



# Somatosensory evoked potentials in rats with hypocalcemia

苅田, 典生

---

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1989-03-31

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲0798

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1000798>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・（本籍）	笥 田 眞 生 （岡 山 県）
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医博い第621号
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
学位授与の日付	平成元年3月31日
学位論文題目	Somatosensory Evoked Potentials in Rats with Hypocalcemia (低カルシウム血症時のラットの体性感覚誘発電位)
審 査 委 員	主査 教授 藤 田 拓 男 教授 岡 田 安 弘    教授 伊 東    宏

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 緒 言

神経系の興奮性にカルシウムイオンが重要な役割を果たしていることはよく知られており、血中カルシウム濃度の低下時にはテタニーや痙攣など様々な神経症状が出現する。しかしながら低カルシウム血症時の中枢神経系の変化についての詳細な報告は少ない。以前に我々は副甲状腺摘除後に低カルシウム血症を呈した患者で体性感覚誘発電位（以下SEPと略）を測定し、振幅の増加と二連刺激時の回復率の低下を報告した。今回は、この現象をさらに詳細に検討するために、ラットを用いて副甲状腺摘除と経静脈的ethylenediamine - tetraacetic acid (EDTA) 投与の二つの方法で低カルシウム血症を惹起し、SEPの変化を観察した。

#### 方 法

雄ウィスター種ラット（体重200～300g）を用い、抱水クロラル麻酔(320mg/kg)下に頭蓋骨に穴をあけ、2本の銀製針電極を大脳皮質より1.0mmの深さまで挿入し、歯科用セメントで固定した。記録電極はbregmaより4.0mm左側とし、基準電極はbregmaより6.5mm前方とした。手術より1週間以上経過し、ラットが充分回復した後、SEPの測定を行った。ラットはエーテル麻酔下に腹臥位で頭部を固定し、右前肢に針電極を刺入し、持続時間0.2ms、刺激強度5.0mA、刺激頻度2.0Hzの矩形波で電氣的に刺激した。記録はラットが麻酔から覚醒して後開始し、フィルターは20～1000Hzとし、64回の加算平均を行い、再現性の確認のために測定は、4回繰返した。

さらに、15.0msから400msまでの種々の間隔の二連刺激を用いて、2発目の刺激により誘発されたSEPの振幅を、1発目の刺激により誘発されたSEPの振幅で除した値を、各刺激間隔で計算し、SEPの回復率を求めた。

副甲状腺摘除術：ラットは抱水クロラル麻酔(320 mg/kg)下にて仰臥位で固定し、前頸部を正中で切開し両側副甲状腺を露出確認の上、摂子にて摘除した。同様の手技で副甲状腺の確認のみを行ったものを対照とした。手術の前後で経時的にSEPを測定した。

EDTA 負荷：エーテル麻酔下にラットを仰臥位で固定し、右内頸静脈と左股静脈にそれぞれポリエチレン製カテーテルを挿入し、ラットが覚醒後、左股静脈のカテーテルより7.5% EDTA - Na<sub>2</sub>水溶液を5 mg/kg/min の速度で30分間注入、その後、10 mg/kg/min の速度でテタニーが出現するまで注入し、この間連続的にSEPを測定した。

## 結 果

これまでに覚醒時のラットのSEPに関する詳細な報告はなかったので、今回の実験に先立ち、麻酔剤や脳内電極を用いて、SEPの各頂点の起源に関する検討を行った。ラットの覚醒時SEPは潜時 $5.66 \pm 0.29$  msの陽性頂点(P1)と潜時 $8.36 \pm 0.22$  msの陰性頂点(N1)、およびこれに続く潜時、振幅ともに不安定な大きな陰性波(Nmax)よりなっていた。麻酔を用いた実験ではNmaxは明らかにその振幅が減少し、潜時は短縮する傾向がみられたが、P1, N1の潜時、P1 - N1の振幅には変化はなかった。脳内電極を用いた検索では、P1は内側毛帯附近でその振幅が最大となり、N1, Nmaxは大腦皮質表面から1.0 mmの深さで振幅最大となった後、2.0 mmの深さで極性が逆転した。

副甲状腺摘除後7日間でラットの血清カルシウムは $7.2 \pm 0.6$  mg/dlまで低下した。この間、P1, N1の頂点潜時には変化はなかったが、P1 - Nmaxの振幅は $212.3 \pm 60.5$   $\mu$  V (対照群 $102.6 \pm 38.8$   $\mu$  V)と有意な増大が認められた。一方、EDTA 負荷群では5 mg/kg/min の速度で30分間注入後、血清カルシウムは $6.7 \pm 1.6$  mg/dlまで低下し、その後10 mg/kg/min の速度では約15分後に全例でテタニーが出現した。この時の血清カルシウム濃度は3.6 mg/dlであった。副甲状腺摘除の時と同様に各頂点の潜時に変化はなかったが、やはりP1 - Nmaxの振幅は前値 $88.6 \pm 8.8$   $\mu$  Vから60分後に $144.2 \pm 24.1$   $\mu$  Vと明らかな増大が認められた。

## 考 察

右前肢刺激で得られる覚醒時ラットの大脳皮質SEPについて、あらかじめ行った脳内電極を用いた実験から、P1は内側毛帯由来、N1, Nmaxは大腦皮質由来であると思われ、Nmaxは麻酔の影響を受けやすいことから、多シナプス性の誘発電位と考えられる。従って、P1, N1の潜時は中枢神経系での伝達速度を反映しており、P1 - Nmaxの振幅は大腦皮質の知覚神経系の興奮性を反映している。

カルシウムと大腦誘発電位の関係について述べた報告は少ないが、1971年 Buchsbaum らは低カルシウム血症患者で視覚誘発電位(VEP)を測定し、振幅の増大と潜時の短縮がみられ、このことは低カルシウム血症時の大腦皮質の興奮性の亢進状態を示したものと報告している。1986年にはPratt らが腎不全による血液透析中の患者で聴覚脳幹誘発反応(ABR)を測定し、血清カルシウ

ム濃度が低下すると特に高頻度刺激で頂点潜時が延長することから、低カルシウム血症時のシナプス伝達の障害を反映したものと述べている。体性感覚誘発電位（SEP）については、我々は1988年に副甲状腺摘除後の低カルシウム血症患者で、振幅の増大と二連刺激での回復率の抑制を認めることを報告した。

今回のラットを用いた研究でも、ヒトの場合と同様に、低カルシウム血症時にはSEPの頂点潜時に変化はないが、振幅が増大し、二連刺激での回復率が抑制されることが確認された。特に低カルシウム血症の作成にあたって、副甲状腺摘除術とEDTA負荷という異なった二種類の方法を用いたことから、このSEPの変化が、カルシウム以外の要素の変化によって起こったものとは考え難い。そして低カルシウム血症時のSEPの振幅の増大は大脳皮質知覚神経細胞の興奮性の亢進を、また回復率の低下は知覚伝達路におけるシナプス伝達の障害を示したものと考えられた。

しかしながら、一方でカルシウム濃度とSEPの変化の程度については、明らかな相関関係は認めなかった。例えばEDTA負荷では5mg/kg/minの速度で30分間注入後、血清カルシウム濃度は、副甲状腺摘除後7日目の値( $7.2 \pm 0.6$  mg/dl)と同程度の $6.7 \pm 1.6$  mg/dlまで低下したが、この時点ではSEPに有意な変化はなく、その後10mg/kg/minの速度で注入しテタニーが出現して後、はじめて有意な振幅の増大を認めた。このことは低カルシウム血症時のSEPの変化は、単に血清カルシウム値だけでなく、その低下の速度や低カルシウム状態の持続時間なども影響している可能性を示している。中枢神経系と血液の間には、カルシウムについても血液-脳関門が存在していることが知られており、このため血中カルシウム濃度とSEPの所見との間に直接的な関係がみられないものと考えられた。

#### 論文審査の結果の要旨

カルシウムはあらゆる細胞の機能に不可欠な重要な役割りを果たすが神経系の興奮性とその伝達にはことに密接に関与している。血清カルシウムが低下するとテタニーの発生や痙攣閾値の低下、てんかん発生等がおこり副甲状腺機能低下症は神経症状の宝庫といわれる程低カルシウム血症では種々の神経症状が発生する。SEP即ち体性感覚誘発電位は電気刺激によって人工的に知覚刺激を発生させ、これが中枢神経系をどの様に伝達されて行くかを電気波形から解析するものであって、中枢神経系内の刺激伝達の様式からその機能を総合的に分析する方法である。

本研究者はラットで副甲状腺摘除とともにEDTAの静注によって低カルシウム血症をおこさせSEPの変化を観察することによって低カルシウム血症の神経系に及ぼす影響について検討した。

体重200-300gの雄ウィスターラットを用い、抱水クロラル麻酔下に頭蓋骨に開口し2本の銀製針電極を大脳皮質から1mmの深さまで挿入し固定した。手術の1週間後右前肢に挿入した針電極から持続0.2ms、強度5mA、頻度2.0Hzの矩形波で刺激し20-1000Hzのフィルターを用い64回の加算平均を行いSEPを求めた。又15.0-400msの間隔で2回刺激を行い、2回目の刺激によって誘発されたSEPの振幅を1回目の刺激で誘発されたSEPの振幅で除してSEPの回復率とした。

ラットの覚醒時のSEPは潜時 $5.66 \pm 0.29$  msの陽性頂点 (P1)、潜時 $8.36 \pm 0.22$  msの陰性頂点 (N1) およびこれにつづく不安定な大きな陰性波 (Nmax) から成る。副甲状腺摘除後7日目で血清カルシウム $7.2 \pm 0.6$  mg/dlのときP1、N1の頂点潜時には変化はないがP1 - Nmaxの振幅は $212.3 \pm 60.5$   $\mu$  Vと対照時の2倍以上に増加し、EDTAによる低カルシウム血症でも同様の結果が見られた。P1、N1の潜時は中枢神経系の興奮性を反映しており、P1 - Nmaxの振幅は大脳皮質の知覚神経系の興奮性を反映している。即ち低カルシウム血症はその原因の如何にかかわらず、大脳皮質の知覚細胞の興奮性を亢進させるとともに回復率の低下によって示されるシナプス伝達の障害をおこす。低カルシウム血症に伴うSEPの変化は単に血清カルシウムの低下の程度だけでなく、低下の速度、持続時間も影響するものと思われる。

以上本研究者は従来殆ど行われなかったラットSEPの低カルシウム血症に伴う変化から中枢神経系の機能の調節の新しい一面について研究し、重要な新知見を得たものであり、価値ある集積と考える。よって本研究者は医学博士の学位を得る資格があると思われる。