

【背景】

電気痙攣療法(ECT)が治療抵抗性うつ病などに効果的であり、治療として広く使われてきた。また治療が困難な神経因性疼痛に対し ECT が効果的であることがいくつか報告されているが、神経因性疼痛に対しての ECT の作用機序は不明確なままである。電気痙攣刺激(ECS)が神経因性疼痛を伴うラットの症状を改善することが報告されている。脳での NPY の messenger RNA(mRNA)発現変化が神経因性疼痛を治療においての ECT の作用機序と関係していることや神経因性疼痛モデルラットの前頭前野で IL-1 β の mRNA 発現変化を認めている報告もある。今回、我々は前頭前野での NPY や IL-1 β の mRNA 発現変化を調べることで神経因性疼痛や ECT の作用機序の解明につながるかもしれないと考え、検討した。

【方法】

SD ラット 250g を用い、ペントバルビタール(50mg / kg 腹腔内投与)麻酔下で疼痛モデルを作成し、ECS+chronic constriction incision(CCI)群、CCI 群、コントロール群 (偽 CCI) 群の 3 群に分けた(N=7)。術当日と術後 2、4、6、8、10、12、14 日目に、後肢足底に機械的刺激および熱刺激を行い、その刺激に対する回避行動を疼痛反応として観察した。機械刺激は modified von Frey Test、熱刺激は Planter Test を用いて行った。CCI+ECS 群には術後 7 日目から 12 日目の 6 日間 ECS を行った。術後 14 日目に左右の前頭前野を採取した。qRT-PCR 法を用い NPY と IL-1 β の mRNA 発現変化を測定した。

【結果】

CCI を行うことで thermal allodynia、mechanical hyperalgesia を認め、慢性疼痛が生じていることを確認した。さらに ECS を行うことで thermal allodynia が改善した。また NPY 発現が右の前頭前野では ECS 群とコントロール群は同等であったが、CCI 群はそれらより有意に大きかった。左の前頭前野では、3 群間で同等であった。また IL-1 β 発現が右の前頭前野では CCI 群はコントロール群より有意に大きく、ECS 群はコントロール群より有意に低かった。左の前頭前野では、CCI 群はコントロール群と同等だが、ECS 群でそれらより有意に低かった。

【考察】

過去の報告同様、ECS が機械刺激過敏性には効果がないが、熱刺激過敏性を治療するために効果的であることを示した。

脳機能画像化の発展などにより、痛みのメカニズムが脊髄視床路のような侵害受容器から大脳へ伝達だけでは説明できずにいる。慢性疼痛に関しても、“侵害受容系”から“情動系”へのシフトが本態である可能性が示唆されている。組織の損傷や炎症を伴う疼痛は精神的・身体的ストレスの両方あるという報告されており、精神的ストレスの場合、大脳皮質(前頭前野など)や辺縁系が興奮し、扁桃体中心核や分界条床核に伝わり、視床下部室傍核および視床下部-下垂体-副腎系を賦活させる。さらに分界条床核に痛みによる不快に関係する神経細胞があり、NPY はそれを抑制する働きがあると報告されている。

以上を踏まえ、この研究結果 (CCI 群の前頭前野にて NPY の発現上昇し、ECS 群では

コントロール値まで戻ったこと)を以下のように考えた。CCIによりストレスがかかり、分界条床核の不快神経細胞の活動が促進されたため、それを抑制するために前頭前野にて NPY 発現が上がった。ECSにより痛みが軽減されたため、NPYは元のレベルに落ち着いたと推測される。つまり CCIによる精神的なストレスを抑制するために前頭前野 - 分界条床核間の NPY の発現変化が起こったと考えた。右の前頭前野(左の坐骨神経が結紮された)で NPY 発現変化が起きたことは脊髄視床路が脊髄レベルで対側に向かうことが影響していると考えた。

また IL-1 β については CCIにより前頭前野で IL-1 β 発現が上昇し、ECSにより IL-1 β 発現が減少した。これは ECSにより炎症性サイトカインが減少したことが疼痛改善につながり、神経障害性疼痛を治療する際の ECSの作用機序の一つと考えた。発現の左右差については NPYと同様と考えた。

【結語】

ECSを行うことで、神経障害性疼痛の改善と前頭前野の NPY の mRNA 発現が CCI モデルラットで低下することを示した。また、前頭前野の NPY と IL-1 β の mRNA 発現が CCI モデルラットで上昇することも我々は示した。前頭前野での NPY と IL-1 β の mRNA 発現変化が神経因性疼痛に対しての ECT の作用機序の一つである可能性を示唆した。