

例のスクリーニング、などにはとりわけ有用な追跡手段であると考えられた。また、正常と判断していた冠動脈に遠隔期に出現した石灰化所見を鋭敏に検出できることは川崎病冠動脈炎の長期予後を考える上で重要であり、MDCTが川崎病冠動脈病変の診断に占める役割は今後も大きいと考えられた。

長年にわたりカテーテルによる冠動脈造影を標準的検査としてきた川崎病冠動脈病変の診療の中で、MDCTの登場により患者の経済的、時間的、精神的負担を軽減し、追跡からの脱落を防ぐ意味もある本研究は、今後の川崎病診療にとって有意義なものと考えられた。

氏名	岩元辰篤
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	医第1045号
学位授与の日付	平成23年3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Antinociceptive action of carbamazepine on thermal hypersensitive pain at spinal level in a rat model of adjuvant-induced chronic inflammation (カルバマゼピンの慢性炎症性疼痛に対する疼痛抑制効果)
論文審査委員(主査)	教授 中尾 慎一
(副主査)	教授 楠 進
(副主査)	教授 松尾 理

論文内容の要旨

【目的】

慢性炎症性疼痛は感染やそのほかの炎症性病変によって生じ、初期の炎症過程が終息した後も持続する疼痛である。Na チャネルチャネル遮断薬であるカルバマゼピン (CBZ) は、三叉神経痛、糖尿病性疼痛、ヘルペス後疼痛などの神経障害性疼痛の治療に用いられ、近年、さらに炎症性疼痛に対する有効性が報告されている。CBZ の鎮痛効果には、中枢性の GABAA 受容体の活性化、グルタミン酸神経の抑制あるいは末梢の  $\alpha_2$  受容体の活性化なども関与すると報告されているが、慢性炎症性疼痛に対する脊髄での CBZ の効果については明らかではない。本研究は、慢性炎症性疼痛に対する CBZ の脊髄 Na チャネルへの効果の特異的 Na チャネル遮断薬であるテトロドトキシン (TTX) の効果と比較検討した。

【方法】

慢性炎症性疼痛モデルは、ラット尾への complete Freund's adjuvant (CFA) 投与によって作製した。疼痛は熱刺激に対するテイルフリック (TF) 反応によって評価した。正常ラットと慢性炎症性疼痛モデルラットに対して、低用量の CBZ の腹腔内投与 (0, 3, 10, 30, 100mg/kg) あるいは脊髄も膜下投与 (0, 0.1, 0.4, 1.3, 4.2nmol) を投与し、この鎮痛効果を TTX の低用量脊髄も膜下投与 (0, 0.2, 0.6, 2, 6pmol) の効果と比較した。さらに CBZ と TTX 各用量投与後 60 分の TF 潜時 (%MPE) について用量-反応曲線を描き、50%有効量 (ED<sub>50</sub>) を求めた。

【結果】

CBZ は全身投与と髄腔内投与のいずれにおいて TF 潜時を延長させた。この効果は正常ラットより慢性炎症性疼痛モデルラットで顕著であった。TTX の脊髄も膜下投与も慢性炎症性疼痛モデルラットにおいてより明らかな TF 潜時の延長を示した。CBZ の全身投与と脊髄も膜下投与、TTX の脊髄も膜下投与のいずれにおいても正常ラットに対して慢性炎症性疼痛モデルラットの用量-反応曲線は左方移動した。CBZ の脊髄も膜下投与は全身投与の約 4 万倍の効力を示した。

【結論】

CBZ の鎮痛作用には中枢神経系と末梢炎症組織でのイオンチャネルの変化も関与すると考えられるが、本研究の結果は、CBZ の主な鎮痛部位で脊髄であることを示した。また、CFA による慢性炎症性疼痛モデルに対する CBZ の鎮痛効果に脊髄での TTX-S チャネルの抑制が関与することを示唆した。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	2011年 公表予定	出版物名
	公 表 内 容	Journal of Anesthesia Vol. 25
	全 文	2011年 発行予定

論文審査結果の要旨

【目的】慢性炎症性疼痛は感染やそのほかの炎症性病変によって生じ、初期の炎症過程が終息した後も持続する疼痛である。Na チャネルチャネル遮断薬であるカルバマゼピン (CBZ) は、三叉神経痛、糖尿病性疼痛、ヘルペス後疼痛などの神経障害性疼痛の治療に用いられ、近年、さらに炎症性疼痛に対する有効性が報告されている。CBZ の鎮痛効果には、中枢性の GABAA 受容体の活性化、グルタミン酸神経の抑制あるいは末梢の  $\alpha_2$  受容体の活性化なども関与すると報告されているが、慢性炎症性疼痛に対する脊髄での CBZ の効果については明らかではない。本研究は、慢性炎症性疼痛に対する CBZ の脊髄 Na チャネルへの効果の特異的 Na チャネル遮断薬であるテトロドトキシン (TTX) の効果と比較検討した。

【方法】慢性炎症性疼痛モデルは、ラット尾への complete Freund's adjuvant (CFA) 投与によって作製した。疼痛は熱刺激に対するテイルフリック (TF) 反応によって評価した。正常ラットと慢性炎症性疼痛モデルラットに対して、低用量の CBZ の腹腔内投与 (0, 3, 10, 30, 100mg/kg) あるいは脊髄も膜下投与 (0, 0.1, 0.4, 1.3, 4.2nmol) を投与し、この鎮痛効果を TTX の低用量脊髄も膜下投与 (0, 0.2, 0.6, 2, 6pmol) の効果と比較した。さらに CBZ と TTX 各用量投与後 60 分の TF 潜時 (%MPE) について用量-反応曲線を描き、50%有効量 (ED<sub>50</sub>) を求めた。

【結果】CBZ は全身投与と脊髄投与のいずれにおいて TF 潜時を延長させた。この効果は正常ラットより慢性炎症性疼痛モデルラットで顕著であった。TTX の脊髄も膜下投与も慢性炎症性疼痛モデルラットにおいてより明らかな TF 潜時の延長を示した。CBZ の全身投与と脊髄も膜下投与、TTX の脊髄も膜下投与のいずれにおいても正常ラットに対して慢性炎症性疼痛モデルラットの用量-反応曲線は左方移動した。CBZ の脊髄も膜下投与は全身投与の約 4 万倍の効力を示した。TTX に対する CBZ の相対力価は約 1:150-300 であった。

【結論】CBZ の鎮痛作用には中枢神経系と末梢炎症組織でのイオンチャネルの変化も関与すると考えられるが、本研究の結果は、CBZ の主な鎮痛部位で脊髄であることを示した。また、CFA による慢性炎症性疼痛モデルに対する CBZ の鎮痛効果に脊髄での TTX-S チャネルの抑制が関与することを示唆した。

#### 【最終試験の結果】

この研究内容を公聴会にて口頭発表を行い、以下の質疑応答が行われた。

1. 脊髄も膜下カテーテルの挿入後に神経障害は考えなくていいのか？  
カテーテル挿入後の障害は、歩行などの運動障害により判断し、挿入 1 週間後にいずれかの障害を生じたラットは対象から除外しました。後に、脊髄を取り出し損傷の無いこと確かめている。
2. カテーテルを入れたラットでカテーテルの存在自体が刺激になるのではないのか？  
溶媒(DMSO)を腹腔内投与とカテーテルを介して脊髄も膜下投与したときの TF 潜時に差がなかったことからカテーテルの影響はないと考えます。
3. 熱刺激による研究であるが、直接疼痛刺激はなぜ使わなかったのか？  
43℃以上の熱は疼痛として認められている。また、この方法は、疼痛過敏の定量的測定として認められている。浅麻酔下でのテイルフリック試験は偏差が小さく、再現性のあるデータを得られることをすでに報告しており、繰り返し試験を行う本研究ではこの方法を用いました。
4. 皮内に CFA を投与しているが、困難ではなかったか？  
所定の量を投与できなかった場合、慢性的疼痛過敏が生じないラットもありました。実験には事前に疼痛過敏が生じていることを確認できたラットを用いました。
5. 今回の結果から、人に用いることを考えていますか？  
カルバマゼピンは脂溶性であることから、人の脊髄も膜下に投与するためには水溶性の製剤とすることが必要です。また、高容量で鎮静作用が強いこと、さらに運動機能への影響、神経傷害の有無など安全性に対する検討が必要であると考えます。
6. ED<sub>50</sub> の図で A、C と比べ B の曲線の傾き少し違うと思いますが、どう考えますか？  
ご指摘のように B のカルバマゼピン投与群の低用量部分の反応抑制が A、C より強くなりました。投与後 60 分のデータによって用量反応曲線を描記しましたが、カルバマゼピンの脊髄も膜下投与では効果が他群より早く発現するのではないかと考えます。しかし、いずれの薬剤投与でも慢性炎症で明らかに左方移動することが確認できました。

7. 慢性炎症での Na チャネルが up-regulation されている報告はどれくらいあるのですか？また、  
どうい動物、薬剤、どうい実験方法で調べたのですか？  
慢性炎症で、その脊髄支配レベルを中心とした後根神経節、脊髄後角における Na チャネルの各サブタイプ (Nav1.3・1.7・1.8・1.9) の mRNA やタンパクレベルでの up-regulation が、RT-PCR、免疫組織法で、ラットやマウスで報告されている。慢性炎症性疼痛は CFA、カラゲニン、ホルマリンなどによって作成されています。
8. 他の Na チャネル遮断薬であるリドカインやメキシチールについてはどのように考えますか？  
リドカインの脊髄も膜下投与では運動神経麻痺が出現し、また、効果持続時間が短いため慢性炎症性疼痛治療には不適と考えます。また、メキシチールは、神経障害性疼痛、癌性疼痛の緩和に効果があるとされ、今後、検討する必要があると考えています。
9. テトロドトキシンは鎮痛ではなく、運動神経麻痺ではないですか？  
高用量投与では、投与直後に cut off 値まで TF 潜時が延長してことから運動神経麻痺が生じた可能性が考えられます。しかし、低用量投与では TF 潜時は cut off 値まで達せず、尾運動が保存されることから運動神経への影響は少なく、TF 潜時の延長は鎮痛効果によると考えます。近年、テトロドトキシシンの癌性疼痛への応用が研究されています。

その結果、麻酔科学一般および薬理学について、学位授与に相当する十分な学識を有していることが認められ最終試験に合格した。