

抗生剤ミノサイクリンの神経保護作用を応用した 高齢患者の手術後認知機能障害予防法の開発

群馬大学医学部附属病院 麻酔科蘇生科

講師 高澤 知規

(共同研究者)

群馬大学医学部附属病院 整形外科 教授 高岸 憲二

群馬大学医学部附属病院 神経内科外科 教授 池田 佳生

群馬大学医学部附属病院 麻酔科蘇生科 医員 堀内 辰男

はじめに

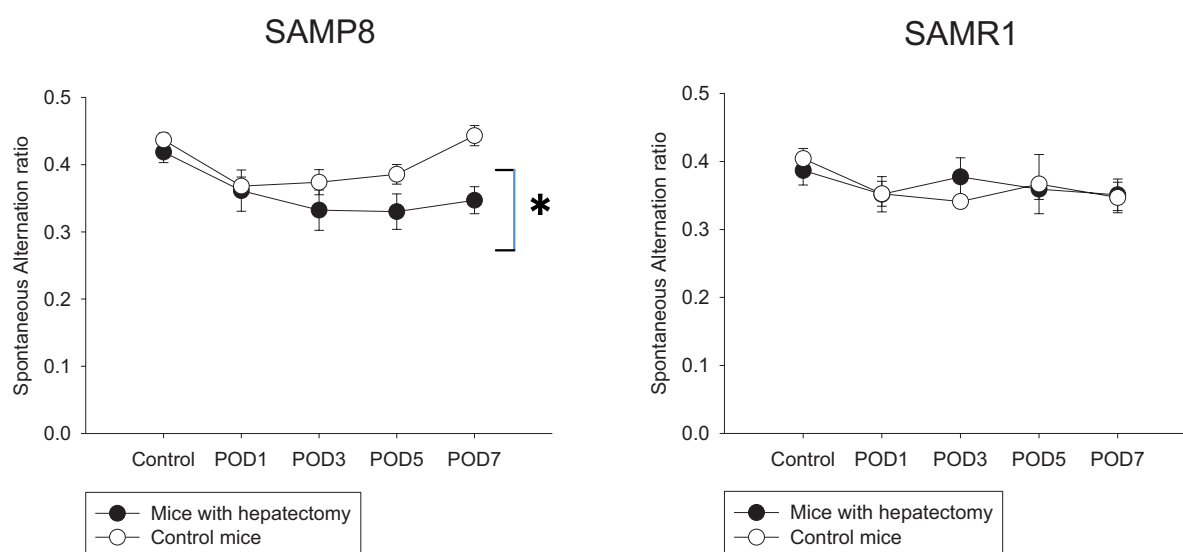
手術を受ける原因となった病気やけがが治癒しても手術後に認知機能が低下する、術後認知機能障害（POCD）が10%以上の患者にみられることが報告されている。高齢がPOCDのリスクファクターであることが報告されており、世界一の高齢化社会を迎えた我が国では、POCDの患者が今後ますます増加することが予想される。しかし、これまでのところPOCDの予防法は見つかっていない。そこで我々は、近年その神経保護作用が注目されている抗生剤のミノサイクリンを手術前から使用することで、手術後の認知機能の低下を予防することができるかどうか調べることにした。

POCDのリスクファクターのひとつとして、術前から存在する軽度認知機能障害（MCI）が挙げられている。MCIの状態では認知機能に問題が生じているが、日常生活には支障がないため、ほとんど自覚症状がない。これまでのところMCIの患者でなぜPOCDが発生しやすいのかは分かっていない。そこで、老化促進マウス（SAMP8）の肝臓を70%切除した術後モデルマウスを作成し、術前後の認知機能を調べた。対照動物として正常老化を示すSAMR1を用いた。

結 果

群馬大学医学部附属病院ならびに群馬中央病院において、膝の人工関節置換術を受ける60歳以上の患者を対象として、術前日から術後7日目までミノサイクリンまたはプラセボを内服させ、術後7日目、術後3ヶ月の時点で認知機能が術前と比べてどのように変化するか調査した（MINOPOC-J study: UMIN登録番号 000014620）。平成27年10月8日現在で、両病院合わせて25名の患者が登録され研究に参加した。中途脱落症例は4例あったが、ミノサイクリンに起因すると考えられる有害事象は発生しなかった。今後も研究を継続する予定である。

動物実験において、術前後の認知機能を比較するため、Y迷路試験を実施した。Y型をした迷路において、マウスが探索行動で自発的に異なるアームに侵入する性質を利用し、3回連続して異なるアームに侵入した回数を自発交替率 (Spontaneous Alternation ratio) として評価した。既に侵入したアームを記憶していることにより可能になる行動なので、この実験によりマウスの記憶力の評価が可能となった。その結果を図に示す。老化促進マウスのSAMP8 (6週齢) では手術をした動物 (n = 8) は、しなかった動物 (n = 8) に比べ、術後7日目に自発交替率の低下が認められ (P < 0.01, two-way repeated measures ANOVA post hoc Tukey test)、短期記憶能力の低下が示唆された。一方、対照動物のSAMR1では手術の有無によって自発交替率に差は見られなかった。



考 察

ミノサイクリンが手術後の認知機能にどのような影響を与えるのかを調査する前向き研究は実施継続中である。予定の症例数に到達した時点で解析を行う予定にしている。

老化促進動物SAMP8は生後3ヶ月くらいに認知機能が低下し始めることが報告されている。6週齢の動物を用いた今回の実験においては、術前の自発交替率においてSAMP8とSAMR1に差は認められなかった。しかし、肝臓70%摘出術を行うと、SAMP8にのみ術後の自発交替率低下が認められた。この結果から、SAMP8はMCIのモデル動物として、POCDの実験に利用できる可能性が示唆された。今後は、SAMP8とSAMR1を用いて、ミノサイクリン等の薬物事前投与によりPOCDを予防できるかどうか調べる予定である。

要 約

抗生剤のミノサイクリンが膝の人工関節置換術を受ける高齢者のPOCDを予防できるかどうかを調べる臨床研究を継続中である。マウスを用いたPOCDの研究では、老化促進マウスの比較的若い個体でも術後に短期記憶の障害が認められた。今後は、ミノサイクリンを含むさまざまな薬物をマウスに投与し、POCDの予防法に関する研究を続ける予定にしている。

文 献

1. 堀内辰男, 高澤知規, 齋藤繁. 術後高次脳機能障害 (POCD) - 主に非心臓手術後POCDのメカニズムと対処法-. 臨床麻酔 39:11-17, 2015.
2. Tatsuo Horiuchi, Tomonori Takazawa, Shigeru Saito. Anesthesia and Neurotoxicity Chapter 7: Present clinical status of postoperative cognitive dysfunction in the non-cardiac surgery. in submission