

令和 5 年 6 月 23 日現在

機関番号：13601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K18268

研究課題名（和文）腹腔鏡手術の痛み：モデルラットによる術中術後痛のメカニズム解明と有効鎮痛法の検討

研究課題名（英文）Pain caused by laparoscopic surgery: elucidation of the mechanism underlying intra- and post-operative pain and identification of effective analgesia using a rat model.

研究代表者

中村 博之（Nakamura, Hiroyuki）

信州大学・医学部附属病院・助教（診療）

研究者番号：20838370

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）：腹腔鏡の手術を再現するため、ラットに対して吸入麻酔薬セボフルランによる全身麻酔をかけ人工呼吸管理下に約1時間の気腹状態においた。麻酔を覚ました後に評価を行い、気腹圧をかけなかった対照群と比較したところ、痛み関連行動を示す個体以外にも、Freezing（ストレス状態）を示す個体も一定数おり、腹部の疼痛評価では有意な差を認めなかった。Freezingの要因として気腹痛の他、外気温・体温変化ストレス、高二酸化炭素血症等を考え実験条件の均一化を試みたが困難であった。これらのばらつきは実臨床を反映する気腹モデルとしての有用性を示せた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腹腔鏡手術は一般的に開腹手術と比べ身体への負担が少ない手術として知られるが、腹腔内の気腹ガス（主に二酸化炭素）への暴露が長時間に及ぶことで体熱喪失、腹腔内の乾燥、酸性化、無気肺、循環動態への負荷などさまざまな影響が生じうる。特に腹腔内の乾燥や酸性化は疼痛への影響が示唆されている。今回作成した気腹モデルラットでも実臨床に則した状況が再現されており、本モデル動物を活用することで、より望ましい気腹条件の検討に役立つ可能性がある。

研究成果の概要（英文）：To reproduce the laparoscopic surgical environment, general anaesthesia was induced in young rats by inhalation of sevoflurane, followed by oral intubation and controlled breathing. After approximately 1 h of insufflation (carbon dioxide, 0.2 mH₂O), pain was assessed after awakening. We attempted to uniform the experimental conditions by considering stress from changes in ambient temperature and body temperature, hypercarbolaemia, etc. as possible causes of freezing, but it was difficult to do so. On the other hand, these variations reflected actual clinical conditions well, indicating the usefulness of the pneumoperitoneum as a model for pneumoperitoneum.

研究分野：麻酔・疼痛領域

キーワード：気腹 疼痛

1. 研究開始当初の背景

腹腔鏡を用いた手術は増加の一途をたどっている。一般的に気腹ガス(二酸化炭素)により腹腔内を加圧した状態で手術を行うため、気腹の影響は腹腔内に留まらず横隔膜や及び、痛みのメカニズムに迫る研究はない。本研究により腹腔鏡手術による痛みのメカニズムが明らかになれば安全かつ有効な鎮痛法が明らかとなり、今後もますます増加する腹腔鏡手術を受ける患者に対し有用な治療法を提供できるようになると考えられる。

2. 研究の目的

我々が開発した腹腔鏡手術モデルを用いて、行動生理学的評価に加え電気生理学的・免疫学的評価を行う。上記手法によって気腹刺激による痛みの受容および腹腔鏡手術後痛のメカニズムを解明し、腹腔鏡手術中および術後における最適な鎮痛法の開発を目指す。

3. 研究の方法

セボフルランによる全身麻酔の導入後、経口的に気管挿管を行い陽圧換気下でラットを仰臥位にして腹腔内に 18 ゲージ注射針を留置、約 60 分間の気腹状態におく。気腹ガスとしては医療現場で一般的に用いられている二酸化炭素を使用し、20 cm 水柱の気腹圧をラット腹腔内にかけることで麻酔覚醒後の経時的な疼痛評価を試みる。また、対照群として同様の処置を行うが、二酸化炭素回路を開放することで気腹圧をかけない対照群を設定し、疼痛スコアを比較する。

全身麻酔の導入により末梢血管抵抗の低下、および熱の再分布による体温変化が生じるため、直腸に体温測定プローブを挿入することで中枢体温を測定する。測定された体温からなるべく変化が少なくなるようヒーターによる加温装置を用意し適宜加温を加える。疼痛についての行動実験に加え、電気生理学的手法により、脊髄レベルでの気腹による刺激を介在するニューロンの同定、および性質を明らかとする。

4. 研究成果

腹部への von Frey フィラメントを用いた疼痛閾値の評価を行ったが、気腹ラットにおいて個体間のばらつきが大きく、多くのラットでは著しい痛覚閾値低下を示した(図1)が、一方で、強いストレス状態によって生じるとされる "Freezing" 状態と思われる運動量減少・刺激反応性低下を示す個体も多く存在した。その要因としては気腹によるストレスに加え、麻酔中の外気温変化及び体温変化による身体的ストレス、二酸化炭素が経粘膜的に吸収されることで生じうる高二酸化炭素血症が考えられた。麻酔導入後に生じる交感神経抑制による末梢組織への熱の再分布の影響、気腹圧による組織・筋(腹直筋・横隔膜)進展の影響、二酸化炭素の血液中・組織吸収の影響、およびこれらの要素によって複合的に生じうる末梢循環障害などの要素が気腹痛を生じる原因を複雑化していると考えられた。

また、Dynamic weight bearing を用いて、5 分間の計測で気腹前後の四肢荷重バランスを評価したところ、気腹後は長時間にわたり後肢への偏りが認められ、Licking などの疼痛関連行動に時間を費やすほか、腹部伸展を避けている様子が観察され、腹直筋をはじめとする筋群の炎症や疼痛を示唆する所見を得た。

続いて、麻酔下においた気腹モデルラットの脊柱管を解放し、

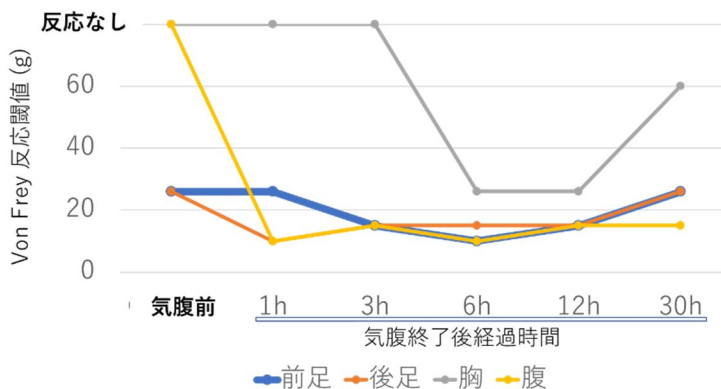


図 1. 気腹モデルラットの機械刺激逃避閾値

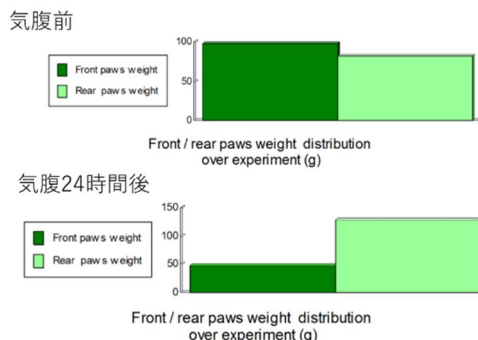
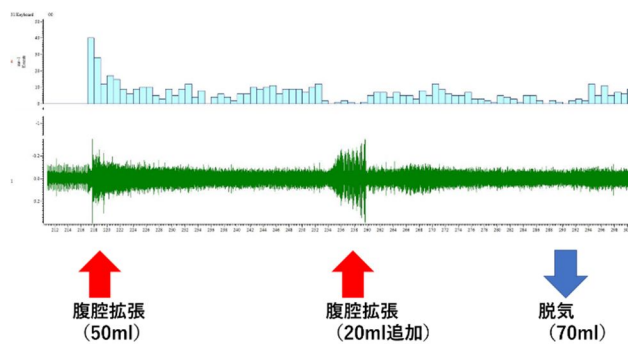


図 2. Dynamic weight bearing による荷重バランスの評

電気生理学的手法による細胞外記録を行ったところ、脊髄第5層に存在する広作動域 (Wide Dynamic Range ; WDR) ニューロンで発火が確認された。WDR ニューロンには内臓からの侵害性入力が収束しており、気腹による刺激が入力する様子を確認することができた。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------