

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 6 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462380

研究課題名(和文) 開腹術後痛が遷延化する機序と鎮痛法に関する研究

研究課題名(英文) Mechanisms of persistent postoperative pain after laparotomy and analgesic treatments

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) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、開腹術後の痛みのメカニズムと局所麻酔薬の鎮痛メカニズムを明らかにすることであった。本研究結果の概要は下記の通りである。皮膚切開は、創部周辺の狭い領域で痛覚過敏の原因となるが、歩行行動の抑制は小さい。筋肉まで切開が及ぶと、広範囲に痛覚過敏が生じるだけでなく、歩行行動を強く抑制する。皮膚切開に比べて腹部筋肉切開は多くの脊髄後角ニューロンを活性化させる。局所麻酔薬の創部投与は侵害刺激情報が脊髄へ伝達されることを抑制する。虫垂切除群の痛み関連行動は腹部切開群のそれと比べて有意差は無いが、体重減少からの回復は遅延した。組織損傷の程度に応じて、痛覚過敏や痛みの程度が異なる。

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 using our new animal model with laparotomy and appendectomy. Skin incision induced mechanical hyperalgesia in the surgical site but did not affect spontaneous locomotor activity. Laparotomy induced mechanical hyperalgesia not only in the surgical site but also in the site distant from the surgical site and reduced locomotor activity. The number of c-Fos-positive neurons in the thoracic dorsal horn in the laparotomy group was higher than that in the skin incision group, which were reduced by administration of a local anesthetic into the surgical site. Although there were no significant differences in the pain-related behaviors between the laparotomy and appendectomy groups, recovery from postoperative weight loss in the appendectomy group delayed. Spontaneous locomotor activity and area of mechanical hyperalgesia vary according to degree of the surgical stress.

研究分野：麻酔科学

キーワード：局所麻酔薬 術後痛

1. 研究開始当初の背景

開腹術後には激しい痛みが生じる。他の部位と比較して、開腹手術後の痛みは強く、治療抵抗性であり遷延することが多い。しかし、そのメカニズムは未だ不明である。術後痛研究は、ラット足底切開モデルを用いた体表面への侵害刺激に対するものが主流であり、腹膜・腹腔臓器切開・切除の術後痛に与える影響については研究が進んでいない。

当教室では電気生理学的手法を用い、腹膜を切開すると脊髄後角ニューロンの自発活動と、刺激に対する反応性が長時間亢進することを報告した。これは、体表面に近い皮膚・筋肉を切開した後の反応とは異なる。電気生理学的手法は、一つのニューロンの時間的な機能変化の詳細を明らかにすることができる。一方、空間的にどの領域の脊髄後角ニューロンが術後に活性化しているのかについては未だ不明である。

2. 研究の目的

開腹術後の強い痛みの原因を明らかにし、その治療法を開発する。

3. 研究の方法

開腹手術後の痛み関連行動

吸入麻酔薬による全身麻酔下に成人雄性ラットの右腹部に縦切開を加える。皮膚切開群、腹膜切開群、虫垂切除群、腹壁局所麻酔薬投与群に分ける。暗所でラットの歩数を評価する。加えて、創部近辺と、創部の対称位置にある左腹部を von Frey フィラメントで機械刺激を与え、逃避閾値を評価する。

脊髄後角ニューロンの活性化の評価

吸入麻酔薬による全身麻酔下に成人雄性ラットの右腹部に縦切開を加える。皮膚切開群、腹膜切開群、虫垂切除群、腹膜切開後に創部に局所麻酔薬を投与した群（局所麻酔群）に分ける。2時間後と6時間後に、ウレタン麻酔下に灌流固定を行い、胸髄を

摘出する。神経細胞活性化の指標として用いられる c-fos 抗体を用いて免疫染色を行い、胸髄後角の活性化ニューロン数を測定する。

4. 研究成果

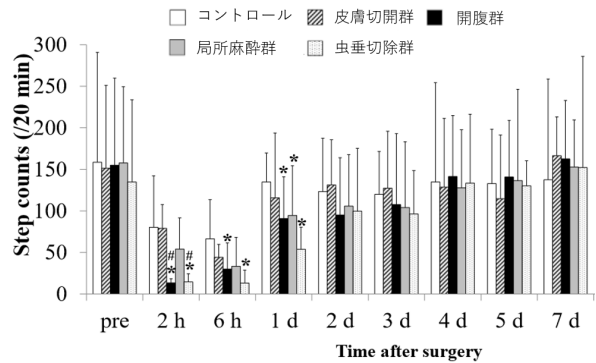


図1 腹部手術後の歩行数。開腹と虫垂切除は有意に手術後の歩行を抑制した。その抑制は腹部局所麻酔薬投与により一時的に緩和された。一方、皮膚切開群の歩行数は麻酔をただけのコントロール群と有意差はなかった。* $P < 0.05$ versus コントロール群、# $P < 0.05$ versus 局所麻酔群。

開腹と虫垂切除は有意に手術後の歩行行動を抑制した。その抑制は腹部局所麻酔薬投与により緩和された。一方、皮膚切開群の歩行数は麻酔をただけのコントロール群と有意差はなかった。腹膜切開による歩行の抑制は翌日まで継続した。局所麻酔薬の効果は2時間であった(図1)。

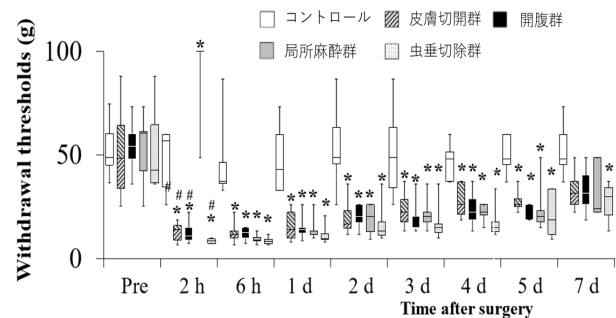


図2 腹部手術後の創部の機械刺激に対する痛覚過敏。皮膚切開、開腹、虫垂切除群では創部の痛覚過敏が数日持続した。局所麻酔薬の効果は一過性であった。* $P < 0.05$ versus コントロール群、# $P < 0.05$ versus 局所麻酔群。

皮膚切開、開腹、虫垂切除群では創部の痛覚過敏が数日持続した。局所麻酔薬の効

果は一過性であった(図2)。創部から離れた左腹部では、皮膚切開群では痛覚過敏はなかったが、開腹群、虫垂切除群では痛覚過敏が生じた。

虫垂切除群は他の4群と比較して体重減少からの回復が遅延した。

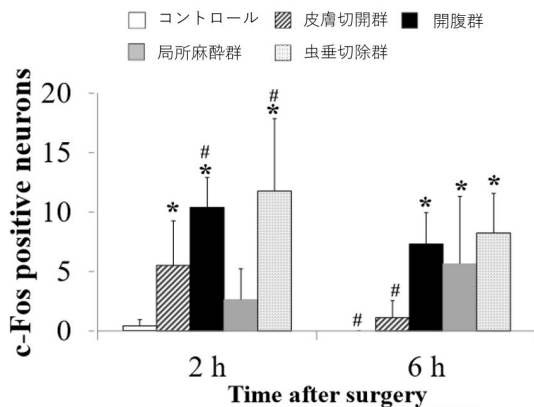


図3 脊髄後角浅層の c-fos 陽性ニューロン。

皮膚切開により有意に活性化ニューロンが増加した。開腹と虫垂切除はさらに多くのニューロンを活性化させた。局所麻酔薬により一過性にニューロンの活性化が抑制された。*P<0.05 versus コントロール群、#P<0.05 versus 局所麻酔群。

皮膚切開により有意に胸髄後角浅層の活性化ニューロンが増加した。開腹と虫垂切除はさらに多くのニューロンを活性化させた。局所麻酔薬により一過性にニューロンの活性化が抑制された(図3)。

結果のまとめ

皮膚切開は、創部周辺の狭い領域における痛覚過敏の原因となるが、歩行行動の抑制は小さい。

筋肉まで切開が及ぶと、広範囲に痛覚過敏が生じるだけでなく、歩行行動を強く抑制する。

皮膚切開に比べて腹部筋肉切開は多くの脊髄後角ニューロンを活性化する。

局所麻酔薬の創部投与は侵害刺激情報が脊髄へ伝達されることを抑制する。

虫垂切除後の痛み関連行動は腹部切開

のそれと有意差は無いが、虫垂切除は体重減少からの回復を遅延させる。

組織損傷の程度に応じて、痛覚過敏や痛みの程度が異なる。

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 5 件)

- (1) Kozuka Y, Kawamata M, Furue H, Ishida T, Tanaka S, Namiki A, Yamakage M. Changes in synaptic transmission of substantia gelatinosa neurons after spinal cord hemisection revealed by analysis using in vivo patch-clamp recording. *Mol Pain*(査読有). 2016;12. pii: 1744806916665827.
- (2) Ishida T, Tanaka S, Sekiguchi T, Sugiyama D, Kawamata M. Spinal nociceptive transmission by mechanical stimulation of bone marrow. *Mol Pain* (査読有). 2016;12. pii: 1744806916628773.
- (3) Kawai Y, Ajima K, Kaidoh M, Sakaguchi M, Tanaka S, Kawamata M, Kimura H, Ohhashi T. In vivo support for the new concept of pulmonary blood flow-mediated CO2 gas excretion in the lungs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* (査読有). 2015;308(12): L1224-36.
- (4) Ishida T, Sakamoto A, Tanaka H, Ide S, Ishida K, Tanaka S, Mori T, Kawamata M. Transversus abdominis plane block with 0.25 % levobupivacaine: a prospective, randomized, double-blinded clinical study. *J Anesth* (査読有). 2015; 29(4):557-61.
- (5) Ishida K, Kawamata T, Tanaka S, Shindo T, Kawamata M. Calcitonin gene-related peptide is involved in inflammatory pain but not in postoperative pain. *Anesthesiology* (査読有). 2014;121(5):1068-79.

〔学会発表〕(計 1 件)

- (1) Hao Zhang, Satoshi Tanaka, Daisuke Sugiyama, Mikito Kawamata. Spontaneous exploratory activity, area of mechanical hyperalgesia, and expression of c-Fos protein in the spinal cord after abdominal surgery vary according to degree of the surgical stress. 国際疼痛学会 横浜 2016年9月.

〔図書〕(計 6 件)

- (1) 田中 聡, 布施谷仁志, 川真田樹人 脊髄腫瘍 内野博之、川口昌彦(編) 神経麻酔 pp208-212, 克誠堂出版, 東京, 2016.
- (2) 田中 聡, 川真田樹人: 開胸術後痛 井

- 関雅子 (編) 臨床に役立つ神経障害性痛の理解 pp151-154, 文光堂, 東京, 2015.
- (3) 田中 聡、川真田樹人: 遷延性術後痛に対するペインクリニック外来の取り組み . 川真田樹人 (編) 麻酔科医のための周術期の疼痛管理 pp291-298, 中山書店, 東京, 2014.
- (4) 田中 聡、川真田樹人: CRPS. 川真田樹人 (編) 痛みの診療キーポイント pp107, 文光堂, 東京, 2014.
- (5) 田中 聡、川真田樹人: 胸部神経根ブロック 表 圭一 (編)、神経ブロックに必要な画像解剖 pp116-121, 文光堂, 東京, 2014.
- (6) 坂本 明之, 田中 聡: ポート植え込み型脊髄くも膜下鎮痛 表圭一(編)、痛みのインターベンション治療 pp.207-211, 文光堂, 東京, 2014.

6 . 研究組織

(1)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

(2) 研究分担者

杉山 由紀 (SUGIYAMA, Yuki)
信州大学・学術研究院医学系・助教
研究者番号：10468100

川真田 樹人 (KAWAMATA, Mikito)
信州大学・学術研究院医学系・教授
研究者番号：90315523