

平成 21 年 4 月 30 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2006～2008

課題番号：18591720

研究課題名（和文） 中枢神経系疼痛制御機構と理想的な麻酔法、疼痛管理法の探求

研究課題名（英文） The pain regulatory system in CNS, and ideal anesthetic and pain managements

研究代表者

正木 英二（MASAKI EIJI）

東北大学・大学院歯学研究科・教授

研究者番号：40221577

研究成果の概要：これまでまったく疼痛管理とは関係していないとされている薬剤の脊髄、硬膜外投与で緩和されることが明らかとなってきた。このことは脊髄後角レベルに様々な疼痛伝達、抑制機構があることを示している。この機構に作用すると考えられる様々な薬剤を動物実験、臨床研究で用いることにより、手術後に疼痛抑制作用を示すことを明らかとした。このような方法により術後クオリティオブライフが向上することが期待できる。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	1,700,000	0	1,700,000
2007 年度	800,000	60,000	860,000
2008 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,000,000	210,000	3,210,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：術後鎮痛、術後回復状態、デクスメドミジン、ネオスティグミン

1. 研究開始当初の背景

(1) 手術侵襲に伴う末梢神経損傷、それに引き続く炎症反応により、自発性疼痛、痛覚過敏、ならびにアロディニアという特殊で複雑な疼痛状態が引き起こされる。術後疼痛は通常の鎮痛薬である麻薬や抗炎症薬ではコントロールが難しく、これまでまったく疼痛管理とは関係していないとされているネオスティグミン、アデノシン、クロニジンなどによる薬剤の脊髄、硬膜外投与で緩和されることが明らかとなってきた。

(2) 我々は、これまで臨床研究において、硬膜外ネオスティグミンの投与により術中ストレス反応の抑制、ならびに術後鎮痛状態が改善することを示してきた。

(3) ラット下部脳幹スライスを用いたパッチクランプ法による実験において、ネオスティグミンによるアセチルコリンの増加や超短時間性ベーター遮断薬であるエスモロールにより侵害受容2次求心性ニューロンへの抑制性入力増加が認められることを明らかとした。

2. 研究の目的

- (1) Ex vivo で、アルファ2アゴニストやCOX-2などの薬剤で脊髄後角レベルにおけるネオスティグミンやベーター遮断薬の2次ニューロンへの抑制性入力増強作用が見られるのか。さらに、脳内の疼痛制御にかかわる部位で麻酔薬がどのような作用を示すのか。
- (2) In vivo で、これら薬剤の脊髄内投与により疼痛抑制作用をあらわすかを明らかとすることである。
- (3) 臨床研究で実際の術後患者の疼痛状態が改善するかを確かめすことである。

3. 研究の方法

- (1) Ex vivo. 三叉神経脊髄路核、青斑核を含んだ脳スライスの作成:三叉神経脊髄路核は顔面からの侵害受容1次求心性ニューロンが終末する部位で、脊髄後角と同様の役割を果たしている。幼若ラットを用い侵害刺激の受容、統合、投射のメカニズムを解析できるこの部位の水平断スライスを作成する。一方、青斑核細胞は脳内に広くノルアドレナリン投射を行い睡眠、覚醒や疼痛を制御している様々な脳内部位の活動を調節している。この両部位でパッチクランプ法を用いて、疼痛制御にかかわる薬剤や麻酔薬の電気的な活動を記録する。
- (2) In vivo. パッチクランプの実験により実際に侵害受容2次ニューロンの興奮性を抑えることが明らかとなった薬剤をラット脊髄内に投与し侵害刺激に有用であるかを調べる。ヤクシュらの方法により作成脊髄カテーテルをラットに挿入する。術後痛モデルをラット後足切開により作成し、脊髄カテーテルより薬剤投与後、熱刺激法にて急性痛に対する反応を測定する。
- (3) 臨床研究. 下腹部開腹手術における、硬膜外併用全身麻酔適応患者にて硬膜外腔ネオスティグミン、静脈内デクスメトミジン投与を行い、疼痛状態、覚醒状態、副作用等を検討する。

4. 研究成果

- (1) Ex vivo. 三叉神経脊髄路核において、侵害受容2次求心性ニューロンへの抑制性入力増加はデクスメトミジンやCOX-2インヒビターでは認められなかった。一方、青斑核では吸入麻酔薬のセボフルレン

は青斑核細胞自体を興奮させた。これらの興奮はセボフルレン麻酔覚醒時に見られる、不穏状態の作用機序と考えられる。この興奮作用が、疼痛制御系に与える影響は今後の課題である。

- (2) In vivo. 術後疼痛モデルのラットにおいて、エスモロールの脊髄内は熱刺激による疼痛反応を抑制したが、その作用時間は非常に短いものであった。今後、持続投与などにより長時間の作用が得られるかを検討する必要がある。

(3) 臨床研究.

- ① 硬膜外アデノシンの投与は、硬膜外ネオスティグミンの術後鎮痛作用を増強した。
- ② 静脈内デクスメトミジンの投与はそれ自体術後疼痛状態を改善しなかったが、硬膜外ネオスティグミンとの併用により、有意な鎮痛作用を示した。さらに、重篤な副作用を生じることなく、抜管時の血行動態を安定させた。
- ③ プロボフォル下で静脈内デクスメトミジン投与を行うと、セボフルレン下に投与した時に比べ、その覚醒時間が有意に延長した。しかしながら、この延長は術後疼痛状態、認識機能には影響を及ぼさなかった。

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 5 件)

- (1) Ohtani N, Kida K, Shoji K, Yasui Y, Masaki E. Recovery profiles from dexmedetomidine as a general anesthetic adjuvant in patients undergoing lower abdominal surgery. *Anesth Analg* 2008; 107:1871-1874. 査読あり
- (2) Kida K, Ohtani N, Shoji K, Yasui Y, Masaki E. Postoperative pain status after intraoperative systemic dexmedetomidine and epidural neostigmine in patients undergoing lower abdominal surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25: 869-875. 査読

あり

- (3) Yasui Y, Masaki E, Kato F. Sevoflurane directly excites locus coeruleus neurons of rats. *Anesthesiology* 2007; 107: 992-1002. 査読あり
- (4) Kida K, Ohtani N, Shoji K, Yasui Y, Masaki E. Adenosine facilitates postoperative analgesic effect of epidural neostigmine after open lower abdominal surgery. *Jikeikai Med J* 2007; 54: 133-139. 査読あり
- (5) 正木英二. 麻酔科関連の新しい薬物とその効果. ランジオロールとエスモロール(超短時間作用性 β 1遮断薬)(2)抗侵害作用. *麻酔*, 55 : 849-855, 2006. 査読あり

[学会発表](計 9 件)

- (1) Kida K, Yasui Y, Ohtani N, Kuratani N, Masaki E. Intraoperative infusion of dexmedetomidine decreases postoperative pain scores: A meta-analysis. The 2008 annual meeting of American society of Anesthesiologist. Orlando, Florida, Oct 22 2008.
- (2) Yasui Y, Okamoto Y, Shoji K, Kato F, Masaki E. Dexmedetomidine counteracts the excitatory effect of sevoflurane on LC neurons of the rat. The 2008 annual meeting of American society of Anesthesiologist. Orlando, Florida, Oct 19 2008.

- (3) Ohtani N, Kida K, Yasui Y, Shoji K, Masaki E. Perioperative infusion of dexmedetomidine at high dose reduces postoperative analgesic requirement. The 2008 annual meeting of American society of Anesthesiologist. Orlando, Florida, Oct 19 2008.
- (4) Kida K, Ohtani N, Shoji K, Yasui Y, Masaki E. Postoperative pain status after intraoperative infusion of dexmedetomidine and epidural neostigmine. The 2007 annual meeting of American society of Anesthesiologist. San Francisco, California, Oct 17, 2007.
- (5) Yasui Y, Masaki E, Shoji K, Terui T, Kato F. Esmolol Modulates Inhibitory Transmission in the Trigeminal Nociceptive Network of the Rat. The 2007 annual meeting of American society of Anesthesiologist. San Francisco, California, Oct 15, 2007.
- (6) Ohtani N, Kida K, Yasui Y, Shoji K, Masaki E. Recovery profile of sevoflurane and propofol anesthesia co-administered with dexmedetomidine. The 2007 annual meeting of American society of Anesthesiologist. San Francisco, California, Oct 15, 2007.
- (7) 木田康太郎、大谷法理、安井豊、庄司和広、正木英二: デスメドミジン術中使用が術後鎮痛に与える影響. 日本麻

酔科学会第54回学術集会、2007年6月5日、札幌。(J Anesth, 21: 074-01, 2007)

- (8) Kida K, Otani N, Shoji K, Yasui Y, Masaki E. Dexmedetomidine enhances post-operative analgesic effect of epidural neostigmine. The 2006 annual meeting of American society of Anesthesiologist. Chicago, Illinois, Oct 16, 2006.
- (9) Ohtani N, Kida K, Yasui Y, Shoji K, Masaki E. Emergence time from sevoflurane and propofol anesthesia co-administered with dexmedetomidine. The 2006 annual meeting of American society of Anesthesiologist. Chicago, Illinois, Oct 16, 2006.

[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

正木 英二(MASAKI EIJI)
東北大学・大学院歯学研究科・教授
40221577

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

菊地 博達(KIKUCHI HIROSATO)
埼玉医科大学・医学部・教授
40034029