

令和 2 年 7 月 7 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09236

研究課題名(和文) プレガバリンの注腸投与の効果

研究課題名(英文) Effect of the rectal administration of pregabalin

研究代表者

間宮 敬子(Mamiya, Keiko)

信州大学・医学部附属病院・教授(特定雇用)

研究者番号：80231603

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：ラット神経障害性痛モデル作製し、3群にわけ、プレガバリン6 mg/kg、12 mg/kgを、0.5 mLの生理食塩水(生食)で溶解し、対照群は生食0.5 mLを注腸投与した。投与30、60、120分後に行動解析を行った。機械刺激に対する逃避閾値測定と、自発痛の観察として、両足圧力差痛覚測定装置を用いて体重比を測定した。

投与120分後の機械刺激に対する逃避閾値は、対照群に比して有意に上昇し、患側・健側の体重比、全体重に占める患側の体重比は、投与60分後に対照に比して12 mg/kg群で有意に上昇した。以上よりプレガバリンの注腸投与は神経障害性痛を改善することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

プレガバリンは神経障害性疼痛に効果がある薬剤であるが、現在内服薬のみしかなく、注射薬や坐薬は商品化されていない。緩和ケアの診療の場面では、プレガバリンでコントロールできていた痛みが、がんの終末期に内服が出来なくなることで、痛みのコントロールに難渋する症例も少なくない。

今回、プレガバリンの注腸投与が神経障害性痛を改善することが証明された。この結果を臨床応用することで、特に終末期の経口摂取不能な神経障害性痛を有するがん患者の難治性の痛みをプレガバリンの注腸投与で治療することが可能となり、患者にとっても医療者にとっても大きな福音となる。

研究成果の概要(英文)：We use the PSNL (Partial sciatic nerve ligation) model for the rat neuropathic pain. Rats were divided it into three groups and dissolved 6 mg/kg and 12 mg/kg of pregabalin with 0.5 mL of saline, and also in the control group 0.5 mL of saline by rectal administration. Thirty, 60 and 120 minutes after administrate the solution, we tasted the escape threshold for the mechanical stimulation and Dynamic Weight Bearing(BIOSEB, France) for the observation of spontaneous pain.

One hundred twenty minutes after the administration the pregabalin, the escape threshold for the mechanical stimulation significantly increased compared with the control group. Ipsi/contralateral hind paws weight ratio and the weight ratio of the diseased side among the total weight was significantly increased as compared with a control in 12 mg/kg of pregabalin group 60 minutes after administration. It was suggested that the rectal administration of pregabalin improved a neuropathic pain.

研究分野：緩和ケア

キーワード：プレガバリン ラット 注腸投与 神経障害性疼痛

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

プレガバリンは神経障害性疼痛に効果がある薬剤であるが、現在内服薬のみしかなく、注射薬や坐薬は商品化されていない。緩和ケアの診療の場面では、プレガバリンでコントロールできていた痛みが、がんの終末期に内服が出来なくなることで、痛みのコントロールに難渋する症例も少なくない。内服しているプレガバリンを注腸投与できれば、内服できなくなった終末期の患者に継続的にプレガバリンを投与することができ、切れ目のない疼痛コントロールが実現可能であると考えた。

2. 研究の目的

この研究の目的は、ラットでプレガバリンの注腸投与が神経障害性痛を改善することを証明することである。

3. 研究の方法

1. 神経障害性痛モデルの作製

神経障害性痛モデルは、一側の坐骨神経を結紮する PSNL (Partial sciatic nerve ligation) モデル¹⁾を用いた。セボフルラン麻酔下(3-4%)に、雄性SDラット(6-7週齢)の左大腿皮膚を1cm切開後、筋層内を走行する坐骨神経を同定し、坐骨神経を8-0シルクで1/2から1/3結紮した。筋層、皮膚は5-0ナイロン糸で3針縫合した。(1. Selzer Z et al. Pain 1990; 43:205-218)

2. プレガバリンの注腸投与

神経障害性痛モデル作製14日目に von Frey フィラメントを用いた行動学的テストにて痛覚過敏であることを確認後、ラットを3群に分け、プレガバリン (Sigma Aldrich 社) 6 mg/kg, 12 mg/kg をそれぞれ0.5 mLの生理食塩水で溶解し注腸投与した。対照群は、生理食塩水0.5 mLを注腸投与した。投与後30分、60分、120分後に行動解析を行った。

3. 行動解析

(A) 侵害性機械刺激に対する逃避閾値測定

両側の後肢足底表面を von Frey フィラメント (0.4, 0.6, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 15 g) で刺激した。up-down法を用いてフィラメント強度2.0 gから開始し、50%逃避閾値を測定した。

(B) Dynamic weight bearing (自発痛の観察)

両足圧力差痛覚測定装置 (Dynamic Weight Bearing test®, BIOSEB, France)を用いて、外部設置カメラと足元に設置したセンサーパットにより、自由行動下での四肢が支える体重比を測定した。

4. 研究成果

(A) 侵害性機械刺激に対する逃避閾値測定

プレガバリン投与120分後の侵害性機械刺激に対する逃避閾値は、対照群と比較して有意に上昇した。(図1)

(B) Dynamic weight bearing (自発痛の観察)

患側・健側の体重比は、プレガバリン投与60分後に、生理食塩水群と比較して12mg/kg投与

群で有意に上昇した。(図2)

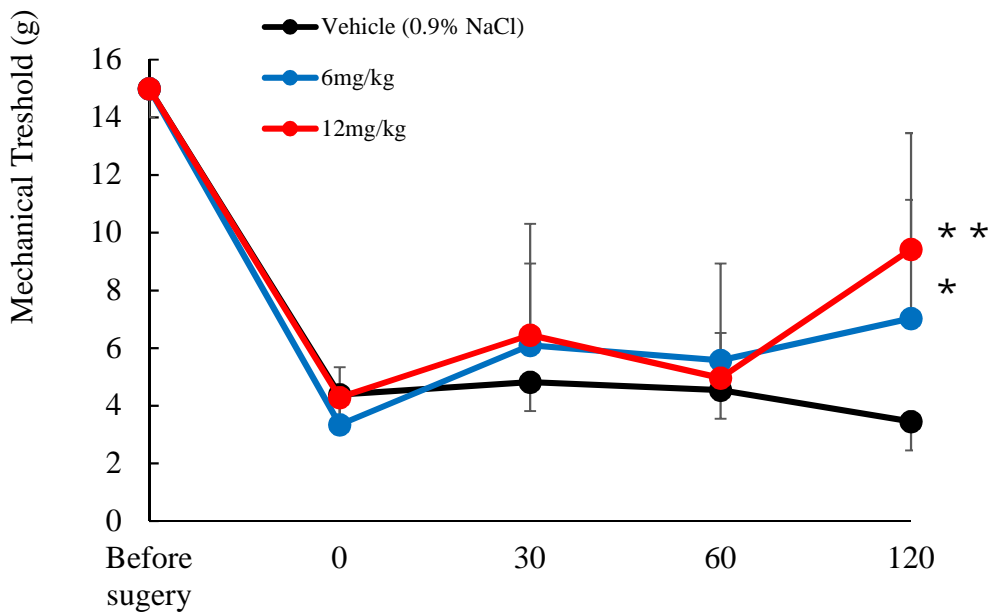
全体重に占める患側の体重比は、プレガバリン投与60分後に生理食塩水群と比較して12mg/kg投与群で有意に上昇した。(図3)

以上よりラットにおいて、プレガバリンの12mg/kg注腸投与は神経障害性痛を改善することが示唆された。

今回、プレガバリンの注腸投与が神経障害性痛を改善することが証明された。この結果を臨床応用することで、特に終末期の経口摂取不能な神経障害性痛を有するがん患者の難治性の痛みをプレガバリンの注腸投与で治療することが可能となり、患者にとっても医療者にとっても大きな福音となる。

(A) 侵害性機械刺激に対する逃避閾値測定

図1 侵害性機械重樹の検討



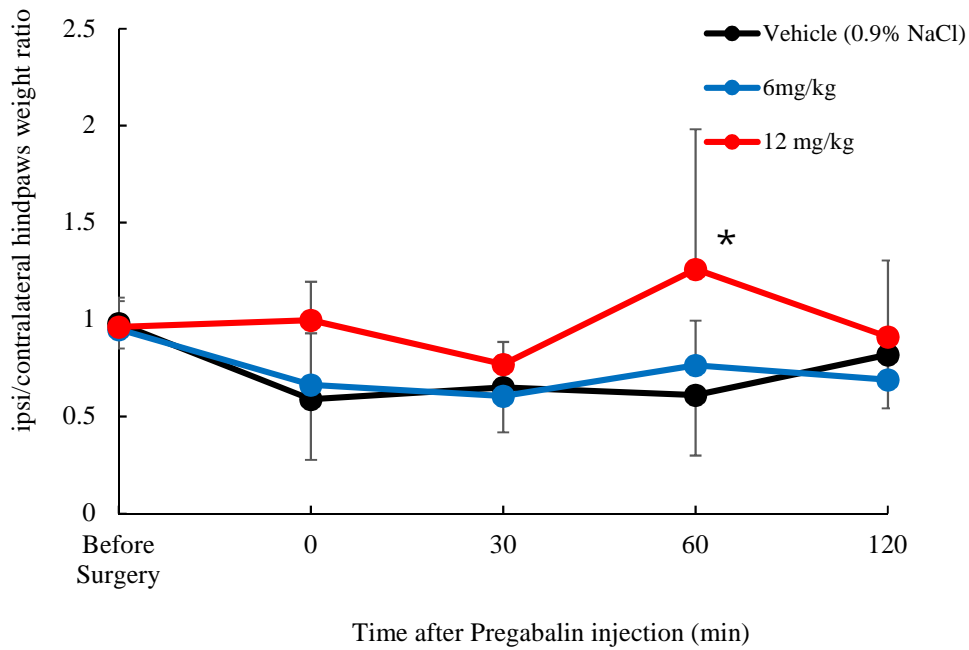
Data are expressed as means \pm SDs.

n=6 in each group.

*P <0.05, versus vehicle. ** P <0.001, versus vehicle.

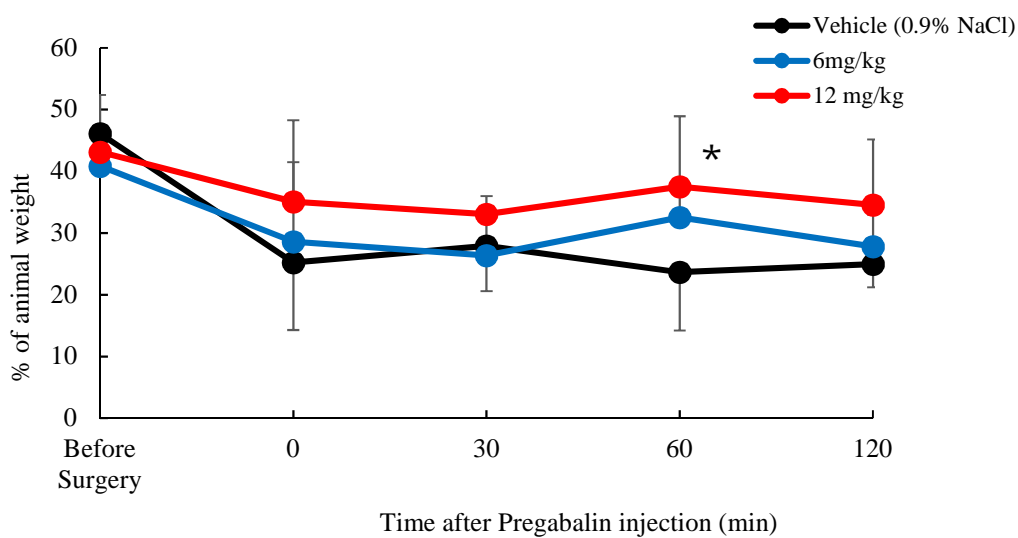
(B) Dynamic weight bearing (自発痛の観察)

図2 Dynamic weight bearing 患側・健側の体重比



Data are expressed as means \pm SDs.
n=6 in each group.
*P < 0.005 versus vehicle.

図3 Dynamic weight bearing 全体重に占める患側の体重比



Data are expressed as means \pm SDs.
n=6 in each group.
*P < 0.05 versus vehicle.

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
研究協力者	平林 高暢 (Hirabayashi Takanobu)	信州大学医学部附属病院	