

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 13 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592329

研究課題名(和文) レミフェンタニルの急性耐性と痛覚過敏 存在の是非と機序の解明

研究課題名(英文) Acute analgesic tolerance during and hyperalgesia after prolonged remifentanil administration in mice

研究代表者

石井 秀明 (ISHII, Hideaki)

新潟大学・医歯学総合病院・講師

研究者番号：60529775

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：超短時間作用性 μ オピオイド受容体刺激薬であるレミフェンタニルの持続投与により鎮痛作用の減弱が報告された。一方で、その様な現象はないとする報告もあり、真偽は依然として判然としない。本研究の目的はレミフェンタニルによる急性耐性および痛覚過敏の発生の有無を行動学的実験によって明らかにすることである。レミフェンタニルを240、180、120 mg/kg/hをマウスに腹腔内持続投与した。Plantar testによる熱刺激による逃避行動の潜時を測定したところ、投与中および投与後の潜時は短縮しなかった。本研究において高用量レミフェンタニル持続投与でも、痛覚過敏および急性耐性は認められなかった。

研究成果の概要(英文)：Acute opioid tolerance and opioid-induced hyperalgesia are undesirable effects of opioids. However, the development of acute opioid tolerance and opioid-induced hyperalgesia in cases of potent, short-acting μ -opioid receptor agonist remifentanil administration remains controversial. We determined whether acute opioid tolerance and opioid-induced hyperalgesia could be elicited by prolonged, continuous administration of remifentanil at maximally tolerable doses in mice. We examined the effect of prolonged 240, 180, 120 mg/kg/h remifentanil infusion on thermal thresholds. The measured thresholds did not decline during the infusion. The measured thresholds returned rapidly to the basal values after completion of this regimen and did not decrease below basal values during the next hour postinfusion. These results suggest that neither acute opioid tolerance nor opioid-induced hyperalgesia develops in mice receiving continuous remifentanil.

研究分野：医歯薬学

キーワード：レミフェンタニル 急性耐性 痛覚過敏

1. 研究開始当初の背景

超短時間作用性の選択的 μ オピオイド受容体刺激薬であるレミフェンタニルが臨床使用できるようになって、手術中のストレス反応を抑制し鎮痛管理の質が飛躍的に向上した。しかしながらレミフェンタニルの持続投与によって鎮痛作用の減弱が報告された。一方で、そのような現象はないという報告もあり、真偽は依然として判断としない。

手術侵襲に対する除痛のために使用したレミフェンタニルによって、急性耐性(acute opioid tolerance)および痛覚過敏(opioid-induced hyperalgesia)がおきるならば、使用中または使用後に更なる侵害受容反応が発生して異常疼痛が増強し、鎮痛薬を投与しても除痛できない状態となり、患者にとってたいへんな苦痛になる。

2. 研究の目的

長期増強(long term potentiation)は痛覚過敏の原因のひとつとして有力な説であり、長期増強は濃度依存性に増強される。Drdlaらは脊髄のスライス標本を用いてオピオイド投与後の脊髄における長期増強を検討し、脊髄後角細胞の反応性の亢進から長期増強はpost-synaptic eventであると結論付けた(Drdla R *et al.* Science 2009)。一方、Zhouらはpre-synaptic eventであると反論した(Zhou HY *et al.* J Neurosci 2010)。このように、これらが発生すると唱える報告でさえ、その機序に関して結論に至っていない。

また、ヒトを対象にしたレミフェンタニルの体性感覚誘発電位(Somatosensory Evoked Potentials)への影響に関する臨床研究で、臨床用量のレミフェンタニルは体性感覚誘発電位の潜時に影響しないと報告された(Crabb I *et al.* Br J Anaesth 1996)。

鎮痛効果の評価法として体性感覚誘発電位は有用とは言い難い。しかしながら、後索は触覚の伝導路のみならず、一部の内臓痛覚の情報も伝達する可能性があるとして、体性感覚誘

発電位も限定的ではあるが、上行性伝導路の評価に有用と考えられる。

本研究の目的は、レミフェンタニルによる急性耐性および痛覚過敏の発生の有無を、動物を用いて行動学的実験によって明らかにすることである。まず、長期増強の濃度依存性をふまえて、高用量のレミフェンタニルを持続投与し逃避行動の潜時への影響を調査した。次に、上行性伝導路への影響を調査した。

3. 研究の方法

週齢8~14週の雄性マウスを使用した。室温は 24 ± 2 に保ち、マウスは昼夜を12時間サイクルで保ち、水と飼料は自由に摂取できるような環境においた。マウスを用いた実験は必要最小限の個体数になるように最大限の努力をした。すべての操作は、愛護的におこなった。

(1) レミフェンタニルの持続投与

マウス20~30gを麻酔用chamberに入れ、吸入麻酔薬セボフルランによる全身麻酔をしてマウスの疼痛を除去した。その後、腹腔内に20GのTuohy針を用いてポリエチレン製カテーテル直径0.6mmを2-3cm留置した。微量持続注入器を用いて、レミフェンタニルを腹腔内に持続投与した。マウスの体温低下を防止する為に恒温槽による灌流装置を用い、直腸温を経時的に測定しながらマウスの体温を36~38に保った。

(2) セボフルランの影響

本研究では、レミフェンタニルをマウスに持続投与するために、吸入麻酔薬セボフルランを吸入させ鎮静する手法をもちいた。しかしながら、セボフルランには鎮痛作用があるため高濃度吸入によって、レミフェンタニルの鎮痛効果を正確に評価できなくなる可能性がある。そのために、レミフェンタニル投与時の行動学的実験に影響を及ぼさないセボフルランの鎮静最低濃度を探求した。

マウスを入れたチェンバーにセボフルラ

ンを流入し、ガス分析装置によって濃度を測定しながら一定濃度(1.5%atm)を保つように維持した。マウスの自発呼吸は温存した。Plantar testによる熱刺激に対する逃避行動の潜時を測定した。

(3) Plantar testによる評価

レミフェンタニルを240 mg/kg/hを30分間、180 mg/kg/hを30分間、120 mg/kg/hを2時間で持続投与した。Plantar testによる熱刺激を後脚に刺激を加えて、逃避行動の潜時を測定した。Cut-off値は10秒とした。急性耐性および痛覚過敏の発生の有無を解析した。

(4) 体性感覚誘発電位

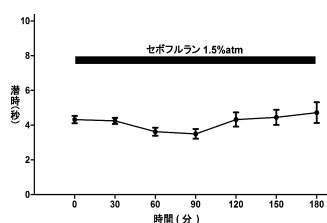
前述の方法でレミフェンタニルを投与し、後脚に設置した針電極から電気刺激し、頭部の電極から体性感覚誘発電位を導出した。セボフルランによる全身麻酔下で行い、疼痛を除去した。

(5) 統計

統計学的処理には、GraphPad Prism software version 5.04を使用した。 $P < 0.05$ を有意とした。

4. 研究成果

(1) 1.5%セボフルランの影響



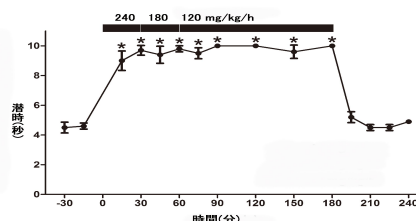
熱刺激による逃避行動においてセボフルラン1.5%は、3時間にわたり鎮痛効果に影響を及ぼすことなく鎮静を維持できることが明らかになった。セボフルラン吸入停止後は、速やかにその鎮静効果が失われた。

セボフルラン1.5%は、十分な鎮静下でレミフェンタニルを持続投与し、痛覚過敏および急性耐性を評価できる適切な濃度であることが示唆された。

(2) 高用量レミフェンタニルの持続投与

レミフェンタニル100 mg/kgでアキネジアを認めたため、これが投与限界値と考えられた。したがって、最大持続投与量は240 mg/kg/hと設定した。

レミフェンタニルを240、180、120 mg/kg/hを持続投与した。Plantar testによる熱刺激による逃避行動の潜時は、投与中および投与後に短縮しなかった。



(3) 体性感覚誘発電位の潜時への影響

第1陰性波および第1陽性波の潜時は、レミフェンタニル投与前のコントロール値と比較し有意な変化が認められなかった。高用量レミフェンタニルは上行性伝導路における伝導遅延への影響は考え難いと思われた。

(4) 成果のまとめ

レミフェンタニルは熱刺激に対する鎮痛効果を認めたが、高用量持続投与中でも急性耐性は認められなかった。

3時間にわたるレミフェンタニル持続投与後に潜時の短縮を認めなかった。長時間、高用量レミフェンタニルでも痛覚過敏の発生を認めなかった。

体性感覚誘発電位による評価の結果、高用量レミフェンタニルは上行性伝導路における伝導遅延の影響を認めなかった。しかしながら、脊髄視床路への影響

の有無に関して言及できない。今後、さらなる研究が必要である。

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)

[雑誌論文](計 1件)
Hideaki Ishii,
Andrey B. Petrenko,
Tatsuro Kohno,
Hiroshi Baba.

No evidence for the development of acute analgesic tolerance during and hyperalgesia after prolonged remifentanil administration in mice

Mol Pain. 2013 7;9:11. doi:

10.1186/1744-8069-9-11. 査読有り

[学会発表](計 2件)

石井 秀明

マウスにおけるレミフェンタニルによる急性鎮痛耐性および痛覚過敏の検討

第6回日本運動器疼痛学会

2013年12月7日

神戸国際会議場(兵庫県・神戸市)

石井 秀明

マウスにおけるレミフェンタニルによる痛覚過敏発症の検討

第2回医学系基礎・臨床研究交流会

2013年9月4日

新潟大学医学部大講義室(新潟県・新潟市)

[図書](計 0件)

[産業財産権]

出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：

発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

石井 秀明 (ISHII, Hideaki)

新潟大学・医歯学総合病院・講師

研究者番号：60529775

(2)研究分担者

河野 達郎 (KOHNO, Tatsuro)

新潟大学・医歯学系・准教授

研究者番号：00313536

アンドレイ B ペトレンコ (ANDREY B
Petrenko)

新潟大学・医歯学系・助教

研究者番号：30397153

(3)連携研究者

()

研究者番号：