

低用量プロポフォールが，ラット脊髄くも膜下腔のNO産生および疼痛行動に与える影響

氏名 倉田 眞 治

痛覚過敏は歯科治療や口腔外科手術の際に起こりうる病態で，その発生機序には中枢神経系，特に脊髄において，一酸化窒素（NO）やグルタミン酸（Glu）の中間産物を介した，NO-cyclic GMP系の活性化や，free radicalの過剰産生が関与していることが報告されている．特に痛覚過敏の病態では，reactive oxygen speciesなどの組織傷害因子が強く関与していると考えられている．

一方，全身麻酔の導入・維持あるいは鎮静法に用いられるプロポフォールは，鎮痛効果や痛覚過敏への関与に関しては多くの研究があるものの，まだ結論の一致を得ていない．しかし，最近の知見では，プロポフォールは生体内のNOの産生に影響を与えるとの報告がある．さらにプロポフォールは，組織傷害因子のperoxynitrite（ONOO⁻）を排出する作用があることが報告されている．

われわれは，プロポフォールが中枢神経系，特に脊髄でNO産生を変化させて痛覚過敏を変調させるという仮説を立てた．これまでプロポフォールの痛覚過敏に対する作用に関して行動学および神経科学的検索を同一個体について検討した報告はみられない．本研究では，マイクロダイアリシス法を用いた，無麻酔・無拘束・自由行動下ラットでの低用量のプロポフォール投与が，炎症性侵害受容性疼痛モデルであるホルマリンテストにおける脊髄くも膜下腔でのNO産生と疼痛行動に与える影響について同一個体で検索を行った．

実験は，全身麻酔下でWistar系雄性ラットの脊髄くも膜下腔に脊髄用ダイアリシスカテーテルを埋入，その後4～5日の回復期間を経た後，ラットの左側後肢足底へホルマリン（5%，50 μ l）を皮下投与して行った．なお，ホルマリンの皮下投与は，催眠下量のプロポフォール（40mg/kg）もしくは生理食塩水の腹腔内投与10分後に行った．脊髄での一酸化窒素（NO）の産生はマイクロダイアリシス法で10分毎に計120分間測定すると共に，疼痛行動であるflinching回数をホルマリン投与1分後，5分後およびその後5分毎に各々1分間計測し，計60分間観察した．

歯学様式6号〔論文内容の要旨（2枚目）〕

その結果, 予備実験におけるプロポフォール 40mg/kg 腹腔内投与による NO 産生量の経時的変化に有意な変化は認められなかった.

生理食塩水投与群での, NO 産生量は基礎値に比しホルマリン投与 40, 50, 60, 70 分後に $132.3 \pm 8.8\%$, $133.1 \pm 7.9\%$, $132.5 \pm 8.1\%$, $132.2 \pm 7.2\%$ (mean \pm SEM, n=8, $p < 0.05$) と有意な上昇を示した. 一方, プロポフォール投与群では, 基礎値に比し NO 産生に有意な変化は認められなかった. なお, 両群間における NO 産生量の経時的変化では, 有意な差が認められた.

ホルマリンテストの疼痛行動の, 第1相 (0~5分) における flinching 総数に群間での有意差は認められないものの, 第2相 (5~60分) における flinching 総数は, プロポフォール投与群が生理食塩水投与群に比し, 有意な減少が認められた.

以上より, 自由行動下ラットのホルマリンテストにおける低用量プロポフォールの腹腔内投与が, 脊髄くも膜下腔の NO 産生を減少させるとともに, ホルマリンテストによる第2相の疼痛行動を減少させたことから, 低用量プロポフォール投与が炎症性疼痛に起因する痛覚過敏の発現を抑制する可能性が示唆された.