

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09239

研究課題名(和文) 筋切開創部への局所麻酔薬投与による鎮痛機序と組織修復(炎症性変化)に与える影響

研究課題名(英文) Impacts of a local anesthetic infiltration on repair of surgically incised muscles and its analgesic effects

研究代表者

田中 聡 (Tanaka, Satoshi)

信州大学・医学部・特任教授

研究者番号：60293510

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)：ラットの外科的開腹部位に対する0.5%ロピバカインの単回および反復浸潤は、生理食塩水または0.25%ロピバカインの浸潤麻酔と比較して、開腹による筋損傷を有意に増強し、CD 68陽性マクロファージおよびMyoD陽性細胞の数を増加させた。対照的に、生理食塩水浸潤と0.25%ロピバカイン浸潤麻酔の比較では、それらに有意差はなかった。開腹から2時間後の痛み関連行動は、0.25%と0.5%ロピバカイン浸潤麻酔によって抑制された。外科的筋切開部位に対する0.25%ロピバカインの単回または反復浸潤は、筋損傷と炎症を悪化させることはないが、0.5%ロピバカインの使用は、潜在的に筋損傷を増悪する可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

臨床において、鎮痛効果を期待して筋近傍や筋創部に局所麻酔薬が投与されている。局所麻酔薬の筋切開部位への投与は鎮痛効果を有するが、高濃度局所麻酔薬は、筋切開部の損傷・修復に影響を与える可能性がある。本研究の成果は、鎮痛効果と筋組織障害・再生のバランスを考慮した最適な投与濃度を検討するための、重要な資料となる。

研究成果の概要(英文)：Single and repeated infiltration of 0.5% ropivacaine in surgically incised abdominal muscles of rats significantly augmented laparotomy-induced muscle injury and increased the numbers of CD68-positive macrophages and MyoD-positive cells compared to those with infiltration of saline or 0.25% ropivacaine. In contrast, there were no significant differences in them between rats with saline infusion and rats with 0.25% ropivacaine infiltration. Pain-related behaviors were inhibited by 0.25% and 0.5% of ropivacaine for 2 h after surgery. In conclusion, single or repeated subfascial infiltration of 0.25% ropivacaine can be used without exacerbating the damage and inflammation in surgically incised muscles, but the use of 0.5% ropivacaine may be a concern because of potentially increased muscle damage.

研究分野：局所麻酔薬

キーワード：局所麻酔薬 術後痛

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

周術期に抗凝固療法を受ける患者が増加しており、硬膜外血種といった重篤な合併症を誘発しうる硬膜外麻酔が禁忌となることが多い。近年臨床現場では、術後痛を緩和するために、筋・筋層（腹横筋膜面ブロックや腹直筋鞘ブロックなど）や、様々な術式における筋切開創部に対して比較的大量の局所麻酔薬投与が行われるようになった。局所麻酔・区域麻酔は術後のオピオイドの投与量を減少させるという利点がある。しかし、高濃度局所麻酔薬は、正常筋に対して筋毒性を有することが知られている。局所麻酔薬を創部周辺に投与することによる、その鎮痛効果や筋切開後の組織修復に対する影響については不明な点が多い。

2. 研究の目的

本研究の目的はラットを用いて、

開腹術後の筋切開創部への局所麻酔薬浸潤による鎮痛効果

筋切開後の組織修復（炎症性変化）に対する局所麻酔薬浸潤の影響

を調査することであった。ロピバカインは臨床で広く用いられている局所麻酔薬であり、臨床使用濃度である0.25%と0.5%を用いた。

3. 研究の方法

開腹モデル作製：吸入麻酔薬下に成人雄ラットの開腹手術（2 cmの長さの横切開）を行い、創部、または背部に生理食塩水、あるいはロピバカイン（0.25%と0.5%）の0.1 mlを筋切開部に浸潤させ閉創した。ロピバカイン単回投与群とカテーテルを留置した長期投与群を作成した。

行動分析：術後2時間から10日まで、von Frey フィラメントを用いて、逃避閾値を評価した。

筋組織HE染色：切開5日後と10日後の筋組織を摘出し、HE染色を行い、筋の萎縮や創部の修復の程度を調査した。

CD68染色：炎症のマーカーとしてCD68陽性マクロファージ数を、切開2日後と5日後に評価した。

MyoD染色：筋再生のマーカーとして、MyoD染色を切開5日後に実施した。

4. 研究成果

行動分析：切開2時間後は、生理食塩水浸潤と比較して、0.25%と0.5%のロピバカインは、創部周辺の逃避閾値を上昇させた。しかし、その効果は切開6時間後には減弱し、術後10日まで、生理食塩水と、0.25%と0.5%のロピバカインの3群間に有意差はなかった。

筋組織HE染色（単回投与）：0.25%ロピバカイン群、生理食塩水群と比較して、

0.5%ロピバカイン群では、切開5日後の筋損傷部位が広がった。0.25%ロピバカイン群と生理食塩水群の間に損傷部位の広さは差がなかった。切開10日後の筋損傷部位の広さは縮小傾向にあったが、0.25%ロピバカイン群、生理食塩水群と比較して0.5%ロピバカイン群では、切開10日後の筋損傷部位が広がった。切開10日後においても0.25%ロピバカイン群と生理食塩水群の間に損傷部位の広さの差はなかった（図1）。

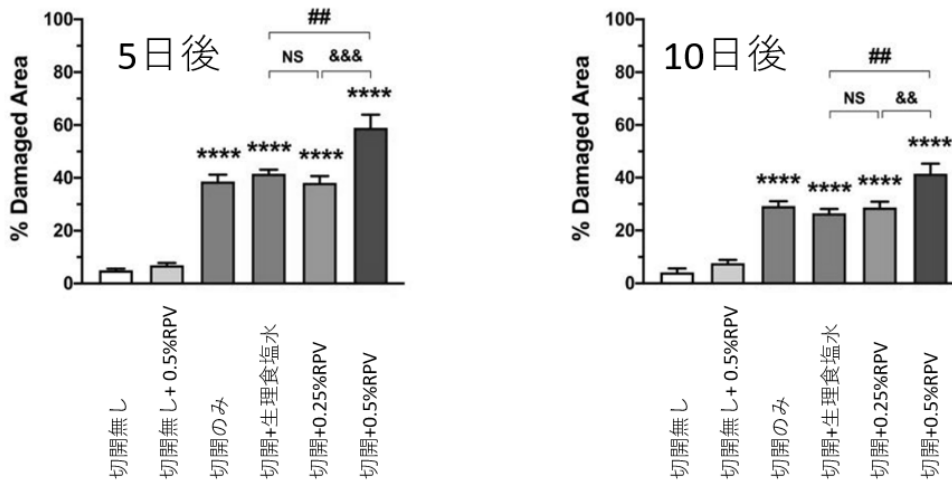


図1. 切開5日後と10日後の筋損傷部位の広さの比較。0.5%ロピバカイン (RPV) 群では、切開5日後と10日後で、筋損傷部の広さが、0.25%ロピバカイン群、生理食塩水群と比較して有意に広がった。0.25%ロピバカイン群と生理食塩水群との間に有意差はなかった。

CD68染色（単回投与）: 0.25%ロピバカイン群、生理食塩水群と比較して、0.5%ロピバカイン群では、切開2日後のCD68陽性マクロファージ数が多かった。0.25%ロピバカイン群と生理食塩水群の間にCD68陽性マクロファージ数の有意差はなかった。切開5日後のCD68陽性マクロファージ数は減少傾向にあったが、0.25%ロピバカイン群、生理食塩水群と比較して、0.5%ロピバカイン群では、切開5日後のCD68陽性マクロファージ数が多かった。0.25%ロピバカイン群と生理食塩水群の間に有意差はなかった（図2）。

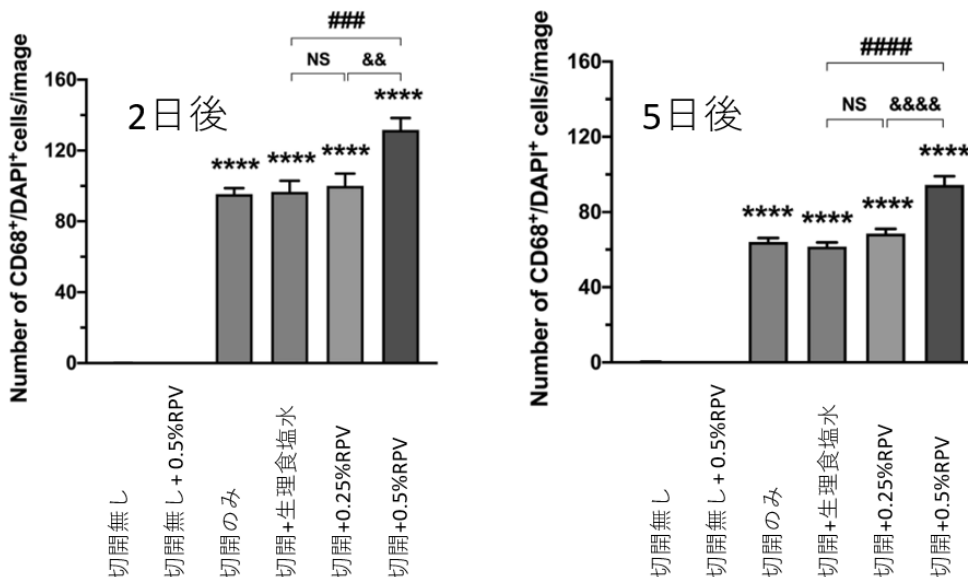


図2. 切開2日後と5日後のCD68陽性細胞数の比較。0.5%ロピバカイン (RPV) 群では、切開2日後と5日後で、CD68陽性細胞数が、0.25%ロピバカイン群や生理食塩水群と比較して有意に多かった。0.25%ロピバカイン群と生理食塩水群との間に有意差はなかった。

MyoD染色 (単回投与): 0.25%ロピバカイン群、生理食塩水群と比較して、0.5%ロピバカイン群では、切開5日後のMyoD陽性細胞数が多かった (図3)。

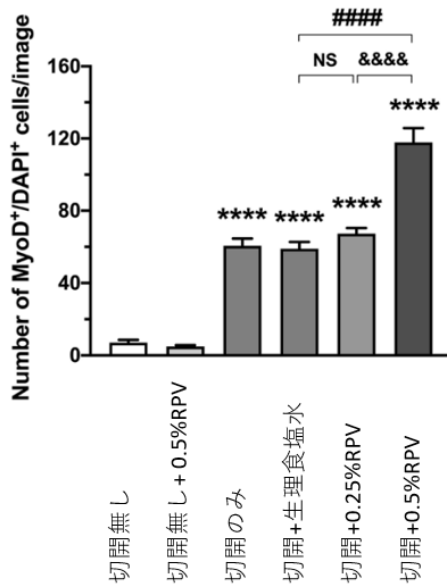


図3. 切開5日後の、MyoD陽性細胞数の比較。0.5%ロピバカイン (RPV) 群では、MyoD陽性細胞数が、0.25%ロピバカイン群や生理食塩水群と比較して有意に多かった。0.25%ロピバカイン群と生理食塩水群との間に有意差はなかった。

長期投与の結果: 4日間間欠的に投与した場合には、間欠投与の度に2時間の鎮痛効果が得られた。0.25%ロピバカイン群や生理食塩水群と比較して、0.5%ロピバカイン群で筋損傷部位が広く、CD68陽性細胞数が多く、そしてMyoD陽性細胞数が多いという結果であった。0.25%ロピバカイン群と生理食塩水群との間には、鎮痛効果以外に違いは無かった。

結果をまとめると、筋切開部への0.25%と0.5%ロピバカイン浸潤は、鎮痛作用を發揮した。0.25%ロピバカイン浸潤と生理食塩水浸潤の間に、HE染色で評価した筋切開後の筋損傷領域の広さ、CD68陽性マクロファージ、MyoDで評価した筋再生に違いはなかった。しかし、0.5%ロピバカイン浸潤は筋切開部の筋損傷領域を拡大し、CD68陽性マクロファージを増加させ、筋再生も促していた。筋切開部への0.5%ロピバカインの浸潤は、短期的(術後10日まで)に筋損傷を拡大する可能性がある。一方、0.25%ロピバカイン浸潤は、筋切開後の障害・筋再生に影響を与えなかった。

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 1件）

1. 著者名 Shen D, Sugiyama Y, Ishida K, Fuseya S, Ishida T, Kawamata M, Tanaka S.	4. 巻 12
2. 論文標題 Subfascial infiltration of 0.5% ropivacaine, but not 0.25% ropivacaine, exacerbates damage and inflammation in surgically incised abdominal muscles of rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9409
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-13628-w.	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0件

〔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	布施谷 仁志 (Fuseya Satoshi) (00588197)	信州大学・学術研究院医学系（医学部附属病院）・助教 (13601)	
研究分担者	杉山 由紀 (Sugiyama Yuki) (10468100)	信州大学・学術研究院医学系（医学部附属病院）・講師 (13601)	
研究分担者	川真田 樹人 (Kawamata Mikito) (90315523)	信州大学・学術研究院医学系・教授 (13601)	

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