シンポジウム　４

ニューロパチックペイン研究の新展開と新しい治療

S-15

シンポジウム２：ニューロパチックペイン研究の新展望と新しい治療：基調講演

○小川節郎
日本大学医学部麻酔科学教室

ニューロパチックペイン（neuropathic pain：NP)の発生機序としては、末梢における過剰な神経原性炎症、また脊髄や上位の中枢神経の興奮性増強や神経組織の性質の変化がその本体と考えられている。また、臨床的には患者個々によりその疼痛機序は大きく異なることも報告されており、本症の治療にあたってはその患者の疼痛機序に見合った治療法の選択が必要性である。臨床における疼痛機序の新しい診断法と、それに関連した治療法について述べ、基調講演としたい。

■NPの臨床的診断

NPの臨床診断にはGibbonsのRSD scoreによる判定に準じたものが一般的である。これは知覚異常（allodynia, hyperesthesia)、火傷様疼痛、浮腫、皮膚の色調・温度の変化、ｘ線画像上の変化等の有無により診断するものであり、オリジナルなものは所謂ＲＳＤの診断基準として用いられている。

■薬理学的疼痛機序判別試験（Drug Challenge Test：DCT）

NPの疼痛機序の鑑別試験として最近用いられている。鎮痛に関与する薬物であるフェントラミン（α遮断薬）、バルビツレート（中枢神経抑制薬）、モルヒネ（侵害性疼痛に対する中枢性鎮痛薬）およびケタミン（全身麻酔薬：NMDA受容体遮断薬）を、それぞれ意識が消失しない程度に少量づつ静脈内投与して痛みの消長を観察し、その痛みを起こしている機序を探ろうとするものである。例えばフェントラミンで痛みが減少、あるいは消失すれば、その痛みには交感神経活動が関与していると推察できる。

■治療法ー１：交感神経（節）ブロック

痛みの悪循環を遮断し、カテコラミンの作用を遮断するため従来より用いられている方法である。神経ブロック法、レセルピンやグアネチジンを用いた経静脈的局所交感神経ブロックが施行される。

■治療法－２：ステロイド剤

NP罹患部においては、炎症の重要な因子である血管透過性の亢進が存在することが証明され、強い抗炎症作用を有するステロイド剤を、とくに炎症々状の強い早期に用いることの重要性が示されている。通常プレドニソロンで20～30 mg / day を３～７日ごとに漸減する。ベタメサゾン 20 mg を用いた経静脈的局所注入も行われる。

■治療法－３：脊髄に作用する薬物

NPにおいてはNMDA 受容体を介した脊髄ニューロンの過敏化（central sensitization）が存在する。NMDA 受容体拮抗薬であるケタミン（点滴、皮下注、硬膜外注入、経口）による治療が行われている。

■治療法－４：５HT２拮抗薬（抗セロトニン薬）

循環障害がNPの主要な病態の一つであることから、血管収縮物質セロトニンの拮抗薬であるケタンセリン、塩酸サルポグレラートが本症の治療に用いられている。

■治療法－５：オピオイド

通例に反し、オピオイドが奏効するNPも希ではない。りん酸コデイン、モルヒネなどが積極的に用いられている。

■治療法－６：リハビリテーション

CRPS治療の目的は疼痛の除去と同時に、正常な身体機能の回復あるいは機能の維持である。一般に疼痛時には筋の緊張、痛みによる可動性減退による関節の拘縮が起こる。痛みを上手にコントロールしつつ、積極的な運動療法を導入することが必要である。

■治療法－７：その他

その他、脳神経外科的な方法、種々の神経刺激法、様々な薬物療法（抗うつ薬、抗痙攣薬、抗不整脈薬など）がなされている。

完成されたCRPSは現在でも非常に難治性の疼痛症候群のひとつである。しかし、最近の報告からその治療法にいくつかの光明を見ることが出来る。臨床面からそれらをまとめ、報告したい。

S-16 動物実験モデルを用いた、Neuropathic Pain 治療法の検討
特に、薬理学的検討を中心に。

千葉大学医学部麻酔学教室
山本　達郎

Neuropathic Pain は各種の治療に抵抗性のことが多く、治療に難渋することが多い。また、同様の症状を呈する場合でも、必ずしも同一の治療法が有効であるとは限らない。このことは、同様の症状を呈していても、その発症・維持のメカニズムが異なることがあることを示唆していると思われる。現在 Neuropathic pain の治療によく用いられている抗うつ薬・抗不整脈薬・抗痙攣薬なども、症例によりその効果は大きく異なる。動物実験における有効性からその臨床応用が期待された NMDA 受容体の拮抗薬であるケタミンの全身投与・硬膜外投与の効果も、その効果は症例により異なることを経験している。今回の報告では、neuropathic pain の発症・維持のメカニズムの多様性を、動物実験モデルを用いて明らかにしたい。

動物実験モデルとしては、Bennett が報告したラット座骨神経を 4-0 chromic gut にて 4 回軽く結紮することにより作成する chronic constriction injury model (CCI model)と、Seltzer が報告したラット座骨神経を 8-0 silk にて半周結紮することにより作成する partiacl sciatic nerve injury model (PSNI model)を用いた。この 2 種類のモデルは、ともに mechanical allodynia・thermal hyperalgesia を発症するが、CCI model は thermal hyperalgesia が mechanical allodynia より強く発症するが、PSNI model では mechanical allodynia と thermal hyperalgesia が同程度に発症することが報告されている。このように、2 種類のモデルは発症の形式が多少異なるが、発症する症状は類似のものである。これらのモデルに対して、各種薬剤を髄腔内投与し、その効果を検討した。

まず、NMDA 受容体の拮抗薬である MK-801 をラット髄腔内へ投与すると、CCI model では thermal hyperalgesia を選択的に抑制する効果が見られるが、PSNI model では同様の効果は見られなかった。麻薬系鎮痛薬に関しては、モルヒネと nociceptin を検討した。モルヒネ髄腔内投与では CCI model では、熱刺激に対す

る逃避反応の潜時は延長するが、PSNI model では逃避反応の潜時に影響を与えなかった。神経損傷後の時間が経過すると、この CCI model に対するモルヒネの効果が減弱する。また、CCK-B antagonist とモルヒネの相互作用を検討したが、CCI model ではモルヒネの効果を増強させたが、PSNI model ではモルヒネの効果に影響を与えなかった。Nociceptin 髄腔内投与では、CCI model・PSNI model ともに thermal hyperalgesia の程度を選択的に軽減した。N 型カルシウムチャンネルブロッカーであるω conotoxin GVIA を髄腔内投与すると、CCI model では thermal hyperalgesia を選択的に抑制するが、一方 PSNI model では、thermal hyperalgesia の程度に影響を与えない。P型カルシウムチャンネルブロッカーであるω agatoxin IVA を髄腔内投与しても、CCI model・PSNI model ともに thermal hyperlagesia の程度に影響を与えない。

発症メカニズムに関しても様々な相違点が報告されている。CCI model では、カプサイシンにて C-fiber を傷害すると thermal hyperalgesia が発症しないことが報告されている。一方 PSNI model では、A-δ fiber が mechanical allodynia 発症に関与し、C-fiber が thermal hyperalgesia 発症に関与していることが報告されている。神経損傷前に局所麻酔薬を神経損傷部に投与することにより、神経損傷時に発生する injury discharge を抑制することが出来る。このようにして、injury discharge 発生を抑制すると、CCI model では、thermal hyperalgesia 発症を強く抑制するが、PSNI model ではその効果が少ないことが報告されている。神経損傷前に nociceptin を髄腔内投与すると、CCI model では thermal hyperalgesia の発症を強く抑制するが、PSNI model では thermal hyperalgesia 発症には影響しなかった。Nociceptin を神経損傷の 10 分前に髄腔内投与し、神経損傷後 2 時間における脊髄後角における Fos 蛋白の発現を検討すると、CCI model では I-II 層で発現が有為に抑制されたが、PSNI model では Fos 蛋白発現に影響を与えなかった。従って CCI model では、nociceptin は脊髄後角の I-II 層への侵害刺激入力を抑制することにより thermal hyperalgesia 発症が抑制されるが、PSNI model では脊髄後角への侵害刺激入力を抑制することはなく、また thermal hyperalgesia 発症を抑制しない。

このように、CCI model と PSNI model で髄腔内投与された薬物の作用が大きく異なることがわかった。このことは、CCI model と PSNI model で脊髄におけ

る thermal hyperalgesia 発症・維持のメカニズムが異なることを示している。このように神経損傷の様式が少し異なるだけで、同様の症状であっても薬物の反応性は大きく異なる可能性が示された。このようなモデル間の違いが生じるメカニズムは未だに十分に解明されてきていない。

実際に臨床では、どのような治療法が有効であるかを、治療を開始する前に予測することは、現時点では難しい。このため、各種薬剤を試験的に投与し、その効果を検討することも行われている。今後は、各種モデルで有効な薬物を検索していき、有効性の高い治療法を開発する必要がある。

S-17

ニューロパシックペインの新しい動物モデル ー帯状疱疹痛の動物モデルー*

倉石　泰

富山医科薬科大学・薬学部・薬品作用学研究室

【緒言】

神経の障害による痛み（neuropathic pain）には，耐えがたい激痛となるものも多い。Neuropathic pain の中で，腰痛と有痛性糖尿病性ニューロパシーについで多いのが，帯状疱疹痛である。帯状疱疹痛患者の 50%以上が，夜眠れないほどあるいは日常業務ができないほどの痛みを経験し，痛みを我慢して日常業務についているヒトを含めると，帯状疱疹患者の 70%以上に達する。水痘・帯状疱疹ウイルス（varicell-zoster virus）が初感染すると，10～20 日の潜伏期の後，中等度の発熱と全身に散在性の発疹を生じる。この症状は，1～2 週間の経過で全治するが，その後ウイルスは後根神経節あるいは三叉神経節に潜在する。潜伏感染していたウイルスが再活性化すると，その神経節の支配領域に帯状疱疹を生じる。この際に，瘙痒感や疼痛（帯状疱疹痛）を伴うことが多く，一部の患者では皮疹が治癒した後も痛み（帯状疱疹後神経痛）が残る。水痘・帯状疱疹ウイルスは，ヒト以外でヒトと類似の感染様式をとる動物が知られていない。

一方，単純ヘルペスウイルス 1 型（herpes simplex virus type-1, HSV-1）がヒトに感染すると口内炎や歯肉炎の原因となる。HSV-1 も三叉神経節に潜伏感染し，再活性化により口唇ヘルペスなどを生じる。HSV-1 の回帰発症も瘙痒や疼痛を伴う。興味深いことに，HSV-1 をマウスの皮膚に接種すると，帯状疱疹様の皮疹を発症する[1]。そこで，我々は，HSV-1 感染マウスが疼痛反応を示すか調べた[2]。

【実験方法】

雌性 BALB/c マウス（6 週齢）の片側後肢（膝関節下部）の角質層を乱切し，HSV-1 (7401H 株, 1 x 10^6 plaque forming unit/10 μl)を接種した。皮膚症状は次のようにスコア

---

* 本研究は，白木公康教授（富山医薬大・医・ウイルス学）および本研究室の高崎一朗修士，野島浩史博士，安東嗣修博士との共同研究によるものである。

一化した:0, 病変なし;2, 背部に1ないし2個の疱疹;4, 背部に複数個の疱疹;6, 帯状に軽度の皮疹;8, 帯状に中程度の皮疹, あるいは後肢の炎症;10, 帯状に重度の皮疹, あるいは後肢の運動麻痺。疼痛反応の観察の目的で, von Frey filament(VFF; 0.03 または 1.20 g の強さ)を後肢足蹠に垂直に軽く曲がる程度に当てた。これを数秒おきに 6 回繰り返した。疼痛反応をスコアー化し(0, 反応なし;1, 後肢の lifiting;2, 後肢の鋭い逃避反応および flinching), 6 回のスコアーの合計の最大値 12 を 100%として表した。後根神経節における HSV-1 の感染状態を明らかにする目的で, L4 と L5 の後根神経節における HSV-1 の thymidine kinase 遺伝子の PCR[2]と HSV 抗原に対する免疫染色[3]を行った。

【結果と考察】

HSV-1 接種後 4 日間は皮膚症状と VFF に対する疼痛反応に変化がなかった。5 日目には, 数個の皮疹が発現し, その後帯状に皮疹が進展した(図 1a)。5 日目から, VFF (0.03 g)に対する疼痛反応(allodynia)が発現し, VFF (1.2 g)に対する反応の増大(痛覚過敏)が観察された(図 1b)。HSV-1 遺伝子は, 接種後 2 日目から後根神経節中に検出され, その後 5 日目にかけて急速に増加した。接種後 3 日目までは, 後根神経節中に HSV 抗原陽性細胞は観察できなかったが, 5 日目には後根神経節細胞の約 20%に HSV 抗原陽性反応が認められた。7 日目には陽性細胞数が激減した。接種後 5 日目における HSV 抗原陽性細胞の約 80%は小型の細胞であった。以上の成績から, 皮膚に接種した HSV-1 が一次感覚神経に感染し, 後根神経節中で増殖, 一次求心線維に沿って拡散する時期に allodynia と痛覚過敏が発現すると考えられる。したがって, 本モデルは, ヒトの帯状疱疹痛と類似の機構で痛みが発生している可能性が高い。

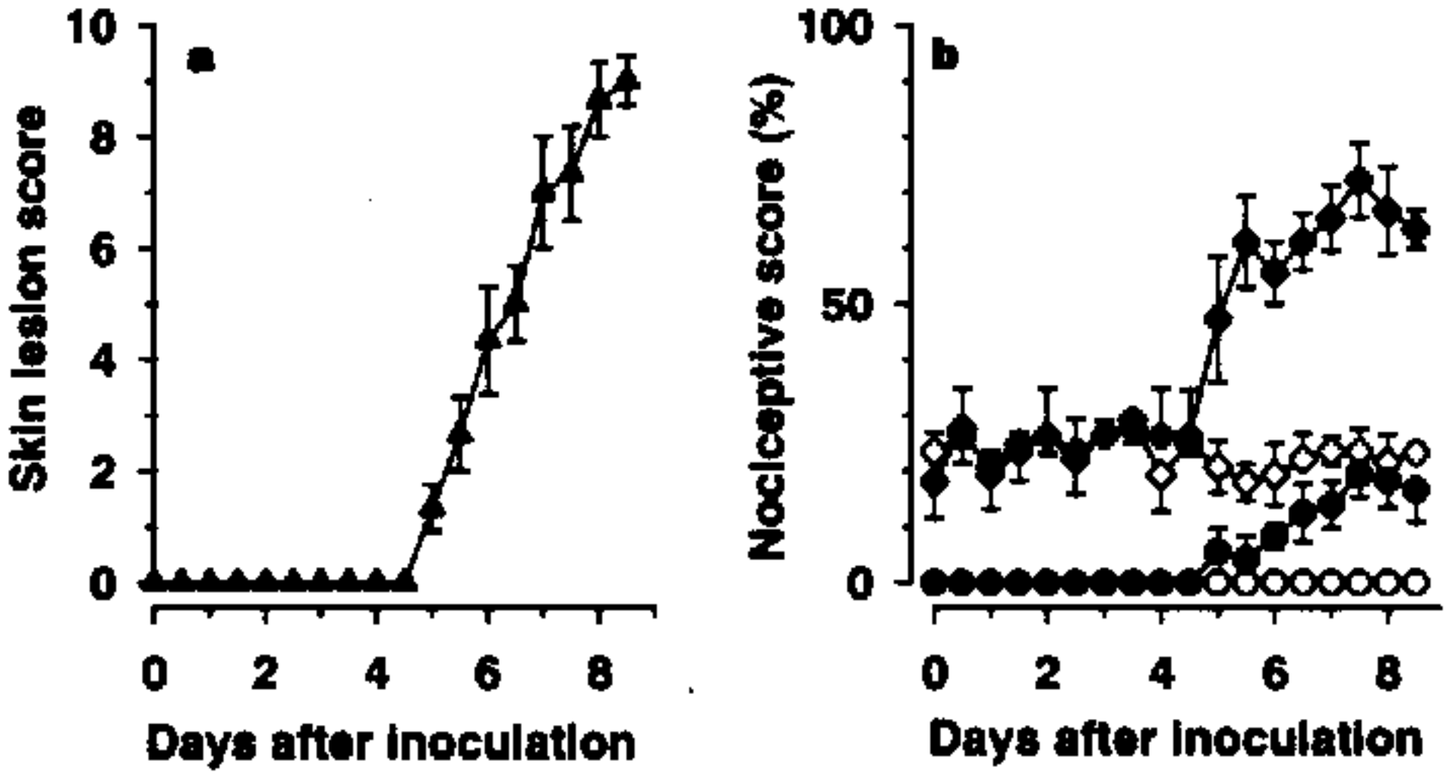


図1. HSV-1 接種後の皮膚症状と疼痛反応。
a, 皮膚症状。スコアーは本文を参照。 b, 疼痛反応。Von Frey filament (○, ●, 0.03 g;◇, ◆, 1.2 g)の刺激に対する反応;疼痛スコアーは本文を参照。●, ◆, HSV-1 接種側;○, ◇, 反対側。$n = 6$。

抗ヘルペス薬 acyclovir (25 mg/kg, 1 日 2 回 i.p.)は，HSV-1 接種前あるいは接種後 2 日目から投与を開始すると，allodynia と痛覚過敏を顕著に抑制したが，接種後 5 あるいは 6 日目からの投与開始では抑制しなかった。したがって，帯状疱疹痛の抑制の目的には，ウイルスが後根神経節で十分に増殖を開始する前からの投与が必要であるといえる。Morphine hydrochloride (1-5 mg/kg, s.c.), diclofenac sodium (10-100 mg/kg, i.p.) および gabapentin (10-100 mg/kg, p.o.)が allodynia と痛覚過敏を用量依存的に抑制した。以上の成績を勘案すると，本モデルは，帯状疱疹痛の発症機序の解明と帯状疱疹痛に有効な薬物の開発に有用であると考えられる。

HSV-1 の後根神経節における増殖期に見られる疼痛反応の発現のメカニズムの詳細は現在不明である。ただし，興味深いことに，HSV-1 をラットの後肢に接種すると，後根神経節中の細胞の約 80%が HSV 抗原陽性となる[4]。ところが，HSV-1 感染ラットは，痛覚鈍麻を示し，allodynia や痛覚過敏が観察されない[5]。神経痛では，感覚鈍麻や痛覚鈍麻が共存することから，ラットの痛覚鈍麻は神経痛の一面を反映していると考えられる。HSV-1 感染細胞自体は興奮性が低下することから，HSV-1 の感染・増殖が一部の感覚神経に留まるマウスでは正常な感覚神経を介した疼痛反応が顕著になり，大部分の感覚神経が感染するラットでは痛覚鈍麻が顕著になるのかもしれない。ラットの痛覚鈍麻も neuropathic pain の発症機序の研究には有用な材料の一つとなると考えられる。

【文献】

1) Kurokawa M, et al.: Antiviral traditional medicines against herpes simplex virus (HSV-1), poliovirus, and measles virus in vitro and their therapeutic efficacies for HSV-1 infection in mice. *Antiviral Res* **22**: 175–188 (1993).
2) Takasaki I, Andoh T, Shiraki K, Kuraishi Y: Allodynia and hyperalgesia induced by herpes simplex virus type-1 infection in mice. *Pain* **86**: 95–101 (2000).
3) Takasaki I, et al.: Pharmacological and immunohistochemical characterization of mouse model of acute herpetic pain. *Jpn J Pharmacol* (in press).
4) Shiraki K, et al.: Caffeine inhibits paresthesia induced by herpes simplex virus through action on primary sensory neurons in rats. *Neurosci Res* **31**: 235–240 (1998).
5) Andoh T, Shiraki K, Kurokawa M, Kuraishi Y: Paresthesia induced by cutaneous infection with herpes simplex virus in rats. *Neurosci Lett* **190**: 101–104 (1995).

S-18

糖尿病性有痛性神経障害の発症機序

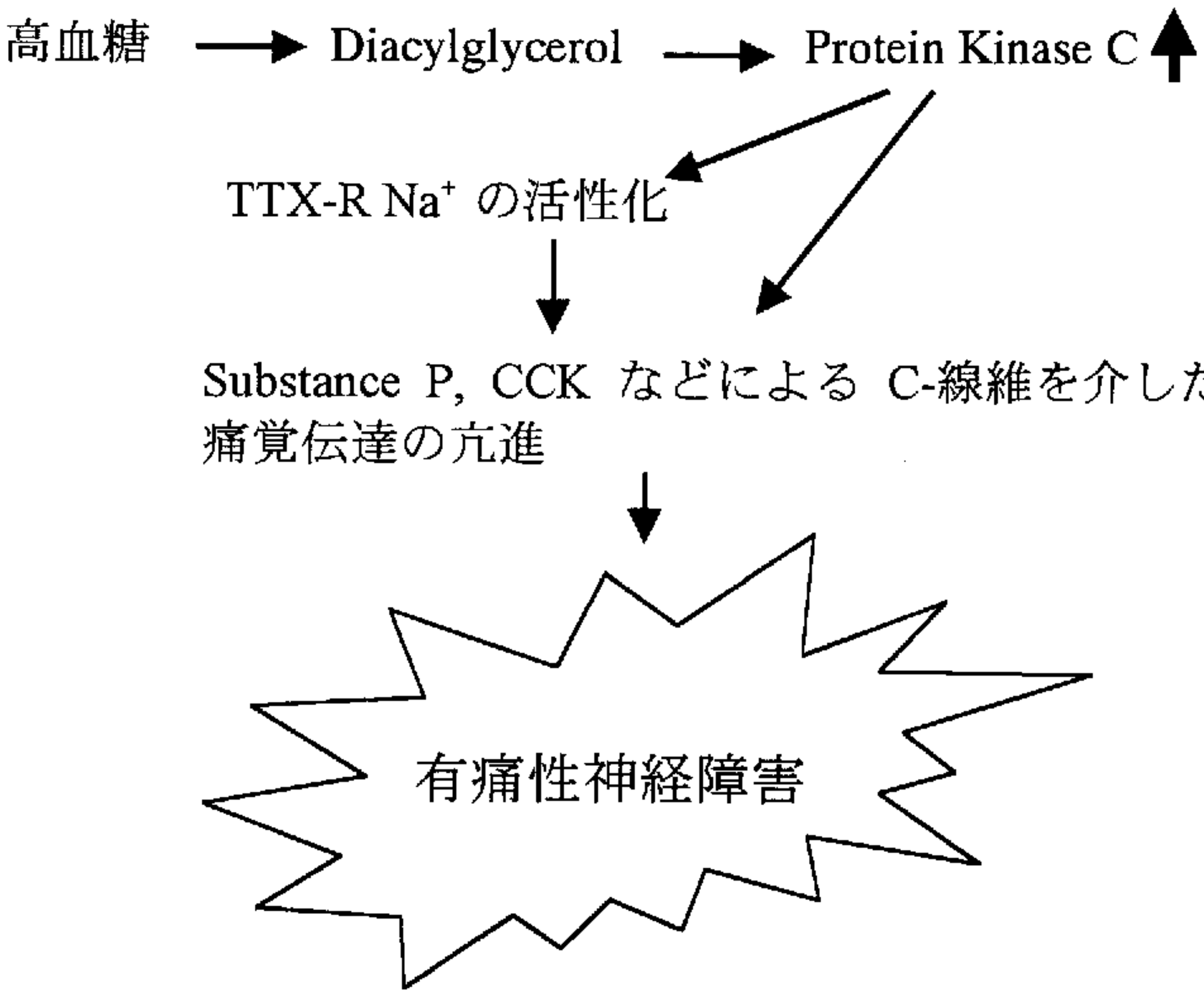
星薬科大学薬物治療学教室
亀井淳三

糖尿病性神経障害は糖代謝異常の随伴症状といわれるほど早期に認められ、全身に多彩な症状をもたらす。なかでも、糖尿病性有痛性神経障害による有害でない刺激に対する過敏反応である allodynia、穿刺痛（lancinating pain）、電撃痛のような shooting pain、灼熱感（burning pain）などは四肢末端に左右対称に起こり、夜間増悪することを特徴とする。軽症例ならば血糖コントロールのみで速やかに改善するが、激しい例では寝具や衣服の接触にも非常に不快感を伴う疼痛があり、さらに寝付こうとすると電撃痛にみまわれるなど、症状が執拗に続くことから、不眠、食欲不振、ひいては反応性うつ病に陥ることも少なくない。治療は血糖コントロールと対症療法の二面作戦である。薬物療法として現在用いられているのは向神経系ビタミン薬、非ステロイド性消炎鎮痛薬、アルドース還元酵素阻害薬、リドカイン様抗不整脈薬などがある。また、これまでの演者らの研究により、モルヒネなどの麻薬性鎮痛薬の鎮痛作用が糖尿病時には減弱していることが明らかとなっており、糖尿病性有痛性神経障害の有効な治療薬の創薬の必要性は高い。

有効な治療薬の創薬のためには、糖尿病性有痛性神経障害の発症、すなわち糖尿病態でみられる侵害受容閾値低下の発症メカニズムを十分に理解することが重要である。演者らは、これまでに糖尿病モデル動物を用いた種々の検討結果から、糖尿病態時の侵害受容閾値の低下には、脊髄での protein kinase C の活性化に起因する substance P 神経系の機能異常など C 線維を介した痛覚伝達の機能亢進が関与していることを明らかにしてきている。また、糖尿病性有痛性神経障害の発症機序に tetrodotoxin-resistant

Na^+-channel （TTX-R Na^+）あるいコレシストキニンB(CCK_B)受容体の活性化が関与するデータを新たに得ている。また、糖尿病態における TTX-R Na^+およびCCK_Bの活性化にもやはり protein kinase C が重要な役割を果たしていることも判明している。今回、これら糖尿病態での侵害受容閾値の低下に関する新しい実験結果を紹介し、糖尿病性有痛性神経障害の発症機序について考察したい。また、糖尿病性有痛性神経障害の治療に有効であろうと考えられる薬物の作用機序との関連について具体例を挙げて紹介したい。

図１　糖尿病性有痛性神経障害



S-19

坐骨神経結紮による神経因性疼痛発現におけるホスフォリパーゼC/プロテインキナーゼC系の関与

○矢島義識、成田　年、尾崎　覚、鈴木　勉
星薬科大学薬品毒性学教室

【緒言】

神経因性疼痛は、帯状疱疹後神経痛、反射性交感神経ジストロフィー、幻肢痛などの神経損傷や機能障害などによって引き起こされる難治性疼痛である。その痛みの原因や症状は患者により様々であるが、特徴として痛覚過敏やアロディニアといった症状が神経因性疼痛患者に共通してみられることが知られている。また、炎症性疼痛とは異なり、神経因性疼痛は抗炎症薬やモルヒネのようなオピオイド系鎮痛薬に対して抵抗性を示すことが多く、特効薬的な治療薬が無いのが現状である。

このような背景から、神経因性疼痛の機序を解明する目的で、これまで様々な神経因性疼痛の動物モデルが作成されている (1)。最近、それらの動物モデルならびに遺伝子欠損マウスを用いた検討から、神経因性疼痛にはプロテインキナーゼ C (PKC)、なかでも PKCγ が特に重要な役割を果たしていることが示唆されている (2)。

一方、 PKC カスケードの上流に位置するホスフォリパーゼ C (PLC) には、現在 10 種類のアイソフォームが同定されており、一次構造、活性調節機構の違いから大きく 3 つのタイプ (β, γ, δ) に分類されている。PLCδ に関しては十分な解析が行われておらず、その機能は不明であるが、PLCβ および PLCγ はそれぞれ G タンパク質およびチロシンキナーゼなどにより活性調節を受けるアイソフォームであることが知られている。PLC は、ホスファチジルイノシトール 4, 5-ビスホスフェート (PI (4, 5) P_2) を分解し、イノシトール (1, 4, 5) 三リン酸 (IP_3) やジアシルグリセロール (DAG) などのセカンドメッセンジャーを産生する酵素であり、産生された IP_3 や DAG はそれぞれ細胞内 Ca^{2+} ストアからの Ca^{2+} の動員および PKC の活性化を引き起こすことが知られている。このように、PLC は細胞内情報伝達系において重要な役割を果たしていると考えられるが、 PLC と神経因性疼痛との関わりについてはこれまでほとんど検討されていない。そこで本研究では、PLC-PKC 系の神経因性疼痛における役割を多角的に検討した。

【実験方法】

実験には ICR 系雄性マウスならびに PKCγ 遺伝子欠損マウスを使用した。神経因性疼痛モデルは、Seltzer ら (3) の方法をマウスに応用し、右側後肢の坐骨神経を半周だけ強度に結紮することにより作製した。また、坐骨神経を露出しただけで結紮しなかった群を非結紮群とした。

熱刺激に対する痛覚過敏反応の測定は、足底熱刺激法を用いて評価した。坐骨神経結紮前および結紮後の両側後肢の足底に熱刺激を加え、マウスが後肢を跳ねのけるまでの時間を疼痛閾値の指標とし、結紮後 24 時間ごとにその変化を 1 日 1 回測定した。また、

炎症性疼痛モデルは右側後肢足底に完全フロインドアジュバント (CFA) を投与することにより作製した。熱刺激に対する痛覚過敏反応の測定は、上述と同様の方法で行った。

さらに、坐骨神経結紮による脊髄における PKCγ タンパクレベルの変化を、坐骨神経結紮マウスの L4 から L6 を含む脊髄膜標本を用いて Western blot 法により検討した。

【結果および考察】

坐骨神経を結紮することにより、結紮後 4 日目から 7 日目をピークとし約 2 週間以上持続する足底熱刺激に対する著明な痛覚過敏反応が、結紮した側の足においてのみ観察された。しかしながら、この痛覚過敏反応は選択的 PKC 阻害薬である calphostin C を髄腔内に処置することにより、用量依存的かつコントロールレベルまでほぼ完全に回復した。さらに、PKCγ 遺伝子欠損マウスを用いて坐骨神経結紮による疼痛閾値の変化を同様に検討したところ、PKCγ 遺伝子欠損マウスでは痛覚過敏反応が著明に抑制された。また、坐骨神経結紮 14 日後のマウスから摘出した脊髄膜標本を用いて、PKCγ のタンパクレベルの変化を Western blot 法により検討したところ、非結紮群と比較して坐骨神経結紮群では PKCγ のタンパクレベルの有意な増加が認められた。これらの結果は、Basbaum ら (2) の報告と一致しており、神経因性疼痛には脊髄における PKCγ が重要な役割を果たしていることを直接的に証明するものである。

一方、炎症性疼痛において PKC がどのような役割を果たしているかを同様の測定方法を用いて検討した。CFA をマウスの右側後肢足底に投与することにより、投与された側の足において坐骨神経結紮モデルと同程度の足底熱刺激に対する顕著な痛覚過敏反応が誘発された。この炎症性疼痛モデルでは、坐骨神経結紮モデルで著明な抑制作用を示した用量の calphostin C を髄腔内に処置しても、有意差はあるもののわずかな痛覚過敏反応の抑制しか認められなかった。さらに、PKCγ 遺伝子欠損マウスを用いた検討においても、有意な抑制は認められたが、その抑制作用は坐骨神経結紮モデルと比較すると非常に軽度であった。これらのことから、神経因性疼痛とは異なり炎症性疼痛における PKCγ の関与は少ないことが明らかとなり、神経因性疼痛と炎症性疼痛では異なる疼痛発現機構が存在している可能性が考えられる。

一方、PKC の上流に位置しイノシトールリン脂質代謝経路の主要酵素の一つである PLC が、神経因性疼痛においてどのような役割を果たしているのかについて検討した。PLC の 3 種類のアイソフォームうち、PLCγ はチロシンキナーゼなどにより活性化され、IP_3 や DAG を産生し種々の細胞内情報伝達を司っている。そこで、坐骨神経結紮マウスの髄腔内に PLCγ 抗体を処置し、足底熱刺激による疼痛閾値の変化を検討したところ、結紮側の後肢で認められた有意な疼痛閾値の低下は、PLCγ 抗体の前処置によりコントロールレベルまで完全に回復した。また、この条件下では結紮していない側の後肢ならびに非結紮群の疼痛閾値には何ら変化が認められなかった。一方、G タンパク質により活性調節を受ける PLCβ の神経因性疼痛における関与を検討するために、PLCβ を比較的選択的に阻害薬する ET-18-OCH_3 を髄腔内に投与したが、ET-18-OCH_3 によっては坐

骨神経結紮による痛覚過敏反応は抑制されなかった。これらの結果から、PLCβ ではなく PLCγ を介した PKC の活性化が神経因性疼痛に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。さらに、PLCγ の活性化に必要なチロシンキナーゼが、坐骨神経結紮による痛覚過敏反応に関与しているか否かをチロシンキナーゼ阻害薬である genistein を用いて検討したところ、溶媒処置群で認められた坐骨神経結紮による疼痛閾値の低下は、genistein の髄腔内投与により有意に抑制された。

以上の結果から、坐骨神経結紮による痛覚過敏反応には、チロシンキナーゼ−PLCγ−PKCγ 系が非常に重要な役割を担っている可能性が示唆された。このように、神経因性疼痛発現における新たな機序を明らかにしたことは、今後の神経因性疼痛の機序解明において大変意義深いものと思われる。

【引用文献】

(1) M.G. Garry and D.L. Tannelian: Afferent activity in injured afferent nerves. In: T. L. Yaksh et al. (eds), Anesthesia; Biologic Foundation. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, pp. 531-542 (1997).

(2) A.B. Malmberg, C. Chen, S. Tonegawa and A.I. Basbaum: Preserved acute pain and reduced neuropathic pain in mice lacking PKCγ. Science **278**, 279-283 (1997).

(3) Z. Seltzer, R. Dubner and Y. Shir: A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. Pain **13**, 205-218 (1990).

S-20

帯状疱疹後神経痛に対する塩酸クロニジン軟膏の有用性

○目野亜希，有田英子，花岡一雄
東京大学医学部附属病院　麻酔科・痛みセンター

交感神経 α_2 アゴニスト塩酸クロニジンは，経口で降圧薬や麻酔前投薬として用いられていることが多いが，全身投与による鎮痛作用や鎮痛補助作用も知られている。最近，術後鎮痛[1)2)]や癌性疼痛のコントロール[3)4)]に，オピオイドとの併用が有用であるとの報告が多い。現在国内で入手される塩酸クロニジン製剤は経口錠剤のみであるが，文献上では静注[5)6)]，筋注[7)]，パッチ[8)9)]と硬膜外[10)11)]・くも膜下[12)]投与などが行われている。投与経路としては全身投与が主であり，分節投与である硬膜外投与でも血圧低下などの全身に対する副作用の発現は報告されている[13)]。鎮痛の作用部位としては主に脊髄レベルであると考えられており、全身投与での鎮痛効果も血液を介して脊髄レベルでおこると考えられている[14)]。我々はこのクロニジンの鎮痛作用が，局所の経皮投与においても有効であるかを検討するため，薬剤部に依頼して軟膏を作成している。これまでの文献上，鎮痛目的での経皮投与の報告は，糖尿病性ニューロパシーでのスタディのみであり[15)16)]，今回，対象を帯状疱疹後神経痛または帯状疱疹痛（ zoster associated pain ）として，疼痛部位にクロニジン軟膏（60μg,150μg,300μg/軟膏 1g の 3 種）塗布を行ったので，その有用性について報告する。

対象：当科に通院中の，神経ブロックあるいは直線偏光近赤外線と，経口薬物での疼痛コントロールを行っている帯状疱疹後神経痛または帯状疱疹痛患者 10 名。

方法：アンケート用紙による自己記入方式。

記入項目：1.軟膏の効果
（効果あり，やや効果あり，わからない，効果なし，悪化）
2.塗布前後の VAS
3.効果を感じるまでの時間
4.アロデニアの有無

5.アロデニアに対する軟膏の効果
（効果あり，やや効果あり，わからない，効果なし，悪化）
6.副作用の有無
7.その他　年齢・性別・発症部位・発症からの期間，
併用薬剤・合併症

結果：

	年齢/性別	発症部位	罹患期間	塗布前/後のVAS	効果	効果までの時間	ｱﾛﾃﾞﾆｱへの効果	軟膏による合併症
I.N	65/F	首,肩	24カ月	40/14	やや効果あり	10分	やや効果あり	なし
S.T	73/M	背中	14カ月	25/25	効果なし	-	効果なし	なし
H.T	68/M	首,肩,腕	6カ月	*29/28	やや効果あり	1～2分	やや効果あり	なし
T.M	51/F	顔,頭,首,肩	1カ月	26/12	効果あり	5分	効果あり	なし
U.T	78/F	肩,腕,背中	15カ月	**05/03	効果あり	5分	効果あり	なし
A.H	72/M	腹部,腰部	22ヶ月	68/35	効果あり	0分	わからない	なし
U.M	72/F	背中,胸部	12ヶ月	84/31	効果あり	30分	-***	なし
N.T	73/F	首	25ヶ月	35/19	効果あり	2～3分	効果あり	なし
A.M	70/F	下肢	4ヶ月	78/23	効果あり	60分	-***	なし
M.Y	48/F	顔,頭,首,腕,背中	2ヶ月	96/47	効果あり	60分	わからない	なし

*帯状疱疹発症直後はVAS70～80/20～30で効果あったが，現在症状軽快しVAS低下が少なくなった。
**軟膏開始直後はVAS75/20-30で効果あり。症状軽快したため15ヶ月目で終診。
***アロディニアの症状はなかった。

男性:女性＝3:7、平均年齢66.2歳（48～78歳)、平均罹病期間13.5ヶ月（最短1ヶ月、最長25ヶ月）であった。軟膏の効果は、「効果あり」は70%（7人)、「やや効果あり」を含めると帯状疱疹後神経痛に対しての有効率は90%(9人)と高かった。アロデニアに対する有効率はやや劣った。効果発現までの時間は、0分から60分までと広範囲であったが、多くは数分以内であった。軟膏濃度は60μg/軟膏1gから開始して次第に濃度を上げていったが，2症例めが300μg/軟膏1gを使用している他は，全員150μg/軟膏1gの濃度を使用していた。併用薬物で

は，抗鬱薬の併用が８人，NSAID の併用が３人（重複あり），その他ビタミン剤や睡眠薬などの併用もあった。いずれの患者においても、副作用の発現は認めなかった。
考察および結論：軟膏が有効な患者では塗布から効果発現までの時間が数分と非常に早い一方で、全く効果のない患者もあった。この早い鎮痛効果の発現からは、クロニジンの経皮吸収による局所作用が示唆される一方，プラセボ効果も考えられる。しかし，今回のアンケート対象症例以外にも，９ 歳小児の帯状疱疹後神経痛において即時効果が得られており，その早い鎮痛起序は興味深い。クロニジンの局所作用としては、交感神経終末のα2 受容体を刺激してノルエピネフリン遊離を抑制し、血管攣縮を解除して乏血による疼痛を消失させることが考えられるが、アロデニアにも有効であったことはこれだけでは説明できない。最近、カプサイシン皮下投与による人工的なアロデニアに対し、くも膜下のクロニジン投与が有効であるという報告が行われているが [17]、この脊髄レベルの作用が経皮投与でも起こりうる可能性も考えられる。今回の調査では作用機序を特定することはできないが、クロニジン軟膏は帯状疱疹後神経痛の症状の改善には有用であった。

参考文献

1) Park J,Forrest J,Kolesar R,et.al:Oral clonidine reduces post operative PCA morphine requirements. *Can.J.Anesth.* 43:900-906,1996

2) Goyagi T,Nishikawa T:Oral clonidine premedication enhances the quality of postoperative analgesia by intrathecal morphine. *Anesth. Analg.* 82:1192-1196,1996

3) Eisenach JC,Rauck R,Buzzanell C,et.al.:Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain:Phase Ⅰ. *Anesthesiology.* 71:647-652,1989

4) Eisenach JC, DuPen S, Dubois M, et.al.: Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain.The Epidural Clonidine Study Group. *Pain.* 61:391-399,1995

5) Bernard JM,Hommeril JL,Passuti N,et.al.:Postoperative analgesia by intravenous clonidine. *Anesthesiology.* 75:577-582,1991

6) Bernard JM,Hommeril JL,Legendre MP,et.al.;Spinal or systemic analgesia after expensive spinal surgery:comparison between intrathecal morphine and intravenous fentanyl plus clonidine. *J. Clin. Anesth.* 5:231-236,1993

7) Bonnet F, Boico O, Rostaing S, et. al.:Clonidine induced analgesia in post operative patients : epidural versus intramuscular administration. *Anesthesiology.* 72:423-427

8) Segal I,Jarvis DJ,Duncan BS,et.al.:Clinical efficacy of oral-transdermal clonidine combinations during the perioperative period. *Anesthesiology.* 74:220-225,1991

9) Owen MD,Fibuch EE,McQuillan R,et.al.:Postoperative analgesia using low-dose,oral-transdermal clonidine combination: lack of clinical efficacy. *J. Clin. Anesth.* 9:8-14,1997

10) Anzai Y,Nishikawa T:thoracic epidural clonidine and morphine for post operative pain relief. *Can. J. Anesth.* 42:292-297,1995
11) Paech MJ, Pavy TJG,Orlikowski CEP,et.al.:Postoperative epidural infusion:a randomized,double-blind,dose-finding trial of clonidine in combination with bupivacaine and fentanyl. *Anesth. Analg.* 84:1323-1328,1997
12) Benhamou D,Thorin D,Brichant JF,et.al.:Intrathecal clonidine and fentanyl with hyperbaric bupivacaine improves analgesia during cesarean section. *Anesth. Analg.* 87:609-613,1998
13) Eisenbach JC,Detweiler D,Hood DD:Hemodynamic and analgesic actions of epidurally administered clonidine. *Anesthesiology.* 78:277-287,1993
14) Ossipov MH,Harris S,Lloyd P,et. al.:An isobolographic analysis of the antinociceptive effect of systematically and intrathecally administered combinations of clonidine and opiates. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 225:1107-1116,1990
15) Zeigler D,Lynch SA,Muir J,et. al.:Transdermal clonidine versus placebo in painful diabeic neuropathy. *Pain.* 48:403-408,1992
16) Byas-Smith MG,Max MB,Muir J,et. al.:transdermal clonidine compared to placebo in painful diabetic neuropathy using a two-stage 'enriched enroilment' design. *Pain.* 60:267-274,1995
17) Eisenbach JC,Hood DD,Curry R:Relative potency of eidural to intrathecal clonidine differs between acute thermal pain and capsaicin-induced allodynia. *Pain.* 84:57-64,2000