

ネコ脊髄後角の広作動域ニューロン活動に及ぼす くも膜下腔モルヒネ投与の効果

本 間 英 司

札幌医科大学麻酔学講座 (主任 高橋長雄 教授)

Luke M. KITAHATA and Jerry G. COLLINS

イェール大学麻酔科 (主任 Luke M. KITAHATA)

Effects of Spinally Administered Morphine on Noxiously Evoked Activity of WDR Neurons in the Cat

Eiji HOMMA

*Department of Anesthesiology, Sapporo Medical College
(chief : Prof. T. Takahashi)*

Luke M. KITAHATA and Jerry G. COLLINS

*Department of Anesthesiology, Yale University School of Medicine
(chief : Prof. L. M. Kitahata)*

The present study was carried out in order to examine the ability of spinally administered morphine on the spontaneous and noxiously evoked activity of wide-dynamic-range (WDR) neurons in the dorsal horn of the spinal cord in decerebrate, spinal cord-transected cats. All cells ($n=20$) responded maximally to high-intensity noxious heat stimulation (51°C) and were classified as wide dynamic range neurons. The spinal administration of 0.1 mg and 0.25 mg of morphine caused a significant reduction of both types of activity. Thirty minutes after spinal administration 0.1 mg of morphine caused a 34% reduction of spontaneous activity and a 41% reduction of noxiously evoked activity. The 0.25 mg dose reduced spontaneous activity by 49% and the evoked activity by 71%. Naloxone partially reversed the morphine induced neuronal suppression. In addition, in the four neurons in which it was tried, spinally administered epinephrine was found to further suppress the remaining neuronal activity following the spinal morphine effect. These results demonstrate for the first time that spinally administered morphine is capable of suppressing noxiously evoked activity of wide dynamic range neurons in the dorsal horn of the spinal cord. They also demonstrate the dose dependent nature of this effect and the potential importance of the interaction between morphine and adrenergic agonists in blocking information about noxious events. This information provide a probable mechanism of action for spinal opiate analgesia.

(Received September 16, 1983 and accepted September 26, 1983)

Key words: Analgesia, Pain, Spinal cord: WDR neurons, Spinal morphine

1 緒 言

脊髄レベルでの痛覚伝達遮断の研究は、過去10数年の間にネコ、サルなどの動物実験により飛躍的に進歩してきた。それは麻薬性鎮痛薬であるモルヒネおよび

モルヒネ類似物質を静注により全身的に投与したり¹⁻⁵⁾、あるいは microiontophoresis 法⁶⁻⁹⁾ でニューロンに直接、微量投与して侵害刺激に反応する脊髄後角ニューロンの発射活動の変化を観察するという神経薬理学的方法によってであった。

Price *et al.*¹⁰⁾ によって3段階に分類された脊髄後角ニューロンのうち、侵害受容線維の刺激により興奮するのは特異的侵害受容ニューロン(nociceptive specific neuron; NSニューロン)と広作動域ニューロン(wide dynamic range neuron; WDRニューロン)である。このうち、Rexed¹¹⁾の第V層付近に多いとされるWDRニューロンは弱い機械的刺激から侵害性機械的刺激に至る種々の強さの刺激に対して段階的にスパイクの発射頻度を増加する。今日まで、ハロセン¹²⁾、笑気¹³⁾などの全身麻酔薬、サイアミラル¹⁴⁾、ケタミン¹⁵⁾などの静脈麻酔薬、リドカイン¹⁶⁾などの局所麻酔薬そしてモルヒネ^{1,2,4,5)}などの麻薬性鎮痛薬が、それらの投与量に依存して脊髄後角のWDRニューロンの発射活動を抑制するという報告がなされている。したがって、このWDRニューロンは“痛み”の受容に重要な役割をはたしているとみなされている¹⁷⁾。

他方、Atweh and Kuhar¹⁸⁾が、オピエイトレセプターを脳同様、脊髄の膠様質に証明したことにより、麻薬性鎮痛薬の作用部位として脊髄後角が一段と見直されてきている。

以上の研究を背景として、麻薬性鎮痛薬を脊髄のくも膜下腔に投与して、より直接的に、鎮痛効果を得ようとする試みがラットを用いてなされ、期待通りの満足すべき効果が確認されてから^{19,20)}、数多くの臨床経験が報告されてきた²¹⁻²⁵⁾。この際得られた鎮痛効果の作用部位は、脊髄レベルであるとみなされるが脊髄内に浸透した薬物が、後角のどの層で、どのように鎮痛作用を示すのかはよくわかっていない。

著者らは、今回もくも膜下腔に投与されたモルヒネの鎮痛作用機序を解明する目的で以下の点について解析した。(1)まず、ネコ脊髄後角WDRニューロンの単一自発発射活動および輻射熱刺激による誘発発射活動に対するモルヒネの効果、(2)つぎに、純粋な麻薬拮抗薬と考えられているナロキリンをくも膜下腔に投与して、モルヒネの作用が拮抗されるか否か、(3)さらに、脊髄後角において疼痛制禦物質の1つと考えられている α -adrenergic agonistがモルヒネ投与後のWDRニューロン活動にどのような作用を及ぼすか。

動物にはいわゆる脊髄ネコを用い、無麻酔の状態で行った。

2 実験方法

2.1 標本作製

実験には成猫65匹(2.5~3.5 kg, ♂又は♀)を用いたが、実際に最後までデータの得られたのはこの内20

匹であった。ハロセン、笑気、酸素で麻酔導入後気管切開を行い、輸液と薬物投与のため外頸静脈に、動脈圧測定のため頸動脈にそれぞれカテーテルを挿入し両頸動脈を結紮した。つぎに動物を脳脊髄固定装置に固定し、中脳網様体部を電気凝固により破壊し、腰椎L₁の高さで脊髄を横断して脊髄ネコを作製した。この間およびその後の呼吸は、ガラムントリエチオダイド(3~4 mg/kg/hr)を点滴静注し自発呼吸を停止させたりえて、ハーバード型人工呼吸器に接続して換気を維持した。換気量は終末呼気炭酸ガスが35~40 torrになるよう赤外線分析装置(Beckman LB2)を用いて調節した(Fig. 1)。つぎに、腰椎L₄~L₆にわたって椎弓切除を行い腰髄を露出し37°Cに保温された生理食塩液でその表面を被い保護した。実験中、体温はサーボ調節マット、および赤外線ランプにより37±0.5°Cに保った。輸液としてブドウ糖入乳酸加リンゲル液を用い収縮期血圧を100 mmHg以上に保った。つぎに、動物の両下肢皮膚面を損傷させないように注意深く除毛し、足底部を上にして膝関節に過度の伸展がかからないように固定した。また熱刺激装置による輻射熱の吸収を均一にするため受容野となる足底部をインディアンインクで一様に黒く塗った。

2.2 記録法

吸入麻酔薬の作用の消失(脊髄切断後約2時間)をまって、腰髄L₇後根の脊髄入口部と正中線とのほぼ中

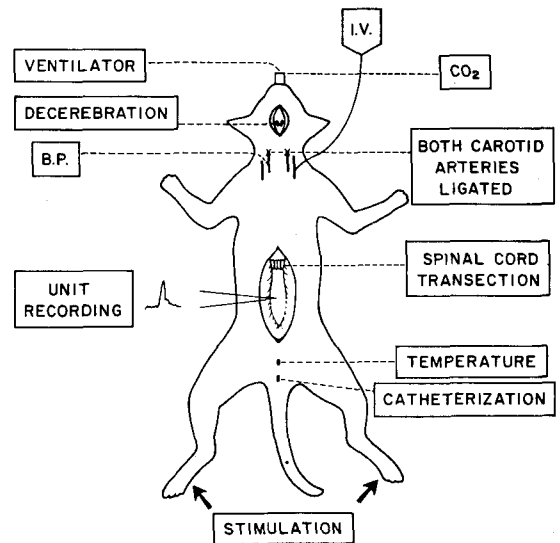


Fig. 1 Schematic representation of experimental preparation. The spinal cord was transected at L₁, and laminectomy was performed from L₄ through L₆.

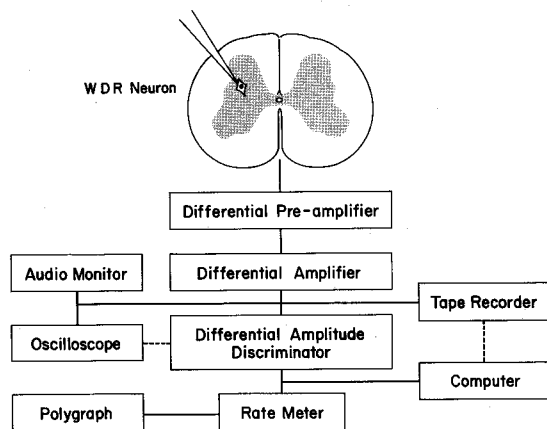


Fig. 2 Schematic representation of recording systems. Data were collected on-line with a digital computer.

点附近より先端の太さ1~2ミクロンのタングステン微小電極(インピーダンス9~14MQ at 1kHz)を手術用双眼顕微鏡下に微動駆動装置を用いて、約10~20μmずつ脊髄内に刺入し、単一ニューロン活動を脊髄後角Rexedの第V層附近にもとめた。導出された単一

ニューロン活動は、前置増幅器を通し陰極線オシロスコープ(Glass Instrument, Model 78)で観察し、必要に応じ瞬時的な変化を写真記録し、同時に発射音をスピーカーでモニターした。血圧および受容野皮膚温(輻射熱刺激部)はポリグラフに同時に連続記録した(Fig. 2)。

2.3 WDR ニューロンの同定

単一ニューロンのタイプは後角に刺入した微小電極の深さ、自発発射パターンおよび受容野に加えられた以下の種々の刺激に対する反応性で確かめた。1) Air puff: 空気吹きつけ 2) Touch; 毛筆で軽くふれる 3) Pinch: 有鉤鉗子でつまむ 4) Heat: 45℃以上の輻射熱刺激(Hardy-Wolf-Goodell疼痛計)を与える 5) Squeeze: 無鉤鉗子でぎゅっと強く圧迫する 6) Cold: エチルクロライド(皮膚温度15℃以下)をふきつけた。

この研究のためにサンプルされたWDRニューロンは受容野の中心が足趾の無毛部にあつて、上記1, 2の弱い機械的刺激から3~5の侵害性刺激にいたるまで刺激の強さに応じ段階的に発射頻度を増大させ、かつ侵害性刺激の場合には最大限にスパイク発射する性格のニューロンである(Fig. 3)。

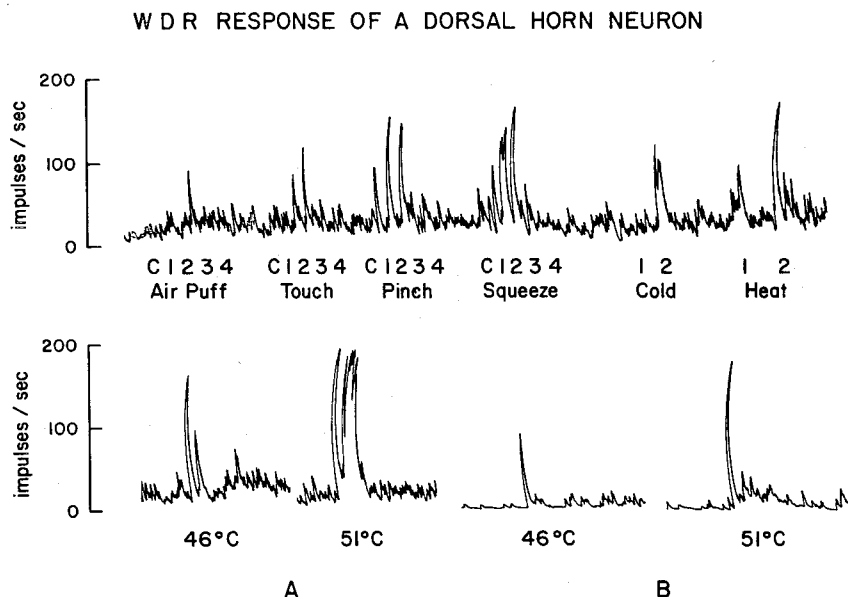


Fig. 3 Modality of WDR neuron that we studied. The top row is a record of the WDR neuron responding to various peripheral stimuli i) air puff ii) touch iii) pinch iv) squeeze v) cold vi) heat The WDR neuron responded with increasing activity to stimuli of increasing intensity (from the nonnoxious to the noxious range) with the greatest response occurring during the application of a noxious stimulus. The bottom row is a record from two cells. (A and B)

このような単一ニューロンを同定したのち、末梢皮膚の受容野の中心部に熱電対をとりつけ皮膚温度を測定記録した。この装置は輻射熱刺激が受容野に与えられると、フィードバック機構が働き最高熱刺激温度を定常かつ、一定時間保つことが出来るように設計されている。単一ニューロンの自発発射の状態を約15分間観察し、安定していることを確認してから受容野に51°C、8秒間の輻射熱刺激を3分間隔で2回与え、それぞれの場合の発射平均を自発および熱誘発発射の対照値とした。熱刺激は末梢の侵害受容器の感受性の変化、水疱形成などの皮膚損傷をさけるため上限を51°Cとした。

2.4 モルヒネ投与方法

上記の対照実験ののち脊髄を被っている生理食塩液を注意深く、出来だけ吸引除去しここに生理食塩水で希釈された硫酸モルヒネ0.1 mg/0.3 ml 又は0.25 mg/0.5 ml をそれぞれ約30秒かけてマイクロシリンジを用い、微小電極を中心に脊髄表面に直接投与した。この薬液量は、血液の豊富な周囲の筋肉組織と直接、接触しないようにつ、脊髄表面を被うのに充分な量であるように選択された。必要な場合には、37°Cに加温された生理食塩液を少量追加し、脊髄表面を乾燥させないよう顕微鏡下に監視した。

2.5 ナロキソン投与方法

薬物投与後、3分間隔で30分後まで51°C、8秒間の輻射熱刺激を受容野に与え自発発射および熱刺激誘発発射の変化を観察した。つぎに、ナロキソン0.2 mgを脊髄に直接投与しても膜下腔モルヒネ投与によりもたらされたWDRニューロンの変化が拮抗されるか否かを観察した。効果ははっきりしない場合には、同量のナロキソンを静注した。

2.6 エピネフリンの投与

以上の研究ののち、 α -adrenergic agonistが脊髄レベルで疼痛伝達機構に関係しているという報告^{26,27)}を確かめるため、脊髄にエピネフリン100 μ gを直接投与し、WDRニューロンの自発発射、誘発発射に対する影響を観察した。

2.7 導出部位の同定

実験終了時、純笑気吸入で動物に心停止をおこした後、導出されたニューロンの部位を検索するため微小電極を通して直流電流(陽性、10 μ Aで10~20秒)を通電し、electrolytic lesionを作り、電極を留置したまま、生理食塩液を10%ホルマリンと置換した。翌日、電極をつけたまま脊髄を切り出し、約1週間のホルマリン固定後、50 μ mの連続凍結切片を作製し、cresyl

violetで染色、組織学的にlesionの部位を同定した。

2.8 データ解析

全てのデータはデジタルコンピューター(DEC PDP 11/40)を用いてオンラインで処理、集計を行った。おのおののニューロンの自発発射頻度、熱刺激誘発発射頻度は刺激開始前後の10~20秒間を平均してもとめ、impulse per secondで表わした。統計処理はStudent's t testを用いそれぞれの対照値と投与後の値および、投与量の異なる2群の間で比較した。P値が0.05以下を統計学的に有意な変化とし、結果はすべて平均±標準誤差(mean±1 S.E.)で表わした。

3 実験成績

3.1 WDRニューロンのスパイク発射活動

微小電極を正中線より側方2~2.5 mmのところ脊髄L₇に垂直に刺入し、先端が表層より1600~2500 μ mの間に達したところでWDRニューロン活動が記録された。導出された単一発射のスパイク波形を速い掃引で観察するとnegative-positiveの2相性波形を持ち、2次ニューロンのSoma spikeとみなされた^{28,29)}。

受容野は比較的広く足底全体におよんだが、その中で一番よく侵害刺激に反応する部位を刺激に用いた。実験に用いられた65匹のネコのうち最後まで安定して導出記録されたニューロンは、侵害受容野の皮膚温度の上昇にしたがって段階的にその誘発発射頻度を増加した。記録された20ニューロン(1匹のネコで1ニューロン)の自発発射頻度は1.4~46.9 I. P. S. (impulse per second)で平均17.5±2.9 I. P. S.であった。51°Cの熱刺激が8秒間加えられた時のニューロンの平均誘発発射頻度は10.2~134.1 I. P. S. (平均63.0±6.8 I. P. S.)であり自発発射頻度の多いものほど、熱刺激に対する誘発発射頻度が多い傾向が認められた。

3.2 WDRニューロンの熱誘発発射活動に及ぼすモルヒネの効果

硫酸モルヒネ0.1 mgをくも膜下腔に投与するとWDRニューロンの自発発射、誘発発射頻度は3分後ですでに抑制されはじめ、以後経時的に抑制され続けた。Fig. 4に示すユニットは、そのうちの1例で上段は薬物投与前後のニューロン活動変化の推移を、下段は受容野に与えられた熱刺激による皮膚温度の変化を示す。対照値で27.2 I. P. S.あった誘発発射頻度は、薬物投与後12, 18, 27分の時点でそれぞれ22.3(82%), 17.8(65%), 14.6(54%) I. P. S.と減少した。

次に硫酸モルヒネ0.25 mgを同様に投与した結果がFig. 5に示されている。自発、誘発発射頻度ともにFig.

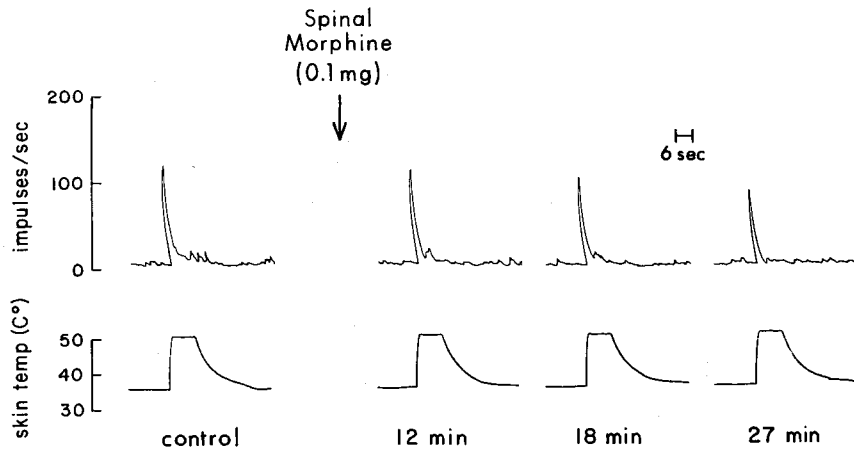


Fig. 4 Suppression of spontaneous and evoked activity of a single WDR neuron by 0.1 mg of spinally administered morphine. The top row is a record of the spontaneous and evoked activity of the neuron during a control study and at various times after morphine administration, the bottom row is a record of the temperature recorded at the skin surface in the center of the heated receptive field.

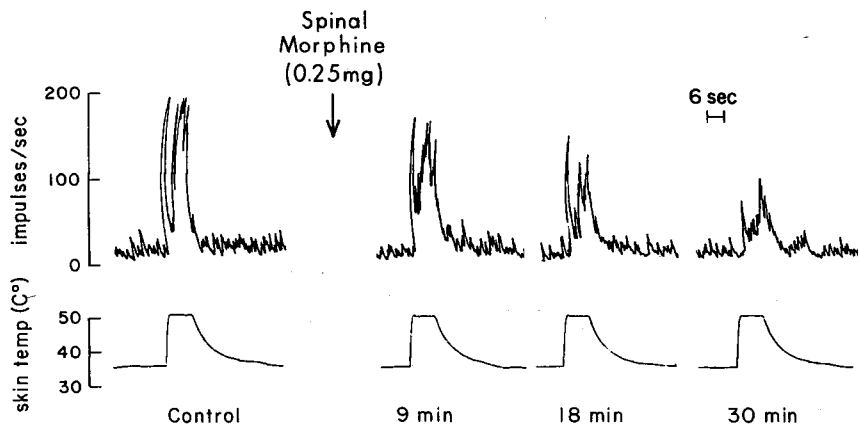


Fig. 5 Effect of 0.25 mg of spinally administered morphine on a single WDR neuron. The top row is a record of the spontaneous and evoked activity of the neuron, the bottom row is a record of the temperature recorded at the skin surface in the center of the heated receptive field. The radiant heat stimulator rapidly increased the temperature to 51°C and held it for 8 seconds.

4より多いニューロンで薬物投与後、徐々にそれらが抑制されていくのがわかる。対照値で134.1 I.P.S.あった誘発発射頻度は、9分、18分、30分後の時点で80.7 (60%)、59.0 (44%)、40.3 (30%) I.P.S.と減少した。

硫酸モルヒネ0.1 mg投与群 (n=10) と0.25 mg投与群 (n=10) の熱誘発発射頻度の変化をまとめて経時的に示したのが Fig. 6である。横軸に薬物投与後の時

間をとり、縦軸に対照値に比較してどれほど抑制されたかを示す。0.1 mg群、0.25 mg群ともに3分後ですでに抑制されはじめ、30分後依然として抑制されているのがわかる。これらの変化をまとめて統計学的処理をしたのが Table 1である。ここでは対照値と薬物投与15分後、30分後を比較しているが、全ての時点で有意な差をもって抑制されていた。又両群の間で、自発、誘発発射頻度の抑制程度は投与量に依存的であった。

3.3 ナロキソンの効果

脊髄を被っている硫酸モルヒネ液を出来るだけ除いて、ナロキソンをくも膜下腔に投与したところモルヒネによって抑制された WDR ニューロンの自発および誘発発射活動が部分的に拮抗されることがわかった。Fig. 7 にモルヒネ 0.25 mg 投与後 45 分経過してから、ナロキソン 0.2 mg をくも膜下腔に投与した例を示した。

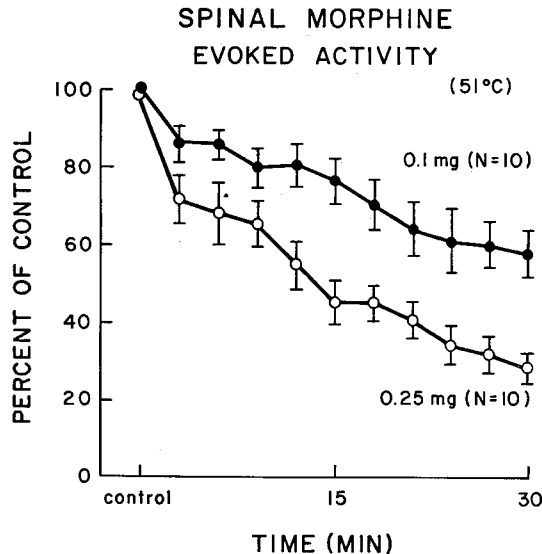


Fig. 6 Effect of 0.1 mg, 0.25 mg of spinally administered morphine on the mean evoked activity of WDR neurons.

Abscissa: time in minutes

Ordinate: mean neuronal activity expressed as per cent of control. This figure demonstrates that there was a dose response effect of spinally administered morphine.

薬物投与後 18 分, 45 分の時点で対照値の 58%, 27% まで抑制された誘発発射活動がナロキソン投与後 6 分, 30 分の時点でそれぞれ 39%, 68% まで回復している。しかしながら, 単一ニューロンの活動が対照値まで回復した例はなくさらに同量のナロキソンを静注しても, 投与前値まで回復したものはなかった。また, くも膜下腔モルヒネ投与後, 60 分以上にわたって単一ニューロン活動を記録できた例において, 自発および誘発発射活動ともに自然回復する傾向は認められなかった。

3.4 WDR ニューロンに及ぼすエピネフリンの効果

以上の研究後, いぜんとして単一ニューロン活動が認められた 4 例において, エピネフリン 100 μ g くも膜下腔に投与したところ自発発射活動および誘発発射活動は, さらに強く抑制された (Fig. 8)。エピネフリン投与後, 血圧上昇や血管収縮などは認めなかった。

3.5 くも膜下腔モルヒネ投与後の血中濃度

硫酸モルヒネ 0.1 mg および 0.25 mg くも膜下投与後の動脈血中モルヒネ濃度を Roche 社製 "Abuscreen Kit" を用いラジオイムノアッセイ法にて測定した。投与後 30 分の時点でそれぞれ 6 ng/ml, 13 ng/ml のオーダーであった。

3.6 導出部位の組織

15 例において electrolytic lesion を作製したところ Rexed 第IV層に 1 つ, 第V層に 12, そして第VI層に 2 つ存在していた (Fig. 9)。

4 考 察

4.1 WDR ニューロンの侵害受容性

脊髄後角は Rexed¹¹⁾ により 6 層 (第 I ~ VI) に区分されている。皮膚面上に加えられた侵害性機械的刺激

Table 1 Mean Suppressive Effects of Spinal Morphine on Dorsal Horn WDR Neuronal Activity

Dose of Morphine	Control	15 min.	30 min.
0.1 mg (n=10)			
Spontaneous activity	11.5 \pm 2.0	9.5 \pm 2.1* (73.0 \pm 9.8)	8.4 \pm 1.9* (65.6 \pm 17.0)
Evoked activity	54.7 \pm 9.5	46.3 \pm 9.6** (77.7 \pm 6.1)	31.2 \pm 7.2** (58.8 \pm 6.4)
0.25 mg (n=10)			
Spontaneous activity	23.0 \pm 4.8	15.4 \pm 3.7** (58.6 \pm 8.6)	13.0 \pm 2.9** (50.5 \pm 8.8)
Evoked activity	72.9 \pm 8.7	34.7 \pm 6.1*** (45.3 \pm 5.9)	22.2 \pm 4.3*** (28.4 \pm 4.1)

Activity is expressed as impulses per second.

Numbers in parentheses indicate per cent of control

* P<0.05

** P<0.01

*** P<0.001

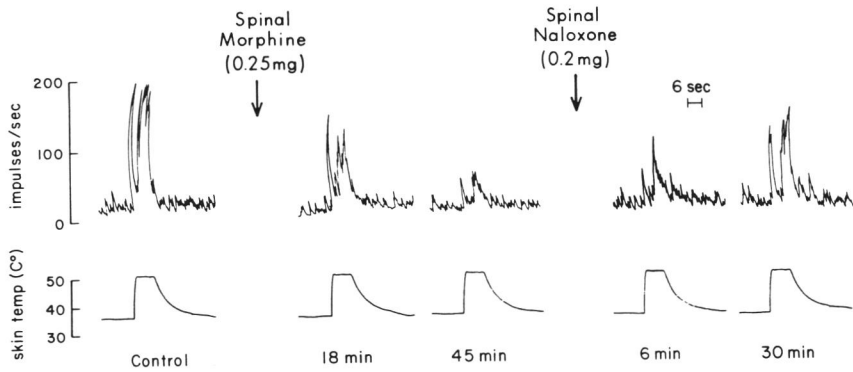


Fig. 7 Effect of 0.2 mg of spinally administered Naloxone on a single WDR neuron that is suppressed by morphine. The top row is a record of the spontaneous and evoked activity of the neuron, the bottom row is a record of the temperature recorded at the skin surface in the center of the heated receptive field.

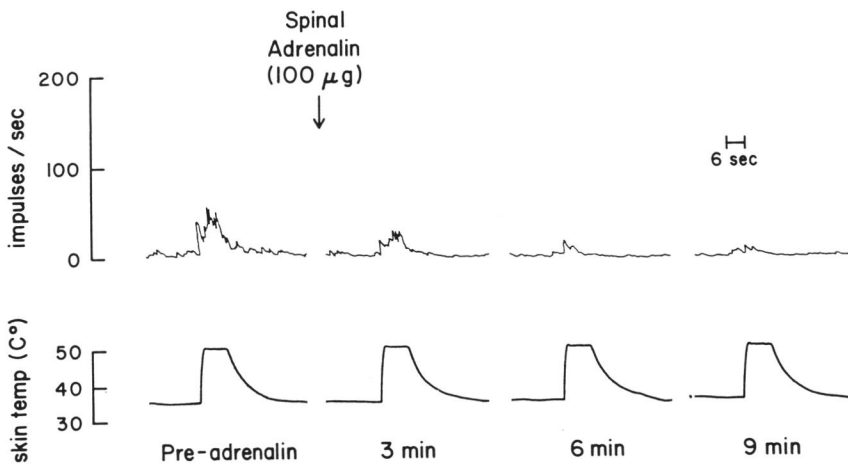


Fig. 8 Effect of spinally administered adrenalin (100 µg) on the mean evoked activity of WDR neurons. Note the significant reduction in mean evoked activity following the adrenalin.

に反応する脊髄後角ニューロンは、ネコで浅層部の第I層とII層外側の第II_o層および深部の第IV~VI層に多い。これらのニューロンは、特異的侵害受容ニューロンとWDRニューロンとに分類され、浅層には両方のタイプのニューロンがあるが、深部のIV~VIはWDRニューロンのみがある。これらの層のニューロンは脊髄視床路へ線維を送るものが多い。WDRニューロンは、細い有髄のAδ侵害受容線維や無髄のC侵害受容線維のほか、Aβ低閾値機械受容線維からの入力を受け入れる³⁰⁻³²⁾。

各種麻酔薬や麻薬性鎮痛薬などを全身的に投与すると、侵害刺激に対するWDRニューロンの発射活動は著明に抑制されるが、第IV層に多い非侵害性ニューロ

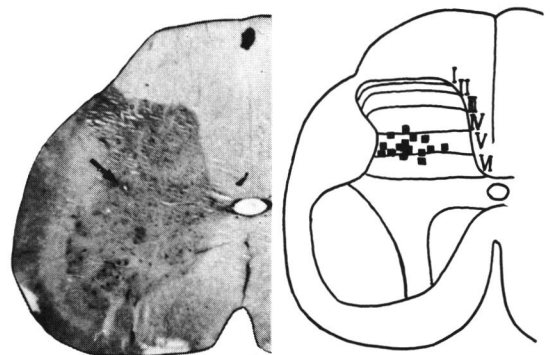


Fig. 9 Anatomical verification of electrode tips in transverse section of L₇. The arrow indicates an electrolytic lesion of a WDR neuron.

ンは影響を受けないことが報告されている¹²⁻¹⁵⁾。又 Calvillo *et al.*⁸⁾ は各種麻薬性鎮痛薬を iontophoretically に第 I, IV, V, VI 層のニューロンに選択的に与えたところ、侵害受容性ニューロンの大部分が抑制されたが、非侵害性ニューロンは抑制されなかったと報告している。今回の研究では、くも膜下腔モルヒネ投与後、低閾値刺激に対する WDR ニューロンの活動変化について検討していないが、上記のことから侵害刺激に対する反応のみが抑制されたと考えられる。実際、癌性疼痛患者にモルヒネをくも膜下腔に与えたところ、完全な除痛が得られたにもかかわらず、軽い touch はそこなわれていなかったとの報告がある²¹⁾。

4.2 鎮痛薬の作用部位

以前から全身的に投与された種々の吸入麻酔薬^{12,39)} や麻薬性鎮痛薬⁴⁵⁾ が脊髄レベルでも、麻酔あるいは鎮痛効果を発揮する可能性が推測されてきた。他方、別の立場から脊髄が注目されるようになったのは、1970年代半ばに行われた脊髄におけるオピオイドレセプターの存在の証明^{34,35)} とそれに続く内因性オピオイドペプチドの発見³⁶⁻³⁹⁾ である。Yaksh^{19,20)}, Yaksh and Rudy⁴⁰⁾ は一連の動物実験により、くも膜下腔に投与されたモルヒネやその類似物質の鎮痛効果を証明し脊髄における作用にもとづく報告している。さらにヒトで麻薬性鎮痛薬を脊髄のくも膜下腔に投与して鎮痛効果を得ようとする方法が、Wang *et al.*²¹⁾ の最初の臨床報告以来急速に普及されつつある²²⁻²⁵⁾。今回の実験成績から、くも膜下腔に投与されたモルヒネは、ネコ脊髄後角にある WDR ニューロンの神経発射活動を抑制しその効果には投与量依存性があることを確認した。以前に Duggan *et al.*⁴¹⁾ はモルヒネを iontophoretic に脊髄後角の第 II 層すなわち膠様質附近に注入すると、侵害刺激に対する第 V 層のニューロンの発射を選択的に抑制したが非侵害刺激に対する反応に、ほとんど影響を及ぼさなかったこと、モルヒネを深部の第 V 層近くに注入すると侵害刺激に対するニューロン発射はほとんど抑制されなかったと報告した。このことは先に述べた Calvillo *et al.*⁸⁾ の結果とやや異なるが、与えられたモルヒネの量や刺激方法の違いによるものなのか不明である。くも膜下腔に投与された麻薬性鎮痛薬は膠様質のニューロンに直接作用しニューロン発射活動を抑制することにより、このニューロンから入力を受ける WDR ニューロンの活動が間接的に抑制される可能性が考えられる。

以前、Kitahata *et al.*¹⁾ は、モルヒネ 1.0 mg/kg (今回の投与量の約十数倍量) を静注すると Rexed 第 V 層

の侵害受容性ニューロン活動は、5分後に約 50% 抑制されるが、20~40分後には対照値まで回復することを示した。しかし静注による全身投与方法と異なりくも膜下腔投与方法では、30分後ではもちろん、60分経過しても回復傾向はなく、自発および誘発発射活動は抑制されたままであった。投与量が少ないにもかかわらず静注の場合より、鎮痛効果の持続が長いのは脊髄後角ニューロン、特に最多のオピオイドレセプターを持つ膠様質のニューロンにモルヒネが高濃度のまま長時間にわたって固着するのが一因と推測される。

4.3 ナロキソンの拮抗

ナロキソンをくも膜下腔に投与したところ、モルヒネにより抑制されていた WDR ニューロンの神経発射活動は完全ではないが、部分的に回復した。最近、フェンタニールをくも膜下腔に投与した同様の研究が報告され、ナロキソン 0.2 mg 静注でほぼ満足すべき拮抗作用を得ている⁴²⁾。われわれの研究でうまく拮抗されなかった原因として 2 つ考えられる。まず、くも膜下腔投与方法では静注法に比べレセプターに到達するナロキシンの濃度が充分でなかった可能性があげられる。もう一つは、ごく微量ながらモルヒネに含有されていた防腐剤による影響もあるかもしれない。

4.4 α -adrenergic agonist の作用

くも膜下腔に与えたエピネフリンが、モルヒネによりすでに部分的に抑制されている WDR ニューロンの誘発発射活動をさらに抑制した。Reddy and Yaksh⁴³⁾ は、ノルエピネフリンをラットやネコのくも膜下腔に与え鎮痛作用を確認している。つぎに α -blocker であるフェントラミンで前処置した後、ノルエピネフリンを投与しても鎮痛効果は認められず、又 β -blocker であるプロプラノールで前処置した場合には、鎮痛作用は影響されなかったと報告している。また、モルヒネをくも膜下腔に連日投与して耐性が生じたサルに、 α -adrenergic agonists を与えたところ、再び鎮痛効果を生じたという研究⁴⁴⁾ 結果より α -作用の関与が注目される。

同様に、脊髄麻酔の際局麻剤の作用延長のために添加される血管収縮薬には、脊髄レベルで侵害性刺激に対する神経発射活動を直接抑制し、このレセプターはモルヒネのそれとは異なったものである可能性を示している⁴⁴⁾。

4.5 脳幹からの下行性抑制系

麻薬性鎮痛薬が侵害性刺激の伝達を、一部脊髄レベルで遮断することは知られていたが、疼痛伝達に影響する脳幹からの下行性制禦機構にも作用を及ぼすこと

が最近明らかにされてきた。すなわち、中脳水道灰白質や大縫線核および延髄巨大細胞網様体核からの制禦系である。くも膜下腔モルヒネ投与による鎮痛作用機序を考える上で、これらのことも当然、考慮されねばならないが本研究では脊髄上部からの下行性調節機構は、脊髄が横断されているため除外されている。また上行性経路も遮断されている。したがって脊髄ネコで得られた WDR ニューロンの神経活動の抑制と“鎮痛”効果を直接的に結びつけるのは問題がある。しかし今回の実験成績はくも膜下腔に投与されたモルヒネが少なくとも脊髄レベルで、脊髄後角を出て上行する痛覚伝導路、即ち脊髄視床路、脊髄網様体視床路および脊髄頸髄視床路などの痛覚情報伝達を遮断する事により、鎮痛効果を生ずると考えられる。

5 結 論

ネコを用い、くも膜下腔に投与されたモルヒネの鎮痛作用機序を解明するため、細胞外微小電極を用いて脊髄後角の WDR ニューロン活動を記録し、侵害性熱刺激に対する誘発発射活動の変化を観察し、以下の結論を得た。

- 1) モルヒネ 0.1 mg 投与後、30 分の時点で自発発射は 34%、誘発発射は 41%、0.25 mg ではそれぞれ 49%、71% 対照値に比べ抑制され、投与依存性が確かめられた。
- 2) くも膜下腔にモルヒネを投与すると、侵害性熱刺激に対する WDR ニューロン活動の抑制は投与後 3 分ですでに始まり、少なくとも 60 分以内には自然回復しなかった。
- 3) これらの抑制効果は、麻薬拮抗薬であるナロキソンをくも膜下腔に投与することにより、一部回復したが完全には拮抗されなかった。
- 4) モルヒネ 0.1 mg をくも膜下腔に投与すると 30 分後の動脈血中モルヒネ濃度は 6 ng/ml、13 ng/ml のオーダーであり、鎮痛作用を示すと思われる血中濃度を下廻った。
- 5) 15 例において electrolytic lesion を作製したところ Rexed 第IV層に1つ、第V層に12、そして第VI層に2つ存在していることが確かめられた。
- 6) くも膜下腔モルヒネ投与により抑制された神経発射活動は、エピネフリンの投与でさらに抑制され、 α -adrenergic agonist が脊髄レベルで鎮痛に関係していることが示唆された。

謝 辞

稿を終えるにあたり御指導、御校閲をいただきました札幌医科大学麻酔学講座、高橋長雄教授ならびに、御助言、御教示いただきました同第二生理学講座、青木 藩教授に深謝いたします。

文 献

1. Kitahata, L. M., Kosaka, Y., Taub, A., Bonikos, K. and Hoffert, M.: Lamina-specific suppression of dorsal-horn unit activity by morphine sulfate. *Anesthesiology* **41**, 39-48 (1974).
2. Le Bars, D., Menetrey, D., Conseiller, C. and Besson, J. M.: Depressive effects of morphine upon lamina V cells activities in the dorsal horn of the spinal cat. *Brain Res.* **98**, 261-277 (1975).
3. Besson, J. M., Wyon-Maillard, M. C., Benoist, J. M., Conseiller, C., and Hamann, K. F.: Effects of phenoperidine on lamina V cells in the cat dorsal horn. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **187**, 239-245 (1973).
4. Dohi, S., Toyooka, H. and Kitahata, L. M.: Effects of morphine sulfate on dorsal-horn neuronal responses to graded noxious thermal stimulation in the decerebrate cat. *Anesthesiology* **51**, 408-413 (1979).
5. Einspahr, F. J. and Piercey, M. F.: Morphine depresses dorsal horn neuron responses to controlled noxious and non-noxious cutaneous stimulation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **213**, 456-461 (1980).
6. Calvillo, O., Henry, J. L. and Neuman, R. S.: Effects of morphine and naloxone on dorsal horn neurons in the cat. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **52**, 1207-1211 (1974).
7. Destrovsky, J. O. and Pomeranz, B.: Interaction of iontophoretically applied morphine with responses of interneurons in cat spinal cord. *Exp. Neurol.* **52**, 325-338 (1976).
8. Calvillo, O., Henry, J. L. and Neuman, R. S.: Actions of narcotic analgesics and antagonists on spinal units responding to natural stimulation in the cat. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **57**, 652-663 (1979).
9. Randic, M. and Miletic, V.: Depressant actions of methionine-enkephalin and somatostatin in cat dorsal horn neurones activated by noxious stimuli. *Brain Res.* **152**, 196-202 (1978).
10. Price D. D., Hayashi H., Dubner R. and Ruda, M. A.: Functional relationships between neurons of marginal and substantia gelatinosa layers of

- primate dorsal horn. *J. Neurophysiol.* **42**, 1590-1608 (1979).
11. Rexed, B.: The cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the cat. *J. Comp. Neurol.* **96**, 415-495 (1952).
 12. Namiki, A., Collins, J. G., Kitahata, L. M., Kikuchi, H., Homma, E. and Thalhammer, J. G.: Effects of halothane on spinal neuronal responses to graded noxious heat stimulation in the cat. *Anesthesiology* **53**, 475-480 (1980).
 13. Taub, A., Hoffert, M. and Kitahata, L. M.: Lamina-specific suppression and acceleration of dorsal-horn unit activity by nitrous oxide: A statistical analysis. *Anesthesiology* **40**, 24-31 (1974).
 14. 佐藤 勲, 中島卓志, 小尾正人, 有馬 端, 後藤敏子, 松本延幸, 丸野仁久, 堀 考郎, 鋤柄 稔, 長尾公吉: サイアミラルの脊髄後角神経活動に及ぼす影響. *麻酔* **28**, 352-355 (1979).
 15. Kitahata, L. M., Taub, A., and Kosaka, Y.: Lamina-specific suppression of dorsal-horn unit activity by ketamine hydrochloride. *Anesthesiology* **38**, 4-11 (1973).
 16. Dohi, S., Kitahata, L. M., Toyooka, H., Ohtani, M., Namiki, A. and Taub A.: An analgesic action of intravenously administered lidocaine on dorsal-horn neurons responding to noxious thermal stimulation. *Anesthesiology* **51**, 123-126 (1979).
 17. Kitahata L. M. and Collins J. G.: Spinal action of narcotic analgesics. *Anesthesiology* **54**, 153-163 (1981).
 18. Atweh, S. F. and Kuhar, M. J.: Autoradiographic localization of opiate receptors in rat brain. I. Spinal cord and lower medulla. *Brain Res.* **124**, 53-67 (1977).
 19. Yaksh, T. L.: Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. *Science* **192**, 1357-1358 (1976).
 20. Yaksh, T. L.: Analgesic actions of intrathecal opiates in cat and primate. *Brain Res.* **153**, 205-210 (1978).
 21. Wang, J. K., Nauss, L. A. and Thomas, J. E.: Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* **50**, 149-151 (1979).
 22. Behar, M., Magora, F., Olshwang, D. and Davidson, J. T.: Epidural morphine in treatment of pain. *Lancet* **1**, 527-529 (1979).
 23. Samii, K., Feret, J., Harari, A. and Viars, P.: Selective spinal analgesia. *Lancet* **1**, 1142 (1979).
 24. Magora, F., Olshwang, D., Eimerl, Shorr, J., Katzenelson, R., Cotev, S., and Davidson, J. T.: Observations on extradural morphine analgesia in various pain conditions. *Br. J. Anaesth.* **52**, 247-252 (1980).
 25. Ebert, J. and Varner, P. D.: The effective use of epidural morphine sulfate for postoperative orthopedic pain. *Anesthesiology* **53**, 257-258 (1980).
 26. Yaksh, T. L. and Reddy, S. V. R.: Studies in the primate on the analgetic effects associated with intrathecal actions of opiate, α -adrenergic agonists and baclofen. *Anesthesiology* **54**, 451-467 (1981).
 27. Kuraishi, Y., Harada, Y. and Takagi, H.: Noradrenaline regulation of pain-transmission in the spinal cord mediated by α -adrenoceptors. *Brain Res.* **174**, 333-336 (1979).
 28. Frank, K. and Fuortes, M. G. F.: Potentials recorded from the spinal cord with micro electrodes. *J. Physiol.* **130**, 625-654 (1955).
 29. Winter, D. L.: N. gracilis of cat. Functional organization and corticofugal effects. *J. Neurophysiol.* **28**, 48-70 (1965).
 30. Willis, W. D., Trevino, D. L., Coulter, J. D. and Maunz, R. A.: Responses of primate spinothalamic tract neurons to natural stimulation of hindlimb. *J. Neurophysiol.* **37**, 358-372 (1974).
 31. Handwerker, H. O., Iggo, A. and Zimmermann, M.: Segmental and Supraspinal actions on dorsal horn neurons responding to noxious and non-noxious skin stimuli. *Pain* **1**, 147-165 (1975).
 32. 横田敏勝, 園田博邦, 椿 隆行, 吉武潤一: 脊髄後角の侵害受容ニューロン. *麻酔* **31**, 333-336 (1979).
 33. de Jong, R. H., Robles, R. and Heavner, J. E.: Suppression of impulse transmission in the cat's dorsal horn by inhalation anesthetics. *Anesthesiology* **32**, 440-445 (1970).
 34. Pert, C. E., Kuhar, M. J. and Snyder, S. H.: Autoradiographic localization of the opiate receptor in rat brain. *Life Sci.* **16**, 1849-1854 (1975).
 35. Lamotte, C., Pert, C. B. and Snyder S. H.: Opiate receptor binding in primate spinal cord: distribution and changes after dorsal root section. *Brain Res.* **112**, 407-412 (1976).
 36. Kuhar, M. J.: Histochemical localization of opiate receptors and opioid peptides. *Fed. Proc.* **37**, 153-157 (1978).
 37. Elde, R., Hökfelt, T., Johansson, O. and Terenius, L.: Immunohistochemical studies using antibodies to leucine-enkephalin: Initial

- observations on the nervous system of the rat. *Neuroscience* **1**, 349-355 (1976).
38. Hökfelt, T., Ljungdahl, A., Terenius, L., Elde, R. and Nilsson, G.: Immunohistochemical analysis of peptide pathways possibly related to pain and analgesia: Enkephalin and substance P. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **74**, 3081-3085 (1977).
39. Simantov, R., Kuhar, M. J., Uhl, G. R. and Snyder, S. H.: Opioid peptide enkephalin: Immunohistochemical mapping in rat central nervous system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **74**, 2167-2171 (1977).
40. Yaksh, T. L., and Rudy T. A.: Studies on the direct spinal action of narcotics in the production of analgesia in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **202**, 411-428 (1977).
41. Duggan A. W., Hall J. G., Headley P. M.: Morphine, enkephalin and the substantia gelatinosa. *Nature* **264**, 456-458 (1976).
42. Suzukawa, M., Matsumoto, M., Collins, J. G., Kitahata, L. M. and Yuge, O.: Dose-response suppression of noxiously evoked activity of WDR neurons by spinally administered fentanyl. *Anesthesiology* **58**, 510-513 (1983).
43. Reddy, S. V. R., and Yaksh, T. L.: Spinal noradrenergic terminal system mediates antinociception. *Brain Res.* **189**, 391-401 (1980).
44. Collins, J. G., Kitahata, L. M., Homma, E. and Suzukawa, M.: Spinal cord effects of epinephrine. *Anesth. Analg.* **60**, 913-914 (1981).

別刷請求先:

(〒060) 札幌市中央区南1条西16丁目

札幌医科大学麻酔学講座 本間英司