

石研196

(別紙様式第3号)

# 論 文 要 旨

## 論文題目

*Effect of GABA agents on morphine induced spastic paraparesis after a non-injurious interval of spinal cord ischemia in rats.*

(ラット短時間脊髄虚血後, モルヒネくも膜下投与により誘発される痙性対麻痺に対する GABA 作動薬の影響)

氏 名 中村 清哉



[ 目的 ] 大動脈瘤や大動脈外傷の手術における大動脈遮断は，脊髓虚血を引き起こし，術後対麻痺の原因となる。一方，麻酔や術後鎮痛として硬膜外腔あるいはくも膜下モルヒネ投与は広く行われている。われわれはこれまで脊髓虚血後のモルヒネくも膜下投与が対麻痺を悪化させることを報告してきた。しかし，モルヒネがどのような機序で虚血性神経障害を悪化させるのか不明である。われわれは，モルヒネが脊髓後角の運動ニューロン活動を制御している介在ニューロンを抑制し，運動ニューロンの脱抑制（興奮）を起こすことにより痙性対麻痺を惹起するという仮説をたてた。介在ニューロンの主な神経伝達物質である GABA に着目し，モルヒネ誘発性対麻痺に対する作用を検索した。

[ 方法 ] 実験 5 日前に，ラットにくも膜下カテーテルを留置した。体重減少や神経障害が認められるラットは除外した。ラットを空気呼吸下ハロセンで麻酔維持し，左大腿動

脈から 2F Fogarty カテーテルを挿入し，先端を左鎖骨下動脈直下に留置した。脊髓虚血は，Fogarty カテーテル先端バルーンの拡張による大動脈遮断と，同時に内頸動脈脱血による低血圧 (40mmHg) を併用して誘発した。大動脈遮断時間は神経障害を来さない 6 分間とした。神経障害は対麻痺の程度を数値化した MDI (Motor Deficit Index: 0 点正常，6 点重度対麻痺) で評価した。

(1) GABA 作動薬の影響：虚血再灌流後 30 分にモルヒネ 30  $\mu$ g をくも膜下投与し，痙性対麻痺を生じたラットに，GABA 作動薬を投与し，MDI を指標に麻痺が改善するかを検討した。

(2) GABA 拮抗薬の影響：6 分間脊髓虚血後，モルヒネと GABA 拮抗薬をそれぞれ単独でくも膜下投与し，神経障害の増強作用を MDI を用いて評価し ED<sub>50</sub> を算出した。次にモルヒネと GABA 拮抗薬を同時投与した場合の ED<sub>50</sub> を算出した。以上の結果より Isobologramic Analysis を用いて単独投与と同時投与の ED<sub>50</sub> を比較し，両者の



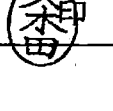
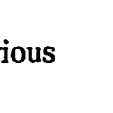
相互作用について検討した。

[ 結果 ] 6 分間の脊髄虚血で対麻痺は起こらなかったが，モルヒネ 30  $\mu$ g ぐも膜下投与後，一過性（平均 8 時間）の痙性対麻痺が起こった。モルヒネは濃度依存性に痙性対麻痺の程度を悪化させた。いずれの GABA 作動薬も，モルヒネによる痙性対麻痺を抑制しなかった。一方，GABA 拮抗薬は単独投与で神経障害を増強させた。モルヒネと同時投与すると神経障害を相乗的に増強した。

[ 結論 ] 本研究により，モルヒネによる脊髄虚血障害悪化作用は，GABA 系の抑制ニューロンと一部関係しており，特に GABA 拮抗薬とモルヒネの併用は障害の程度をさらに悪化させた。

論文審査結果の要旨

(1)

報告番号	課程博 * 論文博 第 号	氏名	中村 清哉
論文審査委員	平成14年9月25日		
	主査教授	小 不 京 力	
	副査教授	金谷 文 則	
	副査教授	久木田 一 朗	
( 論 文 題 目 )			
Effect of GABA agents on morphine induced spastic paraparesis after a non-injurious interval of spinal cord ischemia in rats. (ラット短時間脊髄虚血後、モルヒネくも膜下投与により誘発される痙性対麻痺に対する GABA 作動薬の影響)			
(論文審査結果の要旨)			
上記の論文に関して、研究に至る背景と目的、研究内容、研究成果の意義、学術的水準等につき慎重かつ公正に検討し、以下のような審査結果を得た。			
1. 研究の背景と目的			
大動脈遮断を行う胸腹部大動脈置換術などでは、虚血性脊髄障害による下半身麻痺(対麻痺)が重大な合併症である。一方、くも膜下腔あるいは硬膜外腔へのモルヒネ投与は、術後痛に対する鎮痛方法として優れている。			
著者らは、ラット脊髄虚血モデルで、対麻痺を起こさない短時間脊髄虚血後にモルヒネをくも膜下投与すると、一過性の痙性対麻痺を生じ、その麻痺がナロキソンで拮抗されることを見いだした。本研究では、その機序として、脊髄後角の運動ニューロン活動を制御している介在ニューロンがモルヒネによって抑制され、運動ニューロンの脱抑制(興奮)を起こすという仮説を立て、介在ニューロンの主な伝達物質である GABA に着目し、GABA 作動薬がモルヒネ誘発性対麻痺に対してどう影響するかを検討している。			
2. 研究内容			
【対象と方法】1) ラットくも膜下に薬物投与用のカテーテルを留置し、体重			

- 備 考 1 用紙の規格は、A4 とし縦にして左横書とすること。  
2 要旨は 800 字～1200 字以内にまとめること。  
3 \*印は記入しないこと。

減少や神経学的異常がないことを確認し、脊髄虚血実験を行った。

2) ハロセン-空気麻酔下に、左大腿動脈より 2Fr Fogarty カテーテルを挿入し、先端バルーンを左鎖骨下動脈直下となる位置で膨らませ、胸部下行大動脈以下の血流を遮断した。同時に、左内頸動脈からの脱血による低血圧(40mmHg)を併用し、ほぼ完全な脊髄虚血を作成した。

3) 大動脈遮断は6分間とし、虚血再灌流後30分にモルヒネ 30 $\mu$ g をくも膜下投与し、痙性対麻痺を誘発した。

実験 1; くも膜下に GABA 作動薬 (muscimol, or baclofen) を投与し、麻痺の改善があるかを検討した。

実験 2; GABA 拮抗薬の影響を検討した。6分間脊髄虚血後、モルヒネと GABA 拮抗薬 (bicuculline, or 5-aminovaleric acid: 5-AA) をそれぞれ単独でくも膜下投与し、神経障害の増強作用を評価し、その ED<sub>50</sub> を算出した。次に、モルヒネと GABA 拮抗薬を同時投与した場合の ED<sub>50</sub> を算出した。以上の結果より、薬理的解析(Isobologramic Analysis) を用いて単独投与と同時投与の ED<sub>50</sub> を比較し、両者の相互作用について検討した。

【結果】 1) 6分間の脊髄虚血で対麻痺は起こらなかったが、モルヒネ 30 $\mu$ g くも膜下投与後、一過性(平均8時間)の痙性対麻痺が起こり、モルヒネは濃度依存性に痙性対麻痺の程度を悪化させた。

2) GABA 作動薬は、モルヒネによる痙性対麻痺を抑制しなかった。

3) GABA 拮抗薬は、単独投与で神経障害を増強させた。モルヒネと同時投与すると神経障害を相乗的に増強した。

【結論】 本研究により、くも膜下モルヒネ投与による脊髄虚血障害の増悪作用は、GABA 系の抑制ニューロンと一部関係しており、特に GABA 拮抗薬とモルヒネの併用は障害の程度をさらに悪化させた。

### 3. 研究成果の意義と学術水準

本研究は、一過性脊髄虚血後のくも膜下オピオイド投与が脊髄神経障害を悪化させたという臨床経験から発展させ、かつその機序を、介在ニューロンの神経伝達物質 GABA との関連から検討した独創的な研究である。一般的な術後疼痛対策として広く普及しつつある硬膜外あるいはくも膜下モルヒネ投与が、心臓血管系手術後においては、重篤な副作用を惹起する可能性があることを指摘するものであり、一つの警鐘として注目される。国際的にも高く評価されるものと判断される。

以上により、本論文は学位授与に十分値するものであると判断した。