

指導教授氏名	指導役割
宮脇 卓也 印	実験計画の立案、実験および論文の指導
印	
印	

## 学位論文要旨

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

専攻分野 歯科麻酔・特別 支援歯学分野	身分 大学院生	氏名 大西 梨恵子
論文題名 神経障害性疼痛に対する早期の持続末梢神経ブロックの効果について -ラットを用いた行動学的小および免疫組織学的検討-		
論文内容の要旨 (2000字程度)		
<p><b>【緒言】</b></p> <p>神経障害性疼痛は、口腔顔面領域においても、抜歯、インプラント手術などの口腔外科手術での神経損傷で生じる場合や、浸潤麻酔や根管治療が原因である場合も報告されており、治療困難な症例も少なくない。</p> <p>本疾患に対する治療法として、薬物療法が第一選択であるが、末梢神経ブロックは臨床ではその効果が報告されているものの、エビデンスレベルは低く、治療優先順位は高くない。しかし、臨床では神経障害性疼痛の症例に対して末梢神経ブロックにより良好な鎮痛を得た報告もある。これらの乖離は、神経障害性疼痛に対する末梢神経ブロックの作用機序が十分に解明されていない上に、方法によって効果が異なることに起因しているのではないかと考えられる。</p> <p>そこで本研究は、神経損傷に対する早期の持続的な末梢神経ブロックの有効性を証明することを目的に、神経障害性疼痛モデルラットの神経損傷部にリドカイン溶液を持続投与することによる効果を、行動学的小および組織学的に評価した。</p> <p><b>【方法】</b></p> <p>本研究は、岡山大学動物実験施設倫理委員会（#OKU-2015465）の承認を得て行った。実験動物には、雄の7週齢ラットを用いた。麻酔下で坐骨神経末梢枝を露出し、総腓骨神経および脛骨神経を6-0絹糸で結紮、切断し、神経障害性疼痛モデル（SNIモデル）ラットを作製した。持続的な末梢神経ブロックとして、浸透圧ポンプに局所麻酔薬（リドカイン溶液）を満たし、神経切断部に神経切断と同時に留置し、神経切断部にリドカイン溶液が持続的に浸透するようにした。コントロール群には、生理食塩水を用いた。リドカインの濃度、末梢神経ブロックの期間、投与部位を変えて、疼痛閾値の変化を行動学的に評価した。末梢神経ブロックの期間は、埋め込んだ浸透圧ポンプを取り出すことで調整した。行動学的評価として、von Freyフィラメントによる疼痛回避行動、つまりラットの足蹠部にフィラメントを当て、足を避ける、舐めるといった行動を観察した。痛覚閾値は、up-down methodを用いて算出した。測定は術前（モデル作製前）、術後（モデル作製後）1時間経過時、1日～3日、4日目から14日目までは隔日おきに測定した。</p> <p>次に、SNIモデルラットにおいて、6日目に侵害熱刺激後に脊髄を摘出し、L4およびL5脊髄後角でのc-Fosの発現を観察した、2%リドカイン溶液で3日間持続末梢神経ブロックした群、1日間持続末梢神経ブロックした群、および生理食塩水を投与した群（コントロール群）の3群間でc-Fosの発現量を比較した。</p>		

### 【結 果】

SNIモデルラットに、2%リドカイン溶液で3日間持続末梢神経ブロックした群では、コントロール群と比べて、12日目まで有意に疼痛閾値の低下が抑制された。リドカインの濃度を0.5%、1%に変更して3日間持続末梢神経ブロックした群では、2%リドカイン溶液で3日間持続末梢神経ブロックをした群と同様に、12日目まで有意に疼痛閾値の低下が抑制された。さらに、神経ブロックの期間を変えて1日間2%リドカイン溶液で神経ブロックした群は、6日目以降、十分な抑制効果はみられなかった。SNIモデルラットの背部皮下に、2%リドカイン溶液を3日間持続投与した群では、疼痛閾値の低下の抑制はみられなかった。また、リドカインの神経傷害の程度を調べるため、神経を切断せずに、2%リドカイン溶液を充填した神経周囲に3日間持続投与したラットに対して、疼痛回避行動が見られるまでvon Freyフィラメントで刺激を加えた場合、投与中止翌日後（4日目）までは、疼痛閾値の上昇が認められたが、その後はコントロール群と差はなかった。

免疫組織学的評価では、コントロール群でL4の脊髄後角におけるc-Fosの発現が強く、特にL4の尾側でその傾向を強く認めた。一方、3日間持続末梢神経ブロックした群ではL4のc-Fosの発現量は少なく。コントロール群と有意な差が認められた。しかし、1日間持続末梢神経ブロックした群では、L4の脊髄後角におけるc-Fos発現量はコントロール群と比べて有意差はなかった。

### 【考 察】

行動学的評価では、リドカインの濃度による有意差が認められなかった。また、1日間の投与群よりも3日間の投与群の方が疼痛閾値の低下を抑制し、全身投与では抑制されなかった。このことから、リドカインの直接的な薬理作用の可能性は低く、さらに末梢での持続的な神経ブロックが、術後の疼痛閾値の低下の抑制に効果的であることが示唆された。神経切断を行わず、2%リドカイン溶液で3日間持続末梢神経ブロックをした群では、術後4日目までは疼痛閾値の上昇を示したが、その後、生理食塩水を投与したコントロール群と差がなかったことから、6日目以降はリドカインによる神経傷害の影響は排除できると考えられた。

また、侵害熱刺激後の脊髄後角でのc-Fos発現を観察した結果、2%リドカイン溶液で3日間持続末梢神経ブロックをした群で、c-Fos発現量が有意に抑制されていたが、1日間持続末梢神経ブロックをした群では、コントロール群と比べて有意差はなかったことから、末梢神経ブロックの効果は、神経ブロック期間に依存しており、その機序として、脊髄後角での一次ニューロンからの異常興奮が抑制されることによって、中枢性感作に対して影響を及ぼしている可能性が考えられた。

本研究結果から、神経損傷が生じた直後、あるいは損傷の可能性が高い症例においては、早期に持続的な末梢神経ブロックを行うことが神経障害性疼痛に対して有効ではないかと示唆された。