

大原 知宏 論文内容の要旨

主 論 文

Effects of Steroidal and Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs
On Bradykinin-evoked Responses of Nociceptors from
the Rat Temporomandibular Joint

ブラジキニンに惹起されたラット顎関節侵害受容性応答に対するステロイド系
および非ステロイド系抗炎症薬の効果

T. Ohara, J. L. Zeredo, A. Mizuno, K. Toda

International Journal of Pharmacology • 2006年掲載予定
〔ページ数 6ページ〕

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 医療科学 専攻
主任指導教員 水野 明夫教授

緒 言

顎関節には、病的な障害を受けることによって関節複合体の機能関係を乱し疼痛や機能障害が生じる。障害時に発現する疼痛は滑膜の炎症によるものが多く、関節運動時に増大される。さらに疼痛の持続が関連痛や痛覚過敏など二次的な興奮を引き起こし症状を悪化させる場合もある。そのため临床上、疼痛制御は必要不可欠であり、薬物、理学療法などによる治療手段が行われている。Takeuchiらのラット顎関節 *in vitro* 標本を用いた種々の刺激に対する侵害受容器応答実験によれば顎関節組織周辺にはポリモーダル侵害受容器が多く存在しこれらの興奮が顎関節の侵害受容性応答を引き起こすことを示唆している。とくにC線維に支配されるポリモーダル侵害受容器は感作現象を起こしやすく顎関節部位の疼痛発現に重要と考えられている。非ステロイド系抗炎症薬（以下 NSAID）は臨床的に最も使用されている薬物であり、その効果も大きい。作用機序は炎症誘導型アイソザイム、COX-2 を抑制することにより、PGE₂ や PGI₂ の産生抑制による効果と考えられている。ステロイド系抗炎症薬の作用機序は一連の炎症関連遺伝子の発現制御によるものといわれ、リウマチ性関節炎などの炎症疾患に使用されて効果を発揮することが知られている。今回、侵害受容器応答を惹起させたラットの顎関節に作用機序の異なる抗炎症薬を投与し、侵害受容器応答に対する効果を電気生理学的に比較検討した。

対象と方法

体重 250～350 g の雄性ウイスターラットを対象とし、マイクロニューログラフを応用した単一神経線維記録法を用いて神経応答を記録した。顎関節を明示させた頭部と耳介側頭神経を記録装置に設置し、電気刺激から伝導速度を算出し、さらに熱と機械的な刺激に応答を示す C 線維・ポリモーダル侵害受容器の神経ユニット（以下 C-Polymodal ユニット）を選別し実験記録の対象とした。この顎関節にブラジキニン（以下 BK）を投与し化学的侵害受容性応答を惹起させ、各種の試薬、生理食塩水（対照群）、フルルビプロフェン（NSAID）、デキサメタゾン（ステロイド系）を関節に投与して侵害受容性応答の経時的反応を記録した。また、試薬投与による機械的刺激の反応閾値の計測を行った。

結 果

BK 単独群の自発放電反応は投与してからの 30 秒間において 2Hz 前後の値を示し、その後 60-90 秒において約 15% 低下するがその後は比較的安定した数値を示した。生食投与群は BK 単独群とほぼ同程度の反応をみせ計測時間中に有意差はなかった。フルルビプロフェン投与群は投与 120 秒まではほぼ対照群と同じ値を示していたが 180-210 秒間において発火頻度の低下を見せた。その後も低い値を示しピークでは対照群に比べ約 25% 低い値を示した。デキサメタゾン投与群は 0-30 秒において対照群と比べわずかに低い値を示し、150-180 秒において約 17% 低下の値を示したが、その後はわずかに低い値を示すが有意差は認めなかった。計測時間全体での発火頻度は抗炎症薬投与群は非投与群に比べ明らかな有意に低い値であった。抗炎症薬双方では有意差はなかった。デキサメタゾン投与群はわずかに高い値であった。機械的刺激に対する閾値は BK を投与したいずれの群も正常群に比べて明らかに低い値であった。抗炎症薬投与群は非投与群に比べ有意に高い値を示した。抗炎症薬の両群で有意差は認めなかった。

考 察

BK は炎症関連物質であり最も強力な内因性発痛物質として知られている。今回の実験では顎関節に多く分布する C-Polymodal ユニットが組織障害後に速やかに産生される内因性炎症関連物質によって引き起こされる侵害受容性応答を観察した。BK 投与後の 30 秒間で高い自発性発火頻度を示し、速やかに反応する事が認められた。60 秒経過後の 30 秒間単位で頻度の低下がみられ以後安定した頻度を見せたことから速やかに代謝されかつ感作による組織反応であることが考えられた。フルルビプロフェン投与群は効果が比較的後半に現れ感作現象の抑制と考えられた。デキサメタゾン投与群は比較的早い段階から若干の低い反応がみられた。両者の効果発現の差異から作用機序の違いが観察された。2 種の抗炎症薬のいずれにおいても侵害受容性応答の有意な低下が認められ、炎症発現時の過敏作用の抑制が期待できることが示唆された。

（備考）※日本語に限る。2000 字以内で記述。A4 版。