主　題　2

疼痛治療の現状と展望
（臨床および基礎の立場から）

オーガナイザー　　花岡一雄（東京大・医・麻酔）
太田宗一郎（岐阜大・医・麻酔蘇生）

2-1 急性痛・慢性痛の治療上の問題点

○有田英子、 花岡一雄
東京大学医学部麻酔学教室

急性痛・慢性痛ともに除痛の重要性が認識されるようになり、治療法も格段の進歩を遂げた。しかし、疼痛機序の解明が十分でなく、あるいは治療手段がまた未熟で、満足のいく治療を行えない疼痛も多くある。急性痛と慢性痛に分けて、それら治療上の問題点に触れる。

Ⅰ．急性痛

急性痛には術後痛、外傷あるいは火傷による疼痛などがある。今回は代表的なものとして術後痛（術中を含む）に対する治療について述べる。

1．術後痛の成因[1)2)]

手術は体表のみならず内臓にまで侵襲が及ぶことがあるので激痛となる。神経線維としては、体表創部痛はAδ線維が、胸部や腹部の内臓痛はC線維が主として関与している。

1）末梢における痛みの成因

術後痛の原因は、手術による組織損傷および末梢神経損傷である。組織損傷によりブラジキニンなどの各種メディエータや神経ペプチドが放出されると、痛覚線維が興奮して発痛作用や発痛増強作用が発揮され、また、炎症反応も増強してさらに疼痛を増強する。そして侵害受容器の過敏化が生じる。交感神経末梢からはノルアドレナリンが放出され、一次性求心性痛覚神経線維を興奮させる。シュワン細胞などから遊離され

た神経成長因子は末梢性痛覚過敏状態形成に寄与する。損傷を受けた神経線維が再生する際には、痛覚神経受容器や軸策の感作のため異所性興奮が生じ、神経腫が形成される。

2)中枢における痛みの成因

末梢組織・神経損傷により、末梢神経からの異常な入力が持続すると、脊髄レベルでの興奮性アミノ酸の持続的放出のためN-methyl-D-aspartic acid (NMDA)受容体などの活性化が起こり、wind-up現象[3]すなわち中枢性感作が生じる。また、痛み刺激により屈曲反射と交感神経反射が起こり、反射弓ニューロンにおけるwind-up現象がみられ、反射性筋収縮による筋の虚血、発痛物質の産生、痛みの増悪という悪循環が形成される。脊髄や脳においてはC-fosなどの遺伝子が発現し、中枢性感作に寄与する。

2．術後痛の治療法

1)治療を行う期間

術後痛は、いったん末梢性・中枢性感作が生じると痛みの程度が非常に上昇し、また、術後遷延痛として長期に亘り患者を苦しめることもある。したがって、手術による疼痛は侵襲が加わる前より創傷治癒が完了するまで抑制する必要があると思われる。このように痛みを感じさせない、痛み刺激を中枢へ伝達させない方法を先制鎮痛 (Pre-emptive analgesia)[4]という。現在よく行われるのは、硬膜外麻酔を手術開始前より始め、手術中は全身麻酔と併用し、術後も持続注入を続ける方法である。

2)投与薬物

手術開始前から硬膜外カテーテルより局所麻酔薬とオピオイド[5]を投与する。局所麻酔薬は知覚神経線維に、オピオイドは脊髄あるいは中枢の受容体に作用し

て鎮痛作用を現すので、作用点が異なることにより相乗作用が認められ、それぞれの投薬量を減少できる。オピオイドとしては術中は速効性があり、作用時間の短いフェンタニールを使用することが多い。術後は長時間作用性で鎮痛効果に優れたものがよく、モルヒネが好まれる。硬膜外モルヒネ使用の問題点としては、水溶性であるので効果発現に2時間近くかかること、遅発性呼吸抑制のあることなどである。また掻痒感、嘔気、尿閉などの副作用の発現率も他のオピオイドより多いとされている。

また、疼痛発現にはプロスタグランディンやサイトカインの関与もあるので、鎮痛薬のみならず、現在使用されているNSAIDsなどの抗炎症薬に加えて抗サイトカイン薬[6]の使用も将来的に期待される。

3)投与法

硬膜外術後鎮痛では、局所麻酔薬とオピオイドの持続注入法とPCA(patient-controlled analgesia)法[7]、あるいは併用がある。PCA法は、痛みを感じた時に患者が自ら薬液を注入して除痛を図るものである。最近多種類のディスポーザブル持続注入ポンプが市場にでており、持続注入、PCAとも非常に管理がしやすくなった。硬膜外カテーテルが使用できない場合には、静脈内あるいは皮下投与法などがある。皮下投与では1回に 0.5ml 程度が限度であり吸収にも時間を要するので、麻薬の種類によっては有効量を投与できないこともある。PCA法であると痛みを感じる時間が必ず存在するわけで、厳密には Pre-emptive analgesia とならない。我々は併用がよいと考えている。

II. 慢性痛

慢性的な痛みを生ずる疾患としては慢性炎症性疾患、

悪性腫瘍、組織の外傷、術後創部痛などがあるが、ここでは最近注目されている神経因性疼痛（Neuropathic pain）について述べる。

1．神経因性疼痛とは

組織損傷による侵害受容器の刺激はなく、末梢神経系あるいは中枢神経系の機能異常の結果として生じる難治性疼痛である。三叉神経痛、帯状疱疹後神経痛、CRPS-TypeⅠ、CRPS-TypeⅡ、幻肢痛、視床痛、腕神経叢引き抜き損傷などがある。

2．疼痛機序[9]

末梢性機序として疼痛伝達神経線維（Aδ、C線維）の感受性の増加、axon reflexの過剰亢進、電気的あるいは化学的短絡の発生、異所性自発発射の出現など、中枢性機序として、NMDA受容体を介したwind-up現象や遺伝子発現などによる脊髄における侵害受容性ニューロンの感受性の増大（central sensitization）、末梢からの抑制性入力（Aβ線維）の減少、神経損傷後に発生する脊髄ニューロンにおける神経ペプチドや興奮性アミノ酸受容体の変化などがある。

3．ドラッグチャレンジテスト[9]

ニューロパシックペインは難治性で治療に難渋することが多い。上記機序のいずれが主として関与しているかを明らかにするため、いくつかの薬物をそれぞれ少量静脈内投与して疼痛の変化をみるテストがある。すなわちフェントラミンで交感神経の関与を、バルビツレートで中枢性機序の関与を、ケタミンでNMDA受容体の関与を、リドカインで神経線維や神経細胞の異所性異常活動の有無を、そしてモルヒネで侵害性疼痛であるか否かを明らかにする。ここでは最近注目されているケタミンについてさらに詳しく述べる。

4．ケタミン療法[10]

ケタミンテストが有効な場合、ケタミン療法を施行する。方法は、ミダゾラム 0.15mg/kg、ドロペリドール 0.1mg/kg、ケタミン 1mg/kgをbolus投与した後、ケタミン 1mg/kg/hr、ドロペリドール 0.05mg/kg/hrを2時間持続点滴投与する。

5．ケタミン療法の効果

我々の施設では、四肢に疼痛を有するSLEの患者（症例1）に約2ヶ月で10回ケタミン療法を施行したところ、施行前の visual analogue scale（VAS）が次第に減少し、経時的にNMDA受容体のup-regulationが抑制されたことが示唆された。また、Neurometer™を用いて疼痛知覚閾値（CPT）をそれぞれAβ、Aδ、C線維について測定したところ、ケタミン療法後にAβ線維のCPTが有意に増加し、主としてAβ線維が疼痛に関与していると思われた。三叉神経第I枝帯状疱疹後神経痛の患者（症例2）に同じくケタミン療法を10回施行したところ、療法後、健側ではCPTがほとんど変化せず、健側に比較して患側で C、Aδ、Aβ線維の順により有意にCPTが上昇した。したがって症例2の疼痛には C、Aδ線維が主として関与していることが示唆された。このようにケタミンはNMDA受容体のup-regulationがある部位にのみ作用して鎮痛作用を発揮するようである。また、ケタミンが有効な疼痛でも関与している神経線維の相異があると思われ、さらなる解明が望まれる。

ケタミン療法は麻酔をかけるのと同様であるので入院が必要となる。我々の施設ではケタミンカプセルを薬剤部が作っているが、在宅用のケタミン製剤が必要と思われる。

モルヒネの耐性発現はNMDA受容体を介している[11]といわれている。今後モルヒネとケタミンの併用が種

々の疼痛管理において有用かも知れない。

〈文献〉

1)花岡一雄、百瀬隆、花岡一雄、他編、術後痛．東京、克誠堂、1993、pp1-14

2)表圭一、並木昭義、ペインクリニック 18(1):12-19, 1997.

3)Price DD, Hull CD, Buckwald NA, Exp Neurol 33:291-309, 1971.

4)Woolf CJ, Chong M-S, Anesth Analg 77:362-379, 1993.

5)林田真和、花岡一雄、ペインクリニック 18(1): 40-46, 1997.

6)高橋秀則、The Journal of the Japan Society of Pain Clinicians 4(3):222, 1997.

7)光畑裕正、ペインクリニック 18(1):33-39, 1997.

8)Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, et al., Pain 52:259-285, 1993.

9)小川節郎、ペインクリニック 17(4):587-595, 1996.

10)Kato J, Murai R, Iwasaki K, et al., Pain Research 10: 105-110, 1995.

11)Shimoyama N, Shimoyama M, Inturrisi CE, et al., Anesthesiology 85:1357-1366, 1996.

2-2 髄腔内投与薬による Spinal Antinociception の可能性と問題点

○表　圭一
札幌医科大学医学部麻酔学教室

脊髄への各種薬物投与により得られる鎮痛作用はよく知られた事実であり，術後痛，慢性疼痛，癌性疼痛などに対する脊髄腔内や硬膜外腔への鎮痛薬投与は，臨床において疼痛管理上不可欠な鎮痛法である．しかし一方で，種々の副作用が出現することも認識されており，そのためにその使用に限界があることも事実である．こうして，副作用がなく安全かつ強力な鎮痛が得るために，髄腔内への新しい鎮痛薬投与の試みが求められている．そのためには，新しい薬剤の髄腔内投与による鎮痛作用とその薬剤の脊髄組織に対する神経毒性，脊髄血流への影響などについてクリアしなければならない．今回，従来髄腔内投与されてきた薬剤および新しい薬剤における脊髄鎮痛法としての可能性と問題点について述べる．

従来使用されてきた髄腔内投与薬によるSpinal Antinociceptionとその問題点

オピオイド：オピオイドの髄腔内または硬膜外腔投与は，術後痛，癌性疼痛また最近では慢性疼痛に対して行われてきた．強力な鎮痛作用を示す一方で，呼吸抑制，掻痒感，尿閉，悪心・嘔吐，耐性出現など種々の副作用が出現することもよく知られている．なかでも呼吸抑制は，遅発性に呼吸回数の減少として出現し，生命を脅かす可能性もある．また，癌性疼痛，慢性疼痛において耐性の出現は疼痛管理上大きな問題となる．

フェンタニルなどの脂溶性オピオイドの髄腔内への投与は，脊髄組織内へ迅速に取り込まれて脊髄液内に停滞しにくいことにより，呼吸中枢への到達を防ごうとする目的で行われる．しかし，その作用時間は短い．脂溶性の高いBuprenorphineなどの拮抗性麻薬性鎮痛薬の髄腔内・硬膜外腔投与も臨床上多用されているが，鎮痛作用とともに掻痒感，悪心・嘔吐出現がつきまとう．

局所麻酔薬：局所麻酔薬の髄腔内または硬膜外腔投与は，術後痛や癌性疼痛に対する管理法として頻用されているが，交感神経遮断作用による血圧低下，運動神経遮断作用が出現し，疼痛管理上，問題となる．

α２アドレナリン作動薬：α２アドレナリン作動薬であるクロニジンは，欧米では，注射薬として製造・発売されて髄腔内・硬膜外腔投与に臨床応用されているが，日本ではまだ認可されていない．その髄腔内投与により，脊髄後角内にてシナプス前・後のα２アドレナリン受容体に作用して，侵害性情報の伝達を抑制することが知られている．オピオイドに代わる鎮痛薬として大きな期待がもたれたが，Dexmedetomidineおよびクロニジンともに，血圧低下および心拍数の減少が著明に出現するため，その臨床使用も限られている．

新しい髄腔内投与薬によるSpinal Antinociceptionの可能性とその問題点

チザニジン：この薬剤は，中枢性筋弛緩作用を有するα２アドレナリン作動薬である[1]．臨床では経口投与薬として使用されているが，動物実験では，髄腔内投与により強力な鎮痛作用を示すことが示されている[2]．この薬剤の特徴は，クロニジンやDexmedetomidineと異なり，血行動態に対する作用が弱いことである．従って，髄腔内投与を行っても血圧，心拍数に対する影響が少ない[2]．

Ropivacaine：最近，欧米諸国において臨床使用されはじめた新しい局所麻酔薬Ropivacaineは，Bupivacaineと同程度の麻酔効果，持続時間を有する．この薬剤の最大の特徴は，運動神経遮断作用がBupivacaineに比べて弱いこと[3]，心毒性が少ないこと[4]および中毒安全域が広いことである[6]．従って，手術麻酔，術後痛，癌性疼痛の管理において，髄腔内・硬膜外腔への投与は有用であると考えられている．

ネオスチグミン：ネオスチグミンの髄腔内投与により，脊髄内内因性の抑制性神経伝達物質であるアセチルコリンの分解が抑制され鎮痛作用を呈する[6]．しかし，アセチルコリンは，運動神経ニューロンや交感神経ニューロンに対する作用も有するため，多量のネオスチグミンの投与により，下肢の筋力低下や深部反射の低下，血圧上昇を示す[7]．他に，鎮静または興奮の精神症状や悪

心・嘔吐を呈する.

NMDA拮抗薬：実験動物において病的な持続性疼痛のモデルの作製が行われるようになり，末梢神経損傷モデル，炎症性疼痛モデルを用いて，その疼痛機序解明が進んできた．そのなかで，脊髄後角において興奮性アミノ酸であるグルタミン酸によるNMDA受容体の活性化がその大きな役割を果たしていることが明らかにされてきた[8]．こうして，NMDA受容体拮抗薬の髄腔内投与による病的な持続性疼痛に対する有効性が確かめられた．NMDA受容体拮抗薬として臨床使用可能なものは，静脈麻酔薬ケタミンおよび鎮咳薬Dextromethorphanである．ケタミンは，麻酔量以下の投与量にて鎮痛作用が生じるため[9]，その髄腔内または硬膜外腔投与への少量投与により種々の病的疼痛に対し，強力な鎮痛が得られることが期待される．

三環系抗うつ薬：モノアミン再吸収抑制薬である三環系抗うつ薬（amitriptyline，desipiramine）の髄腔内投与により，急性および慢性疼痛に有効であることが報告されている[10, 11]．その機序は，脊髄におけるセロトニンやノルアドレナリンの抗侵害作用によるものではなく，NMDA受容体活性化に対する拮抗作用によるものであることが示唆されている[12]．また，髄腔内投与後の血行動態や脊髄血流には影響を及ぼさないと報告されている[10, 13]．従って，これらの薬剤の髄腔内投与は，有効な脊髄鎮痛法となりうると考えられる．しかし，投与量依存性に鎮静作用が出現し，多量投与により肢の弛緩性麻痺，痙攣が生じる[13]．

カルシウムチャンネル遮断薬：脊髄後角のカルシウムチャンネルは疼痛情報伝達において必要不可欠である．とくに，N-typeカルシウムチャンネルは，シナプス前からの神経伝達物質の放出機構において重要な働きをしている．急性および病的持続痛に対するN-typeカルシウムチャンネル遮断薬の髄腔内投与の有効性が示されている[14, 16]．しかし，多量に投与することによる運動機能に対する影響（不随意運動出現）が報告されている[16]．

併用療法：２種類の作用機序の異なる鎮痛薬を髄腔内へ投与することにより，その薬理学的相乗作用により，各々最小量にて最大鎮痛効果が得られることが期待できる．したがって，各々の薬剤による副作用発現を最小限にできると考えられる．この考え方により，種々の薬剤の髄腔内への併用療法が試みられている．例：オピオイドとα２アドレナリン作動薬の併用[16]，オピオイドと局所麻酔薬の併用[17]，オピオイドとカルシウムチャンネル遮断薬の併用[14, 18]，局所麻酔薬とα２アドレナリン作動薬の併用[2]，など．

Spinal Antinociceptionの将来

ヒトにおけるオピオイドの髄腔内投与による鎮痛作用が確認され臨床応用されて以来２０年以上経過した現在でも，鎮痛作用に伴う種々の副作用や脊髄に対する組織毒性などの点から，オピオイドを明らかに凌駕する薬剤は出現していない．今後，これらの点を踏まえた理想的な薬剤および投与法の出現が望まれる．

参考文献

1) McCarthy, et al. Pain 1990;40:333
2) Kawamata and Omote, Anesthesiology 1997 (in press)
3) Brockway, et al. Br J Anaesth 1991;66:31
4) Reiz, et al. Acta Anaesth Scand 1989;33:93
5) Feldman, et al. Anesth Analg 1989;69:794
6) Iwamoto, et al. J Pharmacol Exp Ther 1993;266:329
7) Hood, et al. Anesthesiology 1995;82:331
8) Kawamata and Omote, Pain 1996;68:85
9) Omote, et al. Anesth Resus 1994;30:61
10) Cerda, et al. Anesthesiology 1997;86:1094
11) Hwang, et al. Pain 1987;28:343
12) Eisenach, et al. Anesthesiology 1995;83:1046
13) Yaksh, et al. Anesthesiology 1995;82:412
14) Omote, et al. Anesthesiology 1996;84:636
15) Malmberg, et al. Pain 1995;60:83
16) Omote, et al. Anesthesiology 1991;74:737
17) Penning, et al. Anesthesiology 1992;77:1186
18) Omote, et al. Anesthesiology 1993;79:746

2-3 疼痛治療における自律神経作動薬の役割

日本大学医学部麻酔科学教室
○小川節郎

I．自律神経系と痛みの関係[1) 2) 3) 4)]。

自律神経系、特に交感神経系の活動が疼痛の発生や維持に深く関与していることが知られている。交感神経系は遠心性の活動を有するが、この系のインパルスが痛みを起こす機序としては以下の通りである。

1）痛みの悪循環（図1）：侵害性刺激により、脊髄反射性に興奮した交感神経のインパルスが末梢において血管収縮を起こし、組織の虚血から発痛物質の放出をまねき、痛覚伝達神経を再び興奮させることにより痛みの悪循環を起こす。

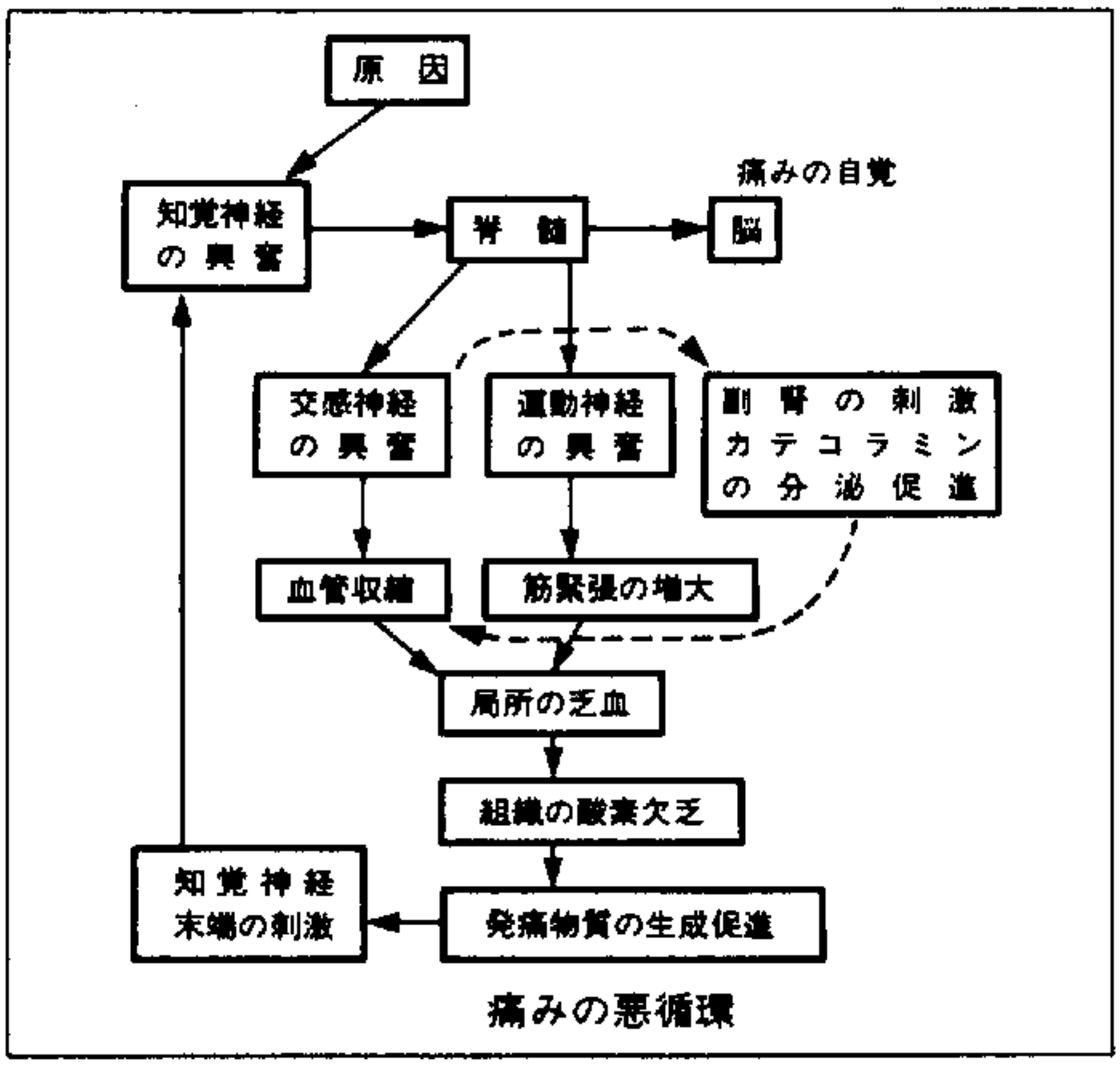


図1　痛みの悪循環．侵害刺激が脊髄において反射性に交感神経を興奮させ，それが血管収縮，組織の虚血，発痛物質の発生を続発させて痛みの悪循環が発生する．

2）知覚神経自体の感受性の増加（図２）：侵害受容性神経線維が損傷を受けたり、長時間侵害刺激を受けていると、交感神経末端から放出されるカテコラミンに対する感受性が増加する。すなわち、このような状態では、交感神経
の末端から分泌されたり、循環しているカテコラミンにその神経が興奮させられ易くなることを示している。

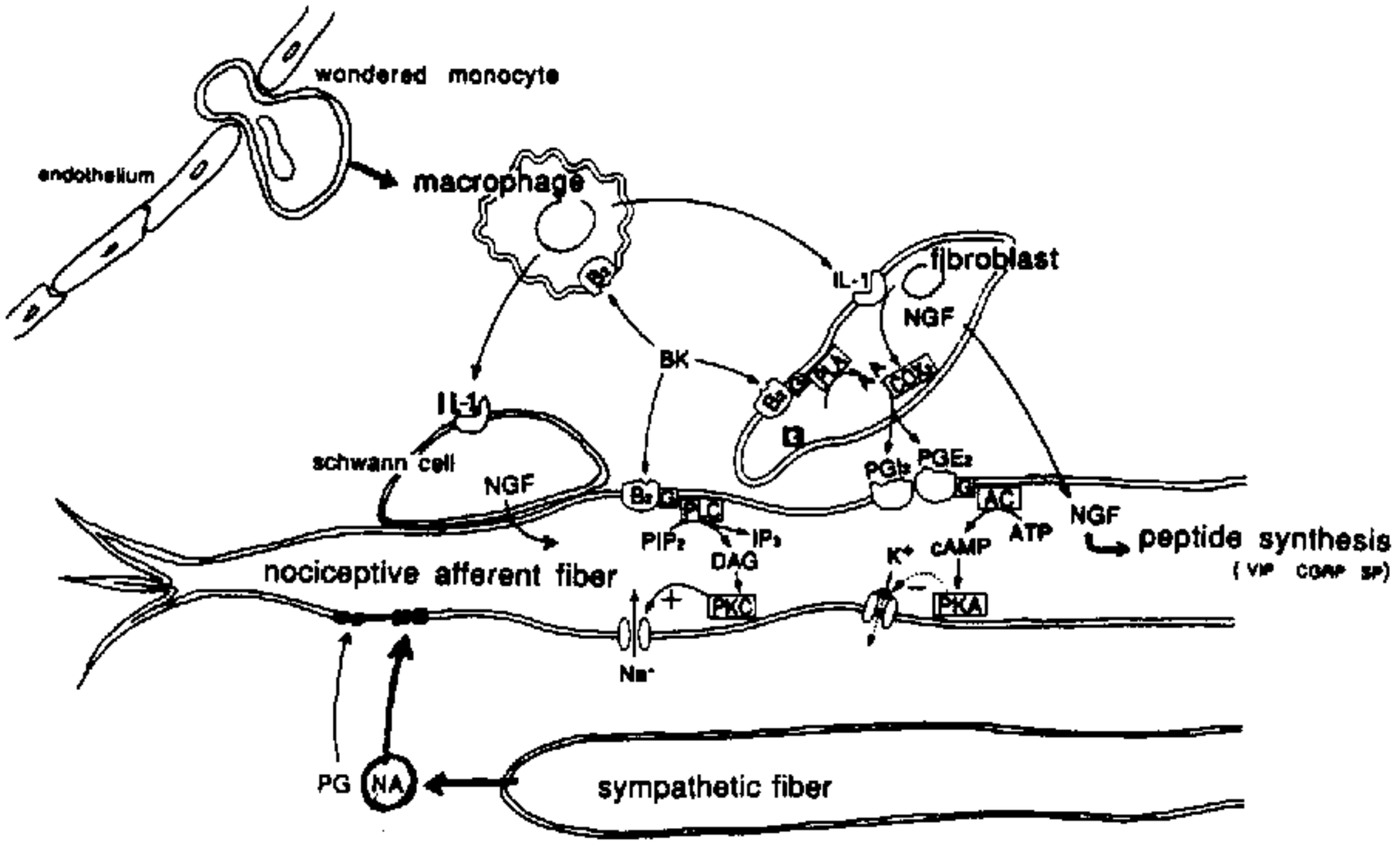


図２：侵害受容ニューロンと交感神経の関係

3） 神経再生期とその後における変化[2)]。

損傷された神経線維は再生を開始するが、この時、またその後に次のような変化が起こる。

● Ephapseの形成とEphaptic transmissionの発生（電気的 cross-talk)。

正常なシナプス以外の場所で、２本以上の神経線維が電気信号の授受を行なう場所をephapseという。末梢神経損傷により各神経線維間の絶縁状態が消失し、隣接していた神経線維同士がその部で互いにインパルスの伝達を行なってしまうようになる。いま、交感神経線維（遠心性）と痛覚伝達線維（求心性）がephapseを形成したとすると、交感神経の遠心性で自発性のインパルスがephapseを通って痛覚伝達線維を興奮させると考えられている。最近の研究では、交感神経から分泌さ

れるカテコラミンと、損傷された神経線維における異所性のアドレナージック受容体との化学的な短絡（chemical cross-talk)が起こるとされている。

●完全に切断された場合

末梢神経が切断されると、その中枢側切断端には神経腫が形成される。この神経腫の中では様々な神経線維が無秩序に絡まり合い、それぞれ多数のephapseを形成している。また、神経腫の中には異所性のアドレナージック受容体が現われることが知られており、この神経腫の中へ入り込んでいる交感神経線維の末端から分泌されるカテコラミンや、血流中のそれに反応して求心性インパルスを発生する。

● 不完全断裂、不完全（部分的）損傷の場合（chemical cross-talkの発生)。

損傷された神経の内、特に侵害刺激受容器にαアドレナージック受容体が発現することで、これがカテコラミンに対して反応して興奮することである（chemical cross-talk)[3]。

5） 効果器の除神経性過敏(denervation hyper-sensitivity)の発現[4]

交感神経の支配を失った効果器や標的細胞は、αアドレナージック受容体の数が増加しカテコラミンに対して過敏になる。即ち、この状態では同じ程度の交感神経活動や循環しているカテコラミンに対して、通常より大きな反応が生じることを意味している。

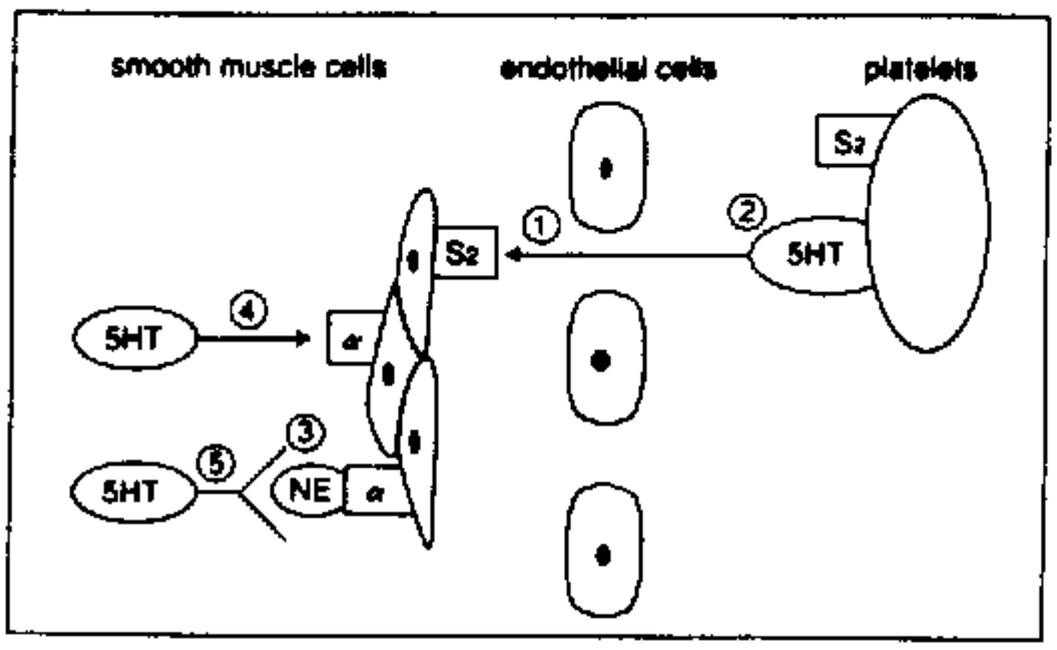
II． 自律神経作動薬の役割

1）セロトニン受容体作動薬と拮抗薬

セロトニン（serotonin：5HT）は強力な血管収縮物質であり（図3）、また痛覚線維に作用して痛みを起こす。

図3 血管の収縮に関与する因子

① 平滑筋細胞上にある S_2-serotonergic receptors の活性化
② S_2 receptor は 5HT によって活性化される
③ NE とか angiotensin-II のような他の neurohumoral mediators による増幅
④この増幅はまた post junctional adrenoreceptor が活性化すると起こる
⑤ adrenergic nerve terminals からの貯蔵 NE の移動による間接的な交感神経興奮作用



*図中の番号は説明文の番号と一致する

セロトニン（５HT）受容体には５HT１-like、5HT２および5HT３に分類されるが、血管収縮には5HT1-like,5HT2受容体が関与している。

片頭痛の発生はカテコラミンなどの化学物質の刺激による血小板からのセロトニン放出がまず起き（前兆）、次にセロトニンが代謝されて濃度が減少することによる強い血管拡張と同時に、血管透過性の亢進、血管周囲にブラヂキニン、プロスタグランジンなどの発痛物質が遊離することによると考えられている。また、5HT1-like受容体は主として脳血管に認められる受容体であることから、この受容体に選択的に作用して脳血管収縮を起こすスマトリプタンが片頭痛における血管拡張時の拍動性の激しい痛みの治療に用いられている[5]。

セロトニンの重要な末梢作用は主に5HT２受容体を介して発現するとされている。最近5HT２受容体拮抗薬として注目を集めている薬物としてケタンセリン(ketanserin)と塩酸サルポグレラートがある。両者の持つ血管拡張作用を利用して、血管収縮を伴う病態、例えば反射性交感神経性ジストロフィー（ＲＳＤ）や慢性動脈閉塞症の治療が行われている。例えば、Moesker[6]は45例のＲＳＤ患者にケタンセリンを一日80～120mg経口投与した結果、６ケ月後にはここの患者が有するＲＳＤの症状の数が有意に減少したと報告している。また河内ら[7]は塩酸サルポグレラート一日50～300mgを11例のＲＳＤに経口投与下結果、ここの患者のもつＲＳＤの症状の数および痛みの程度が有意に減少したとしている。

２）アドレナリン作動性神経遮断薬。

交感神経の遠心性活動が痛みの発生や維持に関与しているとされる病態、すなわちsympathetically maintained pain(SMP)に対し、このカテゴリーに入る薬物が鎮痛薬として用いられる。交感神経線維末端からのノルアドレナリンの放出を抑える物質としてグアネチヂン、レセルピンがあり、これらを用いて、経静脈的局所交感神経ブロックが行われる。　　β遮断薬であるプロプラノロールが片頭痛の治療に用いられている。その作用機序は、脂肪細胞におけるβ受容体を遮断し、β受容体を介して放出される遊離脂肪酸による血小板からのセロトニンの遊離を抑制することにある。

3）中枢性α2作動薬[8]。

脊髄後角における下行性抑制にはノルアドレナリン、セロトニンなどモノアミンを神経伝達物質とするニューロンが関与しており、その内ノルアドレナリンはα2アドレナージック受容体に結合して抑制効果を発現させる。α2アドレナージック受容体作動薬であるクロニジンはくも膜下腔や硬膜外腔に投与されて用いられる。また本剤は侵害情報の伝達に関与する神経伝達物質であるサブスタンスPの遊離を抑制することも明らかになっている。

4）アセチルコリンのムスカリン受容体拮抗薬。

アセチルコリンのムスカリン受容体は消化管の痙攣による痛みの発生に関係する。例えば胃粘膜が損傷されると胃液に含まれる塩酸の水素イオンが胃粘膜内の神経細胞に作用し、胃の平滑筋が強く収縮し痛みが起こる。アトロピンがムスカリン受容体拮抗薬としてよく
知られているが、臨床的にはブチルスコポラミンが鎮痙剤として使われている。

文　　献

1．小川節郎：反射性交感神経性ジストロフィー。AnesthesiaToday4: 536-543,1995

2.山本達郎：Neuropathic painのupdate. ペインクリニック15：667－675、1994

3. Hu S, Zhu J : Sympathetic facilitation od sustained discharges of polymodal nociceptors. Pain 38 : 85~90, 1989

4. Janig W, Koltzenburg M: Sympathetic reflex activity and neuroeffector transmission change after chronic nerve lesion. Proceedings of the VIth World Congress on Pain,1991, pp365 ~371

5.Dechant KL, Clissold SP : Sumatriptan - A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficiency in treatment of migraine and cluster headache. Drugs 43 : 776-798,1992.

6.Moesker A.(小川節郎訳）：セロトニン拮抗薬（ケタンセリン）を用いた反射性交感神経性萎縮症に対する治療結果.ペインクリニック12：296－302、1991.

7.河内正治、大石敬子、松本英夫ほか：セロトニン拮抗薬（塩酸サルポグレラート）の反射性交感神経性萎縮症に対する治療効果.ペインクリニック16：61－64、1995.

8）横田敏勝：中枢性α2作動薬clonidine, trianidine およびmedetomidineの鎮痛作用．ペインクリニック１４：437-446,1993.

2-4 炎症性疼痛刺激による脳・脊髄内オピオイドおよびα2アドレナリン受容体の変動

○太田宗一郎、土肥修司
岐阜大学医学部麻酔・蘇生学教室

現在、疼痛などのストレスが負荷されていない状態で飼育されている正常な動物を用いて、モルヒネの鎮痛効果の測定とかモルヒネ耐性・依存性動物を作製している。しかしながら、実際の臨床においては、モルヒネをはじめとするオピオイド鎮痛薬の投与を受けているのは術後痛、癌性疼痛などの痛みを有する患者である。即ち、‘正常’な個体と疼痛刺激を受けている個体では、モルヒネに対する反応性が異なっていることが考えられる．実際、実験的炎症性疼痛モデル動物ではモルヒネの効力の増加が認められている。このようなことから、疼痛が負荷された状況においてモルヒネが結合するオピオイド受容体の変動が考えられ、その状態においてモルヒネを投与した場合にその作用が修飾することが予想される。

また、実験動物にいろいろな原因の疼痛をひきおこし、様々な神経伝達物質のアゴニストおよびアンタゴニストを投与して疼痛受容の変化を観察したという報告はみられる。しかしながら、疼痛時における受容体の変化についての解明はまだ充分とはいえない。今回、実験的炎症性疼痛刺激を加えた小動物の脳・脊髄におけるオピオイド受容体の変動を検討した。

さらには、近年α2アドレナリン受容体作働薬であるクロニジンがヒトで鎮痛作用が認められ、麻酔や術後鎮痛にも応用されている。したがって、上記オピオイド受容体に加えて、疼痛下でのα2アドレナリン受容体の変動も検討した。

実験方法

1．疼痛モデルの作製

1）創部痛モデルの作製

ハロセン麻酔下にて，動物の背部皮膚にメスで約5 cmの切開を加え，金属クリップにて縫合した．その後麻酔から覚醒させ，3時間後に断頭した．なお，コントロール群として，皮膚切開を加えずにハロセン麻酔のみ施行したものとした．

2）炎症性疼痛モデルの作製

ラットを無麻酔下において一側下肢足底にフォルマリン(5%，0.1 ml）あるいはカラゲニン（1%，0.1 ml）を注入し、急性炎症性疼痛モデル動物を作製した．また、慢性炎症性疼痛モデルとして、アジュバント（*Micobacterium butyricum* 懸濁液）も同様に注入した。

2．受容体結合実験：

痛みの行動様式および下肢の浮腫を確認後、疼痛モデル動物を断頭し、直ちに脳および脊髄を摘出し、粗シナプトソーム分画を調整した。結合実験は常法に従いフィルター濾過法により行い、成績は Scatchard plot にて解析した。

使用したオピオイドリガンドは、^{3}H-DAGO（μ選択性リガンド）、^{3}H-ethylketocyclazocine(^{3}H -EKC)と ^{3}H-U69395（κ選択性リガンド）および ^{3}H-DPDPE（δ選択性リガンド）を用いた。また、α2アドレナリン受容体選択性リガンドとして ^{3}H-UK14304 を用いた。

実験結果

1．各種疼痛刺激による動物の反応

1）モルモット皮膚切開による痛みの反応

皮膚切開を施行されたモルモットは，対照群の動物に比べて自発行動が少なく minor tremor を示す頻度が多くみられた．

2）フォルマリンおよびカラゲニン後肢注入による痛みの反応

ラット後肢にフォルマリンを注入すると，後肢をあげたり，その部位をなめたり噛んだりするなどの，痛みの行動を示した．その後２０分間位は行動は減少し，次には最初よりも頻繁にしかも長い間，足を

あげたり，なめたり噛んだを繰り返した．一方，カラゲニン注入においては後肢をあげたり，その部位をなめたり噛んだりしたが，フォルマリンとは異なり二相性の疼痛反応は認められなかった．また両物質において下肢の紅斑および浮腫が出現した．

3）アジュバント注入による痛みの反応

アジュバントを後肢皮内投与した後に処置足における浮腫の進展および後肢圧刺激法における侵害受容閾値の経日的変化を調べた。処置足の浮腫量は５日目にピークを持つ腫脹パターンがみられた。また、圧侵害刺激の閾値は処置後数時間後から低下し始めた。なお、アジュバント注入７日目に断頭して、受容体膜標本を作製した。

2．^{3}H－オピオイドリガンド結合実験

1）創部痛による脳内オピオイド受容体の変動

上記のごとく，ハロセン麻酔下にて皮膚切開２時間後にモルモットを断頭し，得られた脳膜標本について，各タイプのオピオイドリガンドを用い，受容体結合実験を行った．Table 1 に皮膚切開群および対照群の各タイプ ^{3}H－オピオイドリガンド結合の Bmax 値（総受容体濃度）および Kd 値（解離定数）を示す．皮膚切開群と対照群においても Bmax 値および Kd 値には有意な変化はみとめられなかった．

Table 1 : Influence of skin incision on the binding of ^{3}H-opioid ligand

	Bmax ± S. E. M. (fmol/mg protein)		
	^{3}H-DAGO(μ)	^{3}H-DPDPE(δ)	^{3}H-U69593(κ)
Skin incision	27.2 ± 3.2	29.8 ± 1.6	23.7 ± 2.3
Control	28.0 ± 1.5	28.9 ± 2.2	19.1 ± 1.4

	Kd ± S. E. M. (nM)		
	^{3}H-DAGO(μ)	^{3}H-DPDPE(δ)	^{3}H-U69593(κ)
Skin incision	1.26 ± 0.15	0.767 ± 0.05	1.39 ± 0.24
Control	1.80 ± 0.20	0.968 ± 0.07	1.65 ± 0.11

2）炎症性疼痛による脳・脊髄内オピオイド受容体の変動

フォルマリン下肢注入2時間後およびカラゲニン下肢注入3時間後に動物を断頭し，得られた脳・脊髄膜標本について，各タイプのオピオイドリガンドを用い，受容体結合実験を行った．なお，対照群として生理食塩水を注入したものを同様に断頭して用いた．

Table 2にフォルマリンおよびカラゲニン下肢注入群と対照群の全脳・脊髄における各タイプ ^{3}H-オピオイドリガンド特異的結合の Bmax 値（受容体総濃度）および Kd 値（解離定数）を示す。

Table 2: Binding of ^{3}H-opioid ligands in brain and spine cord of control rats and those with inflammation of the hind limb.

	^{3}H-DAGO(μ)			
	Brain		Spinal Cord	
	Bmax	Kd	Bmax	Kd
Formalin Inj.				
Control	49.3 ± 3.6	0.621 ± 0.057	26.5 ± 3.9	1.89 ± 0.46
Formalin	44.9 ± 3.9	0.542 ± 0.051	25.7 ± 4.3	2.03 ± 0.70
Carrageenin Inj.				
Control	51.8 ± 2.5	0.608 ± 0.057	23.9 ± 1.6	2.16 ± 0.40
Carrageenin	49.2 ± 3.7	0.564 ± 0.041	26.7 ± 3.8	2.46 ± 0.53

	^{3}H-EKC(κ) / High affinity			
	Brain		Spinal Cord	
	Bmax	Kd	Bmax	Kd
Formalin Inj.				
Control	52.9 ± 3.4	0.304 ± 0.031	16.6 ± 1.3	0.490 ± 0.061
Formalin	57.8 ± 4.2	0.311 ± 0.031	19.2 ± 2.7	0.712 ± 0.084
Carrageenin Inj.				
Control	58.8 ± 6.2	0.288 ± 0.037	16.5 ± 1.8	0.342 ± 0.058
Carrageenin	51.3 ± 1.1	0.282 ± 0.035	15.1 ± 2.3	0.358 ± 0.028

	^{3}H-DPDPE(δ)			
	Brain		Spinal Cord	
	Bmax	Kd	Bmax	Kd
Formalin Inj.				
Control	29.2 ± 4.2	2.27 ± 0.48	7.96 ± 1.2	3.81 ± 0.39
Formalin	29.3 ± 5.6	1.99 ± 0.29	8.50 ± 1.4	3.54 ± 0.66
Carrageenin Inj.				
Control	31.4 ± 4.7	2.25 ± 0.53	8.74 ± 1.1	2.94 ± 0.64
Carrageenin	28.5 ± 5.9	2.49 ± 0.70	7.54 ± 1.5	3.14 ± 0.36

	^{3}H-EKC(κ) / Low affinity			
	Brain		Spinal Cord	
	Bmax	Kd	Bmax	Kd
Formalin Inj.				
Control	125 ± 13	29.2 ± 7.8	74.1 ± 16	53.0 ± 2.7
Formalin	167 ± 26	42.2 ± 5.5	46.3 ± 7.8	50.9 ± 15
Carrageenin Inj.				
Control	174 ± 27	36.5 ± 8.2	84.3 ± 18	58.6 ± 21
Carrageenin	129 ± 22	26.1 ± 6.6	84.5 ± 9.6	63.2 ± 20

いずれの ^{3}H-オピオイドリガンド結合の Bmax 値および Kd 値においても有意な差は認められなかった．即ち，μ 選択性アゴニストの ^{3}H-DAGO，δ 選択性アゴニストの ^{3}H-DPDPE 特異的結合の Bmax 値および Kd 値は2群間に有意差はなかった．また，2相性を示した ^{3}H-EKC 特異的結合の高親和性結合部位と低親和性結合部位の Bmax 値および Kd 値も両群間に有意差はなかった．

なお、アジュバント注入による慢性炎症性疼痛時の受容体の変動については、現在検討中である。

3．^{3}H-α2アドレナリンリガンド結合実験

皮膚切開およびフォルマリン下肢注入による痛み刺激を加えたラットの脳・脊髄内のα2アドレナリン受容体の変動は認められなかった。しかし、アジュバント注入モデルにおいて、脊髄での ^{3}H-UK14304

特異的結合の Bmax 値は有意差はなかったが、Kd 値において増加が認められた。

考察

手術・外傷などにより末梢の組織が損傷されると，神経系の反応性に変化が起きることが知られている．末梢神経では神経自由終末の刺激に対する反応性が過敏となり，また脊髄後角細胞では一次求心線維からの侵害刺激に対して過敏に反応するようになる．このように，神経系は環境の変化に対して，その機能を変化させることができる能力を持っている．これが神経の可塑性(plasticity)である．

今回，皮膚切開による創部痛モデル，フォルマリンあるいはカラニゲンという起炎剤を下肢に注入し炎症性疼痛モデルを作製し，これらの実験的モデルから得られた脳・脊髄膜標本を調整し，受容体結合実験を行い，種々の疼痛刺激が脳・脊髄内のオピオイド受容体に変動を与えるかどうか比較検討した．即ち，痛みによる神経の可塑性の変化にオピオイド受容体変動が関与しているかどうかをみるために行った実験である．

結果は，このような実験的急性炎症性疼痛モデルにおいて，脳・脊髄内のμ，δおよびκ各タイプのオピオイド受容体および$\alpha 2$アドレナリン受容体には変動が認められなかった．このように急性の炎症性疼痛刺激は、オピオイド受容体あるいは$\alpha 2$アドレナリン受容体の変動をきたす程のものではないかもしれない。あるいは、たとえ受容体の変動があったにせよ、ごくわずかなもので脳あるいは脊髄全体の受容体の変動が認められないかもしれない。

侵害刺激は，伝達物質を介して電気的に伝えられるばかりでなく，遺伝子レベルでも変化を引き起こすことが明らかにされている．仙波らは，ラットの足にフォルマリンを注入し、15 分後には脊髄後角表層に c-fos mRNA の発現、2 ～ 3 時間後で Fos 蛋白の発現を免疫組織化学法で形態学的に観察した。現在のところこのような遺伝子発現の意味はよく分かっていないが、このような現象が痛みの伝達に関与する受容体の変動に関与するかもしれない。本実験において、フォルマリン

あるいはカラゲニン下肢注入後２～３時間後での変化を検討しているため，Fos 蛋白の発現までであり、オピオイド受容体そのもの発現あるいは変動までみられなかったと思われる．

現時点では疼痛時における受容体の役割について，主に各神経伝達物質のアゴニストおよびアンタゴニストを用いてその反応様式から推測している状態である．したがって，急性の疼痛下でのオピオイドおよびα２アドレナリン受容体の量的および質的な変化を直接的に検討するために受容体結合試験を用いたが，受容体の変動は認められなかった．

なお、慢性炎症性疼痛時における変動については、現在、検討中である．

参考文献

太田宗一郎、丹羽雅之、野崎正勝ほか：急性炎症性疼痛刺激によるラット脳・脊髄内オピオイド受容体の変動について．麻酔 45(5).1996

2-5

NMDA受容体非競合的拮抗薬 ifenprodil の morphine 鎮痛補助薬としての有用性

鈴木　勉[1]，○加藤　英明[1]，津田　誠[1]，鈴木　聾[1,2]，三澤　美和[1]
(星薬科大・薬理[1]，グレラン製薬・研究開発本部[2])

【はじめに】

現在，癌性疼痛に対して morphine が広く使用されるようになってきた．しかし，癌が神経へ浸潤することによって生じる neuropathic pain (神経障害性の痛み) に対して morphine の効きにくい例があり，このような痛みのある患者に対して NMDA 受容体拮抗薬である ketamine と morphine の併用処置が有効であることが報告されている．しかしながら，ketamine では精神症状の発現や精神依存もみられ，このような症状を示さない鎮痛補助薬の開発が待望されている．そこで本研究では，臨床において脳代謝改善薬として用いられている ifenprodil に NMDA 受容体拮抗作用があること，および当教室において ifenprodil 単独処置においては身体依存性を示さないことを報告していることから (1)，morphine の鎮痛補助薬としての有用性を検討した．

【実験方法】

<u>実験動物</u>：ddY 系雄性マウスおよび SD 系雄性ラットを使用した．

<u>1. Morphine 誘発抗侵害受容作用に対する ifenprodil の効果</u>

抗侵害受容作用の測定は tail-flick 法に従って評価した．マウスの尾根部から 1 - 2 cm の部分へ局所的に輻射熱刺激を加え，マウスが輻射熱により尾を振り上げる反応を侵性疼痛反応とみなし，その発現までの時間 (潜時 ; latency) を測定した．測定限界 (cut off time) を 15 秒とし，抗侵害受容作用 (%) は以下の式より求めた．

(%) Antinociception = 100 x (test latency - control latency) / (cut off time -

control latency)
なお，本実験においては，vehicle および ifenprodil (10-30 mg/kg, i.p.) の投与は morphine (3 mg/kg, s.c.) 処置と 同時に行った.

2. Morphine の報酬効果に対する ifenprodil の効果

Morphine の報酬効果の測定には conditioned place preference (CPP) 法に従って評価した. 実験には白黒の 2-コンパートメントボックスを使用し，白側の区画は凹凸のある床となっており，黒側の区画は凹凸のない滑らかな床となっているものを用いた. 条件づけは，マウスに薬物を投与し白側の区画に，溶媒を投与し黒側の区画に 60 分間閉じ込め，翌日は反対の処置を行った. この操作を 3 回 (6 日間) 繰り返し，7 日目を test session とした. Test session では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，条件づけしたマウスをこの上に乗せ，床におりてから 15 分間の各区画への滞在時間を測定した. 薬物処置側 (白) の滞在時間より溶媒側 (黒) の滞在時間を引いた値がプラスの場合を報酬効果として評価した. なお，本実験においては，vehicle および ifenprodil (5-20 mg/kg, i.p.) の投与は morphine (5 mg/kg, s.c.) 処置の 30 分前に行った.

3. Morphine の身体依存形成に対する ifenprodil の効果

3-1. モルヒネ依存マウスにおける naloxone 誘発退薬症候の検討

Morphine 身体依存形成には注射法を用いた. Morphine は 1 日 2 回，午前 9 時と午後 7 時に投与し，5 日間投与した. Morphine の用量は 1 日目 8，15 mg/kg，2 日目 20，25 mg/kg，3 日目 30，35 mg/kg，4 日目 40，45 mg/kg，5 日目 45 mg/kg とした. 5 日目の最終投与 2 時間後に naloxone 3 mg/kg を投与し，誘発される退薬症候 (body shakes, jumping, diarrhea, ptosis, forepaw tremor, rearing) を 30 分観察した. さらに，体重減少については，naloxone 投与，15，30，45 および 60 分後に観察した. なお，本実験においては，vehicle および ifenprodil (5-20 mg/kg, i.p.) の投与は morphine (5 mg/kg, s.c.) 処置の 30 分前に行った.

3-2. モルヒネ依存ラットにおける退薬症候の検討

Morphine 身体依存形成には薬物混入飼料法を用いた．Morphine 混入飼料は粉末飼料 1 g 中に morphine 0.5 mg を含むように調製し，0.5 mg/g of food とした．また，morphine と ifenprodil の混入飼料については morphine 混入飼料 1 g 中に ifenprodil 0.5，1.0 および 2.0 mg を含むように調製し，0.5，1.0，2.0 mg/g of food とした．Morphine 単独および morphine と ifenprodil 混入飼料は 7 日間慢性的に適用して身体依存を形成した．7 日間適用後，normal food に置き換えて自然休薬を行った．それぞれの群において誘発される退薬症候を 10 日間観察した．

【結果および考察】

1. Morphine 誘発抗侵害受容作用に対する ifenprodil の効果

Tail-flick 法において ifenprodil (20，30 mg/kg) は有意な抗侵害受容作用を発現した．しかし，その程度は約 10 % と弱いものであった．また，ifenprodil (10，20，30 mg/kg) を morphine (3 mg/kg) と併用処置することにより，morphine 誘発抗侵害受容作用は有意に増強された．このことはマウスを用いた過去の報告と一致しており (2)，臨床において morphine の効きにくい癌性疼痛に morphine の鎮痛補助薬として有効である可能性が示唆された．近年，脊髄レベルの検討において NMDA 受容体は上行性の痛みの伝達に関与していることが知られており (3)，ifenprodil の単独処置による抗侵害受容作用の発現，あるいは morphine との併用処置による抗侵害受容作用の増強はこの伝達が抑制されるためと考えられる．また，NMDA 受容体拮抗薬には morphine の鎮痛耐性を抑制することも報告されており (4)，ifenprodil においても同様の検討が必要と考えられる．

2. Morphine の報酬効果に対する ifenprodil の効果

CPP 法において morphine (1，3，5 mg/kg) 単独処置により用量依存的で有意な place preference の発現がみられた．また，ifenprodil 単独処置においては place preference および place aversion の発現はみられ

なかった (Fig. 1A). このことは精神依存性を有する ketamine とは異なっている. Morphine (5 mg/kg) 誘発 place preference は ifenprodil (5, 10, 20 mg/kg) を前処置することにより, 用量依存的にかつ有意に抑制された (Fig. 1B). Morphine の place preference 発現には中脳辺縁系における dopamine 神経系が重要な役割を果たしていることが知られている. 本研究結果で NMDA 受容体拮抗薬 ifenprodil により morphine の place preference が抑制されたことから ifenprodil は dopamine 神経系に対し抑制的に作用し, その結果として morphine の報酬効果が抑制されたものと考えられる.

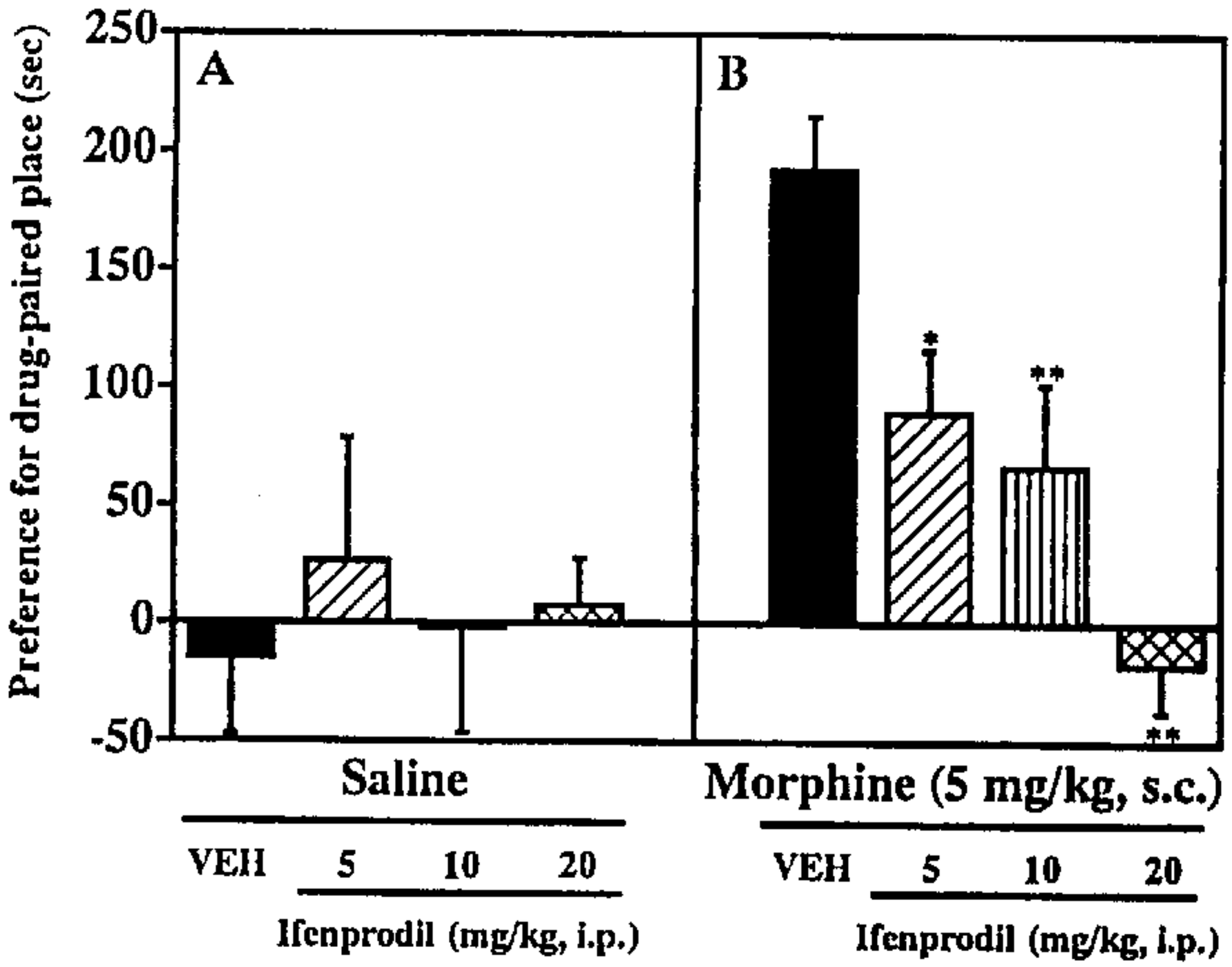


Fig. 1. (A) Place-conditioning produced by ifenprodil. (B) Effect of pretreatment with ifenprodil on the morphine-induced place preference in mice. Mice were treated with ifenprodil (5, 10 and 20 mg/kg, i.p.) 30 min prior to morphine (5 mg/kg, s.c.) injection. Each column represents the mean with S.E.M. of 8 to 16 mice. *P<0.05, **P<0.01 vs. saline control.

3. Morphine の身体依存形成に対する ifenprodil の効果

マウスにおいて morphine 身体依存形成時に ifenprodil (20 mg/kg) を併用処置することにより，naloxone 誘発下痢の発現が有意に抑制された．しかしながら，jumping および rearing など他の退薬症候において有意な変化はみられなかった．また，naloxone 誘発体重減少は ifenprodil (5，10，20 mg/kg) を処置することにより有意に抑制された．さらに，臨床により近い状態で検討を行うため，ラットにおいて morphine 混合飼料および morphine と ifenprodil 混入飼料の処置により身体依存を形成後，休薬を行い各種退薬症候を観察した．その結果，体重減少および退薬スコアは ifenprodil (1.0，2.0 mg/g of food) 混入飼料を処置することにより有意に抑制された．身体依存の形成には様々な神経系が関与しており，特に青斑核を起始核とする noradrenaline 神経系が重要な役割を果たしていることが知られている．NMDA 受容体はこの青斑核にも多く分布していることから，noradrenaline 神経系との相互作用により身体依存形成を抑制した可能性が考えられる．

以上のことから，ifenprodil は morphine の抗侵害受容作用を増強し，精神依存および身体依存の形成を抑制を示すことから，morphine の鎮痛補助薬として有用である可能性が示唆された．

【文献】

1. 柳浦才三ら，日薬理誌，**74**，303-316 (1978)
2. Bernardi, M. et al., Eur. J. Pharmacol., **298**, 51-55 (1996)
3. Sandra, R. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., **280**, 829-839 (1997)
4. Trujillo, K.A. and Akil, H., Science, **251**, 85-87 (1991)

2-6 オピオイドと中枢性の痒み

○倉石　泰[1]，山口朋美[1]，東田千尋[2]
富山医科薬科大学，[1]薬学部・薬品作用学教室，[2]和漢薬研究所・薬効解析センター

緒言

Morphine は注射局所に蕁麻疹を生じる。この作用は，肥満細胞からの histamine 遊離で説明されるが naloxone では抑制されない。一方，除痛の目的で morphine 等の opioids を硬膜外あるいは脊髄クモ膜下腔内に注射した際の主要な副作用の一つに痒みがあり，これは naloxone で拮抗される。また，閉塞性黄疸の痒みが naloxone で抑制されることも報告されている。これらの知見は，ヒトにおいて opioids が中枢性に痒みを誘発することを示し，一部の瘙痒性疾患では opioid peptides が痒みの伝達あるいは増強に関わっている可能性を推測させる。

動物においては，morphine をネコ等の大槽内に注射すると顔面への激しい引っ掻きを惹起することが古くから知られており，最近，サル及びラットの延髄後角内への注射が顔面の引っ掻きを惹起することも報告された。しかし，morphine の大槽内注射で発現するネコの顔面引っ掻きが，大脳皮質，間脳，中脳を除去しても抑制されないことを考慮すると，opioids の中枢内注射で生じる引っ掻きが必ずしも痒みの感覚に起因する反応ではない可能性がある。我々は，以上の点を考慮しながら，マウスにおいて opioids が中枢性に痒みを惹起しえるか否か検討した。

実験方法

動物は雄性 ddY 系マウス(4 - 5 週令)を使用した。大槽内注射(i.c.)は，5 ないし 10 μl の容量で行い，一部の実験では吻側背部への皮内注射を 50 μl の用量で行った。マウスの行動は，特に断らない限り無人環境下にビデオカメラで撮影し，その再生により観察した。顔面，両耳とその周囲の頭部と体幹の 3 部位に分けて，後肢による引っ掻きを数えた。有意差の検定は，repeated measures ANOVA (RM-ANOVA)あるいは

one-way ANOVA と Dunnett 法の多重比較により行った。

結果と考察

マウスの大槽内に morphine (3 nmol/mouse) を注射すると，後肢による顔面の引っ掻きが惹起された。その一例を Fig. 1 に示すが，この例では，注射後 2.6 min で最初の引っ掻きが発現し，その後断続的に少なく

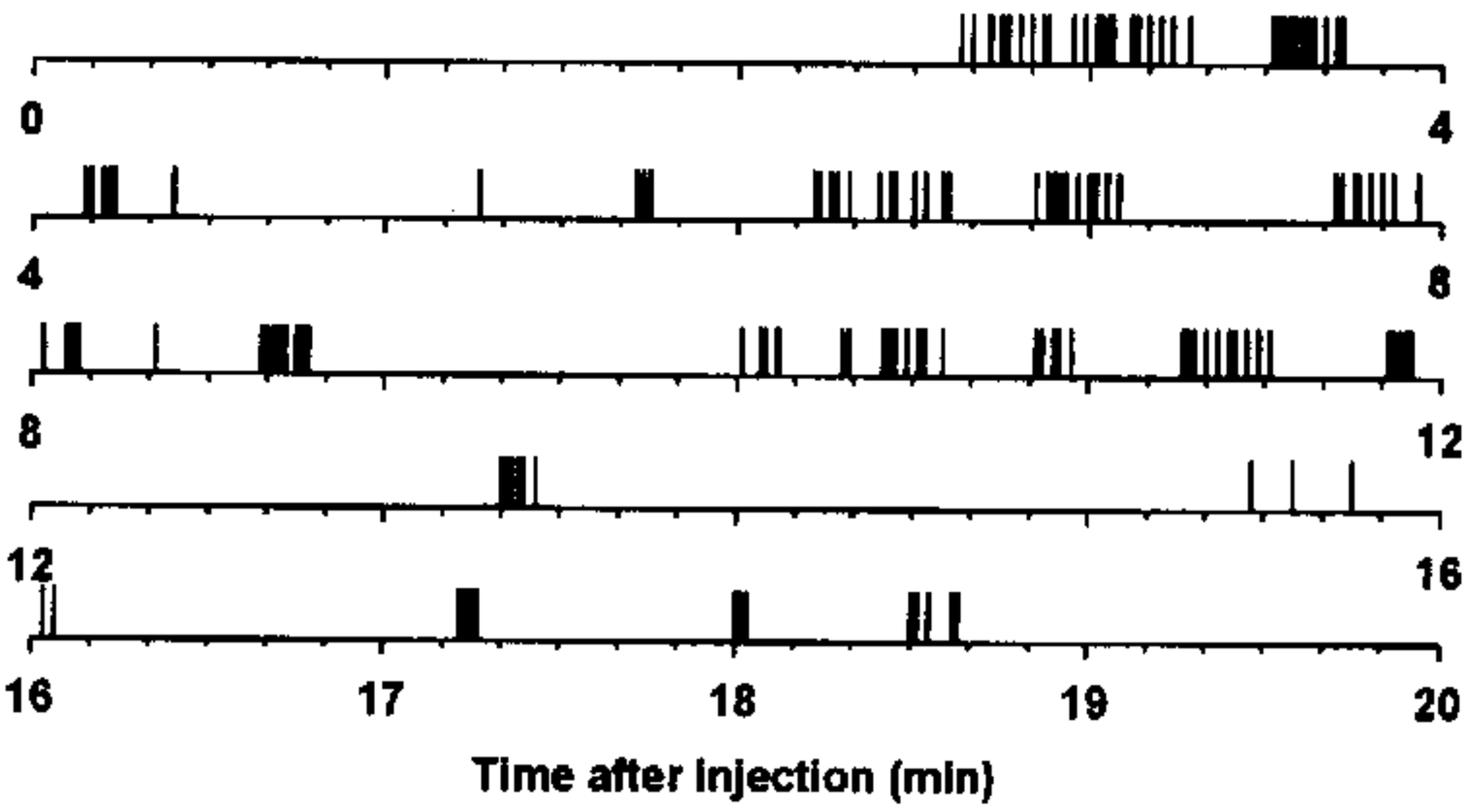


Fig. 1 An example of facial scratching following an intracisternal injection of morphine (3 nmol/mouse) in the mouse.

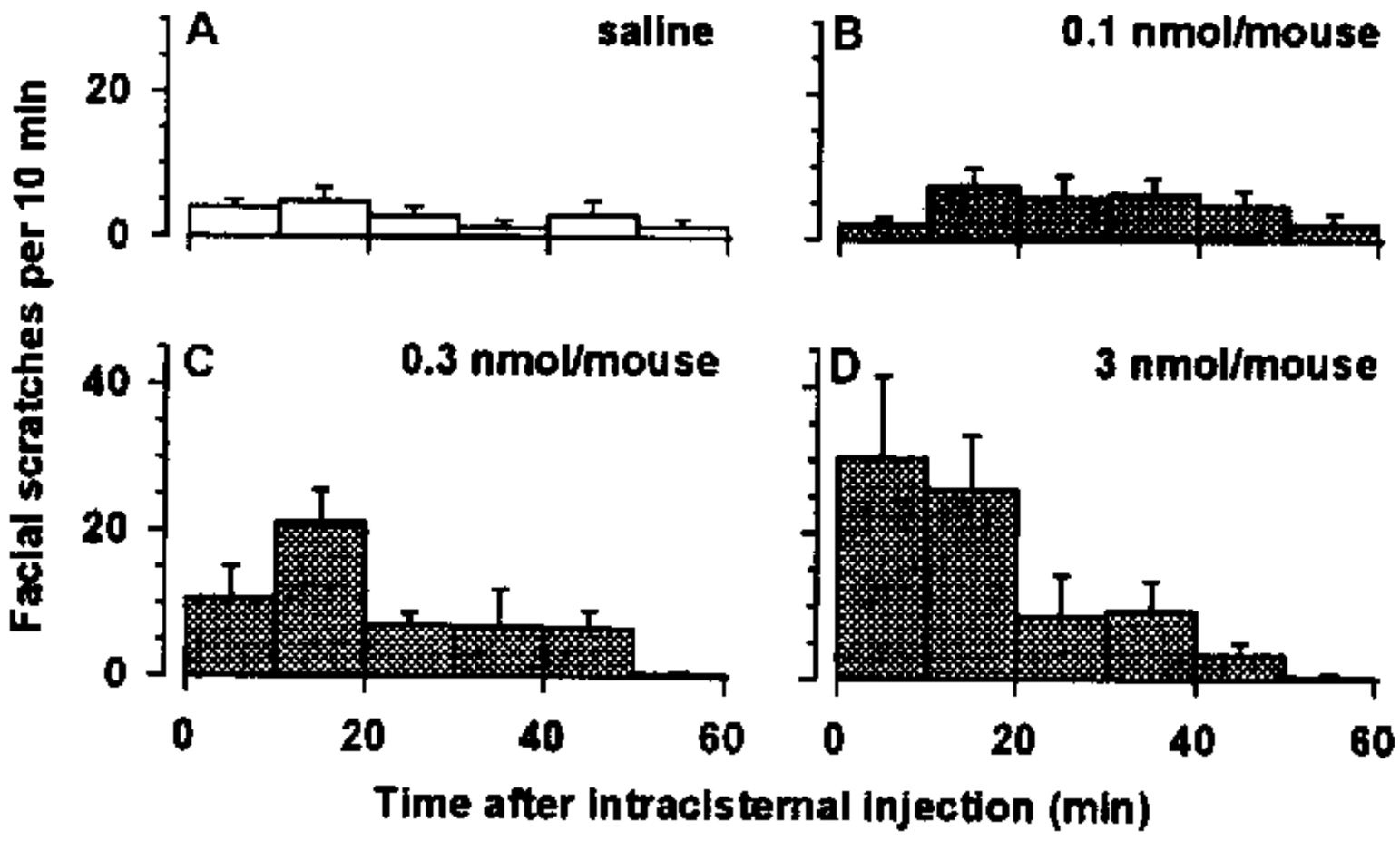


Fig. 2 Time course and dose-response relationship of facial scratching after intracisternal morphine. Main effect of morphine, $F_{3,32} = 4.93$, $p < 0.01$; morphine x trial interaction, $F_{15,160} = 3.17$, $p = 0.001$ (RM-ANOVA). Values represent the means and SEM of 8 - 10 animals.

とも 30 分間引っ掻きがみられた(Fig. 1 には morphine 投与後 20 間の引っ掻きを示す)。Morphine の大槽内注射による顔面引っ掻き惹起作用は，0.1 - 3 nmol/mouse の範囲で用量依存性が認められた；0.3 nmol/mouse 以下では引っ掻き以外にマウスの一般行動に明らかな変化が認められなかったが，3 nmol/mouse では 5/13 匹で自発運動量の明らかな増加が認められ，これらのマウスはデータから除外した。顔面引っ掻きの潜時は，0.3 及び 3 nmol/mouse における median が各々4.6 ($n = 9$)及び 4.2 min ($n = 8$)であった。上記と同一のマウスにおいて，体幹及び頭部(両耳を含む)への引っ掻き回数は，調べた用量範囲で有意な増加が認められなかった。以降の実験では，morphine を投与した全例に顔面引っ掻きが発現し，引っ掻き以外の一般行動に明らかな影響の無かった 0.3 nmol/mouse の用量を用いた。なお，今回使用したマウスの体重を 25 g とすると，0.3 nmol/mouse は約 0.005 mg/kg に相当する。ヒトにおいて，morphine (2 - 5 mg, ヒトの体重を 50 kg とすると 0.04 - 0.1 mg/kg に相当)の硬膜外注射により痒みが生じる。ヒトの痒みが主として顔面に生じ

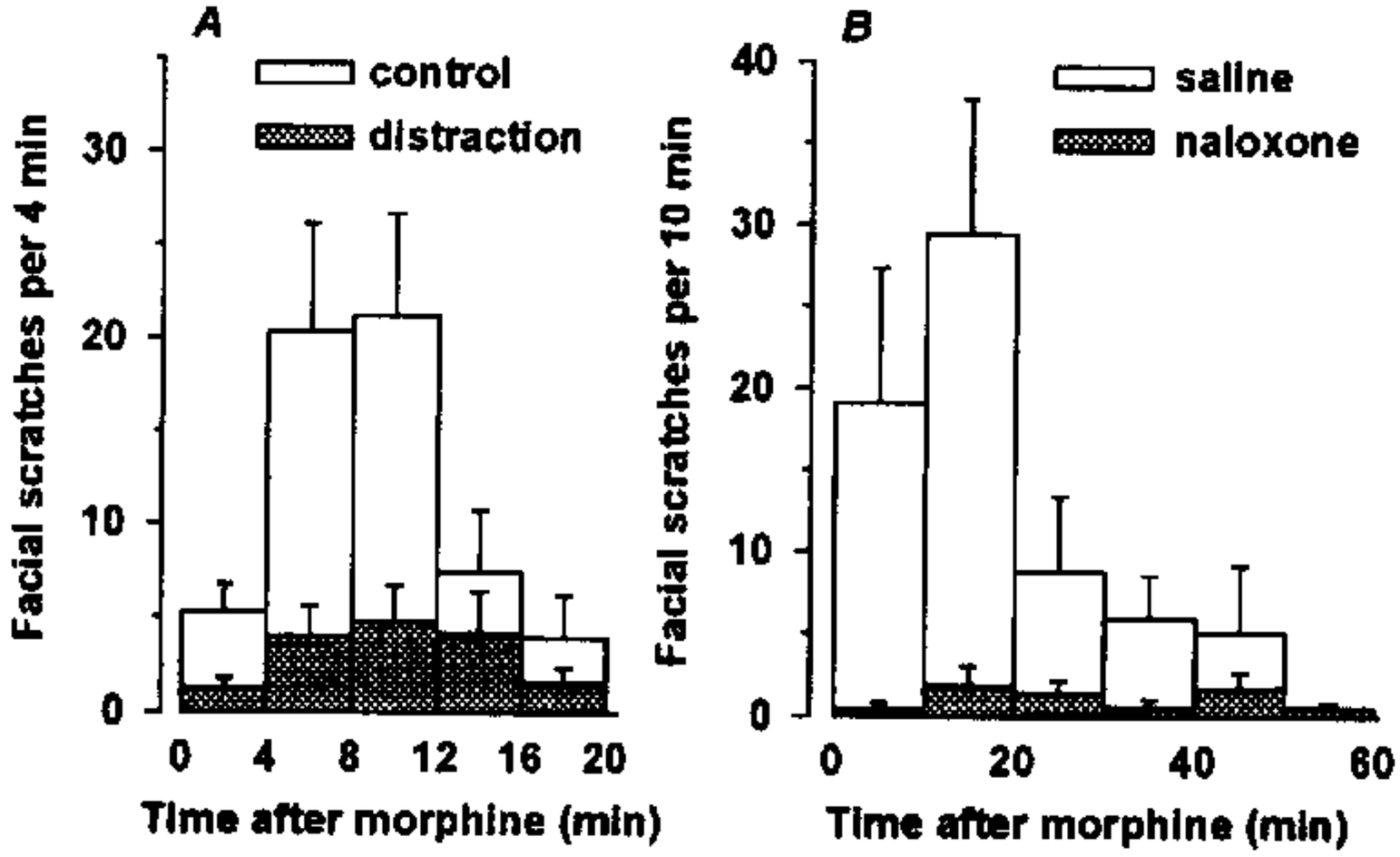


Fig. 3 Effects of distraction and naloxone on the facial scratching induced by morphine (0.3 nmol/animal) injected into the cisterna magna of the mouse. *A*: The mouse behavior was videotaped in the presence of the experimenter (distraction, $n = 11$) or his absence (control, $n = 9$). Main effect of distraction, $F_{1,19} = 19.52$, $p < 0.001$; distraction x time interaction, $F_{4,76} = 3.10$, $p < 0.05$ (RM-ANOVA). *B*: The mice were given an s.c. injection of saline ($n = 11$) or naloxone (1 mg/kg; $n = 10$) 15 min before morphine injection. Main effect of naloxone, $F_{1,19} = 8.99$; $p < 0.01$; naloxone x time interaction, $F_{4,76} = 3.68$, $p < 0.01$. Values represent means and SEM.

ることを考慮すると，マウスの大槽内注射の有効量がヒトの硬膜外注射の用量より小さいことは興味ある結果であるといえる。

痒みは，精神活動により大きな影響を受ける感覚の一つである。我々も，仕事等に励んでいると痒み刺激があっても痒みを感じないことはよく経験する。もし，マウスの大槽内に注射したmorphineが顔面に投射する痒みの感覚を生じた結果として顔面の引っ掻きを生じたのであれば，マウスに精神の集中できないようにして散乱distractionを起こすと顔面引っ掻きが抑制されると期待される。そこで，morphineの大槽内注射で惹起される顔面引っ掻きに及ぼす散乱刺激の影響を検討した。Fig. 3*A*に示すように，morphine (0.3 nmol/mouse, i.c.)による顔面引っ掻きは，傍に実験者がいてマウスの注意を引き付けることにより有意かつ顕著に抑制された。従って，少なくとも0.3 nmol/mouseの用量のmorphineの大槽内注射で惹起される顔面引っ掻きは，精神活動の影響を大きく受ける反応である可能性が高い。

Morphine (0.3 nmol/mouse, i.c.)で惹起される顔面引っ掻きが，naloxone (1 mg/kg, s.c.)によりほぼ完全に抑制された(Fig. 3*B*)。また，opioid μ-受容体アゴニストのDAMGO (0.03 - 0.2 nmol/mouse, i.c.)が用量依存的に顔面引っ掻きを惹起したが，δ-受容体アゴニストのDPDPE (0.1 - 10 nmol/mouse, i.c.)とκ-受容体アゴニストのU-50,488 (0.1 - 10 nmol/mouse, i.c.)には，有意な顔面引っ掻き惹起作用が認められなかった。これらの結果は，opioidによる顔面引っ掻きが主にμ-受容体を介して発現する反応であることを示唆する。Morphineの硬膜外投与によるヒトの瘙痒がnaloxoneで抑制される。また，硬膜外投与による瘙痒は，麻薬性鎮痛薬(morphine, fentanyl)で強く，拮抗性鎮痛薬(buprenorphine, butorphanol)で比較的弱い。これらの知見を勘案すると，morphine (0.3 nmol/mouse, i.c.)によるマウスの顔面引っ掻きが，morphineの硬膜外投与による瘙痒と少なくとも一部共通の経路を介して発現する可能性を示唆する。

大槽内注射したmorphineが末梢性に引っ掻きを惹起した可能性の有無を明らかにする目的で，morphineの皮内注射による引っ掻き惹起作用を調べた。Morphine (3, 30, 100 nmol/site)をマウスの吻側背部に皮内注射したが，注射部位への引っ掻きはほとんど惹起しなかった(Fig. 4)。Morphine (100 nmol/site)は約1.2 mg/kgに相当する用量である。一方，serotoninは，30と100 nmol/siteの皮内注射で注射部位への引っ掻きを明らかに惹起した。従って，大槽内注射したmorphineが末梢作用による引っ掻きを惹起した可能性は少ないと考えられる。

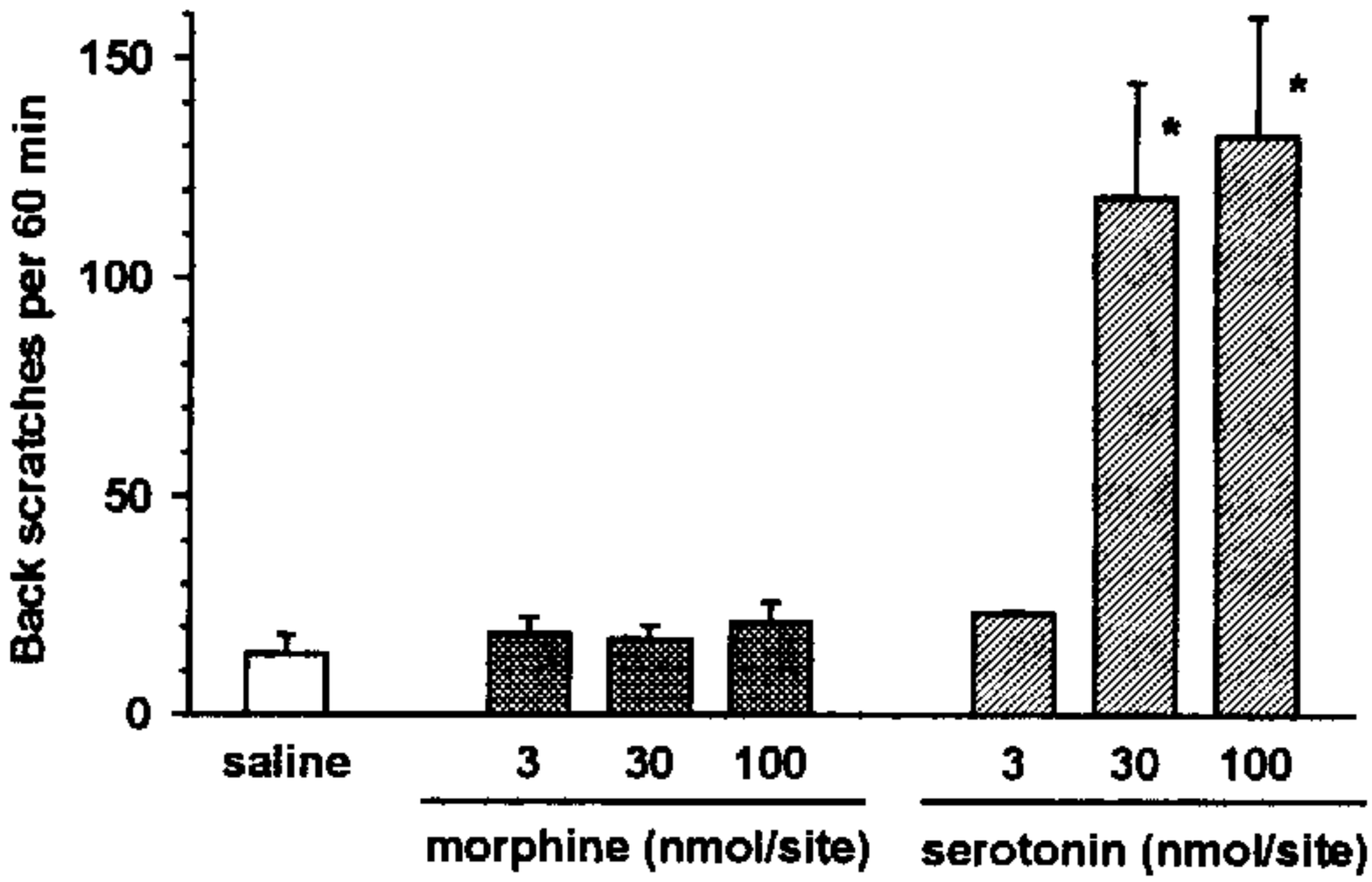


Fig. 4 Scratching of the injected site following an intradermal injection of morphine and serotonin into the rostral back of the mouse. Values are the means and SEM of 8 animals. *$p < 0.05$ vs. saline (Dunnett's test).

ネコの大槽内に比較的大量(0.7 mg/kg)の morphine を注射して発現する顔面引っ掻きは，大脳皮質，間脳，中脳を除去しても抑制されないので，痒みの感覚に起因する反応ではなく，morphine の運動系(引っ掻き反射系など)への作用によるものと考えられる。一方，本実験で観察した morphine (0.3 nmol/mouse ≈ 0.005 mg/kg)による顔面引っ掻きは，散乱の効果や naloxone による拮抗性，morphine の硬膜外注射によるヒトの瘙痒との比較から，痒みに起因した反応である可能性が示唆される。

Morphine の顔面引っ掻き惹起作用の作用部位は，本実験の結果からは不明である。顔面引っ掻きの潜時が比較的長く，ピークが投与後 10-20 min であったことを考慮すると，作用部位は大槽内周囲ではないと考えられる。最近，サルとラットの延髄後角内への morphine 注射が naloxone で拮抗される顔面引っ掻きを惹起することが報告されたが，ラットにおける作用のピークが注射後 30-40 min と極めて遅いことを考えると，大槽内注射した morphine が延髄後角に作用して顔面引っ掻きを惹起した可能性も低いと思われる。今後，morphine の瘙痒惹起作用の作用部位や瘙痒に関わる内在性μ-受容体リガンドを追究する予定である。

2-7 オピオイドによる精神機能の調節

○鵜飼　良，亀山　勉
名城大学薬学部薬品作用学教室

疼痛は情動反応を伴う．Morphine は，痛覚伝達経路を選択的に遮断することによって鎮痛作用を示すが，同時に情動反応も抑制する．この morphine による情動反応抑制作用は，疼痛に耐えることができる精神機能の亢進に起因するものと考えられる．したがって，麻薬性鎮痛薬の作用メカニズムを追究する際には，痛覚伝達経路の遮断作用と共に，精神機能の調節作用を考察することが重要である．

オピオイド受容体は，痛覚伝達経路の他に精神機能と密接に関連する脳部位にも高濃度に分布している．今回は，オピオイドによる精神機能の調節作用を明確にするため，ドパミン誘発行動および学習・記憶に及ぼすオピオイド受容体（μ，δおよびκ）作動薬の作用を検討した．

1．ドパミン誘発行動に対するオピオイド受容体作動薬の調節作用

1) ドパミン受容体作動薬で誘発される行動変化

ドパミン神経毒 6-hydroxydopamine を線条体に前処置してシナプス前部のドパミン神経を破壊したマウスにおいて，[D-Ala^2,*N*MePhe^4,Gly-ol]enkephalin（DAMGO）および dynorphin A-(1-13)の線条体内投与は，apomorphine で誘発される行動増加を抑制したが，[D-Pen^2,L-Pen^5]enkephalin（DPLPE）は何ら影響しなかった[3]．DPLPE とドパミン D_1 受容体作動薬の SKF38393 との併用投与はマウスの行動を増加させた[2]．一方，DAMGO および dynorphin A-(1-13)は，ドパミンD_2受容体作動薬のRU24213で誘発される行動増加を抑制した．これら DAMGO，DPLPE および dynorphin A-(1-13)の相互作用はそれぞれのオピオイド受容体に選択的な拮抗薬の β-funaltrexamine, naltrindole および Mr2266 の前処置により拮抗された．

2) *Methamphetamine* で誘発される逆耐性形成過程および形成後の行動変化[4)]

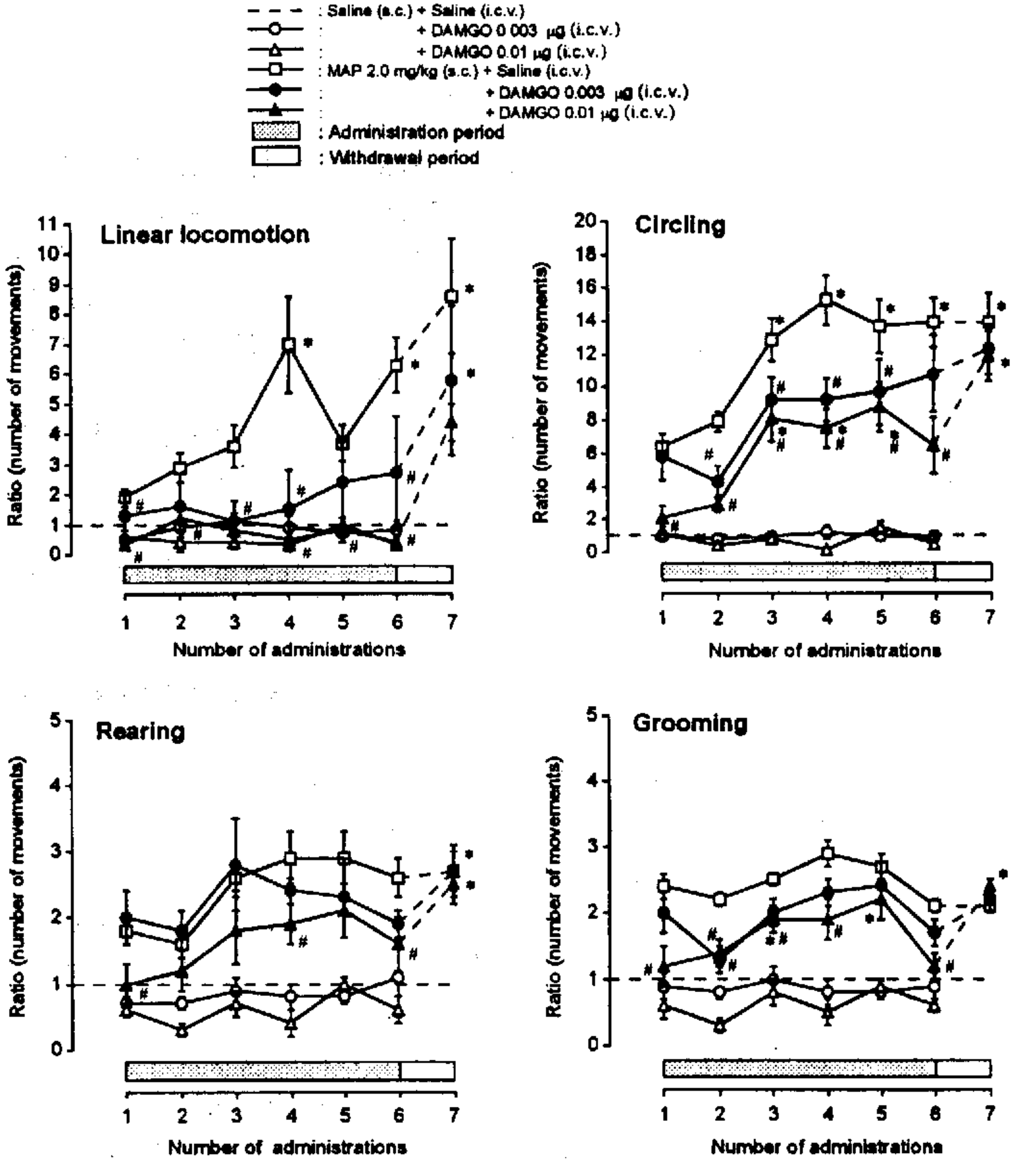


Fig. 1. Effects of repeated administrations of DAMGO on the development of methamphetamine (MAP)-induced behavioral sensitization in mice. MAP (s.c.) and DAMGO (i.c.v.) were administered 25 and 10 min before the start of behavioral measurements, respectively. Values represent the mean ± S.E. for 8 - 16 mice. *P<0.05 vs. values on the 1st administration (Student's t-test), #P<0.05, vs. MAP 2.0 mg/kg alone (Newman-Keuls test).

Methamphetamine を3ないし4日間隔で6回反復投与すると初回投与に比較して3回目以降，行動が有意に増加（逆耐性の形成）した．DAMGO（Fig. 1）あるいは dynorphin A-(1-13)と methamphetamine との併用投与は，methamphetamine の逆耐性形成過程の行動変化を用量依存的に減弱（予防効果）した．さらに，methamphetamine を3ないし4日間隔で6回反復投与し，逆耐性が形成されたマウスに DAMGO および dynorphin A-(1-13)を単回投与しても methamphetamine の作用は用量依存的に減弱（治療効果）した．

2.学習行動に対するオピオイド受容体作動薬の作用

1) μ-オピオイド受容体作動薬

DAMGO は，作業記憶の指標となる自発的交替行動を有意に低下させた[1]．DAMGO よりも μ-オピオイド受容体に対する選択性が高い dermorphin 誘導体の Tyr-D-Arg-Phe-β-Ala-NH_2 (TAPA) も，受動的回避学習を著明に抑制したが，この作用は β-funaltrexamine によって拮抗された[5]．したがって，μ-オピオイド受容体の活性化は記憶障害を惹起させる可能性がある．さらに，受動的回避学習を抑制する用量の TAPA は侵害反応や自発運動にほとんど影響しなかった．

2) δ-オピオイド受容体作動薬

δ_1-オピオイド受容体作動薬の DPLPE と δ_2-オピオイド受容体作動薬の [D-Ala^2]deltorphin II は，受動的回避学習を有意に抑制した．これらの作用は naltrindole によって拮抗されたので，δ-オピオイド受容体の刺激は健忘を誘発するものと推察される．

3) κ-オピオイド受容体作動薬

中等量の dynorphin A-(1-13) や U-50,488H は，自発的交替行動や受動的回避学習にほとんど影響しなかったが，大量では学習行動と共に自発運動が著しく阻害された．

3.学習障害モデルに対するオピオイド受容体作動薬の作用

Scopolamine，ムスカリン M_1 受容体拮抗薬の pirenzepine, cycloheximide および前脳基底部破壊により自発的交替行動あるいは受動的回避学習は有意に抑制されたが，dynorphin A-(1-13)は，これらの健忘モデルに対して著しい改善作用を示した[6, 7]．Nor-binaltorphimine は，

dynorphin A-(1-13) による改善作用に拮抗した[8]．さらに，DAMGO による記憶障害はアセチルコリン神経系の機能低下により誘発されることが認められているが，この障害も dynorphin A-(1-13) によって抑制された．

一方，dynorphin A-(1-13)，U-50,488H，physostigmine あるいは oxotremorine を投与すると，神経ペプチド galanin による受動的回避学習の障害は有意に抑制された．一方，nor-binaltorphimine により，dynorphin A-(1-13) および U-50,488H の抑制作用はほぼ完全に拮抗された．ドパミン D_2 受容体拮抗薬の *S*(-)-sulpiride は，galanin により誘発される受動的回避学習障害に対する dynorphin A-(1-13) の抑制作用にほとんど影響しなかったが，ドパミン D_1 受容体拮抗薬の SCH23390 は dynorphin A-(1-13) の抑制作用を有意に減弱させた．

以上の知見より，dynorphin A-(1-13) は，先ず κ-オピオイド受容体に直接作用し，その後ドパミン D_1 受容体を介してアセチルコリン神経系の機能低下に起因する自発的交替行動，すなわち作業記憶や受動的回避学習の障害を改善するものと推察される．

4．まとめ

μ-および κ-オピオイド受容体を刺激すると，methamphetamine 誘発精神分裂病モデル動物における逆耐性形成は著明に抑制された．この成績は，μ および κ-オピオイド受容体作動薬が抗精神病薬と類似した精神薬理作用を有することを示している．さらに，κ-オピオイド受容体作動薬は各種痴呆モデルで改善作用を示し，μ- および δ-オピオイド受容体作動薬は健忘を誘発させた．したがって，麻薬性鎮痛薬による疼痛制御には，オピオイドの精神機能調節作用が密接に関連している可能性が示唆される．

5．文献

1) Itoh, J., Ukai, M. and Kameyama, T.: Dynorphin A-(1-13) potently improves the impairment of spontaneous alternation performance induced by the μ-selective opioid receptor agonist DAMGO in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **269**, 15-21 (1994).

2) Toyoshi, T., Ukai, M. and Kameyama, T.: Combination of a δ opioid receptor agonist but not a μ opioid receptor agonist with the D_1-selective dopamine receptor agonist SKF38393 markedly potentiates different behaviors in mice. *Eur. J. Pharmacol.* **213**, 25-30 (1992).
3) Toyoshi, T., Ukai, M. and Kameyama, T.: Intrastriatal injection of opioid receptor agonists inhibits apomorphine-induced behavior in 6-hydroxydopamine-treated mice. *Eur. J. Pharmacol.* **294**, 637-643 (1995).
4) Toyoshi, T., Ukai, M. and Kameyama, T.: Opioid receptor agonists selective for μ and κ receptors attenuate methamphetamine-induced behavioral sensitization in the mouse. *Biol. Pharm. Bull.* **19**, 369-374 (1996).
5) Ukai, M., Mori, K., Hashimoto, S., Kobayashi, T., Sasaki, Y. and Kameyama, T.: Tyr-D-Arg-Phe-β-Ala-NH_2, a novel dermorphin analog, impairs memory consolidation in mice. *Eur. J. Pharmacol.* **239**, 237-240 (1993).
6) Ukai, M., Kobayashi, T., Shinkai, N., Shan-Wu, X. and Kameyama, T.: Dynorphin A-(1-13) potently improves scopolamine-induced impairment of passive avoidance response in mice. *Eur. J. Pharmacol.* **274**, 89-93 (1995).
7) Ukai, M., Shan-Wu, X., Kobayashi, T. and Kameyama, T.: Systemic administration of dynorphin A-(1-13) markedly improves cycloheximide-induced amnesia in mice. *Eur. J. Pharmacol.* **313**, 11-15 (1996).
8) Ukai, M., Itoh, J., Kobayashi, T., Shinkai, N. and Kameyama, T.: Effects of the κ-opioid dynorphin A-(1-13) on learning and memory in mice. *Behav. Brain Res.* **83**, 169-172 (1997).

2-8 新規κ作動薬、ＴＲＫ－８２０の薬理作用

○遠藤　孝、松浦博敏、田嶋知子、田嶋　敦、泉本直樹、
早川潤、河合孝治、川村邦明、長瀬　博
東レ（株）基礎研究所

1．はじめに

近年、オピオイド受容体に３つのタイプμ、δ、κが提唱され、それぞれのタイプの薬理作用が精力的に研究されるようになった。その中でκ受容体は、U-50488Hが比較的早期に合成されたためにδ受容体より早く研究が進んできた。しかし、U-50488Hがκ作動薬として認知されることにより、この化合物の有する性質全てがκ作動薬の性質であるかのように思われている感がある。一方、U-50488Hには内因性オピオイド特有なN-末端であるチロシン-グリシンの部分構造（morphineで代表される古典的な非ペプチド性作動薬はその部分構造を有している）がないため、我々はこの化合物が真のオピオイドか疑問をもってきた。このような背景下で演者の一人である長瀬らは、ミネソタ大学において、メッセージ・アドレスの概念（図１）見出し、κ拮抗薬であるnor-BNI[1,2,3]を合成した（図２）。nor-BNIはオピオイド特有のN末端構造を有しており、κ拮抗の活性、選択性も高い。そこで、このnor-BNIを参考にして作動薬をデザインできれば、真のκ作動薬が得られると考えた。以下のそのデザインと合成、薬理作用を示す。

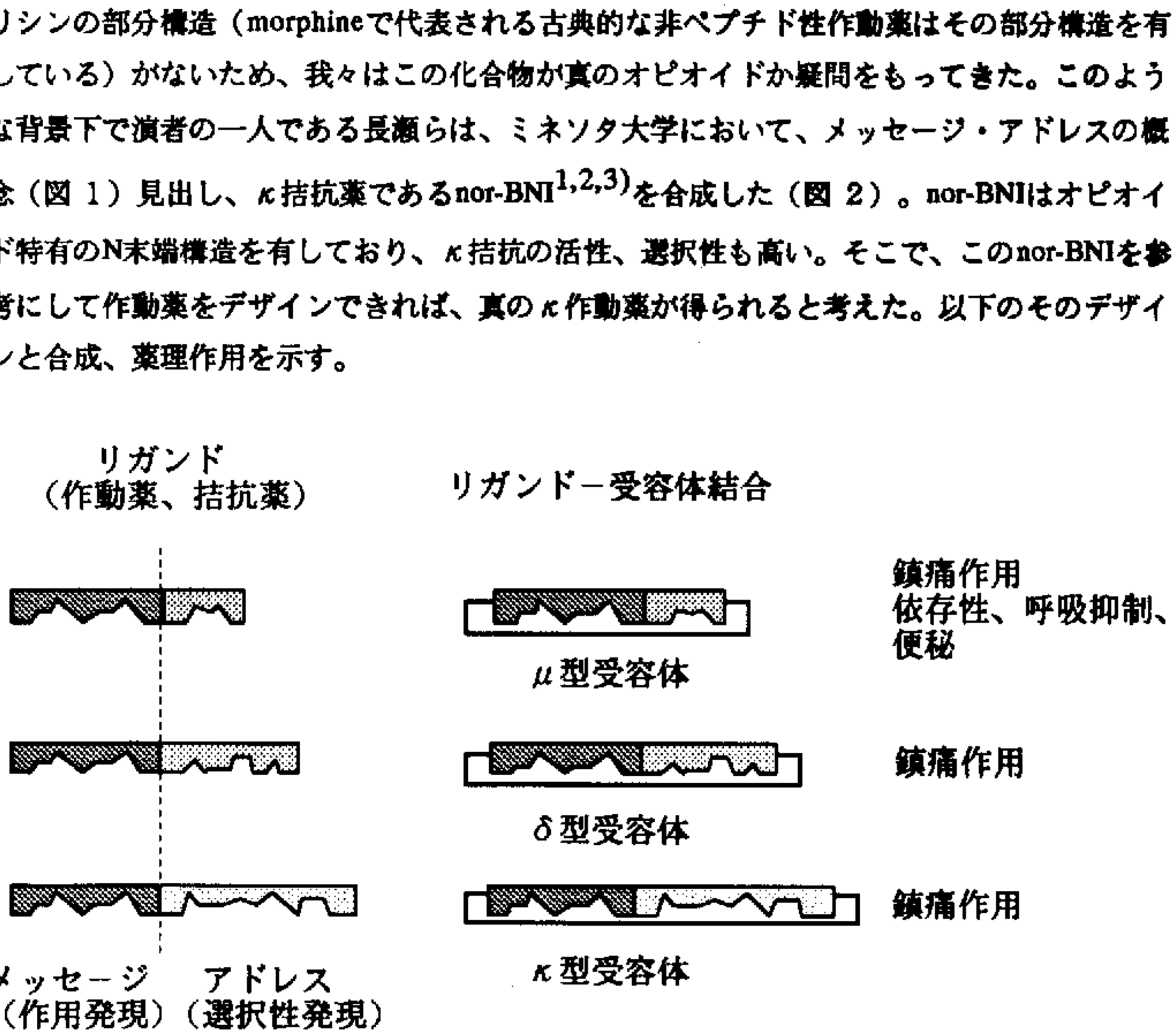


図　１　”メッセージ・アドレス”概念図（Portoghese、長瀬）

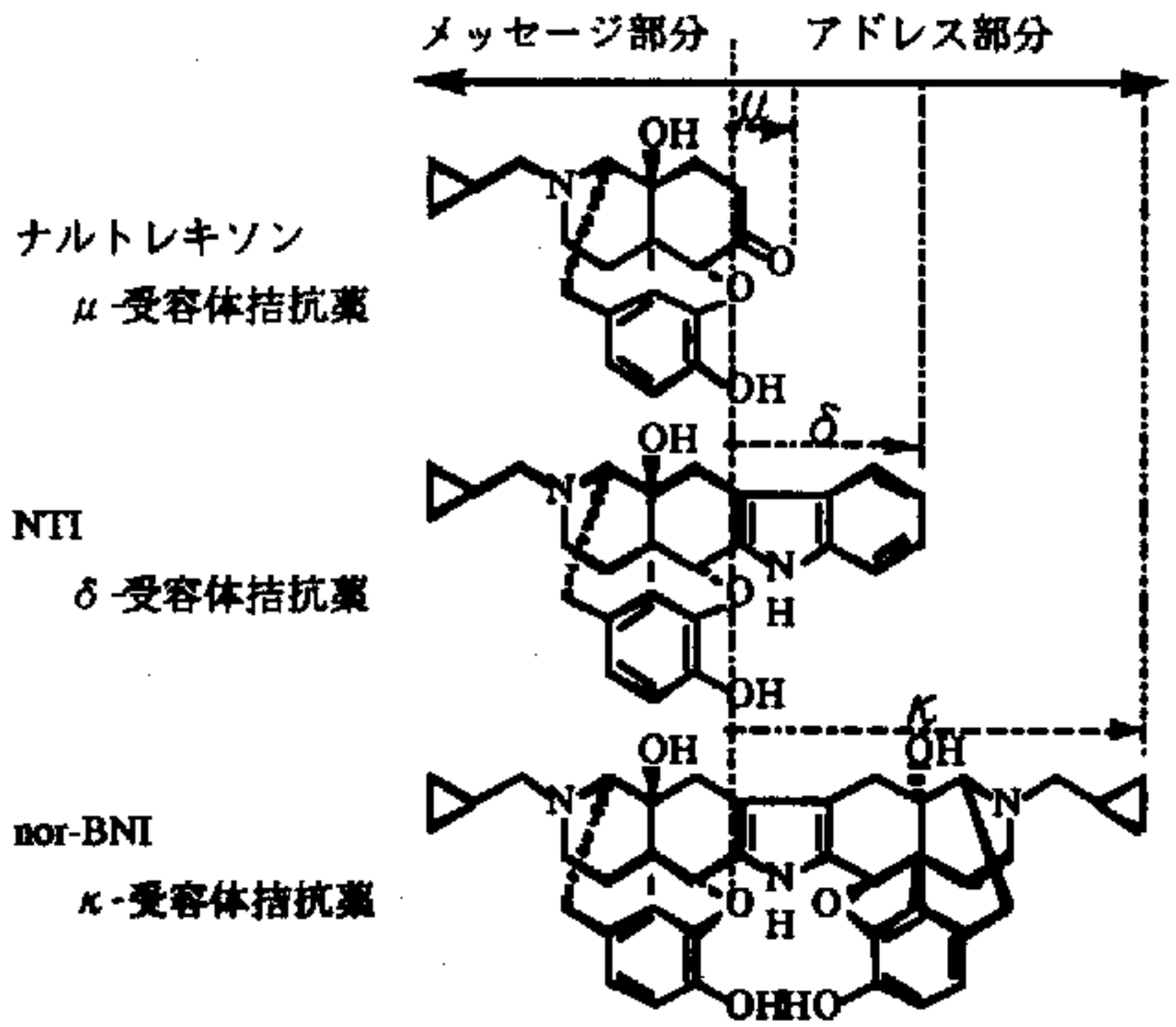


図　2　合成した拮抗薬とメッセージ・アドレスの概念

2．合理的設計

κ作動薬をデザインするにあたり、作動薬と拮抗薬の構造上の違いに注目した。すなわち、拮抗薬はアクセサリー部位を有しているため、作動薬に比べ大きな構造を有している[4,5]。そこで図 3に示すようにnor-BNIからアクセサリー部位を除去し、スリムな構造の方針を立てた。

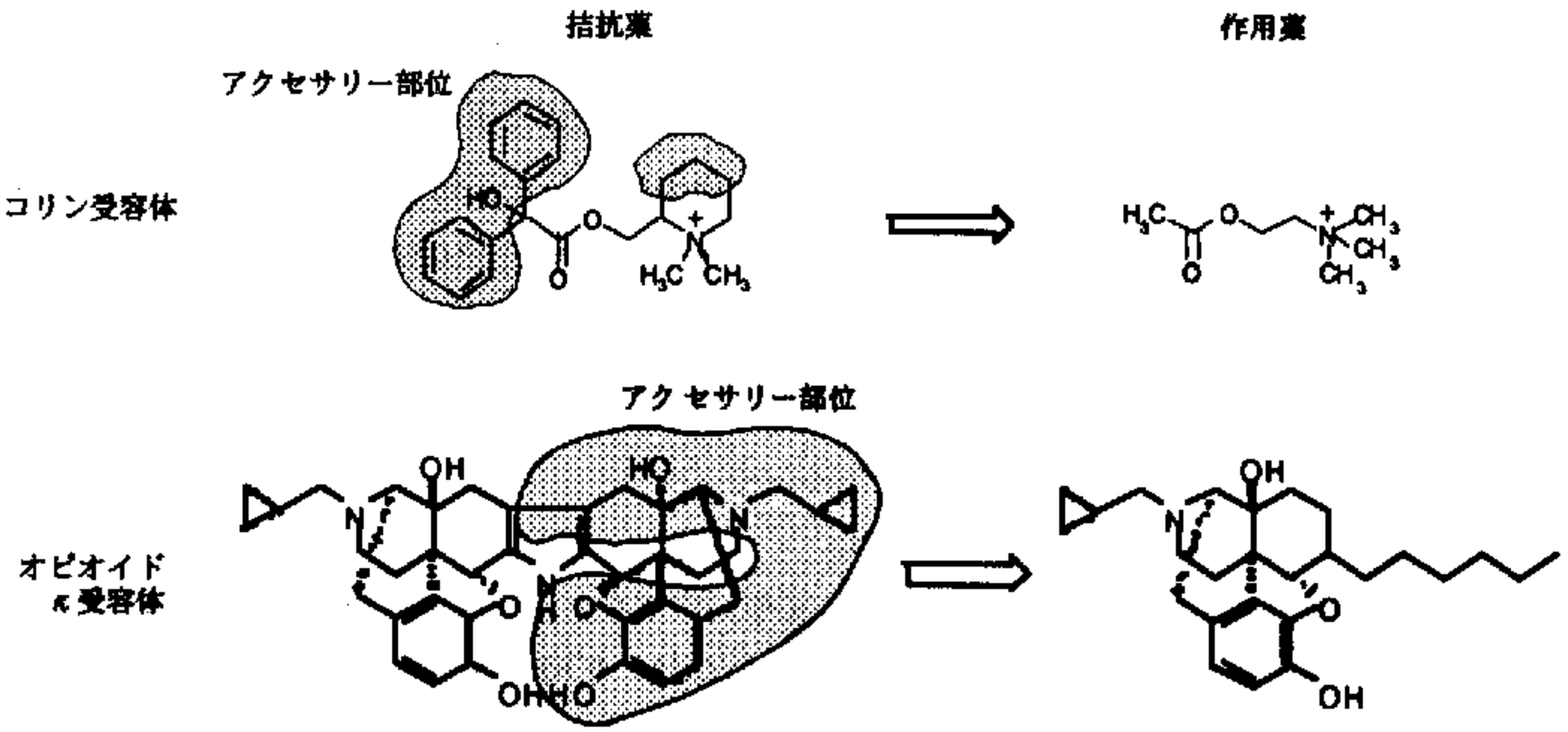


図　3　κ作動薬の合成デザイン

実際にはどこがアクセサリー部位に相当するのか想像するのは困難であるので、考えられる部分を除去した化合物を合成し、構造活性相関を検討した（図 4）。その際には、鎮痛活性、κ受容体選択性、副作用を考慮し、最終的にはTRK-820に到達した。

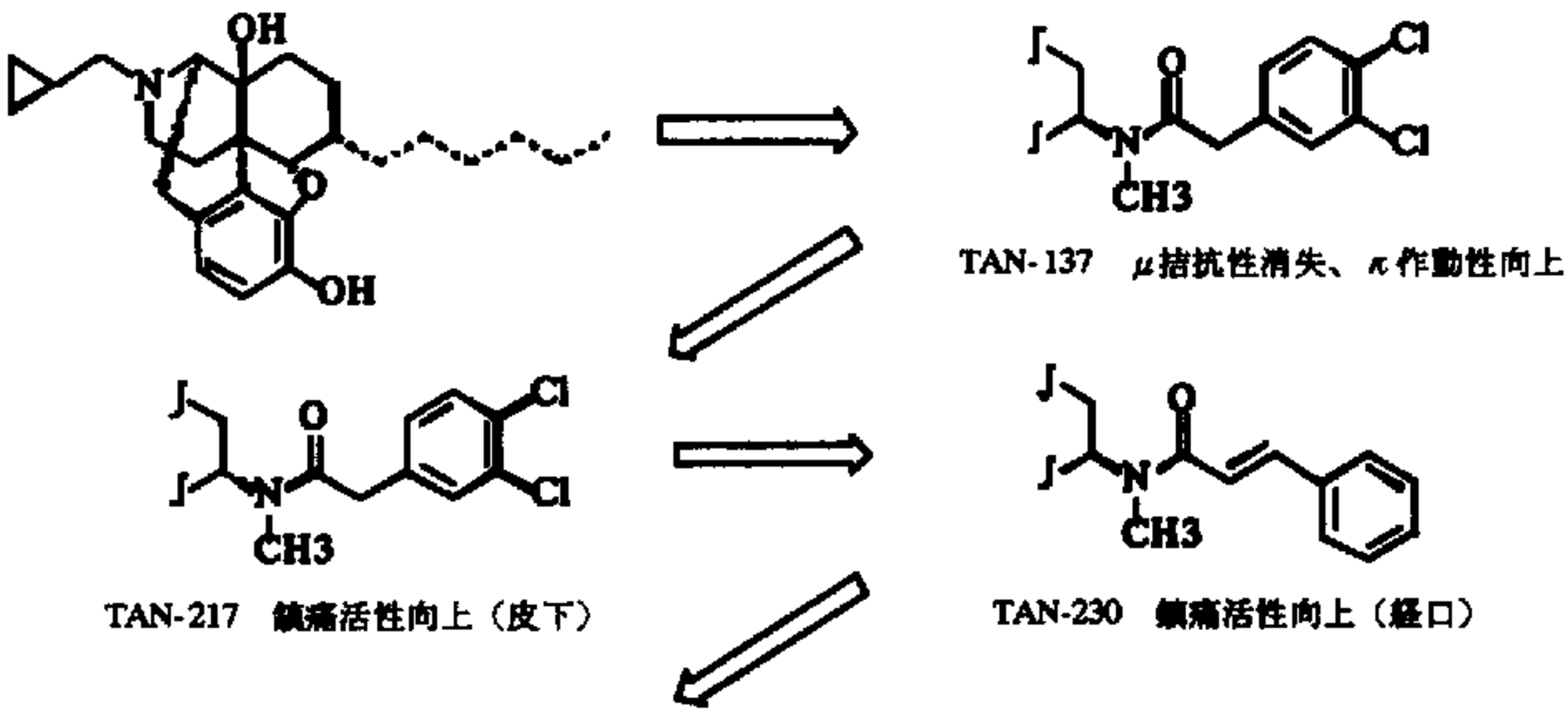


図　4　κ作動薬の合成デザイン

図　5　U-50488HとTRK-820の構造

TRK-820はU-50488Hと全く異なる独自の構造をもち、冒頭で述べた内因性オピオイドの部分構造であるチロシン-グリシン部分を生合成的に由来していると考えられる構造を有している（図 5）。なお、昨年の要旨に記載したが、他社のκ作動薬はU-50488Hの部分構造を有しており、すべて類似構造である。

次に、この新規なκ作動薬であるTRK-820の薬理作用について詳細に報告する。

3．薬理作用

3－1．受容体選択性

TRK-820の摘出モルモット回腸（ＧＰＩ）を用いた実験において、IC50値＝0.0048nMを示し、TRK-820に対するnor-BNI（κ拮抗薬）のKe値は　0.052nM、naloxone（μ拮抗薬）のKe値は14.5nMであり、また、マウス輸精管（ＭＶＤ）の用いた実験において、IC50値＝0.036nM、TRK-820に対するＮＴＩ（δ拮抗薬）のKe値は26.9nMであった。従って、TRK-820は、高いκ受容体選択性を有する化合物であることが示された。

また、arylacetamide誘導体で引き起こされる幻覚、幻聴などの精神作用が一部σ受容体を介していると考えられているが、これらの誘導体と異なりTRK-820は10μMでもσ受容体に親和性を示さなかった（表 1）。

表　1　σ受容体に対する親和性

化合物	Ki値（nM）；σ1+2
TRK－820	＞100、000
morphine	＞100、000
U-50488H	850
ICI－199441	343
PD－117302	981
CI－977	438

Ligand : [^{3}H] DTG (non-selective)

3－2．鎮痛作用

マウス酢酸writhingを用いる鎮痛試験において、ED50値は3.3μg/kg,s.c.を示し、その活性はmorphineの176倍、U-50488Hの352倍であった。また、経口投与でもED50値は32μg/kg,p.o.を示した。一方arylacetamide誘導体は経口活性が悪く、特にCI-977はED50値が1、000μg/kg,p.o.以上であった。皮下投与での作用持続はTRK-820が4時間であるのに対して、arylacetamide誘導体はどの化合物も持続が短く、1－2時間であった（図 4）。以上のように、TRK-820は既存のκ作動薬の経口活性や持続性を改善し、morphineよりさらに持続性を示した。

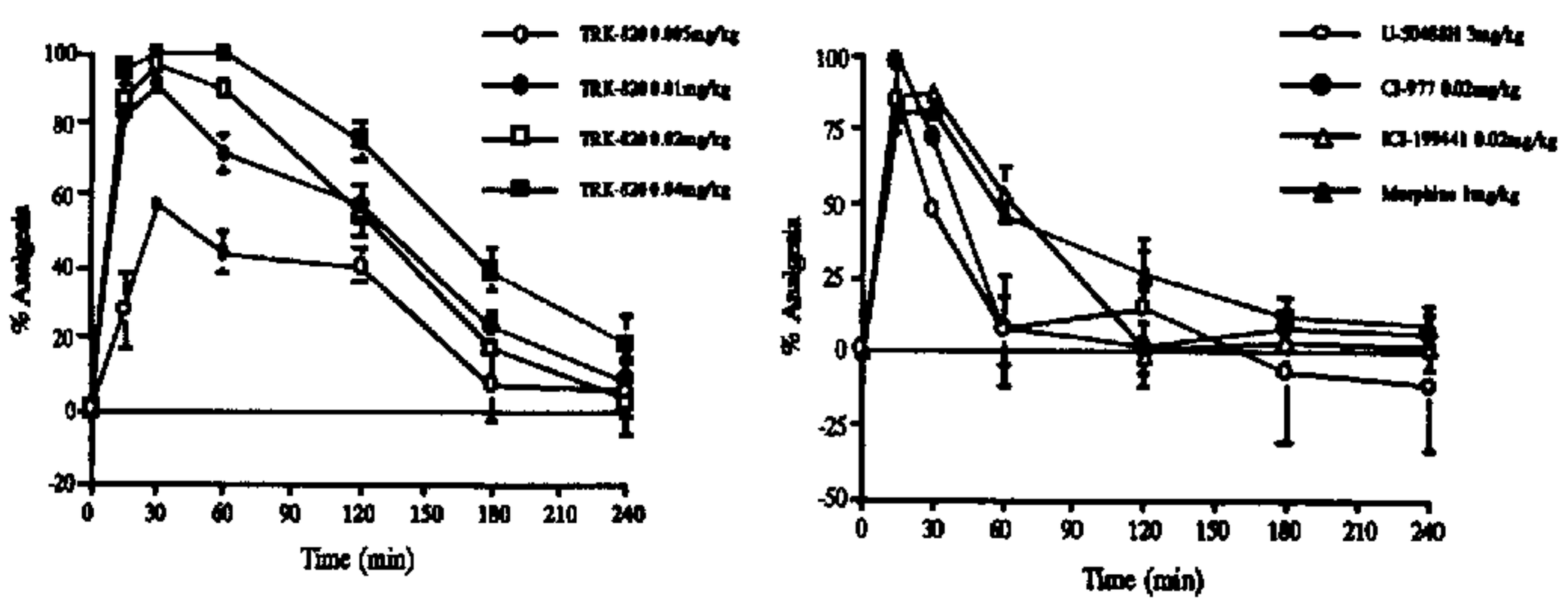


図　4　鎮痛作用の時間経過（マウス酢酸writhing試験；皮下投与）

3－3．耐性

鎮痛作用（マウス酢酸writhing試験）の耐性形成能を比較すると、morphineの耐性形成を1.0とした場合、TRK-820は9.4であり、morphineに比べ約10倍、U-50488Hに比べ約4倍耐性が形成され難いことが判った。鎮痛作用の耐性形成に関して、TRK-820はmorphine、U-50488Hなどに比べ改善さていた。

3－4．依存性

ラットを用いて、精神依存性や薬物嫌悪性を評価出来るConditioned Place Preference(CPP)試験において、TRK-820は2－200μg/kg,s.c.の用量範囲では薬物嫌悪性も、薬物選好性も示さず、中性であった。一方、arylacetamide誘導体の代表であるκ作動薬U-50488Hは鎮痛作用

を示す用量で有意な嫌悪作用を示し、morphineは薬物選好性を示した（図 5）。このようにTRK-820は既存のκ作動薬と異なり、薬物嫌悪作用を示さない世界ではじめてのκ作動薬となり、さらにmorphineとも異なり、精神依存性（薬物選好性）のない化合物である。また、前述したように精神作用と関連していると考えられているσ受容体に全く親和性を示さないことから、morphineが持つ精神依存性や、既存のκ作動薬が持つ精神作用を有しない理想的な鎮痛薬となる可能性がある。

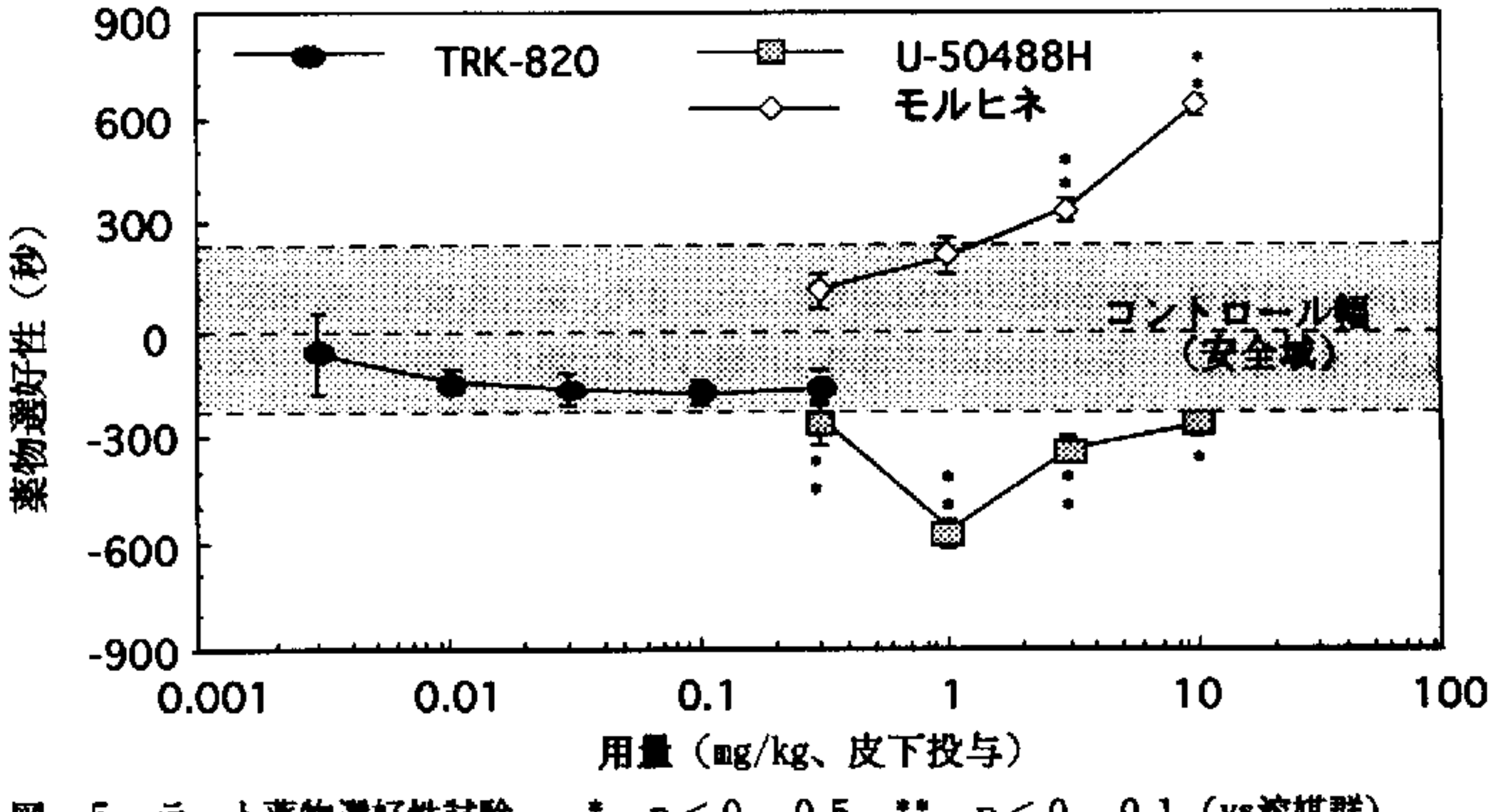


図　5　ラット薬物選好性試験　　*　p＜0．05，**　p＜0．01（vs溶媒群）

4・結論

メッセージ・アドレスの概念、および作動薬、拮抗薬の構造上の違いを考慮してκ作動薬の合成設計を行い、既存のκ作動薬であるarylacetamide誘導体と異なる全く独自の構造のTRK-820の合成に成功した。このTRK-820は選択的なκ作動性を示し、既存のκ作動薬と異なり精神作用の密接に関連すると考えられているσ受容体に、全く親和性を示さなかった。さらに強い鎮痛活性を示し、morphineやκ作動薬であるarylacetamide誘導体に比べ、持続的であり、経口活性も優れて、鎮痛作用に対する耐性に関しても、morphineやU-50488Hに比べ耐性が形成され難かった。また、既存のκ作動薬とは異なり、TRK-820は薬物嫌悪作用を示さない世界ではじめてのκ作動薬となる。さらにmorphineとも異なり、精神依存性(薬物選好性)のない化合物である。また、σ受容体に全く親和性を示さないことから、morphineが持つ精神依存性や、既存のκ作動薬が持つ精神作用を有しない理想的な鎮痛薬となる可能性がある。

5.引用文献

1）「オピオイド」化学増刊、化学同人、120、151、1991年

2）P. S. Portoghese, M. Sultana, H. Nagase,　A. E. Takemori,　J. Med. Chem., 31, 281(1988)

3）「創薬化学」Medicinal Chemistry, 野崎正勝、長瀬　博共著、化学同人、1955年

4）鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム講演要旨、1995年

5）鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム講演要旨、1996年