

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 大橋 宣子
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 695 号
学位授与の日付 平成 28 年 3 月 23 日
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名 Tranexamic acid evokes pain by modulating neuronal excitability in the spinal dorsal horn.
(トラネキサム酸の脊髄後角を介する痛みの機序の解明)

論文審査委員 主査 教授 長谷川 功
副査 教授 馬場 洋
副査 教授 竹林 浩秀

博士論文の要旨

【背景・目的】

トラネキサム酸 (Tranexamic acid: TXA) は抗プラスミン作用を有し、フィブリン分解を阻害することで止血効果を示す。それゆえ、TXA は心臓外科手術や整形外科手術などにおいて出血量を減少させる目的で広く使用されてきたが、これまでに TXA の重篤な副作用として痙攣が多数報告されている。その機序は長年不明であったが、近年、大脳皮質の胚性培養細胞を用いた電気生理学実験により、TXA は脳のガンマアミノ酪酸 (gamma aminobutyric acid: GABA) やグリシン受容体を拮抗することで痙攣を生じることが明らかにされた。

一方、GABA とグリシンは抑制性神経伝達物質として脊髄後角での痛みの伝達に重要な役割を担っており、脊髄後角におけるこれらの受容体を拮抗することでアロディニアや痛覚過敏を誘発することが知られている。TXA が大脳皮質における作用と同様に脊髄後角ニューロンにおいても GABA、グリシン受容体拮抗薬として抑制性シナプス伝達を抑制するのであれば、TXA は脊髄レベルで痛みを誘発する可能性がある。実際、脊髄くも膜下腔に TXA を誤投与された患者が非常に強い背部痛を訴えたという報告や TXA を周術期に使用した患者では術後の鎮痛薬の必要量が増加したという報告がある。しかし、これまでに TXA の脊髄後角における作用について検討した報告はない。そこで、申請者らは臨床濃度の TXA が脊髄後角ニューロンの GABA、グリシン受容体を拮抗し痛みを誘発すると仮説をたて、ラットを用いた行動学、電気生理学、免疫組織学実験により検討した。

【方法】

最初に TXA が痛みを誘発するか検討するために、ラットの脊髄くも膜下腔または腹腔内に TXA を投与し行動学実験を行った。痛みは、足をなめる、振り回すといった自発痛と von Frey 法によりラットの足底に加えた誘発痛を評価し、TXA 投与による痛みの変化を記録した。次に、脊髄後角における痛覚伝達に対する TXA の作用を検討するために、L4 後根を付した脊髄横断スライスを用い、脊髄後角第 II 層よりガラス電

極を用いてホールセルパッチクランプ記録を行った。保持膜電位を -70 mV に固定した興奮性シナプス後電流 (excitatory postsynaptic currents; EPSCs) と 0 mV に固定した抑制性シナプス後電流 (inhibitory postsynaptic currents; IPSCs) により、TXA (1 mM) の灌流投与に対する作用を検討した。最後に、痛み刺激により脊髄後角に発現が誘導されるリン酸化 extracellular signal-regulated kinase (pERK) に対する TXA の作用を検討するために、脊髄横断スライス標本の免疫染色を行った。

【結果】

行動学実験では、TXA の脊髄くも膜下腔および腹腔内投与により、濃度依存性に自発痛行動が発生した。さらに von Frey 法による痛み閾値は濃度依存性に低下した。この結果より、TXA は濃度依存性に自発痛と機械的アロディニアを引き起こすことが示された。電気生理学実験では、まずテトロドトキシン存在下に miniature IPSCs (mIPSCs) を記録したところ、TXA の灌流投与により振幅は有意に低下したが頻度に変化はみられなかった。TXA によるこの反応は GABA 作動性およびグリシン作動性 mIPSCs においても同様に見られた。さらに GABA およびグリシン誘発性電流に対しても TXA は有意に抑制した。以上の結果より、TXA は脊髄後角ニューロンにおいてシナプス後性に GABA およびグリシン受容体を抑制することが示された。一方、興奮性ニューロンに対しては、TXA の灌流投与により spontaneous EPSCs (sEPSCs) の頻度を増加させたが、sEPSCs の振幅や mEPSCs の頻度、振幅は変化させなかった。さらに、TXA は A δ および C 線維の後根刺激による単シナプス性 EPSCs の振幅は変化させなかったが、多シナプス性 EPSCs を増強させた。以上の結果より、TXA は一次求心性線維や興奮性介在ニューロンのシナプス前終末には直接作用せず、シナプス後性に興奮性介在ニューロンの興奮を増強することによってグルタミン酸の放出を増加させることが示された。最後に、免疫染色を行い脊髄後角における pERK 陽性細胞数を算出したところ、TXA の灌流投与により pERK 陽性細胞は有意に増加しており、TXA が脊髄後角において痛みを誘発していることが示された。

【考察・結語】

本研究より TXA は脊髄後角ニューロンの GABA およびグリシン受容体を抑制することで痛みを誘発することが示された。TXA は臨床的には周術期に 100 mg/kg 以下で使用されていることが多い。この臨床使用量の TXA を静脈投与した際の血中濃度は 4 mM であり、その際の脳脊髄液中濃度は約 1 mM であると報告されているため、本研究で用いた TXA の濃度 (1 mM) は臨床濃度と同程度であると考えられる。よって TXA は実際の臨床においても痛みを誘発している可能性があるため、安全な麻酔や疼痛管理を施行する上で十分に留意すべきと考える。

審査結果の要旨

止血剤として用いられるトラネキサム酸 (TXA) は副作用として痙攣と痛みを誘発する。痙攣は TXA が脳の GABA、グリシン受容体を抑制することが原因と報告されている。両受容体は痛覚伝導路の脊髄後角にも密に存在するため、申請者は TXA が脊髄後角ニューロンの GABA、グリシン受容体を拮抗し脊髄レベルで痛みを誘発する、という仮説をたて、ラットを用いた行動学、電気生理学、免疫組織学実験により検証した。行動実験の結果、TXA は自発痛と機械的アロディニアを引き起こした。スライス電気生理実験では、TXA が脊髄後角ニューロンにおいてシナプス後性に GABA、グリシン受容体を抑制すること、一次求心性線維のシナプス前終末に直接は作用せず、興奮性介在ニューロンの興奮を増強することで間接的にグルタミン酸の放出を増加させることが示された。免疫染色では、痛みで誘発される pERK の発現が TXA の投与により有

意に増加していた。

本研究は、臨床濃度において TXA が脊髄後角ニューロンの GABA、グリシン受容体を抑制し痛みを誘発する機序を解明し、今後の安全な麻酔や疼痛管理に対する示唆を与えた点に、学位論文としての価値があると判定した。