

063051
妊娠に伴う内因性鎮痛と慢性侵害刺激に対する
脊髄における薬理的、電気生理学的検討

(課題番号 13671559)

平成13年度～平成14年度科学研究費補助金（基盤研究(C)(2)）研究成果報告書

平成15年3月

研究代表者 岩 崎 寛
(旭川医科大学医学部教授)

は し が き

研究経費

平成13年度	1,500千円
平成14年度	700千円
計	2,200千円

研究発表

発表論文

1. 横浜洋也,間宮敬子,岡田華子,高畑 治,岩崎 寛; 妊娠に伴う内因性鎮痛の末梢神経に対する抗侵害効果. *Pharmacoaesthesiology*,13(1),2001
2. 間宮敬子,岡田華子,横浜洋也,仙石和文,高畑 治,岩崎 寛; 妊娠に伴う内因性鎮痛機構の末梢神経知覚伝導系に対する抑制効果. *Journal of Anesthesia*, 15,2001
3. Keiko Mamiya, Hiroya Yokohama, Noriaki Mamiya, Osamu Takahata, Hiroshi Iwasaki; Pregnancy Increases Cutaneous pain Thresholds to Electrical and Chemical Stimuli in the Rats. *Anesthesiology*,95(A748), 2001
4. Shuanglin Hao, Osamu Takahata, Hiroshi Iwasaki ; Antinociceptive interaction between spinal clonidine and lidocaine in the rat formalin test. *Anesthesia and Analgesia*,92(733-738),2001
5. Shuanglin Hao, Osamu Takahata, Keiko Mamiya, Hiroshi Iwasaki ; Sevoflurane suppresses noxious stimulus-evoked expression of Fos-like immunoreactivity in the rat spinal cord via activation of endogenous opioid systems. *Life Sciences*, 71(571-580),2002
6. 横浜洋也、間宮敬子、岡田華子、高畑 治、岩崎 寛; 妊娠に伴う内因性鎮痛の末梢神経に対する抗侵害効果. *Pharmacoaesthesiology*,14(1),2002
7. Shuanglin Hao, Keiko Mamiya, Osamu Takahata, Hiroshi Iwasaki ; Nifedipine potentiates the autinociceptive effect of endomorphin-1 microinjected into the periaqueductal gray in rats. *Anesthesia and Analgesia*,96(1065-1071),2003

学会発表

1. Keiko Mamiya, Hiroya Yokohama, Noriaki Mamiya, Osamu Takahata, Hiroshi Iwasaki ; Pregnancy Increases Cutaneous pain Thresholds to Electrical and Chemical Stimuli in the Rats. *American Society of Anesthesiologist*,2001.10.15
2. 横浜洋也,間宮敬子,岡田華子,高畑 治,岩崎 寛; 妊娠に伴う内因性鎮痛の末梢神経に対する抗侵害効果. 日本麻酔・薬理学会,2001.6.9
3. 間宮敬子,岡田華子,横浜洋也,仙石和文,高畑 治,岩崎 寛; 妊娠に伴う内因性鎮痛機構の末梢神経知覚伝導系に対する抑制効果. 日本麻酔科学会,2001.10.15

発 表 論 文

妊娠に伴う内因性鎮痛の末梢神経に対する抗侵害効果

横浜洋也、岡田華子、間宮敬子、高畑 治、岩崎 寛

旭川医科大学麻酔科蘇生科

【はじめに】妊娠や分娩という生理的現象は麻酔薬や鎮痛薬の必要量を減少させる可能性が指摘されており、これにはエンドルフィンなどの内因性鎮痛物質が関与していると考えられている。この内因性鎮痛機構による疼痛閾値は妊娠末期、分娩後早期に有意に上昇し、ナロキソンにより拮抗されることが確認されている。今回我々は定量的神経選択性末梢神経機能測定装置である Neurometer (Neurotron 社) を用いこの内因性鎮痛機構に対する反応を検討したので報告する。

【対象および方法】対象は SD 系雌性ラット (8~12 週、13 匹) とした。Neurometer により 2000Hz、200Hz、5Hz (それぞれ、A β 、A δ 、C 繊維に対する侵害刺激) の知覚閾値 (CPT) を測定し、コントロール値とした。ラットの膣粘膜の細胞診にて性周期を観察し、適切な時期に交尾させ、粘液栓が認められた時を妊娠第 1 日とした。通常ラットの出産は 22 日目であるが、妊娠 7 日目、14 日目、21 日目、出産後 7 日目の CPT の値を観察した。測定値はコントロール値を 100% とし、その変化率を平均値 \pm 標準偏差で表示した。統計処理は分散分析および Tukey-Kramer 検定を用い危険率 5% 以下で有意差ありとした。

【結果】CPT 値は侵害刺激に対して 2000Hz、200Hz では妊娠後期に 5Hz では妊娠中期、後期にコントロール群と比較して有意に上昇していた。

【結語】妊娠に伴う内因性鎮痛はこれまでに知られている急性痛のみならず、慢性痛にも有意であることが示唆された。

妊娠に伴う内因性鎮痛機構の末梢神経知覚伝導系に対する抑制効果

The effects of pregnancy-induced analgesia on sensory processing of the peripheral nerves in rats

間宮敬子、岡田華子、横浜洋也、仙石和文、高畑 治、岩崎 寛

旭川医科大学麻酔科蘇生科

【はじめに】妊娠後期にはナロキソンにより拮抗される内因性鎮痛機構があることが知られている。これまでの研究では体性侵害刺激や内臓性侵害刺激に対する反応が報告されている。しかし、炎症性侵害刺激に対する反応、末梢知覚神経に対する抗侵害効果については知られていない。今回我々は、妊娠に伴う内因性鎮痛機構の炎症性疼痛および末梢知覚神経に対する有効性を検討した。

【対象および方法】実験1：SD系雌性ラット（体重250-350g）を用いた。妊娠群（n=12）は膣粘液にて性周期を観察し、適切な時期に交尾させ、粘液栓が認められた時を妊娠第1日とした。非妊娠対照群（n=12）および妊娠群の妊娠第21日（通常ラットの出産は22日）にホルマリンテストを行いその行動を観察した。実験2：末梢知覚神経に対する作用はニューロメータ（R）（ニューロトロン社製）を用い、種々の周波数刺激に対する知覚閾値を測定することにより評価した。測定は妊娠前、妊娠7日、14日、21日目、出産7日目に行った。

【結果】実験1：ホルマリンテストの第1相、2相とも有意な疼痛閾値の上昇が認められた。実験2： $A\delta$ 、 $A\beta$ 、C繊維とも妊娠21日目に妊娠前と比較して有意に知覚閾値の上昇が認められた。

【結論】妊娠末期に認められる内因性鎮痛機構はこれまでの研究で報告されてきた急性痛のみならず、慢性痛に対しても有効であることが示唆された。

Pregnancy Increases Cutaneous Pain Thresholds to Electrical and Chemical Stimuli in the Rats

Keiko Mamiya, M.D.; Hiroya Yokohama, M.D.; Noriaki Mamiya, M.D.; Osamu Takahata, M.D., Ph.D.; Hiroshi Iwasaki, M.D., Ph.D., Prof.

Department of Anesthesiology, Asahikawa Medical College, Asahikawa, Hokkaido, Japan

Introduction: Increases in pain thresholds to thermal and mechanical stimuli have been observed during pregnancy in a variety of laboratory animals and humans (1, 2). It is unknown, however, if pregnancy will affect cutaneous pain thresholds to electrical and chemical stimuli (e.g. formalin). In the present study, we aimed to examine, in rats, the effects of pregnancy on pain behaviors induced by electrical stimulation of the peripheral receptive fields, or by subcutaneous injection of formalin into the hind paw.

Methods: 1. Formalin test: A total of 24 female Sprague-Dawley rats weighing between 250-350 g were used, 12 pregnant rats and 12 non-pregnant rats as control. The exact time of pregnancy was determined by the detection of mucous plugs in the cage. Formalin tests were performed on the 21st day of gestation (1 day prior to delivery) by subcutaneous injection of 50 μ l formalin (5%) into the ventral surface of the hind paw in each rat. The number of hind-paw flinches was counted for 60 min (including phase 1 and phase 2) after the initial injection, and compared between experimental and control rats. 2. Pain thresholds to electrical stimulation of the hind paw. A total of 13 pregnant rats were used in this study. Each rat was tested for pain threshold before pregnancy by applying different frequencies (2000 Hz, 250 Hz and 5 Hz) of electrical stimulation to the hind paw using a Neurometer (Neurotron, Inc. Baltimore, MD, USA) to determine the current perception threshold (CPT). Different frequencies employed here were used to selectively activate different fibers (e.g. A, A and C). All rats were tested again on 7, 14, and 21 days of gestation, and 7 days after parturition. Pain threshold was defined as the minimum electric current that required to evoke squealing of the rat.

3. Statistics. Differences in the number of formalin-induced foot flinch between pregnant and control rats were analyzed using Student's t-test. Data were expressed as mean \pm S.D. Differences in the pain threshold to electrical stimulation between different groups of rat were tested using two-way repeated ANOVA followed by post hoc comparison. $P < 0.05$ was considered as statistically significant.

Results: In formalin tests, the numbers of hind-paw flinches in pregnant rats were significantly lower in both phase 1 (control: 43.89 ± 9.4 vs. pregnant: 21.75 ± 13.5) and phase 2 (control: 715.86 ± 219.38 vs. pregnant: 476.3 ± 257.06) than control group ($p < 0.05$). In CPT tests, the current thresholds (in mA) in pregnant rats (2000Hz: 4.42 ± 1.16 ; 250Hz: 4.58 ± 1.19 ; 5Hz: 7.7 ± 3.17) were significantly higher than controls (2000Hz: 2.87 ± 0.89 , 250Hz: 3.13 ± 1.33 ; 5Hz: 4.07 ± 1.46) at all three frequencies on day 21 of gestation ($p < 0.05$).

Conclusions: Results suggest that pregnancy can increase cutaneous pain thresholds to electrical as well as chemical stimuli.

1) Science 1980;210:193-195.

2) Anesthesiology 1991;927-933.

Anesthesiology 2001; 95:A748

2001 ASA Meeting Abstracts.

学 会 发 表

Pregnancy Increases Cutaneous Pain Thresholds to Electrical and Chemical Stimuli in the Rats

Keiko Mamiya, M.D.; Hiroya Yokohama, M.D.; Noriaki Mamiya, M.D.; Osamu Takahata, M.D., Ph.D.; Hiroshi Iwasaki, M.D., Ph.D., Prof.
Department of Anesthesiology, Asahikawa Medical College, Asahikawa, Hokkaido, Japan

Introduction: Increases in pain thresholds to thermal and mechanical stimuli have been observed during pregnancy in a variety of laboratory animals and humans (1, 2). It is unknown, however, if pregnancy will affect cutaneous pain thresholds to electrical and chemical stimuli (e.g. formalin). In the present study, we aimed to examine, in rats, the effects of pregnancy on pain behaviors induced by electrical stimulation of the peripheral receptive fields, or by subcutaneous injection of formalin into the hind paw.

Methods: 1. Formalin test: A total of 24 female Sprague-Dawley rats weighing between 250-350 g were used, 12 pregnant rats and 12 non-pregnant rats as control. The exact time of pregnancy was determined by the detection of mucous plugs in the cage. Formalin tests were performed on the 21st day of gestation (1 day prior to delivery) by subcutaneous injection of 50 μ l formalin (5%) into the ventral surface of the hind paw in each rat. The number of hind-paw flinches was counted for 60 min (including phase 1 and phase 2) after the initial injection, and compared between experimental and control rats. 2. Pain thresholds to electrical stimulation of the hind paw. A total of 13 pregnant rats were used in this study. Each rat was tested for pain threshold before pregnancy by applying different frequencies (2000 Hz, 250 Hz and 5 Hz) of electrical stimulation to the hind paw using a Neurometer (Neurotron, Inc. Baltimore, MD, USA) to determine the current perception threshold (CPT). Different frequencies employed here were used to selectively activate different fibers (e.g. A, A and C). All rats were tested again on 7, 14, and 21 days of gestation, and 7 days after parturition. Pain threshold was defined as the minimum electric current that required to evoke squealing of the rat.

3. Statistics. Differences in the number of formalin-induced foot flinch between pregnant and control rats were analyzed using Student's t-test. Data were expressed as mean \pm S.D.

Differences in the pain threshold to electrical stimulation between different groups of rat were tested using two-way repeated ANOVA followed by post hoc comparison.

$P < 0.05$ was considered as statistically significant.

Results: In formalin tests, the numbers of hind-paw flinches in pregnant rats were significantly lower in both phase 1 (control: 43.89 ± 9.4 vs. pregnant: 21.75 ± 13.5) and phase 2 (control: 715.86 ± 219.38 vs. pregnant: 476.3 ± 257.06) than control group ($p < 0.05$). In CPT tests, the current thresholds (in mA) in pregnant rats (2000Hz: 4.42 ± 1.16 ; 250Hz: 4.58 ± 1.19 ; 5Hz: 7.7 ± 3.17) were significantly higher than controls (2000Hz: 2.87 ± 0.89 , 250Hz: 3.13 ± 1.33 ; 5Hz: 4.07 ± 1.46) at all three frequencies on day 21 of gestation ($p < 0.05$).

Conclusions: Results suggest that pregnancy can increase cutaneous pain thresholds to electrical as well as chemical stimuli.

1) Science 1980;210:193-195.

2) Anesthesiology 1991;927-933.

Anesthesiology 2001; 95:A748

2001 ASA Meeting Abstracts.

妊娠に伴う内因性鎮痛の末梢神経に対する抗侵害効果

横浜洋也、岡田華子、間宮敬子、高畑 治、岩崎 寛

旭川医科大学麻酔科蘇生科

【はじめに】妊娠や分娩という生理的現象は麻酔薬や鎮痛薬の必要量を減少させる可能性が指摘されており、これにはエンドルフィンなどの内因性鎮痛物質が関与していると考えられている。この内因性鎮痛機構による疼痛閾値は妊娠末期、分娩後早期に有意に上昇し、ナロキソンにより拮抗されることが確認されている。今回我々は定量的神経選択性末梢神経機能測定装置である Neurometer (Neurotron 社) を用いこの内因性鎮痛機構に対する反応を検討したので報告する。

【対象および方法】対象は SD 系雌性ラット (8~12 週、13 匹) とした。Neurometer により 2000Hz、200Hz、5Hz (それぞれ、 $A\beta$ 、 $A\delta$ 、C 繊維に対する侵害刺激) の知覚閾値 (CPT) を測定し、コントロール値とした。ラットの膣粘膜の細胞診にて性周期を観察し、適切な時期に交尾させ、粘液栓が認められた時を妊娠第 1 日とした。通常ラットの出産は 22 日目であるが、妊娠 7 日目、14 日目、21 日目、出産後 7 日目の CPT の値を観察した。測定値はコントロール値を 100% とし、その変化率を平均値 \pm 標準偏差で表示した。統計処理は分散分析および Tukey-Kramer 検定を用い危険率 5% 以下で有意差ありとした。

【結果】CPT 値は侵害刺激に対して 2000Hz、200Hz では妊娠後期に 5Hz では妊娠中期、後期にコントロール群と比較して有意に上昇していた。

【結語】妊娠に伴う内因性鎮痛はこれまでに知られている急性痛のみならず、慢性痛にも有意であることが示唆された。

妊娠に伴う内因性鎮痛機構の末梢神経知覚伝導系に対する抑制効果

The effects of pregnancy-induced analgesia on sensory processing of the peripheral nerves in rats

間宮敬子、岡田華子、横浜洋也、仙石和文、高畑 治、岩崎 寛
旭川医科大学麻酔科蘇生科

【はじめに】妊娠後期にはナロキソンにより拮抗される内因性鎮痛機構があることが知られている。これまでの研究では体性侵害刺激や内臓性侵害刺激に対する反応が報告されている。しかし、炎症性侵害刺激に対する反応、末梢知覚神経に対する抗侵害効果については知られていない。今回我々は、妊娠に伴う内因性鎮痛機構の炎症性疼痛および末梢知覚神経に対する有効性を検討した。

【対象および方法】実験1：SD系雌性ラット（体重250-350g）を用いた。妊娠群（n=12）は膣粘液にて性周期を観察し、適切な時期に交尾させ、粘液栓が認められた時を妊娠第1日とした。非妊娠対照群（n=12）および妊娠群の妊娠第21日（通常ラットの出産は22日）にホルマリンテストを行いその行動を観察した。実験2：末梢知覚神経に対する作用はニューロメータ（R）（ニューロトロン社製）を用い、種々の周波数刺激に対する知覚閾値を測定することにより評価した。測定は妊娠前、妊娠7日、14日、21日目、出産7日目に行った。

【結果】実験1：ホルマリンテストの第1相、2相とも有意な疼痛閾値の上昇が認められた。実験2：A δ 、A β 、C繊維とも妊娠21日目に妊娠前と比較して有意に知覚閾値の上昇が認められた。

【結論】妊娠末期に認められる内因性鎮痛機序はこれまでの研究で報告されてきた急性痛のみならず、慢性痛に対しても有効であることが示唆された。