

主題（１）疼痛治療の基礎と臨床

1-1

臨床で用いられるカッパーアゴニストのデルタアゴニスト作用

○松宮輝彦、岩尾佳代子、荒井美治、岡 哲雄
東海大学医学部薬理学教室

痛みの発生部位、性状および経過などは、病気の診断の手掛りになる。一方、どのような痛みでも患者にとっては苦痛になる。つまり、痛みを鎮めることは、診断する側にとっても、患者側にとっても大切なことである。適切に痛みを鎮めるには、鎮痛薬に対する正しい理解が必要である。鎮痛薬には、脂肪酸シクロオキシゲナーゼを阻害することにより効果を現わすアスピリンを代表とする薬物群と、オピオイド受容体と結合することにより効果を現わすモルヒネを代表とする薬物群とがある。

オピオイド受容体には、ミュー (μ)、カッパー (κ)、およびデルタ (δ) など少なくとも3つのタイプが存在することが知られている。臨床で用いられている鎮痛薬のなかで、モルヒネ、ペチジン、およびフェンタニールなどは μ -アゴニスト、ペンタゾシン、およびブトルファノールなどは κ -アゴニスト、とそれぞれ考えられている。また、コデインは体内で代謝されて約10%がモルヒネになり μ 受容体に作用するので、モルヒネのプロドラッグと考えることができる間接的 μ -アゴニストとされている。なお、ブプレノルフィン は μ -パーシャルアゴニストと考えられているが、 μ 受容体に作用するとともに、 κ -パーシャルアゴニストとして作用することも示唆されている¹⁾。私達は、オピオイド受容体の3つのタイプに対して選択性の高いアンタゴニストを用い、種々のオピオイドのアゴニスト作用と3つのタイプとの関係を評価していた過程で、臨床で κ -アゴニストとして用いられるオピオイドに、 δ -アゴニスト作用があることを見い出したので報告する。

[実験方法]

今回の実験には、 μ 、 κ 、および δ など3つのオピオイド受容体のタイプが存在することが知られている摘出マウス輸精管標本 (MVD)²⁾、および3つのオピオイド受容体のなかで δ 受容体のみが存在することが知られている摘出ハムスター輸精管標本 (HVD)³⁾ などを用いた。選択性の高いアンタゴニストとして、 μ 受容体に対しては D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Orn-Thr-Pen-Thr-NH₂ (CTOP)⁴⁾、 κ 受容体に対しては nor-binaltorphimine (nor-BNI)⁵⁾、 δ 受容体に対しては naltrindole (NTI)⁶⁾ と N,N-diallyl-Tyr-Aib-Aib-Phe-Leu-OH [Aib= α -aminoisobutyric acid] (ICI-174864)⁷⁾ などを用いた。なお、NTI はアゴニストを投与する30分前に投与した。また、そのほかのアンタゴニストはすべて、アゴニストを投与する5分前に投与した。アンタゴニストのアゴニストに対する有効性の評価には Ke (平衡解離定数) 値を用いた⁸⁾。

[実験結果]

(1) 初めに、3つのオピオイド受容体のタイプの代表的アンタゴニストの代表的アゴニストに対する Ke 値 (nM) を MVD で求めた。 κ および δ 受容体に比べ、比較的 μ 受容体に対して親和性が高いことが知られている naloxone (NOX) の Ke 値は、 μ -アゴニストの代表であるモルヒネと [D-Ala², N-Me-Phe⁴, Gly⁵-ol]-enkephalin (DAMGO) に対しては 2.48 と 2.91、 κ -アゴニストの代表である ketocyclazocine (KCZ) と etylketocyclazocine (EK CZ) に対しては 17.3 と 21.0、 δ -アゴニストの代表である [D-Pen², D-Pen⁵]-enkephalin (DPDPE) に対しては 41.2、などであった。また、 μ 受容体に対して特異性が高いことが知られている CTOP の Ke 値は、モルヒネと DAMGO に対しては 68.1 と 40.2 であった。KCZ、EK CZ および DPDPE に対しては、CTOP の 0.2 μ M まで拮抗は認められなかった。なお、モルヒネと DAMGO の Ke 値を求めるときに用いた CTOP の濃度は 10nM であった。また、CTOP の 0.5 μ M 以上の濃度では、MVD の電気刺激に応じた収縮が 50% 以上抑制され Ke 値を

求めることは不可能であった。つまり、CTOP の Ke 値は μ -アゴニストに対しては求めることが出来たが、 κ -および δ -アゴニストに対しては求めることが出来なかった。次に、特異性が高い κ -アンタゴニストの nor-BNI の Ke 値を求めた。KCZ と EKCZ に対しては、0.121 と 0.255、モルヒネと DAMGO に対しては 22.8 と 28.8、DPDPE に対しては、6.06 などであった。また、選択性の高い δ -アンタゴニストの ICI 174864 の Ke 値は DPDPE に対しては 11.3、モルヒネと DAMGO に対しては 6220 と 4940、KCZ、EKCZ に対しては、12500 と 17000、などであった。特異性の高いもう 1 つの δ -アンタゴニストの NTI の Ke 値は、DPDPE に対しては 0.119、モルヒネと DAMGO に対しては 15.6 と 16.1、KCZ と EKCZ に対しては、20.5 と 22.7、などであった。以上の実験結果は、ここに用いたアンタゴニストを用い、被験アゴニストに対する MVD における Ke 値を求めることにより、被験アゴニストが 3 つのタイプのどれと結合することによりアゴニスト作用を表わしているかを知ることができることを示している。

(2) 次に、ペンタゾシンに対する 5 つのアンタゴニストの Ke 値を求めた。その結果 NOX で 16.3、nor-BNI で 1.57、ICI 174864 で 7.68、NTI で 0.123、などであった。なお、CTOP の Ke 値は測定不能であった。すなわち、ペンタゾシンに対する δ -アンタゴニストの Ke 値は、代表的 δ -アゴニストの DPDPE に対する δ -アンタゴニストの Ke 値に近いことから、 μ 、 κ 、および δ 受容体を含む MVD において、ペンタゾシンは δ 受容体と結合することにより、電気刺激に応じた収縮を抑制していると思われる。また、ペンタゾシンに対する κ -アンタゴニストの Ke 値は、代表的 κ -アゴニストの KCZ や EKCZ に比べ 10 倍前後高い値を示したが、 δ -アゴニストの DPDPE や μ -アゴニストのモルヒネや DAMGO より低い値を示した。つまり、MVD におけるペンタゾシンの収縮抑制に、 κ 受容体との結合が 1 部関与している可能性は否定できない。

(3) ブトルファノールに対する 4 つのアンタゴニストの Ke 値を求めた。その結果、nor-BNI で 0.40、ICI

174864 で 18.3、NTI で 0.186、 などであった。なお、CTOP の Ke 値は測定不能であった。すなわち、ブトルファノールに対する δ -、および κ -アンタゴニストの Ke 値は、ブトルファノールが MVD において、 δ と κ の両方の受容体と結合することにより、収縮を抑制していることを示唆した。

今回実験に用いたペンタゾシンとブトルファノールは、教科書的には κ 受容体と結合することにより鎮痛作用を表わすことになっている。しかし、MVD を用いた今回の実験結果は、2つのオピオイドは δ 受容体とも結合してアゴニスト作用を表わすことを強く示唆している。ペンタゾシンもブトルファノールも臨床で広く用いられているので、これらのオピオイドを投与した場合、どの作用が κ あるいは δ 受容体と結合することにより現われているか考える必要があることを今回の実験は示している。

[文献]

- 1) Kajiwara M., Aoki, K., Ishii, K., Numata, H., Matsumiya, T. and Oka, T.: Agonist and antagonist actions of buprenorphine on three types of opioid receptor in isolated preparations. *Jpn. J. Pharmacol.* 40: 95-101, 1986
- 2) Lord, J.A.H., Waterfield, A.A., Hughes, J. and Kosterlitz, H.W.: Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors. *Nature* 267: 495-499, 1977
- 3) McKnight, A.T., Corbett, A.D., Marcoli, M. and Kosterlitz, H.W.: The opioid receptors in the hamster vas deferens are of the δ -type. *Neuropharmacology* 24: 1011-1017, 1985
- 4) Gulya, K., Pelton, J.T., Hruby, V.J. and Yamamura, H.I.: Cyclic somatostatin octapeptide analogues with high affinity and selectivity toward mu opioid

receptors. Life Sci. 38: 2221-2229, 1986

- 5) Portoghese, P.S., Nagase, H., Lipkowski, A.W., Larson, D.L. and Takemori, A.E.: Binaltorphimine-related bivalent ligands and their κ opioid receptor antagonist selectivity. J. Med. Chem. 31: 836-841, 1988
- 6) Portoghese, P. S., Sultana, M., Nagase, H. and Takemori, A.E.: Application of the message-address concept in the design of highly potent and selective non-peptide δ opioid receptor antagonists. J. Med. Chem. 31: 281-282, 1988
- 7) Cotton, R., Giles, M. G., Miller, L., Shaw, J.S. and Timms, D.: ICI 174864: a highly selective antagonist for the opioid δ -receptor. Eur. J. Pharmacol. 97: 331-332, 1984
- 8) Kosterlitz, H.W. and Watt, A.J.: Kinetic parameters of narcotic agonists and antagonists, with particular reference to N-allylnoroxymorphone (naloxone). Br. J. Pharmacol. 33: 266-276, 1968

1-2

ストレス状況下におけるモルヒネ耐性形成の変容 —不安ならびに疼痛の役割—

○高橋正克, 中尾 薫, A.F.M.M. Rahman, 徳山尚吾,
金戸 洋, 植田弘師
長崎大・薬・薬物

臨床あるいは動物実験において、疼痛刺激存在下には morphine 耐性が形成されに難いとの報告がある(1,2)。一方、痛みを伴う関節炎モデルラットで morphine に対する耐性が形成されたとの報告(3)もあり、未だこの問題の解決は得られていない。このような成績の相違は、慢性疼痛動物モデル作成が困難であることや、抗侵害効果測定法が異なることが考えられる。

ところで、連日の morphine 投与にいわゆるコミュニケーションボックスを用いた社会心理的 (PSY) ストレスを併用負荷すると、モルヒネ鎮痛効果それ自身に影響することなく、併用負荷の期間を通じて耐性形成が抑制される(4)。また、このモルヒネ耐性抑制効果はジアゼパムによって消失することから、これらのストレス効果に不安や恐怖など情動が関与することが考えられる(5)。

ここでは、各種の疼痛モデルマウスを作成し、種々の抗侵害効果測定法を用いてのモルヒネ連用による耐性形成の有無を調べた。また、モルヒネ耐性形成に対する PSY ストレス負荷の成績から、疼痛刺激による効果における情動要因の関与についても検討した。

実験的疼痛モデル動物の作成

Formalin (2, 5%), Freund adjuvant および酢酸 (AcOH), また、痛みの存在は炎症性浮腫および痛覚閾値の測定によって確認した。また、投与部位における発赤、抜け毛、癬痕の形成など他の病理学的症状も観察した。痛みは formalin 投与動物で約 1 週間、adjuvant 投与動物では数日間持続した。さらに、AcOH の連日 i.p. 投与は直後に腹部の writhing として観察される短期間の痛みを誘発した。

Morphine 耐性形成の検討

Morphine 10 mg/kg の連日 s.c. 投与によって、各種起炎物資の代

わりに saline を投与した群では 5 日以内に抗侵害効果に対する耐性が形成された。Formalin 投与群では、5 あるいは 6 日目まで耐性の形成が有意に遅延したのに対して、adjuvant 投与群では何ら影響は観察されなかった。

また、痛みの存在と非存在下における耐性の形成を比較するために、連日の morphine 投与を AcOH 投与前および投与後に行ったが、いずれの処置も、morphine 耐性形成に影響をおよぼさなかった。

痛みによる耐性形成遅延効果発現機構における不安の関与

Formalin 誘発疼痛モデルマウスにおける morphine 耐性形成遅延効果は、抗炎症薬である indomethacin, 10 mg/kg, および aspirin 400 mg/kg の formalin 処置前の投与によって影響を受けず、毎日の morphine 投与前の aspirin 400 mg/kg/day 処置によっても影響されなかった。しかしながら、抗不安薬である diazepam, 1 mg/kg を morphine 投与前に連日併用投与すると、formalin による遅延効果は消失した (Fig. 1)。

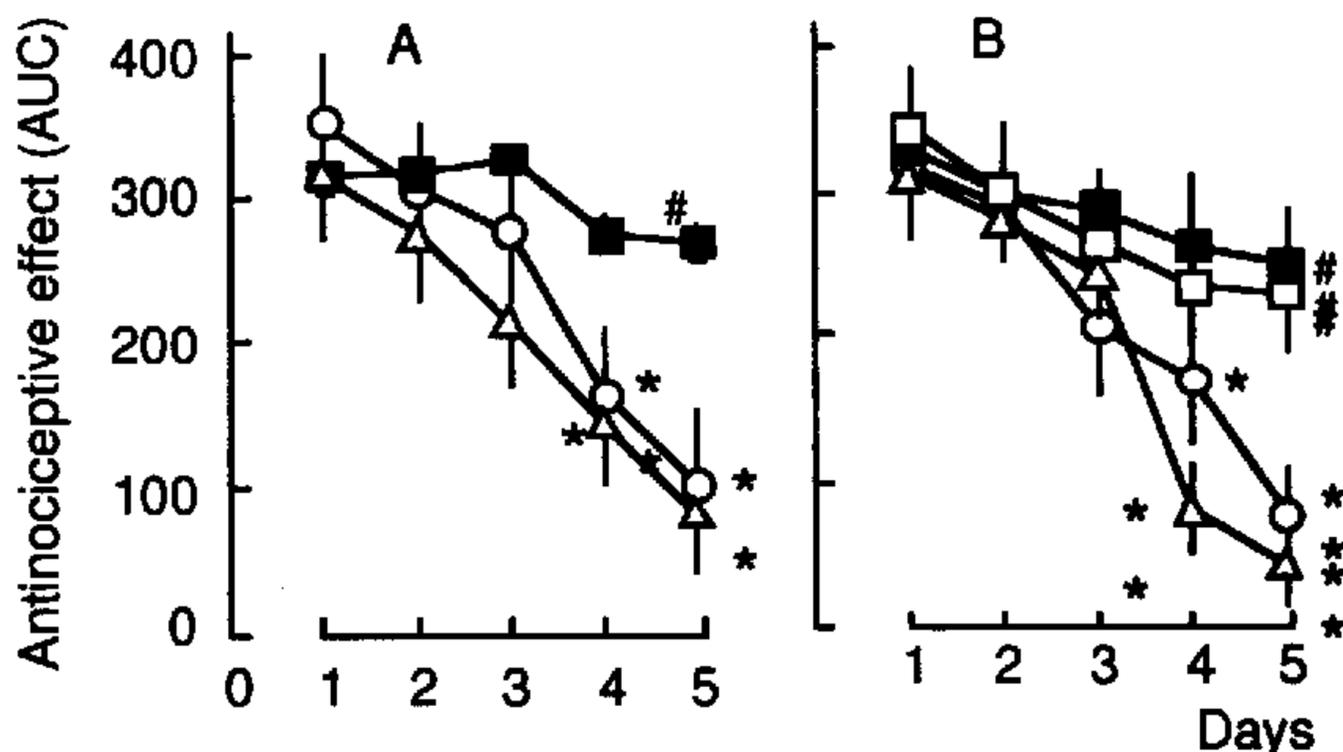


Fig. 1. The effect of diazepam and flumazenil on the delay of the development of tolerance to morphine antinociception in the formalin-treated mice. Diazepam (Δ) at 1 mg/kg, s.c., 60 min before daily morphine at 10 mg/kg, were administered in the formalin treated mice (A). Flumazenil (\square) at 2 mg/kg, i.p., was injected 15 min before diazepam injection (B). The formalin (\blacksquare)- and saline (\circ)-treated control group were given saline instead of diazepam and flumazenil. Each point indicates the mean \pm S.E. (n=10). *P<0.05, **P<0.01, compared with the corresponding value on the 1st day, #P<0.05, compared with the saline control on the respective days.

また、この効果に対して diazepam の効果が GABA 神経系の活性化、それに続く Cl⁻ の膜透過性の増加を介して発現しているのかを検討した。GABA, 10 mg/kg, GABA_A 受容体アゴニストの muscimol 0.05 mg/kg の morphine 投与前の連日併用処置は formalin による遅延効果を完全に抑制した。また、この GABA および muscimol の抑制効果は GABA_A 受容体アンタゴニストの bicuculline (1 mg/kg) および Cl⁻ チャネル遮断薬の picrotoxin (1 mg/kg) のアゴニスト投与前処置によって拮抗された。しかしながら、GABA_B 受容体アンタゴニストの CGP 35348 は GABA の効果に対し影響をおよぼさなかった。

痛みによる耐性形成遅延効果発現機構におけるオピオイドκ受容体の関与

PSYストレス負荷によるモルヒネ耐性形成の抑制は、オピオイドκ受容体アンタゴニストの nor-binaltorphimine 前処置によっても抑制されるが、formalin による耐性遅延効果には影響しなかった。

考察ならびに結論

Formalin 投与動物において morphine 耐性形成が遅延したことは、強い痛みの存在によって morphine 耐性および依存が形成され難くなるという臨床的報告と一致する。一方、adjuvant および AcOH 投与によっては morphine 耐性形成は影響を受けなかったが、この矛盾は痛みの種類、痛みの伝達や morphine 耐性に関与する神経伝達物質の多様性によることが考えられる。

マウスへのPSYストレス負荷によるモルヒネ耐性形成の抑制が、diazepam によって消失することから、この抑制機構に不安や恐怖などの情動要因の関与が示唆される(5)。同様に、疼痛モデル動物においてもモルヒネ耐性形成の遅延がみられ、この遅延の発現においても疼痛それ自身よりもむしろ疼痛に伴う不安など情動要因の関与が強いことが分かった。臨床において、がん性疼痛患者では morphine の反復投与によってもその鎮痛効果に対する耐性や依存が形成され難いとの報告がある(2)。がん患者が入院とかがんに対する不安など過剰なストレス下に曝露されていることを考えれば、疼痛それ自身より心理的なストレスによって morphine に対して健常人とは異なる反応を

示すことが考えられる。

一方、PSYストレスによる morphine 耐性形成の抑制効果が nor-binaltorphimine によっても消失するのに対し、疼痛刺激による抑制効果は影響を受けず、両者に関与する機構の相違も明かとなった。

さらに、Morphine 耐性形成の痛みによる遅延効果への benzodiazepine (BZP)-GABAA-Cl⁻ チャネル複合体を介した不安の関与は、この領域における新たな問題を提議した。また、遅延効果発現の過程においてBZP 受容体とGABAA-Cl⁻チャネル系はそれぞれ独立して関与する可能性を示した。

[文献]

1. Colpaert, F.C., Niemegeers, C.J.E. and Janssen, P.A.J.: Nociceptive stimulation prevents development of tolerance to narcotic analgesia. *Eur. J. Pharmacol.* **49**, 335-336 (1978)

2. Melzack, R.: Human versus pain. The dilemma of morphine. In *Advances in Pain Research and Therapy*, Edited by Sicuteri, F. et al. Vol. **20**, p.149-159, Ravan Press, New York (1992)

3. Kayser, V. and Guilbaud, G.: Can tolerance to morphine be induced in arthritic rats? *Brain Res.* **334**, 335-338 (1985)

4. Takahashi, M., Deguchi, Y. and Kaneto, H: Blockade of the development of analgesic tolerance to morphine by concurrent treatment with opioid- but not non-opioid-mediated stress in mice. *Japan. J. Pharmacol.* **46**, 1-5 (1988)

5. Tokuyama, S., Takahashi, M. and Kaneto, H.: Blockade of the development of analgesic tolerance to morphine by psychological stress through benzodiazepine receptor mediated mechanism. *Japan. J. Pharmacol.* **51**, 425-427 (1989)

1-3 疼痛下におけるモルヒネの依存性

○鈴木 勉、岸本弥生、三澤美和
星薬科大学薬理学教室

はじめに

現在、癌疼痛に対してモルヒネが広く使用されるようになってきた。しかし、モルヒネには強い依存形成能が存在することから、モルヒネの依存性を懸念し、モルヒネの使用を躊躇するケースもある。これまでの臨床報告から、癌疼痛に対してモルヒネを使用した患者で精神依存はほとんど問題とならず、身体依存に関しては形成されるが、その程度は弱く、モルヒネの用量を漸減して休薬すれば問題となるような退薬症候は観察されないことが報告されている (1)。一方、これまでの薬物依存の研究は薬物乱用の立場から行なわれており、実験動物での研究もいかに容易に、そして高感度に依存を形成できるか、またそのようなモデルを用いて依存性の形成機構を解明することに多くの力が注ぎ込まれてきた。したがって、癌疼痛のような疼痛条件下で薬物依存がどのように修飾されるかはほとんど検討されていない。そこで、本研究ではカラゲニンおよびホルマリンをラットの足蹠に投与し、これを疼痛モデルとしてモルヒネの精神依存および身体依存を検討した。さらに、モルヒネの精神依存の発現に重要とされる脳内ドパミン神経系に対する影響も検討した。

実験方法

1. 疼痛モデルの作成

実験にはSD系雄性ラットを使用した。1%カラゲニン 0.1 ml および 2.5%ホルマリン 50 μ l を一側足蹠に投与した。また、対照群には生理食塩液を同様に投与した。カラゲニンおよびホルマリンにより誘発される浮腫、疼痛閾値の変化をそれぞれノギス、Randall-Selitto 法を用いて、1日1回17日間測定した。

2. 疼痛モデルにおけるモルヒネの身体依存

上記の疼痛モデルを用い、薬物混入飼料法に従いモルヒネの身体依存を形成した。すなわち、モルヒネを飼料に 0.5 mg/g の濃度で混入し、こ

のモルヒネ混入飼料を7日間ラットに摂取させ、その後普通飼料に置き換えて自然休薬を行った。そして、自然休薬により誘発される退薬症候を観察した。また、臨床における漸減法を考慮し、モルヒネの混入濃度を0.25 さらに0.125 mg/g (各濃度2日間処置)に漸減して、最終的に普通飼料に置き換えて退薬症候を観察する群も設けた。

3. 疼痛モデルにおける数種薬物の精神依存

上記の疼痛モデルを用いて、モルヒネの報酬効果を場所嗜好性試験(2)に従って評価した。実験には白・黒の2-コンパートメントボックスを使用し、ラットに薬物あるいは溶媒を腹腔内投与して一方のボックスに1時間閉じ込め、翌日は反対の処置、すなわち溶媒あるいは薬物を処置し他方のボックスに1時間閉じ込めた。この操作を2回(4日間)繰り返し、5日目にこのような条件づけの試験を行った。ボックス中央の仕切りを取り除いてプラットホームを設置した。条件づけしたラットをこの上に乗せ、床に降りてから15分間の各コンパートメントへの滞在時間を測定した。薬物処置側の滞在時間より生理食塩液側の滞在時間を引いた値がプラスの場合報酬効果として評価した。処置薬物はモルヒネ(2, 4, 8 mg/kg)、コカイン(2, 4, 8 mg/kg)、メタンフェタミン(1, 2, 4 mg/kg)およびインドメタシン(2.5, 5, 10 mg/kg)を使用した。また、モルヒネ、コカインおよびメタンフェタミンに関しては δ 受容体拮抗薬ナルトリンドール(3 mg/kg)、 κ 受容体拮抗薬ノルビナルトルフィミン(5 mg/kg)の前処置による影響も検討した。さらに、モルヒネ誘発報酬効果と疼痛強度の関連性を検討するため、疼痛誘発1、5および14日後より条件づけを開始する群を設けて比較検討した。

4. 疼痛モデルにおけるモルヒネのドパミン神経系に及ぼす影響

疼痛モデル動物にモルヒネ(8 mg/kg)を投与し、その60分後にマイクロウェーブを照射し、直ちに脳を摘出し、線条体と前脳辺縁部を分画した。HPLC-ECD systemを用いて、ドパミンとその代謝物を測定し、ドパミンの代謝回転を算出した。さらに、モルヒネの効果に対する κ 受容体拮抗薬ノルビナルトルフィミン(5 mg/kg)の前処置による影響も検討した。

結果および考察

1. 疼痛モデルの作成

カラゲニンおよびホルマリンをラット足蹠に投与することにより、有

意な浮腫および痛覚閾値の低下が観察された。これらの有意な変化は投与翌日が最も強度で、その後徐々に軽減した。なお、有意な浮腫および痛覚閾値の低下はカラゲニンで11日間、ホルマリンで8日間持続した。したがって、有意な浮腫および痛覚閾値の低下が観察されている期間に以下の実験を行った。

2. 疼痛モデルにおけるモルヒネの身体依存

モルヒネ混入飼料を7日間処置し、休薬を行うと退薬症候として著明な体重減少が観察された。この体重減少は対照群において休薬2日目をピークとし、約10%であったが、カラゲニンおよびホルマリン群では休薬1日目をピークとし、約7%であった。また、疼痛下における休薬2日目の体重減少は対照群に比較し有意に軽度であった。さらに、モルヒネの混入濃度を漸減した場合には、疼痛下では体重減少などの退薬症候は全く観察されなかった。しかし、対照群では体重の抑制が観察された。このような結果より、疼痛下ではモルヒネ身体依存の形成が減弱されることが明らかになり、さらに漸減法では退薬症候が全く観察されなかったことから、モルヒネの投与を中断する場合には漸減法が非常に有用と考えられる。

3. 疼痛モデルにおける数種薬物の精神依存

モルヒネ、コカインおよびメタンフェタミンは対照群において用量依存的な報酬効果を示した。ところが、疼痛下においてはいずれの薬物でも有意な報酬効果を観察することはできなかった。すなわち、疼痛下においてはモルヒネのみならず、コカインやメタンフェタミンの報酬効果も抑制されることが明らかになった。また、依存形成能のない消炎鎮痛薬であるインドメタシンは対照群、疼痛下ともに報酬効果を示さなかった。したがって、鎮痛効果によって報酬効果が出現しているのではないことが示唆できる。これらの研究で、疼痛下においてモルヒネをはじめとする依存形成薬物の報酬効果が著明に抑制されることを明らかにした。そこで、疼痛強度と報酬効果抑制の関連性を検討するために、起炎物質投与後最も強度な浮腫および痛覚閾値の低下を示す第1日目よりモルヒネの条件づけを行う群、回復過程にある第5日目あるいはほぼ回復した第14日目より条件づけを行い、報酬効果を検討した。その結果、モルヒネの報酬効果は疼痛強度に依存して抑制されることが明らかになった。次に、疼痛下におけるモルヒネ報酬効果の抑制機序を検討した。疼痛下においては内因性オピオイド神経系が変化している可能性が考えられるので、疼痛下におけるモルヒネ報酬効果の抑制に対する μ 受容体以外の拮抗薬、すなわち δ および κ 受容体拮抗薬のナルトリンドールおよびノ

ルビナルトルフィミンの影響を検討した。ナルトリンドールは疼痛下のモルヒネ報酬効果の抑制作用に対してなんら影響を及ぼさなかったが、ノルビナルトルフィミンの処置ではモルヒネ報酬効果の抑制作用が消失した。すなわち、疼痛下におけるモルヒネ報酬効果の抑制作用には内因性 κ オピオイド神経系が関与している可能性が示唆できる。演者らは既にモルヒネの報酬効果が κ 受容体作動薬 U-50,488H により抑制されることを明らかにしている (3)。また、モルヒネの身体依存形成および退薬症候の発現を U-50,488H は抑制しないが、 κ 受容体拮抗薬のノルビナルトルフィミンを処置することによりモルヒネの退薬症候は悪化することを報告している (4)。さらに、ダイノルフィンがモルヒネの退薬症候を抑制することも報告されている (5)。以上の結果より、 κ 受容体サブタイプのうち、 $\kappa 2$ および $\kappa 3$ 受容体がモルヒネ身体依存に一部関与しているものと考えられる。これらのことから、疼痛下には内因性 κ オピオイド神経系が活性化され、その結果モルヒネの報酬効果および身体依存が抑制されるものと考察できる。

4. 疼痛モデルにおけるモルヒネのドパミン神経系に及ぼす影響

疼痛下にモルヒネを投与し、60分後の線条体および前脳辺縁部のドパミンおよびドパミン代謝物を測定し、代謝回転を算出した。対照群ではモルヒネによりドパミン代謝回転が線条体および前脳辺縁部で有意に亢進した。一方、ホルマリン誘発疼痛下では前脳辺縁部のモルヒネによるドパミン代謝回転の亢進が対照群に対して有意に減弱し、線条体では対照群との間に差は見られなかった。また、疼痛下におけるドパミン代謝回転亢進作用の減弱は κ 受容体拮抗薬のノルビナルトルフィミンを前処置することにより消失した。このような結果より、疼痛下では内因性 κ 神経系が活性化されることにより、中脳辺縁系ドパミン神経系が抑制され、その結果としてモルヒネの報酬効果が抑制されるものと考えられる。

文献

1. 世界保健機構編（武田文和訳）、がんの痛みからの解放、金原出版（1987）
2. Suzuki, T. et al., *Psychopharmacology*, 102, 438 (1990)
3. Funada, M. et al., *Neuropharmacology*, 32, 1315 (1993)
4. Suzuki, T. et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 213, 91 (1992)
5. Green, P.G. and Lee, N.M., *Eur. J. Pharmacol.*, 145, 267 (1988)

1-4 モルヒネの連投効果に対する当帰芍薬散の抑制作用

○福永優子、岸岡史郎、田村晃子、西田茂、井上徳浩、山本博之
和歌山県立医科大学 薬理学教室

モルヒネ (Mor) は、癌性疼痛などの強い痛みのコントロールに欠かせない鎮痛薬であるが、耐性および依存の形成が知られている。Mor による癌性疼痛のコントロールにおいては、その鎮痛効果に対する耐性や依存の形成は実験動物における程明らかでなく、耐性や依存が臨床上の問題になることは少ないようである。しかし Mor の臨床応用に際して、除痛のための投与量が増量されることが多く、このことが Mor の鎮痛効果に対する耐性形成によるものか、病変の進行による疼痛の増強によるものかについては不明である。Mor 依存の形成についても、Mor 投与量の増加が痛み起因するのか、依存形成によるのかについては明らかでなく、また Mor 禁断を誘発させる様な事態になることは希である。従って Mor の臨床応用において、鎮痛効果に対する耐性や依存が形成されるか否かについては判断が難しい。

Mor 耐性の強さはその投与量と投与期間に相関するとされており、Mor 耐性の抑制は、除痛量の減量に繋がり、Mor による疼痛のコントロールを容易にし、また耐性および依存の形成を軽減すると考えられ、Mor の臨床応用においてこの様な併用薬が望まれる。

Mor の鎮痛作用と CNS アミン、ホルモンおよび Ca^{2+} との相互作用については多数の報告があり、Mor 鎮痛は、CNS アミンの枯渇、卵巣や精巣の摘出によって減弱する。また CNS 細胞内 Ca^{2+} は、Mor の単回投与で低下し、反復投与で上昇する。一方当帰芍薬散には、神経細胞内 Ca^{2+} 上昇作用、脳内 NA、5-HT、DA 増加作用および中枢性の卵巣機能改善作用などが報告されており、Mor との相互作用に興味を持たれる。

そこで SD 系雄性ラットを用い、Mor の鎮痛作用とこれに対する耐性形成に及ぼす当帰芍薬散 (TJ-23、ツムラ) の影響について検討した。TJ-23 が Mor 耐性ラットの Mor 鎮痛を増強することが明らか

になったので、Mor の連投効果に及ぼす TJ-23 の影響についてさらに検討するために、メタンフェタミン (MA) 作用に対する Mor の連投効果に及ぼす TJ-23 の影響についても検討した。

1、モルヒネの鎮痛作用および耐性形成に及ぼす当帰芍薬散の影響

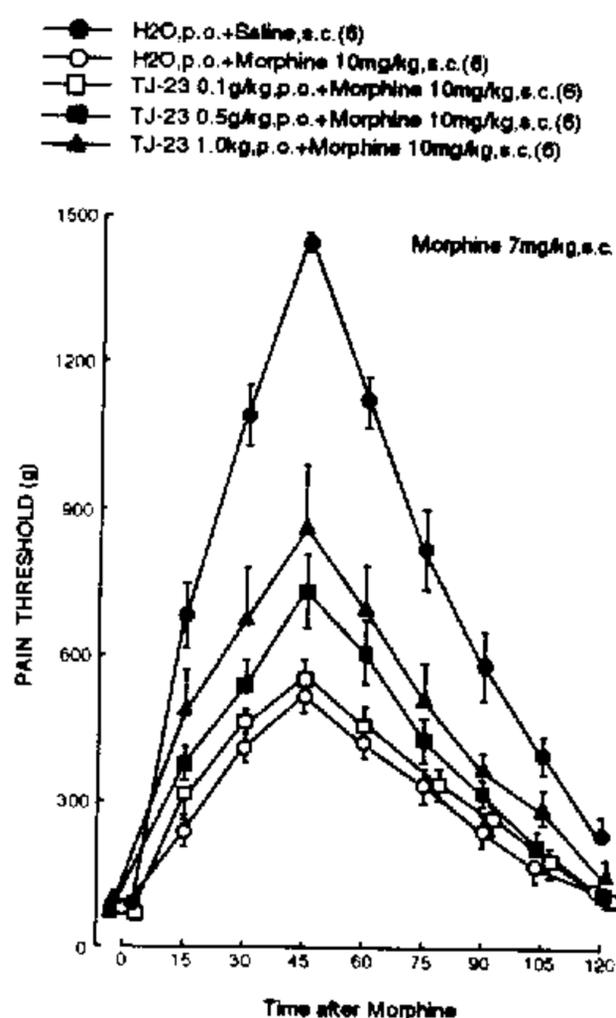


Fig.1 Effects of Toki-syakuyaku-san (TJ-23) on morphine antinociception in morphine tolerant rats pretreated with 10mg/kg of morphine once daily for 4 days . Morphine antinociception was estimated 1 day after last dose of repeated morphine. TJ-23 was administered p.o. once daily for 7 days before repeated morphine and coadministered with repeated morphine. TJ-23 was administered 60 min before morphine in the combined administration.

差はなく、耐性の消失が認められた。TJ-23 (1週間の前処置、Mor と併用投与、Mor 連投後 Mor の鎮痛作用測定前日まで1日1回 p.o. 投与) は、Mor 耐性が存在する Mor 連投1および5日後では、Mor 鎮痛を用量依存的に増強した。しかし耐性が消失した10日後では、TJ-23 による Mor 鎮痛の有意な増強は認められなかった (Fig. 1, 2)。

Mor の鎮痛作用は後肢加圧法に従って測定した。

Mor naive ラットにおける Mor の鎮痛作用は、TJ-23 の単回または1週間反復投与によって有意な影響を受けなかった。

Mor を1日1回3日間投与した時の、第2および3日目の鎮痛効果は、第1日目のそれぞれ56および24%であり、明らかに耐性が形成された。TJ-23 (1週間の前処置および Mor との併用投与) は、この耐性形成の経時変化と耐性の強さに著明な影響を及ぼさなかった。

Mor 10mg/kg を1日1回4日間連投し、最終投与1、5または10日後における Mor の鎮痛効果は、無処置群のそれぞれ30、37および73%であった。Mor 連投1および5日後の Mor 鎮痛効果は、無処置群のそれに比して有意に弱く耐性が認められたが、10日後の Mor 鎮痛は無処置群のそれとの間に有意

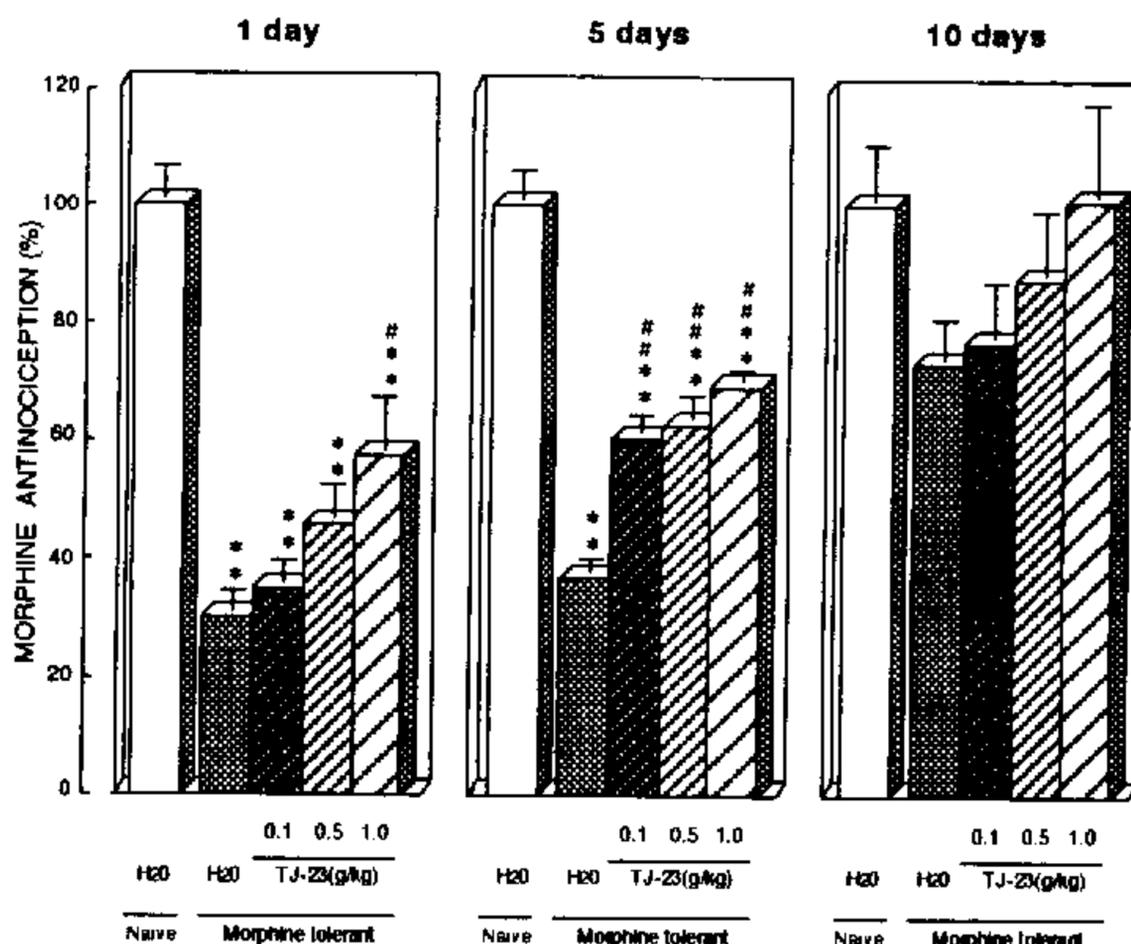


Fig.2 Effects of Toki-syakuyaku-san (TJ-23) on morphine (7mg/kg) antinociception in morphine tolerant rats pretreated with 10mg/kg of morphine once daily for 4 days. Morphine antinociception was estimated 1,5 or 10 days after last dose of repeated morphine. Morphine antinociception ; %AUC (area under the analgesic curve for 120min after 7mg/kg of morphine) of the mean of AUC in morphine naive rats pretreated with H2O. Difference from H2O + Naive, *P<0.01. Difference from H2O + Morphine tolerant, #P<0.01, *P<0.05.

2、メタンフェタミン作用に対するモルヒネの連投効果に及ぼす当帰芍薬散の影響

運動活性は Animex (MK-ANIMEX-AUTO、室町機械) と open field 法によって測定し、Animex では小さく遅い運動と大きく速い運動の2種類の運動活性を測定した。

メタンフェタミン (MA) 0.5mg/kg s.c. の運動活性増加作用は TJ-23 14日間連投によって有意な影響を受けなかった。

Mor を漸増法 (40、80 および 120 mg/kg/day を3日目毎に増量し、朝夕2回に分割 s.c. 投与) に従って、3、5または7日間連投し、その最終投与3日後に MA の運動活性作用を測定した。MA 作用は、Mor 連投によって投与期間に依存して増強された (Fig. 3)。

Mor を漸増法によって、1、3または5日間連投し、その最終投与1日後に MA の運動活性作用を測定した。MA 作用は、Mor 連投によって投与期間依存性に増強され、この MA 作用の増強は TJ-23

(MA作用測定前日までの12日間前処置)によって抑制された。

Morを漸増法によって5日間連投し、その最終投与5日後のMA作用を指標として、Morの連投効果に及ぼすTJ-23の影響における用量依存性について検討した。Mor連投5日後、MA作用の明らかな増強が認められ、このMorの連投効果に対してTJ-23(7日間の

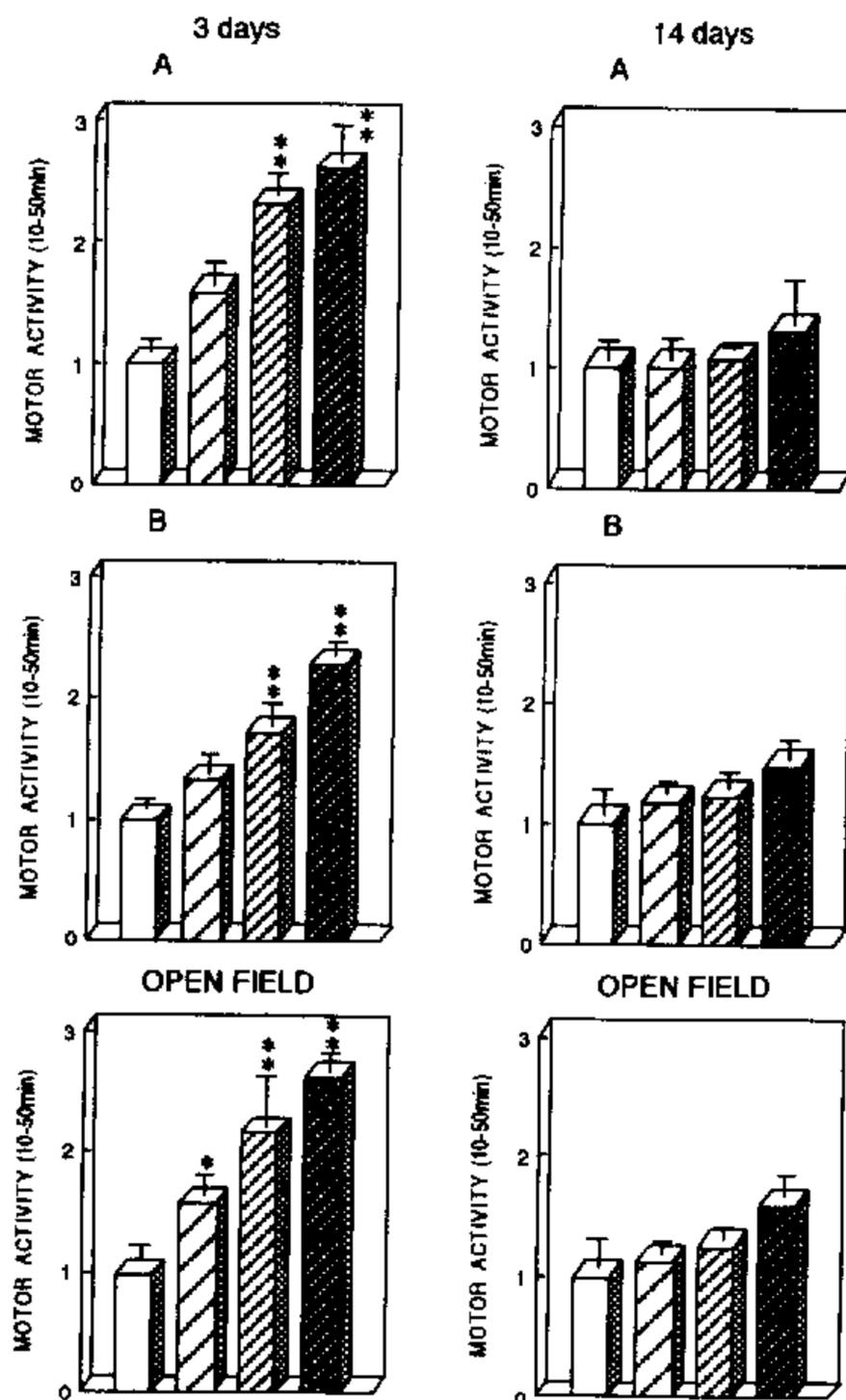


Fig.3 Effects of chronic morphine injection on methamphetamine-stimulated motor activity. Saline was s.c. injected for 7 days(□). Morphine were s.c. injected for 3 days(▨),5 days(▩) or 7 days(■). Doses of morphine were 40mg/kg/day(day 1 and 2), 80mg/kg/day(day 3 and 4), 120mg/kg/day(day 5 and 6) and 160mg/kg/day(day 7). Three days or fourteen days after last injection of chronic morphine, rats were challenged with methamphetamine 0.5mg/kg and motor activity was measured for 1 hour. A : small and slow movements were measured by Animex. B : big and quick movements were measured by Animex. OPEN FIELD : locomotion was estimated by open field test. Motor activity (10-50 min) were expressed by the ratio to the mean of motor activity during 10-50 min after methamphetamine in saline injected rats. Each bar represents the mean±S.E.M. of 5-6 animals. Difference from Sal s.c. for 7 days, * $P < 0.01$, * $P < 0.05$.

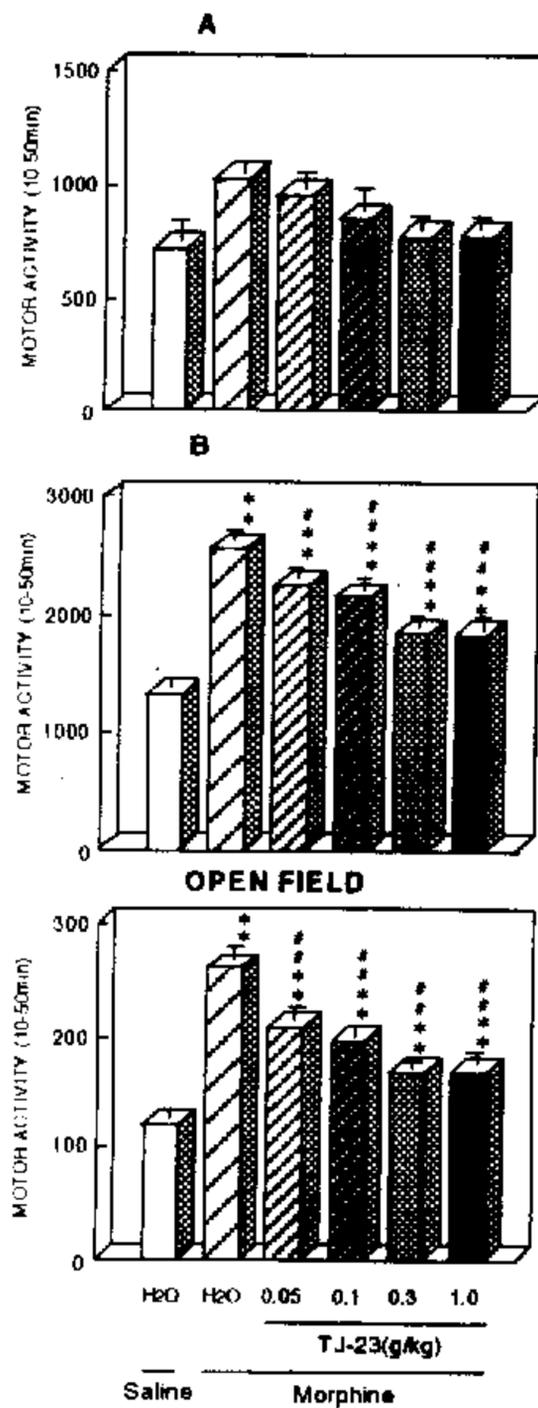


Fig.4 Dose dependency in inhibitory effects of Toki-syakuyaku-san (TJ-23) on morphine-induced augmentation of methamphetamine-stimulated motor activity. Rats were treated with H₂O for 7 days(day 1 ~ day 7), H₂O+saline for 5 days(day 8 ~ day 12) and H₂O for 4 days(day13 ~ day 16)(□); H₂O for 7 days, H₂O+morphine for 5 days and H₂O for 4 days(▣); TJ-23 0.05g/kg for 7 days, TJ-23 0.05g/kg+morphine for 5 days and TJ-23 0.05g/kg for 4 days(▤); TJ-23 0.1g/kg for 7 days, TJ-23 0.1g/kg+morphine for 5 days and TJ-23 0.1g/kg for 4 days(▥); TJ-23 0.3g/kg for 7 days, TJ-23 0.3g/kg+morphine for 5 days and TJ-23 0.3g/kg for 4 days(▦); TJ-23 1.0g/kg for 7 days, TJ-23 1.0g/kg+morphine for 5 days and TJ-23 1.0g/kg for 4 days(▧). Five days after last morphine, rats were challenged with methamphetamine A: small and slow movements by Animex. B: big and quick movements by Animex. Difference from H₂O+saline,**P<0.01, *P<0.05. Difference from H₂O+morphine,**P<0.01, *P<0.05.

前処置、5日間Morと併用投与、さらにMA作用測定の前日までの4日間投与)は用量依存性の抑制作用を示した (Fig.4)。

3、まとめ

Morの前処置によって、Morの鎮痛作用は弱められ、MAの運動活性増加作用は増強された。TJ-23は、Mor naiveラットにおけるMorの鎮痛作用およびMAの運動活性増加作用には何の影響も及ぼさなかったが、Mor処置ラットにおいては、減弱したMor鎮痛を増強し、増強したMAの運動活性作用を抑制した。すなわちTJ-23がMorおよびMA作用に対するMorの連投効果を抑制することが明らかにされた。これらのことから、MorとMA作用に対するMorの連投効果の発現には共通の機序が存在することが示唆された。またTJ-23は、現在臨床使用されている医薬品であり、Mor耐性を抑制する併用薬としての可能性が示唆された。

1-5

当帰芍薬散を服用中の患者におけるモルヒネによる癌性疼痛のコントロール

○山西徹治, 伊藤秀一, 西岡新吾, 乾 宏行*, 湯川 進*,
岸岡史郎**, 山本博之**
和歌山県立医科大学 第2内科, 第3内科*, 薬理**

当帰芍薬散 (TJ-23) は, 卵巣機能障害による諸症状や癌患者によくみられる貧血, 倦怠感などに臨床使用されている。私達は, TJ-23 がモルヒネ (Mor) 耐性ラットにおいてMor鎮痛を増強し, またMor連投によるメタンフェタミン作用の増強を抑制することを明らかにし, TJ-23 のMor連投効果抑制作用を示唆する知見を得た。Morによる癌性疼痛管理において, その除痛用量の増加はしばしば経験することである。Mor服薬量の増加は, 患者に病変の進行に対する不安を与え, また副作用の程度や頻度を増加させる可能性があるなど好ましいことでない。除痛用量の増加には, 病変の拡大や鎮痛効果に対する耐性形成の関与が考えられるが多くの場合明らかでない。ヒトにおいてもラットにおけると同様のTJ-23 の効果があるとすれば, Morの臨床使用におけるTJ-23 の有効性が期待される。そこでTJ-23服用中の患者におけるMorによる癌性疼痛のコントロール状況を調査し, TJ-23 の有効性について検討した。

方 法

1. 対象

和歌山県立医科大学第2内科, 第3内科, 及びその関連施設における, 激しい疼痛によりモルヒネ投与を必要とする癌患者のうち, TJ-23を1日7.5g (2.5g×3回) を服用している患者。

2. 投与量, 投与方法

硫酸モルヒネ徐放剤 (MS Contin 錠, 以下 MSC) を経口投与し, その用量は疼痛の程度によって適宜増減した。

3. 観察項目

患者背景, MSC投与量, 疼痛程度, 1日の有痛時間, 1日の睡眠時間, ECOGの一般全身状態(表1), 日常生活の意欲程度などを観察した。

表1 ECOGの一般全身状態

| Grade | 活動の程度 |
|-------|---------------------------------------------|
| 0 | 社会活動ができ, 制限を受けることなく発病前と同等にふるまえる。 |
| 1 | 肉体労働は制限を受けるが, 歩行, 軽作業や坐業はできる。例えば軽い家事, 事務など。 |
| 2 | 歩行や身の回りのことはできるが, 軽作業はできない。日中50%以上起居できる。 |
| 3 | 身の回りのある程度のことではできるが, 日中50%以上は就床している。 |
| 4 | 身の回りのこともできず, 介助がいり, 終日就床を必要とする。 |

結 果

MSCとTJ-23を併用した患者は20症例であり, 男性13例, 女性7例で, 年齢は49~86歳(平均67.8歳)であった。原発腫瘍別では, 肺癌8例, 肝癌4例, 膵癌3例, 胃癌, 胆嚢癌, 腎癌, 多発性骨髄腫各1例, 胃癌と肝癌の重複癌1例であった。ECOGの一般全身状態はGrade 3が7例と最も多く, Grade 2と4が各5例, Grade 1が3例であった。疼痛の原因としては骨転移8例, 軟部組織浸潤4例, 神経圧迫3例, 内臓転移2例, その他腫瘍原発巣自体のもの等3例であった。

20症例のうち, MSCとTJ-23の併用が2週間以上であったのは13例, 2週間未満は7例であり, 2週間以内の中止例の理由は, 死亡のため3例, 内服不能のため2例, 意識障害のため1例, TJ-23拒否のため1例であった。

MSCとTJ-23の併用が2週間以上であった13例について検討した。MSC投与量は初回10~40 mg/日(MEAN±SDは20±8.2 mg/日)であり, 2週間後は10~140 mg/日(45.4±34.5 mg/日)であった。2週間におけるMSCの投与量については, 増量しなかったもの4例, 20 mg以内の増量は5例であった。疼痛程度は痛まない1, 少し痛い2, かなり痛い3, 非常に痛い4と点数付けすると, 投与前は3.08±0.64, 2週間後は1.85±0.80と有意に改善した(P<0.05)。

表2 癌性疼痛のコントロール状況（14日以上併用症例）

| | | 投与前 | 投与14日後 |
|------------------|----------|-----|--------|
| 疼痛程度 | 痛まない | 0 | 4 |
| | 少し痛い | 1 | 5 |
| | かなり痛い | 9 | 4 |
| | 非常に痛い | 3 | 0 |
| | 症例数 | 13 | 13 |
| 1日の有痛時間 | 4時間未満 | 1 | 8 |
| | 8時間未満 | 5 | 3 |
| | 12時間未満 | 2 | 1 |
| | 24時間未満 | 4 | 0 |
| | 24時間（終日） | 0 | 0 |
| | 症例数 | 12 | 12 |
| 1日の睡眠時間 | 2時間未満 | 0 | 0 |
| | 4時間未満 | 2 | 1 |
| | 6時間未満 | 4 | 1 |
| | 8時間未満 | 4 | 8 |
| | 8時間以上 | 2 | 2 |
| | 症例数 | 12 | 12 |
| 一般全身状態 (ECOG) | 0 | 0 | 0 |
| | 1 | 2 | 0 |
| | 2 | 2 | 3 |
| | 3 | 7 | 5 |
| | 4 | 2 | 5 |
| | 症例数 | 13 | 13 |
| 日常生活の意欲程度 | 散歩 | 1 | 0 |
| | 会話 | 4 | 6 |
| | 新聞、読書 | 1 | 1 |
| | テレビ、ラジオ | 6 | 3 |
| | 傾眠 | 1 | 3 |
| | 症例数 | 13 | 13 |

表3 癌性疼痛のコントロール状況（28日以上併用症例）

| | | 投与前 | 投与14日後 | 投与28日後 |
|------------------|----------|-----|--------|--------|
| 疼痛程度 | 痛まない | 0 | 4 | 4 |
| | 少し痛い | 2 | 3 | 3 |
| | かなり痛い | 5 | 2 | 2 |
| | 非常に痛い | 2 | 0 | 0 |
| | 症例数 | 9 | 9 | 9 |
| 1日の有痛時間 | 4時間未満 | 1 | 5 | 5 |
| | 8時間未満 | 3 | 2 | 2 |
| | 12時間未満 | 1 | 1 | 1 |
| | 24時間未満 | 3 | 0 | 0 |
| | 24時間（終日） | 0 | 0 | 0 |
| | 症例数 | 8 | 8 | 8 |
| 1日の睡眠時間 | 2時間未満 | 0 | 0 | 0 |
| | 4時間未満 | 2 | 1 | 0 |
| | 6時間未満 | 2 | 0 | 2 |
| | 8時間未満 | 3 | 5 | 5 |
| | 8時間以上 | 1 | 2 | 1 |
| | 症例数 | 8 | 8 | 8 |
| 一般全身状態 (ECOG) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 2 | 2 | 4 | 2 |
| | 3 | 3 | 3 | 3 |
| | 4 | 3 | 2 | 4 |
| | 症例数 | 9 | 9 | 9 |
| 日常生活の意欲程度 | 散歩 | 1 | 0 | 0 |
| | 会話 | 3 | 6 | 3 |
| | 新聞、読書 | 1 | 1 | 1 |
| | テレビ、ラジオ | 3 | 2 | 4 |
| | 傾眠 | 1 | 0 | 1 |
| | 症例数 | 9 | 9 | 9 |

有痛時間は投与前は 8.75 ± 5.32 、2週間後は 2.63 ± 3.27 と有意に改善した ($P < 0.05$)。睡眠時間は投与前は 5.67 ± 2.19 、2週間後は 6.25 ± 1.77 であった。ECOGの一般全身状態、日常生活の意欲程度には著明な変化は認められなかった (表2)。

更に併用が4週間以上であった9例について検討するとMSC投与量は初回 $10 \sim 40$ mg/日 (MEAN \pm SDは 20 ± 10 mg/日)であり、2週間後は $10 \sim 80$ mg/日 (40 ± 21.8 mg/日)、4週間後は $10 \sim 120$ mg/日 (47.8 ± 33.5 mg/日)であった。2から4週間におけるMSC投与量については、増量しなかったもの5例、10 mg以内の増量は3例であった。疼痛程度の点数付けでは投与前 3.00 ± 0.71 、2週間後 1.78 ± 0.83 、4週間後 1.78 ± 0.83 であった。有痛時間は投与前 8.50 ± 5.39 、2週間後 3.00 ± 3.78 、4週間後 3.25 ± 3.92 であった。睡眠時間は投与前 5.38 ± 2.50 、2週間後 6.63 ± 2.00 、4週間後 5.88 ± 1.13 であった。ECOGの一般全身状態、日常生活の意欲程度には著明な変化は認められなかった (表3)。

考 察

癌性疼痛にMSCとTJ-23を併用した症例について、疼痛のコントロール状態を疼痛程度、有痛時間、睡眠時間、ECOGの一般全身状態、日常生活の意欲程度を指標にして検討した。疼痛程度、有痛時間は2週間後で改善がみられたが、2週間後と4週間後で差はみられなかった。睡眠時間、日常生活の意欲程度、ECOGの一般全身状態は投与前後で差はみられなかった。しかしほとんどの症例で癌が進行しており、これを考慮にいと睡眠時間、ECOGの一般全身状態、日常生活の意欲程度にしても2週間後、4週間後に同レベルを維持できたことは、疼痛コントロールに関しては良好な結果と思われる。原発臓器、進行度、呼吸機能や消化器機能の障害の程度は症例によって異なりデータの解釈は難しい。しかし、MSC投与量は初回 20 ± 10 mg/日、2週間後は 40 ± 21.8 mg/日、4週間後は 47.8 ± 33.5 mg/日であり、2週間後から4週間後ではモルヒネの増加量は初回から2週間後の増加量より小さく、このことはTJ-23の効果と考えるとよいかもしれない。

1-6 モルヒネによる癌疼痛治療の実際

小川節郎

駿河台日本大学病院麻酔科

1986年、世界保健機構（WHO）による癌疼痛治療指針が発表されて以来、本邦におけるモルヒネの使用量はそれまでの10数倍である年間約550 Kg（95）に達している。癌疼痛治療におけるモルヒネの立場は、強オピオイドとして最も強力な中枢性鎮痛薬であり、痛みの薬物療法の中心をなしている。

この発表ではまず、WHO 癌疼痛治療指針の概要を述べ、次いで、モルヒネ使用開始前に用いることによりモルヒネへの移行が容易になると思われる弱オピオイドのコデインによる癌疼痛治療の実際を示し、さらにモルヒネによる癌疼痛治療の実際を述べたい。

I. WHO方式癌疼痛治療法¹⁾²⁾。

この指針には「全世界の癌患者の大多数にとって現実的な目標点のひとつは、限られた数の薬の適切な使用によって痛みから解放されることである」ことが記されている。すなわち、癌患者は、どの病期においても痛みに対して十分な治療を受ける必要があることが確認され、このための薬物療法を基礎とした疼痛治療法が提唱された。この方法の基本的指針の概要は次の通りである。

●適切な鎮痛薬の十分量を正しい時間間隔で投与すれば、通常優れた除痛が得られる。

●持続性の痛みに対しては、鎮痛薬を”時刻を決めて”規則正しく投与すべきであって、痛みが再発する度に患者が要求すると投与する”頓用方式”によるべきではない。

●痛みの程度に合わせて非オピオイド鎮痛薬（+鎮痛補助薬）⇨弱作用オピオイド（+鎮痛補助薬+非オピオイド鎮痛薬）⇨強作用オ

ピオイド（＋鎮痛補助薬＋非オピオイド鎮痛薬）と順次移行する。この順に薬物を投与する方法をWHO 3段階がん疼痛治療法といい、各段階の代表的使用薬としてそれぞれアスピリン、コデイン、そしてモルヒネがあげられている。

II. コデインによる癌疼痛治療³⁾⁴⁾。

コデインはWHO 3段階治療法の第2段階使用薬である。鎮痛効果については、経口投与ではモルヒネの1/6程度の鎮痛効果を持つとされている。本剤は肝臓で代謝されてその約10%がモルヒネになり鎮痛効果を発揮するので、本剤をわざわざ用いる意味がないとする意見もある。しかし実際の臨床の場においては、モルヒネ導入の前段階としての使用法や、「モルヒネ」とか「麻薬」といった言葉に過敏な反応を起こす患者や家族に対し、オピオイド剤による治療を円滑に導入するといった利点があり、経験上も用い易い鎮痛薬である。

治療効果：これまでにりん酸コデインで治療した約150例で鎮痛効果をみると、それらの約30%の例では、この段階で完全除痛を得、その内2/3の例では、死亡あるいは経口摂取が不可能になるまで無痛を維持した。また、これらの例以外で、全体の15%の例では、完全除痛には至らなかったものの患者自身が満足のゆく鎮痛を得て経過した。残りの55%では一時的に痛みの減少を見たものの再び増強し、りん酸コデインの増量によっても満足のゆく鎮痛を得られず、WHO方式第3段階へ移行した。

このほか副作用の出現頻度、この段階の中止時期、およびモルヒネへの移行の時期、方法などにつき報告する。

III. モルヒネによる癌疼痛治療⁵⁾。

モルヒネ使用により癌疼痛患者の8割以上に十分な鎮痛が得られると報告されている。しかしその一方で、モルヒネに対する知識不足、副作用対策の不備などから十分にモルヒネ製剤を使いこなせず、治療に難渋する場合もまれではなく見られている。今回はモルヒネを有効に用いるために必要な事項を中心に述べる。

1) モルヒネ製剤のpharmacokinetics.

現在用いられているモルヒネ製剤に関する体内動態を表に示した。

| モルヒネ製剤 | 使用量 | Lag time(hr) | T max(hr) | C max(ng/ml) |
|-------------|-------|--------------|-----------|--------------|
| 水溶液（塩酸モルヒネ） | 10 mg | 0.12 | 0.5 | 19.5 |
| 徐放錠（MSコンチン） | 20 mg | 1.2 | 3 | 18.7 |
| 坐剤（アンベック） | 20 mg | 0.34 | 1.4 | 35.4 |

（Lag time：吸収が始まるまでの時間、T max：最高血中濃度に達するまでの時間、C max：最高血中濃度、文献5.より）

すなわち、塩酸モルヒネ水溶液では効き出しが速いが効果持続時間が短く、硫酸モルヒネ徐放錠では効き出しは遅いが効果持続時間が長い。この様な製剤による薬物動態の相違を念頭に置き、患者の状態に合わせた処方が必要である。例えば、眼の前で痛みを苦しむ患者に対し硫酸モルヒネ徐放錠を最初に処方したとする。この場合には服用後1時間が経た時点においても血中濃度は十分に上昇しておらず、当然痛みは消失しない。この時、効かないからと言ってさらに同じ製剤を追加投与すると、結局は過量になり、呼吸抑制や意識レベルの低下を起こすことになる。

2) 副作用とその対策⁵⁾。

モルヒネを使用するに当たってはその副作用対策が不可欠である。言い換えると、副作用は100%出現するものとして対処する必要がある。実際に問題となる副作用は便秘、吐気・嘔吐、眠気である。便秘はモルヒネを使用している限り見られる副作用であり、後のものは使い始めや増量時によく見られるものである。これら副作用を適切に管理しなかったために患者がモルヒネ製剤の服用を拒否するといった事も起こる。頻繁な状態観察が必要である。

3) モルヒネが「効かない」場合⁶⁾。

モルヒネによる治療を行っても鎮痛が不十分と判断される場合にはつぎの事項のチェックが必要である。

●投与量の少なすぎ。

副作用を恐れるあまり不十分な量の処方を続けていたり、処方量に限度があると誤解している場合がある。また、モルヒネの鎮痛効果には個体差があることを知っておくべきである。鎮痛に必要な十分なモルヒネの投与が必要である。

●モルヒネの吸収が不十分。

消化管の状態によってモルヒネの吸収がわるい場合には、増量しても効果が悪い。経直腸投与や持続皮下注、持続点滴などに変更する必要がある。

●非オピオイド性鎮痛薬（非ステロイド性消炎鎮痛薬：NSAIDs）を併用していない。

末梢性鎮痛薬であるNSAIDsの併用が効果的である。すなわち痛みの発生と、その伝達の両方を遮断することが必要であるからである。

●モルヒネ血中濃度の低下。

胸水、腹水の貯留によりモルヒネの血中濃度が相対的に低下している場合がある。

●モルヒネが効きにくい痛みの存在。

モルヒネが効きにくい痛みとしては骨転移による痛み、腸管の収縮による痛み、筋収縮性疼痛、神経因性疼痛などがあげられている。痛みの原因の探索が必要である。

●その他

4) Drug delivery system⁷⁾.

モルヒネの投与経路としては現在、経口、経直腸、経皮下⁸⁾、及び経静脈⁹⁾がある。それぞれ患者の状態によって決めるが、特に持続皮下注入法の普及により末期癌患者の在宅疼痛管理がより行いやすくなった。

以上、臨床の現場からモルヒネによる癌疼痛管理の実際を報告する予定である。

(文 献)

- 1) 武田文和訳：癌の痛みからの解放。世界保健機関編。金原出版、東京、1987年。
- 2) Twycross RG（竹田文和訳）：癌疼痛に対する鎮痛薬の使い方。ペインクリニック13：5-15、1992。
- 3) 小川節郎：癌疼痛におけるリン酸コデインの経口投与方法。臨床と薬物治療9：89-92、1986。
- 4) 小川節郎：コデインと癌疼痛治療の実際。治療学 29（6）：

19-21、1995.

- 5) 平賀一陽：がん患者の痛みに対するモルヒネの適応と実際。
武田文和編、真興交易医書出版部、東京、1995、p.43-65。
- 6) 平賀一陽：モルヒネの鎮痛効果の判定基準。ターミナルケア
5：85-88、1995。
- 7) 山室 誠：がん患者の痛みの治療、p47-84、中外医学社、東京、
1994。
- 8) 大矢和光：バクスターインフューザーを用いたモルヒネ持続皮下
注による癌疼痛管理の経験。在宅癌治療2：9-14、1991。
- 9) 野田 薫、他：癌末期疼痛に対して中心静脈路を利用したモル
ヒネの持続静脈点滴法77例の経験。ペインクリニック15：
891-896、1994。

1-7 メキシレチンの抗侵害作用機序

亀井淳三

星薬科大学医療薬学第2研究室

経口抗不整脈薬として開発されたメキシレチンが糖尿病性疼痛性ニューロパシーの疼痛に対して临床上、高い有効性を示すことが報告されている¹⁾。しかし、その作用機序については不明な点が多い。演者らはメキシレチンの抗侵害作用機序を明らかにする目的で、1) メキシレチンの抗侵害作用^{2,3)}、2) 脊髄切片よりのサブスタンスP遊離に及ぼすメキシレチンの効果²⁾、3) メキシレチンの抗侵害刺激効果におけるオピオイド受容体の関与⁴⁾ および4) 血中 β -エンドルフィン量におよぼすメキシレチンの効果を糖尿病マウスを用いて検討し、興味ある知見を得たので報告する。

【実験方法】

4週令のICR系雄性マウス(体重20-25g)を用いた。0.1Nクエン酸緩衝液によりpH4.5-4.8に調製したストレプトゾトシン(STZ, 200 mg/kg)を尾静脈より投与することにより糖尿病を誘発した。対照群には溶媒(クエン酸緩衝液)のみを投与した。ストレプトゾトシンあるいは溶媒を投与して2週間経過したものを実験に用いた。血糖値400mg/dl以上の動物を糖尿病として用いた。

抗侵害刺激効果はtail-pinch法あるいはformalin testを用いて評価した。

【実験結果】

1) メキシレチンの抗侵害刺激効果

STZ投与2週間後の糖尿病マウスにおけるクランメへの噛み付き反応までの時間(反応潜時)は対照群マウスに比べ有意に短縮しており、糖尿病による痛覚閾値の低下が認められた。メキシレチンの10および30 mg/kgの腹腔内投与により、対照群マウスおよび糖尿病マウスのtail-pinch反応時間は、有意に延長した。この効果は、メキシレチ

ン投与 60 分後に最大に達し、その後、減弱した。メキシレチンの 10 および 30 mg/kg の腹腔内投与により、対照群マウスおよび糖尿病マウスにおいて、用量依存的な tail-pinch 反応の抑制が見られた (Fig. 1A)。メキシレチンの高用量 (30 mg/kg) 処置により、対照群マウスおよび糖尿病マウスにおける鎮痛効果に、有意な差は見られなかった。しかし、メキシレチンの低用量 (10 mg/kg) 処置による糖尿病マウスにおける鎮痛効果は、対照群マウスに比べ有意に増強していた。

メキシレチン (10 および 30 mg/kg) の腹腔内投与は、対照群マウスにおけるホルマリン誘発侵害刺激反応の第 1 相および第 2 相の反応をともに用量依存的に抑制した。実際、メキシレチン 30 mg/kg の効果は生理食塩水投与群と比べて有意に大であった。メキシレチン (30 mg/kg, i.p.) はまた、糖尿病マウスにおける第 1 相および第 2 相の反応をともに有意に抑制した。一方、メキシレチンはサブスタンス P (0.1 nmol) あるいはソマトスタチン (1 nmol) の髄腔内投与により誘発される侵害刺激反応を対照群および糖尿病マウスの両群において共に著明に抑制した。

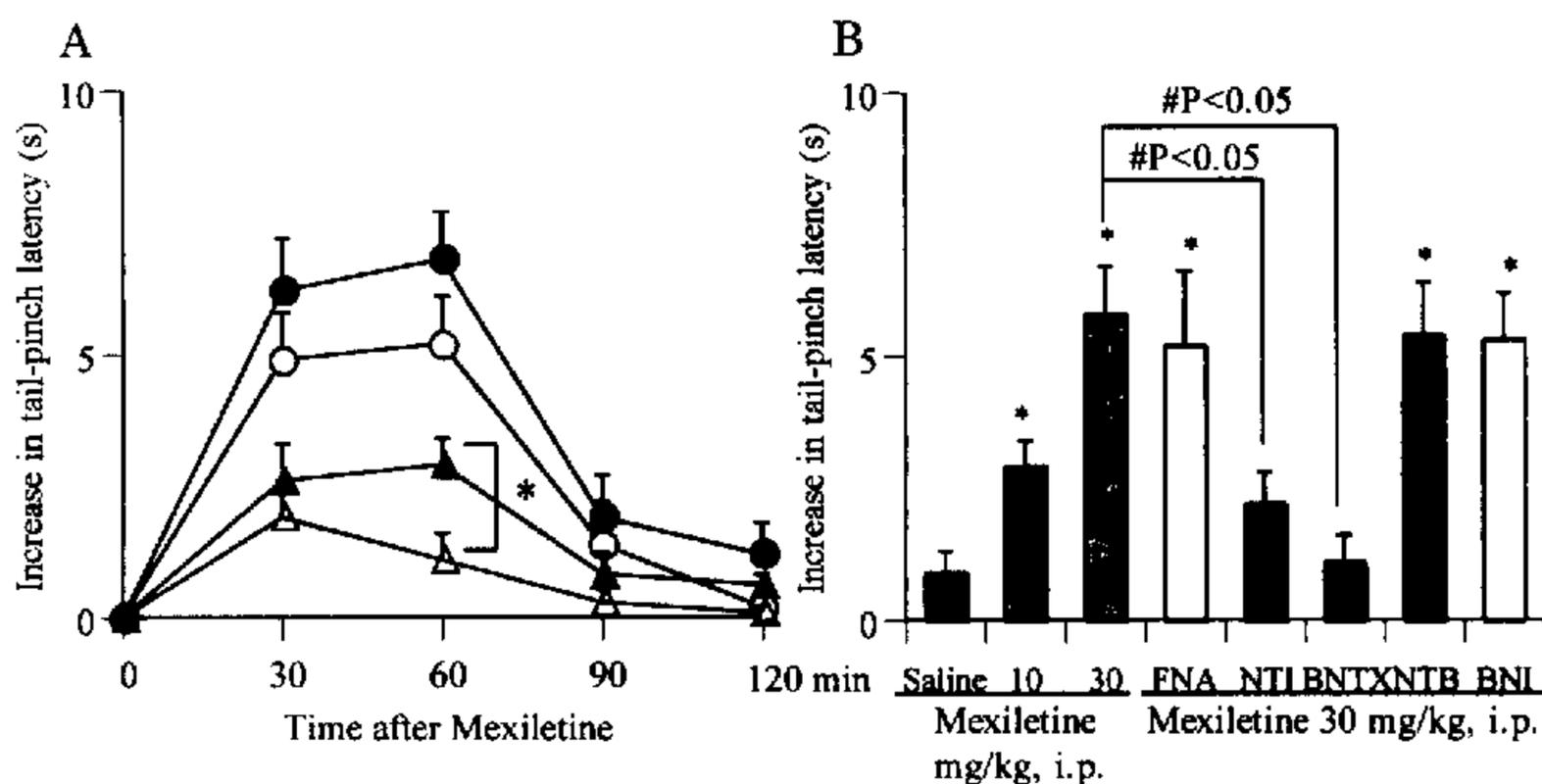


Figure 1

A: Time course of the antinociceptive effects of mexiletine in diabetic (closed symbol) and non-diabetic mice (open symbol) mice. The antinociceptive effects of mexiletine (10 mg/kg, i.p., triangle; 30 mg/kg, i.p., circle) were measured using the tail-pinch test. Each point represents the mean with S.E. for 8 mice in each group. *P<0.05. B: Dose-response relationship of the antinociceptive effect of mexiletine and blockade of the antinociceptive effect of mexiletine by opioid receptor antagonist. The mice were tested 60 min after the injection of mexiletine using the tail pinch test. Each column represents the mean with S.E. for 7 - 10 mice in each group. *P<0.05 vs. The saline treated group.

2) 脊髄スライス標本よりのサブスタンスP遊離におよぼすメキシレチンの効果

糖尿病マウス脊髄スライス標本への高 K^+ 刺激によりサブスタンスP遊離量の著明な増加がみられた。しかし、メキシレチン $10^{-5}M$ の $50mMKCl$ 灌流 10 分前よりの処置により、 $50mMKCl$ によるサブスタンスP遊離の増大は認められなくなった (Fig. 2)。

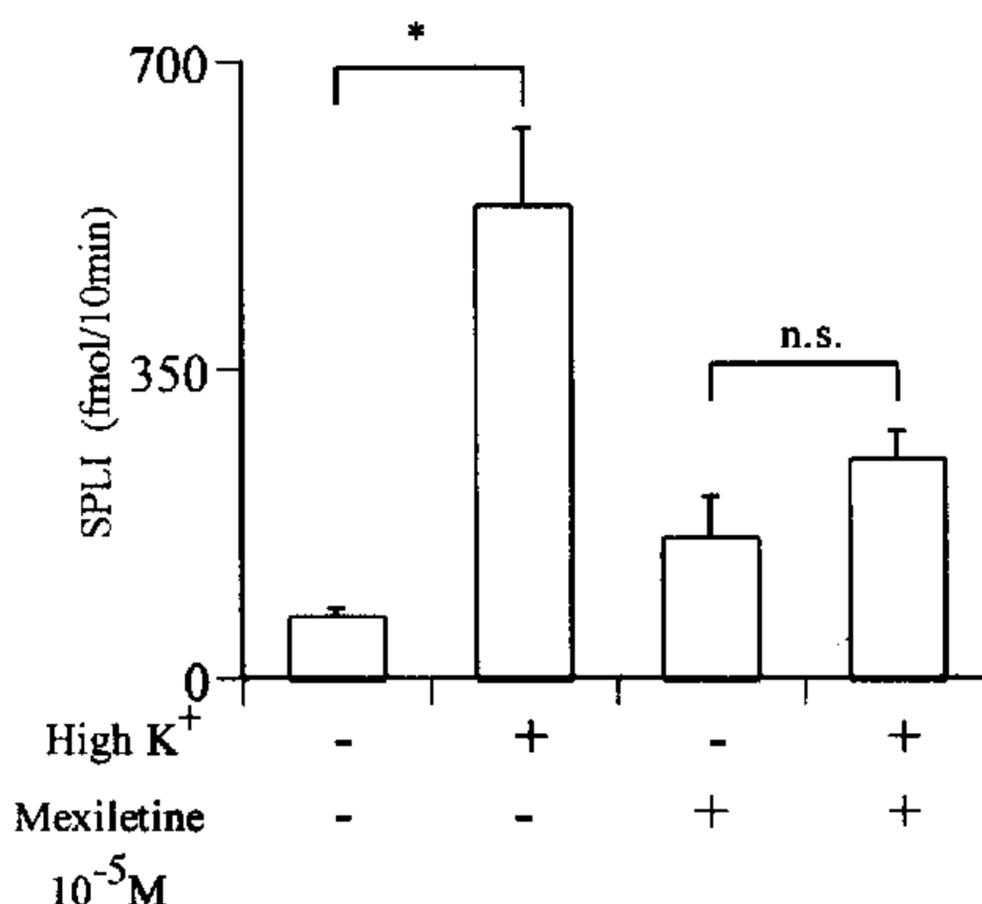


Figure 2

Effect of mexiletine on K^+ -stimulated release of substance P-like immunoreactive materials (SPLI) from slices of spinal cord from diabetic mice. Mexiletine was given 10 min before the increase in the concentration of KCl and throughout the perfusion with $50mM KCl$. Each column represents the mean with S.E. of results from 3-5 experiments. * $P < 0.05$, n.s.: not significant.

3) メキシレチンの抗侵害刺激効果におけるオピオイド受容体の関与

糖尿病および対照群マウスにおける tail-pinch 方により評価した抗侵害作用は、 $\delta_{1/2}$ 受容体アンタゴニストである ナトリドール (NTI) および δ_1 受容体選択的アンタゴニストである 7-ベンジリデネナルトレキソ (BNTX) により有意に抑制された (Fig. 1B)。しかし、 μ 受容体アンタゴニストである β -ナルトレキシン (β -FNA)、 κ 受容体アンタゴニストである ルビナルトフィシ (nor-BNI) および δ_2 受容体選択的アンタゴニストである ナトリベン (NTB) はメキシレチンの抗侵害作用に対して何ら影響を与えなかった。

4) 血中 β -エンドルフィン量に及ぼすメキシレチンの効果

対照群マウスと糖尿病マウスの血漿中に含まれる β -エンドルフィン量はほぼ同程度であった。メキシレチン (30 mg/kg, i.p.) 投与 60 分後に、対照群および糖尿病マウスの両群において血漿中 β -エンドルフィン量の有意な上昇が認められた (Fig. 3)。糖尿病マウスにおける血漿中 β -エンドルフィン量の増加に対するメキシレチンの効果は、対照群マウスにおけるそれに比べて強い傾向が認められた。しかし、糖尿病マウスと対照群マウスにおけるメキシレチンの効果には有意な差は認められなかった。

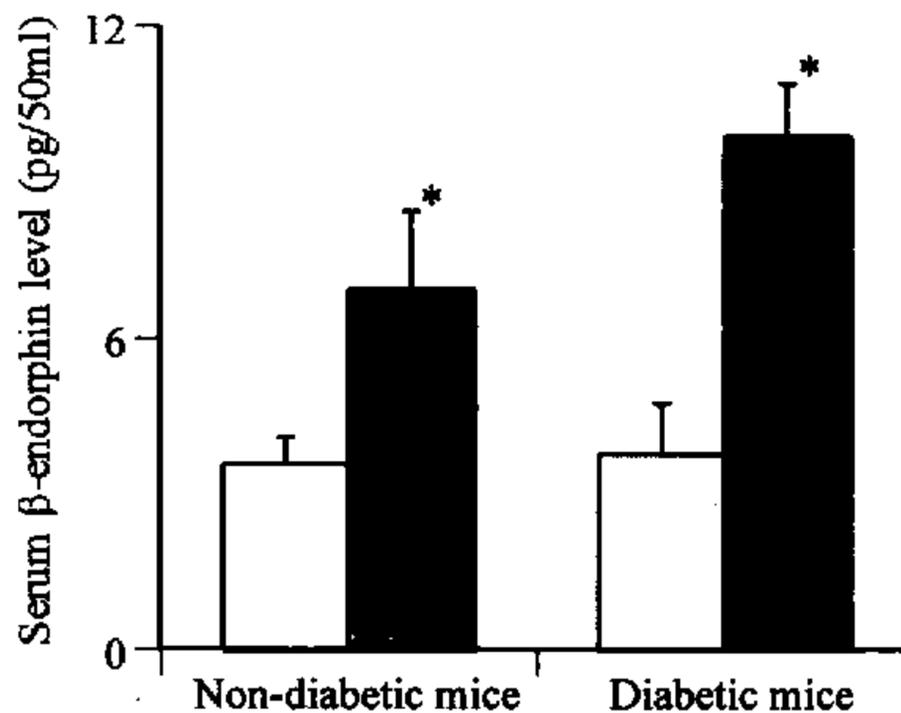


Figure 3

Effect of mexiletine on serum β -endorphin levels in diabetic and non-diabetic mice. Serum β -endorphin level was measured 60 min after injection of mexiletine (30 mg/kg, i.p., hatched column). Each column represents the mean with S.E. of results from 6-9 mice in each group. * $P < 0.05$ vs. Saline-treated group (open column).

【考察】

メキシレチンは脊髄の知覚神経一次求心路のシナプス前よりのサブスタンスPの遊離抑制および一次求心路シナプス後におけるサブスタンスPおよびソマトスタチンを介した侵害刺激の伝達を抑制することが認められたことより、メキシレチンの抗侵害刺激作用に少なくともこれら2つの機序が含まれることが示唆される。

一方、メキシレチンの抗侵害刺激作用は一部オピオイド δ_1 受容体を介した機序が含まれることが明らかとなった。また、メキシレチンは

血中 β -エンドルフィン量を増加させることが明らかとなった。Tsengら^{6,7)}は脳室内に投与した β -エンドルフィンが脊髄でのメチオニンエンケファリンの遊離を促進し、オピオイド δ 受容体を介して抗侵害効果を示すということを報告している。したがって、メキシレチンは β -エンドルフィン-メチオニンエンケファリン-オピオイド δ 受容体の内因性オピオイド神経系を介した抗侵害機構の活性化により抗侵害作用を現すものと考えられる。

メキシレチンは腹腔内により投与後 30 分に血中濃度のピークを示すことが報告されている。しかし、抗侵害刺激効果のピークは投与後 60 から 90 分にかけてであり、この両者のピークに達するまでの時間に差が認められた。この時間のずれは、メキシレチンが侵害刺激受容経路を δ 受容体を介して直接抑制するのではなく、 β -エンドルフィン-メチオニンエンケファリン-オピオイド δ 受容体の内因性オピオイド神経系を介した抗侵害機構を活性化することにより抗侵害効果を示すことを裏付けていると思われる。

【文献】

1. Dejjard, A., Petersen, P. and Kastrup, J., Mexiletine for treatment of chronic painful diabetic neuropathy, *Lancet*, i (1988) 9-11.
2. Kamei, J., Hitosugi, H., Kawashima, N., Aoki, T., Ohhashi, Y. and Kasuya, Y., Antinociceptive effect of mexiletine in diabetic mice, *Res. Commn. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 77 (1992) 245-248.
3. Kamei, J., Hitosugi, H. and Kasuya, Y., Effects of mexiletine on formalin-induced nociceptive responses in mice, *Res. Commn. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 80 (1992) 153-162.
4. Kamei, J., Saitoh, A. and Kasuya, Y., Involvement of δ_1 -opioid receptors in the antinociceptive effects of mexiletine In mice, *Neurosci. Lett.*, 196 (1995) 169-172.
6. Suh, H.H. and Tseng, L.F., Delta but not mu-opioid receptors in the spinal cord are involved in antinociception induced by β -endorphin given intracerebroventricularly in mice, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 253 (1990) 981-986.
7. Tseng, L.F., Higgins, M.J., Hong, J.S., Hudson, P.M. and Fujimoto, J.M., Release of immunoreactive Met-enkephalin from the spinal cord by intraventricular β -endorphin but not morphine in anesthetized rats, *Brain Res.*, 343 (1985) 60-69.

1-8 糖尿病性有痛性神経障害に対する mexiletine の効果

松岡健平、鈴木吉彦、渥美義仁

東京都済生会中央病院内科

はじめに

糖尿病性神経障害は、臨床的に左右対称性びまん性神経障害と単一神経障害に大別される。有痛性神経障害は多発性神経障害 (polyneuropathy) の症状で、左右対称性の夜間増悪する四肢末端の自発痛と、異常感覚(有害でない刺激による allodynia、shooting pain-穿刺痛、電撃痛、灼熱感など) が特徴的症狀である¹⁾。軽症例ならば血糖コントロールのみですみやかに改善するが、激しい例では寝具や衣服の接触にも非常な不快感を伴い、症状が執拗に続くことから不眠、食欲不振、反応性うつ病におちいることも少なくない。治療は血糖調整と対症療法との二面作戦であるが、薬物療法としては、向神経系ビタミン薬、非ステロイド系消炎鎮痛薬、アルドース還元酵素阻害薬などが用いられているが、対症療法効果は十分ではない。塩酸メキシレチンは Na channel blocker でリドカイン同様、脱分極時に神経細胞内へ Na の流入を抑制することから、Dejgard が糖尿病性神経障害による自発痛に有効であると報告した²⁾。以来、わが国においても、有痛性神経障害に有効であるとする報告が相次いでおり、本薬のこの分野における、対症療法薬剤としての位置づけが期待されている³⁾。

1 塩酸メキシレチン導入への経緯

有痛性神経障害は患者にとって非常なストレスであり、生活の質を低下させ、血糖コントロールにも影響する。従来、対症療法薬として非ステロイド消炎鎮痛剤と少量の睡眠剤がもちいられ不眠を解消することによって、自制可能となる例があるが、激症例にはほぼ無効といってよい。また、本症は慢性的に経過するので、非麻薬系であっても、習慣性のある鎮痛剤の使用は好ましくない。ビタミンB₁₂、アルドース還元酵素阻害薬に対症療法薬剤としての効果を求めることには無理がある。抗鬱薬 (イミプラミン、塩酸アミトリプチン、塩酸ミアンセリン) は、反応性に鬱状態に陥っている例に有用であるが、自律神経障害合併例は、起立性低血圧症を起こしやすい⁴⁾。抗けいれん薬 (ヒダントイン、カルバマゼピン) は、有痛性神経障害に最も即効性が期待できる薬剤で、Na-channelを阻害し中枢と同時に末梢の興奮を抑制する⁵⁾。しかし、カルバマゼピンは長期投与の際に副作用に問題があり、これら抗けいれん薬は現行の健保制度上では糖尿病性神経障害への投与は認

められていない。

リドカイン類似物質の塩酸メキシレチンは、Vaughan Williamsらの分類では、Ibに属するNa-channel blockerで心筋の最大分局速度の減少と活動電位持続時間の短縮が主たる作用である⁶⁾。すでに、抗不整脈薬として使用され、副作用は胃腸障害以外は極めて低頻度である。このようなことから、塩酸メキシレチンを糖尿病性有痛性神経障害の対症療法薬として有用性が期待されるに至った。

表1は、東京都済生会中央病院で実施した、有痛性神経障害が3ヵ月以上持続している患者21例に対する二重マスク・クロスオーバー試験結果の概略である。治験は院内の倫理審査の承認を受けて実施した。塩酸メキシレチンとプラセボの投与期間はそれぞれ1週間で交代させた。成績は約70%の有効率であった。作用機序には不明な点が残されているが、特徴的なallodyniaには、一応理にかなった対症療法薬であり、間欠性の穿刺感、電撃痛には有用であることが判明した⁷⁾。

表1：3ヵ月以上有痛性神経障害が持続していた糖尿病患者21例における二重マスク・クロスオーバー試験によるメキシレチンの効果
(年齢：54±10歳、糖尿病推定罹病年数：11±8年、HbA_{1c}：8.8±1.6%)

| | メキシレチン 300 mg/日 | | プラセボ |
|----------|-----------------|-------|------|
| 「有効」以上の率 | 16/21 | p<.01 | 6/21 |
| 症状 | | | |
| 足底の痛み | ** | | n.c. |
| 下肢の痛み | ** | | n.c. |
| 下肢の異常感覚 | * | | n.c. |
| 下肢の冷感 | * | | n.c. |
| 下肢の絞扼感 | * | | * |
| こむらがえり | * | | * |

** : p<.01 * : p<.05

2 多施設共同一般臨床試験の成績

本治験は1990年10月より約1年間、東京女子医科大学糖尿病センター、自治医科大学大宮医療センター、本院など21施設が参加し、自発痛、激しい異常感覚が1ヵ月以上持続し、日常生活に支障を来している症例を対象に実施された⁸⁾。塩酸メキシレチンの投与方法は、1週間の経過観察機関ののち、同薬を50mg×3回/日、100mg×3/日、150mg×3/日をそれぞれ2週間を一期として漸増し、効果判定は一期ごとに行った。有用性は、患者が記録する日誌と10段階にわけた自覚症状の重症度判定スコアにより評価し、著明改善、

改善、やや改善、不変、悪化の6段階に分けた。主な自覚症状の改善度は表2に示すとおりである。

投与終了時に1段階以上の改善率が50%を上回ったのは、表2の3項目であり、灼熱感を訴えた例は4例であったが、いずれも効果は認められなかった。眩暈、立ちくらみ、発汗異常など自律神経症状にも効果は認められなかった。また、治験前後に計測した神経伝導速度、振動覚、心拍変動にも有意な差はなかった。

表2 主な自覚症状の改善度 ():累積%、p:符号付順位和検定(前後比較)

| 自覚症状(例数) | 消失 | 2段階以上改善 | 1段階改善 | 不変 | 悪化 | p |
|-----------|---------|---------|---------|----|----|-------|
| 下肢自発痛(32) | 7(21.9) | 9(50.0) | 6(68.8) | 4 | 0 | .0000 |
| しびれ感(36) | 6(16.6) | 6(33.3) | 9(58.3) | 15 | 0 | .0000 |
| 冷感(28) | 6(21.4) | 4(35.7) | 5(57.1) | 11 | 1 | .0001 |

表3 治験期別、用量別にみた自覚症状の累積改善度 ():累積%

| 治療期(投与量) | 症例数 | 著明改善 | 改善 | やや改善 | 不変 | 悪化 |
|--------------|-----|---------|----------|----------|----|----|
| 第1期(150mg/日) | 39 | 3(7.7) | 7(25.6) | 14(61.5) | 15 | 0 |
| 第2期(300mg/日) | 41 | 8(19.5) | 11(46.3) | 15(82.9) | 7 | 0 |
| 第3期(450mg/日) | 42 | 9(21.4) | 12(50.0) | 15(85.7) | 6 | 0 |
| 自発痛に対する改善度 | 42 | 7(16.7) | 15(52.4) | 11(78.6) | 5 | 0 |

各治療期別の自覚症状改善度は表3に示すとおりである。この中で、第2期から開始下例が2例、第3期から開始した例が1例含まれている。塩酸メキシレチン 150mg/日の第1期では効果は著明とはいえないが、同 300mg/日以上になると「改善」以上が有意に増加している。また、表3の最下段に示すとおり、自発痛に対しては、全体で「改善」以上が50%以上となっている。

3 糖尿病性神経障害と有痛性神経障害の成因

糖尿病性神経障害は、糖尿病の三大合併症のうち最も頻度が高いものであって、全身に多彩な症状をもたらす。成因はインスリン作用不足に基づく高血糖の持続がグリケーションとそれに伴うフリーラジカルの生成、ポリオール代謝経路の亢進、血小板の凝集素の増加、内皮細胞における抗凝集素産生の低下などから末梢の虚血性変化を起こすことなどが考えられている。びまん性体性神経障害は一般論であるが、代謝上の変動による症状のみの時期を経て、代謝異常の程度と持続期間を受けて腱反射低下、神経伝導速度の遅延など他覚的検査により把握できる機能異常期に入る。放置すると軸索変性・節性脱髄が不可逆領域に陥る⁹⁾。

体神経系に起こる糖尿病性多発神経障害の特徴的徴候は、左右対称性の夜間増悪する四肢末端の自発痛（穿刺痛、電撃痛など）、異常感覚（じんじん、びりびり、灼熱感など）である。自発痛や激しい異常感覚は、血糖コントロールが悪いときに発症するが、血糖コントロールを開始することにより発症する例がある。発症原因を考えると、代謝異常やそれに伴う阻血により生じた組織損傷から生じる刺激の興奮が「痛み」や異常感覚として認知されるのであって、Na-channelを阻害する抗けいれん薬やリドカイン類似物質に対症療法的効果があることから説明がつく。

血管障害説に立てば虚血後の再灌流により酸素供給が回復すると、末梢の無髄小径線維群の再生、虚血中に蓄積した還元型物質が酸化されフリーラジカルの増加が刺激のもとになる可能性がある。したがって、治療開始後の有痛性神経障害が発症した患者では、その消去系の障害の背景要因となりうる遺伝的な mitochondria 異常の存在を考慮する必要がある。本院での調査では、治療開始後に神経障害が悪化した5症例に mitochondria tRNA (Leu)3243 の点変異を認めた。この異常は糖尿病症例の2~3%とされていることから、一連の治療開始後の神経障害を呈した25例余りから5例の頻度は明らかに高い¹⁰⁾。

4 治療に対する考察

疼痛は広義には異常感覚に入るが、一般的には別に取り扱われている。「しびれ」には hyperesthesia、paresthesia、dysesthesia、hyposthesiaまで含まれる。糖尿病の早期には、有害でない刺激に対する過敏反応である allodynia が多い。paresthesia や「しびれ」は漠然とした表現で、進展した例では感覚鈍麻を意味し、時には運動麻痺を表現する患者もいる。自発痛（激しいしびれを含む）のある例では腱反射や神経伝導速度には異常がなく、症状を訴えるが、本症状の改善は、障害が進展したために鈍麻に陥った場合にも見られる。対症療法薬の効果判定に神経機能検査を用いても改善が認められないのは当然である。

自発痛、異常感覚の変化を他覚的に計測する確固たる方法は今のところない。自覚症状を指標とせざるを得ない治療において、適切な判定基準を検討するために、visual analog scale(VAS)の有用性を、抗けいれん薬 Oxcarbazepine(KIN-493)の前期第2相試験で検証したが、100mmのVASを用い、「痛みなし」を0点、「耐えられない痛み」を100mm点とした場合、VAS上25mm以上0点に接近した場合を改善群、25mm以下を非改善群とすると、主治医判定と一致し、有痛性神経障害の改善の判定に有用であった。

インスリン非依存型糖尿病患者は、中年以降の症例が多く、疼痛や異常感覚が他の原因により生じている場合が多い。従来、糖尿病性神経障害の治療薬として試験された薬剤の有効率が低く、一方プラセボ群の有効率が比較的高くなるのは、血糖コントロールによる改善が見られること、糖尿病性神経障害以外の症例の混入があるからであろう。本症の成因から考えると、shooting pain、allodynia でない場合には、多発性神経障害ではない可能性が高いので、厳密に疼痛を対象として検討する必要がある。

おわりに

自発痛の対症療法薬は対症療法薬には、即効性が要求される。単一神経障害における自発痛は症例の約半数に認められるが、持続期間は麻痺症状が発現するまでの数日であることから、薬物による対症療法の対象とはならない。糖尿病性神経障害は従来、生命の予後に直接影響がないものとして、軽視され勝ちであったが、自発痛は血糖コントロールに影響し、生活の質を脅かす。塩酸メキシレチンは、不整脈治療に使用していた用量で奏効することがわかった。今後、有痛性糖尿病性神経障害の対症療法に有用であると考える。

参考文献

- 1) 松岡健平、鈴木吉彦、渥美義仁：糖尿病性末梢神経障害の臨床所見、末梢神経 4:101-105,1993
- 2) Dejgard A et al: Mexiletine for treatment of chronic painful diabetic neuropathy, Lancet (Jan 2/9):9-11,1988
- 3) 石川雅他：有痛性糖尿病性神経障害に対するメキシレチンの効果について、薬理と治療 17:487-492,1989
- 4) Max MB, Culnane M, Schafer SC et al: Amytriptyne relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood, Neurology 37:589-596, 1987
- 5) Rull JA, Quibrera R, Gonzalez-Millan H et al: Symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamazepine (Tegretol):double-blind cross-over study, Diabetologia 5:215-218,1969
- 6) Yamaguchi I et al: Electrophysiological action of mexiletine on isolated rabbit atria and canine ventricular muscle and Purkinje fibers, Cardiovascular Res.13:288-296,1979
- 7) 鈴木吉彦、松岡健平：糖尿病性神経障害の疼痛に対するメキシレチンの効果（二重盲検試験）、新薬と臨床 41:2347-2351, 1992.
- 8) 平田幸正、松岡健平、金澤康徳：MX-PDNの有痛性糖尿病性神経障害に対する臨床効果、医学と薬学 35:749-763,1996
- 9) Consensus Statement (Chairmen:A K Asbury and D Porte Jr):Report and recommendations of the San Antonio Conference on diabetic neuropathy, Diabetes 37:1000-1004,1988
- 10) Suzuki Y, Kadowaki H, Matsuoka K et al: Posttreatment neuropathy in diabetic subjects with mitochondrial tRNA(Leu) mutation,Diabetes Care 17:777-778,1994

1-9

痛み治療の基礎と臨床

花岡一雄

東京大学医学部麻酔学教室

痛みは、古代より人類にとって最も不快な事であったに違いない。しかし、痛み以外の感覚と異なって、痛みは他人と同時に同程度共有することが出来ないために、客観的に把握がきわめて難しい。そのために、長い間科学的研究対象として取り上げられることが非常に難しかった。本講演では痛みの機序、現在の治療の実際について取り上げたい。

1. 痛みの機序

1) 侵害受容器

痛み刺激の受容器である侵害受容器は、神経自由終末と呼ばれている。痛み感覚を引き起こす適刺激が、侵害刺激である。侵害受容器を入力端末装置として、この侵害刺激が生体内に入力されると、インパルスが発生する。

2) インパルスの発生

インパルスは全か無の法則 (all or none law) に従って発生する。この時、インパルスを発生させる最少の電流強度が閾値と呼ばれている。閾値以上の強度の刺激を与えても実験条件が同じであれば、活動電位の大きさも形も一定となる。

3) インパルスの伝導

侵害刺激インパルスの伝導は、A δ 線維とC線維とによって行われる。A δ 線維は有髄線維でC線維は無髄線維である。実際には、末梢神経は多数の有髄線維と無髄線維とから構成されている神経幹なので、この神経幹を刺激して活動電位を記録すると多峰性波形となる。複合活動電位 (compound action potential) とも呼ばれてい

る。

神経線維の太さによって伝導速度が異なる為である。

A線維は鋭い痛み、C線維は耐え難い痛みに関連する。

4) 脊髄へのインパルス入力

侵害刺激伝導神経線維を経て、脊椎後角部に入力したインパルスは、そこで二次ニューロンへと伝達される。脊髄後角部は細胞構築上、6層に区分されている。そのうち第V層には、機械的侵害刺激に段階的に反応する細胞が存在している。したがって、第V層細胞が侵害刺激反応細胞の代名詞的存在になっている。同様の反応を示す細胞が第I・II・IV・VI層にも見出されていることから、これらを総称して広作動域ニューロン (wide dynamic range neuron : WDR neuron) と呼んでいる。

5) 侵害情報インパルスの脊髄内上行性伝播

脊髄後角において、シナプス伝達によって二次ニューロンに伝達された侵害情報インパルスは、二次ニューロンの長い軸索内を上行性に伝播する。この軸索線維は、一次ニューロンが脊髄に侵入した脊髄分節レベルよりも1~3分節高位で侵入側とは反対側に交差する。一部は交差しないで、そのまま侵入側と同側の前・外側索を上行するものもある。

脊髄白質前・外側索を上行する伝導路のうちで、より外側あるいはより背側にある束は主としてA δ 線維を含み、より内側あるいはより腹側にある束は主としてC線維を含む一次ニューロンが受け取ったインパルスが上行する伝導路とされている。これらの主路は視床に達する。前者は、新脊髄視床路 (neospinothalamic pathway) 後者は、旧脊髄視床路 (paleospinothalamic pathway) と呼ばれている。

6) 下行性痛覚抑制系

脊髄支障視床路は、途中で中脳水道周囲灰白質 (periaqueductal graymatter) や中脳網様体 (midbrain reticular formation) に側枝を出している。これら脳幹部にある上位中枢から脊髄後角の侵害受容機構に対して、下行性抑制機構が働いている。入力された全ての末梢性

刺激が上位中枢に伝達されるのを防ぎ、混乱を招かない為の自己防御機構とも考えられている。

7) 視床核への投射

視床はニューロンの細胞体が集合している灰白質の塊で、いわゆる核である。Y字形の髄板により前側、内側、外側に分割される。これらの視床核に脊髄上行路が投射している。視床は侵害刺激情報インパルスのみならず、全ての感覚系情報インパルスにとって大脳に至る経路の最終中枢核である。

8) 大脳皮質

大脳の表層を覆っている大脳皮質は厚さ2～5mmの灰白質からなっている。皮質下は白質からなっている。皮質と皮質下とを連絡する投射線維が存在するがシナプシリレーを介さない伝導であり、この間でのインパルスの加工変調はない。侵害刺激インパルスが体性感覚部に到達すると共に他の体性感覚情報もこの感覚部に入力している。侵害インパルスも大脳皮質以外に大脳系にも入力している。これらの事は、侵害刺激によって生じる疼痛感覚のみならず、その感覚と切り離せない情動や情緒の発現に関係しているものと思われる。体性感覚野は第一体性感覚野 (primary somatosensory area: S I) とその下方にある第二体性感覚野 (secondary somatosensory area: S II) とがあり、ネコにおいてはS IIには侵害刺激にしか応答しない神経細胞が多く存在していることが証明されている。

9) 痛みの decoding

侵害受容器に入力された侵害刺激インパルスはコード化され、侵害情報を担ったインパルス列となって最終的には大脳皮質に達する。感覚の成分として: 部位、時間、強さ、質などがあげられる。また、これらの成分すべてに弁別機能が関与する。一般的に高い弁別能には、大脳皮質の関与が不可欠である。逆に言えば視床までで痛みの粗な感覚 (crude sensation) は成立していると考えられる。

ネコの視床外側中心核、後内側腹側核、後外側腹側核

には侵害性か非侵害性かを弁別する神経細胞が存在している。この細胞は侵害刺激を受けると、先ず I (Intensity) 成分が見られこの成分の高さは刺激の強さを解コード化したものである。その後に見られる M 連峰は：感覚の質 (Sensory modality) をコード化 (あるいは解コード) したものである。強さ (I) と質 (M) の順になっている。これらの細胞は自発活動がある。しかし、自発発射があるからといって常に我々が痛みを感じていることにはならない。侵害受容神経細胞の発射が一定範囲内のパターンになった時に、生体侵害刺激インパルス = 痛みと解コード (decoding) することになる。

逆に末梢からの侵害情報インパルスの入力がなくとも、出力として”痛みのパターン”を出してしまう病的状態が起こり得ることも考えられる。また、末梢からの侵害情報インパルスが正しくコード化して伝播してきても、視床などの上位中枢で侵害受容神経細胞が”痛み”とは解コード出来ないようなパターンで発射すると、あまり痛くない状態も起こり得る。たとえば音楽、詩、励まし、ブラシーボ投与などに基づくパターン崩しによる鎮痛動作からも推測できる。

2. 痛みの治療

1) 術後痛への対策

術後痛は急性痛としてみなされいる。したがって、その持続も元来ならば長くはない。しかし、痛みの強度としては、最も大きいものの一つである。このために、最近では痛みが発生してから鎮痛処置を行うよりも術前、術中から術後鎮痛対策を開始すべきであると考えられている。この概念を preemptive analgesia と言う。

また、PCA (patient controlled analgesia) も近年注目されてきた。患者が痛いと感じた時に、自分自身で決められた投与量の鎮痛薬を間欠的に投与する方法である。

鎮痛薬を投与する経路は様々である。また、投与薬物も幅広く用いられている。

2) オピオイドの脊髄鎮痛機構への影響

ネコの脊髄後角第5層型細胞(WDR neuron)の活動を指標として各種オピオイドを投与し、その変化を見ると、すべてにおいてWDRの活動を抑制し、脊髄レベルにおいて鎮痛効果を示すであろうことが示された。また、下行性抑制系も賦活し、鎮痛効果を強める結果も得られた。これは現在、臨床的にも主として硬膜外投与によって脊髄鎮痛機構の賦活が行われている。

文献

- 1) 花岡一雄, 橘直矢: わかりやすい神経系の話 第2版
: 痛みの伝導系を探る, メディカルトリビュン, 東京, 1998
- 2) 花岡一雄: 痛みの生理と機構. 内科 64:204-208, 1989
- 3) 花岡一雄: 侵害受容器(nociceptor).
Nano GIGA 3:11, 1994
- 4) 花岡一雄: 侵害刺激の神経伝導.
Nano GIGA 3:187, 1994
- 5) 花岡一雄: 脊髄への信号入力. Nano GIGA 3:359, 1994
- 6) 花岡一雄: シナプス伝達. Nano GIGA 3:531, 1994
- 7) 花岡一雄: シナプス結合. Nano GIGA 3:743, 1994
- 8) 花岡一雄: 侵害情報信号の脊髄内上行伝播.
Nano GIGA 3:743, 1994
- 9) 花岡一雄: 下行性痛覚抑制機構.
Nano GIGA 3:1347, 1994
- 10) 花岡一雄: 侵害情報信号伝播の代替・補償回路
Nano GIGA 3:1347, 1994
- 11) 花岡一雄: 視床核への投射. Nano GIGA 3:1499, 1994
- 12) 花岡一雄: 視床と大脳皮質. Nano GIGA 3:1807, 1994
- 13) 花岡一雄: 痛みのdecoding. Nano GIGA 3:1963, 1994
- 14) 花岡一雄, 沼田克雄: 複雑なる痛み.
治療学 24:892-895, 1990