

氏名(本籍)	やま ぐち ひろ し 山口 浩 史(兵庫県)
学位の種類	博 士(医 学)
学位記番号	博 乙 第 1,447 号
学位授与年月日	平 成 10 年 9 月 30 日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	Antinociceptive synergistic interaction between morphine and n ^o -nitro l-arginine methyl ester on thermal nociceptive tests in the rats (ラットにおける熱的侵害刺激に対するモルフィンと n ^o -nitro l-arginine methyl ester (L-NAME) の鎮痛効果上の相乗的相互作用)
主 査	筑波大学教授 薬学博士 後 藤 勝 年
副 査	筑波大学教授 医学博士 久 保 武 士
副 査	筑波大学教授 医学博士 深 尾 立
副 査	筑波大学教授 医学博士 三 輪 正 直

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

麻薬性鎮痛薬の髄腔内又は硬膜外腔内投与は術後鎮痛の目的で広く行われているが、投与量によっては呼吸抑制や消化器系の副作用を引き起こす。一方、侵害刺激は脊髄又はより上位の神経系を刺激し、NMDA受容体の活性化を介して一酸化窒素の産生を高め、疼痛過剰状態を来す。このような背景のもと、本研究では一酸化窒素合成酵素阻害薬 n^o-nitro l-arginine methyl ester (L-NAME) がモルフィンと鎮痛効果に対してどのような相互作用を示すかを調べることを目的とし、正常雄性ラットにおいて熱による侵害刺激に対する効果を指標にして解析を行った。

(対象と方法)

雄性 Wistar 系ラット(体重400~475g)を髄膜内投与(IT)群、硬膜外腔内投与(EP)群及び静脈内投与(IV)群に分類し、それぞれ Yaksh 法, Bahara 法, 経大腿静脈法でカテーテル(SP-10™)を留置し、一週間の回復期間を置いて以下の実験に供した(各投与群 n=24)。熱の侵害刺激は53℃のホットプレートを用い、鎮痛効果の評価は Tail Flick Latency (TFL) をカットオフ時間を30秒として測定した。モルフィン(M), L-NAME (L) はそれぞれ予め決めておいた4種類の投与量を1時間ごとにIT群は10μl, EP群は30μl, IV群は100μlの生理食塩水に溶解して投与し、投与15分後にTFLを測定した。このTFLから% Maximum Probable Effect (% MPE) を計算式より求め、% MPE=50となる投与量(EP₅₀)を算出した。L-NAMEのEP値の50%量(それ自体では殆ど鎮痛効果を示さない量)と4種類のモルフィン各投与量を1時間ごとに同時投与し(M+L)、同様にTFLを測定してモルフィンのEPを求めた。M+L投与群のEP₅₀値がM投与群のそれより有意に小さい場合を相乗的相互作用、等しい場合を相加的相互作用と判定した。

(結果)

モルフィンとL-NAMEは各々単独で用量依存的に鎮痛作用を示し、EP₅₀(mean±SEM)はそれぞれIT群で1.23±0.18μgと76.0±14.5μg, EP群で32.6±2.4μgと560±97μg, IV群では536±71.8μgと16.0±4.0mgであった。少量のL-NAMEとモルフィンの同時投与(M+L)はモルフィンのEP₅₀値を有意に減少させ、IT群で0.16±0.03μg, EP群で1.18±0.32μg, IV群では50.0±11.4μgであった(P<0.01)。Sham Control(生理食塩水)群では全ての投与経路でTFLの有為な延長は認められなかった。

(考察)

本研究から、モルフィンとL-NAMEは髄腔内、硬膜外腔内及び静脈内に同時投与した場合、何れのルートでも熱的侵害刺激に対する鎮痛効果において相乗的相互作用を示すことが判明した。髄腔内投与及び全身投与に関しては過去に相乗作用の報告があり、本研究結果と一致するものであるが、これらの場合かなり大量を投与しており、相互作用の解析結果には疑問が残る。硬膜外投与に関しては過去に報告はなく、これが初めてである。臨床的に神経病性疼痛を模倣するとされる動物モデルにおける解析から、一酸化窒素の過剰産生がこのような慢性疼痛の一原因であると考えられる。従って、手術侵襲によっても脊髄内の一酸化窒素合成酵素の活性が上がり、疼痛過敏状態になる可能性が想定される。本研究結果は、このような場合に髄腔内又は硬膜外モルフィン投与にL-NAMEを加えることにより、更に強力な鎮痛効果が得られる可能性を示唆するものである。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文はCanadian Journal of Anaesthesiology誌にfull paperとして発表されたもので、ラットの髄腔内、硬膜外腔内及び静脈内モルフィンとL-NAME (n^o-nitro l-arginine methyl ester)を同時に投与した際の相互作用を、熱侵害刺激に対する鎮痛効果を指標にして調べたものである。L-NAMEにも鎮痛効果のあることが知られていたが、本研究では、L-NAME自体では効果のないような低容量でモルフィンの作用を相乗的に増強することが、何れの投与経路においても示されている。L-NAMEには副作用が殆どないことを証明することが前提となるが、手術侵襲等による疼痛の除去に併用することが可能となれば、特にモルフィンの使用量を大幅に少なくすることができ、臨床的な実践面で高く評価される。このような研究は、痛みの発症・伝播・受容機構の解明にもつながり、学術的にも大きな意義のあるものである。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。