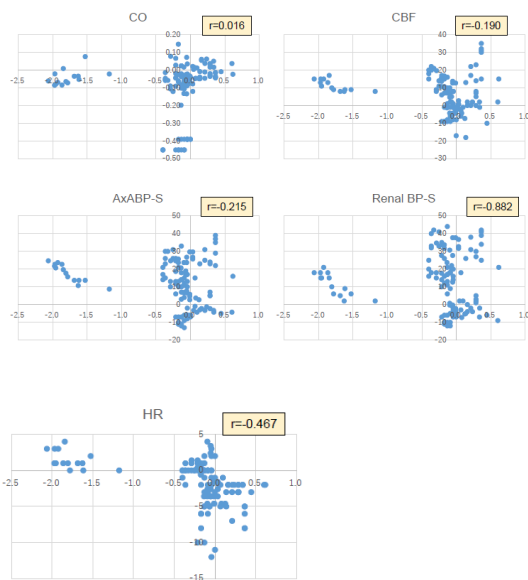
血管機能 (CRVI) と各種パラメータとの相関性について検討した。結果として CRVI と体血圧・腎動脈圧・頸動脈血流については優位な負の相関性を示した ([図 2-1])

[図 2-1]



一方でPWVと他のパラメーターについて相関性を調べたところいずれとも明らかな相関性は示さなかった。

[図2-2]



病理学的検討については摘出脊髄組織のHE染色により検討した。急性期・慢性期細胞壊死(necrosis, apoptosis)を疑わせる細胞形態の変化はメマンチン投与群・非投与群において何処にも認められず大動脈遮断及びメマンチン前投与の有無に伴う形態学的な影響は強く疑われなかった。

・結語

今回の結果からはメマンチンの脊髄虚血に対する保護作用は検出されなかった。麻酔覚

醒後の運動機能評価にまでは検討が到らなかったため今後の課題である。血流障害に影響を及ぼしうる因子として血管機能を合わせて観察し検討した。その結果 CRVI からみる血管機能は血圧の上下に併せて瞬時に血管弾性の変化を追従させ循環動態の恒常性を維持する作用をもたらしていることが示唆された。間接的ではあるが脊髄虚血保護作用を検討するうえでの一つのパラメーターになりうることを予想された。

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)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 4 件)

1. Yuya ITO, Aya SAITO, Noboru MOTOMURA. Evaluation of Vascular Function after AVR in AS patients by CAVI and FMD. 第82回日本循環器学会定期学術集会、2018
2. Aya SAITO, Noboru MOTOMURA, Yuya ITO. Assessment of dynamic changes in aortic wall stiffness during aortic clamp/declamp maneuver in rabbits. 第69回日本胸部外科学会定期学術集会、2016
3. Aya SAITO, Noboru MOTOMURA, Yuya ITO, Kasuhiro SHIMIZU, Mao TAKAHASHI, Akira TAKAHARA, Koji SHIRAI. Changes of Aortic Stiffness during Aortic Clamp / Declamp maneuver. Hypertension Seoul 2016, 2016
4. Aya SAITO. CHANGES OF AORTIC STIFFNESS DURING AORTIC CLAMP / DECLAMP MANEUVER. 26th Asian society of Cardiovascular and Thoracic Surgery, 2016

〔図書〕(計 1 件)

1. 齋藤 綾、蘭藤佑哉、本村 昇. 大動脈の自律的血管機能調節機構. CAVIで拓かれた新たな血管機能学 第7章 第7節、84-7, 2017年

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

齋藤 綾 (SAITO, Aya)

東邦大学・医学部・准教授

研究者番号：10431868

(2)研究分担者

本村 昇 (MOTOMURA, Noboru)

東洋大学・医学部・教授

研究者番号：40332580