

88. 慢性関節炎モデルにおける交感神経性の皮膚痛覚受容器興奮

【キーワード】

交感神経系・C線維ポリモーダル受容器・慢性関節炎モデル

名古屋大学医療技術短期大学部

鈴木 重行

名古屋大学環境医学研究所

佐藤 純・熊澤 孝朗

【はじめに】

慢性関節リウマチに代表される慢性炎症性疾患、腰痛症または反射性交感神経性ジストロフィーの痛みは二次痛または鈍痛の型となって現れ、交感神経系の興奮が誘起されるような外的環境ストレスや心理的ストレスの負荷によって、その程度が増悪することが患者の訴えとしてよく経験することである。これらのことから交感神経系が慢性の痛みのメカニズムに関与していることが想定される。一方、痛覚受容器の1つであるC線維ポリモーダル受容器(CPM)は全身に広く分布し、機械的刺激、化学的刺激等に反応し、求心性に二次痛を伝達するのが特徴である。よって、CPM活動に対する交感神経系の関与が慢性痛の病態に含まれている可能性がある。そこで、慢性関節炎の代表的な実験動物モデルにおいて、CPMの単一神経放電を記録することにより、交感神経系のCPM活動への影響について検討したので報告する。

【方法】

実験動物はLewisラット(雄、8週齢)を用いた。慢性関節炎モデルであるアジュバント関節炎は、ラットの尾部遠位1/3皮下に起炎剤を1回投与し誘起させた(アジュバント群)。起炎剤は結核死菌(*M. Butyricum*, DIFCO)と流動パラフィン(6mg/ml)の割合で懸濁した完全アジュバントを用いた。投与量は各ラットに0.1mlとした。コントロール群は流動パラフィンを同部位に同量投与した。

炎症出現の指標の1つとして鈴木らが試作した水銀マンメータ方式による足容積測定装置を用い、一側後肢のつま先から踵の毛の生え際の一定レベルまでの足容積の変化を測定した。足容積は個体の成長とともに増加することが予想されるので、測定値を体重で除して1000倍した値をその日の足容積とした。実験は起炎剤投与後2-20週間経過し炎症が完成したラットに対し、ウレタン(1g/kg, iv)にて深麻酔後、大腿内側部を皮切して作成したパラフィンプール内

に露出した伏在神経の微小神経束より、下腿内側から足背内側部に受容野をもつCPMの単一神経放電を記録した。CPMの同定は電気刺激に対する興奮の伝導時間と、刺激電極から記録電極までの距離から伝導速度を算出し、受容野への機械、熱、冷刺激に対する反応性を観察することによっておこなった。また、大腿動脈の側枝に留置した、カテーテルを通して末梢の受容野に対し交感神経系の興奮性伝達物質であるノルエピネフリン(NE)を0.2ml投与しCPMユニットの放電変化を観察した。また、NE投与による効果判定はレーザードップラー計を用いて足底部の皮膚血流を測定し、有意な変化があることを指標とした。

【結果】

起炎剤投与後の足容積は2週目に足部の発赤とともに急激に増加して炎症の発現を示した。その後3週目に炎症状態はピークとなり、以後20週目まで緩解と増悪を繰り返した。

コントロール群から記録したCPMユニットの自発放電は殆どみられないか、もしくは非常に低頻度であった。さらに、NE局所動脈投与によってもCPMユニットの放電に変化がみられなかった。これに対しアジュバント群ではCPMユニットの自発放電が約半数にみられた。さらにNE投与により約30%のユニットが放電の誘起、または放電頻度の増加などの痛覚受容器興奮を示した。この現象の出現の有無、大きさは起炎剤投与後の経過日数とは関係しなかった。

【考察とまとめ】

慢性の痛みのメカニズムにおいて痛覚受容器活動に対する交感神経系の促進効果が関与するか否かを検討するために、アジュバント関節炎ラットを用い、伏在神経からCPMの活動を調べ、それに対するNE局所投与の効果調べた。その結果、アジュバント群ではコントロール群にみられない自発放電が観察された。これはアジュバント投与が関節のみならず、関節周囲の皮膚にも炎症を引き起こし、それが末梢の痛覚受容器であるCPMを慢性的に興奮させていることを示唆するものである。また、NE局所投与により一部のCPM活動の増強がみられた。これは慢性炎症状態の痛みのメカニズムに交感神経性の痛覚受容器興奮が関与していることを示唆している。