

様式 C-19

科学研究費補助金研究成果報告書

平成21年5月8日現在

研究種目：基盤研究（C）
研究期間：2005～2008
課題番号：17591637
研究課題名（和文） 複合性局所疼痛症候群（CRPS）の病態と治療に関する基礎的・臨床的研究
研究課題名（英文） Basic and clinical study for complex regional pain syndrome
研究代表者
佐賀大学・医学部・准教授
平川 奈緒美（20173221）
（HIRAKAWA NAOMI）

研究成果の概要：

複合性局所疼痛症候群（CRPS）患者における交感神経機能の関与特に $\alpha 2$ アドレナリン受容体の関与について

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
平成17年度	1,700,000	0	1,700,000
平成18年度	700,000	0	700,000
平成19年度	600,000	180,000	780,000
平成20年度	500,000	150,000	650,000
年度			
総計	3,500,000	330,000	3,830,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：複合性局所疼痛症候群，CRPS， $\alpha 2$ アドレナリン受容体，交感神経

1. 研究開始当初の背景

複合性局所疼痛症候群（CRPS）は、何らかの外傷や手術に引き続いて難治性の疼痛が生じる疾患であり、ペインクリニック領域で取り扱う慢性疼痛の中でも、非常に治療に難渋する疾患である。この発症メカニズムについては、不明であり、病態に関しても不明な点が多く、それゆえ、確立した治療法がない。病態の解明と治療法の開発の一助となるような研究を行いたいと計画した。

2. 研究の目的

我々は、臨床の場でいろいろな治療法を試みて、 $\alpha 2$ アドレナリン受容体は何らかの関

与について解明することを目的とした。特に末梢レベルでの関与があるかどうかに関して、臨床的、基礎的に研究を行い、治療としての有効性、病態への関与について解明することを目的とした。

3. 研究の方法

（臨床研究）

上下肢の CRPS 患者に対しデクスメトミジン+リドカイン、リドカインのみの局所静脈内投与を施行し、その効果持続時間、有効性、特にアロディニアに関しての有効性について調べた。まず、臨床研究倫理審査委員会の承認を得た後、患者に文書で説明し同意を

得た。患肢と健側肢に静脈路を確保し、各々より採血を行い、各部位の乳酸値、カテコラミン濃度について測定した。ダブルタ-ニケットを使用して駆血後局所静脈内薬液を注入した (IVRA-D)。

上肢では、薬液は 2%リドカイン 4mg/kg 及びデクスメトミジン 1 µg/kg に生理食塩液を加え全量を 50ml にした混合液を使用した。下肢では、2%リドカイン 5mg/kg 及びデクスメトミジン 1.5 µg/kg に生理食塩液を加え全量を 100ml にした混合液を使用した。30 分間の駆血後解除した。6 時間後に採血を行い、再度カテコラミン濃度を測定した。各症例において 1 週間間隔で 5 回まで施行した。

(基礎研究)

ラットにおける神経因性疼痛モデルでの局所静脈内 Dex 注入の有効性について検討した。

<方法> - 神経因性疼痛モデルの作製

全ての実験は、佐賀大学動物実験委員会の承認の下に、佐賀大学動物実験安全管理規則に従って行った。

動物: 雄性 Sprague-Dawley ラットを用いた。実験開始時 BW: 190-220 g, 実験終了時 BW: 300 - 330 g)

ペントバルビタール (50mg/kg) i.p. 麻酔下に右後肢坐骨神経を部分的に 8-0 シルクで結紮し、坐骨神経部分結紮モデル (PSNL) を作製した。術後は、12 時間毎の明暗環境で飼育した。

Neuropathic pain 発生の経過をみるために、術前、術後 3 日、5 日、7 日、10 日、14 日目に行動学的疼痛評価を行った

Neuropathic pain を生じた動物において、術後 14 日目に疼痛評価を行った後、再度ペントバルビタール (50mg/kg) i.p. 麻酔下に右後肢を挙上後、elastic tape で駆血した。駆血部より末梢側静脈に 29G 針を用いて薬液を注入した。注入 30 分後駆血を解除した。皮下に薬液の漏出した動物は除外した。

注入薬液

Dex5 群: dexmedetomidine 5µg/kg を生理食塩液で希釈し、全量 0.5ml 注入

L 群: lidocaine 5mg/kg を生理食塩液で希釈し、全量 0.5ml 注入

DL 群: dexmedetomidine 5µg/kg + lidocaine 5mg/kg を生理食塩液で希釈し、全量 0.5ml 注入

saline 群: 生理食塩液 0.5ml を注入
行動学的疼痛評価

◆ plantar test

Ugo Basile 社製装置を用いて行い、後肢へ熱輻射開始後、回避行動までの時間を片側ずつ交互に 5 分間隔で 3 回測定し、その平均値を閾値とした。cut off 値を 20.0sec とした。

◆ paw pressure test

Ugo Basile 社製 Analgesy-meter を用いて左右の後肢に一定のスピードで連続的に増加する力を加え、逃避反応を起こす圧力を測定した。

◆ von Frey test

von Frey filament (Stoelting) を弱い圧刺激から順次検査し、足底を 1-2 秒間刺激した時に、回避行動を 5 回示した最小の値を疼痛域値とした。cut off 値を 20.9 g とした。

実験

◆ 実験 1

薬液 (Dex, L, saline) 注入後の疼痛評価は、注入 4 時間後完全覚醒下におこなった。その後ペントバルビタール腹腔内投与による深麻酔後、灌流固定を行い、組織学的実験を行った。α2A アドレナリン受容体 (α2A), Dopamine β-hydroxylase (DBH), NPY, SP, CGRP について免疫組織学的に検証した。

◆ 実験 2

PSNL モデルにおいて、薬液 (Dex, L, DL, saline) 注入 4 時間後、注入 1 日後、注入 2 日後に疼痛評価を行った。

統計処理

実験結果は mean ± S.E.M で表した。

分散分析 (repeated measured ANOVA) を用い、多重比較の検定には Turkey-Kramer test を用いて統計処理を行った。さらに、student's paired t-test を用いて統計処理を行った。P<0.05 を統計学的有意差ありとした。

4. 研究成果

(臨床研究)

尿酸値に関しては、患肢と健側肢とは、有意差は認めなかった。血中カテコラミン濃度に関しては 13 例で測定を行い、有効群 8 例 無効群 5 例における IVRA-D 前後におけるアドレナリン (A)、ノルアドレナリン (NA)、ドパミン (DA) 濃度について paired t-test を用いて調べたところ、有効群では、前後の A と NA 値に p<0.05 で有意差が認められた。

表 1

無効群

	A	NA	DA
前	37.8±24.8	295±145.6	11.3±3.6
後	12.0±5.6	245±169.8	9.8±5.1

有効群

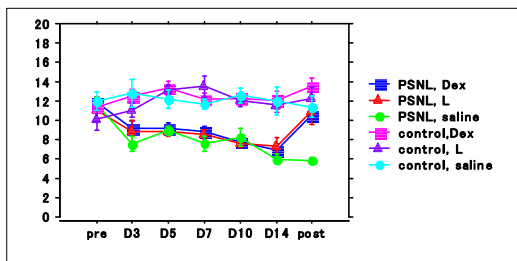
	A	NA	DA
前	27.3±8.4	282.1±59.0	12.4±6.9
後	6.6±6.6	127.8±32.2	10.0±6.7

IVRA-D を施行した 20 例については、13 例著効、2 例有効、5 例無効であった。無効例は腫脹および炎症の著明な症例で、アロディニアの著明な症例では、有効であった。

IVRA-D は特にアロディニアに有効であった。これらの症例では治療前後のカテコラミン濃度の有意差が著明に認められた。

(基礎研究)

図 1 実験 1 Plantar test



PSNL : 坐骨神経部分結紮側

Control : 非結紮側

図 2 実験 1 Paw pressure test

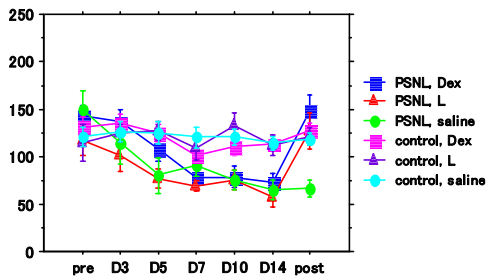
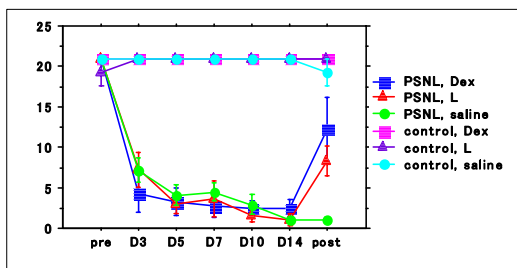


図 3 実験 1 von Frey test



実験 1 の結果

PSNL モデルでは、手術側に経時的に機械的痛覚過敏、熱刺激に対する潜時の短縮が認められた。

熱刺激に対しては、処置後 4 時間では L 群は Saline 群と比較して有意に潜時の延長が認められたが、Dex 群とは、有意差は認めなかった。Dex 群, L 群では control 側と PSNL 側とで有意差が認められたが、処置後 4 時間では、PSNL 側と control 側間に有意差は認めなかった。

機械刺激に対しては、処置後 4 時間に、paw pressure test では、Dex 群と saline 群間に有意差を認めたが、L 群とは有意差を認めなかった。また、Dex 群, L 群, saline 群で D14 では PSNL 側と control 側に有意差を認めたが、処置後 4 時間では Dex 群と L 群では、PSNL 側と control 側に有意差を認めなかった。

von Frey test では、処置後 4 時間後に Dex 群, L 群で変化が認められたが、Dex 群と saline 群間に有意差を認めたが、Dex 群と L 群には有意差は認めなかった。

図 4 実験 2 plantar test

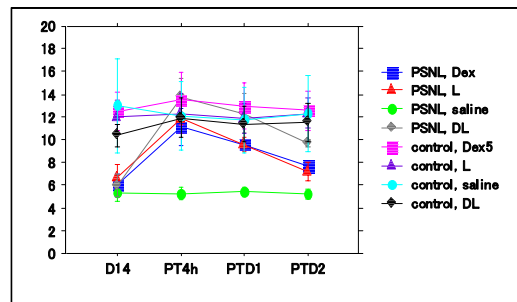


図 5 実験 2 Paw pressure test

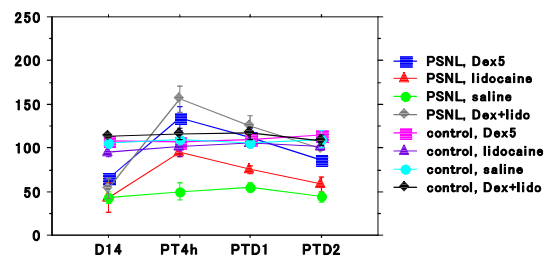
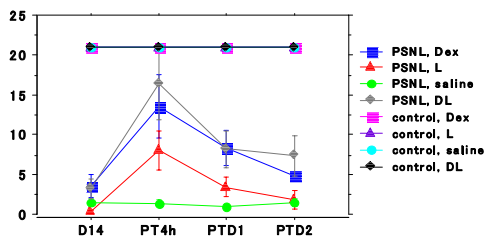


図 6 実験 2 von Frey test



実験 2 の結果

熱刺激に対しては、処置後 4 時間で、DL 群、Dex 群、L 群で潜時の延長を認めたが、DL 群のみで Saline 群とに有意差を認めた。処置後時間経過とともに潜時は短縮していき、DL 群のみで処置後 2 日まで saline 群とに有意差が認められた。

機械刺激に対しては、処置後 4 時間では、saline 群に対して DL 群、Dex 群では、有意差を認め、2 日目には、saline 群、L 群に対して DL 群、Dex 群では、有意差を認めた。Von Frey test では、処置後 4 時間では、saline 群と Dex 群、DL 群間に有意差を認めたが、処置後 2 日目には、DL 群にのみ有意差が認められた。しかしながら痛覚過敏は、control 側に対して有意に認められた。

免疫組織学的研究においては、過去の報告では、神経因性疼痛もでるでは、脊髄後角における $\alpha 2A$ 免疫陽性線維の減少が認められたが、今回の研究では、変化を認めなかった。

デクスメトミジンは、中枢および末梢の $\alpha 2$ -アドレナリン受容体に作用して鎮痛作用を発現し、 $\alpha 2$ -アドレナリン受容体への選択性はクロニジンより約 8 倍高い。また、末梢での $\alpha 2$ -アドレナリン受容体作動薬の鎮痛作用についても報告されている。

交感神経依存性の神経因性疼痛患者において、 $\alpha 2$ -受容体作動薬の局所貼布により交感神経終末の $\alpha 2$ -受容体を活性化することによりノルエピネフリンの放出を局所で遮断することにより痛覚過敏を軽減する (Davis KD, Pain 47: 309-317, 1991) ことや、末梢神経損傷部位に、末梢の $\alpha 2$ -アドレナリン受容体が増加するため、クロニジンを局所に投与した場合、受容体の活性化により脊髄での神経可塑性を抑制することが報告されている (Lavand 'homme PM, Anesthesiology 97:972-980, 2002)。

我々の臨床的、基礎的研究から、局所静脈内デクスメトミジンの効果は、末梢性に作用していると考えられる。

今回の研究では、DL 群は機械的的刺激に対する

抗侵害作用が認められ、持続時間も延長していた。局所麻酔薬に $\alpha 2$ -アドレナリン受容体を添加した神経ブロックや局所静脈内投与の際には、局所麻酔薬の作用を延長させるという報告がある。このメカニズムとして、以下のことが考えられている。

①末梢の $\alpha 2$ -アドレナリン受容体に作用し、ノルアドレナリンの放出を抑制することにより鎮痛効果を生じる。

② 末梢での血管収縮を生じることにより局所麻酔薬の作用を延長する。③ $\alpha 2$ -アドレナリン受容体を介するのではなく、hyperpolarization- activated cation current の抑制により局所麻酔薬の効果を増強する。

(Kroin JS et al.: Anesthesiology 101:488-494, 2004)

今回の研究では、Dex 群では、L 群よりも抗侵害作用が認められたため、Dex 自体による鎮痛効果が関与していることが示唆される。また、臨床的には、Dex の使用量は、0.5~1.0 μg である。ラットにおけるこれまでの研究での全身投与により鎮痛効果を生じる投与量は、今回より多いため、中枢性の影響は少ないのではないかと考える。

今回の臨床的および基礎的研究より、 $\alpha 2$ アドレナリン受容体作動薬は、末梢機序において、CRPS において鎮痛効果を生じ、特に症状の一つであるアロディニアに有効であることが示された。

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 0 件)

[学会発表] (計 3 件)

平川奈緒美, 垣内好信, 笹栗智子 他:
デクスメトミジンの局所静脈内投与の神経因性疼痛モデルにおける効果. 日本麻酔科学会第 55 回学術集会 2008.6.14 J Anesthesia CD-ROM 018-03

N Hirakawa, Y Kakiuchi, T Totoki et al.
Intravenous regional anesthesia with dexmedetomidine for the treatment of complex regional pain syndrome. IASP 11th World Congress on Pain. IASP program & abstract 1395: P265, 2005.

上村聡子, 垣内好信, 東元幾代, 香川嘉彦, 堤 (笹栗) 智子, 平川奈緒美: 局所静脈内デ

クスメデトミジン注入を施行した上肢の
CRPS6 症例の検討. 日本ペインクリニック学
会第 39 回大会 2005. 7. 30 JSPC 12 : 288

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

6 . 研究組織

(1)研究代表者

平川 奈緒美(HIRAKAWA NAOMI)
佐賀大学・医学部・准教授
研究者番号 : 20173221

(2)研究分担者

森本 正敏(MORIMOTO MASATOSHI)
熊本保健科学大学・保健科学部・教授
研究者番号 : 90136482

垣内 好信(KAKIUCHI YOSHINOBU)

佐賀大学・医学部・助教
研究者番号 : 70363447

笹栗 智子(SASAGURI TOMOKO)

佐賀大学・医学部・助教
研究者番号 : 00380767

石川 亜佐子(ISHIKAWA ASAKO)

佐賀大学・医学部・助教
研究者番号 : 90404128

(3)連携研究者