

令和 3 年 6 月 18 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K11069

研究課題名(和文) 局所鎮痛と下行性抑制系の賦活を組み合わせた徐放薬で行う周術期鎮痛法の開発

研究課題名(英文) Development of perioperative painkiller using the sustained-release local anesthetics which combined the activation of the descending depression system.

研究代表者

鈴木 敏之 (Suzuki, Toshiyuki)

群馬大学・医学部附属病院・非常勤講師

研究者番号：70455989

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：平成25年度若手研究(B)から引き続く研究であり、インドネシアでの臨床共同研究の各種調整を行ってきた。同様にネパールでの共同研究も視野にネパールでの詳細なフィールド調査も行った。国内ではリドカイン徐放性人工骨を試作し、外傷手術での臨床試験を行う予定である。

一方、ポリ乳酸・ポリグリコール酸共重合体ではなく、イオン化技術を用いた徐放性レボブピバカインの作成を模索した。さらに、 α -2アドレナリン受容体作動薬や成長因子の徐放化、およびそれら薬剤と局所麻酔との同時徐放化についても検討を行った。新規にロピバカインを用いた注射可能な徐放薬が試作でき、こちらの動物実験に着手した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

周術期鎮痛法の問題点は、数日間の鎮痛を必要とする患者に対して薬剤を繰り返し、あるいは持続的に投与しなくてはならないこと、そして全身投与によって生じる副作用である。Drug Delivery Systemを利用し安価でより効果的でより安全な周術期の鎮痛を得ることができれば、特に診療報酬が自己負担または任意保険によりまかなわれるような低所得層者の多い海外諸国では多くの需要と医療費の減少が見込まれる。そのため医療費制度の違う国で国際共同研究を行うことは重要な意味がある。研究成果は今後、その基盤や架け橋となる可能性が十分考えられる。

研究成果の概要(英文)：This work was performed sequentially from a study by a Grant-in-Aid for Young Scientists (B) from the Japan Society for the Promotion of Science in 2013. We have prepared the clinical joint study in Indonesia, also the detailed field survey for the joint study in Nepal. Inside the country, we were going to perform the clinical study for an artificial bone developed using a sustained- release lidocaine in injury operation. On the other hand, we tried to make a sustained- release levobupivacaine using not poly lactic-co-glycolic acid polymer but the ionization technology. Furthermore, we tried to develop the sustained- release α -2 adrenergic receptor agonists or growth factors, or also local anesthetics at the same time. We could experimentally produce an injectable sustained- release ropivacaine and started the experiment on animals with it.

研究分野：周術期管理

キーワード：徐放薬 キシロカイン 周術期鎮痛 ドラッグデリバリー ネパール 外傷 抜歯 インドネシア

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 徐放性局所麻酔薬

1990年代よりプピバカインの徐放薬の研究はスタートしていたが2011年末にEXPAREL® (Pacira Pharmaceuticals, Parsippany, New Jersey)としてリポソームを用いてプピバカインの徐放薬が唯一初めて市販化され、現在、術後鎮痛へも臨床応用が進んでいる。しかし、プピバカインは心毒性や運動神経遮断作用が強いことなどの課題がある。一方、日本の臨床において周術期に使用される局所麻酔薬はレボプピバカインやロピバカインが主流であり、これらはプピバカインより心毒性や運動神経遮断も少なく、さらに作用時間も長い利点を持つ。

(2) 周術期鎮痛法

局所麻酔薬の作用時間は長いもので3~4時間程度であるが、手術後の痛みはほとんどの場合2~3日間持続する。そのため現在の術後鎮痛法は、硬膜外腔にカテーテルを留置して局所麻酔薬とオピオイドを持続投与する方法(硬膜外麻酔法)や、末梢神経周囲にカテーテルを留置して局所麻酔薬を持続投与する方法(神経ブロック法)及び静脈内にオピオイドを持続投与する方法(経静脈的患者制御鎮痛法 intravenous patient controlled analgesia, IV-PCA)が主に行われている。しかし、最近では抗凝固薬や抗血小板薬内服患者の手術が増加し、さらに術後の肺血栓症予防のために術後早期から抗凝固療法を開始する症例が増え、出血に対するリスクから硬膜外鎮痛法は減少傾向にある。代わってオピオイドのIV-PCAが増加しているが、オピオイドは体動時痛に対する効果が弱く、また全身投与による嘔気や眠気のような副作用があり、十分な鎮痛の妨げになる。

(3) 2 アドレナリン受容体作動薬

2 アドレナリン受容体作動薬は、青斑核、脊髄後角の下行性抑制系、末梢神経の2 アドレナリン受容体などに作用して鎮痛作用を発現する。本邦では保険適応はないが、欧米では鎮痛薬としても使用されており、さらに末梢神経ブロックでは少量のクロニジンを添加することによって、局所麻酔薬の鎮痛作用発現時間の短縮と作用時間の延長も報告されている。また、デクスメデトミジンの脊髄投与で術後のopioid-induced hyperalgesia (OIH)が抑えられる可能性も報告されている。さらに、オピオイドとの相乗効果も報告されており、周術期のオピオイド使用量の減量が期待できる。

(4) 正常な疼痛伝達と下行性抑制系

末梢の組織(皮膚、筋、内臓など)にある侵害受容器が身体の損傷を感知し、その刺激が脊髄、視床を経由し大脳にたどり着くと痛みとして感じる。一方、下行性抑制系は脳から脊髄を下行し痛覚情報の伝達を抑制する系で、脳から脊髄へ神経伝達物質のノルアドレナリンとセロトニンが放出されて侵害受容ニューロンを抑制する。

2. 研究の目的

(1) より安全でより効果的な局所麻酔薬の徐放化や、EXPAREL®とは特性が異なる徐放薬の開発を目的とする。局所麻酔薬が長期にわたり徐放できれば、体動時でも効果的で、かつ全身投与による副作用もなく、さらに出血傾向のある患者でも安全に周術期の鎮痛に活用できる。

(2) 局所~下行性抑制系に作用する周術期鎮痛法の開発を目的とする。2 アドレナリン受容体作動薬を徐放性局所麻酔と同時に徐放できれば、さらに強力かつ安全な周術期鎮痛法が実現できる。

3. 研究の方法

(1) インドネシアで共同研究をする。医療経済学的フィールド調査、情報収集を行う一方、研究知識、設備を含む環境整備の指導をする。プロトコール作成、リドカイン徐放シートおよび粒子の作成、日程や滞在場所など準備を行う。

(2) 徐放薬の開発をする。徐放性局所麻酔薬を作成し徐放速度や徐放量の検討および再現性の検討を行ったのち、ラット術後痛モデルでの有効性と安全性の確認をする。徐放性2 アドレナリン受容体作動薬を作成し徐放速度や徐放量の検討および再現性の検討を行ったのち、ラット術後痛モデルでの有効性と安全性の確認をする。徐放性〔局所麻酔薬+2 アドレナリン受容体作動薬〕を作成し徐放速度や徐放量の検討および再現性の検討を行ったのち、ラット術後痛モデルでの有効性と安全性の確認をする。

(3) 徐放薬を使った医療機器を開発する。医療機器への適応を検討し、徐放速度や徐放量の検討および再現性の検討を行ったのち、ラット術後痛モデルでの有効性と安全性の確認をする。

4. 研究成果

(1) インドネシアのようなインフラ整備の整わない環境においてはリドカイン徐放シートの適応の対象としている熱傷、外傷のような疾患が多いため本研究への期待が高く、Faculty of Medicine Padjadjaran University との臨床共同研究の各種調整を行ってきた。同様にネパールでの共同研究も視野にネパールでの詳細なフィールド調査を行った。公私9病院において臨床支援を行いつつ、使用薬剤や対象疾患調査、医療経済学的調査を行った。ネパール麻酔学会への参加・発表も行い国際交流もできた。さらにネパールの日本大使館の医務官ともお会いすることができ、現地の状況などさらに詳細に知ることができた。



図1 硬膜外麻酔

ほぼ全例座位で穿刺が行われる。プビバカインが使われることが多く、持続注入にはディスプレイのインフューザーなどはないためシリンジポンプを使用している。



図2 無停電電源装置

停電により一日一度は手術室は真っ暗になり、UPS（無停電電源装置）はあるが、モニターも麻酔器もなぜかすべて電源が落ちることもあった。



図3 手術室を裸足で歩く患者

手術室内へ患者は裸足で歩いて入室する。

Table. 1 Tribhuan University Teaching Hospital の手術室の状況 (2016-2017)

専門	心臓血管胸部を除く全般			
病床数(床)	663			
手術室数(屋)	11			
麻酔科医数(人)	常勤 14	非常勤 6	レジデント 9	
		定時	緊急	合計
手術件数(件)	消化器外科	768	735	1,503
	整形外科	1,172	782	1,954
	耳鼻科	1,961	191	2,152
	眼科	70	56	126
	婦人科	943	271	1,214
	産科	-	-	2,048
	形成外科	720	233	953
	脳外科	276	292	568
	泌尿器科	1,462	84	1,546
	皮膚科	-	-	1,666
	腎移植	66	0	66
	乳腺甲状腺外科	152	0	152
	小児外科	252	65	317
	歯科口腔外科	32	2	34
	ペイン	57	10	67
	ECT	-	-	43
	その他	33	84	117
	合計			14,524

Table. 2 Manmohan Cardiothoracic Vascular & Transplant Centre の状況 (2017-2018)

専門	心臓血管胸部および移植			
病床数 (床)	94			
看護師数 (人)	164			
医師数 (人)	麻酔科医	常勤 6	非常勤 2	レジデント 3
	循環器内科医	常勤 9	非常勤 0	レジデント 8
	心臓血管外科医	常勤 10	非常勤 0	レジデント 3
手術室数 (室)	3			
手術件数 (件)	内訳	血管外科	48%	
		心臓外科	34%	
		胸部外科	17%	
		移植外科	0%	
		その他	1%	
	麻酔内訳	全身麻酔	78%	
		区域麻酔	7%	
		局所麻酔	15%	

しかし、ネパールでは深刻な麻酔科医不足問題や、国の経済状況から薬剤を含む物資の流通・調達の制限、また感染予防や研究を行う十分な設備が整っていないなどの理由のため断念せざる負えない状況となった。また、インドネシアにおける共同研究においてもあともう少しというところまで来たが世界的新型コロナウイルスパンデミックの影響をうけこちらも中断せざる負えない状況となってしまった。今後、新型コロナウイルスのパンデミック収束とともに、両国における共同研究の基盤や架け橋となり再開する予定である。

(2) ポリ乳酸・ポリグリコール酸共重合体を用いて作成した徐放性レボピバカインの徐放試験を繰り返し、徐放速度や徐放量の検討、再現性の検討を行った結果、作成困難という判断に至った。今後は、新たな局所麻酔徐放薬に関しても関西大学と丸石製薬とも共同し、新たな徐放手法での徐放薬作成、特に韓国のイオン化技術を用いた徐放性レボピバカインの作成を模索した。さらに鎮痛補助薬といわれる 2 アドレナリン受容体作動薬 (デクスメトミジン、クロニジン) や TCA (アミトリプチリン、アモキサピン、ノルトルプチリン)、SNRI (デュロキセチン)、SSRI (パロキセチン、フルボキサミン)、プレガバリン、ガバベンチンといった薬剤の徐放化や、成長因子の徐放化、およびそれら薬剤と局所麻酔との同時徐放化についても検討を行った。今後動物実験を行う予定である。新規にはロピバカインを用いた注射可能な徐放薬が試作でき、こちらを用いた動物実験に着手した。しかし、以前のようにヒトに用いる際には倫理委員会の審査基準や、薬剤作成行程の基準が著しく上がっているため現状の研究室での作成では難しく、そのあたりが今後の臨床試験の課題になってくる。製薬会社との共同研究も模索しつつ、研究環境の改善を行っていく。

(3) 国内では、命は助かったが歩行ができないとか、箸が持てないという救急医療ではなく、機能回復までを行う外傷再建医療に目を向け、そこで徐放薬の研究が生かせないかという着想のもと、会津中央病院外傷再建センター (福島県立医科大学外傷再建学講座) で外傷再建医療の臨床及び研究を行った。徐放薬を用いて全身状態の悪い患者でも安全に確実に麻酔を行えば、機能回復が難しい高齢者外傷でも、外傷超急性期から手術が可能となり命だけでなく日常生活の復帰まで望める。また、術後も成長因子 (増殖因子) を局所で同時に徐放できれば軟部組織の再生や骨癒合などを促進し、鎮痛とともに早期離床やリハビリによる機能回復にさらに貢献できると考えた。まずリドカイン徐放性人工骨を試作した。外傷手術に応用し臨床試験を行って有効性と安全性の確認を行う予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 鈴木敏之 戸部賢 伊藤雅之 齋藤繁	4. 巻 Vol.40 No.2
2. 論文標題 ネパール国における区域麻酔事情	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本臨床麻酔学会誌	6. 最初と最後の頁 141 ~ 147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Toshiyuki, Kosugi Kensuke, Suto Takashi, Tobe Masaru, Tabata Yasuhiko, Yokoo Satoshi, Saito Shigeru	4. 巻 13
2. 論文標題 Sustained-release lidocaine sheet for pain following tooth extraction: A randomized, single-blind, dose-response, controlled, clinical study of efficacy and safety	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0200059
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0200059	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 増子遼介、伊藤 雅之、畑下 智、鈴木 敏之、佐藤 俊介、水野 洋佑
2. 発表標題 外傷再建センター専属麻酔科医のいる環境での勤務
3. 学会等名 第25回救急整形外傷シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 水野洋佑、伊藤雅之、鈴木敏之、増子遼介、佐藤俊介、畑下智
2. 発表標題 外傷再建センター専属麻酔科医師赴任後の大腿骨近位部骨折に対する治療効果の検討
3. 学会等名 第45回日本骨折治療学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 畑下智、伊藤雅之、佐藤俊介、増子遼介、水野洋佑、鈴木敏之、川上亮一、朝熊英也
2. 発表標題 小兒大腿骨骨幹部骨折の長期経過
3. 学会等名 第45回日本骨折治療学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤俊介、畑下智、増子遼介、水野洋佑、鈴木敏之、伊藤雅之
2. 発表標題 術中に肺塞栓症を発症したPilon骨折の1例
3. 学会等名 第24回救急整形外傷シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masayuki ITO, Taku SATO, Yumetaka SHINDEN, Syunsuke SATO, Ryosuke MASHIKO, Yosuke MIZUNO, Toshiyuki SUZUKI, Satoshi HATASHITA.
2. 発表標題 To deveiop artificial intelligence to measure the amount of displacement of fractures: we devised a manual method to quantify fracture displacement using 3D CT images.
3. 学会等名 第40回国際整形外科学会議（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toshiyuki SUZUKI
2. 発表標題 Nepal-Japan International Relationship : Tourism, Medicine andAnesthesiology.
3. 学会等名 日本臨床麻酔学会第39回大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木敏之
2. 発表標題 リドカイン徐放シートの抜歯後痛への適応
3. 学会等名 日本麻酔科学会第64回学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木敏之
2. 発表標題 リドカイン徐放シートの抜歯後痛への適応
3. 学会等名 第33回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Toshiyuki Suzuki
2. 発表標題 Sustained-release lidocaine sheet for pain following tooth extraction
3. 学会等名 19th Annual Conference of Society of Anaesthesiologists of Nepal SANCON 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	松井 祐介 (MATSUI YUSUKE) (20805056)	群馬大学・医学部附属病院・助教 (12301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------