

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18K08847

研究課題名（和文）局所麻酔徐放薬を用いた疼痛管理

研究課題名（英文）pain management with controlled release local anesthetics

研究代表者

戸部 賢（Tobe, Masaru）

群馬大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：90400770

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：生体内分解材料を用いて温度応答性のある注射可能なレボプピバカイン徐放薬を作成することができた。作成された薬剤は室温では液体状で注射して体温になるとゲル化して注射部位にとどまるようなものとなった。薬剤は数日かけて放出され、加水分解されてポリマー自体も分解されるようなもので作成できた。こちらの局所麻酔徐放薬を用いてラット術後痛モデルでその長時間効果と有害事象がないことを確認する実験を行った。臨床使用の薬剤に比べて効果は長く、投与部位周囲の病理学的評価においても炎症細胞の浸潤は認められるものの周囲への影響は軽微であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

術後疼痛管理は周術期管理の中でも非常に重要な要素で現在の医療においても充分とは言えない。副作用が少なく確実な長時間鎮痛は非常に重要なテーマである。アメリカのFDAにおいてプピバカイン徐放薬が承認されて10年間程度経過するが日本では臨床使用できないうえに欧米においてもそれほど広まっていない。薬剤として心毒性が強いなど使いにくい要素もあり別の薬剤の開発が待たれていた。今回注射可能でかつプピバカインより毒性の低いレボプピバカインを用いて徐放薬を作成できたことは今後の周術期管理において非常に有用となるかもしれない。

研究成果の概要（英文）：Controlled-release levobupivacaine released 50% of its content within 12 h and 60% within 24 h in the in vitro release study. The withdrawal threshold was higher in the controlled-release levobupivacaine group than in the levobupivacaine group at 6 and 12 h after paw incision. Motor impairment was detected in the levobupivacaine group at 1 and 2 h after injection, whereas no motor impairment was observed 2 h after controlled-release levobupivacaine injection. On histopathology, signs of inflammation were weakly detected in rat muscle and nerve tissues in the controlled-release levobupivacaine group. A single injection of controlled-releasing levobupivacaine safely inhibited hyperalgesia for 12 h in a rat model. Controlled-release local anesthetics are promising for the management of postoperative pain.

研究分野：麻酔

キーワード：局所麻酔薬 生体内分解材料 徐放薬 温度応答性 術後痛

1. 研究開始当初の背景

局所麻酔徐放薬

申請者は安全で有効な術後鎮痛を行うために、生体内分解材料を用いて長時間作用の局所麻酔薬を作成してきた。これまでに海外で局所麻酔薬の徐放薬は、ブピバカインを用いたものが1990年代より研究され、2011年によやく初めて臨床応用となった(EXPAREL®: Pacira Pharmaceuticals, Parsippany, New Jersey)。ただブピバカインは心毒性が問題となり、この薬剤の使用患者の血中濃度は比較的高く、安心した臨床使用にはさらなる安全性の確認が必要となる。申請者は2006年よりブピバカインより心毒性が少なく安全域の広いリドカインを用いて徐放薬作成をしている。2010年には、ポリ乳酸とポリグリコール酸の重合体とリドカインを用いて、1週間程度放出を続けるリドカイン徐放シートを開発し、ラット術後痛モデルを用いて、単回投与でその鎮痛効果が1週間持続することを確認し報告した(Tobe M et al. Anesthesiology. 2010 ;112:1473-81)。その後、シート状のものを破砕して粒子状にして注射可能な徐放薬を作成し、ラットにカテーテルを通して投与することに成功している(Suto T et al. Br J Anesth 2012 109(6) 957-67)。さらに臨床使用の前段階として、ヒト被験者を対象に作成したリドカイン徐放シートを正常鼻粘膜に貼付して、72時間の疼痛閾値の上昇と有害事象のないことを確認した(Suzuki T et al. Int J Drug Deliv 2014;6(1):75-81)。また歯科口腔外科と共同で患者に対して投与する医師主導臨床試験で100症例への投与を行い安全に臨床使用できることも確認した(Suzuki et al. PLoS One 2018 Jul 2;13(7))。ここまでの研究はシート状のもので行ってきたがさらに広く利用されることを目指し、注射可能な製剤作成を開始している。

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(硬膜外鎮痛法)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(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、眠気、呼吸抑制といった副作用があり、十分な鎮痛の妨げになる。また近年超音波装置の解像度が良くなったことを受けて、超音波ガイド下の神経ブロックによる術後鎮痛が増加している。超音波ガイド下にターゲットとなる神経周囲へ投与する技術と徐放化局所麻酔薬を利用することができれば、体動時でも効果的で、かつ全身投与による副作用もなく、抗凝固療法中断期間を短くできる理想的な術後鎮痛方法の開発につながる可能性がある。

2. 研究の目的

- 1) 超音波ガイド下で注射できる製剤の臨床応用を目的とし、注射可能な局所麻酔徐放薬の作成と鎮痛効果の確認と安全性評価を行う。(基礎研究、動物実験)
- 2) $\alpha 2$ アドレナリン受容体作動薬(クロニジン)の徐放薬を作成し、硬膜外腔やくも膜下投与で神経障害性疼痛や癌性疼痛の治療に利用できることを目的とする(動物実験)。
- 3) さらに、局所麻酔薬徐放薬と $\alpha 2$ アドレナリン受容体作動薬の徐放薬の相乗効果について調べる。(基礎研究、動物実験)

3. 研究の方法

新たな局所麻酔徐放薬作成

より長時間作用性のレボブピバカインやロピバカインなどによる徐放薬作成

注射可能な製剤化 いくつかの新しい徐放手法で注射可能な製剤の作成

現在、関西大学機能性高分子研究室と共同で温度応答性ポリマーを用いたレボブピバカイン徐放薬の作成に成功している。こちらを用いた動物実験でその効果と安全性を確認する。手元に作成済みのレボブピバカイン徐放薬は、室温だと液体で36°C程度となるとゲル化するような温度応答性のポリマーを用いて作成されており、レボブピバカインの数日間の放出を確認できている。こちらを利用すればターゲットを超音波で描出しつつ、液体の局所麻酔徐放薬を注入し、ゲル化させることで長時間その場所にとどまらせることができると予想される。

2 アゴニスト徐放薬作成

既に数種類のクロニジン徐放薬作成を開始しており、長時間放出するものが作成されて

いる。

) 2 アドレナリン受容体作動薬と局所麻酔徐放薬の相互作用について、その作用時間や鎮痛強度、副作用などを調査する。

<具体的な実験方法>

徐放薬作成・徐放試験：いくつかの高分子化学や材料学の研究室と共同研究として徐放薬作成し、37°Cで pH7.4 の PBS 溶液中で *in vitro* 放出試験を行う。

動物実験：ラットを用いて、術後痛モデルを作成し、Von Frey test, Paw pressure test, 脊髄での c-fos, pCREB などの免疫染色で鎮痛評価、投与部位周囲の病理学的評価、麻痺の程度や血液中濃度などの安全性評価を行う。

既に 10 年以上も研究を継続的にやっているため、薬剤作成に必要な器具、動物実験する環境、痛みの様々な評価方法、安全性評価のための血液中局所麻酔薬濃度測定法、病理医による毒性評価など研究に必要な環境は整っている。

4 . 研究成果

ポリ乳酸を用いて作成したリドカイン徐放シートでは臨床使用まで到達することができた。当時医師主導型臨床試験として、リドカイン徐放シートを抜歯したソケットに留置して縫合し、その鎮痛効果や副作用について調べた。こちらの結果は既に論文として発表した。しかしこれまでの研究ではシート状の形状のため用途が限定されることもあり、新たな徐放薬としては注射可能な製剤になれば利用用途は広がることが予想されたため、新しい徐放手法を用いての薬剤開発を模索した。関西大学で温度応答性に室温では液体であるが 37°C 程度になるとゲル化する徐放技術を持っていることが分かり、共同研究を開始することとなった。局所麻酔薬 はレボプピバカインを用いて注射可能な徐放薬を作成し、その薬剤の試験管内での徐放プロファイルを作成すると 2 日間くらい放出を続けるものができた。そのレボプピバカイン徐放薬を用いてラットの足底を切開し縫合する術後痛モデルを作成し、その鎮痛効果や毒性などを調べる試験を行い、研究結果をまとめて論文投稿中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Yusuke Matsui, Rie Mieda, Masaru Tobe*, Yuki Arai, Jo Ohta, Takashi Suto, Masafumi Kanamoto, Chizu Aso, Tomonori Takazawa, Shigeru Saito	4. 巻 9
2. 論文標題 Foot Landing Pressure Measurement to Prevent Injuries in Middle-Aged and Elderly Trekkers.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Phys Med Rehabil	6. 最初と最後の頁 -
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 Kawamura H, Komatsu Y, Tanaka K, Kanamoto M, Tobe M, Usami C, Hinohara H, Oshima K, Kitada Y, Tsuda K, Ogano T, Shimada H, Ohno T.	4. 巻 11
2. 論文標題 Implementation of a rapid response system at an isolated radiotherapy facility through simulation training.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMJ Open Qual	6. 最初と最後の頁 -
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 オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Mieda R, Matsui Y, Tobe M, Kanamoto M, Suto T, Saito S.	4. 巻 13
2. 論文標題 Education program for prevention of outdoor accidents in middle-high aged trekkers: Monitoring of change in blood pressure and heart rate during exercise.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Prev Med Rep.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.pmedr.2021.101396.	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 戸部賢 仙頭佳起	4. 巻 45(12)
2. 論文標題 PACU(Post-Anesthesia Care Unit)の実態に関する予備調査	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 臨床麻酔	6. 最初と最後の頁 1589-91
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 神山 彩, 戸部 賢, 新井 祐貴, 金本 匡史, 高澤 知規, 齋藤 繁	4. 巻 45(11)
2. 論文標題 COVID-19肺炎の非挿管患者に対し長時間腹臥位療法を行った1症例	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 臨床麻酔	6. 最初と最後の頁 1423-27
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 3. 藤原 紳祐, 小野原 貴之, 中田 孝明, 藤谷 茂樹, 師岡 誉也, 戸部 賢, 高場 章宏	4. 巻 32(11)
2. 論文標題 RRSレジストリによる敗血症の解析とRRSチーム体制の考察	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本救急医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 559-68
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 戸部賢	4. 巻 44
2. 論文標題 海外で報告されているMultimodal analgesia 創部浸潤麻酔の有効性と将来的な可能性	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床麻酔	6. 最初と最後の頁 1582-9
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 Takemae A, Takazawa T, Kamiyama J, Kanamoto M, Tobe M, Hinohara H, Kunimoto F, Saito S	4. 巻 Jan 17; 56
2. 論文標題 2.A novel prediction equation of resting energy expenditure for Japanese septic patients.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Crit Care.	6. 最初と最後の頁 236-242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcrc.2020.01.021.	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 Ohta J, Kadoi Y, Murooka Y, Matsuoka H, Kanamoto M, Tobe M, Takazawa T, Saito S.	4. 巻 Feb 10
2. 論文標題 4.Hemodynamically adjusted infrahepatic inferior vena cava clamping can reduce postoperative deterioration in renal function: a retrospective observational study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Anesth.	6. 最初と最後の頁 Eoub
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00540-020-02742-6.	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 -

1. 著者名 杉本健輔、高澤知規、金本匡史、戸部賢、日野原宏、齋藤繁	4. 巻 43(9)
2. 論文標題 1.過去2年間におけるICU入室患者の死亡症例の検討 Morbidity&Mortalityカンファレンス資料の解析	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床麻酔	6. 最初と最後の頁 1265-1266
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 T, Kosugi K, Suto T, Tobe M, Tabata Y, Yokoo S, Saito S.	4. 巻 2
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 13(7)
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 -

1. 著者名 Tobe M, Saito S	4. 巻 Feb;33(1)
2. 論文標題 In reply: Use of low-molecular weight dextran as an LA adjuvant to extend LA action.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Anesth.	6. 最初と最後の頁 164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00540-018-2574-9.	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 Tobe M, Suto T, Saito S	4. 巻 Aug;32(4)
2. 論文標題 The history and progress of local anesthesia: multiple approaches to elongate the action.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Anesth.	6. 最初と最後の頁 632-636
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00540-018-2514-8.	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 -

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 小杉謙介、鈴木敏之、戸部賢、横尾聡、田畑泰彦、齋藤繁
2. 発表標題 リドカイン徐放薬を用いた抜歯後痛への効果
3. 学会等名 第9回DDS再生医療研究会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 監訳 仙頭佳起 長坂安子 分担執筆	4. 発行年 2021年
2. 出版社 メディカルサイエンスインターナショナル	5. 総ページ数 409
3. 書名 MGH術後管理 PACUの手引	

〔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	小杉 謙介 (Kosugi Kensuke) (00650780)	朝日大学・歯学部・講師 (33703)	

6. 研究組織（つづき）

	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	須藤 貴史 (Suto Takashi) (60739621)	群馬大学・医学部附属病院・講師 (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