

平成 22 年 2 月 28 日現在

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2008 ~ 2009

課題番号：20791092

研究課題名 (和文)

シクロスポリンは痛みの感受性を変えるか？：シクロスポリンの麻酔薬作用に及ぼす影響

研究課題名 (英文)

Dose cyclosporine induce hyperalgesia?: The effect of cyclosporine on pain reaction

研究代表者

佐藤 友紀 (SATO YUKI)

自治医科大学・医学部・助教

研究者番号：50406047

研究成果の概要 (和文)：

近年、臓器移植や造血細胞移植後にカルシニューリン阻害薬が誘因と考えられる疼痛症候群 (calcineurin-inhibitor induced pain syndrome; CIPS)が相次いで報告されている。われわれはマウスモデルを用いて、シクロスポリン投与により脳内のセロトニンやドパミンの放出減少に伴い不安行動の増加や社会行動が減少することを見出し、さらに痛みの感受性も上昇していることを明らかにした。一方、ヒトでの痛みの客観的評価は難しいが、今回パルスオキシメータを用いたわれわれの検討で、perfusion index の有用性が明らかとなった。今後の臨床応用が期待される。

研究成果の概要 (英文)：

In the setting of organ and stem-cell transplantation, calcineurin-inhibitor-induced pain syndrome (CIPS) has recently been recognized. In our study, we found that cyclosporine increases pain reaction, increases anxiety-related behavior, and disturbed social behavior by reducing the release of serotonin and dopamine in mice. In order to support these evidences in human, we have also examined the thermal noxious stimulation based on heat flux using the perfusion index and found that it could be a useful tool to evaluate pain reaction in clinical situation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,700,000 円	510,000 円	2,210,000 円
2009年度	1,500,000 円	450,000 円	1,950,000 円
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000 円	960,000 円	4,160,000 円

研究分野：麻酔科学

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：痛み、シクロスポリン、perfusion index

1. 研究開始当初の背景

今日の臓器移植は、免疫抑制療法の進歩により飛躍的な発展を遂げてきた。特に、シクロスポリンをはじめとするカルシニューリン阻害薬の登場は、臓器移植の治療成績を著しく向上させている。一方、移植を受けた患者にうつ症状の出現や自殺が多いことは良く知られている。これまで、移植後にうつ状態となり落ち込む患者が目立つのは、移植による心理的な影響と考えられ、科学的な傍証が充分には行われてこなかった。申請者はこれまでの研究により、シクロスポリンをマウスに投与すると、不安行動が増加し、社会行動が減少すること、このとき脳内においてセロトニンとドパミンの放出量が減少することを見出した。すなわち、カルシニューリン阻害薬により「不安」や「うつ」といった精神神経症状が引き起こされている可能性が高い。一方、最近、臓器移植や造血細胞移植後にカルシニューリン阻害薬が誘因と考えられる疼痛症候群 (calcineurin-inhibitor induced pain syndrome; CIPS)が相次いで報告されている。このように、難治性疼痛は精神神経症状の出現と相並び移植医療における質の問題点として重要度が非常に高いと考えられる。

2. 研究の目的

本研究ではまず、カルシニューリン阻害薬による痛みの感受性の変化について解明するため、マウスモデルを用いた実験系を確立することを目的とした。一方、「痛み」は知覚、認知、感情および行動の四つの局面から成り立ち、個人のおかれた状況や性格により疼痛行動は大きく変わるために、ヒトでの痛みの定量的な評価は難しい。本研究ではさらに、臨床に即した解析への橋渡しを目標として、ベットサイドでもアプローチ可能な簡便かつ客観的な痛みの評価系を確立することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) マウスモデルでの疼痛評価

マウスモデルにおける実験系においては、疼痛刺激として tail-flick 法および hot plate 法を用い、シクロスポリン投与下における疼痛反応を評価した。シクロスポリンの脳内移行は P-糖タンパクにより極端に制限されているため、シクロスポリンの脳内濃度が十分に上がらない可能性がある。このため、さらに P-糖タンパク (multidrug resistant

1; MDR1a) ノックアウトマウスを使用し、よりシクロスポリンの脳内濃度が上昇した動物モデルを作成した。本マウスではシクロスポリンの脳内濃度を正常マウスより数十倍上昇させることができることがすでに証明されている。

(2) ヒトでの疼痛評価系確立

マウスモデルから得られた結果より、カルシニューリン阻害薬により引き起こされるセロトニンとドパミンの放出量の減少が「うつ」や「不安」などの精神神経症状を引き起こし、さらに痛みの感受性を修飾しているという可能性が大きいことから、ヒトにおける評価が急務である。そこで、ベットのサイドでもアプローチ可能な客観的な痛みの評価系の確立を目指した。非侵襲的かつ簡便なモニタリングの一つであるパルスオキシメータに着目し、そこからデータ抽出される perfusion index の有用性を検討した。Perfusion index は指先部の血流量を示す指標で、現在臨床応用されつつある。本研究では、健常者ボランティアに対し、熱流束式皮膚温度感覚閾値計 (intercross-200) を用いて熱刺激による痛覚閾値温度を求め、同時に perfusion index の変化を観察した。これにより、perfusion index が疼痛を鋭敏に反映し客観的な指標となりうるかを検討した。

4. 研究成果

(1) マウスモデルでの疼痛評価

Tail flick 法での結果を Fig.1 に示す。通常マウスと P-糖タンパク (multidrug resistant 1; MDR1a) ノックアウトマウスいずれにおいても、シクロスポリンの投与により、tail flick までの潜時が短くなることが判明した。さらに、heat shock 法での結果を Fig.2 および Fig.3 に

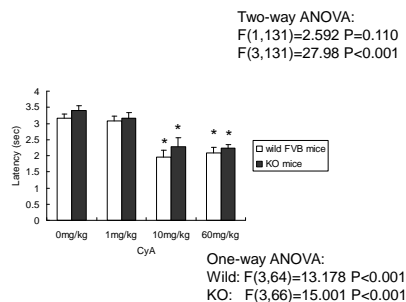


Fig.1 Tail flick test

示す。Flinch および run のいずれの指標についても、シクロスポリンの投与により、潜時が短くなることが判明した。以上の結果より、カルシ

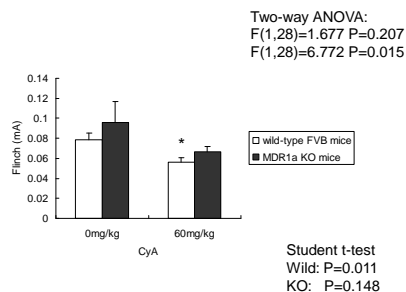


Fig.2 Foot shock test: flinch (mA)

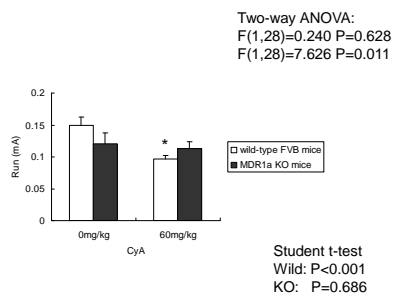


Fig.3 Foot shock test: run (mA)

ニューリン阻害薬であるシクロスポリンは、痛みの感受性を変化させると考えられた。

(2) ヒトでの疼痛評価系確立

熱流束式皮膚温度感覚閾値計を用いた熱刺激による Perfusion index の変化を Fig.4 に示す。熱による耐えられない痛みを感じた時点で perfusion index は基準値の約 30%ま

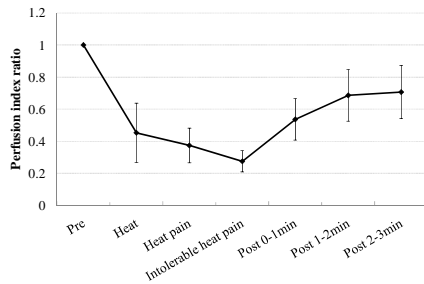


Fig.4 Perfusion index ratio and heat stimulation

で著明に低下し、その後緩やかに回復することが判明した。以上より、**perfusion index** は痛みによる交感神経系の緊張による血管収縮を鋭敏に反映し、痛みの客観的評価系として臨床応可能な有用なモニターと考えられた。今後は、カルシニューリン阻害薬投与症例のみならず、より一般的にセロトニンやドパミン低下を伴う精神状態における痛みの感受性の変化について検討していきたいと考えている。

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3件)

1) Arao Y, Hakamata Y, Igarashi Y, Sato Y, et al: Characterization of hepatic sexual dimorphism in Alb-DsRed2 transgenic rats. *Biochem Biophys res Commun* 2009; 382: 46

2) 佐藤友紀、生田目良子、三輪高明、何 廣臣: 改造型エンドスコーピーマスクを用いた上気道鏡狭窄に対する喉頭ファイバースコープ検査の麻酔管理. *麻酔* 2008; 57: 1524

3) Sato Y, Onaka T, Kobayashi E, Seo N: The differential effect of cyclosporine on hypnotic response and pain reaction in mice. *Anesth Analg* 2008; 105:1489

〔学会発表〕(計6件)

1) 大塚洋司、平林由広、竹内 護、多賀直行、岩井英隆、佐藤友紀: 乳幼児20症例におけるグライドスコープ®の使用経験. 日本小児麻酔学会第15回大会 2009年9月25-26日、松本

2) 岡田 修、大塚洋司、佐藤友紀、多賀直行、竹内 護、瀬尾憲正: 小児心臓手術における中心静脈酸素飽和度 (ScvO2) と近赤外線脳酸素飽和度 (rSO2) の比較検討. 日本麻酔科学会第56回学術集会 2009年8月16-18日、神戸

3) 岡田 修、竹内 護、多賀直行、大塚洋司、佐藤友紀、瀬尾憲正: 小児開心術後急性期において体温調節により中心静脈酸素飽和度 (ScvO2) が改善した1例. 第36回日本集中治療医学会学術集会 2009年2月26-28日、大阪

4) 竹内 護、多賀直行、大塚洋司、岡田 修、平 幸輝、岩井英隆、佐藤友紀、瀬尾憲正: 自治医科大学における小児麻酔の現状. 日本小児麻酔学会第14回大会 2008年8月29-30日、東京

5) 山口恭子、佐藤友紀、水野好子、宮本義久、三輪高明、何 廣臣: 砕石位手術に合併した小児の下腿コンパートメント症候群. 日本麻酔科学会第55回学術集会 2008年6月12-14日、横浜

6) 佐藤友紀: マウスモデルを用いた個体レベルにおける麻酔薬感受性の研究—NMDA受容体 $\epsilon 1$ サブユニットノックアウトマウスから学んだこと—. 日本麻酔科学会第55回学術集会 2008年6月12日-14日、横浜

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐藤 友紀 (SATO YUKI)

自治医科大学・医学部・助教

研究者番号：5 0 4 0 6 0 4 7

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：