

虚血再灌流で誘発されたしびれ感覚に関与する求心性神経の検討

林 聖子*, 岡田 薫, 川喜田健司

明治国際医療大学生理学教室

要 旨 虚血再灌流により誘発されるしびれ感覚に関与する神経線維を明らかにするために、神経線維の選択的刺激による閾値測定および微小神経電図法により、虚血再灌流後の求心性線維活動を検討した。同意の得られた健常成人を対象に、非利き手側第2指および手関節背側で正弦波刺激 (5, 250, 2000 Hz) による電流知覚閾値 (CPT) を測定し、また正中神経から微小神経電図を記録した。しびれ感覚は同側上腕部をカフで 200 mmHg にて 15 分間加圧後開放して誘発し、VAS により電氣的に連続記録した。虚血再灌流後 250 Hz (A δ 線維刺激) では、しびれ感覚をほとんど感じない背側よりもしびれ感覚が最も強く誘発された第2指で CPT が有意に上昇し、2000 Hz (A β 線維刺激) では、有意な上昇が認められたが部位差はなかった。微小神経電図法で A β 線維の SA ユニットにおける群発放電が観察されたが、その放電はしびれ感覚の発生から約 60 秒遅れて発現した。これらのことから、虚血再灌流によるしびれ感覚には A β 線維だけでなく A δ 線維ならびに何らかの液性因子の関与する可能性が示唆された。

Key words 電流知覚閾値 current perception threshold, 微小神経電図法 microneurography, 虚血再灌流 ischemia-reperfusion, しびれ感覚 paresthesia, 群発放電 burst discharge

Received October 25, 2010; Accepted January 21, 2011

1. はじめに

しびれ感覚は、糖尿病性末梢神経障害や複合局所疼痛症候群、手根管症候群などの疾患において、末梢神経機能異常によって誘発されることが多い。ヒトにおいては、実験的に四肢の虚血や虚血再灌流、過換気、持続的な筋の強直によってしびれ感覚を生じさせることが可能であり¹⁾、主に虚血再灌流を用いた研究が行われてきた。動物においても、ターニケット加圧によるラットの尾の虚血再灌流が侵害的な熱刺激に対する痛覚過敏や局所の急性痛覚過敏を引き起こすことが報告されている^{2,3)}。また、持続的に後肢の虚血再灌流を行ったラットでは、侵害性機械刺激に対する痛覚過敏や寒冷アロディニア、機械アロディニアのような神経障害性の逃避行動が観察される⁴⁾。このような症状の原因には、液性メディ

エータや組織低酸素、c-Fos 発現の増加、酸素フリーラジカルの増大などの関与が示唆されてきた²⁻⁵⁾。

これに対して、Khan ら⁶⁾は、糖尿病性末梢神経障害モデルラットにおいて、A δ および A β 線維からの異常な感覚入力、重要な役割を果たす可能性を示した。また、血圧計カフを用いて誘発した虚血再灌流によって生じるしびれ感覚の原因であるインパルスは、カフ直下の神経で発生することが報告された⁷⁾。Ochoa & Torebjörk⁸⁾は微小神経電図法を用いて、健康な被験者で誘発された上腕の虚血再灌流によるしびれ感覚が、有髄 (A β) 線維における著しい群発放電に付随するものであると示唆した。さらに Nordin ら⁹⁾は、末梢神経上の皮膚を叩くことによって Tinel's sign を誘発したとき、そして胸郭出口症候群の患者に上肢を挙げさせることによってしびれ感覚を誘発したとき、異所性の神経活動が再現されたことを微小神経電図法により明らかにした。この微小神経電図法は、覚醒したヒトで行うことができ、神経放電のパターンと主観的な感覚とを直接比較することを可能にした方法である。また我々

*連絡先: 〒 629-0392 京都府南丹市日吉町
明治国際医療大学生理学教室
Tel: 0771-72-1181 (275), Fax: 0771-72-0326
E-mail: s_hayashi@meiji-u.ac.jp

は、神経線維選択的に末梢神経機能を評価することができる正弦波刺激装置を用いて電流知覚閾値を測定することにより、有髄線維がしびれ感覚におもに関連する可能性を示唆した¹⁰⁾。

これまで、同じ虚血再灌流によって生じる感覚にもかかわらず、動物モデルでは逃避行動を指標にした痛覚過敏やアロディニアとして、ヒトにおいては主観的なしびれ感覚 (paresthesia: 錯感覚) として異なる表現がされてきた。動物モデルでは、しびれ感覚ではなく神経障害性疼痛としてその原因が検討されており、そのため、しびれ感覚について調べるためにはヒトで行う必要があると考えられた。また、しびれ感覚の中でも tingling (ヒリヒリ) は A β 線維の RA ユニット, pricking (チクチク) は A δ 線維の関与が推測されているが¹⁾、未だ詳細に同定されていない。

しびれ感覚は临床上よく遭遇する症状の一つであり、その発生機序の解明は症状の治療に役立つものとなる。そこで、虚血再灌流によって誘発されるしびれ感覚に関与する神経線維ユニットを明らかにするために、正弦波刺激装置を用いてさらに検討するとともに、微小神経電図法で覚醒したヒト被験者から直接虚血再灌流後の神経放電を記録し検証を行った。

II. 方法

1. 対象

実験参加者には本実験の内容について口頭および文書による説明を行い、同意の得られた健常成人 41 名を対象とした。そのうち 14 名 (男性 10 名, 女性 4 名, 平均年齢 29 \pm 9 歳) において虚血再灌流前後の電流知覚閾値を正弦波刺激により測定し、27 名 (男性 17 名, 女性 10 名, 平均年齢 32 \pm 13 歳) で微小神経電図法により虚血再灌流後の神経活動を記録した。本研究は明治国際医療大学研究倫理委員会の承認を得て行った (承認番号 19-53-1)。

2. 虚血再灌流方法と Visual Analogue Scale (VAS) の記録

虚血再灌流によるしびれ感覚を起こすために、幅 140 mm の血圧測定用カフを非利き手の上腕部に巻き、200 mmHg で圧迫し 15 分間維持した後カフを解放し循環を再開させた。

しびれ感覚の評価には、VAS と同様に左端 0 mm を「しびれ感覚なし」、右端 100 mm を「想像する最大のしびれ感覚」とした長さ 100 mm の自家製スライド型ポテンションメータ (10 k Ω) を用いた。虚血再灌流後、しびれ感覚が生じたらその強さに応じてスケールを動かすように指示し、主観的なしびれ感覚

の強さと持続時間を評価した。スライド型スケールからの出力は、レコーダー (Thermal Array Recorder, RTA-1100M, Nihon Kohden, Japan) で記録した。

3. 電流知覚閾値測定

しびれ感覚が強く生じる部位として非利き手側の第 2 指遠位指節間 (DIP) 関節掌側部 (n = 8), あまり生じない部位として手関節背側部 (n = 6) に 20 \times 25 mm のゼリー付表面電極 (Blue Sensor NF-00-S, Ambu, ølstykke, Denmark) を刺激電極として貼った。不関電極として同じ電極を第 2 指 DIP 関節背側および手関節背側より 2 cm 近位部に貼付した。正弦波通電刺激は、周波数を漸増させランダムに出力が可能な正弦波刺激装置 (TDT RM2, Geosense Inc., Japan) を用い、AMP (AMP10X, Geosense Inc., Japan), Isolator (BSJ-950, Dagan Corporation, USA), 緊急遮断装置 (SWB-001, Geosense Inc., Japan) を介して出力させ行った。コンピュータプログラムにて 5, 250, 2000 Hz 刺激をそれぞれ 20 秒で最大出力 (1V, 10 mA) となるように設定し、3 種類の刺激を 30 秒間隔でランダムに出力させ刺激した。刺激を感じた時点でボタンを押してもらい、その時の値を電流知覚閾値 (current perception threshold: CPT) として AD コンバータ (ADCB 002-2, Geosense Inc., Japan) を介し記録した。

CPT は虚血前の約 10 分間、虚血中 15 分間、再灌流後被験者がしびれ感覚の消失を報告するまで約 10 分間、連続的に測定した。正弦波刺激により 5 Hz 刺激は C 線維, 250 Hz 刺激は A δ 線維, 2000 Hz 刺激は A β 線維を選択的に興奮させるとされる¹¹⁾。

4. 微小神経電図法

被験者には、非利き腕を苦痛のない姿勢で台上に支持した状態で椅子に座ってもらい、腕を実験中動かさないように指示した。微小神経電図法による記録は過去の報告と同様に、手関節もしくは肘関節部で正中神経より行った¹²⁻¹⁴⁾。エポキシ樹脂によって絶縁したタングステン (インピーダンス 2-5 M Ω /1000 Hz) あるいはステンレス (9-12 M Ω) 微小電極を用い、皮膚表面より神経束内に徒手的に挿入した。使用した微小電極の先端直径は 1 μ m 未満であった (FHC, Bowdoin, ME, USA)。電極刺入部位の決定に当たっては、体表から探査電極による電気刺激によって神経走行部位をあらかじめ確認した。微小電極が神経束内に入ったとき、神経の支配領域に一過性のしびれ感覚を感じることから、被験者に感覚を報告してもらい受容野の位置を決めるための指標とした。感覚ユニットは、受容野の皮膚へのブラシ刺激や圧刺激、痛み刺激、熱刺激に対する反応性により同定し

た。なお、圧刺激には先端直径約 1 mm の木製棒を、痛み刺激には直径 0.18 mm の鍼の先を丸めたものを使用した。熱刺激は線香を受容野の皮膚表面に近づけることによって行った。伝導速度は、探査電極による電気刺激部位（受容野）と記録部位（微小電極刺入部位）間の距離と、受容野への電気刺激による潜時の測定より算出した。得られた信号は増幅し（AC Differential Amplifier DAM80, World Precision Instruments, USA）、オシロスコープ（Memory Oscilloscope, VC-11, Nihon Kohden, Japan）上でモニターした。また、サウンド・モニター（Graphic Equalizer Spectrum Analyzer EQ515, marantz., Japan）により神経活動の発射音を確認するとともに、随時テープレコーダー（DAT Data Recorder RD-135T, TEAC, Japan）に保存し解析した。信号対雑音比は 300 - 10 kHz 帯域フィルターと、ハムフィルターにより改善した。

被験者の一部は実験終了後に腕の違和感を訴えたが、数時間でその感覚は消失した。また、上腕の圧迫部位に皮下出血がみられた被験者もいたが 1 ~ 2 週間以内に消失し、本実験による重度の有害事象は報告されなかった。

5. 統計学的解析

結果は平均±標準偏差で表記した。解析には Stat View 5.0（SAS Institute Japan Inc., Osaka, Japan）を用いた。各周波数における虚血前 CPT との比較には、一元配置分散分析と post hoc の多重比較として Bonferroni/Dunn 法を用いた。部位差の比較には、Non parametric test として Mann-Whitney test を用いた。p < 0.05 を有意とした。

III. 結果

虚血再灌流により、安定して再現性のあるしびれ感覚が被験者全員の指および手掌に誘発され、その感覚は約 10 分間持続した。虚血中、被験者は冷たい感覚やビリビリ感、感覚低下などを報告したが、これらの感覚は 15 分間の虚血中に消失した。また虚血中に強直が見られたり、虚血後にミオキミア（筋の小部分が自発的に繰り返し収縮し、虫が蠢くように見える現象）が観察された被験者もいた。

1. 電流知覚閾値

虚血再灌流による各周波数の CPT の変化は図 1

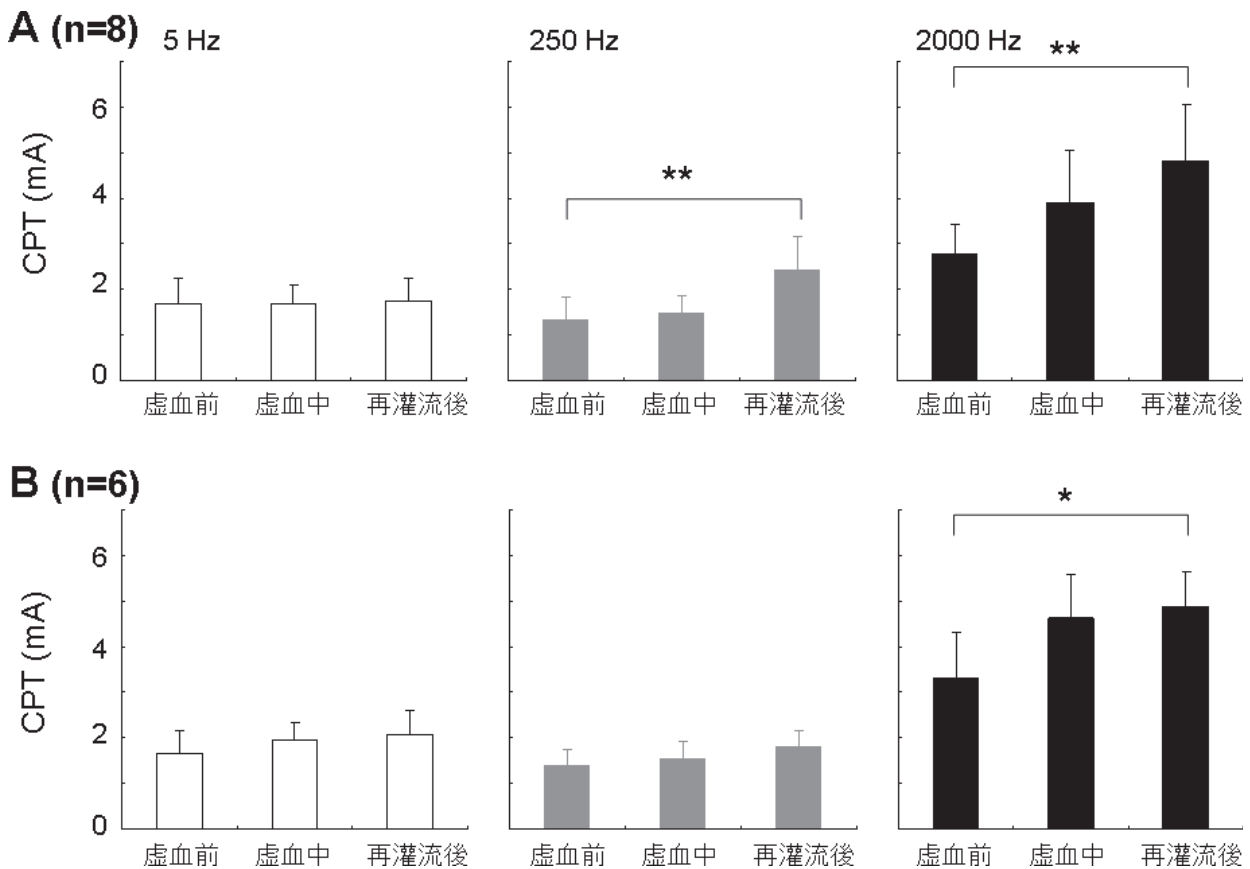


図 1 第 2 指 (A) と手関節背側 (B) における周波数別 CPT の変化

A は 8 例、B は 6 例の平均 ± SD を示した。250 Hz 刺激では、第 2 指のみ虚血再灌流後の CPT が有意に上昇した。2000 Hz 刺激では、どちらの部位においても虚血再灌流後の CPT が有意に上昇した。*p < 0.05, **p < 0.01 (vs 虚血前)

に示した。同一被験者における虚血前，虚血中，再灌流後のそれぞれの平均値を算出し，その値を第2指は8例，手関節背側は6例合わせて平均±標準偏差で表した。虚血前約10分間のコントロールCPT値は，第2指での5 Hz刺激は 1.7 ± 0.6 mA，250 Hz刺激は 1.3 ± 0.5 mA，2000 Hz刺激は 2.8 ± 0.6 mAであった。手関節背側では5 Hz刺激が 1.6 ± 0.5 mA，250 Hz刺激が 1.4 ± 0.4 mA，2000 Hz刺激が 3.3 ± 1.0 mAであった。5 Hzでは第2指および手関節背側のいずれにおいても虚血再灌流による影響がほとんどみられず，閾値の変化は認められなかった。250 Hzでは第2指のみ再灌流後の有意なCPTの上昇がみられた ($p < 0.01$)。2000 Hzでは，虚血中のCPTに上昇傾向がみられ，虚血再灌流後のCPTが第2指および手関節背側で有意に上昇した ($p < 0.01, p < 0.05$)。

さらに，虚血前のCPTを100%として再灌流後のCPT変化率を部位で比較すると，250 Hzのみ第2指のCPTが手関節背側より有意に上昇した (図2, $p < 0.05$)。

2. 微小神経電図法

微小神経電図法では，正中神経の皮膚神経束から全27ユニットが記録できた。受容野の大きさについては，もっとも良く反応がみられた点は圧刺激を行った木製棒の先端ほどであり，伝導速度は 43 ± 15 m/s (mean ± SD)であった。得られたユニット

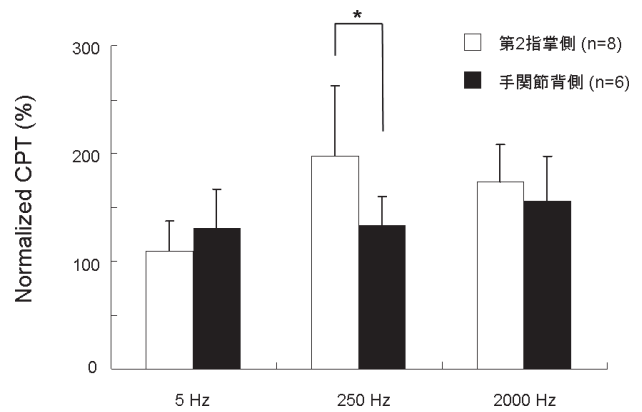


図2 虚血再灌流後のCPTの異なる部位による比較
第2指は8例，手掌は6例の平均±SDを示した。各周波数の虚血前CPTを100%とし，虚血再灌流後のCPTの変化率を第2指と手関節背側で比較したところ，250 Hz刺激でのみ第2指の再灌流後のCPTが有意に上昇した。* $p < 0.05$

は各刺激への反応性と伝導速度よりAβ線維であると同定された。これらの記録したユニットは，群発放電の有無によってType AとType Bの2つのサブグループに分類した。虚血再灌流後，自発的な群発放電が観察された8求心性線維はType A (30%)，被験者が強いしびれ感を感じているにもかかわらず放電が現れなかった19ユニットはType B (70%)とした (図3a, b, 図4a, b)。なお，Type AおよびType Bユニットで生じたしびれ感覚の質や範囲に

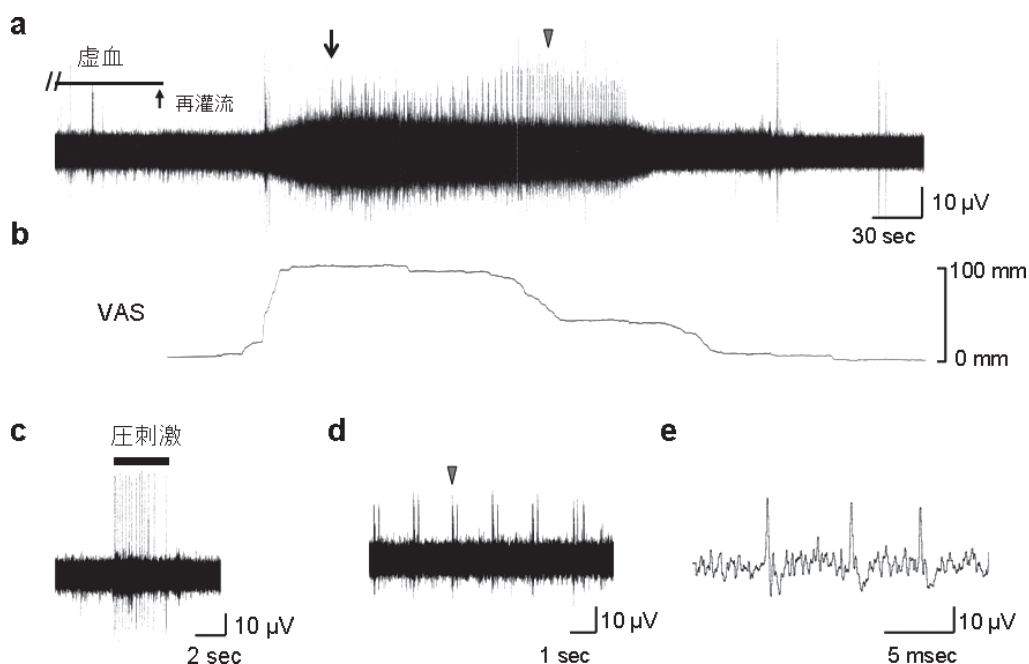


図3 虚血再灌流後の群発放電の一例

a: 虚血再灌流後の神経活動において群発放電が確認された。虚血期間を表す直線の右端下の矢印は再灌流した時点を示した。また再灌流後の下向きの矢印は，群発放電の発現した時点を示した。b: しびれ感覚の強さと持続を表した。c: 圧刺激に対する反応 (遅順応タイプ)。d: aの▼部を拡大したもの。e: dの▼部を拡大したもの。

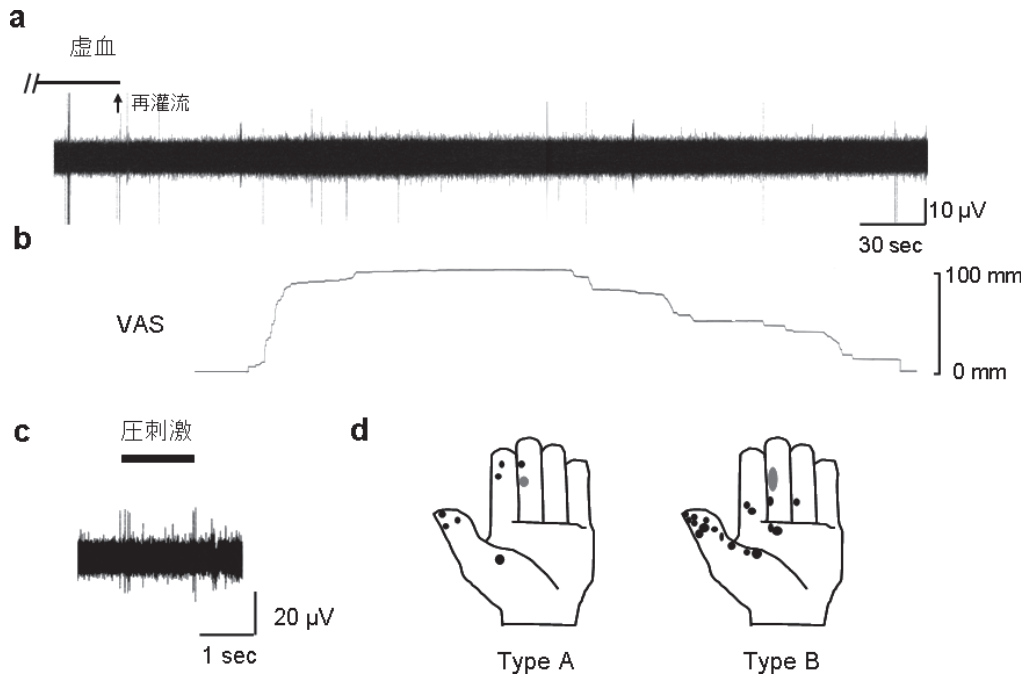


図4 虚血再灌流後，群発放電が生じなかった一例

a: しびれ感覚が生じても，虚血再灌流後の神経活動において変化はみられなかった。虚血期間を表す直線の右端下の矢印は再灌流した時点を示した。b: しびれ感覚の強さと持続を表した。c: 圧刺激に対する反応（速順応タイプ）。d: 記録できた全ユニットの受容野を示し，黒色は手掌側，灰色は背側を表した。

表1 Type別によるユニットの特性

	ブラシ刺激	圧刺激	伝導速度(m/s)	しびれ感覚発現(秒)	群発放電発現(秒)
Type A (n = 8)	6/8 (75%)	8/8 (100%)	44 ± 11	36 ± 18	96 ± 43
Type B (n = 19)	9/19 (47%)	19/19 (100%)	43 ± 16	45 ± 23	—

機械刺激に対する反応性，伝導速度，虚血再灌流後のしびれ感覚および群発放電発生までの時間を示した。Type A は群発放電が認められたユニット，Type B は群発放電が認められなかったユニットを表した。

差はなく，いずれの受容野もしびれ感覚が生じた部位の範囲内にあった。

表1は，機械刺激（ブラシ刺激，圧刺激）への反応性と伝導速度，虚血再灌流後しびれ感覚および群発放電が発現した時間を Type 別に示したものである。しびれ感覚は再灌流後 12 – 66 (35.5 ± 17.8) 秒で，群発放電は 54 – 176 (95.7 ± 42.9) 秒で発現し，全体の平均では群発放電がしびれ感覚の発現に約

60 秒遅れて生じた。群発放電の終了に関しては，しびれ感覚の消失よりも早いユニットが 7 例と，しびれ感覚が消失しても群発放電が続くユニットが 1 例あり，しびれ感覚の消失と一致するものはなかった。また，Type B ユニットは Type A と比較してブラシ刺激に反応したユニットが少なかった。

今回記録した 27 本の Aβ 線維は，速順応性 (RA) ユニット (2/27, 7%) と遅順応性 (SA) ユニット

表2 速順応および遅順応タイプのユニット数と群発放電出現の割合

	速順応(RA)	遅順応(SA)
A β 線維	2/27 (7%)	25/27 (93%)
Type A	0/2 (0%)	8/25 (32%)
Type B	2/2 (100%)	17/25 (68%)

(25/27, 93%) に分類することができた (表2)。RA ユニットの2例とも Type B であったが、SA ユニットの Type A (8/25, 32%) と Type B (17/25, 68%) のどちらも含まれた。図3c, 図4cは圧刺激に対する反応を示した。

群発波内のインパルス頻度は最大172–244 Hz (203 \pm 24 Hz) に達した。群発波の間隔は1.5–7.2 sec (3.1 \pm 2 sec) であった。受容野はすべて正中神経支配領域に位置した (図4d)。

IV. 考 察

1. しびれ感覚と電流知覚閾値

しびれ感覚に関連する神経線維を検討するために、神経線維選択的に末梢神経機能を評価できるとされる正弦波刺激装置を用いて、虚血前後のしびれ感覚が強く生じる部位とあまり自覚されない部位においてCPTを測定した。CPT測定に使用される正弦波刺激装置は、知覚閾値における感覚機能の定量と異なるタイプの神経線維に対する機能の評価が可能である¹⁵⁾。求心性線維は太さにより伝導速度や感覚機能、神経線維表面あたりのイオンチャンネル量が異なり、そのため脱分極後の不応期が各線維によって違ってくるため、この違いを利用して周波数の異なる正弦波刺激により個々の神経線維を興奮させることが可能であるとされる¹¹⁾。各線維の絶対不応期は、A β 線維が0.4–1 ms、A δ 線維が1.2 ms、C線維が2–10 msであり、5 Hz、250 Hz、2000 Hz刺激によってそれぞれC線維、A δ 線維、A β 線維が選択的に興奮する¹⁶⁾。

5 Hz刺激に対する閾値は、しびれ感覚が強く生じる部位とそうでない部位のどちらにおいても、虚

血再灌流の影響を受けなかった。これはBaron & Irving¹⁷⁾の報告と一致した。また彼らは虚血15分後において、250および2000 Hz刺激で有意なCPTの上昇が起こったと報告し、今回我々は虚血中の2000 Hz刺激でのみ有意ではないが上昇傾向を示したCPTを確認することができた。太い神経線維は細い線維よりも外からの圧迫に強い影響を受け早く障害される¹⁸⁾。このことから、15分間の圧迫虚血によりA β 線維の伝導遮断が起こり、A β 線維を刺激するとされる2000 Hz刺激によるCPTが上昇したと考えられる。有意に上昇しなかったのは、今回用いた圧迫虚血の方法がBaron & Irving¹⁷⁾の方法と異なっており、負荷が少なかったためと思われる。

また、虚血再灌流後にしびれ感覚の強い部位では250 Hzと2000 Hz刺激により、しびれ感覚のほとんど生じない部位では2000 Hz刺激により有意なCPTの上昇を観察した。虚血中ではなく再灌流後に250, 2000 Hz刺激によってCPTが上昇した理由として、A δ 線維およびA β 線維では圧迫により軸索途中で異所性に自発放電が発生し、正弦波通電刺激によって生じたインパルスとそれぞれの軸索上で放電と衝突し消滅するため、中枢へ上がる情報量が減少しCPTが上昇した可能性が考えられた¹⁰⁾。また今回、虚血再灌流後、2000 Hz刺激ではしびれ感覚の有無に関係なくCPTが上昇し、一方A δ 線維を興奮させる250 Hz刺激に関しては、しびれ感覚が強く生じた部位でのみCPTが有意に上昇した。この結果だけでは明らかではないが、糖尿病性末梢神経障害ラットモデルの主にA β , A δ 線維から異所性活動が記録された報告⁶⁾があることから、A δ 線維がよりしびれ感覚に関与している可能性を示している。

2. しびれ感覚と微小神経電図法

本研究では、微小神経電図法により虚血再灌流後に記録された群発放電は、A β 線維のSAユニットであった。神経線維の群発放電の機序に関して、Bostockら¹⁹⁾は虚血再灌流後の膜の興奮性における変化について以下の仮説を提唱している。虚血時はATPの供給不足から神経線維の起電性Na⁺/K⁺ポンプの働きが阻害され、膜電位の脱分極が生じる。その後再灌流されるとNa⁺/K⁺ポンプが回復し、脱分極していた膜電位が次第に正常な静止膜電位に近づく。これまでのポンプ機能の低下によって細胞外液のK⁺濃度が高くなっているため、その回復過程である臨界点に達すると突然過分極での安定状態に移るとされている。そして、膜電位が過分極することによりNa⁺/K⁺ポンプの活動が低下し、膜電位は正常な静止電位方向へ脱分極する。この過程で再び以前の低K⁺濃度時の安定状態に向かって突然脱分極し、この時群発波が発生すると考えられている。このようにして二つの膜電位安定状態を往復することにより群発発射が反復することになる。その間にK⁺が徐々に血流によって洗い去られ、K⁺濃度が下がって脱分極での安定状態がなくなり膜電位が正常化するとされている。

これまで、虚血再灌流後のしびれ感覚の発現には、A β 線維のPacini小体のようなRAタイプの群発放電が関与する可能性が報告されてきた^{1,8)}。我々は8A β 線維から虚血再灌流後の群発放電を観察することができたが、残りの19A β 線維からは被験者がしびれ感覚を訴えるにもかかわらず、しびれ感覚に関与すると考えられている群発放電は記録できなかった。またA δ 線維は今回記録することができなかった。虚血再灌流後に群発放電を生じた8A β 線維は、すべてSAタイプのユニットであり、RAタイプからは観察されなかった。しかし、皮膚神経のRAユニットとSAユニットの割合は56%と44%とほぼ等しいことが証明されており²⁰⁾、この分布や過去の研究と異なった理由は、SAおよびRAユニットの標本抽出におけるバイアスはその違いの一因となるかもしれない。そして、Type AとType Bの違いについては、実験終了時に同ユニットであることを再確認していたため、虚血および再灌流による手や腕の動きによって電極が動いて記録ができなかったということは考えにくく、Bostockら¹⁹⁾の仮説にあるような膜の特性の違いが一つの可能性として挙げられるが、詳細は不明である。

また、群発放電が確認できた8例では、虚血再灌流後に主観的なしびれ感覚の開始よりも約60秒遅れて群発放電が出現した。この群発放電の遅延は、

しびれ感覚が群発放電に付随するという報告^{8,9)}とは相容れないものであった。しかし今回記録された群発放電の頻度と間隔は、Ochoa & Torebjörk⁸⁾やBergenheimら²¹⁾によって報告されたものと一致しており、SAユニットからの群発放電も虚血再灌流によって生じたものと考えられた。虚血再灌流後のしびれ感覚は、熱感覚、tinglingあるいはbuzzing, pricking, pseudo-cramp (偽痙攣)に分類される⁷⁾。熱感覚は再灌流直後に生じ、tingling, pseudo-crampは約50秒後、prickingは約70秒後に生じると報告されており、A β 線維のRAユニットを微小神経刺激した際の感覚がtinglingに近いとされたことから、tinglingはRAユニットではないかと推測されている¹⁾。再灌流後約70秒で発現するprickingはA δ 線維に関連していると示唆されており、今回記録した群発放電はtingling, prickingの発現よりもさらに遅れて発現しているため、別のしびれ感覚に関連している可能性が考えられた。今後はしびれ感覚を詳細に分類して調べる必要がある。

多くの研究は、しびれ感覚や痛覚過敏など異常感覚において、A β やA δ 線維の自発放電の関与を示唆している。Campbellら²²⁾は、カウザルギーにおける痛覚過敏が有髄線維の自発放電によると報告した。電気生理学的研究は、神経障害性疼痛および糖尿病性末梢神経障害モデルラットでA β , A δ 線維における異所性放電や自発活動を明らかにし、その放電のパターンは規則的な単一スパイク放電と群発放電であったが、C線維からはほとんど自発放電は得られなかった^{6,23,24)}。また、発作性の疼痛と異常感覚はA β 線維の脱髄を反映し、自発痛はA δ 線維の損傷から生じるとの報告もある²⁵⁾。さらに最近では、Ørstavikら²⁶⁾が糖尿病性末梢神経障害患者のC求心性線維から自発活動を記録した。

そして今回、我々は電流知覚閾値の測定からしびれ感覚へのA δ 線維の関与の可能性を示した。一方、A β 線維の一部のSAユニットからしびれ感覚に関連すると思われる群発放電を記録することができたが、A δ 線維からの記録には成功していない。そこでA δ 線維の虚血再灌流後の反応性について明らかにする必要があると考えられた。

以上のことから、しびれ感覚はすべての求心性感覚神経が異所性に興奮することにより生じている可能性があり、その興奮の原因は多く報告されているが、動物モデルからは痛みとの区別が完全ではなく、ヒトからは虚血再灌流後のA δ およびC線維からはまだ群発放電が記録されていないため、さらなる研究が必要である。

V. 結 語

今回、虚血再灌流後にしびれ感覚の有無にかかわらず2000 Hz 刺激でのCPTの有意な上昇がみられ、250 Hz 刺激ではしびれ感覚が強い部位のみCPTが有意に上昇したことから、虚血再灌流によるしびれ感覚にはA δ 線維の何らかの関与が示唆された。また、微小神経電図法によってA β 線維SAユニットで虚血再灌流後に群発放電が記録され、その放電は主観的なしびれ感覚の発現に約60秒遅れて現れることが明らかとなった。しかし、A δ 線維の群発放電の記録はヒトでは行われておらず、虚血再灌流後のしびれ感覚の基礎となる機序を明らかにするためには、さらなる研究が必要である。

謝 辞：本研究に際して、貴重な御助言と御指導いただきました明治国際医療大学麻酔科学教室智原栄一教授と後藤学園ライフエンス総合研究所會澤重勝先生、東京衛生学園専門学校菅原之人先生に深謝いたします。本研究の被験者として御協力いただきました方々に厚く御礼申し上げます。

文 献

- Mogyoros I, Bostock H, Burke D: Mechanisms of paresthesias arising from healthy axons. *Muscle Nerve*, 23: 310-320, 2000.
- Gelgor L, Phillips S, Mitchell D: Hyperalgesia following ischaemia of the rat's tail. *Pain*, 24: 251-257, 1986.
- Lin Y, Mather LE, Power I, et al: The effect of Diclofenac on the expression of spinal cord c-fos-like immunoreactivity after ischemia-reperfusion-induced acute hyperalgesia in the rat tail. *Anesth Analg*, 90: 1141-1145, 2000.
- Coderre TJ, Xanthos DN, Francis L, et al: Chronic post-ischemia pain (CPIP): a novel animal model of complex regional pain syndrome-Type I (CRPS-I; reflex sympathetic dystrophy) produced by prolonged hindpaw ischemia and reperfusion in the rat. *Pain*, 112: 94-105, 2004.
- Ludwig J, Gorodetskaya N, Schattschneider J, et al: Behavioral and sensory changes after direct ischemia-reperfusion injury in rats. *Eur J Pain*, 11: 677-684, 2007.
- Khan GM, Chen S-R, Pan H-L: Role of primary afferent nerves in allodynia caused by diabetic neuropathy in rats. *Neuroscience*, 114: 291-299, 2002.
- Merrington WR, Nathan PW: A study of post-ischaemic paraesthesiae. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 12: 1-18, 1949.
- Ochoa JL, Torebjörk HE: Paraesthesiae from ectopic impulse generation in human sensory nerves. *Brain*, 103: 835-853, 1980.
- Nordin M, Nystrom B, Wallin U, et al: Ectopic sensory discharges and paresthesiae in patients with disorders of peripheral nerves, dorsal roots and dorsal columns. *Pain*, 20: 231-245, 1984.
- Hayashi S, Okada K, Kawakita K: Changes in skin blood flow and current perception threshold during pain/numbness sensation evoked by ischemia-reperfusion in human subjects. *Pain Research*, 25: 45-53, 2010.
- Fukuuchi A: CPT (current perception threshold). *Pain Clinic*, 24: 354-360, 2003.
- Adriaensen H, Gybels J, Handwerker HO, et al: Response properties of thin myelinated (A - δ) fibers in human skin nerves. *J Neurophysiol*, 49: 111-122, 1983.
- Schmidt R, Schmelz M, Forster C, et al: Novel classes of responsive and unresponsive C nociceptors in human skin. *J Neurosci*, 15: 333-341, 1995.
- Macefield VG: Spontaneous and evoked ectopic discharges recorded from single human axons. *Muscle Nerve*, 21: 461-468, 1998.
- Oda M, Kitagawa N, Yang B-X, et al: Quantitative and fiber-selective evaluation of dose-dependent nerve blockade by intrathecal lidocaine in rats. *J Pharmacol Exp Therapeutics*, 312: 1132-1137, 2005.
- Katims JJ, 光畑裕正, 宮崎東洋訳: Electrodiagnostic evaluation of sensory nerve function in the patient with pain: neuroselective current perception threshold (CPT) and pain tolerance threshold (PTT). *Pain Clinic*, 19: 535-549, 1998.
- Baron GC, Irving GA: Effects of tourniquet ischemia on current perception thresholds in healthy volunteers. *Pain Practice*, 2: 129-133, 2002.
- Strain RE, Olson WH: Selective damage of large diameter peripheral nerve fibers by compression: an application of Laplace's law. *Exp Neurol*, 47: 68-80, 1975.
- Bostock H, Baker M, Reid G: Changes in excitability of human motor axons underlying post-ischaemic fasciculations: evidence for two stable states. *J Physiol*, 441: 537-557, 1991.
- Johansson RS, Vallbo ÅB: Tactile sensibility in the

- human hand: relative and absolute densities of four types of mechanoreceptive units in glabrous skin. *J Physiol*, 286: 283-300, 1979.
21. Bergenheim M, Ribot-Ciscar E, Roll J-P, et al: Spontaneous bursting neuronal discharges recorded from peripheral nerve in human: injury discharges or not? *Neurosci Lett*, 359: 1-4, 2004.
 22. Campbell JN, Raja SN, Meyer RA, et al: Myelinated afferents signal the hyperalgesia associated with nerve injury. *Pain*, 32: 89-94, 1988.
 23. Kajander KC, Bennett GJ: Onset of a painful peripheral neuropathy in rat: A partial and differential deafferentation and spontaneous discharge in A β and A δ primary afferent neurons. *J Neurophysiol*, 68: 734-744, 1992.
 24. Han HC, Lee DH, Chung JM: Characteristics of ectopic discharges in a rat neuropathic pain model. *Pain*, 84: 253-261, 2000.
 25. Truini A, Padua L, Biasiotta A, et al: Differential involvement of A-delta and A-beta fibres in neuropathic pain related to carpal tunnel syndrome. *Pain*, 145: 105-109, 2009.
 26. Ørstavik K, Namer B, Schmidt R, et al: Abnormal function of C-fibers in patients with diabetic neuropathy. *J Neurosci*, 26: 11287-11294, 2006.

Examination of the nerve fibers responsible for the paresthesia after ischemia–reperfusion

Satoko Hayashi, Kaoru Okada, Kenji Kawakita

Department of Physiology, Meiji University of Integrative Medicine

ABSTRACT

Purpose: Ectopic firing of myelinated ($A\beta$) fibers has been proposed as a mechanism of paresthesia induced by ischemia–reperfusion. In animal experiments abnormal impulse generation is frequently observed in damaged sensory nerve fibers. To investigate underlying mechanisms of paresthesia induced by ischemia–reperfusion, we measured current perception threshold (CPT) and recorded spontaneous afferent discharges by using microneurography in humans.

Methods: Forty-one healthy volunteers who gave informed consent participated. To provoke post-ischemic paresthesia, a tourniquet cuff on the upper arm of the subjects was inflated to 200 mmHg and maintained for 15 min. CPT was measured using a 5, 250, and 2000 Hz sine-wave applied to the index finger (strong paresthesia felt) or palmar of wrist (slightly paresthesia) with a pair of surface gel electrodes. The frequency was randomly changed at intervals of 30 s and the stimulus current was adjusted to its maximum within 20 s. An insulated tungsten microelectrode was inserted manually into median nerve fascicles in the non-dominant wrist. Sensory units were identified by their responsiveness to mechanical stimuli (brushing, press, and pinch) of their receptive fields. The conduction velocity (CV) was calculated by the latency and distance from the receptive field to the recording site using electrical stimulation. The signals were monitored on a storage oscilloscope and stored using a digital tape recorder for further analysis. The magnitude of the subjective sensation was recorded simultaneously by using an electrical visual analogue scale (VAS) device.

Results & Conclusion: Stable and reproducible paresthesia was evoked by ischemia–reperfusion and the sensations were sustained for about 10 min in all subjects. CPT significantly increased after reperfusion at 250 Hz $A\delta$ -fiber activation (index finger only) and 2000 Hz for $A\beta$ -fiber activation (both sites) (vs. before ischemia, $p < 0.01$, < 0.05). A significant difference between the index finger and the wrist was observed at 250 Hz stimulation ($p < 0.05$). Twenty-seven $A\beta$ units were identified by their responsiveness to the stimuli and calculated CV (43 ± 15 m/s, mean \pm SD). The units recorded could be separated into two subgroups named Type A and B according to the patterns of evoked discharges. Type A: burst discharges appeared accompanied with sensations after reperfusion, and the frequency of burst was 203 ± 24 Hz ($n = 8$); Type B: no discharges appeared although the subjects felt strong paresthesia ($n = 19$). The recorded units were classified by their response characteristics. All rapidly adapting (RA) units were Type B, and slowly adapting (SA) units included both Type A (8/25) and B (17/25). These results indicated that the SA type of $A\beta$ units might be involved in the paresthesia produced by the ischemia–reperfusion procedure. It should be noted that the paresthesia developed about 60 s before the appearance of burst discharges after ischemia–reperfusion. The participation of burst discharges in paresthesia after ischemia–reperfusion could not be fully excluded, but other mechanisms such as burst discharges of $A\delta$ fibers and mediation of humoral factors should be considered.