原 著

針通電による腰部脳脊髄液中
Endorphins および Substance P の変動

中野 忍*

新村 敦 渡辺 嘉彦 松本 勲 池園悦太郎

要旨：針鎮痛と内因性鎮痛物質との関係を調べる目的で、産婦人科的下腹部疾患を有する12人の患者の麻酔をテトラカインによる持続腰髄麻酔で行った。8例において術中両手の合谷に針を刺し、「得気」で長時間(50~120分)通電し、残り4例では針を使用せず、手術前・後のおののにおいて腰部より脳脊髄液(CSF) 5 mlを採取し、含有される Endorphins, Substance P を Radio-immunoassay (RIA) で測定比較した。その結果、針通電により腰部 CSF 中 Endorphins 含量は有意に上昇し、Substance P は減少する傾向にあることが明らかとなった。

緒 言

針通電が除痛効果を持つことは古くから知られているが、その鎮痛機構はいまだに解明されていない。針通電の作用機序を考察するために、針通電の鎮痛作用を薬物による全身麻酔、局所麻酔と比較してみると、以下のような特徴を針通電が有していることがわかる。

1) 針通電による鎮痛は、15~20分の通電後にやっと出現し、通電部位と鎮痛部位との間には、脊髄分節皮膚支配関係があてはまらないこともしばしばみられる。

2) はっきりした意識をもった状態で痛覚のみが減退し、他の知覚は存在する。

3) 通電終了後も鎮痛効果は長く持続する。

4) 通電条件は、筋収縮をきたす程度の筋刺激が有効である¹⁾。

このような特徴を持つ針通電による鎮痛が麻薬の拮抗剤であるナロキソン (naloxone) の投与で消失することが最近報告された²⁾。ほぼ時期を同じくして脳内の特定の部位を電気刺激することによって得られる鎮痛効果 (SPA; Stimulation Produced Analgesia) がナロキソンで同様に消失することが報告され³⁾、SPA と針鎮痛の類似性が指摘されるに至る。そして SPA により CSF 中の内因性鎮痛物質である Endorphins, Enkephalins 濃度が上昇していることが明らかとなると^{4,5)}、これら内因性鎮痛物質と針鎮痛の関係が追求されるようになった。そこで今回われわれは、人間において針通電が腰部 CSF 中 Endorphins にどのような変化をもたらすかを検討することとした。また同時に、脊髄後根より入る第一次知覚神経細胞の伝達物質であり、痛覚の伝達に関与すると考えられている Substance P に関してどのような影響を針通電が及ぼすかを観察した。

方 法

産婦人科的下腹部疾患のため手術をうけなければならない12人の患者の麻酔をテトラカインを用いた持続腰髄麻酔で行い、下半身のみが無痛となるように鎮痛領域を設定し、意識下に手術を行った(図1)。腰部L₃₋₄またはL₄₋₅より Tuohy 針で穿刺し、カテーテルをクモ膜下腔に5~10cm

※ Shinobu Nakano. 東京医科歯科大学医学部麻酔学教室
共同研究者: Atsushi Niimura, Yoshihiko Watanabe, Isao Matsumoto, Etsutaro Ikezono. 東京医科歯科大学医学部麻酔学教室

Key Words; Electroacupuncture, β -Endorphin, Substance P, Human lumbar C.S.F., Large Intestine Meridian-IV

上方に向って挿入し、各症例において穿刺時に手術前のCSF 5 mlを採取した。採取に用いたTuohy 針と注射器、試験管等はすべてシリコン処理してあるものを使用した。前投薬は、硫酸アトロピン0.01mg/kg、セコバルビタール 2 mg/kgで行い、麻酔の維持はテトラカイン20mgを10%ブドウ糖液 4 mlで溶解させた高比重液とテトラカイン20

図1 持続腰髄麻酔下での針通電

mgを20mlの蒸留水で溶解させた低比重液を体位により使いわけて行い、術中低血圧に対しては plasma expander の輸液と、必要に応じて昇圧剤（エフェドリン）の筋注・静注を行った。患者の年齢は22～52才、体重は36～60kgの間である。

8例において手術開始直後より両手の合谷（Large Intestine Meridian-IV）に針を刺し、不関電極を左肩の後部に設置して針治療器「得気」で3 C/S、1.0mAの電流を手術中長時間（50～120分）にわたり通電し、これを針通電群とした。一方残り4例においては、術中に針は使用せず、これを非通電群とした。手術終了時に、全例カテーテルよりCSF 5 mlを採取した後、カテーテルを硬膜外腔まで引きもどし、生理食塩水0～40mlを注入して髄液漏出による頭痛に対処した（表1）。

針通電前・後に採取したCSFは分注後直ちに超低温（-80℃）に冷却保存した。測定はEndorphins、Substance PともにRIA法を用い duplicateで行った。Endorphins測定はN E N社製Endorphin測定Kitを使用した。RIA法で常の問題となるのは、使用した抗体が類似物と反応する交叉反応である。特にβ-Endorphin（61-93）は、

表1 持続腰髄麻酔下での針通電

人数：針通電群（n=8）	計12名
非通電群（n=4）	
年齢：22～52才	
体重：36～60kg	
持続腰髄麻酔：L ₃ ～4あるいはL ₄ ～5より穿刺	
上向きに5～10cmチューブ挿入	
テトラカイン総使用量13～29mg	
鎮痛領域 Th ₂ ～Th ₆ 以下	
術後硬膜外腔への生食注入量0～40ml	
針通電：両手の合谷（L.I.-4）に刺入	
左肩の後部に不関電極	
3 c/s、1.0mA、50～120分間通電

図2 β-Endorphin RIAAの標準曲線

β-LPH（1-93）の部分構造であり、β-Endorphinに特異的に結合し、β-LPHと反応しない抗体を作成することは難しい。今回使用した抗体はβ-LPHとの交叉反応率が50%である。図2に測定に使用したβ-Endorphin RIAの標準曲線を示す。RIA法による最小検出限界はEndorphin、Substance Pともに10pg/mlである。

結 果

針通電群8例中7例において針通電前よりも針通電後の方がCSF中Endorphinsは増加していた。針通電群の腰部CSF中Endorphins含量は手術前が101±27（pg/ml）、通電後が113±30（pg/ml）である。針通電によりCSF中Endorphinsが増加しなかった1例は、針通電終了後5時間20分後にCSFを採取したもので、他の増加した7例は通電終了後5～15分以内にCSFを採取してい

る。一方非通電群では、4例とも手術前に比べて手術後の方がCSF中Endorphinsは50~75%に減少していることが明らかとなった。非通電群のEndorphins含量は、手術前が 104 ± 3 (pg/ml)、手術後が 61 ± 12 (pg/ml)である(図3)。

そこで手術前と手術後のCSF中Endorphins

図3 術前・後に採取した腰部CSF中Endorphinsの変動

表2 術後に採取したCSF中含量
術前に採取したCSF中含量の比

	針通電群	非通電群
Endorphins*	1.13 ± 0.18 (n=8)	0.59 ± 0.11 (n=4)
Substance P	0.61 ± 0.42 (n=3)	0.88 ± 0.21 (n=4)

* : $P < 0.001$

含有量の比(手術後/手術前)をとり、針通電群と非通電群を比較したところ、針通電群は 1.13 ± 0.18 、非通電群では 0.59 ± 0.11 と針通電により腰部CSF中Endorphinsは有意に上昇($p < 0.001$)していることが明らかとなった。また同様にSubstance Pについても針通電群3例、非通電群4例においてCSF中含有の手術前・後の比を比較したところ針通電群で 0.61 ± 0.42 、非通電群で 0.88 ± 0.21 であり、針通電による若干の減少傾向が

みられるものの統計学的有意差はみいだされなかった(表2)。

考察およびまとめ

針鎮痛とSPAとの間には、

- ① naloxoneでのその鎮痛作用が消失する^{2,3)}。
- ② 鎮痛が得られた時CSF中Endorphins含量が増加する^{4,13)}。
- ③ 下行性抑制系の起始核(例えばセロトニンニューロンの起始核である縫線核)の破壊でその鎮痛作用が消失する¹⁵⁾。
- ④ 下行性抑制線維の通過する脊髄後側索の切断で鎮痛効果が消失する¹²⁾。

など、数多くの類似点が報告されている。また脳内のEndorphin neuronの分布は、あたかもこの下行性抑制系に密接に関係しているような走行を示している¹⁴⁾。これらのことはEndorphinsまたはEnkephalinsを介して下行性抑制系が賦活され鎮痛が引き起こされることを示唆するものである。さらに内因性鎮痛物質である β -Endorphinは、下垂体・視床下部に多く存在することが知られている⁶⁾。脳内に含まれる β -Endorphinは、下垂体切除や^{8,9)}下垂体機能低下症患者でもあまり活性が低下しないこと⁷⁾などから脳内各部位で産生されたものに由来すると推測される。CSF中に含まれるEndorphinsは、これら中枢神経内のEndorphin neuronの活動を反映するものと考えられる。今回の実験で針通電によりCSF中Endorphinsが増加することがわかったが、これは針通電によりなんらかの回路をへてEndorphinsが放出されることを示唆するものである。しかし、今回 β -Endorphinの測定に使用したRIAの抗体は β -LPHとも交叉するため、どちらが増加しているのかは不明である。分離にはSephadex G-100やBiogel P-60を用いたゲルろ過法が用いられるが^{10,11)}、5 mlのCSFよりEndorphinsとSubstance Pをduplicateで測定し、さらに β -Endorphinと β -LPHを分離するのは量的に不可能で、新しい分離法を開発するか、 β -LPHと交叉反応の非常に少ない β -Endorphin抗体を使用する必要がある。また術中にエフェドリンを使用した症例もあるが、使用の有無は腰部CSF中Endorphins含量にはあまり影響を与えなかった。非通電

群において手術前と手術後を比べると、手術後は著明に Endorphins 含量は減少しており、低比重液使用による CSF の希釈が起っていることが考えられる。

第一次知覚神経細胞の伝達物質である Substance P は、針通電群、非通電群共に減少傾向にあり著明な差はみられない。またその個体によるバラツキも大きく、針通電の効果なのか、局麻剤の希釈によるものなのか、局麻剤による鎮痛作用により痛覚伝達が遮断されるためなのか、その含有量減少の原因はサンプル数も少ないためははっきりとしない。

持続腰髄麻酔では、CSF 漏出による術後の頭痛、嘔吐も問題であり、今後方法論においても改善をしていくつもりである。

引用文献

- 1) Takeshige, C., Luo, C.P., Kamada, Y.: Advanc. in Pain Res. and Therap., I, 781, 1976
- 2) Mayer, D.J., Price, D.D., Rafe, A.: Antagonism of acupuncture analgesia in man by the narcotic antagonist naloxone. Brain Research, 121, 368, 1977
- 3) Huda Akil, D.J. Mayer, J.C. Liebeskind, et al.: Antagonism of stimulation produced analgesia by naloxone, a narcotic antagonist, Science, 191, 961-962, 1976
- 4) Huda Akil, D.E. Richardson, John Hughes, et al.: Enkephalin-like material elevated in ventricular CSF of pain patients after analgesic focal stimulation, Science, 201, 463-465, 1978
- 5) Huda Akil, D.E. Richardson, J.D. Barchas, et al.: Appearance of β -endorphin-like immunoreactivity in human ventricular CSF upon analgesic electrical stimulation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 75, 5170-5172, 1978
- 6) Nakanishi, S., A.Inoue, T. Kita, M. Nakamura, et al.: Nucleotide sequence of cloned c-DNA for bovine corticotropin- β -lipotropin precursor, Nature, 278, 423-427, 1979
- 7) W.J. Jeffcoated, Lesley H. Rees: β -Endorphin in human CSF, Lancet, 2, 119-121, 1978
- 8) J. Rossier, T.M. Vargo, S. Minick, et al.: Regional dissociation of β -endorphin and enkephalin contents in rat brain and pituitary, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 74, 5162-5165, 1977
- 9) J.S. Hong, H.Y.T. Yang, W. Fratta, et al.: Determination of rat brain, Brain Research, 134, 383-386, 1977
- 10) Yoshikatsu Nakai, Kazuwa Nakao, Shogo Oki, et al.: Presence of immunoreactive β -lipotropin and β -endorphin in human placenta, Life Sciences, 23, 2013-2018, 1978
- 11) Yoshikatsu Nakai, Kazuwa Nakao, Shogo Oki, et al.: Presence of immunoreactive β -endorphin in plasma of patients with nelson's syndrome and addison's disease, Life Sciences, 23, 2293-2298, 1978
- 12) A.T. Basbaum, et al.: Reversal of morphine and stimulation-produced analgesia by subtotal spinal cord lesions, Pain, 3, 43, 1977
- 13) B. Sjolund, L. Terenius, M. Eriksson: Increased cerebrospinal fluid levels of endorphins after electro-acupuncture. Acta Physiol. Scand., 100, 382, 1977
- 14) J.D. Barchas, Huda Akil, G.R. Elliott, et al.: Behavioral neurochemistry: Neuroregulator and behavioral states, Science, 200, 964-973, 1978
- 15) H.K. Proudfit, E.G. Anderson: Morphine analgesia: blockade by raphe nucleus lesions, Brain Res., 98, 612-618, 1975

(〒113 文京区湯島 1-5-45)

東京医科歯科大学医学部麻酔学教室)

Effects of Electroacupuncture on the Levels of Endorphins and Substance P in Lumbar CSF

Shinobu Nakano, Atsushi Niimura, Yoshihiko Watanabe, Isao Matsumoto, Etsutaro Ikezono

Tokyo Medical and Dental University, Dept. of Medicine, Anesthesiology

The pain eliminating effects of electroacupuncture have long been known however the analgesic mechanism involved has yet to be clarified. Recently with the discovery of endogenous analgesic peptides called endorphins much attention has been called to the relationship of these endorphins and the acupuncture analgesic effect. We examined to determine how electroacupuncture influences lumbar CSF endorphins and the so-called pain transmitting substance, Substance P.

In order to establish continuous lumbar anesthesia using tetracaine for 8 patients with gynecological lower abdominal diseases, a Tuohy needle was inserted from the lumbar area and a catheter inserted into the subarachnoid space. In each case at the time of the insertion of the catheter 5 ml. CSF was tapped. As pre-medication 0.01 mg/kg. atropine sulfate, 2mg/kg secobarbiturate were administered. To maintain the analgesic effect hyperbaric or hypobaric tetracaine was administered according to individual needs. For hypotension during the operations a plasma expander and when necessary ephedrine were administered by intramuscular or intravenous injection.

Immediately following the start of surgery acupuncture needles were inserted at right and left LI-4 and electrical stimulation at 3c/s, 1.0mA was administered for 50-120 minutes using the acupuncture therapy apparatus "TOKKI". When the operation was finished, after 5 ml. of CSF was again tapped through the catheter, the catheter was withdrawn as far as the subdural space and 20-40 ml. physiological saline injected to combat the headache due to spinal fluid leakage. The test substance was immediately transferred to a siliconized test tube and cooled to a temperature of -80°C .

The RIA methods were used for the measurement of both endorphins and substance P. The crossover reaction between the β -endorphin and the β LPH was 50%. (Using the β -endorphin measuring kit manufactured by NEN).

The results in 7 of 8 examples showed a significant increase in CSF endorphins after electroacupuncture. It also became clear that there was a tendency for substance P levels to decrease due to electroacupuncture.