

Title	健康人およびカウザルギー患者における血管拡張薬の疼痛閾値と皮膚組織血流量に対する効果の比較検討
Author(s)	朴, 銘
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/37719">https://hdl.handle.net/11094/37719</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	ばく 朴	みよん 銘
学位の種類	医	学 博 士
学位記番号	第	9 8 2 4 号
学位授与の日付	平成 3 年 6 月 3 日	
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当	
学位論文名	健康人およびカウザルギー患者における血管拡張薬の疼痛閾値と 皮膚組織血流量に対する効果の比較検討	
論文審査委員	(主査) 教授	吉矢 生人
	(副査) 教授	吉川 邦彦      教授 越智 隆弘

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 〔目 的〕

カウザルギーの治療として、各種血管拡張薬グアネチジン、ニカルジピン、ニトログリセリン（以下TNGとする）の局所静脈内投与およびプロスタグランジンE1（以下PGE1とする）の軟膏塗布が有効であることをこれまでに報告した。しかし、これらの薬剤がなぜカウザルギーに有効であるのかについては必ずしも明かでない。カウザルギーでは組織や体性神経が損傷された後に交感神経の緊張状態が持続し、患部とその周辺部に疼痛、局所皮膚温度の低下および発汗減少などの症状が出現する。このようなカウザルギーの発症メカニズムから考えると、交感神経遮断作用を有するグアネチジンが有効であるのはよく理解できるが、他の3つの血管拡張薬は交感神経遮断作用以外の機序があるはずである。すなわち、侵害受容器の疼痛閾値の変化や血管拡張作用による局所血流の増大などが可能性として推測される。本研究では、カウザルギーに対する血管拡張薬の疼痛軽減作用の機序を明らかにするために、1) 健康人における血管拡張薬の疼痛閾値と皮膚組織血流量に対する作用、2) カウザルギーの一症例において、血管拡張薬の局所静脈内投与による患部皮膚の疼痛閾値、皮膚組織血流量および皮膚温度の変化と疼痛軽減効果との関連、の2つのテーマについて検討した。

### 〔方法ならびに成績〕

疼痛閾値の測定には中浜式疼痛計（pain meter NYT-5, 工藤電気）と6チャンネル皮膚温度検出装置（STD-61, 工藤電気）を用いた。皮膚組織血流量はレーザードプラー血流量計（ALF 2100, アドバンス社）、皮膚温度は皮膚深部温度計（コアテンプCTM-205, テルモ）で測定した。

## 1. 健康人における血管拡張薬の皮膚疼痛閾値と皮膚組織血流に及ぼす作用についての研究

6名の健康な成人男性を被検者とした。前腕内側部一側3ヶ所に検索する薬液0.5mlを他側3ヶ所に対照として同量の生理食塩水を皮内注射し、注射部位の疼痛閾値と皮膚組織血流量を測定した。用いた血管拡張薬は、グアネチジン(2mg/ml)、ニカルジピン(0.2mg/ml)、TNG(0.3mg/ml)およびPGE1(1 $\mu$ g/ml)であった。200mcal/sec/cm<sup>2</sup>の刺激強度の輻射熱を連続的に照射したときに、疼痛を感じるまでの時間(反応時間)とそのときの皮膚温度(最高到達皮膚温度)の測定を10分毎に4回行った。4回の測定値の最初の測定値を捨てた残り3値の平均値を疼痛閾値とした。反応時間でみた疼痛閾値はグアネチジンおよびニカルジピンで有意に上昇し、最高到達温度では上昇傾向を示した。また、TNGでは反応時間は延長傾向を示したが、最高到達温度はほとんど不変であった。一方、PGE1では反応時間および最高到達温度でみた疼痛閾値は両者共に有意に低下した。皮膚組織血流量は生理食塩水注射側ではほとんど変化がみられなかったが、全ての血管拡張薬投与側では著明に増大した。血流量増大は20分後に最大となり、徐々に減少した。

## 2. カウザルギーの一症例において、血管拡張薬の局所静脈内投与による患部皮膚の疼痛閾値、組織血流量および温度の変化と疼痛軽減効果との関連についての検討

症例は57歳の男性で、事故により右第2, 3, 4指を切断後、断端部にカウザルギーが発症した。受傷4カ月後より、カウザルギーに対してグアネチジン(10mg)、ニカルジピン(2mg)、TNG(2mg)およびPGE1(5 $\mu$ g)を生理食塩水30mlに希釈して局所静脈内投与による治療を行った。患側および健側の第2, 3, 4指において皮膚温度および皮膚組織血流量を経時的に測定した。また、左右前腕内側部の3ヶ所において疼痛閾値を測定した。疼痛軽減効果の判定はVAS(visual analog scale)の変化によって行った。測定は局所静脈内投与前、投与10分後、投与1日後、4日後および7日後の計5回行った。

血管拡張薬投与前の皮膚組織血流量および皮膚温度は患側が健側よりも低値で、健・患側較差はそれぞれ5.8ml/100g/minおよび3.7 $^{\circ}$ Cであった。また、投与前の疼痛閾値も患側が健側よりも有意に低下していた。グアネチジン、ニカルジピンおよびTNGの局所静脈内投与により健・患側皮膚温度較差の縮小と皮膚組織血流量の増大がみられた。これらの変化は投与後4日間余り持続して7日目には投与前値に戻った。薬剤投与前にVASで3-4であった疼痛は投与後に消失し0となったが、3日目ごろより漸増して7日目では投与前とほぼ同じとなった。また、VASの経時的変化は皮膚温度較および皮膚組織血流量のそれと非常に良い相関を示していた。また、疼痛閾値はグアネチジンおよびニカルジピンでは4日目ごろまで上昇を示したが、TNGでは投与後1日目で前値に戻り薬剤間で差がみられた。一方、PGE1では局所静脈内投与直後に皮膚温度較差の縮小と組織血流量の増大がみられ、VASも3から1に低下したが、疼痛閾値は逆に低下した。これらの変化はVASを除き投与1日後には前値に復した。

### 〔総括〕

1) 健康人において血管拡張薬による疼痛閾値の変化は同様でなく、グアネチジンとニカルジピンで

上昇, TNGで不変そしてPGE1で低下を示した。一方、皮膚組織血流量はこれらの4つの血管拡張薬によっていずれも著明に増大した。以上の結果は、健康人では血管拡張薬による皮膚血流量の増大によって疼痛閾値は影響されないことを示唆している。また、これらの血管拡張薬がカウザルギーに有効であることに関して、知覚神経終末の侵害受容器に対する効果はこれらの薬剤に共通の作用機序ではないと推測される。

2) カウザルギーの一症例では、血管拡張薬の局所静脈内投与による疼痛の軽減効果と皮膚組織血流量の増加および皮膚温度の上昇が経時的によく相関したが、疼痛閾値の変化とは余り関係しなかった。以上の結果より、これらの血管拡張薬がカウザルギーに有効である機序として、血管拡張作用による局所血流の改善が最も重要であると結論される。

### 論文審査の結果の要旨

本研究の目的は、カウザルギーに対して血管拡張薬グアネチジン、ニカルジピン、ニトログリセリンおよびプロスタグランジンE1の局所静脈内投与による疼痛軽減作用の機序を明かにすることである。上記の血管拡張薬を健康人には皮内に、カウザルギーの症例では局所静脈内に投与し、疼痛閾値と皮膚組織血流量を測定し疼痛軽減効果との関連について比較検討した。その結果、健康人では血管拡張薬による疼痛閾値の変化は同様でなく、グアネチジンとニカルジピンで上昇、ニトログリセリンで不変そしてプロスタグランジンE1で低下を示した。一方、皮膚組織血流量はこれらの4つの血管拡張薬によっていずれも著明に増大した。以上の結果は、これら血管拡張薬の局所投与による疼痛軽減効果は、それぞれの薬剤が疼痛閾値を上昇せしめた結果ではないことを示唆している。また、カウザルギーの一症例では、疼痛の軽減効果と皮膚血流量の増加および皮膚温度の上昇が経時的に良く相関したが、疼痛閾値とは相関がみられなかった。以上より、これらの血管拡張薬がカウザルギーに有効な機序として、その血管拡張作用による疼痛部位の局所血流増大が最も重要であると結論された。本研究は、カウザルギーに対して血管拡張薬の疼痛軽減作用の機序を解明する上で大きな意義を有し、医学博士の学位の授与に値するものと考えられる。