

Title	Ketamine, not fentanyl, suppresses pain-related magnetic fields associated with trigeminally innervated area following CO <sub>2</sub> laser stimulation
Author(s)	松浦, 信幸
Journal	歯科学報, 109(5): 500-501
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10130/1900">http://hdl.handle.net/10130/1900</a>
Right	

氏名(本籍)	まつ 松	うら 浦	のぶ 信	ゆき 幸	(千葉県)
学位の種類	博士(歯学)				
学位記番号	第1601号(甲第907号)				
学位授与の日付	平成16年4月7日				
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当				
学位論文題目	Ketamine, not fentanyl, suppresses pain-related magnetic fields associated with trigeminally innervated area following CO <sub>2</sub> laser stimulation				
掲載雑誌名	Neuroscience Research 第62巻 105~111頁 2008年				
論文審査委員	(主査)	金子	譲教授		
	(副査)	石川	達也教授	佐野	司教授
		鈴木	隆教授	川口	充教授

## 論文内容の要旨

### 1. 研究目的

ヒトの大脳皮質痛覚認知機構の解明は、疼痛疾患の病態生理機構を理解するのに非常に重要である。近年、この脳内痛覚認知機構を時間的・空間的高解像度で同定解明するために、種々の痛覚刺激を与え、MEGによる痛覚誘発脳磁場(pain-SEFs)を記録する研究が広く行われている。それらは主に両側の一次体性感覚野(SI)、二次体性感覚野(SII)、島、前帯状回または帯状回皮質に痛覚誘発磁場応答を認めていて、疼痛認知にこれら部位が関与していると報告している。疼痛認知に関与する脳の応答部位と情報処理過程については、いまだ不明な点も多く、統一した結論はまだない。疼痛治療の現場では、疼痛疾患の発生機序の複雑さから様々な薬剤が治療に用いられるが、実際に大脳皮質レベルでの痛覚応答に対する鎮痛薬剤の効果を、MEGを用いて検討し、評価した報告はまだない。そこで我々はMEGを用いて1. 三叉神経支配領域に対してCO<sub>2</sub> Laser 光線刺激装置を用いた痛覚刺激による pain-related somatosensory evoked magnetic fields(pain-SEFs)の記録。2. CO<sub>2</sub> Laser 光線刺激強度別の pain-SEFs の記録と評価。3. N-methyl-D-aspartate(NMDA)アンタゴニストであるケタミンと麻薬性鎮痛薬であるフェンタニルの pain-SEFs に対する効果。について検討する事を目的とした。

### 2. 研究方法

本研究を行うにあたって、全てのボランティア被験者に研究の目的およびその内容について説明し、同意を得た。本研究は、当施設の倫理委員会の承認を得、ヘルシンキ宣言に従い行われた。1. 全頭型脳磁場計測装置(MEG)を用いて右側オトガイ部皮膚CO<sub>2</sub> Laser 痛覚刺激による痛覚誘発脳磁場(pain-SEFs)を記録した。2. CO<sub>2</sub> Laser 出力0.4, 0.8, 1.2Wの3段階で痛覚刺激強度を変化させ、右側オトガイ部皮膚へ照射し、刺激強度別の pain-SEFs を記録した。3. 同一被験者に対してケタミン(0.2mg/kg)、またはフェンタニル(0.1mg)を静脈内投与前後の pain-SEFs を記録した。同時に痛覚刺激に対するVAS値測定を行った。

### 3. 研究成績および結論

右側オトガイ部皮膚CO<sub>2</sub> Laser 刺激による pain-SEFs は、潜時100ms付近にピーク振幅を持っていた。その潜時における等価電流双極子(ECDs)は、全ての被験者で刺激対側のSIIに推定された。その後少し遅れた

潜時で SII, 帯状回に ECDs 推定される被験者が多かった。CO<sub>2</sub> Laser 刺激は, 機械的受容器を刺激することなく, 皮膚表面の侵害受容器(A $\delta$ 線維)を選択的に刺激が可能である。つまり, 本研究では三叉神経の A $\delta$ 線維を選択的に刺激して pain-SEFs を記録出来たことになり, その初期応答のピーク潜時は, 約100ms で, その入力はず, 刺激対側の SII に入力され, 刺激同側の SII, そして帯状回やその他の部位へと投射され処理される事が示唆された。また, ECDs の電流源強度および pain-SEFs の振幅は, CO<sub>2</sub> Laser 刺激強度に依存した事から, SII は侵害性の痛覚刺激の認知のみではなく, その強さの程度の識別においても重要な役割を果たしており, 高次の情報処理を行っていることが示唆された。ケタミンを静脈内投与すると, 疼痛の消失とともに pain-SEFs が可逆的に抑制された。また, フェンタニルを静脈内投与した場合, 潜時100ms 付近で観察されるピーク振幅の抑制は認められなかった。つまり, ケタミンは大脳皮質への痛覚入力過程におけるグルタミン酸受容体を介する神経伝達機構を抑制する事で鎮痛効果をもたらす事が示唆された。一方, オピオイド受容体に作用するフェンタニルは, 痛覚入力過程においてケタミンとは異なった作用を持つと考えられた。

### 論文審査の要旨

ヒトの疼痛刺激に対する上行性の信号は脳のどの部分に到達し, その情報がどのように処理されるかと言う脳内痛覚認知機構の解明に関する研究は, これまで幾つかの報告がなされているが, いまだ統一した結論に至っていない。また, 疼痛治療の現場で用いられている鎮痛薬剤の疼痛に対する効果が大脳皮質レベルで検討を行っている報告もまだ無い。本論文は, 全頭型脳磁場計測装置(MEG)を用いて, オトガイ部皮膚への CO<sub>2</sub> Laser による痛覚刺激とその刺激の強度を変化させた場合の疼痛認知に関与する脳の応答部位と情報処理過程について, また, 鎮痛薬剤の痛覚応答部位への影響について検討, 考察を行った。本論文により, CO<sub>2</sub> Laser による痛覚刺激に対して刺激対側の脳皮質二次体性感覚野(SII)に初期応答を認め, その後, 刺激同側の SII, 帯状回部へと情報の処理が行われることが明らかとなり, さらに, SII は疼痛刺激に対して依存性を示していた事が明らかとなった。疼痛治療薬剤の効果では, N-methyl-D-aspartate(NMDA)アンタゴニストであるケタミンは, CO<sub>2</sub> Laser による痛覚刺激による SII 部の疼痛初期応答に対して抑制的に作用した。つまり, ケタミンは大脳皮質への痛覚入力過程におけるグルタミン酸受容体を介する神経伝達機構を抑制する事で鎮痛効果をもたらす事が示唆された。一方, オピオイド受容体に作用するフェンタニルは, SII 部の疼痛初期応答に対して抑制的に作用しなかった事から, 痛覚入力過程においてケタミンとは異なった作用を持つことが示唆された。

審査委員会では, 1) 刺激部位の明確な記載, 2) 鎮痛薬剤の投与量設定の妥当性とその記載方法, 3) 統計処理方法, 4) 考察の記載方法, 5) 脳内痛覚認知機構を解明するにあたり, MEG と他の modality (fMRI, PET 等)をどのように組み合わせてシステム化するべきか, 6) 磁気シグナルのフィルターの設定法に付いての質疑が行われ, 概ね適切と判断される回答が得られた。

以上の結果から, 本審査委員会は本論文が歯学の発展, 進歩に寄与するところ大であり, 学位授与に値するものとして, 合格と判断した。