

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 25 日現在

機関番号：34417

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590728

研究課題名(和文)手術後創部痛の完全克服を目的とした埋め込み式持続鎮痛ゲルの開発

研究課題名(英文)Development of long-lasting effect of an implanted analgesic hydrogel to control the postoperative pain

研究代表者

海堀 昌樹(KAIBORI, Masaki)

関西医科大学・医学部・准教授

研究者番号：30333199

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円、(間接経費) 1,110,000円

研究成果の概要(和文)：ラット術後痛モデルを用いた生体吸収徐放性ゲルの術後早期の鎮痛効果の最適化(1)ラットの足底筋切開と組織免疫染色法により、術後脊髄後角のミクログリアの活性化が起こることを確認した。(2)次にケトプロフェンゲル群において、術後3日目にラットの脊髄を調製した。前述の組織免疫染色法における蛍光強度を定量化し、切開縫合のみ群にくらべて、ケトプロフェンゲル群は有意に蛍光強度が低下することを確認した。新規疼痛モデルである患側坐骨神経ブロックモデルの開発(1)リドカインゲル群やケトプロフェンゲル群とコントロール群において、本患側坐骨神経ブロックモデルでは有効な鎮痛効果を認めなかった。

研究成果の概要(英文)：Implantation of ketoprofen-infiltrated gelatin hydrogel exerted a sustained analgesic effect for 1 week after the operation. Preemptive analgesia with zaltoprofen, another NSAID, produced an additive analgesic effect in conjunction with the ketoprofen-infiltrated hydrogel. Microglial activation was attenuated by the treatment with ketoprofen-infiltrated hydrogel on day 3 after the incision. These results demonstrate that ketoprofen was effective in reducing mechanical hypersensitivity for 1 week in a rat model of postoperative pain and that the implantation of NSAID-infiltrated gelatin hydrogel may serve as a useful analgesic method for the long-term relief of patients after surgery.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・疼痛学

キーワード：手術後創部痛 埋め込み式持続鎮痛ゲル

#### 1. 研究開始当初の背景

手術を受ける患者にとって手術後早期の創部痛は大きな苦痛である。また術後数ヶ月経過しても慢性的な創部痛を訴える患者は少なくない。しかし、既存の術後鎮痛法として硬膜外麻酔や非ステロイド性消炎鎮痛剤の全身投与があるが、手術後早期の、特に体動時における創部痛対策は十分でない。本研究の目的は、生理活性物質等の徐放に用いられている生体吸収性ゼラチンゲルを用いて、1) 手術の際、創を縫合閉鎖する前に、これを皮下に埋め込むことにより、術後長期間にわたり鎮痛薬が手術部に徐放され、退院時まで鎮痛効果が持続する方法、2) 神経再生に関与する因子を徐放させ、創部の神経再生・再構築の適正化を図り、創部痛の慢性化を防止する方法を開発することである。動物モデルで有効性・安全性を確立して、ヒトへの応用を目指す。

#### 2. 研究の目的

生理活性物質等の徐放に用いられている生体吸収性ゼラチンゲルを用いて、1) 手術の際、創を縫合閉鎖する前に、これを皮下に埋め込むことにより、術後長期間にわたり鎮痛薬が手術部に徐放され、退院時まで鎮痛効果が持続する方法、2) 神経再生に関与する因子を徐放させ、創部の神経再生・再構築の適正化を図り、創部痛の慢性化を防止する方法を開発することである。動物モデルで有効性・安全性を確立して、ヒトへの応用を目指す。

#### 3. 研究の方法

ラット術後痛モデルを用いた生体吸収徐放性ゲルの術後早期の鎮痛効果の最適化

(1) 疼痛徐放に使用する鎮痛剤として、代表的な局所麻酔薬であるリドカインと非ステロイド性抗炎症剤(NSIDs)のケトプロフェンを選択した。(2) リドカインとケトプロフェンをそれぞれ電荷の対応するゼラチンゲルに浸透させたものを調製した。(3) これらの薬剤をラット術後痛モデル(疼痛評価は

von Frey filament 試験を利用)の足底筋裏に埋め込んだ。(4) コントロールとして、切開縫合のみ群と、PBSを浸透させたゲルを埋め込んだ群を作成した。

新規疼痛モデルである患側坐骨神経ブロックモデルの開発

(1) 新規モデルとして、足底筋は2針結節縫合(5-0 ナイロン)のみで、患側の坐骨神経ブロックをおこない疼痛評価(von Frey filament 試験)を検討した。(2) ラット全身麻酔後、大腿骨上皮膚1 cm 切開、大腿二頭筋筋膜を切開し坐骨神経を同定する。(3) 坐骨神経周囲組織に麻酔薬を局注し、閉層。その後続けて同側の足底と足底筋を切開して2針結節縫合(5-0 ナイロン)する。

#### 4. 研究成果

ラット術後痛モデルを用いた生体吸収徐放性ゲルの術後早期の鎮痛効果の最適化

(1) ラットの足底筋切開と組織免疫染色法(pp38,OX-42 に対する抗体)により、術後脊髄後角のミクログリアの活性化が起ることを確認した。(2) 次にケトプロフェン群において、術後3日目(von Frey filament 試験において有意に鎮痛効果の見られる)にラットの脊髄を調製した。前述の組織免疫染色法(pp38,OX-42 抗体)における蛍光強度を定量化し、切開縫合のみ群にくらべて、ケトプロフェン群は有意に蛍光強度が低下することを確認した。

新規疼痛モデルである患側坐骨神経ブロックモデルの開発

(1) リドカインゲル群やケトプロフェンゲル群とコントロール群(切開縫合のみ群やPBSゲル群)において、本患側坐骨神経ブロックモデルでは有効な鎮痛効果を認めなかった。

#### 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 65 件)

英文原著

1. Chen YW, Kaibori M, Shindo T, Miyawaki K, Foruzan AH, Tateyama T, Han XH, Matsui K, Tsuda T, Kwon AH. Computer-aided liver surgical planning system using CT volumes. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2013;2013:2360-3. 査読有
2. Kaibori M, Matsui K, Ishizaki M, Sakaguchi T, Matsushima H, Matsui Y, Kwon AH. A prospective randomized controlled trial of hemostasis with a bipolar sealer during hepatic transection for liver resection. Surgery. 2013 Nov;154(5):1046-52. 査読有
3. Kaibori M, Ishizaki M, Matsui K, Nakatake R, Sakaguchi T, Habu D, Yoshiuchi S, Kimura Y, Kon AH. Assessment of preoperative exercise capacity in hepatocellular carcinoma patients with chronic liver injury undergoing hepatectomy. BMC Gastroenterol. 2013 Jul 22;13(1):119. [Epub ahead of print] 査読有
4. Kaibori M, Chen YW, Matsui K, Ishizaki M, Tsuda T, Nakatake R, Sakaguchi T, Matsushima H, Miyawaki K, Shindo T, Tateyama T, Kwon AH. Novel liver visualization and surgical simulation system. J Gastrointest Surg. 2013 Aug;17(8):1422-8. 査読有
5. Yoshigai E, Hara T, Inaba H, Hashimoto I, Tanaka Y, Kaibori M, Kimura T, Okumura T, Kwon AH, Nishizawa M. Interleukin-1 $\beta$  induces tumor necrosis factor- $\alpha$  secretion from rat hepatocytes. Hepatol Res. 2013 May 7. doi: 10.1111/hepr.12157. [Epub ahead of print] 査読有
6. Shiraki M, Nishiguchi S, Saito M, Fukuzawa Y, Mizuta T, Kaibori M, Hanai T, Nishimura K, Shimizu M, Tsurumi H, Moriwaki H. Nutritional status and quality of life in current patients with liver cirrhosis as assessed in 2007-2011. Hepatol Res. 2013 Feb;43(2):106-12. 査読有
7. Kaibori M, Ishizaki M, Matsui K, Nakatake R, Yoshiuchi S, Kimura Y, Kwon AH. Perioperative exercise for chronic liver injury patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. Am J Surg. 2013 Aug;206(2):202-9. 査読有
8. Yoshigai E, Hara T, Araki Y, Tanaka Y, Oishi M, Tokuhara K, Kaibori M, Okumura T, Kwon AH, Nishizawa M. Natural antisense transcript-targeted regulation of inducible nitric oxide synthase mRNA levels. Nitric Oxide. 2013 Apr 1;30:9-16. 査読有
9. Kaibori M, Kubo S, Nagano H, Hayashi M, Haji S, Nakai T, Ishizaki M, Matsui K, Uenishi T, Takemura S, Wada H, Marubashi S, Komeda K, Hirokawa F, Nakata Y, Uchiyama K, Kwon AH. Clinicopathological features of recurrence in patients after 10-year disease-free survival following curative hepatic resection of hepatocellular carcinoma. World J Surg. 2013 Apr;37(4):820-8. 査読有
10. Tokuhara K, Habara K, Oishi M, Miki H, Tanaka Y, Kaibori M, Nishizawa M, Okumura T, Kwon AH. Fluvastatin inhibits the induction of inducible nitric oxide synthase, an inflammatory biomarker, in hepatocytes. Hepatol Res. 2013 Jul;43(7):775-84. 査読有

## 和文原著

11. 海堀昌樹、松井康輔、石崎守彦、坂口達馬、松島英之、菱川秀彦、中竹利知、津田匠、松井陽一、權雅憲. 肝実質切離における凝固機器のランダム化比較試験. *Journal of Microwave Surgery*. 31: 21-25, 2013.
12. 松井康輔、海堀昌樹、石崎守彦、權雅憲. 肝シュミレーション技術の現状と展望. *外科*. 75(11): 1172-1177, 2013.
13. 海堀昌樹. 肝癌術後の運動・栄養療法を組み合わせた包括的リハビリテーション. *臨床栄養*. 123(5): 649-651, 2013.
14. 海堀昌樹、松井康輔、石崎守彦、坂口達馬、松島英之、菱川秀彦、中竹利知、吉内佐和子、大北沙由利、權雅憲. 【高齢者の栄養管理】高齢者周術期の栄養管理. *栄養 - 評価と治療*. 30(3): 214-218, 2013.
15. 海堀昌樹、松井康輔、徳原克治、荒木吉朗、奥村忠芳、西澤幹雄、權雅憲. 肝障害と誘導型一酸化窒素合成酵素-ラット初代培養肝細胞を用いた肝保護試薬のスクリーニング-. *最新医学*. 68(8): 136(1806)-145(1815), 2013.
16. 海堀昌樹、松井康輔、石崎守彦、權雅憲、上西崇弘、竹村茂一、久保正二、和田浩志、丸橋繁、永野浩昭、米田浩二、廣川文鋭、林道廣、内山和久、中田靖幸、土師誠二、中居卓也. 肝細胞癌術後長期無再発生存のための術前および術後血小板数維持の意義. *消化器内科*. 57(2): 196-202, 2013.
17. 健山 智子, 海堀昌樹, 進藤 典, Foruzan Amir Hossein, 林 正倫, 宮脇康介, 津田 匠, 松井 康輔, 權 雅憲, 韓 先花, 姜 慧研, 陳 延偉. 患者に特化した肝臓情報とその脈管分布可視化お

よび対話かつ直感的な手術支援システムの構築. *MEDICAL IMAGING TECHNOLOGY*. 31(3): 176-187, 2013.

18. 坂口達馬、海堀昌樹、松井康輔、石崎守彦、松島英之、松井陽一、權雅憲、宮坂知佳、植村芳子. 胆道結石症および肝膿瘍治療後に確認された肝内胆管癌の1例. *消化器外科*. 36(6): 1001-1006, 2013.
19. 海堀昌樹、松井康輔、石崎守彦、坂口達馬、松島英之、菱川秀彦、中竹利知、津田匠、福井淳一、松井陽一、權雅憲. 高齢者肝細胞癌肝切除術に対する外科治療成績. *日本外科系連合学会誌*. 38(2): 224-231, 2013.
20. 海堀昌樹、錦戸 公為、松井 康輔、石崎 守彦、中竹 利知、坂口 達馬、松島 英之、吉内 佐和子、宮内 拓史、斉田 茜、大北 沙由利、木村 穰、羽生 大記、權 雅憲. 障害肝合併肝細胞癌患者の周術期 BCAA 顆粒製剤投与を含めた運動・栄養療法の臨床効果. *消化と吸収*. 35(2): 210-217, 2013.
21. 海堀昌樹. Meeting Report 第 20 回日本消化器関連学会週間 (JDDW2012). *The Liver Cancer Journal*. 5(1): 50-53, 2013.
22. 海堀昌樹、陳 延偉、津田 匠、坂口達馬、石崎守彦、中竹利知、松島英之、宮脇康介、進藤 典、松井康輔、健山智子、權 雅憲. 医工学部連携における肝切除シュミレーションモデルの開発. *胆と膵*. 34(1): 19-25, 2013.

## 和文総説

23. 海堀昌樹、權 雅憲. 肝疾患 その他の肝腫瘍. *消化器外科学レビュー*. 92-100, 2013.

〔学会発表〕(計 88 件)

学会シンポジウム・パネルディスカッション・ワークショップなど

1. 久保正二、永野浩昭、海堀昌樹、林道廣、中居卓也、寺嶋宏明、塚本忠司、高濟峯、相原司、木戸正浩、寺駒久視、上野昌樹、野見武男。関西肝臓外科医育成の会の取り組み。第75回日本臨床外科学会総会特別企画，名古屋，2013/11/21-23。
2. 海堀昌樹、松井康輔、石崎守彦、坂口達馬、松島英之、松井陽一、權雅憲。当科での高齢者肝細胞癌切除成績よりみた外科治療指針再考の提案。第75回日本臨床外科学会総会シンポジウム，名古屋，2013/11/21-23。
3. 海堀昌樹、松井康輔、石崎守彦、坂口達馬、荒木吉朗、大北沙由里、權雅憲。当科での術後ペインフリーへの挑戦～消化器外科領域における術後痛の評価～。第33回日本臨床麻酔学会学術集会 シンポジウム，石川，2013/11/1-3。
4. 海堀昌樹、石崎守彦、松井康輔、坂口達馬、松島英之、中竹利知、權雅憲。当科での進行肝細胞癌に対するソラフェニブを中心とした集学的治療。第51回日本癌治療学会学術集会臓器別シンポジウム，京都，2013/10/24-26。
5. 海堀昌樹、坂口達馬、權雅憲。肝細胞癌における mTOR シグナル伝達機構と外科術後再発抑止のための治療戦略。第55回日本消化器関連学会(JDDW) シンポジウム，東京，2013/10/9-11。
6. 海堀昌樹。ペインフリーへの挑戦～消化器外科領域における術後疼痛の評価～。第44回日本看護学会-成人看護 学術集会特別講演(ランチョンセミナー)，和歌山，2013/8/28-29。
7. Kaibori M, Matsui K, Ishizaki M, Sakaguchi T, Hishikawa H, Matsushima H, Miyata G, Kwon AH. A Novel Perioperative Care Protocol for Hepatectomy Patients. KOREA SOCIETY for SURGICAL METABOLISM and NUTRITION, Symposium, Seoul, Korea, 2013/3/16.
8. 海堀昌樹、木村 穰、權 雅憲。術後早期回復プログラムによる肝癌肝切除周術期栄養・運動療法の実践。第39回日本肝臓学会 東部会 特別企画，東京，2012/12/6-7。
9. 海堀昌樹。ペインフリーへの挑戦！～消化器外科領域における術後痛の評価～。第25回日本内視鏡外科学会総会特別講演(ランチョンセミナー)，横浜，2012/12/6-8。
10. Kaibori M, Ishizaki M, Matsui K, Kwon AH. Clinicopathological Characteristics of Patients with non-B non-C Hepatitis Virus Hepatocellular Carcinoma after Hepatectomy. KOREA SOCIETY for SURGICAL METABOLISM and NUTRITION, Symposium. Seoul, Korea, 2012/3/5.
11. Kaibori M, Matsui K, Ishizaki M, Kwon AH. Clinicopathological characteristics of patients with non-B non-C hepatitis virus hepatocellular carcinoma after hepatectomy. IASGO 21st World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists, and Oncologists, Symposium, Tokyo, Japan, 2011/11/9-12.
12. 久保正二、永野浩昭、林 道廣、海堀昌樹、土師誠二。大阪府内5大学合同による肝臓外科医育成の会の取り組み。第66回日本消化器外科学会総会特別企画，名古屋，2011/7/13-15。
13. 海堀昌樹。肝癌肝切除周術期の包括的リハビリテーションの臨床効果。第66回日本消化器外科学会総会特別講演(ランチョンセミナー)，名古屋，

2011/7/13-15.

〔図書〕(計2件)

1. 木村 穰、海堀昌樹. 肝疾患に対する運動処方および運動療法の実際. 肝疾患運動療法ハンドブック, 19-33, メディカルレビュー社, 東京, 2013.
2. 海堀昌樹、松井康輔、石崎守彦、権 雅憲, 宮内拓史, 木村穰. 肝癌手術患者に対する運動療法の効果. 肝疾患運動療法ハンドブック, 47-62, メディカルレビュー社, 東京, 2013.

〔産業財産権〕

出願状況(計2件)

名称: 局所麻酔薬持続徐放性リポソーム製剤

発明者: 海堀昌樹、権雅憲、伊藤誠二、荒木吉朗、山下恵子、黒崎靖夫、春本誠、島村京子

権利者: 関西医科大学、テルモ株式会社

種類: 特許

番号: 特願 2012-208890

出願年月日: 2012年9月21日

国内外の別: 国内

名称: 局所麻酔薬持続徐放性リポソーム製剤 (上記の分割出願)

発明者: 海堀昌樹、権雅憲、伊藤誠二、荒木吉朗、山下恵子、黒崎靖夫、春本誠、島村京子

権利者: 関西医科大学、テルモ株式会社

種類: 特許

番号: 特願 2013-076408

出願年月日: 2013年4月1日

国内外の別: 国内

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

海堀昌樹 (KAIBORI, Masaki)

関西医科大学・医学部・准教授

研究者番号: 30333199

(2) 研究分担者

伊藤誠二 (ITO, Seiji)

関西医科大学・医学部・教授

研究者番号: 80201325

(3) 連携研究者

( )

研究者番号: