

## 論 文 要 旨

**Peripheral nerve block facilitates acute inflammatory responses induced by surgical incision in mice.**

末梢神経ブロックはマウスにおいて  
外科的切開創の急性期炎症反応を促進する

山田 知嗣

**【序論及び目的】**

末梢神経ブロックは、循環抑制をはじめ有害事象の少ない周術期鎮痛法として多用されている。十分な術後鎮痛は局所酸素分圧を改善することから、手術部位感染 (*Lancet* 1999 354:41–42.) や入院期間 (*JAMA Surg* 2013 148:907–914.) に影響し、特に整形外科手術においては術後末梢神経ブロックを併用することにより、退院日数を短縮できると報告されている (*Pain Med.* 2012;13:828–834.)。つまり末梢神経ブロックは術後の生体防御反応に影響することが示唆されるが、手術侵襲に伴う視床下部-下垂体-副腎系を介したストレス反応を介さずに、全身炎症反応を抑制することがいられている一方で、オピオイドをもちいた経静脈的鎮痛法とかわらないとの報告もあり、末梢神経ブロックの全身炎症反応への影響とその機序は不明である。

一方末梢神経ブロックは支配神経の軸索輸送を遮断することにより、局所的に炎症を抑制することが報告されている (*Brain Behav Immun.* 2010;24:652–659)。しかし黄色ブドウ球菌は神経終末に直接作用し、炎症反応に関係なく痛覚過敏を引き起こすと報告されており、侵害受容器をもつ Nav1.8 のアブレーションマウスにおいては細菌感染による疼痛過敏は抑制される一方で、局所炎症反応は増強される (*Nature.* 2013;501:52–57)。

以上から手術部位感染創において末梢神経ブロックは支配神経の Na チャネルを遮断することにより、鎮痛を得ながら炎症反応を促進し、術後予後を改善する可能性がある。よって今回我々は末梢神経ブロックが、術後痛と局所炎症反応に与える影響と機序について検討をおこなった。

**【材料及び方法】**

C57BL/6J マウス (雄、8–9 週齢) の足底に 5mm 長の切開創を作成し術後痛モデルとした。モデル作成前に生理食塩水もしくは 0.5% ロピバカイン 50  $\mu$ L を坐骨神経周囲に注入し末梢神経ブロックをおこなった。坐骨神経ブロックの効果を 4 段階評価したのち、Paw thermal stimulator をもちいた熱刺激、及び von Frey filament による機械刺激に対する疼痛閾値を比較した。また手術部位の好中球 (Gr-1<sup>+</sup>DAPI<sup>+</sup>) 数、アポトーシス細胞を貪食した活性型マクロファージ (TUNEL<sup>+</sup>CD68<sup>+</sup>DAPI<sup>+</sup>) を免疫組織化学的に評価し、さらに炎症・創傷治癒過程に誘導される遺伝子の発現を定量 PCR 法にて評価した。

## 【結 果】

ロピバカインをもちいた坐骨神経ブロック群では、術後2時間の熱刺激、術後1時間の機械的刺激に対する疼痛閾値が上昇したが、それ以降は生理食塩水群と比較して有意な差を認めなかった。しかしロピバカイン群では、術後6時間後、24時間後の手術部位への好中球浸潤と、24-48時間後の食食マクロファージは有意に増加していた。また、疼痛を増強し炎症性を促進する interleukin(IL)-1 $\beta$ 、tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ 、cyclooxygenase (COX)-2 の遺伝子誘導もロピバカイン群で増加していた。一方抗炎症性作用を有し、創傷治癒を促進することが示唆されている heme oxygenase-1(HO-1)、15-lipoxygenase(15-LO) の遺伝子誘導も同様にロピバカイン群で増加していた。痛覚過敏や術後痛の遷延化に影響する neural growth factor(NGF)の誘導は両群で有意差を認めなかった。

## 【結論及び考察】

末梢神経ブロックの併用により、免疫抑制作用が指摘されている吸入麻酔薬やオピオイドの使用量を減少させることができる。今回の研究では、末梢神経ブロックは手術部位の好中球浸潤を促進することにより炎症反応を増強すること、すなわち鎮痛と感染防御を両立させることが示唆された。マクロファージが異物を消化しアポトーシス好中球を食食する過程をエフェロサイトーシスというが、微生物や壊死物質を排除する炎症期から組織修復期に移行する創傷治癒過程の分岐点となり、疼痛が消退する重要な段階である(Anesthesiology. 2015 123:1420-34.)。末梢神経ブロックによる術後食食マクロファージの増加は、エフェロサイトーシスの促進を示唆し、炎症・創傷治癒過程を早期化する可能性が考えられる。

手術部位における細菌同定は検討されていないが、局所酸素分圧の維持が手術部位感染予防対策としてガイドライン上において推奨されており(JAMA Surg. 2017;152:784-791.)、末梢神経ブロックは局所の組織酸素飽和度を上昇させることが報告されている(Acta Anaesthesiol Scand. 2011;55:1239-1246)。末梢神経ブロックの併用により局所好中球浸潤が増加していたことから、手術部位感染を抑制した可能性が考えられる。

本研究では末梢神経ブロックにより疼痛増強物質とされる IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、COX-2 の遺伝子誘導が術後6時間後、24時間後も増加していた。にもかかわらず Na チャネルを介した鎮痛作用消失後の疼痛閾値はかわらなかったことは NGF の遺伝子誘導がかわらなかったことと一致する。これらによる疼痛増強作用は術後急性期に限定される機序が考えられる。

末梢神経ブロックは炎症性メディエーターの誘導に続き、術後24時間後、48時間後の組織保護・修復に関与する HO-1、15-LO の誘導を促進した。15-LO は COX-2 同様にアラキドン酸カスケードの下流に位置し、マクロファージにおける COX-2 から 15-LO へのシフトが炎症期から創傷治癒期への移行に関与している(Nat Rev Immunol 2008 8:349-361.)。HO-1 は 15-LO に作用によって産生される lipoxin によって誘導されることから(Annu Rev Pathol 2008 3:239-312), 末梢神経ブロックによるアラキドン酸カスケードのシフトにより創傷治癒が促進される可能性が示唆される。

ロピバカインをもちいた末梢神経ブロックは、術後痛の感受性を変えることなく、好中

球の浸潤、貪食マクロファージによるアポトーシス細胞の除去を促進した。手術部位感染を抑制し、創傷治癒を促進することにより、術後回復を改善する可能性が示唆された。

(Regional Anesthesia and Pain Medicine Vol.41, No.5 2016 年掲載)