

機関番号：12301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20791065

研究課題名（和文）ドラッグデリバリーシステムを応用した徐放化局所麻酔薬の作成と慢性疼痛治療への応用

研究課題名（英文）The preparation of control-released local anesthetics and clinical use for clonic pain therapy.

研究代表者

戸部 賢 (TOBE MASARU)

群馬大学・医学部・助教

研究者番号：90400770

研究成果の概要(和文):ポリ乳酸とリドカインを用いて長時間放出型の局所麻酔薬を作成した。さらにラットを用いて術後痛モデルを作成し、坐骨神経周囲にその徐放薬を投与した。徐放薬は2日間で半分程度を放出し、1週間程度放出し続けるシートが作成できた。行動実験(von Frey test)と脊髄L4/5のc-fosレベルで長時間作用を確認し、さらに神経や筋肉の毒性を病理学的に検討したが問題なかった。さらなる応用ができるように、粒子化を試みている。

研究成果の概要(英文): We created a novel slow-release lidocaine sheet with polylactic-co-glycolic acid. Single sciatic nerve block with slow-release lidocaine inhibited hypersensitivity after paw incision. Spinal cord dorsal horn c-fos expression was consistent with the behavioral results. Slow-release local anesthetics are promising for management of postoperative pain.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
年度			0
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：疼痛管理

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：徐放薬、疼痛治療、局所麻酔薬、ポリ乳酸

1. 研究開始当初の背景
現在医療の様々な分野において、鎮痛薬とし

て局所麻酔薬は使用されている。大部分の局所麻酔薬の作用時間は1～2時間程度で、長

いものでも3~4時間程度が限度である。
さらに長い時間作用するような局所麻酔薬が開発されれば非常に有用であると考えられる。

①『数日間効果が持続する局所麻酔薬』手術後の痛みの治療などには非常に都合が良い。

近年、周術期抗凝固療法の必要性が増している。手術後肺血栓塞栓症予防であったり、心房細動や脳梗塞の既往合併手術患者の増加が挙げられる。こういった背景から、術後鎮痛の主な担い手であった硬膜外麻酔の需要は減りつつある。(抗凝固治療中患者は血腫ができる危険性が増すので敬遠される。)

このことから、長時間作用型局所麻酔薬は手術後痛の制御に非常に有用で多くの需要が見込まれる。

②『数週間効果が持続する局所麻酔薬』慢性痛への応用が可能である。外来受診患者の中には、長距離の通院が困難で十分な神経ブロック治療を受けられない患者も少なくない。また、通院回数を減らすことができれば、患者の負担は減り、医療経済的な面からもメリットが見込める。

2. 研究の目的

長時間作用する鎮痛薬を開発し、疼痛治療へ応用する。

1) リドカイン徐放薬をシート状から粒子状へ形状を変えることでより臨床応用へ近づける。既に、動物実験での効果、毒性がないことが確認されたので、

2) リドカイン徐放技術を応用し、別の局所麻酔薬の徐放化。リドカインと同様に、徐放試験、動物実験を行い臨床応用を目指す。

3) 局所麻酔薬以外の鎮痛薬の徐放化。

3. 研究の方法

1) リドカイン徐放粒子の作成とラット術後痛モデルを用いた行動実験。(既に作成されたリドカイン徐放シート臨床応用のために、より投与しやすい形状にすることと分解性の向上を目指して)

2) レボブピバカイン(製薬会社より原末を頂ける契約済み)とポリ乳酸もしくはポリグリコール酸を用いての徐放薬作成。試験管内における徐放試験。さらに動物実験(術後痛モデルを用いての行動実験と脊髄の免疫染色、毒性の確認等)・・・術後痛モデルにおいて、坐骨神経周囲投与で、機械刺激からの逃避閾値を調べる。脊髄のc-fos陽性細胞数比較。血中濃度測定、組織学的に毒性チェック。

3) $\alpha 2$ アゴニスト(既に製薬会社から頂く契約済み)の徐放化。予定としては、同様にポリ乳酸を用いて行う。適当な徐放手法が他にありそうならアレンジしながら行う。作成にあたっては、京都大学再生医科学研究所の協力を得て行う予定。薬剤作成できた後には、試験管内での徐放試験とそれに引き続き、ラット神経因性疼痛モデルを用いての行動実験まで行う。脊髄神経を結さつて切断する

神経因性疼痛モデルを用いて、もしくは術後疼痛モデルを用いて、薬剤は髄腔内投与もしくは硬膜外投与で行う。さらに脊髄レベルでの鎮痛効果持続の証明や毒性のチェックまで行うことができれば行う。

4. 研究成果

様々なポリマーとリドカイン濃度を試した結果、ポリ乳酸:ポリグリコール酸=50:50, 分子量 85000 のものとリドカイン(30%)の組み合わせで、試験管内で 3 日で 50%程度、7 日で 90%程度放出される徐放薬を作成することができた。動物内での放出速度もほぼ同程度であった。行動実験では、術前、2、5、10h 後、1、2、3、7 日後の逃避閾値を測定した。各群 6 匹ずつ測定を行い、術後 2 時間後の時点では L 群ならびに徐放薬群で C(Control) 群より逃避閾値が有意に高かった。術後 5 時間後以降は、徐放薬投与群は、L(Lidocaine そのもの)群、C 群に対して有意に逃避閾値が高かった。L 群は術後 5 時間後以降は、C 群と有意差なかった。C-fos の免疫染色においても、ほぼすべての層において、徐放薬群で 2、5、48h 後の c-fos 陽性細胞数は C 群に比べて有意に少なかった。また、徐放薬群は L 群と比較しても、5、48h 後では、c-fos 陽性細胞数は有意に少なかった。投与から 2~5 時間程度の、運動麻痺発生率やリドカイン血中濃度は徐放薬群で L 群より低かった。それ以降は、両群ともほとんど検出できなかった。また、投与 1 週間後の投与周囲の筋肉や神経を一塊に摘出し、H-E 染色を行い、炎症細胞の浸潤、形態変化を病理医が評

価したところ、L 群では、神経や筋肉への炎症細胞の浸潤を認めたが、徐放薬群では徐放薬投与部位に近接する筋肉や神経においてもその影響は軽微であった。

さらに、いくつかの徐放手法において、粒子化を試みているが、現在までに作成できていない。

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)

①Masaru Tobe, Hideaki Obata, Takashi Suto, Hideaki Yokoo, Yoichi Nakazato, Yasuhiko Tabata, Shigeru Saito
Long-term effect of sciatic nerve with slow-release lidocaine in a rat model of postoperative pain.
Anesthesiology 査読有 112(6) 1473-81
2010

[学会発表] (計 2 件)

①戸部賢

リドカイン徐放薬の毒性と臨床応用への可能性、第 57 回日本麻酔科学会、2010. 6. 4、福岡国際会議場・マリンメッセ (福岡市)

②戸部賢

リドカイン徐放薬の作成と疼痛治療への応用、第 55 回日本麻酔科学会、2008. 6. 14、パシフィコ横浜 (横浜市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

戸部 賢 (TOBE MASARU)

群馬大学・医学部・助教

研究者番号：90400770