

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：12301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25670664

研究課題名(和文)多階層的疼痛治療開発：ナノ粒子とパワーアシストの臨床応用

研究課題名(英文)Development of Multimodal Pain Treatment using Nanotechnology & Power Assist

研究代表者

齋藤 繁 (SAITO, Shigeru)

群馬大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：40251110

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：平成25年度から27年度の研究活動を通じて、神経障害性疼痛を始めとする慢性痛の発生に関して、基礎医学的側面から発症のメカニズム、特に組織学的、薬理的、行動学的に知見を深めた。あわせて、高次脳機能の痛み認知に関するメカニズムについても、脱水状態をモデルとして、全身状態と痛みの関係を明らかにした。これまでの研究成果からは、慢性疼痛を将来する病的メカニズムは階層的、且つ段階的であり、発症機転や病期によって役割を演ずる細胞も組織学的経路も変化することが示唆された。病期を確定する診断技術開発として心理テスト的スコアの有効性ならびにfMRIによる客観的診断の可能性を確認した。

研究成果の概要(英文)：From 2013 to 2015, basic and clinical approaches are adopted to clarify the mechanism of neuropathic pain. Histological, pharmacological and behavioral experiments were carried out to detect the alteration of nervous system after nerve injury such as ligation. Spinal cord and locus ceruleus are considered to be the most important for the pathological sequence. The fMRI and psychological scoring were utilized to evaluate the neuro-deterioration in the patients suffering from chronic pain. Pre-frontal cortex, cingulated cortex are considered to be acting in the disease development.

Firstly in the world, our lidocaine slow releasing seats were adapted to clinical cases of post dental minor surgery pain. Double blind study results are going to be analyzed following to the completion of pre-scheduled number of cases.

研究分野：麻酔神経科学

キーワード：神経障害性疼痛 徐放薬 慢性痛 リハビリテーション 認知行動療法 機能的脳画像

1. 研究開始当初の背景

「痛み」の phase-oriented アプローチ
慢性疼痛の発生に関しては、神経生理学、神経解剖学等の一分野として、基礎研究の成果が集積しつつある。また、発症のメカニズムについての知見も深まりつつあると言える。これまでの研究成果からは、慢性疼痛の発生は段階的であり、病期によって役割を演ずる細胞も経路も変化していくことが示唆されている。これは、臨床経験に関する記述にも合致している。しかし、人間における「痛み」の研究の技術的困難さから、これまでのところ病期を確定する診断技術も、病期に対応した治療プロトコルの確定も図られておらず、現状の臨床では未だ場当たり的に対応されているのが実情だ。

2. 研究の目的

慢性痛の代表である、CRPS(chronic regional pain syndrome)に関して治療法開発の試みは多数なされているが、従来の薬物治療・ペインクリニック治療を包括的に扱い、しかも最新工学技術と連動させた試みはほとんどない。そこで、本研究では新規の慢性痛治療手段プロトコルを確立するために、開発途上の工学技術、ナノテクノロジーによる薬物徐放やロボット工学によるパワーアシストを積極的に応用して、医工連携による科学的疼痛メカニズムと整合性のとれる治療の統合を目指す。

3. 研究の方法

各種成長因子や低分子薬剤は生体に投与すると分解が速く、通常の方法では局所において長時間作用させることが困難である。ゼラチンハイドロゲルやポリ乳酸を用いた徐放化はこの問題を解決する貴重な手法であり、本研究に必須の技術である。この徐放化法を用いて、我々と京都大学再生医科学研究 所 田畑泰彦博士らとの共同で、骨や血管の再生と下肢除痛を目的に徐放化した FGF-2 を臨床応用した。また、我々は、ポリ乳酸を用いて局所麻酔薬リドカインの徐放システムを確立し、臨床応用に向けての研究を続けた。

本研究で実施する痛みの多階層的治療プロトコル(病期・部位選択的な超長時間作用性局所麻酔薬および栄養因子・阻止因子の高精度注入、パワーアシストを使用した積極的リハビリテーション、など)の効果を判定するために、SF-36 などの心理・生活アセスメント、VAS、NRS などの痛みの数値評価、fMRI による高次脳機能イメージングを実施した。

ヒトでの痛みに関係する神経回路変化を客観的に評価するために、脳磁図および fMRI を用いて疼痛受容野の反応を正確に同定する。これまで健常人で研究を進めて来たが、今回の研究に当たり慢性痛罹患患者での変化を健常人における反応と比較した。

4. 研究成果

本研究活動のうち、ほぼ確定的な結論が得られた3項目について更に詳細を述べると以下のとおりである。

(1)「アミトリプチリンは神経障害後のラットで減弱した noxious stimulus-induced analgesia を回復させる。」

内因性鎮痛機構は生体に備わった痛み刺激に対する適応経路であり、痛み刺激が持続的に存在しても、侵害刺激の認知後には逃避行動を可能にする機構と考えられている。慢性痛、特に神経障害性疼痛患者では内因性鎮痛が減弱していると報告されている。Noxious stimulus-induced analgesia (NSIA) は内因性鎮痛機能を評価するためのラットモデルであり、前肢にカプサイシンを皮下注射した時に後肢で鎮痛が起こることを paw pressure test で評価する。松岡らは神経障害性疼痛モデル(SNL)ラットを用いて、神経損傷からの時間経過で NSIA がどのように変化するかを検討した。また、脊髄において神経伝達物質であるノルアドレナリン(NA)の関与を調べるため、microdialysis 法を用いて NSIA 時の NA の変化を継続的に計測した。さらに慢性痛治療薬として臨床使用されているアミトリプチリン、プレガバリンの NSIA への効果を調べ、同様に microdialysis 法で NA の変化を計測した。

その結果、正常ラットではカプサイシン投与で鎮痛が起こりその効果は約 75 分持続した。SNL 後 4 週から 5 週にかけて NSIA は大きく減弱した。正常ラットではカプサイシン投与によって脊髄後角で NA が増加したが、SNL 後 6 週では増加しなかった。アミトリプチリンを 5 日間連投したラットでは SNL により減弱した NSIA が回復し、カプサイシン投与で脊髄後角の NA が増加したが、プレガバリンではどちらも起こらなかった。

NSIA には側坐核、中脳水道周囲灰白質、吻側延髄腹内側部、青斑核が関与しているといわれており、神経伝達物質としては NA が重要な役割を担っている。松岡らの研究により神経障害の 5 週後には NSIA が大きく減弱し、6 週後には侵害刺激による NA の増加は見られなくなることが確認された。これらは下行性 NA ニューロンの可塑的变化によるものであると考えられた。また、アミトリプチリンは神経障害後に減弱した NA 系を回復させることにより下行性抑制系賦活による鎮痛作用を発揮することが示唆された。

(2)「ヒトにおけるリドカイン徐放シートの鎮痛効果と作用時間」

生体内分解材料を用いてリドカイン徐放シートを作成し既にラット術後痛モデルにおける坐骨神経ブロックで数日間の鎮痛効果と安全性を示した。さらに、その生体内分解材料を用いてリドカイン徐放粒子も作成し今までにラット術後痛モデルにおける硬膜外投与で作用延長効果と安全性も示し

た。今回、患者に投与する前段階としてそのリドカイン徐放シートをヒトに対して初めて探究的に投与し臨床試験を行った。この試験は開発、改良途中のリドカイン徐放粒子を最終的にヒトに投与するための最初の試験の意味もある。当施設の倫理委員会の許可を得て、健康成人男性ボランティア 12 例に対し臨床試験を行った。健康成人の正常鼻粘膜にリドカイン徐放シートを 3 日間貼付する（プロトコル 1）。血液検査や局所の観察を行い安全性を評価し、投与後 72 時間にわたり痛み閾値を測定して作用時間を調べる。プロトコル 1 では 40%リドカイン徐放薬約 50mg（リドカイン量にして約 20mg）を鼻前庭粘膜に貼付し綿球で圧迫固定した。綿球は評価ごとに交換した。血液検査では、血算、総蛋白、AST、ALT、Na、K、Cl、BUN、Cr を測定した。Electronic von Frey Anesthesiometer を用いて、6 つの各タイムポイントで、綿球を取り除き、一時的にリドカイン徐放薬もよけて、貼付部位の痛み閾値を測定した。その後さらに現在臨床で使用されている 8%リドカインスプレーと効果および作用時間を比較する（プロトコル 2）。プロトコル 2 ではプロトコル 1 を終えた 7 例を対象に、一か月以上間をあけて、キシロカイン®ポンプスプレー 8% 3 回噴霧（リドカイン量にして約 24 mg）の作用時間と痛み閾値を調査した。その結果、被験者の年齢は平均 28 歳（range, 23-34 歳）、体重は平均 62kg（range, 51-80kg）であった。また、投与されたリドカイン徐放シート量は 55.7 ± 4.7 (mg) であった。プロトコル 1 の途中で 5 例が試験終了となったが、その理由は夜間就眠中等にリドカイン徐放シートが脱落してしまったというものが 2 例、圧迫による鼻翼とその周囲の痛みが 1 例、感冒による膿性鼻汁が 1 例、鼻出血が 1 例であった。鼻出血は関連性不明であるが、リドカイン徐放シートが慢性的に粘膜を刺激していた可能性もあるため試験中止とした。また、全体としては貼付前と貼付後の血液検査に有意差は認められなかったが、貼付後、肝酵素の上昇を 1 例認めたが、K の上昇を同時に認めており採血時の溶血の可能性も否定できないと思われた。ほぼ全例に鼻汁を認めたが、明らかな腎障害、肝障害、汎血球減少等重篤な有害事象は認めなかった。以上より明らかなリドカイン徐放シートに特異的な有害事象は認めなかった。リドカイン徐放シート投与群において、貼付前値に比べて 4 時間から 72 時間に渡って有意に痛み閾値を上げた。既存の薬剤であるリドカインスプレー噴霧群では 15 分後では痛み閾値が上がったが、2 時間後にはその効果はなくなっていた。リドカイン徐放シート投与の痛み閾値上昇は、リドカインスプレー噴霧の 15 分後とほぼ同じ痛み閾値であった。以上の成果より、リドカイン徐放シートを健康成人の正常鼻粘膜に用いて、安全性と長時間作用を示すことができた。また、その効果の強さは、現在

臨床で使用されているリドカインスプレーと同等であった。リドカイン徐放薬を単回投与することで簡単で安全かつ副作用の少ない術後鎮痛に結びつけられる可能性があり、特に外来患者に合理的であると考えられる。

（3）「認知行動療法と理学療法を組み合わせた『慢性痛みハビリ』は慢性痛患者の ADL 向上に有効である」

慢性痛に対する認知行動療法と理学療法の組み合わせ療養は本邦ではほとんど前例のない状況であり、参加者と実施者の双方にとって利便性が高いプログラムになるよう改変を加える必要がある。ポイント以下のとおりである。

a) 参加者人数は 3 から 5 人程度が効果的と思われる。この程度の人数ならば、個別に観察・指導が行き届く。参加者間にも一体感ができやすく、派閥や仲間はずれが発生するリスクを低く抑えられる。エントリー時点で、集団行動がとれる方、一定以上の学習能力や意欲のある方を選別する必要がある。不適切な患者さんが入ってしまうと他の参加者に悪い影響が出る恐れがあり、明らかに疾病利得が考えられる場合も対象から外す必要がある。

b) 宿泊で行う場合、事前アセスメントに寝具や洗面所、浴室の使用に関して情報収集を行う必要がある。身体的な制約がある方にも安心して参加してもらうためには、きめ細かな配慮が必要となる。特に、我々のように病院の入院施設以外を使用する場合（我々は健康な方が主に利用される病院の検診センター施設を使用した）、うっかりしてしまいがちポイントとなる。浴室で転倒等起こしてしまうと新たな慢性痛発生のきっかけになってしまう恐れもあり、注意が必要である。

c) 食事内容の事前希望調査でも、アレルギーや禁摂取食品（服用中の薬品との相互作用関連等で）などの病院で一般的に注意する項目だけでなく、日常の摂取量や食器の制約（箸が使えないなど）についても情報収集する必要がある。活動量の少ない方からは、提供量が多すぎるとの意見がしばしば聞かれる。

d) 空き時間に体験の機会を提供するリラクゼーション法として、マッサージチェアによる「もみほぐし」は慢性痛患者さんには必ずしも案外ではない。特に、座り込みや起立時の体勢保持が困難とのことである。また、ストーリーのある DVD 等は中断の可能性や志向の個別性から「慢性痛みハビリ」プランのエンターテイメントとしては適切でないと思われる。喫茶スペースの設置や談笑の場が好評であった。この傾向は特に女性対象の場合顕著となる。

e) プログラムの特性上、医師や理学療法士による面談や身体計測、実技的な項目は、比較的短時間で完了すべきと考えられる。むしろ、MSW や臨床心理士による、社会背景、

心理的状況の問診に長い時間をとる必要がある。

f)「講義・実習内容に、家族と一緒に聞いてもらいたいものが多くあった。」という意見がしばしば聞かれ、結果評価等に合わせ、家族に「慢性痛患者さんの陥りやすい問題（家族にも直接言いにくいことがあるなど）」や「家庭で継続的に取り組むべきリハビリテーションの内容とその際の周囲の注意事項、配慮」などについて説明する機会を設けると更に効果的となる。

g) 日本の医療体制のなかでこうしたプログラムを継続的に実施するには、無理のないスタッフ負担と費用の合理化が必要である。参加者から講師の講習料や宿泊実費等の合理的な費用を徴収することは許容されるが、現実的には数万円以上の参加費を要求することは難しいと思われる。こうしたプログラムが保健診療に組み込まれることを望みつつも、当面はボランティア的な専門スタッフと廉価で施設を提供して頂ける協力者を得ることが欠かせない。

h) 日常のペインクリニック診療等（通常の問診・診察時間は10分程度）では、「痛み」の訴えの裏に潜む様々な要因を十分に時間をとって掘り起こすことが困難な場合は少なくない。そうしたアセスメントが十分行えていなかった、ゆっくりと患者さんの話を伺えていなかったケースでは、本プログラムを通じて、詳細な心理的・社会的背景等の情報を収集し診療を補完する意味もある。「ゆっくりと話を聞いてもらえてとてもよかった。」「限られた診察時間のなかでは伝えられなかった思いを伝えられ、確認したかった疑問を解決できた。」などの感想がしばしば寄せられるが、認知行動療法の本質とは多少意義が異なるものの、「痛み」の診療を患者側と医療提供側の相互の信頼関係を構築して進めていくための基盤作りにこうしたプログラムは大きく貢献すると考えられる。

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)

Takazawa T, Horiuchi T, Yoshida N, Yokohama A, Saito S. Flow cytometric investigation of sugammadex-induced anaphylaxis. Br J Anaesth. 査読有 May;114(5),2015,858-9
DOI:10.1093/bja/aev093

Hoshino H, Obata H, Nakajima K, Mieda R, Saito S. The antihyperalgesic effects of intrathecal bupropion, a dopamine and noradrenaline reuptake inhibitor, in a rat model of neuropathic pain. Anesth Analg. 査読有 120(2),2015,460-6
DOI:10.1213/ANE.0000000000000540.

Aso C, Takazawa T, Horiuchi T, Saito S. The endocannabinoid, 2-arachidonyl glycerol, induces growth cone collapse and neurite retraction in growing peripheral sensory neurons. World Journal of Neuroscience. 査読有,5,2015,1-6

DOI:10.4236/wjns.2015.51001

〔学会発表〕(計0件)

〔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

齋藤 繁 (SAITO Shigeru)
群馬大学・医学系研究科・教授
研究者番号：40251110

(2) 研究分担者

朱 赤 (ZHU Chi)
前橋工科大学・工学部・教授
研究者番号：20345482

(3) 連携研究者

()

研究者番号：