

令和 2 年 6 月 11 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11106

研究課題名(和文) 開腹術後痛に対する局所麻酔薬の鎮痛機序、筋毒性、創治癒への影響に関する研究

研究課題名(英文) Analgesic mechanisms and Myotoxicity of Local Anesthetics for Laparotomy.

研究代表者

田中 聡 (Tanaka, Satoshi)

信州大学・学術研究院医学系・准教授

研究者番号：60293510

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：ラットの開腹手術に対する創部への、局所麻酔薬であるロピバカイン投与は、痛覚過敏を抑制した。また、脊髄後角におけるc-fos陽性細胞を減少させた。低濃度の単回ロピバカインは、創部の修復に影響を与えなかったが、高濃度の連用は筋毒性の傾向がみられた。創部へのロピバカイン投与は、脊髄への侵害刺激情報伝達を抑制することにより、鎮痛作用を発揮することが示唆された。高濃度ロピバカイン連用の筋組織に対する筋毒性は、長期的な影響を含めて更なる調査が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

局所麻酔薬の創部投与は鎮痛効果を有するが、創部修復に対する影響については更なる研究が必要である。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to investigate the underlying mechanisms of severe pain after open abdominal surgery and effects of local anesthetics on surgical wound repair using rats with laparotomy. Laparotomy-induced mechanical hyperalgesia was alleviated by ropivacaine administered in the surgical site. The increased number of c-Fos-positive neurons in the thoracic dorsal horn after laparotomy was reduced by administration of ropivacaine into the surgical site. Bolus administration of a low concentration of ropivacaine did not affect the surgical wound repair. In contrast, prolonged administration of a high concentration of ropivacaine tended to undermine recovery of the muscle tissue. Further work will be necessary to clarify the effects of local anesthetics on surgical wound repair.

研究分野：術後痛

キーワード：術後痛 局所麻酔薬

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

周術期に抗凝固療法を受けている患者が増加しており、硬膜外麻酔が禁忌となることが多い。その際には、より末梢部分での区域麻酔が選択される。近年臨床現場では、術後痛を緩和するために、筋・筋層（腹横筋膜面ブロックや腹直筋鞘ブロックなど）や、様々な術式における筋切開創部に対して比較的大量の局所麻酔薬投与が行われるようになった。局所麻酔・区域麻酔は術後のオピオイドの投与量を減少させるという臨床的な有益な点が示されている。しかし、高濃度局所麻酔薬は、正常筋に対して筋毒性を有することが知られている。

局所麻酔薬を創部周辺に投与することの、その鎮痛メカニズムや筋切開後の組織修復に対する影響について十分に調査されていない。

2. 研究の目的

本研究の目的はラットを用いて、

開腹術後の筋切開創部への局所麻酔薬投与による鎮痛メカニズム

筋切開後の組織修復（炎症性変化）に対する局所麻酔薬の影響

を調査することであった。

3. 研究の方法

モデル作製：ラットを吸入麻酔薬下に開腹手術（2 cmの長さの切開）を行い、創部、または背部に生理食塩水、あるいはロピバカイン(0.25～0.75%)を投与する。One shot群と長期投与群を作成する。

行動分析：von Frey フィラメントを用いて、鎮痛効果を得られる局所麻酔薬濃度、量、持続投与方法を明らかにする。創部とは離れた部位の痛覚過敏を評価することにより、局所麻酔薬の全身作用の有無を明らかにする。

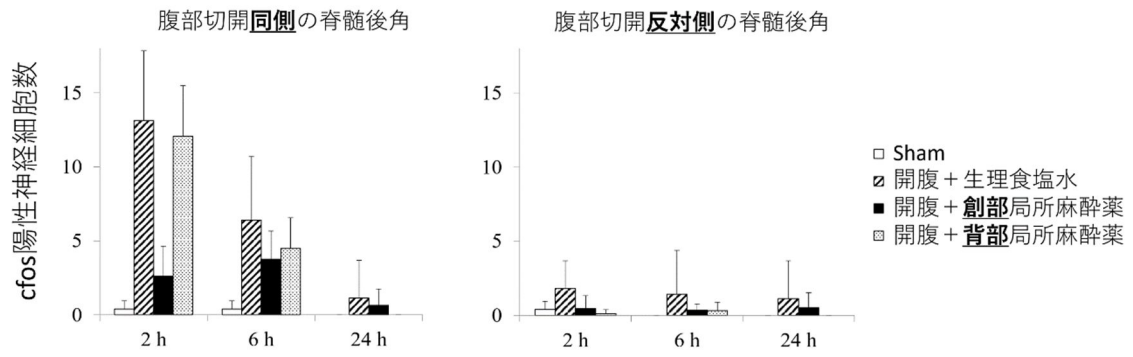
脊髄後角免疫染色：腹部切開後の脊髄で、c-fos抗体を用いた免疫染色を行う。侵害刺激情報が脊髄に伝わることを局所麻酔薬がどのように遮断するかを評価する。

筋組織HE染色：切開4～7日後の筋組織を摘出し、HE染色を行い、筋の萎縮や創部の修復の程度を調査する。局所麻酔薬の創部修復機転（炎症期）における筋組織への影響を明らかにする。安全性の高い局所麻酔薬濃度と投与期間を明らかにする。

4. 研究成果

創部への局所麻酔薬投与は、痛み関連行動を抑制した。また、脊髄後角における c-fos 陽性細胞を減少させた(図)。創部以外に局所麻酔薬を投与した場合には、上記への影響はほとんどなかった。局所麻酔薬投与による創部修復への影響は、低濃度ではコントロール群と明確な差はなかったが、高濃度の連日投与で修復遅延の可能性が示唆された。

上記の結果から、創部への局所麻酔薬投与は、侵害刺激情報が脊髄へ伝わることを創部において抑制することが示唆された。加えて、高濃度局所麻酔薬の連用の筋組織修復に対する影響については更なる調査が必要である。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	布施谷 仁志 (Fuseya Satoshi) (00588197)	信州大学・学術研究院医学系(医学部附属病院)・助教 (13601)	
研究分担者	杉山 由紀 (Sugiyama Yuki) (10468100)	信州大学・学術研究院医学系(医学部附属病院)・講師 (13601)	
研究分担者	川真田 樹人 (Kawamata Mikito) (90315523)	信州大学・学術研究院医学系・教授 (13601)	