

H 2 8 年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金

(慢性の痛み政策研究事業)

慢性の痛み診療・教育の基盤となるシステム構築に関する研究

分担研究報告書

オレキシン受容体拮抗薬が慢性の痛みによる二次性睡眠障害に与える 影響に関する研究

研究分担者 川口 善治 富山大学医学部 整形外科 准教授

研究協力者 山崎 光章 富山大学医学部 麻酔科 教授

研究協力者 伊東 久勝 富山大学附属病院 麻酔科 助教

研究協力者 樋口 悠子 富山大学医学部 精神科 講師

研究要旨

脳波を用いて神経障害痛モデル動物の睡眠状態を解析し、さらにオレキシン受容体拮抗薬が睡眠に与える影響を評価した。その結果、オレキシン受容体拮抗薬の神経障害痛によって引き起こされた二次性の睡眠障害に対する改善効果を認めた。しかし、オレキシン受容体拮抗薬の長期投与による痛み行動の明らかな改善は認めなかった。

A．研究目的

慢性痛患者は、高頻度に夜間の睡眠障害や日中の活動低下を合併し生活の質が障害され、このような患者は著しい治療抵抗性を示すという悪循環に陥る。しかし、慢性痛と睡眠・覚醒リズムの形成障害の因果関係を説明する神経科学的機序は不明な点が多い。上行性網様体賦活系は睡眠・覚醒バランスをする上で重要な役割を果たしている。過去の研究で、上行性網様体賦活系の主要な神経回路であるノルアドレナリン神経およびセトロニン神経は、慢性的な神経障害痛により活動性が上昇し、睡眠障害を引き起こす原因となっている可能性があることが報告されている。

そこで本研究では、脳波を用いて神経障害痛モデル動物の睡眠状態を解析し、脳幹網様体に対して抑制的に作用するオレキシン受容体拮抗薬が睡眠に与える影響を評価し、さらに睡眠状態の変化による痛み行動への影響を評

価した。

B．研究方法

マウスの右側後肢大腿の坐骨神経を絹糸で半周結紮する手術を施行することによって、神経障害痛モデル動物を作製し、Planter test および von Frey test によって痛み行動の評価を行った。

脳波および筋電図電極を、セメントを用いて手術的にマウスの頭部に固定し、神経障害痛モデルマウスの脳波と筋電図を測定し、さらにオレキシン受容体拮抗薬投与後の脳波と筋電図の測定を行った。記録した脳波と筋電図を脳波解析ソフトによって解析し、それぞれ覚醒期、non-REM 睡眠期、REM 睡眠期の3種類に分類し、睡眠量の評価を行った。

(倫理面への配慮)

全ての動物実験は、富山大学で行った。また、本研究で行う研究方法は、学内の動物実験委

員会にて承認された後に、富山大学の動物実験委員会が定めた規定に従って行った。動物の侵襲的処置は全て全身麻酔下で行い、苦痛や感染症を伴わないように配慮した。

C . 研究結果

脳波を用いて睡眠状態の評価を行った結果、神経障害痛モデル動物は総睡眠量の低下を認めたと、オレキシン受容体拮抗薬単回投与によって睡眠量の改善を認めた。また、一週間の連続投与を行った後も堂様に睡眠量の改善を認めた。

また、オレキシン受容体拮抗薬投与直後に痛み行動に関する試験(Planter test および von Frey test)を行ったところ、vehicle 投与群と比較して痛み反応の低下を認めた。しかし、一週間の連続投与を行った24時間後に痛み行動試験を行ったところ、vehicle 投与群と同様の痛み反応を認めた。

D . 考察

本研究において、オレキシン受容体拮抗薬の神経障害痛によって引き起こされた二次性の睡眠障害に対する改善効果を認めた。一週間の連続投与を行った後も堂様に睡眠量の改善を認めたことから、オレキシン受容体拮抗薬は薬物耐性による催眠効果の減弱が起こりにくいことが示唆される。

また、オレキシン受容体拮抗薬の単回投与直後には痛み行動の減弱が認められたが、一週間の連続投与を行った24時間後の痛み行動はコントロール群と比較して変化が認められなかった。このことから今回のプロトコルによる睡眠改善により、神経障害痛の病態の改善は得られなかったと考えられる。

E . 結論

オレキシン受容体拮抗薬は神経障害痛によ

って引き起こされた二次性の睡眠障害に対する改善効果を認めた。しかし、睡眠改善効果による痛み行動への影響は限定的であると考えられた。

F . 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載。

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) 川口善治:運動器疼痛に対する薬物療法の最近の動向. 特集:運動器疼痛性疾患に対する薬物療法 update. 整形・災害外科 59(2), pp145-154, 2016
- 2) 川口善治:EBMによる慢性腰痛の薬物治療. 日整会誌 90(1), pp36-40, 2016

2. 学会発表

Hisakatsu Ito, Yuta Aoki, Yoshinori Takemura, Mitsuaki Yamazaki, Title: Effects of suvorexant on secondary sleep disturbance induced by chronic neuropathic pain. 16th World Congress on Pain, September, 2016,

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H . 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし