

## 学内グラント 報告書

## 平成28年度 学内グラント報告書

## アセトアミノフェンの脊髄内投与における鎮痛機序の解明

研究代表者 星島 宏 (大学病院 麻酔科)

研究分担者 長坂 浩, 井手 康雄, 竹内 梨紗, 西澤 秀哉

## 緒言

アセトアミノフェンは、1980年代に主に小児に対する解熱性鎮痛薬として実用化が開始された。近年、日本でも静脈注射用のアセトアミノフェン製剤 (アセリオ<sup>®</sup>) が発売され、その効果や作用機序が再び注目を集めている。アセトアミノフェンの特徴は、従来の解熱性鎮痛薬 (NSAIDs) と比較して、抗血小板作用が無い、喘息を引き起こしにくい、腎機能を悪化させない、消化管粘膜疾患がほとんどおこらないなど副作用が少ないという利点がある<sup>1)</sup>。現在、アミノフェン製剤は、身近な存在で、臨床応用されてからの歴史は約40年と長いにも関わらず、その作用機序は未だに解明されていない。

アセトアミノフェン製剤の薬理活性発現メカニズムについては未だに不明な点が多い。アセトアミノフェンは、NSAIDsよりも脳液脳関門を透過することから、脳内での薬理活性に注目している研究者が多い<sup>2)</sup>。また、末梢組織でもアセトアミノフェンは鎮痛効果を発現すると言われており、それらの研究では、ペロキシダーゼ阻害<sup>3)</sup>が主な薬理作用ではないかと考えられている。

一方、脊髄レベルでもアセトアミノフェンの鎮痛効果が示されている。2002年の研究で、炎症性モデルのラットの髄腔内にアセトアミノフェンを投与し、その鎮痛効果が確認された。同研究の中で、脊髄レベルにおける鎮痛効果は、下行性抑制系伝導路の1つであるセロトニン神経が大きな役割を担っていると示唆されている<sup>4)</sup>。しかし、脊髄レベルでのアセトアミノフェンの鎮痛効果の研究はこれ以降ほとんど進んでいない。

術後痛は、患者にとって最大の不安・恐怖であり、医学・社会的な問題の1つとなっている。術後痛は、直接的な神経損傷に加え炎症性サイトカイン、また、近年では神経成長因子やフリーラジカルなどが神経障害性疼痛成分を惹起すると言われている。このように、種々の複雑なメカニズムで発生する術後痛を沈静化させる事は困難で、未だに完全な鎮痛方法が確立されていない。

本研究では、アセトアミノフェンが、脊髄レベルにおいて、

抗侵害作用を発現するかを、術後痛モデルラットを用いて検討した。

## 材料と方法

実験には、雄性Sprague-Dawleyラット (200~250 g) を使用し、セボフルラン麻酔下にてYakshらの方法により薬剤投与用に脊髄腔内カテーテル留置を行った<sup>5)</sup>。カテーテル留置6日後、Brennanらの方法により足底切開を行い、術後痛ラットモデルを作成した<sup>6)</sup>。疼痛行動評価は足底テスト装置 (HITC-390G, ニューロサイエンス) を用いて熱刺激に対する逃避時間を計測比較した。測定時期は、足底切開前、足底切開24時間後、その後は、アセトアミノフェン (100または300 µg) 脊髄腔内投与後、10, 20, 30, 60分後に計測を行った。コントロール薬剤は、生理食塩水を用いた。結果は平均値±標準誤差で表し、一元配置分散分析法 (1 way ANOVA) により検定した。1 way ANOVAにて有意な場合には、さらにBonferroni post-hoc testを用いて検定した。

## 結果

アセトアミノフェン 300 µg の脊髄腔内投与は、コントロール群と比較 (4.9 ± 0.7 秒, p=0.13) して、アセトアミノフェン投与後10分後 (7.9 ± 1.3 秒, p<0.004), 20分後 (5.8 ± 0.5 秒, p<0.007) に有意に熱刺激逃避時間が延長した。

## 考察

アセトアミノフェン 300 µg の脊髄腔内投与は、コントロール群と比較して、アセトアミノフェン投与後10分後、20分後に有意に熱刺激逃避時間が延長した。しかし、アセトアミノフェン 100 µg の脊髄腔内投与では有意な熱刺激逃避時間の延長は認められなかった。

2002年、Allouiらは、カラギナンを後足底に投与し、アセトアミノフェン 50 µg, 100 µg, 200 µg の脊髄腔内投与を行い、Von Freyテストで術後鎮痛を計測した<sup>4)</sup>。その結果、アセトアミノフェン 100 µg の脊髄腔内投与で約60分間、200 µg の投与で約75分間の鎮痛効果を示したと報告

している。しかし、我々の研究では、アセトアミノフェン 100  $\mu\text{g}$  の脊髄腔内投与では有意な鎮痛効果を示さず、アセトアミノフェン 300  $\mu\text{g}$  の脊髄腔内投与においても、投与後約 20 分間の鎮痛効果しか示さなかった。

この研究結果の差には、研究系の違いが関与していると考えられる。我々の研究では、Alloui らの炎症性(カラギナン)モデルと異なり、術後急性痛モデル(Brennan らの方法)を研究に用いている<sup>6)</sup>。術後急性痛モデルでは、炎症に加え神経や組織損傷などの二重の痛みを抱えるため、炎症性モデルよりも痛みが増大する。本研究では、Alloui らの研究よりも痛みの程度が大きかった為に、より多くのアセトアミノフェンの投与量が必要であり、作用時間も短かったと考えられる。実際、歯科の小手術を受けた患者に、アセトアミノフェンとフルルピプロフェンを投与した、ランダム化比較試験では、フルルピプロフェンの方が鎮痛効果が高かったと報告されている。アセトアミノフェンは、術後の急性痛に使用するには鎮痛効果が弱い可能性がある。

## 結 論

アセトアミノフェンは、300  $\mu\text{g}$  の脊髄腔内投与において、術後痛ラットモデルへの鎮痛効果を示す。しかし、アセトアミノフェン 100  $\mu\text{g}$  の脊髄腔内投与では鎮痛効果を示さない。

## 参考文献

1) Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings.

*Inflammopharmacology* 2013; 21: 201-32

- 2) Courade JP, Caussade F, Martin K, et al. Effects of acetaminophen on monoaminergic systems in the rat central nervous system. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2001; 364: 534-7
- 3) Potter DW, Hinson JA. The 1- and 2- electron oxidation of acetaminophen catalyzed by prostaglandin H synthase. *J Biol Chem* 1987; 262: 974-80
- 4) Alloui A, Chassaing C, Schmidt J, et al. Paracetamol exerts a spinal, tropisetron-reversible, antinociceptive effect in an inflammatory pain model in rats. *Eur J Pharmacol* 2002; 443: 71-7
- 5) Yaksh TL, Rudy TA. Chronic catheterization of the spinal subarachnoid space. *Physiol Behav* 1976; 17: 1031-6
- 6) Brennan TJ, Vandermeulen EP, Gebhart GF. Characterization of a rat model of incisional pain. *Pain* 1996; 64: 493-501

## 研究成果リスト

### 学会発表

- 1) 星島宏, 長坂浩, 井手康雄, 松本延幸, 三枝勉, 水上智, 岩瀬良範, 中山英人, 前山昭彦, 竹内梨紗, 西澤秀哉, 伊藤直樹, 臣永麻子, 堀越雄太, 中村智奈, 高橋正人, 野木武洋. アセトアミノフェンの脊髄腔内投与は術後痛ラットモデルで抗侵害作用を示す, 第63回埼玉麻酔専門医会. 平成29年5月, 埼玉
- 2) 星島宏, 井手康雄, 三枝勉, 松本延幸, 長坂浩. アセトアミノフェンの脊髄腔内投与における抗侵害作用～術後痛ラットモデルでの検討, 第51回日本ペインクリニック学会. 平成29年7月, 岐阜