

（様式4）

学 位 論 文 の 内 容 の 要 旨

（ 氏 名 太 田 淨 ） 印

（学位論文のタイトル）

Loss of endogenous analgesia leads to delayed recovery from incisional pain in a rat model of chronic neuropathic pain

（内因性鎮痛の減弱化は、慢性神経障害性疼痛のラットモデルにおける切開痛からの回復遅延につながる）

（学位論文の要旨）2,000字程度、A4判

【背景と目的】

遷延性術後痛のリスク因子のひとつに、内因性鎮痛機能の減弱化がある(2011 Wu)。様々な慢性痛に共通して、内因性鎮痛機能が減弱化することが臨床的に示されている。さらに慢性痛を抱えた患者では急性の術後痛が遷延化する(2012 VanDenKerkhof)。持続的な痛みによる内因性鎮痛機能の減弱化は基礎研究分野の疼痛モデルにおいても示されている。神経障害性疼痛モデル (spinal nerve ligation model)の慢性期において、下行性疼痛抑制—ノルアドレナリン作動性神経系が機能的に減弱化することが示された(2015 Kimura)。また三環系抗うつ薬Amitriptylineの反復投与によって、一旦減弱化した内因性鎮痛機能は賦活化する(2016 Matsuoka)。本研究では、①同モデルの健側に術後痛モデルとして足底切開を作製した場合に、急性痛の遷延化が起こる可能性を検討した。②Amitriptylineの周術期投与を用いて同モデルの内因性鎮痛機能を賦活化させた場合に、切開後痛の遷延化が改善する可能性を検討した。

【材料と方法】

雄性SDラットの片側に神経障害性疼痛(SNL)を作製してから6週間が経過した慢性期モデル(SNL6W)を使用した。神経障害の対側後趾に足底切開を作製して、機械的痛覚過敏の程度をvon Frey filamentを用いて経時的に観察した(POD 1, 3, 7, 10, 14, 21, 28)。実験的に動物モデルの内

因性鎮痛機能を測定する手法として侵害刺激誘発鎮痛(noxious stimulus-induced analgesia)を用いて、Amitriptylineの反復投与後に(10 mg/kg/day, 5日間腹腔内投与)内因性鎮痛機能の賦活化が持続する期間を検討した。さらに、SNL6Wラットにおいて遷延化した切開後痛をAmitriptylineの周術期投与によって改善することが可能なプロトコルを作製した(10 mg/kg/day, POD -5-7まで腹腔内投与)。ノルアドレナリン作動性神経系およびムスカリン性コリン作動性神経が逃避閾値(von Frey filament)に及ぼす影響について、脊髄後角の薬理的拮抗試験を用いて検討した。Amitriptylineがもたらす神経可塑的变化について、脊髄後角のノルアドレナリンおよびアセチルコリンの含有量測定と神経軸索濃度の免疫組織学的な解析を行った。

【結果】

NaiveラットおよびSNL6Wラットでは、足底切開後に低下した逃避閾値が切開前の数値に戻るまでに14日、28日間を必要とした。Naiveラットの回復過程において、 $\alpha 2$ 受容体拮抗薬(idazoxan)の髄腔内投与は逃避閾値を有意に減少させた($p < 0.01$, POD 14, 21)。またムスカリン受容体拮抗薬(atropine)にも一部で反応がみられた($p < 0.05$, POD 14)。しかしながらSNL6Wラットではこれらの反応が消失していた。SNL6Wラットに対してAmitriptylineの反復投与は投与終了から1週間後にも侵害刺激誘発鎮痛による反応を回復させた($p < 0.01$ time 30)。SNL6Wラットに対するAmitriptylineの周術期投与は切開後痛の遷延化を有意に改善させたが、その機序にはノルアドレナリン作動性神経系ではなくムスカリン性コリン作動性神経系が関与していた($p < 0.01$, POD 14)。脊髄後角の神経伝達物質および免疫組織学(D β H、ChAT)の解析においてAmitriptyline周術期投与の影響はみられなかった。

【考察】

SNL6WラットではNaiveラットと比較して、足底切開後における痛みの回復が遷延化した。両群において急性期の痛み(POD 1-7)には差が見られなかったため、遷延化した原因には痛みの強度そのものではなく、痛みを解消する速度の違いが関与していると考えられた。Naiveラットの術後痛が回復過する過程において、ノルアドレナリン作動性神経系およびムスカリン性コリン作

動性神経系が重要である。SNLモデルでは神経障害直後の可塑的变化において、**Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)**の放出をトリガーとして脊髄後角の $\alpha 2$ 受容体刺激に対してアセチルコリンの放出を介した鎮痛機序が加わるようになる(2010 Hayashida)。慢性期のSNL6Wラットにおけるノルアドレナリン作動性神経系の機能的な減弱化は、脊髄コリン作動性の鎮痛作用の減弱化にも関与していた可能性がある。**Amitriptyline**の周術期投与はSNL6Wラットのムスカリン性コリン作動性神経系を賦活化させた。**Amitriptyline**を含めた抗うつ薬は中枢神経系のBDNFを増加させるため、前述の $\alpha 2$ 受容体刺激によってアセチルコリンが放出される機序をさらに加速させた可能性を推測した。

【結論】慢性期の神経障害性疼痛ラットでは足底切開による痛みが遷延化したが、**Amitriptyline**の周術期投与によって改善させることが可能であった。抗うつ薬を用いて内因性鎮痛機能を増強させる戦略は、特に慢性痛を抱えた手術患者の遷延性術後痛予防において有効な可能性がある。