

令和 3 年 8 月 24 日現在

機関番号：12301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K16436

研究課題名(和文) 抗うつ薬による内因性鎮痛機能の回復作用と遷延性術後痛に対する有用性の検討

研究課題名(英文) Recovery of endogenous analgesic function by antidepressants and its usefulness for persistent postoperative pain

研究代表者

太田 浄(Ohta, Jo)

群馬大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：30761100

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,600,000円

研究成果の概要(和文)：慢性期の神経障害性疼痛ラットでは、新たに加えた足底切開による疼痛の遷延化がみられた。正常な術後痛の回復過程において重要なノルアドレナリン作動性神経系およびムスカリン性コリン作動性神経系による鎮痛作用がこれらの動物では消失していた。抗うつ薬アミトリプチリンを5日間連続投与すると、減弱化した内因性鎮痛機能を中期的に回復させることが可能であった。周術期にアミトリプチリンを13日間連続投与させると、足底切開後における痛みの遷延化を改善させたが、その機序にはノルアドレナリン作動性神経系ではなく、ムスカリン性コリン作動性神経系が有意に関与していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

術後痛の正常な回復過程にはノルアドレナリン作動性神経系を含めた内因性鎮痛機能による鎮痛が作用している。慢性痛を抱えている場合には、内因性鎮痛機能機能が減弱化しているために、術後痛が遷延化する可能性がある。抗うつ薬アミトリプチリンには内因性鎮痛機能を賦活化させる作用があるため、抗うつ薬の周術期投与は術後痛の遷延化予防に役立つ可能性がある。

研究成果の概要(英文)：In rats with neuropathic pain in the chronic phase, the newly added plantar incision caused prolonged pain. The analgesic effects of the noradrenergic and muscarinic cholinergic nervous systems, which are important in the recovery process of normal postoperative pain, were lost in these animals. Continuous administration of the antidepressant amitriptyline for 5 days was able to restore the attenuated endogenous analgesic function in the medium term. Perioperative administration of amitriptyline for 13 consecutive days improved the prolongation of pain after plantar incision, but the mechanism significantly involved the muscarinic cholinergic nervous system rather than the noradrenergic nervous system.

研究分野：疼痛学

キーワード：神経障害性疼痛 術後痛 ノルアドレナリン作動性神経系

1. 研究開始当初の背景

(1) 近年、遷延性術後痛(chronic postsurgical pain:CPSP)は周術期アウトカムに影響する主要な合併症として注目されている。有効な解決策が求められてはいるが、未だ見つかっていないのが現状である。過去にガバペンチノイドなど慢性痛治療薬を予防的に使用した研究は複数存在しているが、抗うつ薬については報告が少なく、十分な検証が出来ていない。これまでに CPSP 発症リスク因子の中には、内因性鎮痛機能の減弱化が含まれることが報告されている。動物実験においても、痛みの慢性化とともに内因性鎮痛機能は経時的に減弱化する。さらに、臨床研究では術前に慢性痛を抱えた患者では術後痛の増強と遷延化が起こりやすいことが示されている。我々の過去の研究において、抗うつ薬のアミトリプチリンおよびデュロキセチンは、神経障害性疼痛ラット(Spinal nerve ligation : SNL)の減弱化した内因性鎮痛機能を再び賦活化させることが可能であった。カプサイシンを用いた内因性鎮痛機能の測定(Noxious stimulus induced analgesia : NSIA)によって、慢性期 SNL モデルにアミトリプチリンもしくはデュロキセチン 10mg/kg の 5 日間反復投与を行った場合、投与終了後 3 日目には NSIA の回復が示された。また抗けいれん薬のプレガバリンにはこのような作用がみられなかった。これらの結果から、抗うつ薬の類には CPSP 予防効果に繋がる作用が含まれることが期待される。

2. 研究の目的

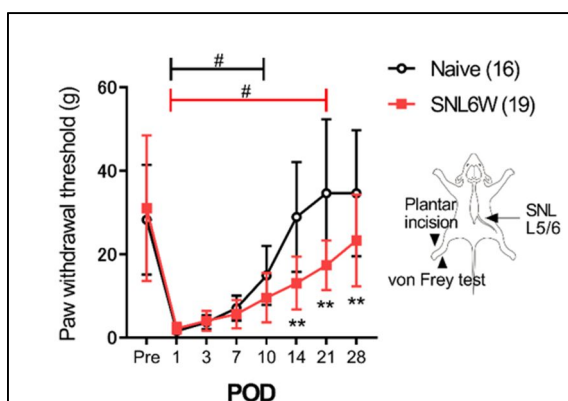
(1) 抗うつ薬アミトリプチリンの遷延性術後痛に対する予防効果の可能性について、薬剤や周術期投与の期間を含めて検討した。

3. 研究の方法

(1) ①内因性鎮痛機能が減弱化している慢性期 SNL(神経障害作製後 6 週モデル)の健側に足底切開を用いた術後痛モデルを作製した。von Frey filament を用いて、機械的逃避閾値の回復過程を健常モデルの場合と比較検討した(POD1-28)。両群の術後経過におけるノルアドレナリン作動性神経系およびムスカリン性コリン作動性神経系の影響を 2 受容体拮抗薬(idazoxan, 30 μg)、コリン受容体拮抗薬(Atropine, 30 μg)の脊髄クモ膜下投与を用いて検討した(POD14、21、28)。慢性期 SNL モデルに抗うつ薬アミトリプチリン 10mg/kg を 5 日間、反復投与した場合に NSIA の回復作用が持続する期間を検討した(投与後から 1 週および 2 週間)。の結果からアミトリプチリンの周術期投与を行って、術後痛の遷延化を改善させる可能性について検討した。さらにノルアドレナリン作動性神経系およびムスカリン性作動性神経系の影響を、①と同様の薬理的拮抗試験、高速クロマトグラフィーを用いた脊髄後角のノルアドレナリンおよびアセチルコリン測定、組織免疫染色法を用いた Dopamine hydroxylase(D H)、Choline acetyltransferase(ChAT)を脊髄後角で評価した。

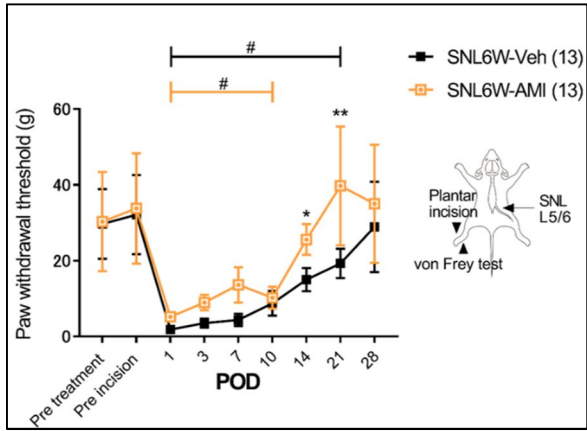
4. 研究成果

(1) 慢性期 SNL モデルでは、健側の足底切開による術後痛が回復するまでに 28 日を要した。また健常モデルの場合には、回復するまでに 14 日が必要であった(図 1)。脊髄後角レベルの 2 受容体拮抗薬(idazoxan 30 μg)、コリン受容体拮抗薬(Atropine 30 μg)による薬理的拮抗試験では、健常モデルの回復過程におけるノルアドレナリン作動性神経系およびムスカリン性コリン作動性神経系の鎮痛作用が示された(POD14、21)。慢性期 SNL モデルではこれら神経系の活動性が完全に消失しており、術後痛の遷延化に関与していると考えられた。



(2) 慢性期 SNL モデルに抗うつ薬アミトリプチリン 10mg/kg を 5 日間反復投与した後、NSIA の回復作用は 1 週間後においても確認されたが、2 週間後には消失していた。抗うつ薬アミトリプチリンによる内因性鎮痛機能の賦活化作用は中期的であると考えられた。同モデルに術前 5 日前から術後 7 日目までアミトリプチリンの周術期投与を行うと、投与終了後の POD14、21 に逃避閾値が上昇することによって術後痛の遷延化が改善された(図 2)。さらに薬理的拮抗試験(POD14)では、ノルアドレナリン作動性神経系ではなく、ムスカリン性コリン作動性神経系の関与が示された。

活性化作用は中期的であると考えられた。同モデルに術前 5 日前から術後 7 日目までアミトリプチリンの周術期投与を行うと、投与終了後の POD14、21 に逃避閾値が上昇することによって術後痛の遷延化が改善された(図 2)。さらに薬理的拮抗試験(POD14)では、ノルアドレナリン作動性神経系ではなく、ムスカリン性コリン作動性神経系の関与が示された。



の 2 群間に差はみられなかった。

(3) 脊髄後角のノルアドレナリン含有量 (POD14)について、SNL モデルおよび SNL モデルに周術期アミトリプチリンを投与した群では健常モデルと比較して有意に低下していた。同時期のアセチルコリンについて、周術期アミトリプチリンを投与した SNL モデルでは健常モデルよりも含有量の増加が示されたが、SNL モデルの 2 群間に差はみられなかった。ノルアドレナリン合成酵素の D H は、周術期アミトリプチリンを投与した SNL モデルでは健常モデルと比較して有意に低下していた。一方でアセチルコリン合成酵素の ChAT は、健常モデルと比較して SNL モデルの両群で増加していたが、SNL モデル

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Jo Ohta	4. 巻 1727
2. 論文標題 Loss of endogenous analgesia leads to delayed recovery from incisional pain	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Research	6. 最初と最後の頁 146568
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.brainres.2019.146568. Epub 2019 Nov 27.	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3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Jo Ohta
2. 発表標題 Loss of endogenous analgesia leads to delayed recovery from incisional pain in a rat model of chronic neuropathic pain
3. 学会等名 Society of Neuroscience 2019（国際学会）（国際学会）
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 太田 浄
2. 発表標題 抗うつ薬アミトリプチリンは減弱化した内因性鎮痛機能を賦活化させることによって術後痛の遷延化を予防できるか
3. 学会等名 日本麻酔科学会 第65回学術集会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 太田 浄
2. 発表標題 抗うつ薬アミトリプチリンは減弱化した内因性鎮痛機能を回復させることによって術後痛の遷延化を予防できるか
3. 学会等名 第40回 日本疼痛学会
4. 発表年 2018年～2019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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------