

令和元年6月20日現在

機関番号：13601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K20041

研究課題名(和文) 遷延性術後痛における炎症細胞浸潤の解析

研究課題名(英文) Analysis of inflammatory cell infiltration in persistent postoperative pain

研究代表者

吉山 勇樹 (Yoshiyama, Yuki)

信州大学・医学部附属病院・特任研究員

研究者番号：30624770

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、足底筋を凍結および切開したラットのその後の痛みを比較して調べた。足底筋凍結群で切開群に比べて痛み行動が増強し、遷延した。熱性痛覚過敏や短期的な神経活動のマーカーについては両群で明らかな差がなかった。しかし、傷害した足底筋では、炎症反応の有意な増強が示された。また、足底筋凍結群で、脊髄後角における有意なマイクログリア発現増加があり、7日後もそれは遷延した。このことから、筋の凍結は、局所に神経損傷に起因する慢性炎症を引き起こし、それが疼痛行動を引き起こすということが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

いまだあきらかにされていない遷延性術後痛発生のメカニズムについて、手術創部における慢性炎症がターゲットとなる可能性を示した。行動学的研究、免疫組織学的研究、炎症細胞の分離などの手法でそれを示した。遷延性術後痛の基礎研究において、より強い慢性炎症を生じ、痛み行動が増強、遷延した動物モデルを作成したという点でも学術的に意義があると考えられる。今後遷延性術後痛の研究が進めば、術後に痛みで苦しむ患者が減り、医療資源の効率化にもつながる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we compared time course of pain in rats with cold injury or incision of plantar muscles. Pain activity was enhanced and prolonged in the cold injury group compared to the incision group. There were no significant differences between the two groups in thermal hyperalgesia and short-term neural activity. However, the injured plantar muscle showed a significant enhancement of the inflammatory response. In addition, in the cold injury group, there was a significant increase in microglia expression in the dorsal horn of the spinal cord, which persisted after 7 days. Thus, it has been shown that muscle cold injury causes chronic inflammation locally due to nerve damage, which causes pain behavior.

研究分野：麻酔科学

キーワード：筋凍結 慢性炎症 遷延性術後痛 マイクログリア

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

遷延性術後痛の定義は「術後少なくとも3か月間持続する疼痛」と国際疼痛学会で定められている。その発症メカニズムははまだ不明であるが、心理・社会的な背景の影響、神経損傷の有無、炎症の残存、術式による侵襲度の違いが関与するとされている。単純な試算では毎年約8万人の遷延性術後痛患者が発生していることとなり、原疾患が治癒した後も痛みによって社会復帰が遅れるため、大きな社会的損失となる。遷延性術後痛メカニズムの解明と予防法の確立が重要であるが、これまで、動物モデルを用いた基礎的研究においても、急性痛とは異なり遷延性術後痛モデル作成には確立した手法が現在まで存在していない。

2. 研究の目的

遷延性術後痛を反映する動物モデル作成のため、皮膚損傷よりも、むしろ筋損傷が足底切開モデルにおける痛覚過敏の要因であると考え、凍結による筋挫傷によって局所に炎症を引き起こし、それが痛みを増強し遷延することを示す。さらに、痛みの遷延を行動学的研究および免疫組織学的研究で示し、遷延性術後痛の動物モデルを確立し、ヒトにおける遷延性術後痛を発症させないための、新たな予防的治療法の開発を目指す。

3. 研究の方法

これまで術後痛モデルとして用いられている足底筋切開モデル(切開群)に加えて、足底筋凍結障害モデル(凍結群)を用いて研究を実施した。行動学的評価については、自発痛関連行動、機械性痛覚過敏、熱性痛覚過敏を評価した。また、脊髄後角におけるc-Fos陽性細胞、マイクログリアの発現を評価するため、足底の支配領域である脊髄を採取し、免疫組織学的検討をおこなった。さらに、障害足の足底筋を採取して、組織の炎症細胞浸潤をHE染色やフローサイトメトリーを用いて評価した。

4. 研究成果

行動学的評価については、凍結群は切開群に比べ、自発痛関連行動が手術から3-7日後、機械性痛覚過敏が手術から5-8日後において、有意な増大を認め、凍結群の痛みの遷延を示した(図1)。熱性痛覚過敏については、両群間で有意な差はなかった。

また、脊髄におけるマイクログリアの発現については、凍結群で手術4日後、7日後のラット脊髄後角において、非術側に対する術側のマイクログリア発現が有意に増加していることが確認された。一方で切開群については、手術4日後にはマイクログリアの発現増加がみられたものの、7日後では有意な増加はみられなかった(図2)。これらにより、凍結群は切開群に比較し痛みが遷延し、マイクログリアの発現増加を伴うということが示された。

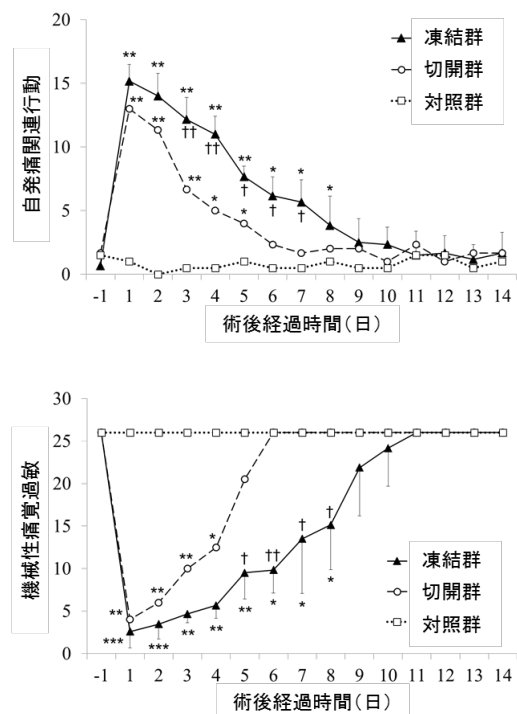


図1 行動学的研究の結果

さらに、採取した障害足の足底筋 HE 染色や、フローサイトメトリーによる炎症細胞の分離によって、切開群よりも凍結群において、手術 4 日後の炎症細胞浸潤が増強したことをあきらかにした。

脊髄における c-Fos 陽性細胞の発現については、両群間に有意な差を認めず、行動学的研究やマイクログリア発現との相関関係も見いだせなかった。

以上より、ラットの足底筋の凍結は、局所に神経損傷に起因する慢性炎症を引き起こし、それが疼痛行動を引き起こすということが示された。筋肉への強い損傷が、慢性炎症を引き起こし、痛みの遷延を招くということが示唆されるため、筋損傷と慢性炎症にターゲットをいた基礎研究・臨床研究を続けていくことで、遷延性術後痛の効果的な治療法、予防法を開発できるかもしれない。

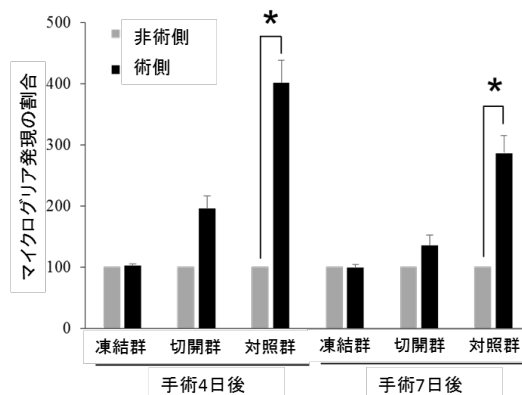


図2 脊髄後角におけるマイクログリア発現の結果

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3 件)

吉山 勇樹、杉山 由紀、川真田 樹人、術後疼痛における炎症の関わりと対処法、ペインクリニック、査読有、37 巻、2016、1505 - 1514

吉山 勇樹、布施谷 仁志、川真田 樹人、遷延性術後痛、診断と治療、査読無、104 巻、2016、1451 - 1455

田中 聡、吉山 勇樹、川真田 樹人、遷延性術後痛のメカニズム、神経内科、査読無、83 巻、2015、125 - 130

〔学会発表〕(計 3 件)

吉山 勇樹、シンポジウム 術後痛管理の役割：NRS の先にあるもの 遷延性術後痛の実態と予防法、日本臨床麻酔学会第 36 回大会、2016.11.3、高知市文化プラザかるぽーと、ホテル日航高知旭ロイヤル、ザ クラウンパレス新阪急高知、高知県立県民文化ホール（高知県）

吉山 勇樹、炎症細胞の長期の浸潤を伴う筋損傷は、持続的な術後痛および脊髄マイクログリア活性化を誘発する (Muscle injury with prolonged infiltration of inflammatory cells induces persistent postsurgical pain and spinal microglial activation)、第 16 回国際疼痛学会 (16th World Congress on Pain)、2016.9.29、パシフィコ横浜 (神奈川県)

吉山 勇樹、「シンポジウム:遷延性術後痛への対応」遷延性術後痛と創部の炎症(基礎研究)、日本ペインクリニック学会第 49 回大会、2015.7.25、場所：グランフロント大阪 (大阪府)

6. 研究組織

(1)研究分担者

(2)研究協力者

研究協力者氏名：杉山 由紀

ローマ字氏名：(SUGIYAMA, yuki)

研究協力者氏名：田中 聡

ローマ字氏名：(TANAKA, satoshi)

研究協力者氏名：布施谷 仁志

ローマ字氏名：(FUSEYA, satoshi)

研究協力者氏名：川真田 樹人

ローマ字氏名：(KAWAMATA, mikito)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。