

(3) 身体中央あるいは両側性の対応関係(両者の鼻、口あるいは左右両側にまたがる顎周辺、両手指)という、3種類の自他間での身体マッチングが記録された。

さらに、自己と他者が相対しているときの視覚受容野の奥行きを調べるために、別の実験者がサル¹の身体周辺からサルと対面している実験者の身体周辺まで視覚刺激を移動させた。このときのニューロン活動は、自己と他者の身体周辺(30 cm以内)の空間上に刺激が提示されたときに、両者の中間の位置に刺激を加えたときよりも有意に強かった。自己と相対する他者の位置を正面から左右35°に移動させた条件でも、自己と他者の間の身体マッチングは維持され、さらに自己と他者の身体周辺空間のみに反応する傾向も変わらなかった。すなわち、この応答は、ニューロンの網膜部位局在性には依存せず、視覚性注意でも説明できず、他者の身体に関わる可能性が示唆された。

考察

以上のように、本研究では、脳内で自己の身体表象と対応させて他者身体を表象している可能性を示した。他者身体の脳内表象は、動作の模倣や他者の認知、さらには自己と他者のコミュニケーション、あるいはそれらの障害を示す病態に関与すると考えられる。

本論文は、発展しつつある脳と心の関係の解明を目指す認知神経科学領域の発展に大きく寄与する論文であり、この領域の代表的な国際誌である *Journal of Cognitive Neuroscience* に受理された。博士の学位を与えるのに十分にふさわしい業績と考える。

氏名	冬田昌樹
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	医第984号
学位授与の日付	平成21年3月21日
学位授与の要件	学位規程第4条第1項該当
学位論文題目	Hypersensitivity caused by suppression of descending inhibitory pathways following lumbar intrathecal injection of lidocaine in rats (脊髄くも膜下麻酔後の一過性神経症状への下行性抑制系の関与について)
論文審査委員 (主査)	教授 古賀 義久
(副主査)	教授 稲瀬 正彦
(副主査)	教授 楠 進

論文内容の要旨

【目的】

脊髄くも膜下麻酔後に一過性神経症状が生じることは稀ではなく、成因として局所麻酔薬の神経毒性や局所的神経損傷などによる上行性伝導路の賦活が報告されているが、未だその原因は明らかでない。疼痛は、1次求心性神経から脊髄後角で2次侵害受容ニューロンに伝達され、上行性伝導路を介して中枢神経に達するとともに、下行性疼痛抑制系の修飾を受ける。本研究では、局所麻酔薬による下行性抑制系の抑制が一過性神経症状に関与するという仮説を立て、これを確かめる目的で下行性抑制系を胸髄でリドカインにより遮断した場合と腰髄くも膜下リドカイン投与でのラットのテイルフリック潜時を比較し、さらに腰髄くも膜下腔へのリドカイン投与による脳脊髄液(CSF)中の神経伝達物質濃度への影響について検討した。

【方法】

胸髄くも膜下腔ならびに腰髄くも膜下腔にカテーテルを留置した Sprague-Dawley ラットに対して、酸素-1.0% イソフルラン吸入下にそれぞれ1%リドカイン10μl、20μlならびに生理食塩水を投与し、C-熱感受性受容体刺激強度でテイルフリックテストを行い、潜時の変化を最大可能効力(%MPE)によって評価した。CSF中神経伝達物質濃度分析では、酸素-1.0%イソフルラン吸入麻酔下に腰髄くも膜下腔に1%リドカインあるいは生理食塩水20μlを投与した。30分後に大槽からCSFを採取し、クーロアレィ三次元電気化学検出器高速液体クロマトグラフィーを用いてアミノ酸およびモノアミンを定量分析した。

【結果】

胸髄ならびに腰髄くも膜下腔への生理食塩水投与では、潜時は変動しなかった。胸髄くも膜下リドカイン投与後の潜時は、10分後に明らかに短縮し、30分以降投与前値まで回復した。腰髄くも膜下リドカイン投与の潜時は、投与直後にはcut-off値以上に延長し、その後投与前値より短縮した後、投与前値に復した。

腰髄くも膜下リドカイン投与後のCSF中神経伝達物質濃度は、ノルエピネフリン濃度が生食群よりリドカイン群が低く、グルタミン酸、GABA、セロトニン濃度では生食群との間に差はなかった。

【考察】

リドカインの胸髄くも膜下投与では直ちに、また、腰髄くも膜下投与では麻酔効果消失後に過敏症状をきたし、また、腰髄くも膜下リドカイン投与がノルアドレナリン濃度を減少させ、グルタミン酸濃度に変化がなかったことは、ノルアドレナリン系下行性抑制系を抑制し、1次求心性ニューロンからの神経伝達物質放出に影響しなかったことを示す。すなわち、腰髄くも膜下リドカイン投与後の過敏症状は下行性抑制系の抑制によると理解され、上行性神経伝達の遮断よりも下行性抑制系の抑制の方が遅延すると考えた。

【結論】

脊髄くも膜下麻酔後の一過性神経症状に下行性抑制系の抑制が関与し、治療には下行性抑制系を賦活する三環系抗うつ薬やモルヒネが有効であることが示唆された。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	2008年 月 日 公表予定	出版物名 Acta Med Kinki Univ Vol.33 No.1.2
	公 表 内 容	2008年 月 日 発行予定
	全 文	

論文審査結果の要旨

【目的】

脊髄くも膜下麻酔後に一過性神経症状が生じることは稀ではなく、成因として局所麻酔薬の神経毒性や局所的神経損傷などによる上行性伝導路の賦活が報告されているが、未だその原因は明らかでない。疼痛は、1次求心性神経から脊髄後角で2次侵害受容ニューロンに伝達され、上行性伝導路を介して中枢神経に達するとともに、下行性疼痛抑制系の修飾を受ける。本研究では、局所麻酔薬による下行性抑制系の抑制が一過性神経症状に関与すると仮説を立て、これを確かめる目的で下行性抑制系を胸髄でリドカインにより遮断した場合と腰髄くも膜下リドカイン投与でのラットのテイルフリック潜時を比較し、さらに腰髄くも膜下腔へのリドカイン投与による脳脊髄液(CSF)中神経伝達物質濃度への影響について検討した。

【方法】

胸髄くも膜下腔ならびに腰髄くも膜下腔にカテーテルを留置した Sprague-Dawley ラットに対して、酸素-1.0%インフルラン吸入下にそれぞれ1%リドカイン 10 μ l、20 μ l ならびに生理食塩水を投与し、C-熱感受性受容体刺激強度でテイルフリックテストを行い、潜時の変化を最大可能効力(%MPE)によって評価した。

CSF 中神経伝達物質濃度分析では、酸素-1.0%インフルラン吸入麻酔下に腰髄くも膜下腔に1%リドカインあるいは生理食塩水 20 μ l を投与した。80分後に大槽からCSFを採取し、クーロアレイ三次元電気化学検出器高速液体クロマトグラフィーを用いてアミノ酸およびモノアミンを定量分析した。

【結果】

胸髄くも膜下腔ならびに腰髄くも膜下腔への生理食塩水投与では、潜時は変動しなかった。胸髄くも膜下リドカイン投与後の潜時は、10分後に明らかに短縮し、30分以降投与前値まで回復した。腰髄くも膜下リドカイン投与の潜時は、投与直後にはcut-off値以上に延長し、その後投与前値より短縮した後、投与前値に復した。

腰髄くも膜下リドカイン投与後のCSF中物質濃度は、ノルエピネフリン濃度が生食群よりリドカイン群が低く、グルタミン酸、GABA、セロトニン濃度では生食群との間に差はなかった。

【考察】

リドカインの胸髄くも膜下投与では直ちに、また、腰髄くも膜下投与では麻酔効果消失後に過敏症状をきたし、また、腰髄くも膜下リドカイン投与がノルアドレナリン濃度を減少させ、グルタミン酸濃度に変化がなかったことは、ノルアドレナリン系下行性抑制系を抑制し、1次求心性ニューロンからの神経伝達物質放出に影響しなかったことを示す。すなわち、腰髄くも膜下リドカイン投与後の過敏症状は下行性抑制系の抑制によると理解され、上行性神経伝達の遮断より下行性抑制系の抑制が遅延すると考えた。すなわち脊髄くも膜下麻酔後の一過性神経症状に下行性抑制系の抑制が関与し、治療には下行性抑制系を賦活する三環系抗うつ薬やモルヒネが有効であることが示唆された。

【結論】

脊髄くも膜下麻酔後の一過性神経症状に下行性抑制系の抑制が関与することが示唆された。

この研究内容を公聴会で口頭発表を行い、以下の質疑応答が行われた。

1. 予備実験におけるテイルフリックテストでの温度はどのようにして測定したのか
テイルフリックテストに使用した Ugo Basile 社製 Tail-Flick Unit の放射熱刺激孔上にデジタル温度計に接続した熱電対を置き、これに接してラット尾に横し事前に測定したラット尾皮膚温(27.5°C)に保った皮革で覆ったシミュレーションモデルを用いた。Tail-Flick Unit の各設定条件下で赤外線放射を行い、0.5 秒間隔で 10 秒間温度測定を行い、温度特性曲線を非線形解析(one-site binding (hyperbola) model)によって求めた。皮膚温はテイルフリックテストで得られた潜時と刺激強度から温度特性曲線により算出した。
2. 胸髄リドカイン投与に比べて腰髄リドカイン投与のテイルフリック反射の短縮が長く続いているのはなぜか
リドカインの胸髄への投与では下行性神経の軸索部分に作用し、腰髄への投与では軸索と神経終末にリドカインが作用していると考えられる。神経終末が軸索よりリドカインによって抑制されやすく、神経伝達物質の放出が長時間障害される可能性がある。しかし、本研究の結果からこれを明らかにすることはできず、今後検討する必要がある。
3. リドカインの投与量が胸髄と腰髄で異なるのは何故か
胸髄も膜下色素投与によって上部胸髄より上部の脊髄、腰髄も膜下投与では腰髄以下の脊髄、馬尾が染色される投与量を検討した。この結果、胸髄も膜下投与では 10 μ l、腰髄も膜下投与では 20 μ l によって目的の範囲が染色され、behavior の観察においても投与部位に応じた知覚、運動麻痺が認められた。この投与量の違いには胸部と腰部の脊柱管容積の相違が関与すると考える。
4. 胸髄でリドカインにより遮断した場合について鎮痛系の下行性神経のみ考察しているが、他の下行性神経の関与についてどのように考えているか
現在、抑制性の下行性神経系としてノルアドレナリン系神経とセロトニン神経が重要であるとされており、本研究では疼痛感覚への影響を検討し、ノルアドレナリン系神経の遮断によって疼痛過敏が生じることを明らかにした。胸髄でのリドカインによる遮断は錐体路、錐体外路などの下行性運動神経経路も抑制すると考えられる。しかし、脊髄反射に下行性運動神経経路は関与しないことから本研究の結果には影響しないと考える。
5. 腰髄でテイルフリック反射が亢進したときノルアドレナリン受容体アゴニストを投与してみてはどうか
本研究ではノルアドレナリン受容体(α_2 受容体)アゴニスト投与の効果について検討していないが、 α_2 受容体アゴニストであるクロニジンの膜下投与によって鎮痛効果が得られたと

する多くの報告があることから、 α_2 受容体アゴニストの腰髄も膜下投与はテイルフリック潜時を延長すると考えられる。これはノルアドレナリン系下行性神経系の遮断によって潜時の延長をみた本研究の結果と矛盾しない。

6. 大槽から採取した脳脊髄液中ノルエピネフリン濃度が低下しているのは下行性抑制系の抑制の指標になるのか
脳脊髄液は脊柱管内を環流しているため、腰髄付近での神経伝達物質の濃度変化が大槽から採取した脳脊髄液内濃度に反映すると考えられる。胸髄でのリドカインによる遮断部位以下の下行性神経からの伝達物質遊離を抑制すると考えられ、ノルエピネフリン濃度の低下はノルアドレナリン系下行性抑制系の遮断を反映していると考ええる。
 7. 興奮性伝達物質はグルタミン酸以外に CRGP や P 物質などは測定していないのか
本研究では興奮性神経伝達と抑制性神経伝達の主要な神経伝達物質であるグルタミン酸と GABA のみについて測定した。C 線維を介した神経伝達には CRGP や P 物質なども関与することから、今後検討したい。
 8. 脊髄麻酔後の TNS は持続時間が長いことから下行性抑制系の遮断以外の要素の方が大きいと考えるがその点について如何のものか。
ご指摘いただいたように TNS の成因として局所的神経損傷、局所麻酔薬の濃度や投与量、患者の体位、穿刺針による損傷、神経の虚血、筋の攣縮、神経根の刺激などが報告されている。本研究ではリドカインによる下行性抑制系の遮断が腰髄も膜下麻酔後早期の知覚異常は説明できるが、長期間の観察を行っていないことから数日間持続する TNS の原因と確定することはできない。しかし、本研究の結果、下行性抑制系の遮断が腰髄も膜下麻酔後の疼痛過敏に関与することが明らかとなり、さらに長時間持続する疼痛過敏の原因となり得るかにして今後検討したい。
 9. テイルフリック潜時の測定について 7 回の測定を行い、3 回目から 7 回目までの 5 回の測定値の平均をテイルフリック潜時としているが 1 回目と 2 回目を切り捨てているのはなぜか。
ラット尾皮膚温が低いとき、テイルフリック潜時が延長することが報告され、予備実験においても 1 回目と 2 回目の潜時が延長し、3 回目以降安定した潜時が得られることを確認した。この理由からは 3 回目から 7 回目までの 5 回の測定値の平均をテイルフリック潜時として用いた。
- その結果、麻酔科学および生理・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。