福島県立医科大学 学術機関リポジトリ

FUKUSHIMA MEDICAL UNIVERSITY

Title	The effect of acetaminophen, tramadol and their combination on pain-related behavior using a rat nucleus pulposus applied model(内容・審査結果要旨)
Author(s)	佐藤, 亮平
Citation	
Issue Date	2018-03-21
URL	http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/747
Rights	
DOI	
Text Version	none

This document is downloaded at: 2024-04-27T10:03:13Z

Fukushima Medical University

論 文 内 容 要 旨

氏名	さとう　りょうへい 佐藤　亮平
学位論文題名	The effect of acetaminophen, tramadol and their combination on pain-related behavior using a rat nucleus pulposus applied model ラット髄核留置モデルにおける疼痛関連行動に対するアセトアミノフェン、トラマドール、および混合投与の効果の検討

【背景】脊椎疾患に伴う神経障害性疼痛に対して薬物の選択肢が多様化しているが、薬物療法にいまだ一定の見解は得られていない。また、アセトアミノフェンとトラマドールの混合投与と単独投与での治療効果の検討は十分ではない。

【目的】ラット髄核留置(NP)モデルの疼痛関連行動に対するアセトアミノフェンとトラマドールの投与効果と疼痛関連物質の組織学的変化を検討することである。

【方法】SD 系雌ラット(n=180)を用いた。NP モデルは、尾椎から髄核(NP)を採取し、左第 5 後根神経節(DRG)に留置し作成した。実験系は 5 群に設定し、NP モデルに対する投与薬物により、アセトアミノフェン（NP-A）群、トラマドール（NP-T）群、その混合薬（NP-AT）群、および生理食塩水(NP-S)と、NP を留置しない sham 群とした。薬物は、臨床で使用する量を体重 200 g として計算し、術翌日より 0.2 ml/匹を 7 日間、連日経口投与した。機械的疼痛閾値を術前と術後 35 日目まで、von Frey 法にて測定した。免疫組織学的検討として、後根神経節（DRG）で tumor necrosis factor alpha (TNF)、activating transcriptional factor-3 (ATF3)および growth associating protein-43 (GAP43)を、脊髄後角では ionized calcium-binding adapter molecular (Iba1)および glial fibrillary acidic protein (GFAP)の発現を評価した。統計学的検討では、二元配置 ANOVA と Dunnett 法を用い、有意水準は $p<0.05$ とした。

【結果】NP-S 群では 2 日目から 35 日目まで sham 群と比較して有意に機械的疼痛閾値が低下した($p<0.05$)。NP-A 群では 7 日目と 14 日目で疼痛閾値が有意に低下した（$p<0.05$)。NP-T 群では 7 日目では疼痛閾値は低下せず、投与が終了した 14 日目のみで疼痛閾値が有意に低下した($p<0.05$)。NP-AT 群では各計測日を通して疼痛閾値は低下しなかった。NP-S 群で DRG の TNF-α陽性細胞割合は、2 日目と 7 日目に sham 群と比較して有意に上昇した（$p<0.05$)。NP-A 群の TNF-α陽性細胞割合は、2 日目に sham 群と比較して有意に上昇した($p<0.05$)。NP-A 群、NP-T 群および NP-AT 群の 3 つの治療群では、ATF3 と GAP43 陽性細胞割合は、7 日目から 21 日目で上昇した。すべての群で、脊髄後角の Iba1 陽性細胞数と GFAP 陽性細胞数に有意な差はなかった。

【結語】アセトアミノフェンとトラマドールの混合投与は疼痛関連行動を改善する。また、DRG における疼痛関連物質の発現を変化させる。腰椎椎間板ヘルニアの薬物治療の選択肢として、単独投与より混合投与が、しかも早期からの投与が有効な可能性がある。

学位論文審査結果報告書

平成 30 年 2 月 2 日

大学院医学研究科長様

下記のように学位論文の審査を終了したので報告いたします。

【審査結果要旨】

氏名　佐藤　亮平

学位論文題名

The effect of acetaminophen, tramadol and their combination on pain-related behavior using a rat nucleus pulposus applied model

ラット髄核留置モデルにおける疼痛関連行動に対するアセトアミノフェン、トラマドール、および混合投与の効果の検討

申請者は、脊椎疾患に伴う神経障害性疼痛に対して作用機序が異なると考えられている鎮痛薬のアセトアミノフェンとトラマドールを混合投与した場合、単独投与と比較して鎮痛効果がどのように変化するかを、ラット髄核留置モデルの機械的疼痛閾値の変化と、後根神経節の疼痛関連物質の組織学的変化を指標として検討した。

その結果、それぞれの単独投与では機械的疼痛閾値の低下を抑制することはできなかったが、混合投与では機械的疼痛閾値の低下が抑制された。組織学的検討では、両薬の単独および混合投与で後根神経節の炎症性サイトカイン TNF-α 発現が抑制され、神経障害マーカーとされる ATS3、軸索成長マーカーとされる GAP43 の発現が長期に増加していた。

これらの結果は、アセトアミノフェンとトラマドールが後根神経節における疼痛関連物質の発現を変化させ、混合投与によって腰椎椎間板ヘルニアなどの神経障害性疼痛を改善する効果が期待できることを示す新しい知見であり、臨床的にも有意義な研究と考える。

以上により、本審査委員会は申請された論文が研究方法、研究結果、結論のいずれもが妥当であると評価し、学位論文として適当であると判断した。

論文審査委員　主査　村川雅洋
副査　小林和人
副査　榎本博之