

局所投与したデクスメテミジンは

カラゲニン誘発炎症性疼痛を抑制する

本田 優花

(平成 26 年 12 月 4 日受付)

緒 言

口腔外科手術などの観血的処置後の術後疼痛を軽減することは患者にとって有益であり、早期回復のためにも必要である。歯科口腔領域の観血的処置は局所麻酔下で行われることが多いが、その作用時間は比較的短い。そこで、局所麻酔薬の効果が消失した後は、一般的には非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）が使用されている¹⁾。術後疼痛は主に炎症によって惹起されるため、抗炎症作用を有する薬物を使用することは理にかなっている。しかし、NSAIDsは胃腸障害や血小板凝集能低下などに代表される様々な全身的な副作用を惹起し、消化性潰瘍の既往のある患者などにおいては、その使用量および使用自体を制限せざるを得ない場合がある²⁾。NSAIDs以外に麻薬性鎮痛薬も術後疼痛に使用されることがあるが、呼吸抑制などの全身的な副作用のため、外来患者に対して使用することはあまりない³⁾。そのため、術後疼痛に対してNSAIDsや麻薬性鎮痛薬の投与以外の方法が望まれている。

周術期に鎮静薬として広く使用されている選択的 α 2アドレナリン受容体アゴニストであるデクスマデトミジンは、中枢神経系に広く分布する α 2アドレナリン受容体を介して鎮痛効果をもたらすことが知られている⁴⁾。近年、デクス

メデトミジンなどの α 2アドレナリン受容体アゴニストを局所麻酔薬に混合して局所投与することによって、局所麻酔効果が増強することが報告されている⁵⁻⁸⁾。また、助川ら⁹⁾は、マウスにおけるカラゲニン浮腫モデルを用いて、局所投与されたデクスマデトミジンが末梢における α 2アドレナリン受容体を介して抗炎症作用を示すことを報告している。これらのことから、デクスマデトミジンを炎症部位に皮下注射することにより、抗炎症作用を介した鎮痛効果が期待できるのではないかと考えられる。

そこで、本研究では、炎症部位に皮下注射したデクスマデトミジンが炎症性疼痛を抑制するという仮説を立て、その検証を行った。また、炎症部位に皮下注射したデクスマデトミジンが炎症性疼痛を抑制することが証明された場合には、その効果が α 2アドレナリン受容体を介したものであるかどうかを評価した。さらに、その効果が中枢に局在する α 2アドレナリン受容体を介した中枢性の効果であるのか、それとも末梢に局在している受容体を介した末梢性の効果であるのか検討した。

方 法

本研究は、岡山大学動物実験委員会の承認のもとに行なわれた（承認番号OKU-2013266）。

対 象

8週齢の Sprague-Dawley 系雄性ラット [Crl:CD(SD)IGS, SPF]を日本チャーレス・リバー株式会社（横浜市）から購入した。ラットは、明暗周期 12 時間の条件下で飼育した。飼育期間中は飼料および水を自由摂取させた。

試験薬

λ -カラゲニンを Santa Cruz Biotechnology 社 (Dallas, USA) から購入した。
デクスマデトミジン（プレセデックス®）は丸石製薬株式会社（大阪市）から購入した。また、 α 2アドレナリン受容体のアンタゴニストであるヨヒンビンは Sigma-Aldrich 社 (St. Louis, USA) から購入した。いずれの試験薬も生理食塩水で希釈した。

疼痛閾値の評価方法

金網の上に透明アクリルゲージ（60 cm W×13 cm D×15 cm H、透明アクリル板で横 6 つに分画）を置き、ラットを入れた。環境に馴化し、探索行動が見られなくなった後（約 15 分後）に、von Frey フィラメント（Touch Test^R Sensory Evaluators, North Coast Medical, Inc., Gilroy, USA）を用いて、Chapla¹⁰⁾らの up-down method に従って、50% 疼痛閾値（以下、疼痛閾値）を測定した。8 本のフィラメント（0.4、0.6、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、および 15.0g）を使用し、2.0g のフィラメントから、試験薬を皮下注射した足蹠の刺激を開始した。フィラメントの先端がやや湾曲する程度の力で、足底に対し 2～3 秒間垂直に当て、後肢が素早い逃避反応を示した場合を陽性とし、陽性であれば、一段階細いフィラメントで刺激し、反応が無ければ一段階太いフィラメントで刺激を行った。反応が陰性から陽性へ又は陽性から陰性へ変化した時点を最初の 2 反応とし、その後 4 反応施行し、逃避行動の有無のパターンによる定数が記載された一覧表および計算式¹⁰⁾を用いて疼痛閾値を算出した。なお、15.0g の刺激で陽性反応がなかった場合は 15.0g を疼痛閾値とした。疼痛閾値の測定は、試験薬投与前および投与 2、4、6、8、12 時間後に行った。試験薬を皮下注射した者および評価者は、試験薬が何であるかを知らずにブラインドで注射および評

価を行った。

炎症性疼痛モデルの作成

予備実験として、0.04、0.2、1、および5%カラゲニン溶液を作製し、イソフルラン麻酔下で、ラットの後肢足蹠に各溶液 50 μ l を皮下注射した。注射 12 時間後まで疼痛閾値を測定し、カラゲニンの濃度依存性に疼痛閾値が低下することを確認した（図 1A）。さらに、この予備実験で、疼痛閾値の低下を引き起こすカラゲニンの 50% 有効濃度が 1.075% であったため、本研究では 1% カラゲニン溶液を使用することにした（図 1B）。

局所投与したデクスメデトミジンの効果の評価

最終濃度が 1、10、および 100 μ M になるように、デクスメデトミジンを 1% カラゲニン溶液に混合し、ラットの後肢足蹠（右側）にそれぞれ 50 μ l 皮下注射した。さらに、デクスメデトミジンの効果が α 2 アドレナリン受容体を介したものであることを確認するため、 α 2 アドレナリン受容体のアンタゴニストであるヨヒンビンを 10 μ M の最終濃度で、10 μ M のデクスメデトミジンと一緒に

に 1 % カラゲニン溶液に混合し、ラットの後肢足蹠に 50 μ l 皮下注射した。なお、それぞれの実験には 8 匹のラットを使用した。

デクスメデトミジンの中枢性効果の影響

デクスメデトミジンの中中枢性効果の影響を調べることによって、効果が末梢に局在している α 2 アドレナリン受容体を介したものであるかどうかを評価した。10 μ M のデクスメデトミジンを足蹠の代わりに背部に 50 μ l 皮下注射し、その直後に 1 % カラゲニン溶液をラットの足蹠に皮下注射した。対照群には、デクスメデトミジンの代わりに生理食塩水を背部に皮下注射した。疼痛閾値の測定は前述と同様の方法で行った。なお、疼痛閾値測定前に正向反射も評価した。

組織学的評価

デクスメデトミジンの抗炎症作用を組織学的に評価するために、生理食塩水、1 % カラゲニン溶液、および 1 % カラゲニンと 10 μ M のデクスメデトミジンの混合液をラットの足蹠に皮下注射し、6 時間後に注射部位の皮下組織を採取し

た。採取した組織は 10% ホルマリン溶液で固定し、パラフィン包埋を行い、厚さ $5 \mu\text{m}$ にスライスしてヘマトキシリン・エオジン染色を行った。染色後、顕微鏡を用いて炎症細胞の集積の程度を評価した。

統計学的分析

疼痛閾値の時間経過における各試験薬間の違いを、two-way repeated measures analysis of variance (ANOVA) を用いて解析した。また、各試験薬の疼痛閾値・時間曲線下面積 (AUC) を計算し、one-way ANOVA と post-hoc Dunnett's multiple comparison test を用いて解析した。統計解析には統計解析ソフト (GraphPad Prism ver.4R) を用い、有意水準を 5 %とした。また、データは平均値および標準偏差で表記した。

結 果

局所投与したデクスマデトミジンの効果

1 % カラゲニン溶液を足蹠に皮下注射する前の疼痛閾値は 15.0g またはそれに近い値であった。また予備研究として、生理食塩水、 $10 \mu\text{M}$ のデクスマデト

ミジン、または $10 \mu M$ のヨヒンビンのみをそれぞれ足蹠に皮下注射し、疼痛閾値を評価したところ、疼痛閾値の有意な変化は認められなかった。

1 %カラゲニン溶液に 1、10、および $100 \mu M$ のデクスメデトミジンを混合した溶液を投与した時の、12 時間までの疼痛閾値の経時的变化を図 2A に示す。デクスメデトミジンを 1 %カラゲニン溶液に混合して皮下注射することによつて、1 %カラゲニン溶液のみを注射したものと比較して疼痛閾値は上昇した。さらに、各試験薬での AUC はデクスメデトミジンの濃度が高くなるにつれて増加し、炎症性疼痛に対して濃度依存性の抑制効果が認められた。(図 2B)。

図 3A および 3B は、1 %カラゲニン溶液と $10 \mu M$ のデクスメデトミジンの混合溶液に、 $10 \mu M$ のヨヒンビンを混合した時の疼痛閾値の経時的变化を示している。デクスメデトミジンによって上昇した AUC は、ヨヒンビンによって低下し、デクスメデトミジンの効果はヨヒンビンによって拮抗された。

デクスメデトミジンの中枢性効果の影響

$10 \mu M$ のデクスメデトミジンを背部に皮下注射したものは、生理食塩水を背部に皮下注射したものと同様に、1 %カラゲニン溶液を皮下注射した後に疼痛

閾値の低下がみられ、両者に差はみられなかった（図4A）。また、AUCにおいても両者に差はなく、 $10\mu M$ のデクスマデトミジンを背部に皮下注射することによる効果は認められなかった（図4B）。さらに、いずれのラットにおいても正向反射に影響を及ぼさなかった。

組織学的評価

1%カラゲニン溶液を足蹠に皮下注射し6時間後に採取した皮下組織は、生理食塩水を皮下注射した後の組織と比較して、より多くの炎症細胞の集積が認められたが（図5Aおよび図5B）、 $10\mu M$ のデクスマデトミジンを混合することによって炎症細胞の集積は減少していた（図5C）。

考 察

これまでに、 α 2アドレナリン受容体アゴニストが炎症性メディエーターの産生を抑制し、抗炎症作用を有していることが報告されている¹¹⁻¹⁴⁾。しかし、これらの研究は、ヒトの血液サンプルを用いた *in vitro* 研究^{11,12)}や、ラットの脊髄損傷モデル¹³⁾、敗血症モデル¹⁴⁾を使用して全身的に投与されたものであり、

α 2アドレナリン受容体アゴニストを局所投与し、抗炎症作用、鎮痛作用を検討した報告は少ない¹⁵⁾。Walker らの研究¹⁵⁾は、硬膜外投与したデクスメデトミジンがカラゲニン誘発炎症性痛覚過敏を抑制したことを示したもので、本研究とは投与方法が異なるが、本研究結果と同様にデクスメデトミジンが急性炎症性疼痛を抑制することを示している。

これまでいくつかの研究では、静脈内投与したデクスメデトミジンが中枢性の効果を介して術後鎮痛の抑制に有効であったこと報告している^{16,17)}。しかし、今回の研究では、足蹠への皮下注射と同じ濃度で背部皮下に注射したデクスメデトミジンに効果がなかったことから、本研究において足蹠に皮下注射された $10 \mu\text{M}$ のデクスメデトミジンは、中枢に局在する α 2アドレナリン受容体を介した効果ではなく、末梢に局在する受容体を介して効果を発現したと考えられる。もし、高濃度でデクスメデトミジンを皮下注射する、あるいは低濃度であっても静脈内投与を行うと、鎮痛効果は中枢における α 2アドレナリン受容体を介した中枢性効果によってもたらされると考えられる。しかし、その場合、デクスメデトミジンの血中濃度の上昇により全身的な副作用をもたらす可能性がある。

高濃度のデクスメデトミジンを投与すると、徐脈、催眠などを含む全身的副作用を引き起こすことが知られている^{18,19)}。ラットに $2 \mu\text{g/kg}$ のデクスメデトミジンを局所投与すると中枢性の鎮静効果が現れることが報告されている²⁵⁾。さらに他の研究では、ラットに 0.5、2、6、および $20 \mu\text{g/kg}$ のデクスメデトミジンを局所投与したところ、 $6 \mu\text{g/kg}$ 以下では重篤な全身的副作用は認められなかつたことを報告している⁷⁾。全身的な作用については言及していないがデクスメデトミジンと NSAIDs の相加効果について述べた最近の研究²⁰⁾でも、ラットに $12.5 \mu\text{g/kg}$ のデクスメデトミジンを腹腔内に投与している。これまでのデクスメデトミジンの局所投与による効果を調べた研究は、いずれも高濃度のデクスメデトミジンを使用している。しかし、本研究におけるデクスメデトミジンの投与量は $0.4 \mu\text{g/kg}$ 程度であった。この投与量は他の研究^{7, 20, 25)}や、鎮静のための導入量 ($1 \mu\text{g/kg}$)²¹⁾と比較しても明らかに低用量である。その結果、鎮静などの全身作用は出現せず、安全に投与することが可能であることから、臨床応用が期待できると考えられる。

炎症部位におけるデクスメデトミジンの抑制効果の機序は解明されていない。本研究の組織学的評価では、カラゲニンのみを皮下注射したものと比較して、

デクスメデトミジンを混合することによって炎症細胞の集積が抑制されていた。

このことは、デクスメデトミジンの抗炎症作用が疼痛抑制の主な機序であるこ

とを示唆している。しかし、他のメカニズムも除外できない。Brummet ら⁵⁾は、

デクスメデトミジンは直接的に末梢神経の過分極活性化陽イオン電流をプロッ

クし、鎮痛効果を発現すると述べている。さらに Mansikka ら²²⁾は、デクスメデ

トミジンが μ オピオイド受容体ノックアウトマウスにおける炎症性疼痛を抑制

しなかつたことから、デクスメデトミジンの効果は μ オピオイド受容体が関与

しているのではないかと示唆している。これらの報告から、デクスメデトミジ

ンの効果は複雑であり、末梢における α 2 アドレナリン受容体を介する抗炎症

作用だけでなく、他の機序も関与していると考えられる。

最近の研究^{23,24)}では、硬膜外投与や腹腔内投与したデクスメデトミジンが神

経傷害性疼痛を抑制することを示している。また Lee ら²⁵⁾は、局所投与したデ

クスメデトミジンがラットの末梢性 α 2 アドレナリン受容体を介して脊髄損傷

による神経傷害性疼痛を抑制することを報告している。術後疼痛は、炎症性疼

痛だけでなく神経傷害性疼痛も含まれているといわれていることから²⁶⁾、デク

スメデトミジンを術中に使用することは、炎症性疼痛の抑制だけでなく、術後

疼痛全般の抑制に有用ではないかと考えられる。

結 語

本研究結果から、炎症部位に皮下注射したデクスメデトミジンが、全身的副作用をもたらすことなく、末梢における α 2アドレナリン受容体を介して炎症性疼痛を抑制することが示された。この知見から、デクスメデトミジンの局所の皮下注射は、術後疼痛のような急性炎症性疼痛の緩和に有用である可能性が示唆された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究を行う貴重な研究機会を与えて頂き、ご指導、ご校閲を賜りました岡山大学大学院医歯薬学総合研究科歯科麻酔・特別支援歯学分野の宮脇卓也教授に心より感謝の意を表します。また、本研究を行うにあたり、貴重なご助言をいただきました岡山大学病院歯科麻酔科の先生方に深くお礼を申し上げます。

文 献

- 1) Zor, Z.F., Isik, B. and Cetiner, S.: Efficacy of preemptive lornoxicam on postoperative analgesia after surgical removal of mandibular third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.*, **117**, 27–31, 2013.
- 2) Harirforoosh, S., Asghar, W. and Jamali, F.: Adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci.*, **16**, 821–847, 2013.
- 3) 金子 譲：全身麻酔；歯科麻酔学（福島和昭，原田 純，嶋田昌彦，一戸達也，丹羽 均編）. 7版，医歯薬出版，東京，353, 2013.
- 4) Kamibayashi, T. and Maze, M.: Clinical uses of alpha2-adrenergic agonists. *Anesthesiology.*, **93**, 1345–1349, 2000.
- 5) Brummett, C.M., Hong, E.K., Janda, A.M., Amodeo, F.S. and Lydic, R.: Peripheral dexmedetomidine added to ropivacaine for sciatic nerve block in rats prolongs the duration of analgesia by blocking the hyperpolarization-activated cation current. *Anesthesiology.*, **115**,

836–843, 2011.

- 6) Brummett, C.M., Norat, M.A., Palmisano, J.M. and Lydic, R.: Perineural administration of dexmedetomidine in combination with bupivacaine enhances sensory and motor blockade in sciatic nerve block without inducing neurotoxicity in the rat. *Anesthesiology.*, **109**, 502–511, 2008.
- 7) Brummett, C.M., Padda, A.K., Amodeo, F.S., Welch, K.B. and Lydic, R.: Perineural dexmedetomidine added to ropivacaine causes a dose-dependent increase in the duration of thermal antinociception in sciatic nerve block in rat. *Anesthesiology.*, **111**, 1111–1119, 2009.
- 8) Yoshitomi, T., Kohjitani, A., Maeda, S., Higuchi, H., Shimada, M. and Miyawaki, T.: Dexmedetomidine enhances the local anesthetic action of lidocaine via an α -2A adrenoceptor. *Anesth Analg.*, **107**, 96–101, 2008.
- 9) Sukegawa, S., Higuchi, H., Inoue, M., Nagatsuka, H., Maeda, S. and Miyawaki, T.: Locally injected dexmedetomidine inhibits carrageenin-induced inflammatory responses in the injected region. *Anesth Analg.*, **118**, 473–480, 2014.

- 10) Chaplan, S.R., Bach, F.W., Pogrel, J.W., Chung, J.M. and Yaksh TL.: Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. *J Neurosci Methods.*, **53**, 55-63, 1994.
- 11) Kim, M.H. and Hahn TH.: The effect of clonidine pretreatment on the perioperative proinflammatory cytokines, cortisol, and ACTH responses in patients undergoing total abdominal hysterectomy. *Anesth Analg.*, **90**, 1441-1444, 2000.
- 12) Maes, M., Lin, A., Kenis, G., Egyed, B. and Bosmans E.: The effects of noradrenaline and alpha-2 adrenoceptor agents on the production of monocytic products. *Psychiatry Res.*, **96**, 245-253, 2000.
- 13) Can, M., Gul, S., Bektas, S., Hanci, V. and Acikgoz, S.: Effects of dexmedetomidine or methylprednisolone on inflammatory responses in spinal cord injury. *Acta Anaesthesiol Scand.*, **53**, 1068-1072, 2009.
- 14) Taniguchi, T., Kidani, Y., Kanakura, H., Takemoto, Y. and Yamamoto K.: Effects of dexmedetomidine on mortality rate and inflammatory responses

- to endotoxin-induced shock in rats. *Crit Care Med.*, **32**, 1322–1326, 2004.
- 15) Walker, S. M., Howard, R. F., Keay, K. A. and Fitzgerald M.: Developmental age influences the effect of epidural dexmedetomidine on inflammatory hyperalgesia in rat pulps. *Anesthesiology*, **102**, 1226–1236, 2005.
- 16) Gómez-Vázquez, M. E., Hernández-Salazar, E., Hernández-Jiménez, A., Pérez-Sánchez, A., Zepeda-López, V. A. and Salazar-Páramo, M.: Clinical analgesic efficacy and side effects of dexmedetomidine in the early postoperative period after arthroscopic knee surgery. *J Clin Anesth.*, **19**, 576–582, 2007.
- 17) Gurbet, A., Basagan-Mogol, E., Turker, G., Ugun, F., Kaya, F. N. and Ozcan B.: Intraoperative infusion of dexmedetomidine reduces perioperative analgesic requirements. *Can J Anaesth.*, **53**, 646–652, 2006.
- 18) Hall, J. E., Uhrich, T. D., Barney, J. A., Arain, S. R. and Ebert, T. J.:

- Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg.*, **90**, 699–705, 2000.
- 19) Jung, H. S., Joo, J. D., Jeon, Y. S., Lee, J. A., Kim, D. W., In, J. H., Rhee, H. Y. and Choi, J. W.: Comparison of an intraoperative infusion of dexmedetomidine or remifentanil on perioperative haemodynamics, hypnosis and sedation, and postoperative pain control. *J Int Med Res.*, **39**, 1890–1899, 2011.
- 20) Karadas, B., Kaya, T., Gulturk, S., Parlak, A., Gursoy, S., Cetin, A., Bagcivan, I.: Additive interaction of intraperitoneal dexmedetomidine and topical nimesulide, celecoxib, and DFU for antinociception. *Eur J Pharmacol.*, **556**, 62–68, 2007.
- 21) Arain, S. R. and Ebert, T. J.: The Efficacy, side effects, and recovery characteristics of dexmedetomidine versus propofol when used for intraperioperative sedation. *Anesth Analg.*, **95**, 461–466, 2002.
- 22) Mansikka, H., Zhou, L., Donovan, D. M., Pertovaara, A. and Raja, S. N.: The role of mu-opioid receptors in inflammatory hyperalgesia and alpha

α 2-adrenoceptor-mediated antihyperalgesia. *Neuroscience.*, **113**, 339–349, 2002.

23) Kimura, M., Saito, S. and Obata, H.: Dexmedetomidine decreases hyperalgesia in neuropathic pain by increasing acetylcholine in the spinal cord. *Neurosci Lett.*, **529**, 355–363, 2012.

24) Poree, L. R., Guo, T. Z., Kingery, W. S. and Maze M.: The analgesic potency of dexmedetomidine is enhanced after nerve injury: a possible role for peripheral α -2 adrenoceptors. *Anesth Analg.*, **87**, 941–948, 1998.

25) Lee, H. G., Choi, J. I., Kim, Y. O. and Yoon MH.: The role of alpha-2 adrenoceptor subtype in the antiallodynic effect of intraplantar dexmedetomidine in a rat spinal nerve ligation model. *Neurosci Lett.*, **557**, 118–122, 2013.

26) Tinastepe, N. and Oral, K.: Neuropathic pain after dental treatment. *Agri.*, **25**, 1–6, 2013.

表題脚注

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

機能再生・再建科学専攻

口腔・顎・顔面機能再生制御学講座

歯科麻酔・特別支援歯学分野

(指導: 宮脇卓也教授)

図の説明

図1. カラゲニンの濃度の違いによる疼痛閾値への影響

A. 0.04～5%カラゲニン溶液 (Carrageenan) を足蹠に皮下注射後、12時間後までの疼痛閾値の経時的变化を示している (各濃度 : n=6)。

Baseline: 注射前

B. 疼痛閾値・時間曲線下面積 (AUC) に対するカラゲニンの濃度依存性の影響を示している (各濃度 : n=6)。

図2. 炎症性疼痛に対するデクスメデトミジンの効果

A. 1%カラゲニン溶液 (Carrageenan) または1%カラゲニンにデクスメデトミジンを混合した溶液 (Carrageenan + Dex) の皮下注射後の疼痛閾値の経時的变化を示している (各群 : n=8)。

Baseline: 注射前

B. デクスメデトミジンの濃度の違いによる疼痛閾値・時間曲線下面積 (AUC) への影響を示している (各群 : n=8)。

Baseline: 注射前

*P<0.05, ***P <0.001 vs. Baseline values

図3. デクスメデトミジンの炎症性疼痛抑制効果に対するヨヒンビンの影響

A. 1%カラゲニン溶液 (Carrageenan)、1%カラゲニンに $10\mu M$ のデクスメデトミジン (Dex) を混合した溶液 (Carrageenan + Dex)、および1%カラゲニンに $10\mu M$ のデクスメデトミジンと $10\mu M$ のヨヒンビン (Yohi) を混合した溶液 (Carrageenan + Dex + Yohi) の皮下注射後の疼痛閾値の経時的变化を示している (各群 : n=8)。

Baseline: 注射前

B. 各試験薬における疼痛閾値・時間曲線下面積 (AUC) を示している (各群 : n=8)。

Baseline: 注射前

*P<0.05 vs. 1% Carrageenan

図4. デクスメデトミジンの中枢性効果の経時的变化

A. $10 \mu M$ のデクスメデトミジン (Dex) または生理食塩水 (Saline) を背部に皮下注射し、1 %カラゲニン溶液 (Carrageenan) を足蹠に皮下注射した後の疼痛閾値の経時的变化を示している (各群 : n=8)。

Baseline: 注射前

B. 各試験薬における疼痛閾値・時間曲線下面積 (AUC) を示している (各群 : n=8)。

図 5. 試験薬投与後 6 時間の皮下組織像 (ヘマトキシリン-エオジン染色)

A. 生理食塩水の皮下注射後 6 時間の組織像

B. 1 %カラゲニン溶液の皮下注射後 6 時間の組織像

C. 1 %カラゲニンに $10 \mu M$ のデクスメデトミジンを混合した溶液の皮下注射後 6 時間の組織像