

### 13) 神経性間欠跛行を再現する fictive 実験モデル

研究代表者 熱田 裕司

#### 【研究の背景と目的】

腰部脊柱管狭窄症による神経性間欠跛行は起立・歩行で下肢異常感覚が増強し座位で症状軽減する動的な症状発現様態が特徴的である。前屈姿勢での歩行や自転車では下肢症状は出現しないため、姿勢に関連する狭窄部位の馬尾圧迫増強が症状発現の必要条件と考えられる。我々はこれまで下肢に生ずる異常感覚を知覚神経の異常活動として評価する実験系を用いてきた。これをさらに推し進め、実際には歩行運動をさせずに狭窄部位の圧迫増強を用いて神経性間欠跛行に相当する神経機序を再現できるか検討した。

#### 【研究方法】

実験には体重 200g の雄 Wistar ラットを用いた。ハロセン麻酔下に腰椎を露出し、L3/4 レベルの硬膜外背側に 1x2x4mm のシリコン片を挿入した。創閉鎖後動物を 7 日間飼育して解析に用いた。20 匹にこの処置を行い腰部脊柱管狭窄群とし、10 匹は無処置対照群とした。動物をハロセン麻酔下に人工呼吸管理とし、筋弛緩剤で非動化した上で局所凍結法による除脳処置を加えた。動物の頭部と脊椎を固定し、一側後肢を展開して切断した腓腹神経中枢端より逆行性神経活動を導出した。次いで脊椎に予め挿入したシリコンを露出した。測定側後肢の坐骨神経近傍には刺激用針電極を装着した。これらの処置後ハロセンは停止して無麻酔とした。導出した神経活動はスパイク頻度 (spikes/s) で連続表示した。計測に際しては先ず安静時活動を観察した後、マニピュレータに装着した圧迫子でシリコンを 0.5mm 脊椎腹側へ向かって押し進めることにより硬膜管に 60 秒間圧迫を加え神経活動の変化を観察した。この試験を 5 分間の間隔において 3 回繰り返して再現性を確認した後、次に硬膜管圧迫と同時に坐骨神経に電気刺激 (30Hz, 0.1ms, 2mA) を同時負荷して神経活動の変化を解析した。腰部脊柱管狭窄群の 6 匹については人工呼吸の吸気を 100% 酸素に変換した上で硬膜管圧迫の反応を観察するとともに、人工呼吸器を停止して窒息同時負荷の影響も観察した。予めシリコンを挿入しなかった対照群においては腰部脊柱管狭窄群と同様の腰椎レベルで馬尾を露出して同様の試験を行った。

#### 【研究結果】

腰部脊柱管狭窄群 20 匹のうち 17 匹において神経活動の特徴的な反応パターンを認めた。この 17 匹の反応パターンをまとめると、硬膜管圧迫開始前の安静時活動は平均 139 spikes/s で安定していた。圧迫開始直後には神経活動には変化は生じないが、開始後 4-30 秒 (平均 12 秒) より神経活動が漸増し圧迫終了時に平均 733 spikes/s に達した。圧迫解除後には神経活動は速やかに漸減して圧迫開始前の活動に戻った。このような圧迫による神経活動増強反応は繰り返してもほぼ同様に生じ、最大活動頻度の変動は 10% 以内であった (図 1)。

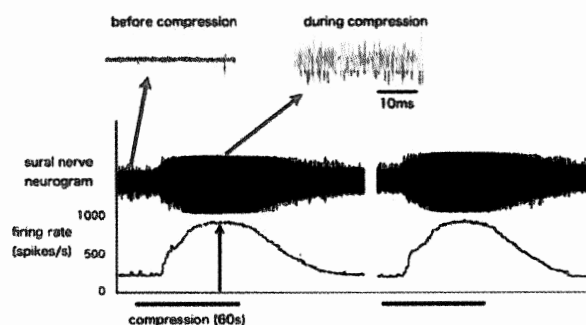


図 1 シリコン圧迫による腓腹神経活動の反応様式 (本文参照)。2 回の繰り返し反応例を示す

次にこれらの 17 匹について硬膜管圧迫と同時に坐骨神経刺激を加えると最大活動頻度は坐骨神経刺激を加えない場合と比較して平均 150% に有意に増大した。圧迫のみで生じた反応をもとに高濃度酸素投与の影響を観察すると、最大活動頻度は平均 59% に有意に減少した。一方窒息負荷では最大活動頻度は平均 128% に有意に増大した。腰部脊柱管狭窄群の他の 3 匹は硬膜管圧迫により漸増性の神経活動増強は生じなかった。また坐骨神経刺激を同時に加えても神経活動の変化は生じなかった。対照動物 10 匹においても腰部脊柱管狭窄群の 3 匹と同様に硬膜管圧迫単独および坐骨神経刺激の同時負荷でも神経活動の変化は生じなかった。

#### 【考 察】

腰部脊柱管狭窄群の 85% の動物において、健常動物とは全く異なる神経活動の反応が認められた。その

変化パターンは共通しており、硬膜管の圧迫により下肢異常感覚の起源となる知覚神経の異常活動が遅発性に増強してゆき圧迫解除により消退する。このことは腰部脊柱管狭窄症患者の脊髓造影にて従来観察されているように、腰部伸展によって狭窄が増強することが症状発現の要因であることと一致する。そしてその変化様式は坐骨神経の電気刺激によってより顕著となることは、歩行負荷が増強因子として間欠跛行に関わることを説明するものである。一連の反応が繰り返し再現されることも臨床症状と一致する。高濃度の酸素投与は硬膜管圧迫による反応を抑制するとともに窒息による低酸素状態が反応を増強する現象は、馬尾における循環動態がこの反応に関わることを強く示唆するものである。これらのことから本実験系は神経性間欠跛行の病態解明、そして薬物などの効果を評価するにあたって有用性が高いと考えられる

#### [結 論]

今回確立した実験モデルにおいて神経性間欠跛行に関わる神経機序を再現できたと考える。