

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 13 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22592001

研究課題名（和文）慢性疼痛が皮膚創傷治癒におよぼす影響

研究課題名（英文）Influence of the chronic pain on skin wound healing

研究代表者

武田 啓（TAKEDA AKIRA）

北里大学・医学部・准教授

研究者番号：20197297

研究成果の概要（和文）：

臨床的に知覚障害部位の創傷はしばしば難治性であることから皮膚の創傷治癒遷延についての神経因子の動態を解析した。ラットの背部に知覚脱失の範囲を作成し健常部と比較した。健常皮膚では真皮内および皮下の神経線維内サブスタンス P が同定されたが、脱神経後 7 日目以降、陽性神経線維は認められなかった。知覚障害のある部位では有意に創の収縮率が低い結果となった。サブスタンス P を外的に補充した創では治癒促進効果が得られた。

研究成果の概要（英文）：

Clinically, wound healing in sensory impaired areas is often intractable. The state of neural factor about skin wound healing was analyzed. The sensory impaired area was created the back of the rat, and it compared with the healthy part. Although the substance P in dermis and nerve fiber was identified on the healthy skin, it was not detected in the nerve of sensory impaired areas after the 7th day. Exogenous Substance P promoted the wound healing of sensory impaired areas.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・形成外科学

キーワード：知覚障害、サブスタンス P、創傷治癒、皮膚

1. 研究開始当初の背景

臨床の場において糖尿病足病変や脊髄損傷に伴う褥瘡など知覚障害部位の創傷を診察することが多いが、しばしば難治性であり治療に難渋する。これらの病態において創傷治癒が遅れることは様々な因子が関与していると考えられるが、神経障害の創傷治癒への関与については不明な点が多い。

知覚障害のある部位での創治癒の遅れに関する研究はこれまでいくつか報告されており、我々も脱神経部位の創治癒遷延を報告した。これらの原因として神経終末から放出される神経因子が関与し、特に神経障害に伴うこれらの因子の欠乏による影響が考えられる。また、慢性的な疼痛を伴う創傷の治癒過程についてはほとんど知見が得られていない現状があった。

2. 研究の目的

皮膚の創傷治癒遷延についての神経因子の動態を解析し、さらに局所に欠乏していると考えられる因子を補充することで難治性の皮膚創傷の創傷治癒が促進されるのではないかと考えた。

また、疼痛をコントロールすることは創治癒に対しても影響があると考えた。慢性疼痛創傷モデルの開発と脱神経部位の創に対する神経因子の局所投与が与える影響について検証を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

慢性疼痛モデルの作成と、脱神経モデルの作成を行った。背部正中で皮膚および皮筋を切開し、左側の傍脊柱筋を剥離して Th8~Th13 まで肋骨を露出した。更に肋間を剥離し Th8~Th13 までの肋間神経を露出し、これらを切離した。これにより背部に広範囲の知覚異常部を作成できる。

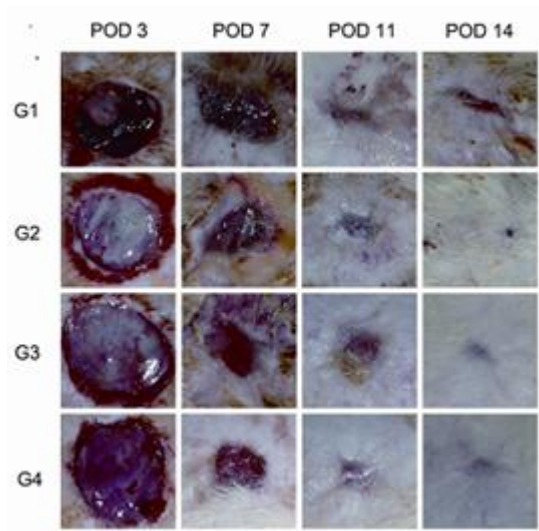
神経切断の術後7日目に、知覚異常部の背部に直径 15mm の円形の皮膚全層欠損を作成した。健常な部位に作成した創傷の治癒過程と比較検討した。

皮膚創傷の上皮化率、収縮率についての経時的評価、および免疫組織学的に評価した。

4. 研究成果

これまでに報告された慢性疼痛モデルの追試を行ったが安定した慢性疼痛モデルの作成は困難であった。とくに皮膚創傷を作成する十分な範囲が得られなかった。一方知覚障害の脱神経モデルを用いた解析では以下の知見が得られた。

免疫染色では健常皮膚では真皮内および皮下の神経線維内の SP が同定された。しかし脱神経後7日目以降、SP 陽性神経線維は認められず、神経線維内の SP が枯渇していることを確認した。創閉鎖ではいずれの創も上皮化よりも収縮が著明だった (図1)。



(図1) 皮膚全層欠損の治癒経過

皮膚欠損作成後3日目の時点では、知覚障害のない創(1群と2群)、及び知覚障害でSPを補充した創(4群)は面積比にして約60から70%に縮小したが、知覚障害のある創(3群)では90%前後の面積であり、他の群に比べ有意に収縮率が低く創治癒が遅延した。サブスタンスPを外的に補充した創では治癒促進効果が得られた(図2)。

Statistical evaluation of wound surface area percentage

Group	POD3	POD7	POD11
G1:Normal-saline	61.8 ± 6.6	23.1 ± 9.5	1.5 ± 2.7
G2:Normal-SP	65.6 ± 9.6	24.9 ± 11.0	3.1 ± 3.7
G3:Denervation-saline	84.9 ± 17.3	25.0 ± 10.7	4.2 ± 2.4
G4:Denervation-SP	70.3 ± 9.2	24.6 ± 3.9	4.5 ± 2.6

(図2) The mean ± standard deviation of eight excisional wound surface area is shown. * $p < 0.05$

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計1件)

石川心介、武田 啓、内沼栄樹、知覚障害領域の創傷に対する神経因子局所投与の影響、第19回日本形成外科学会基礎学術集会、2010年9月16日、横浜市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

武田 啓 (TAKEDA AKIRA)

北里大学・医学部・准教授

研究者番号：20197297

(2) 研究分担者

内沼 栄樹 (UCHINUMA EIJU)

北里大学・医学部・教授

研究者番号：90146465

上園 康仁 (UEZONO YASUHITO)

独立行政法人国立がん研究センター

・がん研究所・部長

研究者番号：20213340

(3) 連携研究者

なし