

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 24 日現在

機関番号：32651

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24791626

研究課題名(和文)抗痙攣薬バルプロ酸の周術期投与による術後痛の軽減とそのメカニズムの解明

研究課題名(英文)Mechanism of prophylactic effect of valproate for postoperative pain

研究代表者

甫母 章太郎(Hobo, Shotaro)

東京慈恵会医科大学・医学部・助教

研究者番号：60385359

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円、(間接経費) 750,000円

研究成果の概要(和文)：ラット慢性疼痛モデル術の術前より投与されたバルプロ酸は疼痛閾値を上昇させた。この効果は選択的グルタミン酸トランスポーターの拮抗薬髄腔内投与により拮抗された。これらの結果はこの効果が脊髄グルタミン酸トランスポーターを介して作用する可能性を示唆する。プレギャバリンはグルタミン酸トランスポーターを活性化する事が示されており、併用療法は強力な保護作用を認める可能性がある。プレギャバリン単独投与で無効であった慢性疼痛患者に対して併用療法が有効であった症例を経験している。この併用療法により重大な副作用は認めなかった。併用療法が周術期の保護作用及び治療法として確立されるため、今後更なる研究を進めていく。

研究成果の概要(英文)：Repeated oral administration of valproate prevented the development of hypersensitivity in rats after peripheral nerve injury. Intrathecal injection of the selective GLT-1 blocker dihydrokainic acid DHK blocked the effect. This result suggests that valproate prevents the development of chronic pain after peripheral nerve injury in spinal cord in part by preventing downregulation of glutamate transporters. In clinic, we experienced two cases of successful combination therapy by valproate and pregabalin in chronic pain patients. No significant adverse effects are confirmed in the combination therapy. In future, we proceed to the further research to test whether perioperative use of the combination prevents chronic pain after surgery.

研究分野：医歯薬学

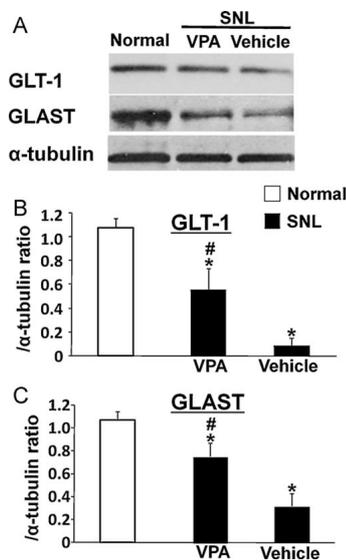
科研費の分科・細目：麻酔科学

キーワード：疼痛管理学

1. 研究開始当初の背景

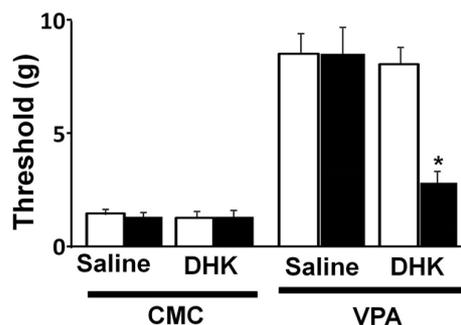
慢性疼痛患者に対して行われた無作為対照臨床試験において、抗痙攣薬バルプロ酸は慢性疼痛に対して有効性が示されている(Pain 118 (2005) 289-305)。しかしながら術後痛の軽減に関する研究は行われていない。最近、慢性疼痛と脊髄のグルタミン酸トランスポーターが深く関わり、慢性疼痛が発症すると脊髄のグルタミン酸トランスポーターが減少する事が示されている。我々は以前、グルタミン酸トランスポーターの減少した神経因性モデルラットにバルプロ酸を経口投与する事で脊髄グルタミン酸トランスポーターが up-regulate する事を示した (Neurosci Lett 502 (2011) 52-55) (下図)。

脊髄後角での末梢神経障害とバルプロ酸投与によるグルタミン酸トランスポーターの変化



このメカニズムは神経因性モデルラットのバルプロ酸投与による疼痛閾値の上昇を裏付ける (Neurosci Lett 502 (2011) 52-55) (下図)。

バルプロ酸の経口投与及びグルタミン酸トランスポーター拮抗薬 Dihydrokainic acid (DHK) 髄腔内投与による疼痛閾値の変化

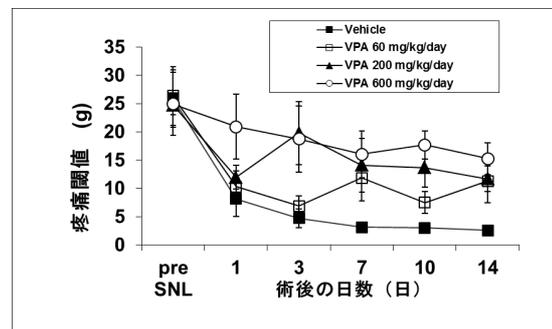


周術期のバルプロ酸の投与は脊髄グルタミン酸トランスポーターを介して疼痛閾値を低下させるかを動物実験及び臨床試験において明らかにする事が目的である。

一方、抗痙攣薬プレギャバリンの周術期投与は術後痛の軽減及び慢性疼痛の予防に対して有効性が示されている。プレギャバリンは脊髄グルタミン酸トランスポーターを活性化させる。バルプロ酸とプレギャバリンの併用は強力な保護効果をもたらす可能性がある。

2. 研究の目的

我々はこれまでの研究で、慢性疼痛モデルにおいてバルプロ酸の術前からの経口投与及び髄腔内投与は用量依存性に疼痛閾値を上昇させる事を示している(下図)。



この保護効果がグルタミン酸トランスポーターと関わるかどうかを調べるため、グルタミン酸トランスポーター拮抗薬投与による疼痛閾値の変化を測定し、またウェスタンブロット法を用いてグルタミン酸トランスポーターを定量する事が目的となる。一方、ヒトについても同様な事が起こるか検討し、さらにはグルタミン酸トランスポーターを介した機序によるプレギャバリンとの相互作用についても検討する事が目的である。

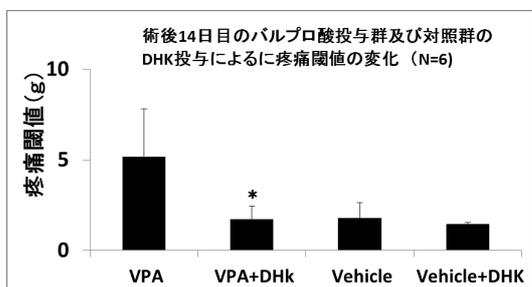
3. 研究の方法

SD ラットに神経因性疼痛モデル作成術を施行する前日より、バルプロ酸 600mg/kg/day あるいはカルボキシメチルセルロースの経口投与を行い、術後 14 日間継続する。神経因性疼痛モデルは L5-L6 脊髄神経を結紮し SNL ラットを作成する。行動試験は Von Frey Filament を用いて、術前、術後 3 日、5 日、7 日、14 日に疼痛閾値を測定する。術後 14 日にグルタミン酸トランスポーターの拮抗薬である Dihydrokainic acid (DHK) を投与し、疼痛閾値を測定する。術前及び術後 14 日に脊髄後角を摘出し、ウェスタンブロット法を用いてグルタミン酸トランスポーターの発現量を測定する。臨床試験として乳房切除や胸部手術を受ける患者に対して、バルプロ酸 10 mg/kg あるいは偽薬を 1 日 2 回、術前 1 週間前より服用

し、術後痛及び鎮痛薬の使用量を比較する二重盲検無作為試験を行う。これに先立ち、我々の施設でこれまでに得られた手術患者のデータをもとに、バルプロ酸服用患者、プレギャバリン併用患者及び非服用患者との多変量解析を行う。また慢性疼痛患者におけるバルプロ酸とプレギャバリンの併用症例の効果、副作用に関する検討を行う。

4. 研究成果

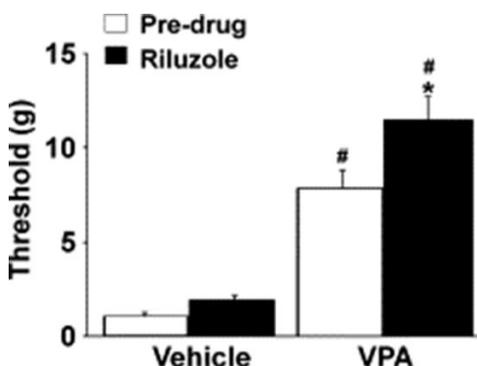
我々はSDラットを用いてSNLラットを作成する術前日より予防的にバルプロ酸600mg/kg/dayの経口投与を行った群と対照群の術後の疼痛閾値を比較した。予防的バルプロ酸投与群は対照群と比較して、術後14日目の疼痛閾値は上昇し、この効果はグルタミン酸トランスポーターの拮抗薬DHKによって拮抗される事が分かった(下図)。



また研究協力施設であるWake Forest Universityではラット脊髄アストロサイトの培養をバルプロ酸の投与下(control, 0.1mM, 1mM)で行い、バルプロ酸が濃度依存性に培養細胞のグルタミン酸トランスポーターをup-regulateする事を示している。更には脊髄のマイクロダイアライシス法によるグルタミン酸濃度の測定を行い、バルプロ酸がSNL術後、脊髄における細胞外グルタミン酸濃度上昇を抑制する事を示している(The Journal of pain 2013 14(11):1485-91)。以上の事より、バルプロ酸の予防的投与は脊髄のグルタミン酸トランスポーターの減少を抑制する事により、神経損傷後の疼痛閾値を減少させ、脊髄のグルタミン酸濃度を減少させる事が分かった。

一方で、バルプロ酸はグルタミン酸トランスポーターを活性化する薬剤との併用の効果が期待される。我々は以前、動物実験でグルタミン酸トランスポーターを活性化する薬剤リルゾールと併用療法の効果を観察した(Neurosci Lett 502 (2011) 52-55)(下図)。

バルプロ酸とリルゾールの併用の効果



最近、プレギャバリンはグルタミン酸トランスポーターを活性化する事が示されている(Eur J Pharmacol 677(1-3):87-92)。バルプロ酸とプレギャバリンはグルタミン酸トランスポーターを介したメカニズムにより併用療法の効果を期待できる。

当院ペインクリニックにおいて慢性疼痛患者でプレギャバリンを内服しているが、効果を認めない約30症例に対してバルプロ酸の併用治療を行っており、そのうち2症例でプレギャバリンとバルプロ酸併用にて痛みが軽減した症例が認められた。症例は71歳の女性、7年前に左胸部から腹部にかけて帯状疱疹を発症、以後5年間、同部位にアロデニアを認めており、神経ブロック、オピオイド、抗うつ薬等で治療するも効果認めなかった。プレギャバリン300mg/日内服開始し、VAS 80mm程度であった。バルプロ酸1000mgを併用し35mm~40mmで経過している。また併用した30症例に対して、重大な副作用を認めなかった。これらの結果は慢性疼痛治療の治療や予防に有効である可能性があり、今後行う予定である前向きな無作為臨床試験において重要な結果を得ることができた。

5. 主な発表論文等

[学会発表](計 1 件)

Shotaro Hobo, Kenichiro Hayashida, James C Eisenach

Valproate upregulates glutamate transporters in rats spinal cord after peripheral nerve injury

The 31st American Pain Society Annual Scientific Meeting

2012.5.16 Honolulu Hawaii USA

6. 研究組織

(1)研究代表者

甫母 章太郎 (HOB0 Shotaro)

東京慈恵会医科大学 医学部 助教

研究者番号 : 60385359