
馬尾・神経根の障害様式解明に
関する実験的研究

(研究課題番号：02454340)

平成2～4年度科学研究費補助金
(一般研究B) 研究成果報告書

平成5年3月

研究代表者 原田吉雄
(旭川医科大学医学部)

はしがき

平成2年度から、文部省科学研究費補助金（一般研究 B）の助成のもとに行われた「馬尾・神経根の障害様式解明に関する実験的研究」は3年間の研究期間を終了し、ここに研究成果報告書をまとめることになった。研究計画の全てが達成されたわけではないが、いくつかの新しい有用な知見が得られたと考えられる。報告書の作成にあたり、各分野の専門家の方々からの率直な御批判を願うものである。

研究組織

研究代表者： 原田 吉雄（旭川医科大学医学部・助教授）

研究分担者：

・平成2年度

竹光 義治（旭川医科大学医学部・教授）

平山 隆三（旭川医科大学医学部・講師）

熱田 裕司（旭川医科大学医学部・助手）

岩原 敏人（旭川医科大学医学部・助手）

渡壁 誠（旭川医科大学医学部・助手）

加茂 裕樹（旭川医科大学医学部・助手）

・平成3年度

竹光 義治（旭川医科大学医学部・教授）

平山 隆三（旭川医科大学医学部・講師）

熱田 裕司（旭川医科大学医学部・助手）

岩原 敏人（旭川医科大学医学部・助手）

渡壁 誠（旭川医科大学医学部・助手）

加茂 裕樹（旭川医科大学医学部・助手）

・平成4年度

竹光 義治（旭川医科大学医学部・教授）

平山 隆三（旭川医科大学医学部・講師）

熱田 裕司（旭川医科大学医学部・助手）

渡壁 誠（旭川医科大学医学部・助手）

加茂 裕樹（旭川医科大学医学部・助手）

研究協力者

菅原 修（旭川医科大学医学部・医員）

村元 敏明（旭川医科大学医学部・医員）

今井 充（旭川医科大学医学部・技官）

研究経費

平成2年度 2,600 千円

平成3年度 1,500 千円

平成4年度 1,800 千円

計 5,900 千円

研究発表

1、学会誌等

- 1) 原田吉雄、今井 充、浜田 修：
自動脊髄モニタリング(SAFE)の開発と臨床応用
臨床脳波 32: 648-653, 1990
- 2) 魏 新栄、岩原敏人、熱田裕司、原田吉雄、他：
伝導性脊髄誘発電位に関する実験的研究 -運動路系の関与について -
北整災誌 33(2): 1-7, 1990.
- 3) 原田吉雄、浜田 修、今井 充、熱田裕司、他：
術中脊髄モニタリングにおけるPitfallsとその対策
整形・災害外科 34: 39-44, 1991.
- 4) 岩原敏人：
脊髄牽引下における脊髄誘発電位と脊髄血流量の関係
日整会誌 65: 407-414, 1991.
- 5) Y. Atsuta, P. Abraham, T. Iwahara, et al.:
Control of locomotion in vitro: II. Chemical Stimulation
Somatosens. and Motor Res. 8(1):55-63, 1991.
- 6) 加茂裕樹、今井 充、熱田裕司、他：
頸髄症における術前・術中脊髄誘発電位
脊髄電気診断学 :13(1): 166-169, 1991.
- 7) 石井 薫、竹光義治、原田吉雄：
両側単一神経根症状を呈した脊髄クモ膜嚢腫の1例
北整災誌 35(1): 121-125, 1991.
- 8) 朝野裕一、熱田裕司、向井康詞：
疼痛-筋スパズム-疼痛サイクルに関する実験的アプローチ
-In vitro 標本を用いて -
北海道理学療法 8: 29-32, 1991.
- 9) 熱田裕司、岩原敏人、菅原 修、他：
神経根症状の発現様式解明に関する実験的研究
- In vitro 神経節付き後根標本による解析 -
日整会誌 66(8): S1171, 1992.

- 10) 岩原敏人、熱田裕司、今井 充、他：
In vitro モデルにおける脊髄誘発電位の実験的検討
日整会誌 66(8): S1411, 1992.
- 11) T. Iwahra, Y. Atusta, M. Watakabe, et al.:
Analysis of spinal cord evoked potential and locomotor function
during acute spinal cord compression
Spine 17(11): 1375-1380, 1992.
- 12) 菅原 修、竹光義治、原田吉雄、他：
胸椎・腰椎後彎症に対する instrumentation surgery
東日本臨整会誌 4: 279-282, 1992.
- 14) 菅原 修、熱田裕司、岩原敏人、他：
神経根に及ぼす機械的圧迫と低酸素負荷の影響
- in vitro モデルによる解析 -
北整災誌 1993 (印刷中)
- 15) 村元敏明、熱田裕司、菅原 修、他：
神経根における異所性発火の発現および抑制因子について
脊髄電気診断学 1993 (印刷中)

2、口頭発表(主要学会)

- 1) 浜田 修、他：
頸部脊柱管拡大術後の脊髄形態の復元と臨床成績の検討
第4回 北海道脊椎疾患研究会、1990年11月
- 2) O. Hamada, et al.:
Computerized autonomic spinal cord monitoring system for spinal
surgery using spinal cord evoked potentials
18th SICOT, Montreall, 1990.
- 3) 加茂裕樹、竹光義治、原田吉雄：
腰部脊柱管狭窄症における手術的治療
第20回 日本脊椎外科学会 1991年 6月
- 4) 熱田裕司、竹光義治、岩原敏人、原田吉雄：
脊椎疾患関連領域における研究手法としての神経 in vitro モデルの応用
第20回 日本脊椎外科学会 1991年 6月
- 5) 原田吉雄：
脊髄刺激法脊髄誘発電位
第12回 脊髄シンポジウム、1991年 9月

- 6) Y. Harada, M. Imai, Y. Atsuta, et al.
Determination of the pitfall -critical point in intraoperative spinal
cord monitoring and clinical results of automatic monitoring
5th Int. Symposium on Spinal cord monitoring, 1992 June.
- 7) T. Iwahara, Y. Atsuta, M. Imai, et al. :
In vitro animal study of the spinal cord evoked potentials
5th Int. Symposium on Spinal cord monitoring, 1992 June.
- 8) M. Imai, Y. Atsuta, Y. Harada, et al.
Automated spinal cord monitoring system with multimodal evoked
potential
5th Int. Symposium on Spinal cord monitoring, 1992 June.
- 9) 菅原 修、熱田裕司、岩原敏人、他：
神経根症状発現機序に関する実験的研究 -in vitro モデルの応用 -
第83回 北海道整形災害外科学会 1992年 7月
- 10) 熱田裕司、岩原敏人、菅原 修、他：
神経根症状の発現様式解明に関する実験的研究
- In vitro 神経節付き後根標本による解析 -
第7回 日本整形外科学会基礎学術集会 1992年 10月
- 11) 村元敏明、熱田裕司、菅原 修、他：
神経根における異所性発火の発現および抑制因子について
第84回 北海道整形災害外科学会 1993年 1月
- 12) 白川久統、竹光義治、原田吉雄、他：
頸部脊柱管狭窄を合併した頸髄症の治療法の検討
第84回 北海道整形災害外科学会 1993年 1月
- 13) 岩原敏人、熱田裕司、渡壁 誠、他：
猫歩行能から検討した脊髄電位のcritical point
第84回 北海道整形災害外科学会 1993年 1月
- 14) 熱田裕司、菅原 修、岩原敏人、他：
脊髄および神経根におよぼす低酸素負荷の影響
厚生省脊柱靱帯骨化調査研究班総会 1993年 3月

研究成果

I. 神経根活動に及ぼす機械的圧迫と低酸素負荷の影響

— in vitro model を用いた異所性発火の解析 —

【目的】

腰部神経根障害における痛みやしびれ感などの自覚症状は、神経根に起こる異所性発火に基づくと考えられる。腰椎椎間板ヘルニアや腰部脊柱管狭窄症の画像診断より、その異所性発火の発生原因として神経根の機械的圧迫が重要な役割を果たしていることは間違いないが^{5) 6) 7) 8) 12) 14) 15)}、最近神経根周囲の化学的環境要因が関与する可能性が示唆されてきた^{4) 9) 11) 18)}。すなわち、画像上神経根に対する圧迫形態が変化しないにもかかわらず臨床症状の改善がしばしば認められる。また、椎間板膨隆などによる神経根圧迫は全ての例で有症状とは限らない。この説明のために Marshall ら⁹⁾は、椎間板実質は強力な炎症性化学物質を含有していることを示し、chemical radiculitis の概念を提唱した。また Gertzbein ら³⁾は、椎間板実質が硬膜外に脱出した時には、神経根のみならず硬膜に対しても自己免疫反応を引き起こすことを報告した。一方、神経根あるいは馬尾症状としての間欠性跛行に関しては、神経根の血流との関連も示唆されている。しかし、これら機械的・化学的環境要因の各々と異所性発火の発現様式との関連を実験的に解析することは、これまで困難であった。

今回われわれは、知覚神経節と神経根を in vitro 条件下に維持することにより、神経根あるいは神経節に任意の条件で機械的刺激を加えたり化学的環境を変化させることを可能とした。この実験モデルを用いて、根症状発現機序を異所性発火様式の観点から解析した。

【研究方法】

総計15頭の雑種成犬（体重6～10Kg）を用い、ネンブタール静脈麻酔下に腰椎を椎弓切除したのち、第5～7腰髄神経根後根のみ（総計40神経根）を知覚神経節付で採取した。これを人工脳脊髄液（以下aCSFと略す）chamber中に入れて維持した。aCSFの組成は、NaCl 128, KCl 3, NaH_2PO_4 0.5, CaCl_2 1.5, MgSO_4 1, NaHCO_3 21, glucose 30（各mM濃度）であり、通常 PH7.4, 30°C, 95%酸素と5%二酸化炭素で飽和した状態とした。神経根および神経節部は隔壁により神経根中枢端の導出部と区切り、導出部は流動パラフィンを満たした中で神経根中枢端を3～4本の神経束に細分して双極白金電極上に留置した（図1）。神経根線維部・神経節

部に対する機械的刺激は、圧トランスデューサ付き圧迫子をマイクロマニピレーターに装着して行い、圧迫時間は5秒間に設定した。この圧迫子にて神経根線維部及び神経節部に機械的刺激を加え、導出部から反応性の神経発射活動が得られた時点での圧を計測し、両者の閾値について比較した。また、chamber内のaCSFの飽和酸素を窒素と置換することにより局所的な低酸素状態を作成して、神経発射活動の変化を観察した。さらに低酸素負荷前、負荷中、そして再度酸素飽和とした際の神経節の機械的発射閾値を計測した。また、一部の神経束については電極を直列に配置し、活動電位の伝導速度を計測した(図1)。神経発射活動は筋電計(ダンテック社 DISA counterpoint)により増幅し、サーマルアレイレコーダ(日本光電)に描出するとともにFMテープレコーダに収録した。

【研究成績】

a) 機械的圧迫刺激に対する神経根・神経節の反応特性

正常aCSF内で無刺激状態においては、後根神経束からの自発発射活動はほとんど観察されない。圧迫を後根線維部に加えると、瞬時の発射のみを認めるが、神経節に対する同様の圧迫は時に数分にわたる持続的活動を誘発した(図2a)。この神経圧迫による発射活動の初期頻度は100~140 spikes/sec. と高く、30 spikes/sec.程度で持続しながら徐々に減少した。同様の現象は同一標本においてくり返し観察できた。また、神経節部の圧迫では、リズム性を有するburst発射の形態を呈する神経活動もしばしば認められた(図2b)。同一標本において、圧迫による発射活動がおさまり安定してから次の圧迫を行うようにして、神経根線維部と神経節部に各々5~7回の圧迫刺激をくり返し加えた際の機械的圧迫に対する発射活動発生の閾値を計測した。代表例における結果を図3に示す。神経根線維部を100%とすると、神経節部では18.0%±5.73であった。機械的圧迫に対する両者の反応閾値をMann-Whitney検定すると、神経節部の閾値は神経根線維部のそれよりも有意($P < 0.05$)に低かった。

b) 低酸素負荷における神経発射活動の変化

まず、神経節部aCSFの酸素を窒素で置換し低酸素状態とすると、約2分後に自発発射活動の増大を認めた(図4)。この現象は後根神経節の活動性が維持されている28例全てで観察できた。一般に活動発生までの時間は1~3分であった。活動するunitは18~20 spikes/sec.の発射頻度で始まり、以後漸増する傾向が見られ最大頻度は30 spikes/sec.程度であった。そして15~20分後に再び酸素を投与すると、その活動は徐々に減少し消失した。次に、低酸素状態における機械的圧迫に対する発射活動の閾値について計測した。代表例における結果を図5に示す。通常のaCSF内における機械的圧迫に対する発射閾値を100%とすると、低酸素

状態として15～20分間維持し自発放電の増大を認めた時点で機械的圧迫を加えた場合の発射閾値は $33.1\% \pm 19.9$ であり有意($P < 0.01$)に低下した。そして、再び酸素飽和状態に戻した後15分後には閾値はcontrolと同程度($100\% \pm 20.7$)にまで上昇した(図5)。

c) 神経伝導速度

後根神経節圧迫により誘発される発射活動の伝導速度分布(図6a)を示す。測定した50unitの平均伝導速度は $28.93 \pm 13.79\text{m/sec.}$ であった。20～35m/sec.の範囲に最も多く分布するが、50～70m/sec.のunitも5例10%に認められた。一方、低酸素負荷により誘発される発射活動の伝導速度分布(図6b)は、測定した29unitでの平均伝導速度が $25.26 \pm 8.80\text{m/sec.}$ であり、神経節機械的圧迫時の伝導速度分布と有意差はなかった。しかし50m/sec.以上のunitは1例3%のみであった。

【考察】

腰部神経根症状としての痛みやしびれ感などの自覚症状は、神経根に起こる異所性発火に基づくと考えられる。その原因として神経根の機械的圧迫が関与していることが知られている。Macnab⁸⁾は椎間孔にカテーテルを挿入し、正常神経根を実験的に圧迫すると、知覚異常やしびれが引き起こされることを報告した。またSmyth & Wright¹⁵⁾は、椎間板ヘルニア患者の障害神経根を術中に引っ張ると、坐骨神経痛を引き起こすことを報告した。動物実験においてHowe⁵⁾⁶⁾やWall & Devor¹⁷⁾は、あらかじめ障害を加えた神経根を物理的に圧迫すると、侵害受容求心性神経の活動電位が誘発されることを示した。また彼らは、同様の動物実験の結果より、後根神経節を刺激した場合には、神経根の障害の有無にかかわらず活動電位が引き起こされることを報告した。

一方、最近の研究から神経根周囲の化学的環境要因が、神経根に起こる異所性発火に関与する可能性が示唆されてきた。Nachemson¹¹⁾は椎間板ヘルニア摘出術中に、椎間板のPHを測定し、神経根症状の強い患者では、髄核の水素イオンの集積が高いことから、根症状発現に化学的因子が関与していることを示唆した。Burchiel²⁾は、in vivoの動物実験において、後根神経節周辺を低酸素状態にしたり、 α -adrenergicの刺激を加えると、求心性の活動電位が得られることを報告した。これらの結果からRydevik¹²⁾は、神経根に起こる異所性発火に基づく痛みの発現には、圧迫・牽引などの機械的因子と髄核脱出物や根周囲の化学的環境の変化などの化学的因子の両方が関与すると推察した。

しかし、これら機械的・化学的環境要因の各々について、異所性発火の発現様式と関連づけて客観的に解析することはこれまで困難であった。本研究で用いたin vitro神経節付後根標本モデルの利点は、神経根・神経節の置かれる環境を全

く任意に設定可能¹⁾なことであり、これにより機械的・化学的環境因子の影響を個々に検討できる。

今回の実験から、機械的刺激に対する神経根と知覚神経節の反応特性の違いが明らかとなった。すなわち、正常神経根では機械的圧迫を加えても瞬時のみの発射活動しか認めないが、神経節圧迫は時に数分にわたる持続的活動を誘発した。これはMacnab³⁾の臨床実験、Howe⁵⁾⁶⁾, Wall & Devor¹⁷⁾らのin vivo動物実験の結果を支持するものである。神経節の発射活動ではしばしばリズム性を有するburst発射の形態が観察され、これは“うずく”ような痛みと関連する可能性がある。また、発射活動が出現するまでの機械的圧迫に対する閾値の定量的測定により、神経節は神経根よりも機械的刺激に対する感受性が高いことが客観的に示された。1948年のLindblom⁷⁾らの“外側ヘルニア症例は疼痛が強い”との報告以来、同様の症例をわれわれも日常しばしば経験するが、これには後根神経節の機械的圧迫に対する感受性が高いことが密接に関係していると思われる。

今回化学的環境因子のひとつとして、神経根周囲の酸素濃度を变化させた。aCSF中の酸素を窒素で置換し低酸素状態とすると、全例で自発発射活動が認められた。Maruhasi¹⁰⁾らのラットの坐骨神経を用いたin vitro実験によると、無酸素状態にしても末梢神経の膜電位は低下する。一方Urban¹⁶⁾は、ラットの後根神経節を低酸素状態のaCSFに置くと神経節細胞の膜電位が上昇すると報告している。したがって、本実験で神経根中枢神経束から得られた自発発射活動は、神経根線維由来ではなく後根神経節細胞由来と考えられる。さらに低酸素状態にすると機械的圧迫刺激に対する後根神経節の発射閾値が低下することが客観的に示され、さらに15~20分の低酸素状態では可逆性の興奮性変化であることが判明した。これらの結果より神経節周囲の酸素濃度が異所性発火様式を修飾することが実際に明らかとなった。Olmaker¹²⁾らは腰部脊柱管狭窄症における症状発現に、馬尾や神経根への血流減少が関与すると推察している。もし血流障害が実際に関与するならば、酸素供給はその主たる因子であると考えられ、今回の結果は重要な意味を持つ。

後根神経節圧迫や低酸素負荷による発射活動の伝導速度を計測すると20~35m/sec.のものが多く含まれていたことから、この発射活動の一部には少なくともⅢ群(A δ)に属する線維が含まれており、痛みやしびれ感に関連していることが示唆された。今後は導出部の神経束をさらに細分化した上で、活動神経線維のタイプを同定し、各種環境因子に反応する単一神経節細胞および神経線維レベルでの反応特性を詳細に解析する必要がある。

本実験モデルは、機械的・化学的環境要素を任意に設定し解析できる優れた利点を有している。したがって、本実験モデルを用いてさまざまな化学物質が神経

根の異所性発火をどのように修飾（促進・抑制）するのかを、今後さらに詳細に解析し得るものと考え。特に椎間板変性に伴う生化学的変化との関連に興味もたれる。また本実験において異所性発火の抑制因子の同定は、治療と深く結びついてゆくものと思われる。今回は急性実験であり神経根の形態は脱髄・変性などの病的変化を有していない。今後、慢性神経根圧迫動物モデルなどを作成し本手法にて解析することにより、慢性障害神経根の根症状発現機序に関するさらに重要な知見が得られるものと期待できる。

【まとめ】

- (1) in vitro神経節付後根標本で異所性発火の発現様式を解析した。
- (2) 機械的刺激に対する感受性は神経節部が神経根線維部に比べ有意に低かった。
- (3) 低酸素状態は自発発射を誘発し、知覚神経節の機械的刺激感受性を高めた。
- (4) 機械的圧迫および低酸素負荷により発射活動を示した線維の伝導速度は 20～30m/sec. の範囲に多く分布した。
- (5) 本実験モデルは機械的・化学的環境要素を全く任意に設定できる特徴を有し、神経根症状の発現様式を実験的に検討する上で有力な手法と考えられた。

S u m m a r y

To investigate the mechanism of abnormal sensation in radiculopathy, ectopic discharge induced by nerve root compression and anoxia was studied using an in vitro model. The lumbar dorsal root(DR) with dorsal root ganglia(DRG) preparation made from adult dog was immersed in the artificial CSF(aCSF) saturated with 95% O₂ and 5% CO₂. The activity of the nerve root was recorded using bipolar platinum electrodes. Acute compression of the DR produced firing for less than several seconds. In contrast, long periods of firing(5-20min) were induced following the compression of the DRG. During hypoxia, spontaneous activity originating from the DRG was elicited and the mechanical threshold of DRG was lowered. These results suggested that hypoxia as well as mechanical compression of DRG may play an important role in radiculopathy.

【参考文献】

- 1) 熱田裕司, 岩原敏人, 原田吉雄他: In vitroにおける脊髄運動機能研究の試み. - neonatal rat 脳幹-脊髄-後肢標本 -. 日整会誌, 63(7): S 956, 1989.
- 2) Burchiel, KJ.: Spontaneous impuls generation in normal and denervated dorsal root ganglia. Sensitivity to alpha-adrenergic stimulation and hypoxia. Experimental neurology, 85:257-272, 1984.
- 3) Gertzbein, SD. Tait, JH. Devlin, SR. : The stimulation of lymphocytes by nucleus pulposus in patients with degenerative disk disease of the lumbar spine. Clin Orthop, 123: 149-154, 1977
- 4) Gronblad, M. Weinstein, JN. Santavirta, S. : Immunohistochemical observations on spinal tissue innervation. A review of hypothetical mechanisms of back pain. Acta Orthop Scand, 62(6):614-622, 1991.
- 5) Howe, JF. Loesed, JD. Calvin, WH. : Mechanosensitivity of dorsal root ganglia and chronically injured axons. : A physiological basis for the radicular pain of nerve root compression. Pain, 3 : 25-41, 1977.
- 6) Howe, JF. : A neurophysiological basis for the radicular pain of nerve root compression. In : Bonica JJ, Liebeskind JC, Albe-Fessard DG (eds.). Advances in Pain Research and Therapy, Vol 3. Raven Press, New York, pp647-657, 1979.
- 7) Lindblom, K. Rexed, B. : Spinal nerve injury in dorso-lateral protrusions of lumbar discs. J. Neurosurg., 5:413-432, 1948.
- 8) Macnab, I. : The mechanism of spondylogenic pain. In : Hirsch, C., and Zotterman, Y. (eds.): Cervical Pain. New York, Pergamon Press, pp89-95, 1972.
- 9) Marshall, LL. Trethewie, ER. Curtain, CC. : Chemical radiculitis. A clinical, physiological and immunological study. Clin. Orthop., 129:61-67, 1977.

- 10) Maruhasi, J. Wright, EB. :
Effect of oxygen lack on the single isolated mammalian (RAT) nerve fiber. J. Neurophysiol., 30(3):434-452, 1967.
- 11) Nachemson, A. :
Intradiscal measurements of PH in patients with lumbar rhizopathies. Acta Orthop. Scand., 40:23-42, 1969.
- 12) Olmarker, K. Holm, S. Rydevik, B. et al. :
Experimental nerve root compression. A model of acute, graded compression of the porcine cauda equina and an analysis of neural and vascular anatomy. Spine, 16(1):61-69, 1991.
- 13) Rydevik, B. :
Spinal nerve root compression. In: Szabo, RM. (ed.).
Nerve Compression Syndromes - Diagnosis and Treatment.
Thorofare, NJ. Charles B. Slack. Inc., pp - , 1989.
- 14) Rydevik, B. Pedowitz, RA. Hargens, AR. et al. :
Effects of acute, graded compression on spinal nerve root function and structure. An experimental study of the pig cauda equina. Spine, 16(5):487-493, 1991.
- 15) Smyth, MJ. Wright, V. :
Sciatica and the intervertebral disc. An experimental study. JBJS(Am)., 40A:1401-1418, 1959.
- 16) Urban, L. Somjen, GG. :
Reversible effects of hypoxia on neurons in mouse dorsal root ganglia in vitro. Brain Research, 520:36-42, 1990.
- 17) Wall, PD. Devor, M. :
Sensory afferent impulses originate from dorsal root ganglia as well as from periphery in normal and nerve injured rats. Pain, 17:321-339, 1983.
- 18) Weinstein, JN. :
Mechanisms of spinal pain the dorsal root ganglion and its role as a mediator of low-back pain. Spine, 11(10):999-1001, 1986.

【図表】

実験モデル模式図

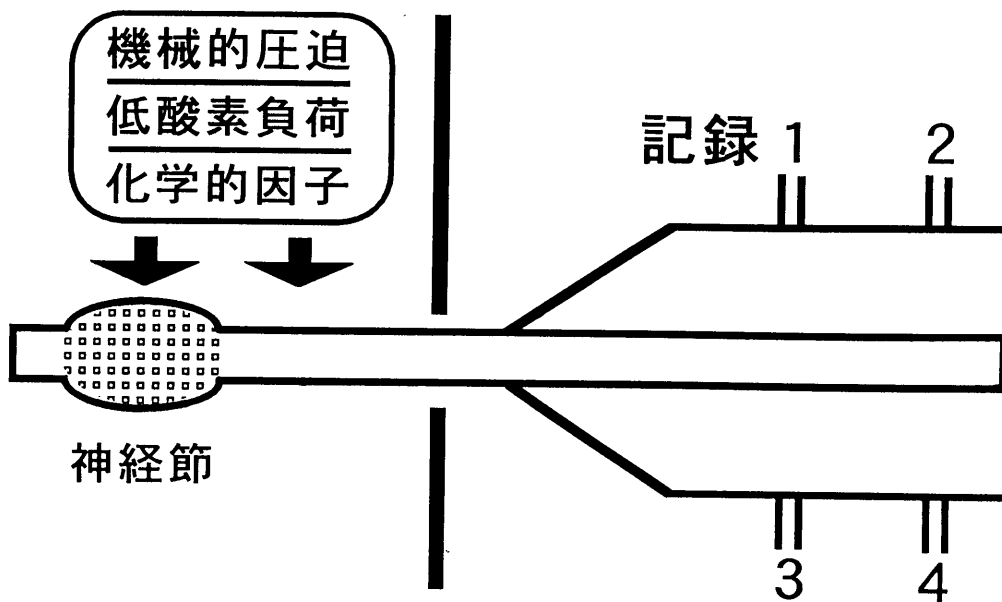


図1 in vitro神経節付後根モデル

成犬の第5～7腰髄神経根後根を知覚神経節付で採取し、人工脳脊髄液（aCSF）chamber中に維持した。後根神経根（DR）および後根神経節（DRG）は隔壁により神経根中枢端の電位導出部と区切り、機械的・化学的負荷を加えた。神経根中枢端を細分した神経束から、双極白金電極により神経発射活動を導出・記録した。一部の神経束については電極を直列に配置して、活動電位の伝導時間を計測し伝導速度を算出した。

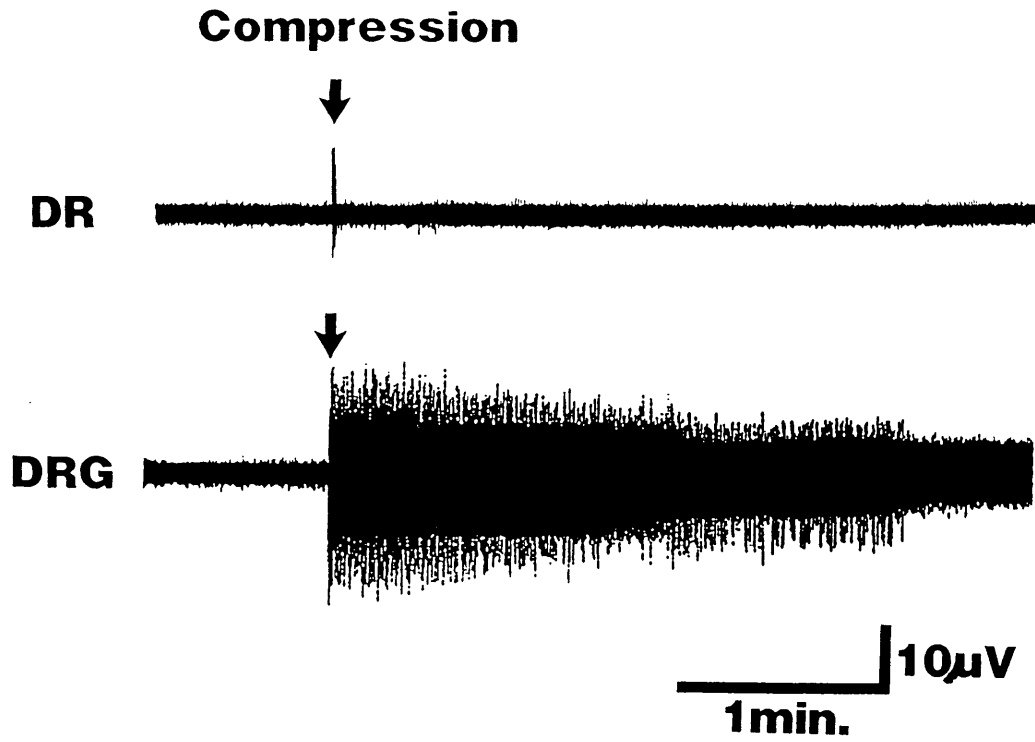


図2 機械的圧迫刺激に対するDR・DRGの反応特性

2a: DRの圧迫では瞬時の発射のみを認めるが、DRG圧迫は数分にわたる持続的活動を誘発した。その発射頻度は初期には100~140 spikes/sec.程の高頻度であるが徐々に減衰した。この両者の場合の圧迫力は60g, 圧迫時間は5秒であった(矢印)。2b: DRG圧迫により誘発されたリズム性を有するburst発射(1~2秒間隔)の例。

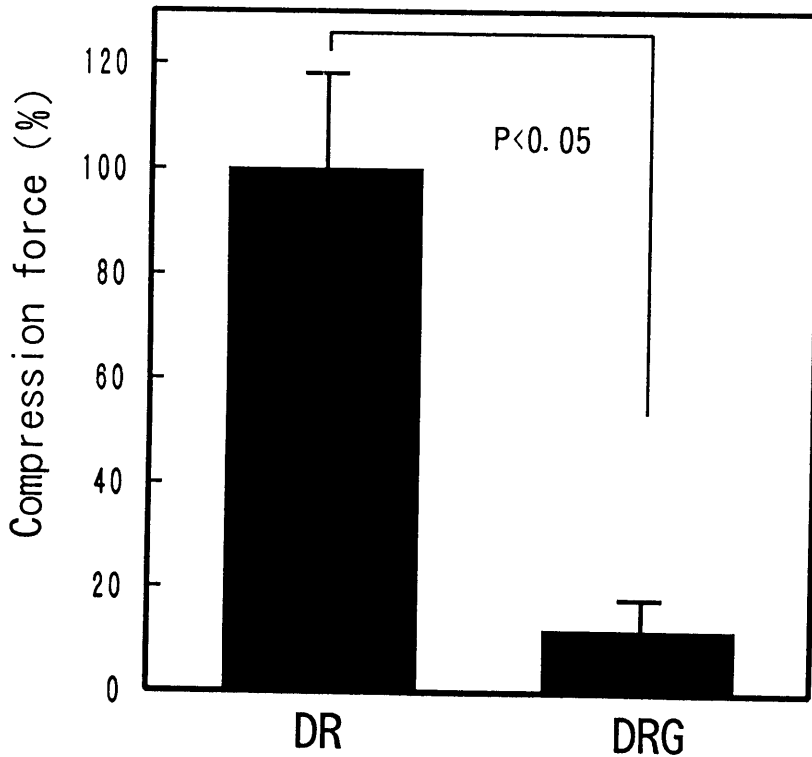


図3 機械的圧迫に対する発射活動発生の閾値

同一標本においてDRとDRGに各々5~7回圧迫をくり返し施行した際の発射活動発生閾値。この例においてDRの閾値を100%とすると、DRGでは18.0%±5.73であり有意 ($P < 0.05$)に低い。

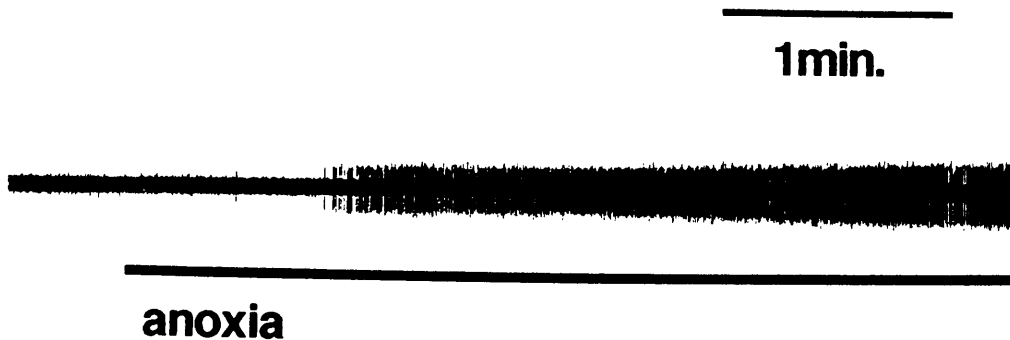


図4 低酸素負荷における神経発射活動の変化

DRGのaCSFの酸素を窒素で置換し低酸素状態とした。約2分後より自発発射活動が出現し、しだいに発射頻度は増大した。

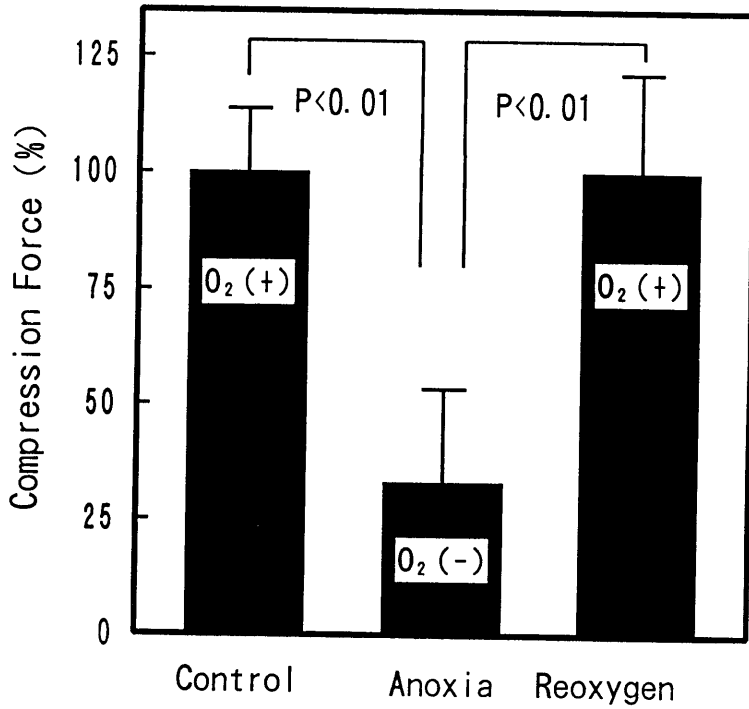
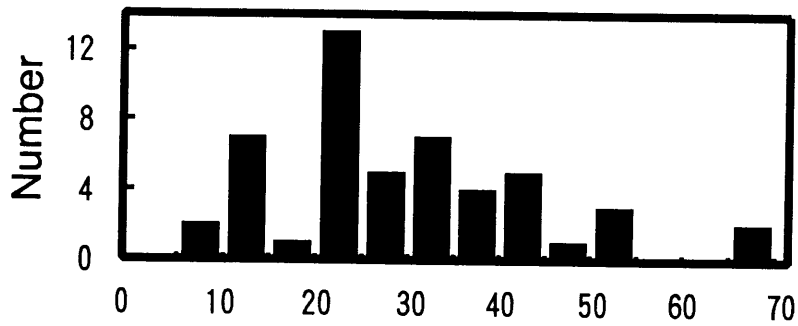


図5 低酸素状態におけるDRGの機械的圧迫に対する発射閾値
 代表例における発射閾値の推移を示す。通常のaCSF内でのDRG圧迫に対する発射閾値を100%とすると、低酸素状態として15~20分間維持し自発放電の増大を認めた時点での圧迫に対する閾値は33.1%±19.9であり、有意(P<0.01)に低下した。再び酸素飽和状態に戻すと閾値はcontrolと同程度(100%±20.7)まで上昇した。

Compression induced spikes



Hypoxia induced spikes

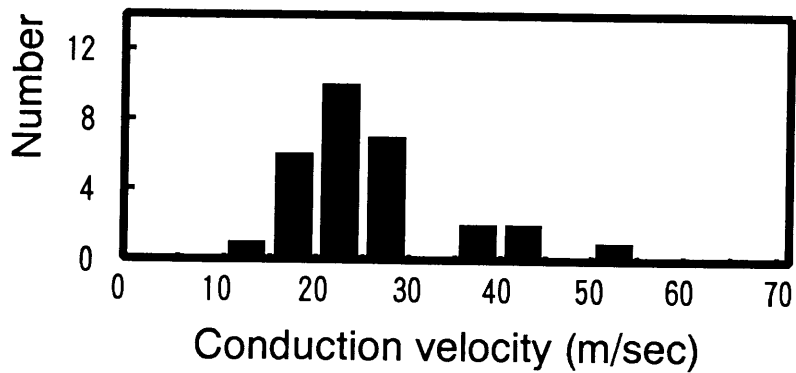


図6 神経伝導速度

6a: DRG圧迫により誘発される発射活動の伝導速度分布

DRG圧迫による発射活動(50unit)の平均伝導速度は 28.93 ± 13.79 m/sec.であった。

6b: 低酸素負荷により誘発される発射活動の伝導速度分布

低酸素負荷による自発発射活動(29unit)の平均伝導速度は 25.26 ± 8.80 m/sec.であった。

II. 神経根における異所性発火の発現および抑制因子について

- in vitro 実験モデルによる解析 -

【研究目的】

椎間板ヘルニア等による根性疼痛は、障害局所で惹起される異所性発火として捉えうる。我々はこの異所性発火発現には機械的圧迫と同時に神経根の環境あるいは化学因子の作用が関与している可能性が高いと考え、in vitro神経根モデルによる実験的解析を試みた。

【研究方法】

成犬より知覚神経節付き腰部神経根後根を採取して人工脳脊髄液中に維持した。双極白金電極を用いてこの神経根中枢端より発射活動を多チャンネル同時導出した。この実験標本を用いて異所性発火の観点から以下の4項目につき検討を加えた。① 神経根の機械的圧迫による反応の特徴 ② 低酸素負荷による反応変化、③ 異所性発火の化学誘発物質の同定、④ 異所性発火の抑制物質の同定。②から④の解析は人工脳脊髄液を介して神経根に作用させて行った。

【研究成績】

- ① 圧迫に対する反応としての発火活動発生閾値は神経根(DR)と比較して神経節部(DRG)で有意に低かった。特に神経節圧迫による反応は数分持続し、しばしばリズム性群発射の形式を呈する特徴を有した。
- ② 神経根の低酸素負荷は神経節由来の異所性発火を誘発した。また、その際には機械的圧迫に対する閾値をさらに低下させた。このような変化は低酸素負荷を短時間に設定した場合には可逆性であった。
- ③ サブスタンス P (50nM)、コンドロイチン硫酸(5mg/ml)、変性髄核抽出液を神経根に単独で作用させた場合に、反応性発射活動の発現を認めた(図1、2、3)。一方、ブラジキニン(1 μ M)、プロスタグランジン E₂(1 μ M)、ヒスタミン(10mM)、ノルアドレナリン(10mM)、セロトニン(1mM)等は単独では明らかな活動を誘発しなかった。
- ④ 低酸素負荷により誘発された持続発射活動を指標として抑制効果を観察すると、リドカイン(0.5%)、メチル B₁₂(50 μ g/ml)、塩酸エペリゾン(100 μ g/ml)、トリアムシノロン(2mg/ml)らでは活動の抑制効果を認めた(図3)。

【考察】

神経根障害には運動・知覚麻痺を呈する興奮伝導の低下と、根性疼痛やしびれ感覚を惹起する異所性発火発生が混在する。手術適応決定には患者の苦痛が大きい

後者の要素も重要である。神経根障害の病態把握には画像診断が中心的役割を果たすが、必ずしも圧迫程度が疼痛と相関するとは言えない。近年提唱された“chemicalradiculitis”の概念では、根性疼痛発生過程に化学因子の関与を推察している。また神経根の血流動態の変化に着目する研究もあるが、それらと異所性発火発現との関連は客観的に明らかとされてはいない。今回我々の *in vitro* 神経根モデルにより得られた結果は、異所性発火の源として神経節に注目すべきであり、低酸素条件や一部の化学メディエーターが機械的圧迫と同時に関与することを示唆するものと考えられる。また発火抑制効果の解析は、今後治療と関連して重要と思われる。



1min.

図1 サブスタンスPによる発火誘発



1min

図2 コンドロイチン硫酸による発火誘発



1min

図3 変性髄核抽出液による発火誘発

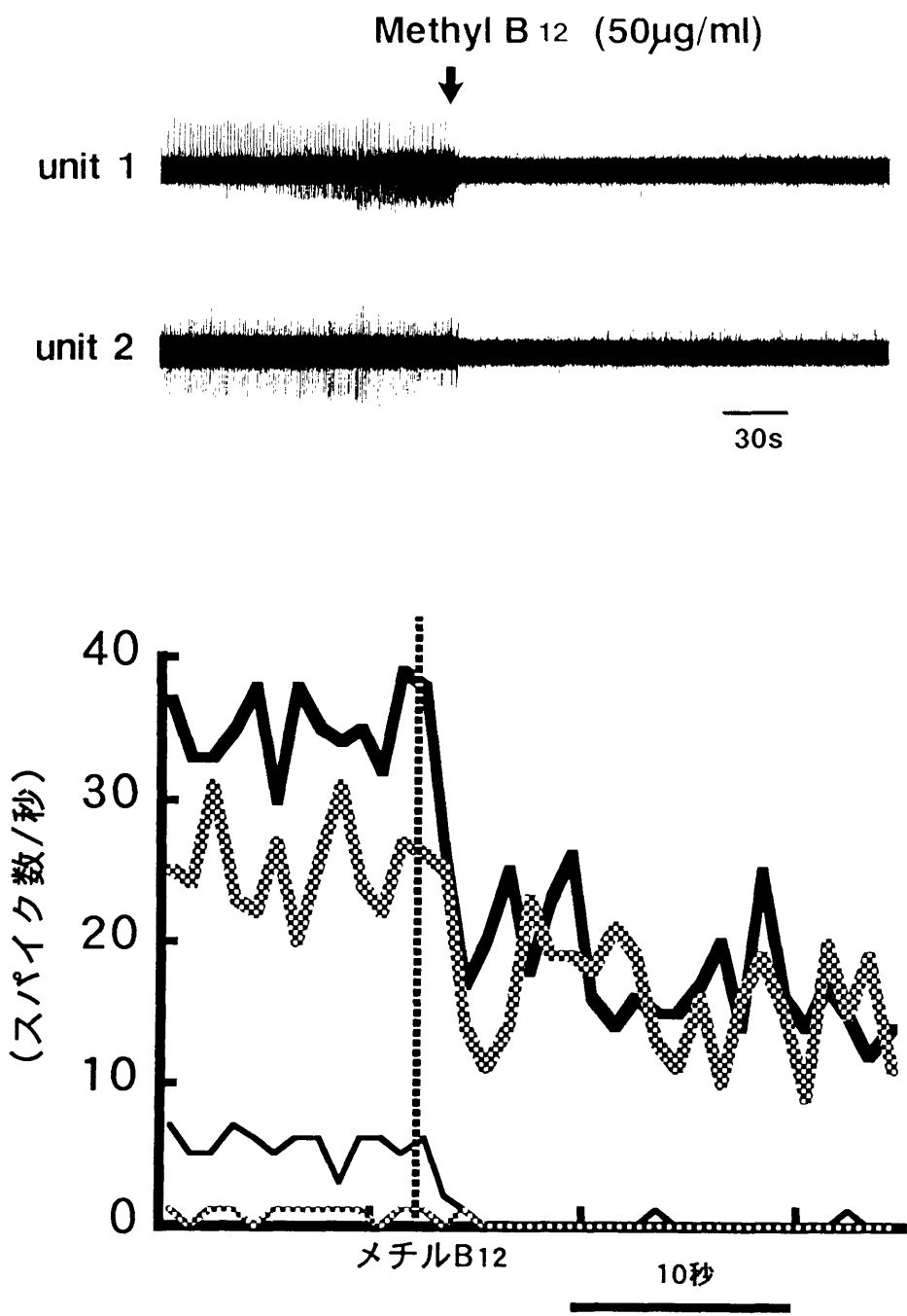


図4 メチルB₁₂による発火抑制