脊髄虚血に対する Ca-Antagonist (Nifedipine) の効果

—静脈内投与による第一報—

山口労災病院

甲斐之尋・大屋国益

ワシントン大学

Jeffrey H. Owen

九州大学整形外科

杉岡洋一

Effects of Ca-Antagonist (Nifedipine) to Spinal Cord Ischemia

—Preliminary report of intravenous injection—

by

Yukihiro Kai and Kunimasu Ooya

Orthopaedic Surgery, Yamaguchi Rosai Hospital

Jeffrey H. Owen

Orthopaedic Surgery, Washington University

Yoichi Sugioka

Orthopaedic Surgery, Kyushu University

It has been reported that the neuronal death induced by spinal cord ischemia would be mediated by a calcium influx through Ca-channel. The aim of this experiment was to investigate the effect of Ca-antagonist (nifedipine) in spinal cord ischemia, induced by aortic crossclamping (AXC), using spinal evoked potential (spinal-EP) as an indicity. Firstly, we identified that infrarenal lumbar arteries would supply the blood-flow to lumbar part of spinal cord. On electrophysiological approach, we stimulated a pair of electrodes inserted into the disk of T12-13 and recorded from electrodes into the disk of L5-6. The time to spinal-EP loss was measured as a group of control (Group C), after infrarenal AXC. As a group of Ca-antagonist (Group N), nifedipine (30 $\mu\text{g/kg}$ bolus followed by 10 $\mu\text{g/kg/min}$) was injected intravenously 30 min before AXC. The time to potential loss was checked under AXC-induced cord ischemia. Group N showed 3 min prolongation, compared with Group C.

はじめに

脊髄損傷の急性期においては、直達メカニカルな外力による損傷に続いて、二次的に引き起こされる脊髄虚血が問題となる。脊髄虚血時における神経細胞死のメカニズムとして、グルタミン酸を伝達物質とする興奮性シナプス入力が増大によって生じた脱分極などによる細胞内への Ca^{2+} の異常に亢進した流入が関与

りあっている²⁾。最近、種々の Ca-antagonist が脊髄虚血や損傷に有効な治療手段となる可能性が諸家により報告されるようになった^{3) 4)}。今回、我々は神経細胞死の原因となる細胞内 Ca^{2+} 異常上昇に直接関与すると思われる Ca チャンネルの特徴に注目し¹⁾、家兎を用いて腰部脊髄の虚血を Aortic-crossclamping (AXC) により作成、Spinal evoked potential (Spinal-EP) を指標として、Ca-antagonist (Nife-

図1 A. 腰動脈の結紮 B. infrarenal AXC

dipine) の効果を調べた。

方 法

家兎を0.5-1.5%ハロセン麻酔下に開腹，Aortaを露出した。腰部脊髄への血液供給動脈を同定するため，腰動脈を剥離，図1-Aの如く結紮し，電気生理的アプローチ及びWake-up testを用いて評価した。電気生理的には， T_{12-13} 及び L_{5-6} の椎間板へ電極を刺入し， T_{12-13} を刺激， L_{5-6} で記録されるSpinal-EPを指標とし，infrarenal腰動脈結紮後の電位消失をチェックした。刺激は頻度4.8/sec，0.1-0.2 msec巾の矩形波，強度20-40 mAを用いた。周波数帯域は10 Hz-1.5 k Hz，分析時間15 msec，加算100回で記録(Nicolet-Compact four)した。wake-up testは実験終了直後及び24時間後に評価された。

次に，コントロール群として図1-B破線の如くAXCを施行し，AXC後のspinal-EP消失までの時間及び解放後の電位回復までの時間を測定した。

Ca-antagonist (Nifedipine) 投与群は，30 μ g/kg bolus後，毎分10 μ g/kgで持続静注し，30分間の血圧，spinal-EP，心拍数，CVPをチェックし，同様にAXC後のspinal-EPの消失，回復時間を比較測定した。

Spinal-EP (LS)

図2 腰動脈結紮後，13分でSpinal-EP消失

結 果

1) 腰部脊髄への血液供給

T_{12-13} 刺激， L_{5-6} 記録のspinal-EPは図2の如く，infrarenal腰動脈結紮後平均 13.4 ± 2.92 分 (Mean $\pm$ SD) にて消失した。実験終了直後のwake-up testは全例 (N=6) で完全麻痺を呈し，24時間後に評価し得た3例全例も麻痺であった。

2) Nifedipine の効果

図3 A ; AXC 後, Spinal-EP は 13 分で消失
B ; nifedipine 投与後 30 分, Spinal-EP 不変。
AXC 後 17 分で消失した。

前述 1) の結果に従い, infrarenal AXC を施行し, Spinal-EP は平均 13.3 ± 2.67 分で消失した (コントロール群)。解放後, 約 3.0 ± 1.2 分で電位は回復した (図 3-A)。Nifedipine 投与群では静注後, 血圧 (正常 90-120 mmHg) は平均 10 mmHg 低下したが Spinal-EP (図 3-B) は変化せず, 心拍数, CVP も変化しなかった。AXC 後, 図 3-B の如く電位消失, 平均 16.3 ± 4.38 分で消失, 解放後は 4.5 ± 2.1 分で回復した。

考 察

神経損傷あるいは虚血時における Nifedipine の効果は過去に報告され, Hall らは nifedipine は脊髄血流を増加させ虚血時の血流低下を防止したと報告し⁶⁾,

in vitro でも Weiss らは損傷時に細胞内への Ca-influx が重要な鍵となり, Nifedipine がそれを減少させたと報告した⁹⁾。Ca-channel antagonist は神経損傷時において, 神経血流増加や血管拡張, Ca-influx の防止などの作用により防御手段となり得る可能性をもっていると言える^{3) 4) 5) 6)}。今回の実験系では, 投与量, 投与方法, 評価方法, 薬剤の種類^{6) 8)} など検討は不十分であったが, 期待したほどの Spinal-EP の消失時間の延長は認められなかった。Nifedipine による薬理効果を考えると, 血圧低下による脊髄血流の低下の可能性も考えられる^{4) 5)}。血圧維持や AXC の CSF 圧上昇に対する効果⁷⁾ など検討されるべき複雑な要因は多く, in vivo の実験系では, これらを加味して検討すべきであった。今回の電気生理的評価により, Nifedipine 投与群の電位消失はコントロール群に比して約 3 分延長した。Nifedipine 以外の Ca-antagonist の脊髄虚血に対する効果が真に有効であるかどうかは今後の検討を待たねばならない。今回, in vivo 電気生理的評価による第一報を報告した。

参 考 文 献

- 1) 赤池紀扶: 哺乳動物中枢神経細胞のパッチクランプ。実験医学 7, No. 6: 130-135, 1989.
- 2) Choi, D. W.: Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture is calcium dependent. *Neurosci. Lett.* 58: 293-297, 1985.
- 3) Faden, A. I. et al.: Evaluation of the calcium channel antagonist nimodipine in experimental spinal cord: ischemia. *J Neurosurg.* 60: 796-799, 1984.
- 4) Gelbfish, J. S. et al.: Acute spinal cord ischemia: prevention of paraplegia with verapamil. *Circulation* 74 (Suppl I): 5-10, 1986.
- 5) Guha, A. et al.: Effect of calcium channel blocker on posttraumatic spinal cord blood flow. *J Neurosurg* 66: 423-430, 1987.
- 6) Hall, E. D. et al.: A pharmacological analysis of the pathophysiological mechanisms of posttraumatic spinal cord ischemia. *J Neurosurg.* 64: 951-961, 1986.
- 7) Hollier, V. H. et al.: Protecting the brain and spinal cord. *J. Vascular surg.* 5, No. 3: 524-528, 1987.
- 8) Martinez-Arizala, A. et al.: Effect of NMDA Receptor Antagonist following spinal ischemia in the rabbit. *Exp. Neurology* 108: 232-240, 1990.
- 9) Weiss, J. H. et al.: the Calcium channel blocker nifedipine Attenuates slow. excitatory amino acid neurotoxicity. *Science* 247: 1474-1477, 1990.