

扁桃体基底外側核の痛覚への関与

渡辺 豪、山本潤希、勝矢明子、町田泰一、谷本 幸、
中川貴之、南 雅文、佐藤公道
京都大学薬学研究科生体機能解析学分野

Involvement of the basolateral nucleus of the amygdala in pain

Takeshi Watanabe, Junki Yamamoto, Akiko Katsuya, Taiichi Machida, Sachi Tanimoto,
Takayuki Nakagawa, Masabumi Minami, Masamichi Satoh

Department of Molecular Pharmacology,
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University

Summary: We investigated the role of the basolateral nucleus of the amygdala (BLA) in the pain-related behavior in rats. Microinjection of morphine (10 µg/side) into bilateral BLA produced significant antinociception in paw pressure test and formalin test. The antinociceptive effects in both tests were antagonized by co-administration of naloxone. Intraplantar injection of formalin significantly increased the *c-fos* mRNA expression and extracellular glutamate level within BLA. Using a two-compartment paradigm, formalin-induced conditioned place aversion was significantly reduced by microinjection of MK-801 into bilateral BLA. These results suggest that μ -opioid receptor within BLA inhibit the mechanical and chemical nociceptive responses, and that somatic noxious stimulus activates glutamatergic system in BLA, which is associated with pain-related aversive behavior.

【緒言】

扁桃体は海馬などと共に大脳辺縁系に属し、外部から入力する種々の感覚情報の認知に基づく情動の発現や自律神経系応答などに重要な役割を果たしていることが知られている。扁桃体は、基底外側核群(外側核、基底外側核など)、皮質内側核群(内側核など)および中心核などの幾つかの亜核により構成され、解剖学的に、入出力の線維投射、扁桃体内での亜核間の線維投射がそれぞれ特徴的であることが報告されている¹⁾。さらに近年では、これらの亜核間における機能差も次第に明らかにされつつある²⁾。

一方、痛みが不安や恐怖などの情動を惹起させることはよく知られている。これまでに、扁桃体において痛覚制御に重要な役割を果たすオピオイド受容体³⁾や内因性オピオイドペプチド⁴⁾などの発現が確認されており、さらに、扁桃体へのオピオイド受容体アゴニスト等の投与⁵⁾や、扁桃体損傷⁶⁾などの実験から、感覚情報入力の一つとして痛覚についても扁桃体の関与が示唆されている。しか

しながら、これらの報告の中には実験結果が相反する場合も多く、扁桃体の痛覚への関与について未だ一定の見解が得られていないのが現状である。その最大の要因として、扁桃体が各々入出力神経の異なる複数の亜核により構成されていることが挙げられ、扁桃体の痛覚への関与を明らかにしていくためには、これらの個々の亜核の機能差を考慮に入れた厳密な検討が必要となる。本研究では、扁桃体亜核のなかでも特に μ -オピオイド受容体や内因性オピオイド類の発現量が多い基底外側核(BLA)³⁻⁴⁾に着目し、モルヒネのBLAへの微量投与による痛覚制御、末梢性の侵害刺激による扁桃体内での*c-fos* mRNAの発現、さらに、侵害刺激により条件付けされる場所嫌悪反応に対するBLAにおけるグルタミン酸神経系の関与を検討した。

【実験方法】

扁桃体基底外側核(BLA)への薬物微量投与方法

雄性SD系ラット(体重180-220 g)にガイドカニューレをbregmaから尾側に1.8 mm、外側へ4.8

mm の位置に両側性に埋め込んだ。先端が頭蓋表面より 8.5 mm の位置に到達するように設計されたインジェクションカニューレを用いて、各種薬物 1 $\mu\text{l}/\text{side}$ を流速 0.5 $\mu\text{l}/\text{min}$ で各検定の 5 分前に投与した。実験終了後に全ての個体に関して組織化学的検討を行い、BLA 内への投与が両側性に確認できた個体のデータのみを検定に用いた。

侵害受容閾値の測定

機械的侵害刺激の指標として paw pressure test、化学的侵害刺激としてラット後肢足底へ 2% ホルマリン 50 μl 投与することにより誘発される疼痛関連行動 (licking, biting, lifting) を呈した時間を測定した。

In vivo マイクロダイアリス法による細胞外グルタミン酸濃度の測定

前述の座標に従い、マイクロダイアリス用透析プローブ (深さ 8 mm、膜長 1 mm、外径 0.22 mm) を BLA 単側に挿入し、リングル液を灌流した。2% ホルマリン 50 μl を後肢足底に投与し、5 分間隔で 60 分後まで灌流液を回収し、高速液体クロマトグラフィーによりグルタミン酸濃度を測定した。

In situ hybridization 法による c-fos mRNA 発現の検討

ホルマリン後肢足底投与により疼痛関連行動が惹起された個体より全脳を摘出して、厚さ 16 μm の冠状切片を作製し、c-fos に対する ^{35}S 標識アンチセンス RNA プローブを用いて in situ hybridization 法を行った。

ホルマリンによる条件付け場所嫌悪性試験

条件付け場所嫌悪性試験は、白・黒の 2-コンパートメントボックスからなる conditioned place prefer-

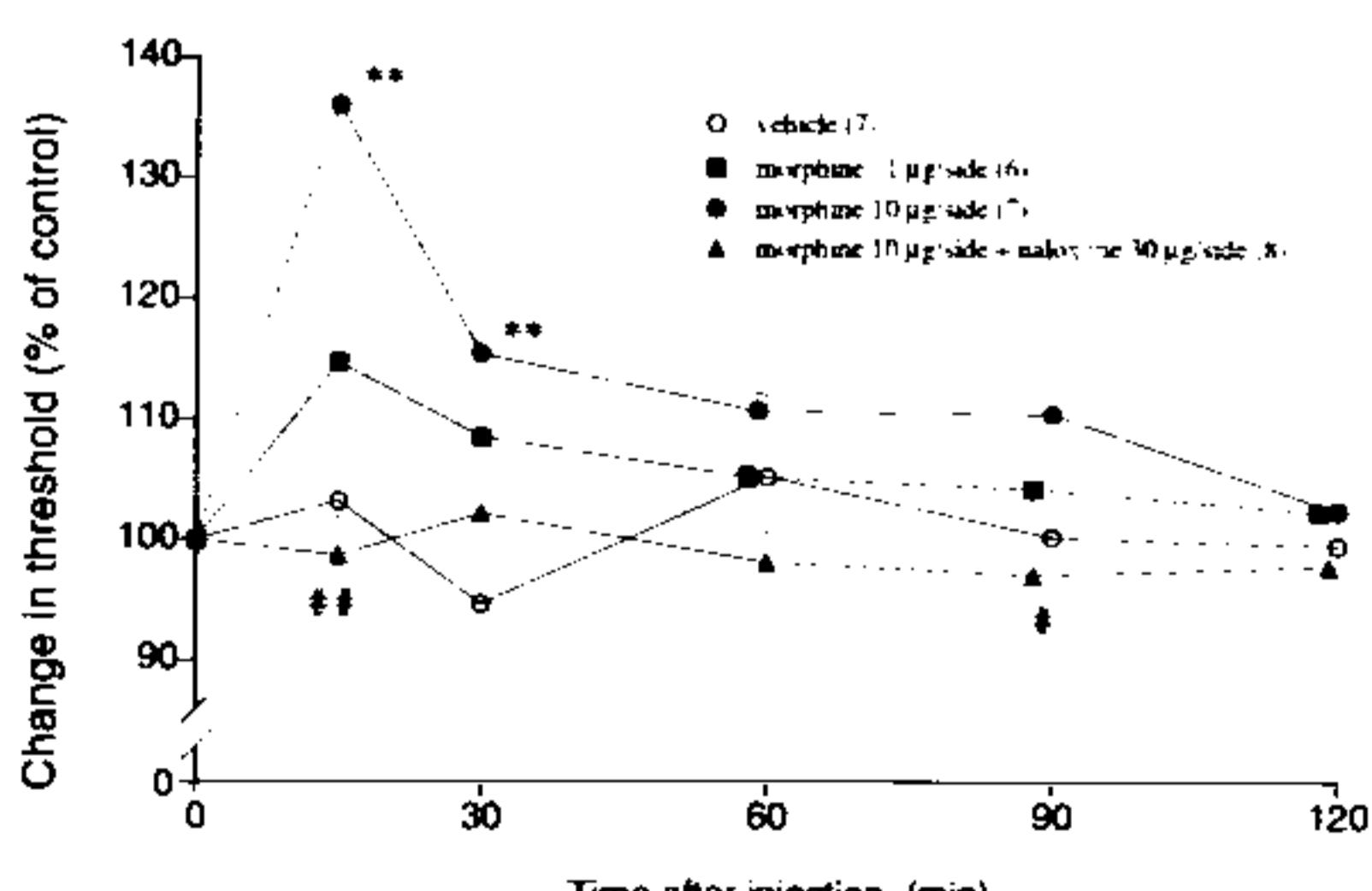


Fig. 1 The effects of microinjection of morphine into bilateral BLA on the mechanical nociceptive thresholds in the rat paw pressure test. **P<0.01 vs. vehicle, *P<0.05, **P<0.01 vs. morphine 10 $\mu\text{g}/\text{side}$ (Bonferroni's post hoc test). n=6-8.

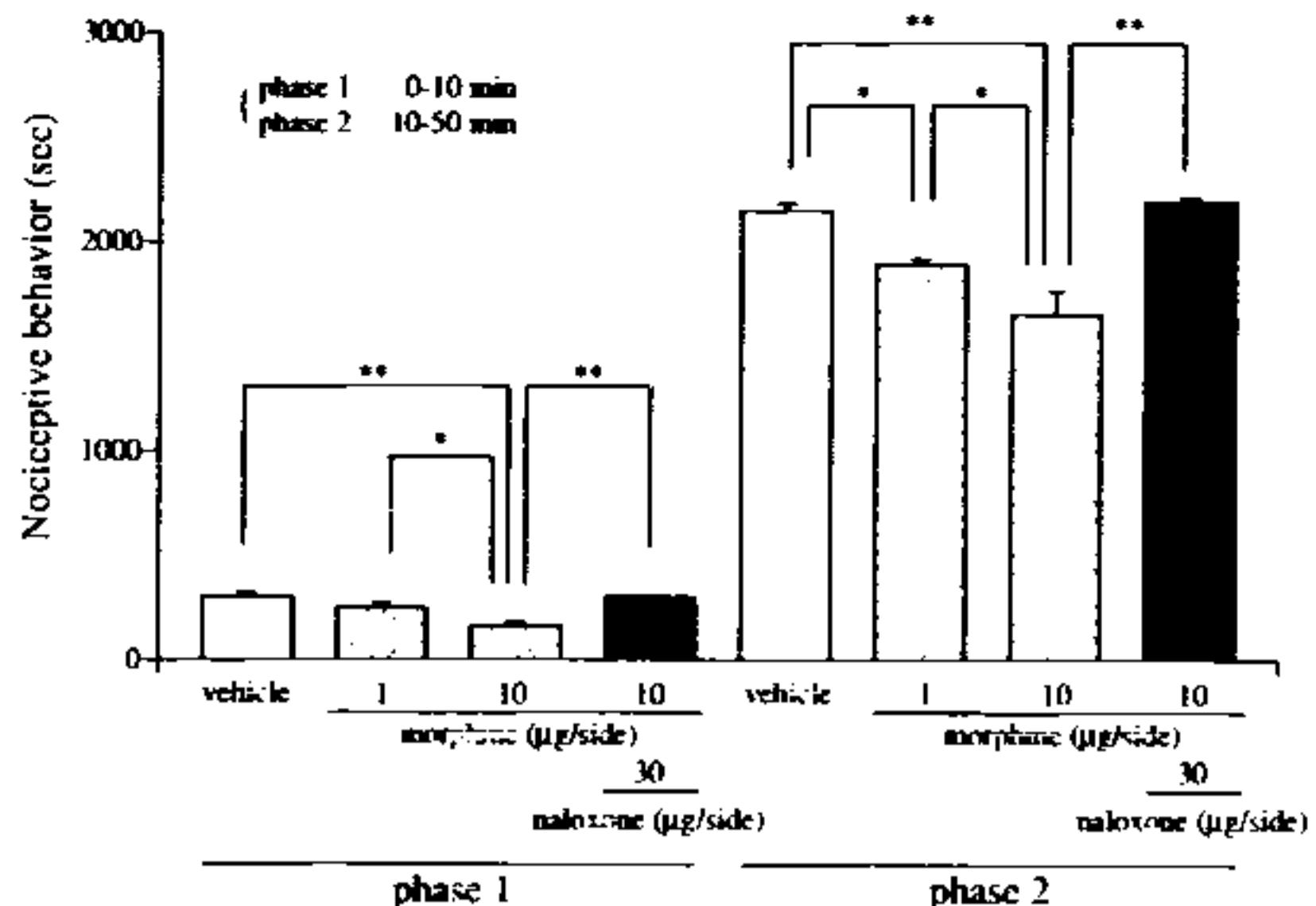


Fig. 2 The effects of microinjection of morphine into bilateral BLA on the duration of formalin-induced nociceptive behaviours.

*P<0.05, **P<0.01 vs. vehicle, *P<0.05, **P<0.01 vs. morphine 10 $\mu\text{g}/\text{side}$ (Bonferroni's post hoc test). n=4-5.

ence 装置 (夏目製作所) を用いて行った。条件付け前日に白・黒の 2-コンパートメントボックス、それぞれの滞在時間を測定し、嗜好ボックスを決定した。嗜好ボックスに対してホルマリンによる条件付けを行い、その翌日の嗜好ボックスの滞在時間から、前日の滞在時間を引いた時間が負の値を示した場合を嫌悪反応として評価した。

【結果】

1. BLA へのモルヒネ微量投与による侵害刺激に対する受容閾値への影響

Paw pressure test においてモルヒネ (10 $\mu\text{g}/\text{side}$) を BLA 両側に微量投与することにより、機械的侵害受容閾値の上昇が見られ、その効果は投与後 15-30 分後において vehicle 投与群と比較して有意なものであった (Fig. 1)。またホルマリン後肢足底投与により惹起される疼痛関連行動は第一相・第二相とともに両側 BLA へのモルヒネ (10 $\mu\text{g}/\text{side}$) 微量投与により有意に減少した (Fig. 2)。またこれらの抗侵害受容作用はナロキソン (30 $\mu\text{g}/\text{side}$) の同時投与により有意に拮抗された。一方、熱侵害刺激 (tail flick test, hot plate test) に対しては、モルヒネによる抗侵害受容作用は認められなかった。

2. ホルマリン後肢足底投与による扁桃体亜核における c-fos mRNA の発現誘導

ホルマリンを後肢足底に投与した 60 分後のラットの扁桃体においては、主に BLA や外側核などの

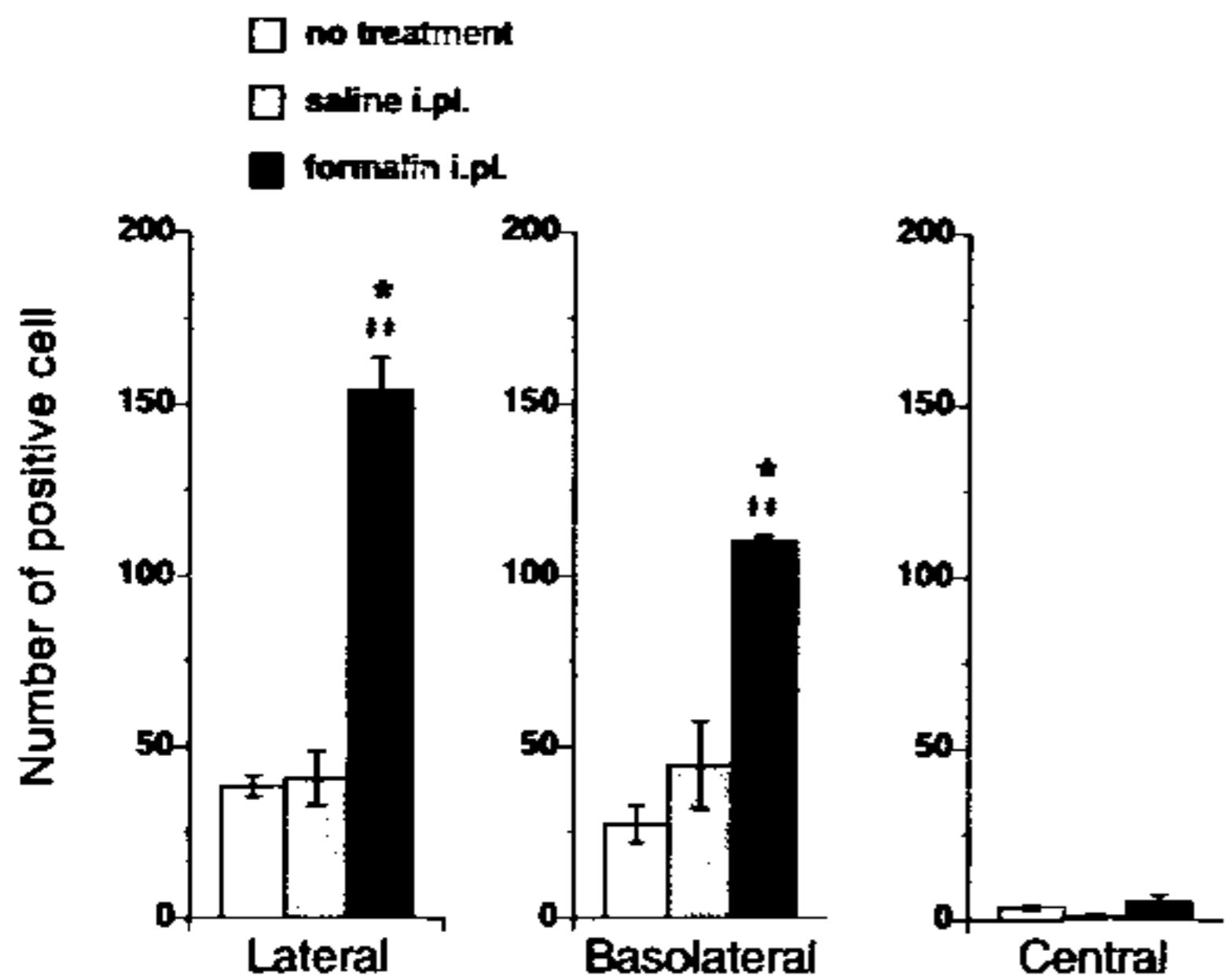


Fig. 3 The number of cells expressing *c-fos* mRNA in the lateral, basolateral and central nucleus of the amygdala after 60 min intraplantar injection of formalin. * $P<0.05$ vs. saline group, ** $P<0.01$ vs. no treatment group (Student's *t* test). $n=3$.

基底外側核群において *c-fos* mRNA の発現が誘導され、その発現誘導は無処置および生理食塩水投与群と比較して有意なものであった。しかしながら、中心核においては *c-fos* mRNA の発現はいずれの処置によってもほとんど観察されなかった (Fig. 3)。

3. ホルマリン後肢足底投与による BLA での細胞外グルタミン酸濃度の変化

In vivo マイクロダイアリシス法により BLA における細胞外グルタミン酸濃度を測定した。その結果、ホルマリンを後肢足底に投与することにより、BLA における細胞外グルタミン酸濃度は投与 10 分後に投与前の約 2 倍にまで有意に増加し、その後、少なくとも 60 分後まで続く持続的な増加が観察された (Fig. 4)。

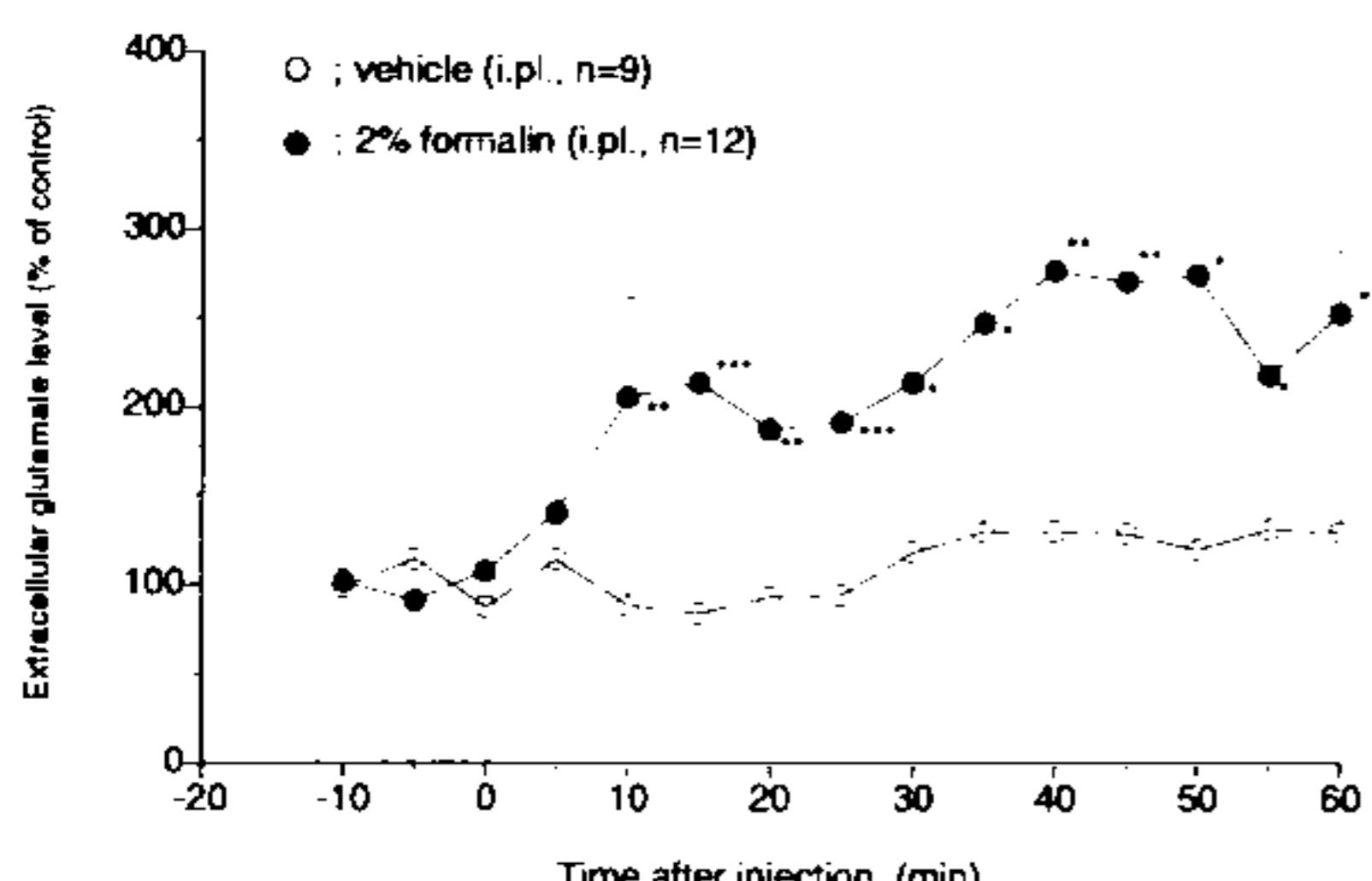


Fig. 4 The change of extracellular glutamate level within BLA induced by intraplantar injection of formalin. *** $P<0.001$, ** $P<0.01$, * $P<0.05$ vs. vehicle (Mann-Whitney's *U* test).

4. ホルマリンによる条件付け場所嫌悪反応に対する各種グルタミン酸受容体拮抗薬の BLA 微量投与の効果

ホルマリンの後肢足底投与により、条件付け後の嗜好ボックスでの滞在時間が、条件付け前の滞在時間と比較して有意に減少した (Fig. 5a)。また、ホルマリン投与群における条件付け前後での嗜好ボックスでの滞在時間の差は、vehicle 投与群と比較して有意に大きくなつたことから、ホルマリンにより条件付け場所嫌悪反応が惹起されたことが確認された (Fig. 5b)。

次に、このホルマリン誘発場所嫌悪反応に対する各種グルタミン酸受容体拮抗薬の BLA 両側への微量投与による効果を検討した。その結果、非競合的 NMDA 受容体拮抗薬 MK-801 (10 nmol/side) をホルマリンによる条件付けの 5 分前に BLA 両側に微量投与すると、ホルマリン誘発嫌悪反応は有意に減弱した。一方、AMPA/kainate 型受容体拮抗薬 CNQX (30 nmol/side)、および代謝型グルタミン酸受容体拮抗薬 AP-3 (30 nmol/side) を微量投与しても有意な変化は見られなかつた (Fig. 6)。なお、これらのグルタミン酸受容体拮抗薬は、ホルマリン誘発疼痛関連行動に対しては有意な影響を与えたかった。

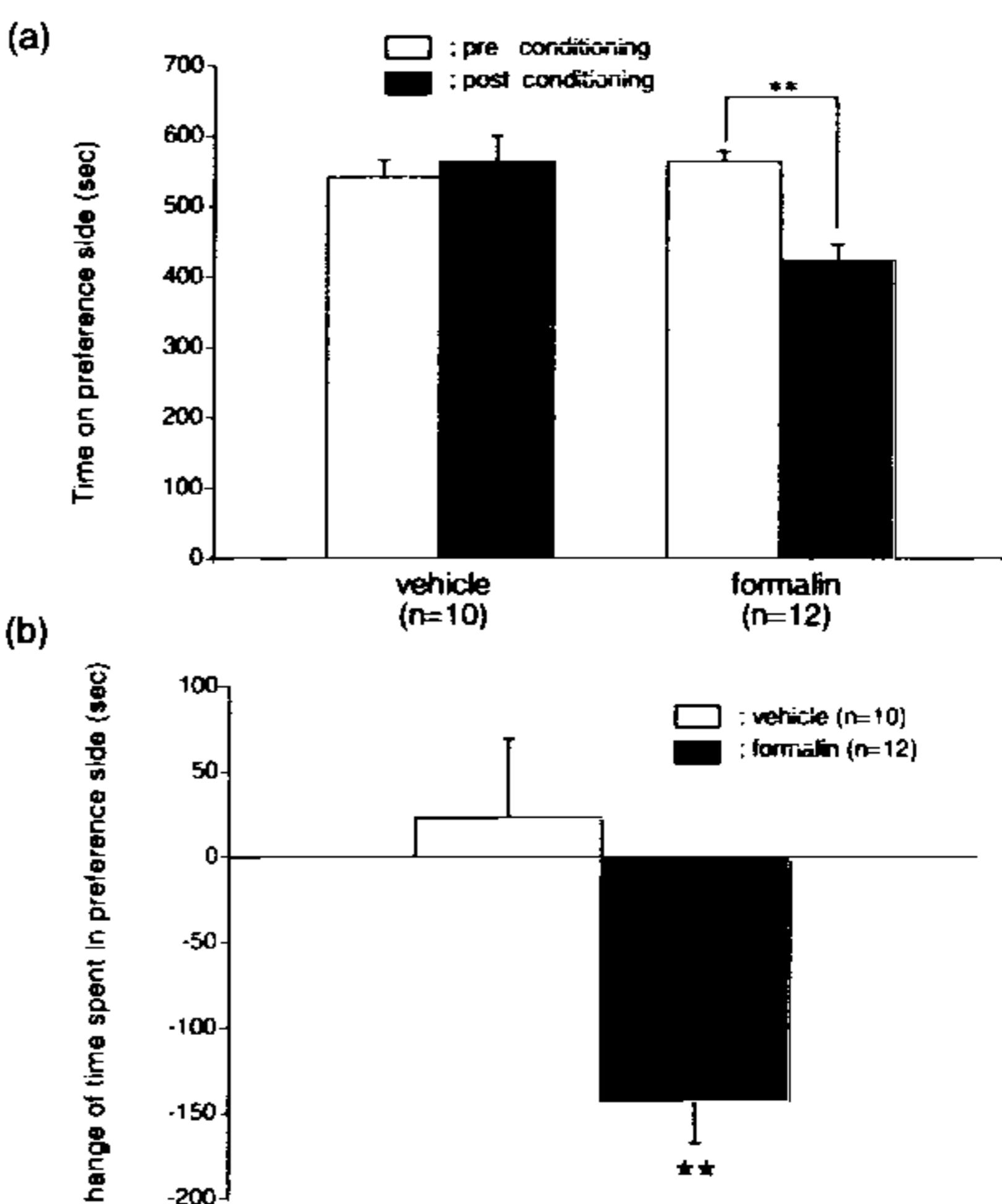


Fig. 5 Formalin-induced conditioned place aversion. ** $P<0.01$ vs. vehicle (Student's *t*-test).

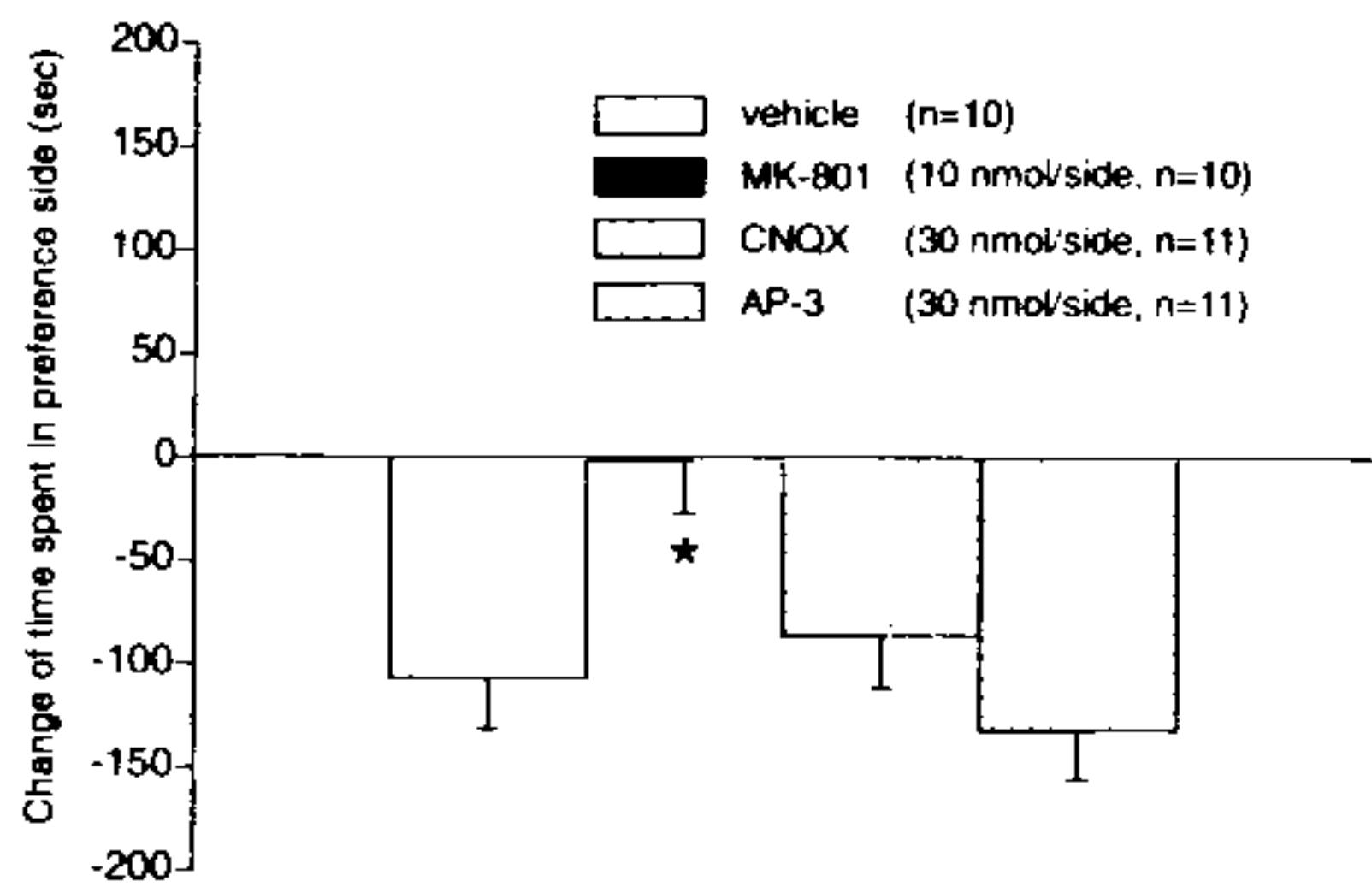


Fig. 6 The effects of microinjection of various glutamate receptor antagonists into bilateral BLA on the formalin-induced conditioned place aversion. *P<0.05 vs. vehicle (Bonferroni's post hoc test).

【考察】

本研究結果から、paw pressure test における機械的侵害刺激、および formalin test における化学的侵害刺激に対して、モルヒネをBLA の両側へ微量投与することにより、有意な抗侵害受容作用が発現し、また、この作用はナロキソンの同時投与により有意に拮抗されることが示された。これらのことから、モルヒネによる痛覚制御機構の一部に、BLA に存在する μ -オピオイド受容体が関与していることが示唆される。一方、熱侵害刺激に対してはモルヒネの BLA 両側への微量投与は影響を与えることなく、BLA でのモルヒネによる疼痛制御機構に侵害刺激のモダリティー特異性があることを示唆している。

また、ホルマリンを後肢に皮下投与すると、主に BLA を含む基底外側核群において *c-fos* mRNA 発現が誘導されたが、中心核においてはほとんど誘導されなかった。このことは、当該侵害刺激により、扁桃体では主に基底外側核群の神経が活性化されることを示している。当研究室では、内臓感覚侵害刺激として酢酸を腹腔内投与すると、逆に中心核が特異的に活性化されることを見いだしており⁷、侵害刺激の種類あるいは部位により活性化される亜核が異なることが考えられる。また、*in vivo* マイクロダイアリシス法を用いた検討から、ホルマリン後肢皮下投与によって、BLA において細胞外グルタミン酸濃度が持続的に増加することが示された。この細胞外グルタミン酸濃度の増加が BLA の神経活性化につながると考えられる。次

にこの BLA における細胞外グルタミン酸濃度の持続的增加の意義を明らかにするための検討を行った。扁桃体は、喜びや快楽を感じる対象への接近行動や、不安、恐れ、不快感などを感じる対象への攻撃、逃避行動などの、いわゆる情動行動に深く関与していると考えられている。そこで本研究では、痛覚による不快感および逃避行動などの情動行動における BLA のグルタミン酸神経系の関与を検討した。まず、本研究で用いた条件付け場所嫌悪性試験においてホルマリンにより有意な場所嫌悪反応が惹起されることを確認した。さらに、この場所嫌悪反応が、MK-801 を BLA 両側に微量投与することにより抑制されること、CNQX および AP-3 においては影響を受けないことを示した。この結果は、侵害刺激によって遊離されたグルタミン酸が、BLA の NMDA 受容体を介して疼痛関連情動反応を惹起するメカニズムの一部に関与していることを示唆するものである。

本研究結果は、高次脳における痛覚制御機構および痛覚情報と情動反応を担う神経機構との相互関係の全容解明のための重要な基礎的知見を供するものであると考えられる。

【引用文献】

- Turner, B.H., Herkenham, M.: J. Comp. Neurol., **313**, 295-325 (1991).
- Pitkanen, A., Savander, V., Ledoux, J.E.: Trends Neurosci., **20**, 517-523 (1997)
- Minami, M., Onogi, T., Toya, T., Hosoi, Y., Maekawa, K., Katsumata, S., Yabuuchi, K., Satoh, M.: Neurosci. Res., **18**, 315-322 (1994).
- Harlan, R.E., Shivers, B.D., Romano, G.J., Howells, R.D., Praff, D.W.: J. Comp. Neurol., **258**, 159-184 (1987).
- Helmstetter, F.J., Tershner, S.A., Poor, L.H., Bellgowan, P.S.F.: Brain Res., **779**, 104-118 (1998).
- Helmstetter, F.J., Bellgowan, P.S.F.: Brain Res., **612**, 253-257 (1993).
- Katsuya, A., Yamamoto, J., Machida, T., Tanimoto, S., Nakagawa, T., Minami, M. and Satoh, M.: Jpn. J. Pharmacol., **85**, Suppl. I, 221P (2001).

帯状疱疹痛モデルマウスを用いたオピオイド κ 受容体作動薬 TRK-820 の鎮痛作用解析

高崎一朗¹, 安東嗣修¹, 鈴木知比古², 中尾 薫², 田中利明²,
長瀬 博², 野島浩史¹, 倉石 泰¹

¹ 富山医科大学・薬学部・薬品作用学

² 東レ株式会社・医薬研究所

Antinociceptive effects of opioid κ receptor agonist TRK-820 in mice with acute herpetic pain

¹Ichiro Takasaki, ¹Tsugunobu Andoh, ²Tomohiko Suzuki, ²Kaoru Nakao, ²Toshiaki Tanaka,
²Hiroshi Nagase, ¹Hiroshi Nojima, ¹Yasushi Kuraishi

¹Dept. of Applied Pharmacol., Fac. of Pharm. Sci., Toyama Med. & Pharm. Univ.

²Basic Research Laboratories, Toray Industries

Summary: The antinociceptive effects of TRK-820 were examined using recently developed mouse model of acute herpetic pain. TRK-820 dose dependently attenuated acute herpetic pain. Intrathecal and intracerebroventricular, but not intraplantar, injections of TRK-820 inhibited the pain. Furthermore, TRK-820 did not produce antinociceptive tolerance and cross tolerance with morphine. κ -Opioid receptors may be an interesting target for the control of the herpetic pain.

緒言

帯状疱疹は、感覚神経節に潜伏感染していた水痘・帯状疱疹ウイルスが再活性化して発症する片側性の皮疹を特徴とする疾患である。帯状疱疹の痛みは、激しい自発痛とともに、アロディニア（通常では痛みを起こさないような刺激により誘発される痛み）を大きな特徴とする。この痛みに対して、抗炎症薬や抗うつ薬などが処方されているが、現存の薬物では満足な鎮痛効果を得られないことが多く、今なお有効な鎮痛薬がないのが現状である。

ヒトの帯状疱疹の原因ウイルスである水痘・帯状疱疹ウイルスは、種特異性が高く、ヒト同様の感染様式をとる動物モデルはない。最近我々は、水痘・帯状疱疹ウイルスと同じヘルペスウイルス科に属し、マウスに接種するとヒトの帯状疱疹に類似する皮膚病

変を発症する単純ヘルペスウイルス I 型 (*herpes simplex virus type-1*, HSV-1) が、マウスに疼痛反応（アロディニアと痛覚過敏）を誘発することを見出し、帯状疱疹痛モデルマウスを確立した⁽¹⁾。

TRK-820 はオピオイド κ 受容体作動薬であり、正常動物を用いた各種疼痛モデル（化学刺激・圧刺激・熱刺激）やアジュバント関節炎モデルにおいて、強力な鎮痛作用を示すことが報告されている⁽²⁻⁴⁾。また TRK-820 は非臨床試験で、これまでの κ 受容体作動薬で見られるような副作用（鎮静、薬物嫌悪など）が出現しにくいことが示されている。本研究では、帯状疱疹痛モデルマウスを用い、TRK-820 の鎮痛効果を調べ、その効果を μ 受容体作動薬 morphine と比較・検討した。

実験方法

実験動物：

雌性 BALB/c マウス(実験開始時 6 週齢)を使用した。

HSV-1 接種：

マウスを除毛後、右後肢(膝関節下部)の表皮に乱切を加え、HSV-1(7401H 株, 1×10^6 pfu)を経皮接種した。皮膚症状は次のようにスコア化した: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。

疼痛反応の測定：

マウスを、金網を敷いた観察用ケージに入れ、約 15 分間放置して実験環境に馴れさせた。強さが 0.17 g と 1.20 g の 2 種類の von Frey filament (VFF) を、マウスの後肢足蹠に軽く曲がる程度に当てて刺激した。その刺激に対するマウスの反応(行動)を観察し以下のようにスコアをつけた:0, 反応なし;1, 後肢を上げる(lifting);2, VFF から後肢を素早く逃避する, あるいは後肢を振る(flinching)。各 VFF について、この刺激を 6 回繰り返し、そのスコアを合計した。6 回すべての反応が、スコア 2 であったとすると、合計スコアは 12 となる。この値を 100% とし、反応% を算出した。

薬物投与：

TRK-820(東レ株式会社)および Morphine hydrochloride(三共、東京)は蒸留水に溶解して経口投与した。Nor-BNI(東レリサーチセンターにて合成)および Naltrexone(Sigma, St. Louis, USA)は生理食塩水に溶解し、TRK-820 投与のそれぞれ 24 時間前および 15 分前に皮下投与した。薬効評価は、すべてのマウスに安定して疼痛反応が観察される接種 6 日目を行い、一部の実験では接種 6 日目と 7 日目を行った。

結果

1. HSV-1 感染によるアロディニアと痛覚過敏の発現

HSV-1 接種後 4 日間は皮膚症状と VFF に対する反応に変化がなかった。5 日目には、数個の皮疹が出現し、その後帯状に皮疹が進展した(Fig. 1a)。皮疹の出現と同時期より、VFF (0.17 g)に対する疼痛反応(=アロディニア)と、VFF (1.20 g)に対する疼痛反応の増大(=痛覚過敏)が観察された(Fig. 1b)。

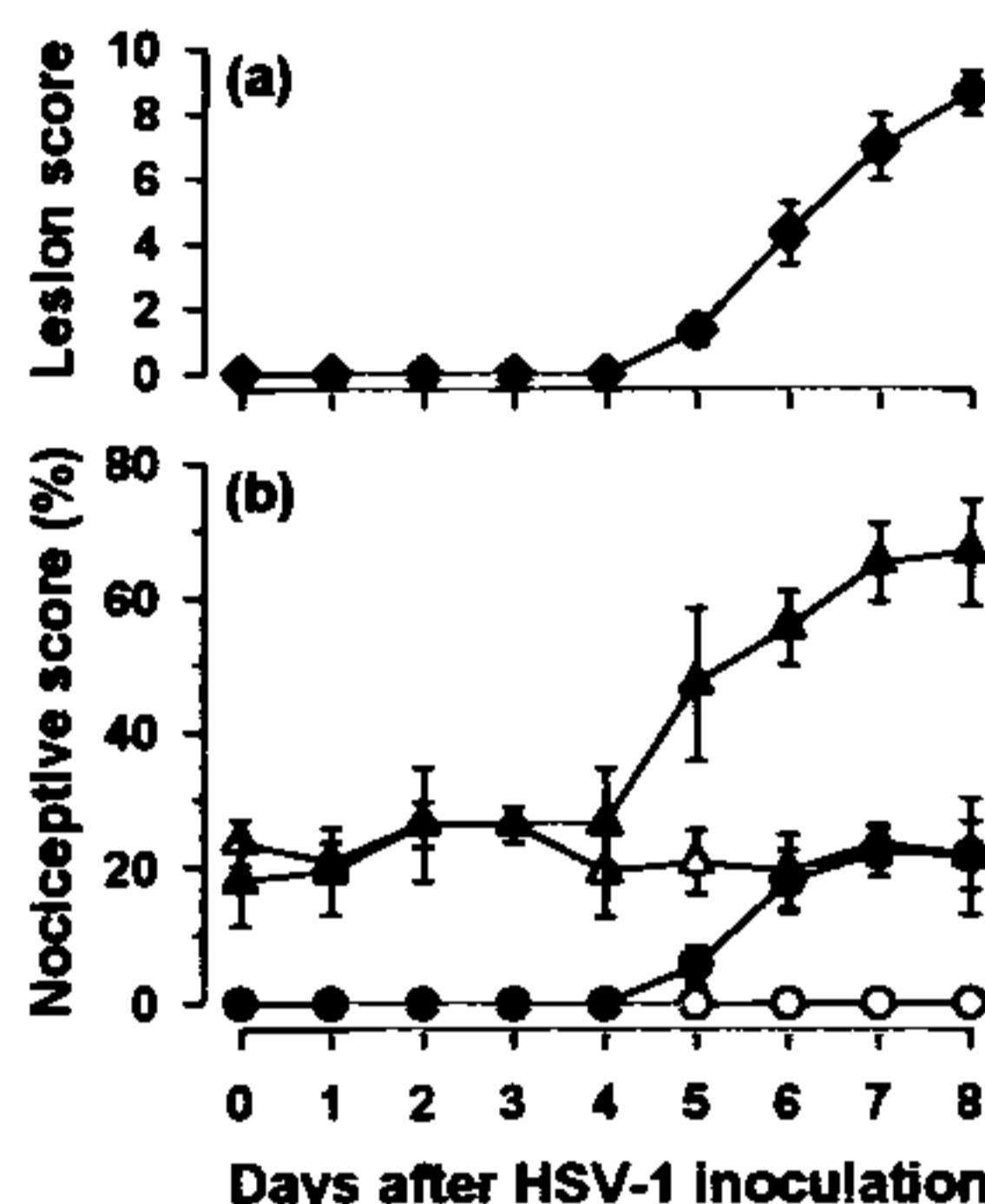


Fig. 1 Zosteriform skin lesions and nociceptive hypersensitivity induced by HSV-1 inoculation in mice. (a) Zosteriform skin lesion. (b) Nociceptive responses to VFF (○, ●, 0.17 g; △, ▲, 1.20 g). Closed and Open symbol represent HSV-1-inoculated and contralateral hind paw, respectively. Values represent mean \pm SEM of 6 mice.

2. TRK-820 の鎮痛作用

TRK-820 (0.01-0.1 mg/kg)を経口投与して、HSV-1 誘発疼痛反応に対する効果を調べた。TRK-820 は、HSV-1 誘発アロディニアと痛覚過敏を用量依存的に抑制した(Fig. 2)。一方、反対足の反応性には影響を及ぼさなかった。TRK-820 の鎮痛作用は、オピ

オイド κ 受容体拮抗薬nor-BNIで完全に拮抗されたが、オピオイド μ 受容体拮抗薬のnaltrexoneでは抑制されなかった。また、鎮痛用量のTRK-820は、自発運動量に影響を及ぼさなかった(結果不提示)。

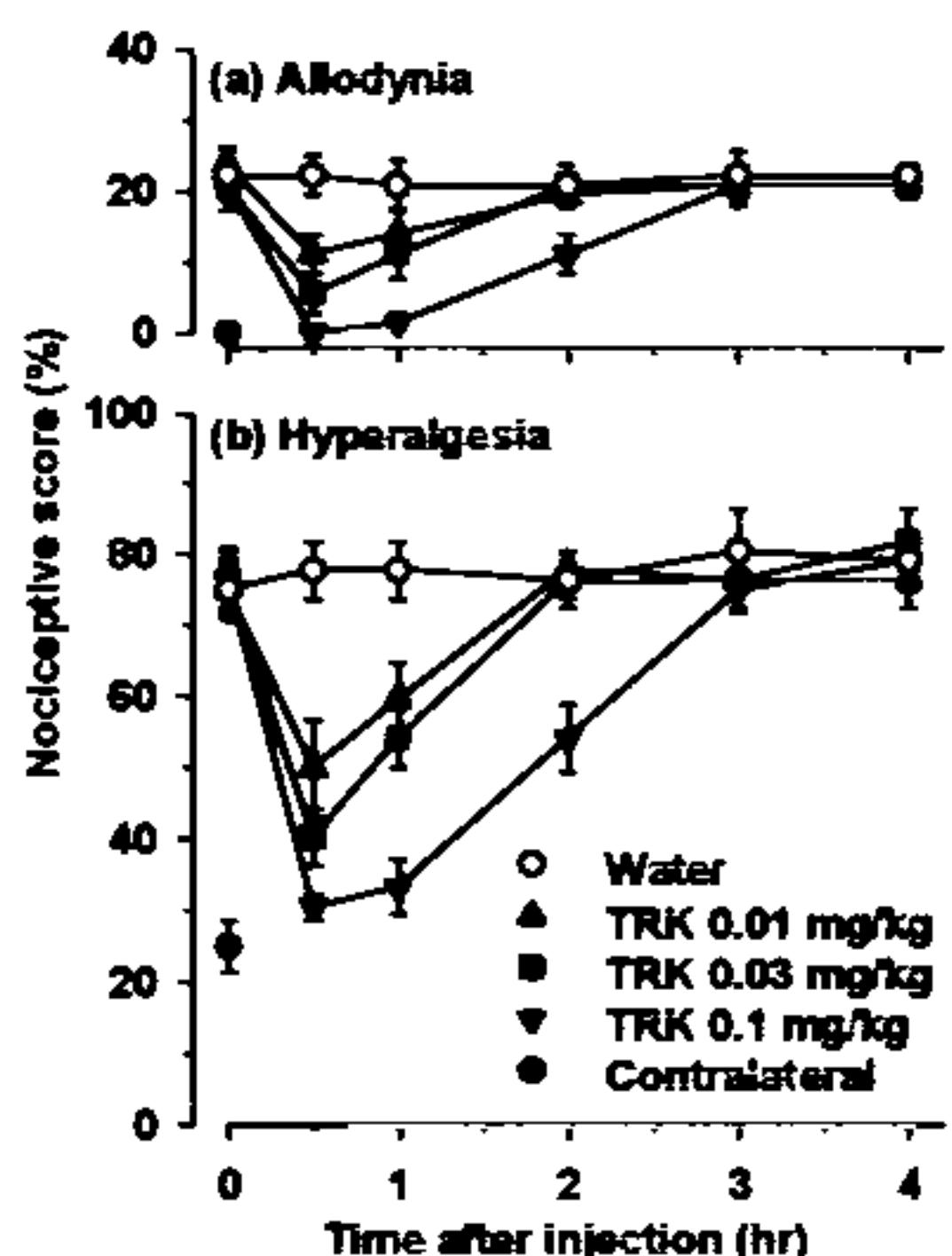


Fig.2 Effects of TRK-820 on HSV-1-induced allodynia and hyperalgesia. TRK-820 and vehicle were injected perorally on day 6 post-inoculation. Values represent mean \pm SEM of 6 mice.

3. TRK-820 の鎮痛作用部位

TRK-820 (0.01-0.1 μ g/site)を側脳室内、脊髄くも膜下腔内および後肢足蹠(VFF 刺激部位)に投与して、HSV-1 誘発疼痛反応に対する効果を調べた(Table 1)。側脳室内および脊髄くも膜下腔内へのTRK-820の投与は、HSV-1 誘発アロディニアと痛覚過敏を用量依存的に抑制したが、後肢足蹠への投与は抑制しなかった。

4. TRK-820 の鎮痛作用の特徴

TRK-820 の鎮痛作用をオピオイド μ 受容体作動薬morphineと比較・検討した(Table 1)。

Morphine (5-20 mg/kg, p.o.)はHSV-1 誘発疼痛反応を用量依存的に抑制した。しかし morphine (20 mg/kg)を、1日2回、2日間経口投与すると、morphine の鎮痛効果は3回目の投与から有意に減

弱した。同様に TRK-820 (0.1 mg/kg)を1日2回、2日間経口投与して、HSV-1 誘発疼痛反応に対する効果を調べたところ、TRK-820 の鎮痛効果は少なくとも4回目の投与まで減弱しなかった。また、morphine を3回投与した後に TRK-820 を投与しても、その鎮痛作用の減弱は見られなかった。

Table. 1 Characterization of antinociceptive effects of TRK-820

TRK-820		Morphine		
	Dose	Result	Dose	Result
p.o.	0.01-0.1 mg/kg	++	5-20 mg/kg	+
i.pl	0.01-0.1 μ g	-		n.d.
i.t.	0.01-0.1 μ g	++		n.d.
i.c.v.	0.01-0.1 μ g	+		n.d.
Nociceptive tolerance	0.1 mg/kg $\times 4$ (p.o.)	-	20 mg/kg $\times 4$ (p.o.)	+

考察

本研究の成績は、TRK-820 が帯状疱疹に伴う疼痛の治療に有効であることを示唆する。その鎮痛作用部位は主に脊髄(一部脳)であることが明らかとなった。またオピオイド μ 受容体作動薬morphineとは異なり、TRK-820 の鎮痛作用に、反復投与による耐性およびmorphineとの交差耐性は生じないことが明らかとなった。オピオイド κ 受容体が、神経因性疼痛の治療ターゲットになるかもしれない。

参考文献

- (1) Takasaki I, Andoh T, Shiraki K and Kuraishi Y; Allodynia and hyperalgesia induced by herpes simplex virus type-1 infection in mice. *Pain* 86 (2000) 96-101.
- (2) Endoh T, Tajima A, Suzuki T, Kamei J, Narita M, Tseng L and Nagase H; Characterization of the antinociceptive effects of TRK-820 in the rat. *Eur. J. Pharmacol.* 387(2000) 133-140
- (3) Endoh T, Matsuura H, Tajima A, Izumimoto N, Tajima C, Suzuki T, Saitoh A, Suzuki T, Narita M, Tseng L and Nagase H; Potent antinociceptive effects of TRK-820, a novel

kappa opioid receptor agonist. *Life Sci.* 65

(1999) 1685-1694.

- (4) Endoh T, Tajima A, Izumimoto N, Suzuki T,
Saitoh A, Suzuki T, Narita M, Kamei J, Tseng L
Mizoguchi H and Nagase H; TRK-820, a
selective κ-opioid agonist, produces potent
antinociception in cynomolgus monkeys. *Jpn. J.
Pharmacol.* 85 (2001), 282-290.

慢性疼痛に対するクエン酸タンドスピロンの応用

目野亜希，有田英子，伊藤和光，花岡一雄

東京大学医学部附属病院 麻酔科・痛みセンター

Application of Tandospirone citrate for chronic pain.

Aki Meno, Hideko Arita, Kazumitsu Itoh, Kazuo Hanaoka

Department of Anesthesiology and Pain Relief Center,

The University of Tokyo Hospital

Summary : We prescribed Tandospirone citrate, which is 5HT_{1A} receptor partial agonist and has antianxietic property, for 16 outpatients with chronic pain (such as postherpetic neuralgia, spondylopathy deformans, complex regional pain syndromes type I) in our Pain Relief Center. The effect was evaluated by Visual Analog Scale (VAS) before medication, and 4 weeks and 8 weeks after medication. The VAS value decreased significantly in seven cases at 4 and 8 weeks after medication. The effective rate was 43.8%. After this study, medication and any other treatments became unnecessary 57.1% among effective cases. As 1 choice of chronic pain treatment, Tandospirone citrate had beneficial effect.

はじめに

ベンゾジアゼピン系の抗不安薬は、GABAの作用を増強し、脳内ノルアドレナリン濃度の低下作用により抗不安作用を呈す。慢性疼痛における抗不安薬の使用は、この抗不安作用に加え、筋弛緩作用・睡眠誘発作用やGABAを介した鎮痛作用を期待して行われる。緊張型頭痛などの筋緊張による疼痛や、不安の強い胃腸痛に対する効果はもちろん、睡眠によって痛みの悪循環と呼ばれる病態の改善にも効果が期待されることから、臨床では広く用いられている。

慢性疼痛に対する抗うつ薬は、三環系抗うつ薬が主に使われている¹⁾。抗うつ効果との相関はあるとする報告²⁾とないとする報告^{3), 4)}いずれもあるが、抗うつ効果が現れるより短期間・少量で鎮痛効果を発揮することはよく知られている。また、ベンゾジアゼピン抵抗性の睡眠障害にも効果

を発揮することがある。鎮痛作用は、現在主に、ノルアドレナリン(NA)やセロトニン(SHT)系の下行性抑制系の賦活によるものと考えられている^{5), 6)}。鎮痛作用に関して、SHTを介するものは、NAやNAとSHTの両者を介するものに比べて劣っているが、SHTによる機序が疼痛抑制機構の中でより重要な場合も見られる⁷⁾。

慢性疼痛に対する鎮痛作用については、中枢や末梢のモノアミン受容体の制御、サブスタンスPやThyrotropin-releasing hormone-like peptade、GABAなどの活性を変化させることにより発現すると推測されている^{8), 9), 10)}。その他、四環系の慢性疼痛に対する使用報告はいくつかあるが^{11), 12)}、SSRI(Selective Serotonin Reuptake Inhibitor)、SARI(Serotonin Antagonist Reuptake Inhibitor)、SNRI(Serotonin Noradrenalin Reuptake Inhibitor)などの最近発売された抗うつ薬の慢性疼痛に対

する臨床的效果については、まだ文献は少ない。

今回、抗うつ効果を兼ね持つセロトニン部分作動性抗不安薬 (SHT_{1A} receptor partial agonist)のクエン酸タンドスピロンの、慢性疼痛に対する効果について臨床研究を行った。

対象

当科外来通院中の慢性疼痛患者 20 名を対象とした。うち、4 名は投薬 4 週未満で副作用、通院中断などで投薬を中止したため評価対象より除外し、4 週以上投薬を行った 16 名に対して評価した。疾患は、帶状疱疹後神経痛 7 名、変形性脊椎症 2 名、坐骨神経痛 2 名、非定型顔面痛、開胸術後痛、DM neuropathy、complex regional pain syndromes(CRPS) type I、CRPS type II 各 1 名であった。男女比は 9 : 7、平均年齢 63.4 歳、タンドスピロン開始までの平均罹患期間 32.3 ヶ月であった。

方法

各患者に対してすでに施行されている神経ブロック療法、直線偏光近赤外線照射療法、低出力レーザー照射療法、薬物療法に加えて、クエン酸タンドスピロン 30 mg/day の投薬を追加し、投与前、投与 4 週間後、8 週間後に Visual Analog Scale(VAS) を用いて治療効果を評価した。投薬中の他の併用療法については、なるべく変更しないこととした。有効・無効の分類については、対応のある T 検定を行って判定した。

結果

結果を表 1-3 に示す。有効例は、無効例、副作用での中止例に比べて少なく、有効率は 43.8% であった。有効例の疾患、年齢に特異性はなかったが、罹患期間は有効群が有意に短かった。有効群 7 症例のうち、調査終了後も疼痛緩和が持続し、以後の診療が不要になり終診に至った症例が 57.1% (4/7 症例) 認められた。

考察

NA と 5HT を介した疼痛抑制機序は、前述のようにすでに基礎分野での多くの報告が行われているが、両作用を持つ三環系抗うつ薬は抗コリン作用による副作用の出現が比較的多く、臨床的に長期に使用しにくい現状がある。一方、SSRI は、抗うつ薬としてはすでに世界の主流となっている薬剤である。

また、慢性疼痛でうつ状態を合併する患者の割合が高率であることも良く知られている。

よって、SSRI, SNRI については慢性疼痛でのうつ状態の改善を期待するとともに、神経伝達をブロックする役割が期待され、すでに応用している施設も多い。2001 年 7 月の日本ペインクリニック学会シンポジウムまでの知見では、三環系抗うつ薬に比して高率での効果は証明されていないものの、個々の症例に対する有効例の報告は少なくなかった。しかし、同じくセロトニン作動薬であるクエン酸タンドスピロンについては、疼痛に対する報告はまだない。

今回、各種慢性疼痛に対するタンドスピロンの奏功率は 43.8% であった。これは、三環系抗うつ薬に比べ、鎮痛効果は十分だったとはいえない。

しかし、特徴的だったのは、この処方追加により日常生活で痛みが気にならない程度になり、終診に至ったケースが有効例の 57.1% (4/7 症例) あったことである。臨床で慢性疼痛を診療するに当たって、個人にある程度効果のある治療がみつかっても、完治にはなかなか至らず、長期間通院を続けるか、途中で患者が診療をあきらめてしまうケースは非常に多い。それゆえ、日常生活に不自由しない程度に治癒したということは、評価すべき事項である。

今回の臨床研究では心理テスト等の施行は行っていない。このため、有効群での抗うつ、または抗不安作用の関与の程度は評価していないが、慢性疼痛治療の 1 選択肢として、クエン酸タンドスピロンの投与の考慮は意義あるものと思われた。

症 例 序 号	性 別	年 齢	診断名	発症か ら初診 までの 期間	発症か らタンドス ピロン開 始まで の期間	初診か らタンドス ピロン開 始まで の期間	併用療法	タンドスピロン投薬 中に追加した 併用療法	VAS の変 化 開始前、 4週後、 8週後	効 果 判 定	現在の 経過
1	SU	M	73	左頸部PHN	63ヶ月	635ヶ月	2週間	SGB	局注	55,35,20	有 終診
2	TH	M	69	左頸部PHN	1ヶ月	2ヶ月	1ヶ月	SGB, 肩甲上NB, 局注, イブラン	スーパーライサー(SL)	50,37,75	無 繼続
3	KO	M	65	坐骨神経痛	36ヶ月	37ヶ月	1ヶ月	NSAIDs, エペリゾン, B12, 球絶活血湯 Caudal Bを当科初診時から追加	なし	65,38,0	有 終診
4	MA	F	69	右下腿 PHN (帶状疱疹痛)	2週間	1ヶ月	2週間	NSAIDs, イブラン, B12, SL	なし	50,30,30	有 中断
5	TT	M	56	坐骨神経痛	132ヶ月	132ヶ月	初診時	SL, NSAIDs, PGI ₂ , アミトリプチリン, チザニシン, カルバマゼピン	なし	75,80,70	無 中断
6	TG	M	77	変形性頸椎症	9ヶ月	9ヶ月	1週間	SGB, SL, 局注	なし	51,26,50	無 中断
7	ST	F	75	変形性頸椎症	96ヶ月	96ヶ月	1週間	SGB, SL	なし	75,47,64	無 中断
8	SY	F	57	開胸術後痛	8ヶ月	8ヶ月	初診時	肘間NB, よく戻湯	傍脊椎 NB, 苓薬甘草湯, アトロビン	73,83, 内服中止	無 中断
9	SF	M	55	腕神経叢引き 抜き 損傷 CRPS II	32ヶ月	40ヶ月	8ヶ月	SGB, SL, α blocker, フレナルフィン	なし	70,70,76	無 繼続
10	HY	F	75	右胸部PHN	1ヶ月	9ヶ月	8ヶ月	B12, 局注, SL	なし	51,47,26	有 終診
11	S-M	M	65	DM neuropathy	18ヶ月	20ヶ月	2ヶ月	ブルルフィン	なし	76,32, 渡米	有 転医
12	HI	F	72	交通事故後遺症, CRPS I	4ヶ月	64ヶ月	60ヶ月	局注, SL, SGL	B12, エペリゾン, NSADs	35,52, 未来院	無 中断
13	AT	F	44	非定型顎面痛	3ヶ月	4ヶ月	1ヶ月	SGB, SGL, SL	なし	65,15,7	有 終診
14	ST	F	65	右胸部PHN	11ヶ月	16ヶ月	5ヶ月	肘間NB, クミドシ	なし	38,35,30	有 繼続
15	TS	M	70	左胸部PHN	7ヶ月	12ヶ月	5ヶ月	局注, SL	なし	64,60,62	無 繼続
16	TH	M	77	左胸部PHN	15ヶ月	35ヶ月	2ヶ月	局注, アトロビン	なし	50,50,60	無 繼続

以下、評価対象外

KT	F	32	腰痛,膝痛(交通事故後遺症)	10ヶ月	12ヶ月	2ヶ月	局注, SL	なし	51,48,51	*	転医?
AH	M	48	DM neuropathy	8ヶ月	8ヶ月	1週間	B12, 肘間NB	SL	80,未入院	-	中断
KW	F	57	非定型顎面痛	72ヶ月	75ヶ月	3ヶ月	局注, SGL	なし	副作用中止	-	中断
MT	F	69	非定型顎面痛	4ヶ月	12ヶ月	8ヶ月	SGB	なし	副作用中止	-	中断

SGB;星状神経節ブロック SL;直線偏光近赤外線(スーパーライサー) B12;ビタミンB12 SGL;星状神経節近傍への直線偏光近赤外線照射 NB;神経ブロック 局注;局所浸潤麻酔またはトリガーポイント注射 PGI₂;ヘラプロストナトリウム

* うつ症状は改善し、自己満足度は高かった。

表1 全症例

男女比 9:7

平均年齢 63.4歳

タンドスピロン開始までの平均罹患期間 32.3ヶ月

処方開始前のVAS 58.9

症例番号	性別	年齢	診断名	発症から初診までの期間	発症からタンドスピロン開始までの期間	初診からタンドスピロン開始までの期間	併用療法	タンドスピロン投薬中に追加した併用療法	VAS の変化	効果判定	現在の経過
1	SU	M	73 左頸部PHN	63ヶ月	63.5ヶ月	2週間	SGB	局注	55,35,20	有	終診
3	KO	M	65 坐骨神経痛	36ヶ月	37ヶ月	1ヶ月	NSAIDs, エペリゾン、B12、疎経活血湯 Caudal Bを当科初診時から追加	なし	65,38,0	有	終診
4	MA	F	69 右下腿 PHN(带状疱疹痛)	2週間	1ヶ月	2週間	NSAIDs, イミプラミン、B12, SL	なし	50,30,30	有	中断
10	HY	F	75 右胸部PHN	1ヶ月	9ヶ月	8ヶ月	B12局注、SL	なし	51,47,26	有	終診
11	S.M	M	65 DM neuropathy	18ヶ月	20ヶ月	2ヶ月	アプレルフィン	なし	76,32,渡米	有	転医
13	AT	F	44 非定型顎面痛	3ヶ月	4ヶ月	1ヶ月	SGB, SGL, SL	なし	65,15,7	有	終診
14	ST	F	65 右胸部PHN	11ヶ月	16ヶ月	5ヶ月	肋間NB, イミプラミン	なし	38,35,30	有	継続

表2 有効症例

男女比 3:4

平均年齢 65.1歳

タンドスピロン開始までの平均罹患期間 21.5ヶ月

処方開始前のVAS 57.1

症例番号	性別	年齢	診断名	発症から初診までの期間	発症からタンドスピロン開始までの期間	初診からタンドスピロン開始までの期間	併用療法	タンドスピロン投薬中に追加した併用療法	VAS の変化	効果判定	現在の経過
2	TH	M	69 左頸部PHN	1ヶ月	2ヶ月	1ヶ月	SGB, 肩甲上 NB, 局注, イミプラミン	スーパーライザー(SL)	50,37,75	無	継続
5	TT	M	56 坐骨神経痛	132ヶ月	132ヶ月	初診時	SL, NSAIDs, PGL, アミトリプチリン、チザニシン、カルバマゼピン	なし	75,80,70	無	中断
6	TG	M	77 変形性頸椎症	9ヶ月	9ヶ月	1週間	SGB, SL, 局注	なし	51,26,50	無	中断
7	S.T	F	75 変形性頸椎症	96ヶ月	96ヶ月	1週間	SGB, SL	なし	75,47,64	無	中断
8	S.Y	F	57 開胸術後痛	8ヶ月	8ヶ月	初診時	肋間NB, よく荔湯 傍脊椎 NB, 苓葉甘草湯、アミトリプチリン	73,83, 内服中止	無	中断	
9	S.F	M	55 腕神経叢引き抜き損傷 CRPS II	32ヶ月	40ヶ月	8ヶ月	SGB, SL, α blocker, フラノルフィン	なし	70,70,76	無	継続
12	H.I	F	72 交通事故後遺症 CRPS I	4ヶ月	64ヶ月	60ヶ月	局注, SL, SGL	B12, エペリゾン、NSAIDs	35,52 未来院	無	中断
15	TS	M	70 左胸部PHN	7ヶ月	12ヶ月	5ヶ月	局注, SL	なし	64,60,62	無	継続
16	TH	M	77 左胸部PHN	15ヶ月	35ヶ月	2ヶ月	局注, アミトリプチリン	なし	50,50,60	無	継続

表3 無効症例

男女比 6:3

平均年齢 67.6歳

タンドスピロン開始までの平均罹患期間 40.7ヶ月

処方開始前のVAS 60.3

結語

各種疾患による慢性疼痛に対してクエン酸タンドスピロンの投与を行った。有効率は43.8%であったが、有効群では日常生活に不自由しない程度までに改善した割合が高かった。慢性疼痛治療の1選択肢として、クエン酸タンドスピロンの投与の考慮は臨床的には意義あるものと思われた。

neurotransmission: an integrative review.
Psychopharmacology 85: 387-404, 1985
11) 山室誠: 四環系抗うつ剤テトラミドが著効した月経前緊張性頭痛の一症例. 診療と新薬 22: 1030-1034, 1985
12) 増田豊、樋口比登美、八代亮: ペインクリニックにおけるミアンセリンの使用経験. ペインクリニック 8: 505-509, 1987

引用文献

- 1) Watson CPN, Chipman M, Reed K et al.: Amytriptyline versus marprotiline in post herpetic neuralgia: A randomized, double-blind crossover trial. Pain 48: 29-36, 1992
- 2) Rees RT, Harris M :Atypical odontalgia. Br J Oral Surg 16: 212-218, 1989
- 3) Sharav Y, signer E, Schmidt E, et al. : The analgesic effect of amitriptyline on chronic facial pain. Pain 31 : 199-209, 1987
- 4) Feinmann C, Harris M, Cowley R : Psychogenic facial pain : presentation and treatment. Br Med J 288: 436-438, 1984
- 5) Soja PF, Sinclair JG: Evidence that noradrenaline reduces tonic descending inhibition of cat spinal cord nociceptor-driven neurons. Pain 15: 71-81, 1983
- 6) Barber A, Harting S, Wolf HP : Antinociceptive effects of the 5HT₂ antagonist ritanserin in rats:evidence for an activation of descending monoaminergic pathways in the spinal cord. Neuroscience Letters 99: 234-238, 1989
- 7) 村川和重: ペインクリニックにおける薬物療法: 抗うつ薬. ペインクリニック 16: 814-819, 1995
- 8) Fuxe K, Ogren SO, Agnati LF, et al.: Chronic antidepressant treatment and central 5-HT synapses. Neuropharmacology 22: 389-400, 1983
- 9) Lloy KG, Pile A: chronic anidepressants and GABA synapses. Neuropharmacology 23: 841-842, 1984
- 10) Willner P: Antidepressants and serotonergic

がん性疼痛に対するモルヒネ療法の最近の見解

Akiyoshi Namiki, 並木昭義

Current View of morphine therapy for cancer pain

Akiyoshi Namiki

Department of Anesthesiology

Sapporo Medical University School of Medicine

In order to improve morphine therapy for cancer pain in Japan, a committee to establish guidelines for cancer pain management was organized by our members of the Japanese Society for Palliative Medicine. Guidelines based on evidence beside medicine were established and published as a book. Since drug therapy is the main therapy for cancer pain, it is important to understand appropriate use of morphine therapy. In this paper, an outline of morphine therapy described in our guidelines is given.

はじめに

がん患者にとって疼痛は最も苦痛であり、これからの解放は本人だけでなく家族、さらには医療者も強く望んでいる。このがん疼痛のうち 70 ~80%はがんに起因する、いわゆるがん性疼痛である。がん疼痛治療のため多くの基礎、臨床研究がなされてきたが、モルヒネ療法の果たした役割は極めて大きいものがある。今回はがん性疼痛に対するモルヒネ療法の最近の見解について、われわれの作成、発刊した EBM(Evidence Based Medicine)に則った「がん疼痛治療ガイドライン」に記載されている薬物療法の進め方、特にモルヒネ療法について、基礎研究者の方々にも理解できるよう紹介する。

1. がん疼痛治療ガイドライン作成の経緯

WHO は 1986 年にモルヒネ投与を主軸とした癌

疼痛治療法を発刊し、2000 年までにはがん疼痛で苦しむ患者をなくすることを目指した。わが国においても、がん疼痛およびその治療法が取り上げられ、モルヒネを主体にしたがん疼痛治療法は徐々に普及し、医療用モルヒネの消費量も増加している。しかし、がん専門病院である全国の成人病・がんセンター施設をはじめとして、除痛率は必ずしも十分とはいえない状況にある。これらの現状を踏まえ、日本緩和医療学会では EBM(Evidence-Based Medicine)に則ったがん疼痛治療の実践的なガイドラインを作成するための委員会を組織した。作成委員会は平賀一陽（国立がんセンター中央病院）を委員長、私を副委員長とし、各科、分野の専門家 14 名が委員となり、ガイドラインの根拠となるエビデンスの検索、評価、推奨及び解説書の作成、委

員会での合意など EBM に則ったがん疼痛治療ガイドラインの作成作業を 2 年間にわたり精力的に行い、1999 年に本ガイドラインを作成し、9 月に発刊するに至った。

2.がん疼痛治療の目標

WHO 方式がん疼痛治療法では、段階的な目標設定をしている。第 1 の目標は痛みに妨げられずに夜間の良眠が確保できること、第 2 の目標は日中の安静時に痛みがない状態で過ごせること、第 3 の目標は起床時や体動時の痛みの消失である。最終的にはこれらの目標を達成し除痛の継続と平常の日常生活に近づけることである。

2. がん疼痛治療に対する鎮痛薬使用の原則

- 1) 可能な限り経口投与とする (by the mouth)
- 2) 時刻を決めて規則正しく使用する (by the clock)
- 3) WHO 三段階除痛ラダーにそって効力の順に薬剤を選択する (by the ladder)
- 4) 患者ごとに個別的な有効量を決定し投与する (for the individual)
- 5) 服用に際して細かい配慮を行う (with attention to detail)

以上の原則をしっかりと理解して実施することが大切である。

3.がん患者の痛みに用いられる基本薬

わが国では外国に比べて鎮痛薬の使用制限があるため、用いられる薬物の種類が少ない。

- 1) 非オピオイド：アスピリン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、インドメタシン
- 2) 軽度から中等度の強さの痛みに用いるオピオイド：コデイン
- 3) 中等度から高度の強さの痛みに用いるオピオ

イド：モルヒネ

4.モルヒネ投与方法

モルヒネの投与経路および投与量について今回のガイドライン作成において EBM に基づき明らかになされたことについて記載する。

1) モルヒネの投与経路

- 1) モルヒネは原則として内服投与とする。内服投与が困難ならば、一日内服量の 1/2 量を一日投与量として直腸内投与を試みる。
- 2) 内服・直腸内投与が共に困難ならば、一日内服量の 1/2~1/3 量を一日投与量として、持続皮下注または持続静脈内投与を試みる。

3) 以上の投与方法が困難な場合には、硬膜外、又はくも膜下投与を考慮する。硬膜外への投与必要量は皮下注量の 1/4 量を用いる。硬膜外投与は 24 時間にわたる持続注入または一日 1~2 回の投与を行う。

2) モルヒネの投与量

- 1) モルヒネの投与開始時には、始めてモルヒネの投与を受ける者、高齢者、呼吸機能障害患者、肝・腎機能低下患者では少量から投与する。
- 2) コデインを処方されていた患者ではコデイン一日内服量の 1/6 量から開始する。
- 3) モルヒネの投与は原則として定時的投与とし、塩酸モルヒネは 4 時間毎に内服投与する。
- 4) 徐放製剤である硫酸モルヒネ徐放錠 (MS コンチン錠) は定時的投与を原則とし、8 又は 12 時間毎に服用する。
- 5) 定時的投与によっても十分な鎮痛を得ることができないならば、一日投与量を前日の 30~50% 増加させる。
- 6) 定時的投与によっても十分な鎮痛を得るこ

とができないならば、臨時追加投与（レスキュードーズ）を行う。

7) 臨時追加投与は一日投与量の 5~15%，又は皮下注や静注の場合には 1 時間量とし、回数に制限はない。必要とした臨時追加投与の総量を追加して翌日の定時の投与の量とする。

8) 直ちに鎮痛が必要な患者では静脈内へモルヒネ 1mg を投与し、その鎮痛効果や鎮痛持続時間から一日必要量を換算する。

9) モルヒネの減量時は、退薬症候の出現を避けるために、一日投与量をその前日の約 75%以上とする。退薬症候が疑われたならばモルヒネの追加投与を行う。

以上の手順でモルヒネ投与を行うと良好な鎮痛状態が得られる。さらにより治療効果を上げるために本治療法に対する患者・家族の理解と協力を得ることが重要である。

5. モルヒネ製剤に関する服薬指導の要点

服薬指導に当たっては以下の 4 項目についてそれぞれの内容をよく理解、納得できるように対応することである。

1) 疼痛治療の重要性

○痛みを我慢しないこと（“良い”患者である必要なし）

○疼痛の程度や性質などを積極的に伝えてもらう

○効果の判定者：患者本人

2) モルヒネ（麻薬）に対する誤解や不安の解消

○「モルヒネ=死」のイメージの払拭

○依存性について（中毒の心配なし）

○耐性がない（投与量を増やすことで、鎮痛効果も増強：ceiling effect なし）

○投与中止が可能であること

○昔の使い方との違い

3) モルヒネの使い方・特徴

○定時投与の重要性

○投与量の個体差が大きい

○各種製剤の薬物動態学的特徴

4) モルヒネの副作用対策と各種薬剤の説明

○便秘対策（緩下薬の調節法）

○恶心・嘔吐対策

○眠気対策

6. モルヒネが有効でない痛み

モルヒネの增量が困難であったり、增量によつても効果が明かでなければ、モルヒネの投与方法の変更、又は他のオピオイドへの変更、さらに他の非薬物的治療法の併用、変更を考慮する。

おわりに

わが国では中等度から高度の痛みに用いるオピオイドの種類が少なく、オピオイドのローテーションによる至適なオピオイド鎮痛薬の選択が不可能であること、神経障害性の痛みを代表とするオピオイドに反応しにくい痛みに対する治療法が確立していないことなど、幾つかの大きな課題が残されている。しかしあれわれの作成したがん疼痛治療ガイドラインに則って疼痛治療を実施することで、がん疼痛の 80~90%近くがマネジメント可能になることが期待できる。

引用著書、Evidence-Based Medicine に則ったがん疼痛治療ガイドライン、日本緩和医療学会、がん疼痛治療ガイドライン作成委員会編、1999 年 9 月 27 日発行。同書は真興交易医書出版部より 東京、2000 年 7 月 27 日に出版