

静注塩酸リドカインの鎮痛作用の機序

——脊髄後角ニューロン活動の抑制——*

土肥修司

札幌医科大学麻酔学講座 (主任 高橋長雄教授)

Luke M. KITAHATA

イエール大学麻酔科主任教授

An Analgesic Mechanism of Intravenous Lidocaine Hydrochloride : Suppression of Dorsal-horn Nociceptive Neurons*

Shuji DOHI

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

Luke M. KITAHATA

Department of Anesthesiology, Yale University School of Medicine

To elucidate the mechanisms of analgesic action of intravenously administered local anesthetics, effects of lidocaine hydrochloride on dorsal-horn nociceptive neurons were studied in spinal cord transected, decerebrated cats utilizing extracellular microelectrode recording techniques. All single units studied ($n=37$) responded to high threshold mechanical as well as noxious heat stimuli (radiant heat: using Hardy-Wolf-Goodell Dolorimeter). The mean spontaneous discharge frequency of the neurons studied was 9.5 ± 1.0 (mean \pm 1. S.E.) I.P.S. (impulse per second). When radiant heat stimuli (skin temp. 49°C) were given, the mean value of the average discharge frequency increased to 33.9 ± 2.5 I.P.S.

Lidocaine 2.5, 5.0, and 10.0 mg/kg i.v. produced dose related suppression of both spontaneous activities and responses to noxious heat stimulation. By above doses of lidocaine, the maximum suppression of the spontaneous activities observed at 3 to 7 min after lidocaine i.v. were 37, 68 and 75 percent, respectively; those of heat evoked response were 17, 48 and 61 percent, respectively ($p < 0.05$). The threshold skin temperature to noxious heat stimuli increased from $44.7 \pm 0.4^\circ\text{C}$ (during control) to $46.3 \pm 0.7^\circ\text{C}$ with lidocaine 5.0 mg/kg ($p < 0.05$), to $47.8 \pm 0.8^\circ\text{C}$ with lidocaine 10.0 mg/kg ($p < 0.01$). Lidocaine also suppressed responses to non-noxious mechanical stimuli (jet air) of the same neurons. It is suggested that lidocaine may block conduction of nociceptive impulses, at least in part, by suppression of spinal-cord nociceptive neurons.
(Received October 15, 1979 and accepted November, 26, 1979)

1 緒 言

局所麻酔薬である塩酸リドカインあるいは塩酸プロカインを、全身的に投与して、鎮痛を得たり、全身麻酔の補助とするという臨床上の試みは、古くからあり、比較的多くの報告がある^{1~7)}。例えば McLachlin¹⁾ が、術後の疼痛に対して、モルフィンの代わりに、プロカインを静注して、かなりの効果があると報告したのは、1945年のことである。また 1951年 Gilbert *et al.*²⁾ は、0.5% 塩酸リドカイン加生理的食塩水を点滴使用して、自然分娩、鉗子分娩、

会陰切開を、他の鎮痛薬の補助なしに行なうことができた」と報告し、De Clive-Lowe *et al.*³⁾ は 1954年、に全身麻酔中のリドカインの点滴静注が、5~6時間の術後の鎮痛をもたらしたと報告している。

ごく最近、DiFazio *et al.*⁸⁾ と Himes *et al.*⁹⁾ は、血漿リドカインの濃度と minimum alveolar concentration (MAC) を指標とした麻酔必要量の関係を検討し、ラットでは、リドカインの血漿レベル $1 \mu\text{g/ml}$ でサイクロプロペインの麻酔必要量を平均 42% 減じたと報告している⁸⁾。また血漿濃度 $3\sim 6 \mu\text{g/ml}$ をもたらすようなリドカインの

* 本論文の一部を第 6 回痛み問題研究会 (1978年, 東京), 第 16 回北海道麻酔学会 (1979年, 札幌) において発表した。

使用(常用量)は、イヌのハロセンあるふはヒトの笑気麻酔必要量を約10~28%減じたと報告している。しかしながら、リドカインの全身投与による鎮痛作用の機序に関しては、未だ明らかにされていない。

一方、サイアミラル^{10,11)}、ハロセン¹¹⁾、笑気¹²⁾、ケタミン¹³⁾、モルフィン^{14~16)}などの全身麻酔薬、鎮痛薬が、脊髄後角の疼痛受容性ニューロン活動をそれらの投与量に依存して抑制することが報告されており、麻酔作用の発現機序として脊髄後角のニューロンの抑制が注目をあびてきている¹⁷⁾。特にネコ脊髄後角のRexed¹⁸⁾第V層のニューロンは、有髄、無髄の侵害性求心線維よりのインパルスを受けてスパイク発射をする¹⁹⁾。あるいは、受容野の損傷あるいは、bradykininなどのalgescicな物質の投与によってスパイク発射をすることが知られている²⁰⁾。これらの反応が、上記麻酔薬や麻薬性鎮痛薬によって抑制されることから、Rexed第V層のニューロンは、“痛み”の受容に重要な役割を有していることが強く示唆されている²¹⁾。以上の観点より、われわれは、リドカインの全身の投与(静注)による鎮痛作用の機序を研究するために、ネコ脊髄後角Rexed第V層ニューロンの単一自発発射活動および幅射熱刺激による誘発発射活動に対するリドカインの作用を検討した。

2 実験方法

実験には41匹の成猫(2.0~3.8 kg, 両性)を用い、ハロセン、笑気、酸素麻酔下で、気管切開、動脈血圧直接測定のため頸動脈カニューレション、輸液と薬物投与のため頸静脈カニューレションを行ない、両頸動脈を結紮した。動物を、脳脊髄固定装置に固定し、中脳網様体部を電氣的に凝固破壊し、腰部および仙骨部の椎弓切除を行い、脊髄を露出した。第一腰椎の高さで、脊髄を切断した後、37°Cに保温されたパラフィンと鉱油の混合液で脊髄をおおい、保護した。以後、麻酔薬の吸入を中止し、ガラミントリエチオグaid(2~3 mg/kg/hr)の静注で動物を不動化し、100パーセント酸素を用い、ハーバード型人工呼吸器で換気した。換気量は、赤外線分析装置(Bechman LB 2)を用いて終末呼吸炭酸ガスが30~35 torrになるように調節した。実験中、5%ブドウ糖液、および乳酸加リンゲル液を輸液し、収縮期血圧を80 mmHg以上に維持した。動物の体温(直腸温)は、サーボ調節マットおよび赤外線ランプによって36±1°Cに保った。

脊髄固定装置内の動物の左下肢を除毛し、足底を上にして、ホルダー内に固定し、熱の吸収を一定にするため、足底の無毛部を、インディアンインクで一様に黒く塗った。末梢皮膚の受容野の中心部の近くに、小型サーミスター

(409, Yellow Springs)をつけ、皮膚温度を測定記録した。

吸入麻酔薬の作用の消失(脊髄切断後約2時間後)をまって、第5腰椎の神経根進入部附近より、脊髄に微小電極(プラチニウム製、9~12 M Ω , Pedrick Haer Co. Me.)を挿入し、microdriverで約10~20 μ mづつ、電極を進め、単一ニューロン活動をサンプルした。導出された単一ニューロン活動は、前置増幅器を通し、cathode-rayオシロスコープ(Glass Instrument, Model 78)で観察し、同時にスピーカーで発射音をモニターした。

受容野の部位および単一ニューロンの性格および受容野の部位、広さを知るために以下の刺激が加えられた。触(touch):毛筆で軽くふれる、あるいは軽く叩く。圧(pressure):実験者の手で軽く圧を加え、組織を破壊しない程度に徐々に強く圧迫する。ピンチ(pinch):有鉗状の鉗子で受容野の一部をつまむ。幅射熱刺激(radiant heat: Hardy-Wolff-Goodell疼痛計²²⁾、開口部3.5 cm²)を用いて、末梢皮膚温を45°C以上に上昇させ、皮膚のピーク温度の上昇と、発射頻度関係をみた。また受容野にethyl chlorideをふきつけ(皮膚温度15°C以下)その反応も観察した。主に、圧とピンチ、および侵害性熱刺激に反応するニューロンで受容野の中心が、足趾の無毛部にある単一ニューロンを選択的にサンプルした。導出した単一ニューロン活動を電氣的に積算し、発射頻度(impulse per second, I.P.S.)、血圧、末梢皮膚温(熱刺激部)、終末呼吸炭酸ガス濃度を連続的にポリグラフに記録し、同時に磁気テープに記録した。

単一ニューロンの自発発射の状態を約20分間観察し、安定していることを確認してから、Hardyの疼痛計で、275 m cal/cm²/secの熱量を末梢皮膚受容野に3秒間与えた。これは、皮膚温度を平均14.2±0.2°C上昇させた。この熱刺激を1~1.5分間隔で3回与え、熱刺激誘発発射のコントロールとした。研究中、個々のネコの熱刺激前の末梢皮膚温度(33~35°C)と熱刺激による最高皮膚温度(48~50°C)を一定に保った。熱刺激は、末梢のnociceptorの感受性の変化²³⁾、および水泡形成などの皮膚損傷をさけるため²⁴⁾、51°Cの皮膚温度を上限とした。

以上の対照実験の後、塩酸リドカイン2.5 mg/kg、5.0 mg/kg、10.0 mg/kgをそれぞれ8、17、16匹のネコに1~2分かけて静注し、自発発射および熱刺激誘発発射が、回復するまで観察した。非侵害性刺激にも反応した7つのニューロンにおいては、熱刺激とともに受容野の一部に高流量の空気(jet air)を3秒間ふきつけ、その反応に対するリドカインの影響もあわせて観察した。

実験終了時、100%の笑気で動物を犠牲にした後、導出

部位を検索するため、微小電極を通して直流電流 (20~30, 50 μ A, 60 秒) を通電し, electrolytic lesion を作った. 切断した脊髄の部分を 10% ホルマリンで固定し, Kitahata *et al.*¹³⁾ の方法に準じて凍結切片 (20~30 μ m) を cresyl violet で染色し, 顕微鏡で組織学的に検索した. 磁気テープに収録されたデータは, デジタルコンピューター (DEC. PDP 11/40) を用いて, off-line で, 処理, 集計した. おおのこのニューロンにつき, リドカイン投与前のニューロンの自発発射頻度を 60 秒間平均, 熱刺激誘発発射頻度を, 照射直後より 12 秒間を平均してもとめた. 熱刺激による末梢皮膚温度の上昇に対するニューロンの誘発発射頻度の瞬時的な変化を, それぞれ X 軸, Y 軸にとり, 残像オシロスコープ上で観察および写真記録した. 熱刺激による閾値皮膚温度は, 自発発射頻度より, 20 パーセント増加した時点の皮膚温度とした. 統計処理は, Student's t test を用い, 各々の投与量の対照値と投与後の値を比較した. 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 \pm 1 標準誤差 (mean \pm 1. S.E) で表わした.

3 実験成績

微小電極が第 5 腰椎の神経根進入部附近より, 脊髄に挿入されると, 自発性の放電 (positive spike) が記録され, これは一般的に proprioceptive な刺激に反応した. これらは, 一次あるいは二次求心線維であると判断された. 電極をさらに腹側へ進めると, Rexed 第 I 層のニューロン活動が記録され, さらに進めると, Rexed 第 IV 層のニューロンの記録が得られた. この Rexed 第 IV 層のニューロンの自発発射活動は, burst とその後の小休止として表現され, 主に低閾値の機械的刺激に反応した. 受容野は小さ

く通常足底の足趾一つの場合もあった. さらに, 電極を腹側に進め, 電極の先端が表層より 1600~2700 μ m の間で Rexed 第 V 層タイプのニューロン活動が記録された. 安定した自発発射活動がみられ, 時折, burst がみられた. 受容野は比較的広く足底全体あるいは有毛部に及び, あるニューロンは, 両側の有毛部のピンチあるいは圧刺激によって, その自発発射活動が抑制された. 三つのニューロンでは, 刺激時のみ発射し, 自発発射活動は全く認められなかった.

研究されたすべての単一ニューロンは, 受容野に加えられた侵害性皮膚温度刺激 (幅射熱刺激, 皮膚温 45°C 以上; ethyl chloride, 皮膚温 15°C 以下) に反応し, うち 15 ニューロンは, 圧, ピンチ, 22 ニューロンは, 触, 圧, ピンチにも反応した. これらのニューロンは, 組織学的に Rexed 第 V 層 (31 ニューロン) および浅い第 VI 層 (6 ニューロン) に存在したことが確かめられた. いずれのニューロンも, 末梢受容野の最高皮膚温度の上昇にしたがって, また, 加えられた圧, およびピンチの強さの増加にしたがって, その誘発発射頻度を増した. 37 ニューロンの自発発射頻度は, 0 から 22.4 I.P.S (impulse per second) の間にあり, 平均 9.5 \pm 1.0 (mean \pm 1 S.E.) I.P.S であった. 熱刺激が 3 秒間加えられた時のニューロンの 12 秒間の平均誘発発射の頻度は, 33.9 \pm 2.4 I.P.S (7.8~72.2 I.P.S) で, その間の最大誘発発射頻度の平均は, 185 \pm 13.6 I.P.S であり, 自発発射の多いものほど最大誘発発射頻度が多い傾向にあった. ニューロン発射誘発のための末梢受容野の閾値皮膚温度の平均は, 44.7 \pm 0.8°C (43~47°C) であり, 閾値以下では, ニューロンの発射頻度は, 自発発射頻度のレベルにとどまった.

塩酸リドカインの全身的投与 (静注) は, 上記ニューロ

Table 1 Effects of lidocaine hydrochloride (2.5, 5.0 and 10.0 mg/kg, i.v.) on spontaneous and heat evoked activities of dorsal horn nociceptive neurons (Rexed lamina V)

Dose of lidocaine	Control (I.P.S.)		Percent suppression	
	spontaneous	evoked	spontaneous	evoked
2.5 mg/kg (n=8)	6.8 \pm 1.7	31.7 \pm 3.8	36.5* \pm 13.5	17.4* \pm 5.3
5.0 mg/kg (n=17)	9.9† \pm 1.3	31.0 \pm 3.1	68.1** \pm 7.9	48.2** \pm 8.2
10.0 mg/kg (n=12)	11.8† \pm 2.3	39.4 \pm 5.6	75.0** \pm 8.7	61.1** \pm 7.4

* p<0.05 v.s. control

** p<0.01 v.s. control

† Units of which spontaneous discharge frequencies were more than 1 I.P.S. were sampled. Numbers indicate mean \pm 1. S.E..

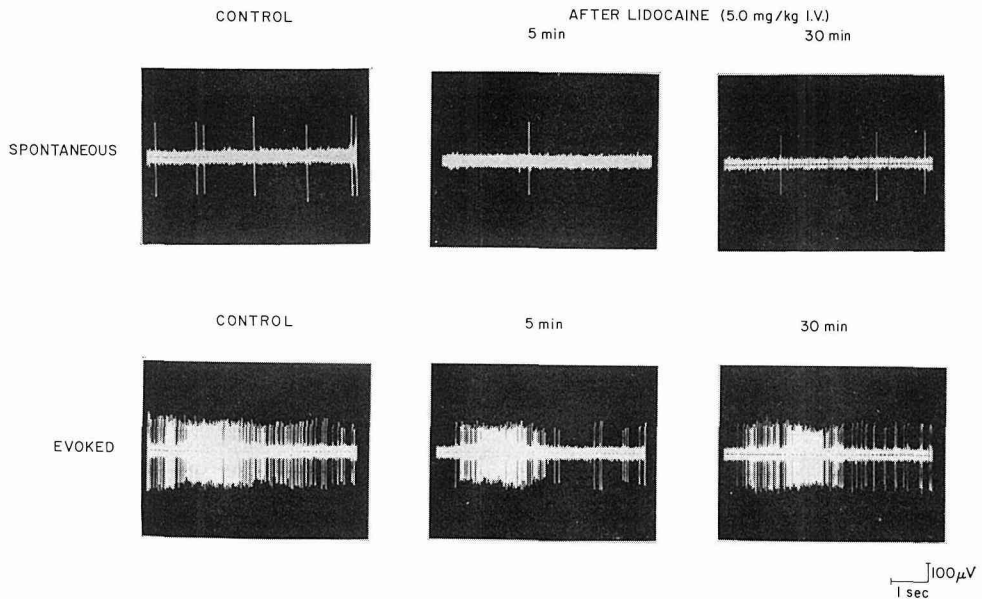


Fig. 1 An example of oscilloscope tracing of the single unit activities. Above: spontaneous activities, bottom: heat evoked activities.

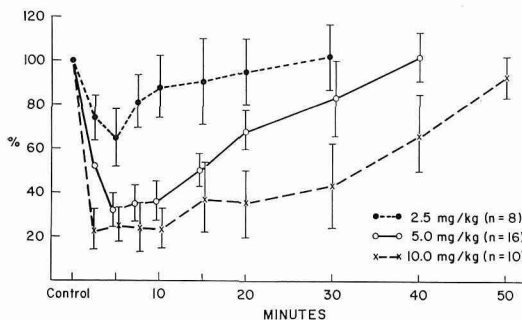


Fig. 2 The effects of lidocaine hydrochloride (2.5, 5.0 and 10.0 mg/kg) on the spontaneous activities of single neurons of the Rexed lamina V and its time course. Vertical bars represent SEM.

ンの自発および誘発発射を、その投与量に依存して抑制した (Table 1)。自発発射頻度は、リドカイン静注後、30秒以内に減少し始め、3~7分後には最大に抑制され (Figs. 1, 2)、その抑制程度は、2.5, 5.0, 10.0 mg/kg の投与でそれぞれ 36.5 ± 13.5 , 68.1 ± 7.9 , 75.0 ± 8.7 (mean \pm I.S.E.) パーセントであった (Fig. 3)。輻射熱刺激に対するニューロン活動も、リドカインの投与量に依存し、それぞれ 17.4 ± 5.3 , 48.2 ± 8.2 , 61.1 ± 7.4 パーセントの抑制であった。また回復に要した時間もリドカインの投与量に依存し、2.5, 5.0, 10.0 mg/kg で、それぞれ約 20, 40, 50 分であった。

熱刺激に対する閾値皮膚温度は、2.5 mg/kg の投与では、

発射頻度の減少は有意であったにもかかわらず、上昇しなかった ($p > 0.05$)。しかし、5.0 mg/kg, 10.0 mg/kg 投与群ではそれぞれ、 $46.3 \pm 0.7^\circ\text{C}$, ($p < 0.05$ vs 対照 $44.7 \pm 0.4^\circ\text{C}$), $47.8 \pm 0.8^\circ\text{C}$ ($p < 0.01$ vs 対照) と有意に上昇した。Fig. 3 にそれらの各一例を示す。Fig. 3 は、熱刺激直後の瞬時的な皮膚温度 (X 軸) と単一ニューロン発射頻度 (Y 軸) の関係を示し、リドカイン投与前後のループが、重ね焼きされている。リドカイン投与後、スロープの低下、そして 5.0, 10.0 mg/kg 投与の例では、閾値皮膚温度の上昇が明らかである。

触、圧、ピンチに反応したニューロンの非疼痛刺激 (高流量の空気を 3 秒間受容野の一部にふきつけたもの、jet air) に対する反応も、リドカインによって同様に抑制され、時間の経過とともに同様な回復を示した。Fig. 4 にその一例のヒストグラムを示す。

リドカイン 5.0 mg/kg、静注後の血漿リドカイン濃度は、5 分後で、 $3.6 \pm 0.69 \mu\text{g/ml}$ 、50 分後で、 $0.71 \pm 0.27 \mu\text{g/ml}$ であった。リドカイン 10 mg/kg の静注後、4 匹のネコで心停止あるいは極端な血圧低下をみたが、これらのデータはあらかじめ結果より除外した。他のネコでは、血圧、脈拍および体温は、正常範囲に維持された。

4 考 察

Rexed¹⁸⁾ のネコ脊髄における cytoarchitectonic な研究、そして最近の多くの電気生理学的な研究によって、脊髄後角は層状構造を有し、層に一致した種々の知覚性ニュー

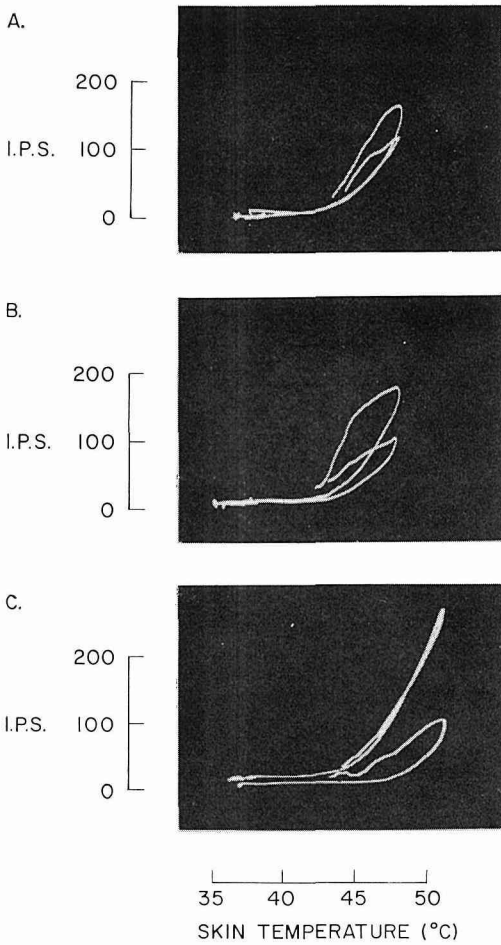


Fig. 3 Oscilloscope tracings of the instantaneous skin temperature vs. single-unit discharge relationship when radiant heat was delivered for 3 sec. A tracing at five min. after each dose of lidocaine was traced on the control tracing of each single-unit. Each picture represents a different unit. A: lidocaine 2.5 mg/kg i. v., B: lidocaine 5.0 mg/kg i. v., C: lidocaine 10.0 mg/kg i. v.

ーロンがあることがよく知られるようになった。Wall¹⁹⁾は、Rexed 第 I 層には、組織侵害性機械的刺激に反応するニューロン、第 IV 層には第 I 層より自発活動発射の多く、軽い触、圧などに反応するが、強い痛みには反応しないニューロン、第 V 層には、主に、高閾値の機械的刺激、痛み刺激、あるいは熱、内臓からの刺激に反応するニューロン、第 VI 層には、位置感覚、関節の動きなどに反応するニューロンが群在することを報告している。ごく最近のこれらのニューロンの単一発射活動に対する神経薬理学的研究は、麻酔薬、麻薬性鎮痛薬の作用機序の解明に大きな役割をは

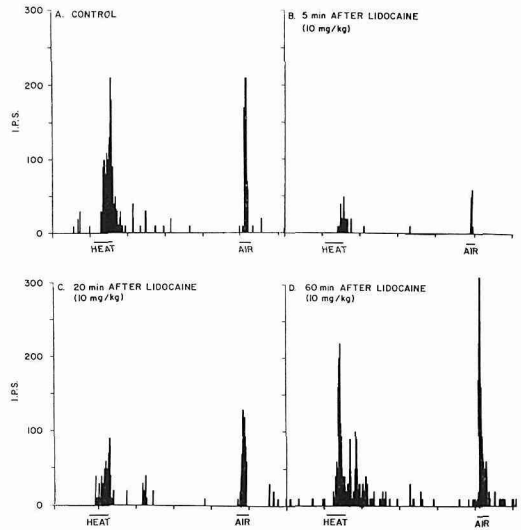


Fig. 4 Post-stimulus histogram of single-unit activities on the neuron which responded to touch, pinch and pressure. Lidocaine suppressed equally both responses to noxious heat (peak skin temp. 49.5°C) and to low threshold mechanical stimulation (jet air on the hair skin). The time base is 100 msec/bin.

たしている。例えば、1974年に、著者の一人 Kitahata *et al.*¹⁴⁾は、硫酸モルフィンが、第 VI、第 IV 層の非疼痛受容性ニューロンの活動を抑制することなしに、Rexed 第 I、V 層の疼痛受容性ニューロンの自発および機械的刺激誘発発射活動を抑制することを報告している。このモルフィンの鎮痛作用は、少なくとも部分的には脊髄レベルに薬効機序があることは他の多くの研究においても確認されている^{15,16,25,26)}。

強い輻射熱刺激は、人間の皮膚に与えられた場合に痛みとして感じられ、これに関する一連の研究は、1940年頃より Hardy 一派²²⁾により精力的になされてきた。輻射熱による皮膚の刺激は、単離された末梢神経への電気刺激^{15,16)}、末梢皮膚への鉗子などによる機械的刺激^{11,13,14)}、あるいは bradykinin の動脈内注入²⁰⁾などの他の実験的な痛み刺激とは異なり、手術操作の必要や受容野との接触の必要がないため、太い有髄神経線維を興奮させることなしに、組織侵害性の刺激を与えることが可能である。さらに、同一強度の刺激の反復も容易であり、また刺激強度を変えることもでき、調節性に富んでいる。かつ皮膚表面温度が 51°C を越えなければ、その組織損傷は極めて少ないという利点を有する^{23,24)}。われわれの実験でも、51°C の皮膚温度を上限としたが、熱照射部の皮膚には肉眼的に水泡形成などの組織損傷を認めなかった。

Hardy *et al.*²²⁾ は、この輻射熱刺激 (radiant heat, Hardy 疼痛計) を用いて、人間が痛みを感じる閾値皮膚温度を、 $44.3^{\circ}\text{C} \pm 0.8^{\circ}\text{C}$ と報告し、ごく最近、他の研究者も同様の結果 (44.9°C) を得ている²⁷⁾。この値は、われわれの脊髓ネコのニューロン発射頻度よりみた閾値皮膚温度とはほぼ一致する。Price and Browe²⁸⁾ の広範な生理学的研究の結果も同様であった。彼らは、脊髓ネコの脊髓ニューロン 154 のうち、輻射熱刺激に反応した 66 ニューロンを、以下の 3 群に分類した。1) 温受容ニューロン (warming unit, 10 ニューロン)、熱刺激に対するニューロンの閾値皮膚温度は、 35°C と 40°C の間にあり、 43°C 以下で最大に反応する。2) 温疼痛受容ニューロン (warming-noxious unit, 14 ニューロン)、閾値皮膚温度は、 35°C と 42°C の間にあるか 43°C 以上の刺激で最大に反応し、 45°C あるいはそれ以下でプラトーに達するもの、3) 疼痛受容ニューロン (noxious thermal unit, 42 ニューロン)、熱刺激に対する閾値皮膚温度は 43°C と 50°C の間 (平均 44.5°C) にあり、末梢皮膚温度 43°C と 49°C の間では、ニューロンの誘発発射頻度と刺激皮膚温度の間には直線関係があるもの、この群のニューロンは、いずれも触、圧、ピンチ、あるいは圧、ピンチにも反応し、われわれのサンプルしたニューロン群とはほぼ同様の性格を有した。かつニューロンの自発発射頻度および皮膚温度の上昇による誘発発射頻度の増加の程度も、よく類似している。更に組織学的には、warming-noxious units あるいは noxious thermal units は Rexed 第 V-VII 層に均等に分布していることを見い出している。

全身的に投与 (静注) された塩酸リドカインは、上記性格を有するネコ脊髓後角の Rexed 第 V 層ニューロンの自発発射頻度および熱刺激誘発発射頻度を、その投与量に依存して抑制し、ニューロン発射を誘発する閾値皮膚温度をも上昇させた。これらの結果は、全身的に投与された局所麻酔薬が鎮痛をもたらす、あるいは麻酔増強効果を有するという臨床上的観察に対して実験的根拠を与えるものである。

Graubard and Peterson²⁹⁾ は、静脈内注射された局所麻酔薬が神経や神経終末の伝導をブロックすることにより、無痛をもたらすと考えた。しかし、その後すぐ、プロカイン (4 mg/kg) はわずかの副作用で約 20 分間位の鎮痛効果が出現する。ただしこの量では末梢神経の伝導には無為であり、末梢神経の伝導を抑制するには、中毒量に達する量 ($25 \sim 50 \text{ mg/kg}$) のプロカインを必要とすると報告した³⁰⁾。しかしながら de Jong and Nace³¹⁾ は、リドカイン $5.0 \sim 17.5 \text{ mg/kg}$ の静脈内投与が、ペントバルビタールで静脈麻酔されたネコの A- δ 、および C 線維の反応振幅および伝導時間を抑制することを報告した。例えば、リドカ

イン 10 mg/kg は、A- δ 、C 線維の伝導速度をそれぞれ対照の 5%、10% 抑制し、反応電位の振幅をそれぞれ対照の約 16%、27% 抑制した。彼らは、静脈内投与されたリドカインが、細い末梢神経線維のインパルスの伝導をブロックして、無痛を生じるとした。

一方、輻射熱による皮膚の刺激では、人間²⁷⁾ においてもネコ³²⁾ においても、太い有髄線維を賦活することなしに細い有髄の A- δ と無髄の C 線維のみの反応がみられることが確かめられている。さらに人間では、“痛み受容器”に起因する伝導には、A- δ および C 線維のみがみられることも知られている³³⁾。かつネコ脊髓の Rexed 第 V 層のニューロンは、これらの求心線維からのインパルスを受け、スパイク発射をすることが知られている¹⁹⁾。これらの点より、全身的に投与されたリドカインが、脊髓レベルでニューロンを抑制したのか、あるいは末梢神経線維 (A- δ 、C 線維) をブロックして、2 次的に脊髓後角の Rexed 第 V 層のニューロンを抑制したのか明らかでない。しかしながら以下に述べる諸点は、われわれの研究結果が、脊髓レベルの抑制であることを強く示唆するものと考えざるを得ない。

すなわち、まず第一に、末梢神経のインパルスはその活動電位の振幅が、正常の 50% 以上抑制されない限り伝導される³⁴⁾。de Jong and Nace³¹⁾ の研究では、リドカイン 10 mg/kg の静注では、A- δ および C 線維の活動電位の抑制は 30% 以下であり、この点より、われわれの研究では、輻射熱刺激によって誘発された末梢神経線維のインパルスは、その数を減じることなく、脊髓レベルにまで伝達されたと推測される。Wagers and Smith³⁵⁾ も、リドカイン $2 \sim 4 \text{ mg/kg}$ の投与では、歯の機械的圧迫によって誘発された末梢神経線維のインパルスの発射頻度を減少させない。この場合、活動電位を消失させるためには、 20 mg/kg のリドカインが必要であったと報告している。

第 2 に、リドカイン 2.5, 5.0 そして 10.0 mg/kg による後角ニューロンの抑制の持続時間は、それぞれ 20 分、40 分、そして 50 分以上であった。Wagers and Smith³⁵⁾ らの報告では、大量のリドカイン ($10 \sim 20 \text{ mg/kg}$) でも、末梢神経線維活動電位の抑制は、2 分後には回復し始め、 $10 \sim 15$ 分で回復している。C 線維の活動電位の回復でも、 15 mg/kg のリドカインの投与後、 $2 \sim 3$ 分で始まり、 10 分後には約 80% 回復している。これらに比較し、脊髓後角ニューロンの抑制は、少量のリドカインにもかかわらず、その効果は、はるかに長く持続し、また程度も大きい。

第 3 に、脊髓反射が、静脈内投与されたプロカインおよびリドカインによって抑制される。Peterson³⁶⁾ は、ネコでプロカイン ($4 \sim 5 \text{ mg/kg}$) は、神経線維の伝導をほとん

ど抑制しないが、単および多脊髄反射を強く抑制することを観察している。de Jong *et al.*³⁷⁾も脊髄ネコでは、リドカイン (5~25 mg/kg) の静脈内投与による単一脊髄反射の亢進を観察しているものの、多脊髄反射は、対照値の5~50%まで抑制したと報告している。更に、Galindo³⁸⁾も、プロカインが、楔状核のシナプスの伝導を抑制することをみている。これらの実験的結果は、局所麻酔薬の作用が、実際に末梢神経線維に対する影響とは別に、脊髄レベルにも存在することを物語っている。更に、われわれの研究では、血漿リドカインの濃度 (5 mg/kg 静注5分後) は、 $3.6 \pm 0.69 \mu\text{g/ml}$ で、これは脊髄後角ニューロン活動の約50%抑制をもたらした。このリドカインの *in vivo* 量は、最小神経伝導遮断濃度 (minimum blocking concentration) を、はるかに下まわるものである。例えば、C線維の活動電位の振幅を50%抑制するには0.3 mM/L (81.2 $\mu\text{g/ml}$) のリドカイン³⁹⁾、直径5 μm の有髄神経線維では約0.3 mM/L (81.2 $\mu\text{g/ml}$) 複合活動電位を50~60%抑制するには2.2 mM/L (595 $\mu\text{g/ml}$)⁴⁰⁾ のリドカイン濃度を必要とする。末梢神経に比較して、脊髄後角ニューロンのリドカインに対する高感受性は、末梢神経の伝導がブロックされる1/10ないし1/20の量で全身麻酔状態を得ることができるという吸入麻酔薬における一般的事実⁴²⁾とよく一致する。また、ラベルされたリドカインが脊髄の灰白質にとりわけ多くとりこまれているという興味ある実験結果もある⁴³⁾。

DiFazio *et al.*⁸⁾の報告によるとリドカインは、その血漿濃度に比例して麻酔必要量を減少させ、ラットでは血漿濃度1 $\mu\text{g/ml}$ までの濃度では直線的に減少させるが、それ以上ではプラトーに達するという⁸⁾。彼らのその後の実験⁹⁾でも、リドカイン血漿濃度3 $\mu\text{g/ml}$ 以上からは、イヌのハロセン麻酔必要量を直線的に減少するが、11.6 $\mu\text{g/ml}$ の濃度でリドカインの効果は最大に達する、それ以上ではやはりプラトー効果を認めている。われわれの本実験のネコの脊髄後角ニューロンの自発および熱誘発発射頻度に及ぼす効果でも10 mg/kg のリドカインによる抑制の程度が2.5 mg/kg と5.0 mg/kg による抑制に比較してわずかであった (Table 1, Fig. 2)。これもリドカインの脊髄レベルでの抑制効果がこの投与量の周辺でプラトーに達したとも推測される。

われわれの結果で、リドカインが、ニューロンの自発発射頻度を熱誘発発射頻度に比較して、より強く、より長く抑制している (Table 1, Fig. 2)。これは恐らく熱刺激の強度によると思われる。リドカインによる閾値皮膚温度の上昇より明らかなごとく、われわれの実験で用いた275 $\text{mcal/cm}^2/\text{sec}$ の熱量 (末梢皮膚温度を平均34°Cより $14.2 \pm 0.2^\circ\text{C}$ 上昇) より弱い熱刺激を用いれば、ニューロンの誘発発射

頻度も自発発射頻度と同程度あるいはそれ以上の抑制がおこることが十分予測される。これはリドカインの鎮痛作用は、投与量と同じく“痛み”の刺激の強さにも依存することを示唆している。このことは、われわれのモルフィンの実験では明らかである^{44,45)}。末梢皮膚への温度刺激の段階的な増加に対するニューロンの発射頻度を検討すると、閾値以上では刺激皮膚温度が上昇すればするほど、モルフィンによる誘発発射頻度の抑制程度が小さくなる。逆に閾値皮膚温度以下の刺激では全く反応せず、100%の抑制が観察された。

Tanaka and Yamasaki⁴⁶⁾は、無麻酔のウサギ脳皮質の知覚—運動領域での研究で、7.0 mg/kg の静注リドカインが抑制性シナプスをブロックするが、興奮性のものを抑制するには15 mg/kg 以上のリドカインが必要であったと報告している。われわれのサンプルしたニューロン群には、リドカインの投与によって、自発あるいは誘発発射頻度を増したニューロンは存在しなかったが、この中枢性の抑制ないし興奮作用のバランスも、当然、考慮されねばならない。がしかし、本研究では、脊髄上部からの下行性の調節機構は、第1腰椎における脊髄の切断で除外されている。それ故、本研究の結果は、リドカインの脊髄レベルでの直接の抑制作用によるものであることを強く示唆している。この点より全身投与されたリドカインの脊髄の疼痛受容性ニューロンの抑制は、ハロセン¹¹⁾、笑気¹²⁾、ケタミン¹³⁾、サイオペンタール^{10,11)}と類似している。しかし、モルフィンが、脊髄動物の脊髄後角の疼痛受容性ニューロンの組織侵害性刺激に対する反応を抑制するが、同一ニューロンの非侵害性刺激に対する反応を抑制しないという事実は、多くの研究者によって確かめられている^{15,16,25,26)}。本研究では、リドカインは、両刺激に対する反応を同程度に抑制した。更に、モルフィンのネコ脊髄 Rexed 第V層ニューロンへの抑制は、脳幹部よりの下行性の抑制もあり、少量のモルフィンでは、脳幹部よりの下行性の影響が大きいものに対して大量では下行性の影響が少なく、脊髄ニューロンに直接影響する部分が多いことが報告されている⁴⁷⁾。リドカインにおいても、この中枢側よりの影響の検討が必要であろうが、これらの点よりリドカインは、モルフィンとは異なった脊髄レベルでの機序で、脊髄後角ニューロンに作用するものと考えられる。

5 結 論

1) 全身的に投与された局所麻酔薬の鎮痛作用の機序を解明するため、細胞外微小電極法を用いて、41匹の脊髄ネコの脊髄後角の侵害性熱刺激 (末梢受容野皮膚温45°C以上) に反応する単一ニューロン活動を記録し、塩酸リドカ

イン(静注)の影響を観察した。

2) 研究された Rexed 第 V 層の 37 のニューロンのすべてが、侵害性熱刺激に反応し、うち 15 ニューロンは、圧、ピンチ、そして他の 22 ニューロンは、触、圧、ピンチ刺激にも反応した。自発発射頻度の平均は、 9.5 ± 1.0 (mean \pm I.S.E) I.P.S で、熱誘発発射頻度の平均は、 33.9 ± 2.1 I.P.S であった。

3) リドカイン 2.5, 5.0, そして 10 mg/kg は、投与量依存的に Rexed 第 V 層のニューロンの自発発射頻度をそれぞれ 37, 68, 75 パーセント抑制、および熱刺激発射頻度をそれぞれ 17, 48, 61 パーセント抑制した ($p < 0.05$)。回復に要した時間も、その投与量に依存した。

4) ニューロン活動を誘発する閾値皮膚温度は、 $44.7 \pm 0.4^\circ\text{C}$ で人間の痛み受容の皮膚温度とほぼ同じであった、5.0 mg/kg, 10.0 mg/kg のリドカインは、閾値皮膚温度をそれぞれ 46.3 ± 0.7 , $47.8 \pm 0.8^\circ\text{C}$ と有意に増加した ($p < 0.05$)。

5) リドカインは、同一ニューロンの侵害性および非侵害性刺激に対する反応を、ともに同程度に抑制した。

6) リドカイン 5.0 mg/kg 静注 5 分後の血漿リドカイン濃度は、 $3.6 \pm 0.7 \mu\text{g/ml}$ であった。この結果はリドカインが臨床上普通にみられる血漿濃度で、鎮痛および麻酔増強効果があるという臨床上の観察を支持する。

7) 本研究の結果は、リドカインの鎮痛作用は、少なくとも部分的にはその脊髄レベルへの直接作用によるものであることを強く示唆する。

高橋長雄教授(札幌医科大学)の御校閲を深謝致します。

文 献

1. McLachlin, J. A.: The intravenous use of novocaine as a substitute for morphine in postoperative pain. *Canad. Med. Assoc. J.* **52**, 383-386 (1945).
2. Gilbert, C. R. A., Hanson, I. R., Brown, A. B. and Hingson, R. A.: Intravenous use of xylocaine. *Anesth. Analg.* **30**, 301-313 (1951).
3. de Clive-Lowe, S. G. Gray, P. W. S. and North, J.: Succinylcholine and lignocaine by continuous intravenous drip. Report of 1000 administrations. *Anaesthesia* **9**, 96-104 (1954).
4. Steinhaus, J. E. and Howland, D. E.: Intravenously administered lidocaine as a supplement to nitrous oxide-thiobarbiturate anesthesia. *Anesth. Analg. (Cleve)*. **37**, 40-46 (1956).
5. Siebecker, K. I., Kimmey, J. R. and Bamforth, B. J.: Effect of lidocaine administered intravenously during ether anesthesia. *Acta Anaesth. Scand.* **4**, 97-103 (1960).
6. Philips, O. C., Lyons, W. B., Harris, L. C., Nelson, A. T., Graff, T. D. and Frasier, T. M.: Intravenous lidocaine as an adjunct to general anesthesia: A clinical evaluation. *Anesth. Analg.* **39**, 317-322 (1960).
7. Steinhaus, J. E. and Caskin, L.: A study of intravenous lidocaine as suppressant of cough reflex. *Anesthesiology* **24**, 285-290 (1963).
8. DiFazio, C. A., Niderlehner, J. R. and Burney, R. G.: The anesthetic potency of lidocaine in the rat. *Anesth. Analg.* **55**, 818-826 (1976).
9. Himes, R. S., DiFazio, C. A. and Burney, R. G.: Effects of lidocaine on the anesthetic requirements for nitrous oxide and halothane. *Anesthesiology* **47**, 437-440 (1977).
10. 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: サイアミラールの脊髄後角細胞活動に及ぼす影響. *麻酔* **28**, 352-355 (1979).
11. Kitahata, L. M., Ghazi-Saidi, K., Yamashita, M., Bonikos, C. and Taub, A.: The depressant effect of halothane and sodium thiopental on the spontaneous and evoked activity of dorsal horn cells: Lamina specificity, time course and dose dependence. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **195**, 515-521 (1975).
12. Taub, A., Hoffert, H. 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).
13. Kitahata, L. M., Taub, A. and Kosaka, Y.: Lamina-specific suppression of dorsal-horn unit activity by ketamine hydrochloride. *Anesthesiology* **38**, 4-11 (1973).
14. 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).
15. 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).
16. Le Bars, D., Guilbaud, G., Jurna, I. and Besson, J. M.: Differential effects of morphine on responses of dorsal horn lamina V type cells elicited by A and C fibre stimulation in the spinal cat. *Brain Res.* **115**, 518-524 (1976).

17. Heavner, J. E.: Editorial views. The spinal dorsal horn. *Anesthesiology* **38**, 1-3 (1973).
18. Rexed, B.: The cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the cat. *J. Comp. Neurol.* **96**, 415-495 (1952).
19. Wall, P. D.: The laminar organization of dorsal horn and effects of descending impulse. *J. Physiol.* **188**, 403-423 (1967).
20. Besson, J. M. Conseiller, C., Hamann, K. F. and Maillard, M. C.: Modifications of dorsal horn cell activities in the spinal cord after intra-arterial injection of bradykinin. *J. Physiol.* **221**, 189-205 (1972).
21. Mayer, D. J. and Price, D. D.: Central nervous system mechanisms of analgesia. *Pain* **2**, 379-404 (1976).
22. Hardy, J. D., Wolff, H. G. and Goodell, H.: Pain sensations and reactions. pp. 105-106, Williams and Wilkins, Baltimore (1952).
23. Bessou, P. and Perl, E. R.: Response of cutaneous sensory units with unmyelinated fibers to noxious stimuli. *J. Neurophysiol.* **32**, 1025-1043 (1969).
24. Stoll, A. M. and Green, L. C.: Relationship between pain and tissue damage due to thermal radiation. *J. Appl. Physiol.* **14**, 373-382 (1952).
25. Calvillo, O., Henry, J. L. and Neuman, R. S.: Effects of morphine and naloxone on dorsal horn neurons in the cat. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* **52**, 1207-1211 (1974).
26. Duggan, A. W., Hall, J. G. and Headley, R. M.: Suppression of transmission of nociceptive impulses by morphine: Selective effects of morphine administered in the region of the substantia gelatinosa. *Brit. J. Pharmacol.* **61**, 65-76 (1977).
27. Van Hees, J.: Human C-fiber input during painful and nonpainful skin stimulation with radiant heat. *Advanced in Pain Research and Therapy*, Vol. 1, edited by J. J. Bonica and D. Albe-Fessard. pp. 35-40, Raven Press, New York (1976).
28. Price, D. D. and Browe, A. C.: Spinal cord coding of graded non-noxious and noxious temperature increases. *Exp. Neurol.* **48**, 201-221 (1975).
29. Graubard, D. J. and Peterson, M. C.: Clinical uses of intravenous procaine. pp. 23-24, CC Thomas, Springfield, Ill. (1950).
30. Peterson, C. G.: Neuropharmacology of procaine. I. Peripheral nervous actions. *Anesthesiology* **16**, 678-698 (1955).
31. de Jong, R. H. and Nace, R. A.: Nerve impulse conduction during intravenous lidocaine injection. *Anesthesiology* **29**, 22-28 (1968).
32. Beck, P. W., Handwerker, H. O. and Zimmermann, M.: Nervous outflow from the cat's foot during noxious radiant heat stimulation. *Brain Res.* **67**, 373-386 (1974).
33. Collins, W. F., Nulsen, F. E. and Randt, C. T.: Relation of peripheral nerve fiber size and sensation in man. *Arch. Neurol.* **3**, 381-385 (1960).
34. Tasaki, I.: Conduction of the nerve impulse: In Field J (Ed), *Handbook of Physiology*. Vol. 1, Sect. 1, Ch. 3, American Physiological Society, Washington (1959).
35. Wagers, P. W. and Smith, C. M.: Responses in dental nerves of dogs to tooth stimulation and the effects of systemically administered procaine, lidocaine and morphine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **130**, 89-105 (1960).
36. Peterson, C. G.: Neuropharmacology of procaine. II. Central nervous actions. *Anesthesiology* **16**, 976-993 (1955).
37. de Jong, R. H., Robies, R. and Corbin, R. W.: Central action of lidocaine-synaptic transmission. *Anesthesiology* **30**, 19-23 (1969).
38. Galindo, A.: Effects of procaine, pentobarbital and halothane on synaptic transmission in the central nervous system. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **169**, 185-195 (1969).
39. Heavner, J. E. and de Jong, R. H.: Lidocaine blocking concentrations for B- and C-fibers. *Anesthesiology* **40**, 228-233 (1971).
40. Truant, A. P. and Takman, B.: Differential physical-chemical and neuropharmacologic properties of local anesthetic agents. *Anesth. Analg. (Cleve)*. **38**, 478-484 (1959).
41. Staiman, A. and Seeman, P.: Conduction-blocking concentrations of anesthetics increase with nerve axon diameters: studies with alcohol, lidocaine and tetrodotoxin on single myelinated fibers. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **201**, 340-349 (1977).
42. Seeman, P.: The membrane actions of anesthetics and tranquilizers. *Pharmacol. Review.* **24**, 583-654 (1977).
43. Cohen, E. N.: Distribution of local anesthetic

- agents in the neuraxis of the dog. *Anesthesiology* **29**, 1002-1005 (1968).
44. Toyooka, H., Kitahata, L. M., Dohi, S., Ohtani, M., Hanaoka, K. and Taub, A.: Effects of morphine on the Rexed lamina VII spinal neuronal response to graded noxious radiant-heat stimulation. *Exp. Neurol.* **62**, 146-158 (1978).
45. Dohi, S., Toyooka, H. and Kitahata, L. M.: Effects of mophine sulfate on dorsal horn neuronal responses to graded noxious thermal stimulation in the decerebrated cat. *Anesthesiology* **51**, 408-413 (1979).
46. Tanaka, K. and Yamasaki, M.: Blocking of cortical inhibitory synapsis by intravenous lidocaine. *Nature* **208**, 207-208 (1966).
47. Hanaoka, K., Ohtani, M., Toyooka, H., Dohi, S., Ghazi-Saidi, K., Taub, A. and Kitahata, L. M.: The relative contribution of direct and supraspinal descending effects upon spinal mechanisms of morphine analgesia. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **207**, 478-484 (1978).