

**【シンポジウム 「Which drug for which pain ?」】 13:10-15:30**

座長 林田眞和 (東京大学) 佐藤公道 (京都大学)

- 13:10 各種慢性疼痛に対するモルヒネの効果 - DCT の結果から  
S1 有田英子、林田眞和、矢島 直、澤村成史、関山裕詩、山本博俊、齋藤勇一郎、  
中川陽子、目野亜希、花岡一雄 (東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター)  
The analgesic effect of morphine on clinical chronic pain, Hideko Arita, et al, Department of  
Anesthesiology and Pain Relief Center, The University of Tokyo Hospital 148-154
- 13:40 薬理学的疼痛機序判別試験(ドラッグ・チャレンジ・テスト, DCT)の意義と臨床応用  
S2 小川節郎 (日本大学医学部麻酔科)  
Selection of drugs for the treatment of neuropathic pain -Pharmacological tests in pain analysis-  
Setsuro Ogawa, Department of Anesthesiology, Nihon University School of Medicine 155-158
- 14:10 帯状疱疹痛および帯状疱疹後痛モデルマウスの疼痛関連反応に対するモルヒネの効果  
S3 高崎一朗<sup>1</sup>、野島 浩史<sup>1</sup>、白木 公康<sup>2</sup>、倉石 泰<sup>1</sup> (<sup>1</sup>富山医科薬科大学薬学部薬品  
作用学、<sup>2</sup>富山医科薬科大学医学部ウイルス学)  
Effect of morphine on acute herpetic and postherpetic pain-related responses in mice  
Ichiro Takasaki, et al, Department of Applied Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical  
Sciences, Toyama Medical and Pharmaceutical University 159-162
- 14:40 神経傷害モデルマウスにおける末梢性モルヒネ鎮痛効果の欠如  
S4 植田弘師、川島敏子、井上誠 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科分子薬理学研究室)  
Lack of peripheral morphine analgesia in nerve injury type of neuropathic model mice  
Hiroshi Ueda, et al, Division of Molecular Pharmacology and Neuroscience  
Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences 163-165

# 各種慢性疼痛に対するモルヒネの効果—DCT の結果から

有田英子, 林田眞和, 矢島 直, 澤村成史, 関山裕詩,  
山本博俊, 齋藤勇一郎, 中川陽子, 目野亜希, 花岡一雄  
東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター

## The analgesic effect of morphine on clinical chronic pain

Hideko Arita, Masakazu Hayashida, Choku Yajima, Shigehito Sawamura, Hiroshi Sekiyama,  
Hirotoshi Yamamoto, Yuichiro Saito, Yoko Nakagawa, Aki Meno, Kazuo Hanaoka  
Department of Anesthesiology and Pain Relief Center, The University of Tokyo Hospital

Summary: It has been observed that different types of chronic pain are resistant to a variety of therapies. In particular, basic research has suggested that morphine has low efficacy against neuropathic pain, which represents the major part of chronic pain. In this study, we performed drug challenge testing (DCT) for seven drugs: morphine, ketamine, lidocaine, thiopental, phentolamine, midazolam, and ATP, in patients with chronic pain, to search for effective drugs. In all four disease groups: postherpetic neuralgia, Complex Regional Pain Syndrome (CRPS), prolonged postoperative or posttraumatic pain, and lumbago syndrome, morphine was at least as effective as the other drugs. To the morphine-test-effective cases, we administered an opioid analgesic, and it was effective in most of the cases. Morphine was considered effective for any chronic pain, including neuropathic pain.

## 緒言

ペインクリニックで扱う慢性疼痛のほとんどは神経因性疼痛であるが、これらの中には、通常の薬物や神経ブロックによる治療に抵抗性を示すものが少なくない。特に、モルヒネについては、動物実験の結果から神経因性疼痛に対する有効性が疑問視されている<sup>1)</sup>。しかしながら、実際には、臨床的にオピオイドは有効であることが多い。今回は、7種類の薬物によるDrug challenge test (DCT)<sup>2)</sup>の結果より、各疾患群に対するモルヒネと他薬物との有効性の比較を行い、また、モルヒネテストの結果の詳細と、実際にオピオイドを用いて治療を行った結果を提示し、考察を加えた。

## 対象と方法

1997年から2001年までの最近5年間に、難治性疼痛に対して少なくとも1種類の薬物に対するDCTを施行された56症例(年齢53±18歳、男性/女性30症例/26症例)を対象とした。対象疾患は、ヘルペス後神経痛(n=13)、Complex regional pain syndrome (CRPS) (n=14)、術後・外傷後遷延性疼痛(n=14)、難治性の腰痛症候群(n=9)、視床痛などその他の慢性疼痛(n=6)であった。

複数の薬物によるDCTを受ける場合は、少なくとも一日以上の間隔を空けて別の日に各薬物のテストを行った。各テスト薬の投与スケジュールを下記に示す(表1)。概ね偽薬(生理的食塩水:NS:以下、生食)の実薬相当量を5分間隔で2回投与した後、実薬を5分

間隔で3回にわたって分割投与した。その間、Visual Analogue Scale (VAS : 0 mm=無痛 , 100mm=想像できる最強の痛み)による疼痛スコア、および副作用を、最初の NS 投与前、偽薬または実薬各回投与1分後と5分後、さらに最終実薬投与後30分後と1時間後、および鎮痛作用の持続が見られた場合は、その後、適宜測定した。

各個人における薬物の鎮痛効果は、2回目の偽薬投与5分後、すなわち最初の実薬投与直前のVASをControl (postNS VAS)として、実薬投与後のVAS最低値 (postD VAS)のpostNS VASに対する割合 (%Control)を取り、%Controlが0-19%を著効、20-59%を有効、60-89%を微効、90%以上を無効と判定し

た。

各薬物の知覚に及ぼす影響を検討するために、DCTの前および後にNeurometer (Neurotron, Inc., USA)を用いて電流知覚閾値 (Current Perception Threshold: CPT)<sup>3)</sup>を測定した。これにより、A線維、A線維、C線維の知覚閾値を個別に測定することが可能とされている。

全体、または各疾患群におけるVASの変化、およびCPTの変化は、繰り返し測定におけるANOVA、および必要な場合はBonferroni-Dunn検定を加えて解析を行った。また、有効率はカイ二乗検定で比較した。カイ二乗検定とANOVAでは $p < 0.05$ 、Bonferroni-Dunn検定では $p < 0.167$ の場合を統計学的有意と解釈した。

表1 DCTの薬物投与スケジュール。 NS:偽薬(生理的食塩水)

テスト薬	投与スケジュール
モルヒネ (M)	(1)NS (2)NS (3) M:3mg (4) M:3mg (5)M:3mg (6)M:3mg (7)M:3mg
ケタミン (K)	(1)NS (2)NS (3) K:5mg (4)K:5mg (5)K:5mg
リドカイン (L)	(1)NS (2)NS (3) L:1mg/kg (4)L:1mg/kg/30min 持続静注
チオペンタール (T)	(1)NS (2)NS (3) T:50mg (4)T:50mg (5)T:50mg
フェントラミン (Ph)	(1)NS (2)NS (3) Ph:5mg (4)Ph:5mg (5)Ph:5mg
ミダゾラム (Mm)	(1)NS (2)NS (3) Mm:2.5mg (4)Mm:2.5mg (5)Mm:2.5mg
ATP	(1) ATP を 80-100 $\mu$ g /kg/min の投与速度で 3 時間

## 結果

テスト薬投与に伴うVASの変化を%Controlの形で表2に示す。全56症例においてVASはモルヒネ、ケタミン、チオペンタール、ミダゾラムおよびATP投与後有意に低下したが、リドカインとフェントラミン投与後有意な変化はなかった。

疾患別に検討した場合、ヘルペス後神経痛では、モルヒネ、ケタミン、チオペンタール、およびATP投与後にVASは有意に低下したが、リドカインとフェントラミン投与後には有意な変化はなかった。CRPSでは、モルヒネ、

ケタミン、リドカインとチオペンタール投与後にVASは有意に低下したが、フェントラミン投与後には有意な変化はなかった。術後・外傷後遷延性疼痛では、モルヒネとチオペンタール投与後のみVASは軽度低下したが、ケタミン、リドカイン、フェントラミンとミダゾラムは無効であった。難治性腰痛症候群も同様であったが、術後・外傷後遷延性疼痛よりVASの低下が大きい傾向が見られた。

薬物別に検討した場合、モルヒネおよびチオペンタールは、検討したすべての疾患群で多かれ少なかれ有効であったが、ケタミンは、帯状疱疹後神経痛およびCRPS以外の、術

後・外傷後遷延性疼痛および腰痛症候群には エントラミンは検討したすべての疾患に無効、リドカインは CRPS 以外には無効、フ

効であった。

表 2 テスト薬投与後の Visual Analogue Scale (%Control) テスト薬投与後の VAS は、2 回目の偽薬投与 5 分後・テスト薬投与直前( post NS )の VAS を 100%とした場合の%で表示。\*p<0.05 , \*\*p<0.01 , \*\*\*p<0.001 , \*\*\*\*p<0.0001 vs . Control ( post NS )

薬物	ヘルペス後神経痛 (n=13)	CRPS (n=14)	術後・外傷後遷延性疼痛 (n=14)	腰痛症候群 (n=9)	全症例 (n=56)
モルヒネ	47±35% ** (n=8)	61±31%** (n=11)	70±30%** (n=13)	58±31%* (n=7)	62±31%**** (n=42)
ケタミン	47±34% *** (n=10)	40±27%**** (n=14)	80±39% (n=13)	71±34% (n=6)	58±36%**** (n=48)
リドカイン	138±115% (n=8)	54±37%** (n=11)	95±12% (n=11)	85±40% (n=8)	88±59% (n=44)
チオペンタール	72±28% * (n=7)	69±43%* (n=12)	76±24%** (n=11)	65±34%* (n=9)	71±32%**** (n=44)
フェンタミン	98±18% (n=7)	86±37% (n=9)	95±30% (n=10)	90±14% (n=8)	92±26% (n=39)
ミダゾラム	 (n=1)	 (n=1)	86±16% (n=4)	65±24% (n=4)	79±21%* (n=4)
ATP	41±36%* (n=4)	 (n=0)	 (n=0)	 (n=0)	41±36%* (n=4)

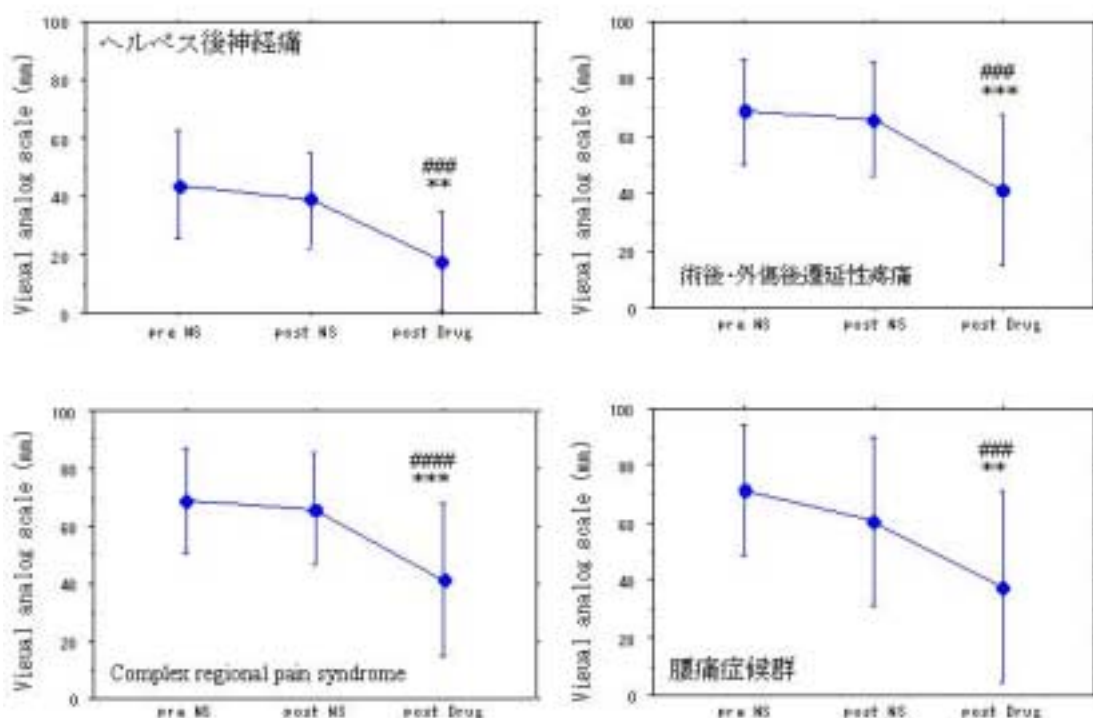
表 3 各疾患群における VAS の変化の程度からみたモルヒネテストの有効性

	ヘルペス後神経痛 (n=8)	CRPS (n=11)	術後・外傷後遷延性疼痛(n=13)	腰痛症候群 (n=7)	全症例 (n=42)
著効 (postD VAS が postNS VAS の 0-19%)	2 (25%)	1 (9%)	1 (8%)	1 (14%)	5 (12%)
有効 (postNS VAS の 20-59%)	2 (25%)	4 (36%)	3 (23%)	3 (43%)	12(29%)
微効 (postNS VAS の 60-89%)	4 (50%)	2 (18%)	6 (46%)	2 (29%)	15(36%)
無効 (postNS VAS の 90%以上)	0 (0%)	4 (36%)	3 (23%)	1 (14%)	10(24%)

次いでモルヒネテストの結果を詳しく検討した。図にモルヒネテストにおけるVASの変化を示す。検討した4つの疾患群すべてにおいて偽薬の生食でVASは変化せず、実薬のモルヒネ投与後はじめてVASは有意に減少した。すなわち、検討した4疾患群すべてにおいてモルヒネは鎮痛効果を発揮すると思われた。VASが前値の0-19%、20-59%、60-89%、90%以上まで低下した場合をそれぞれ、著効、有効、微効、無効と判定した場合のモルヒネテストの効果を表3に示す。VASの変化からも、

有効性の割合からも、モルヒネの効果は各疾患間で統計学的差異はなかった。

CPTに関しては、全症例、各疾患別とも、モルヒネテストの前後でCPTの有意な変化は見られなかった(表4)。これはフェンタニルによりCPTは影響を受けないというLiuらの報告<sup>4)</sup>と一致している。



図．各種疼痛におけるモルヒネテスト前後の Visual Analogue Scale (mm)の変化  
pre NS=1 回目の偽薬投与前、post NS=2 回目の偽薬投与 5 分後・テスト薬投与前  
post NS=実薬投与後

\*p<0.05 , \*\*p<0.01 , \*\*\*p<0.001 , \*\*\*\*p<0.0001 vs . Control ( post NS ) VAS  
#p<0.05, ##p<0.01, ###p<0.001, ####p<0.0001 vs. pre NS VAS

表4 モルヒネテスト前後の CPT の変化 (%Control)

モルヒネ投与後の CPT を、モルヒネ投与前の CPT を 100%としたときの%で表した。

5Hz が C 線維に、250Hz が A 線維に、2000Hz が A 線維に対応する。

	ヘルペス後神経痛 (n=3)	CRPS (n=9)	術後・外傷後遷延性疼痛(n=12)	腰痛症候群 (n=7)	全症例 (n=33)
5Hz CPT	129±92%	196±190%	97±68%	138±108%	136±123%
250Hz CPT	170±33%	118±73%	134±176%	112±38%	128±112%
2000Hz CPT	141±76%	102±33%	105±51%	114±19%	109±42%

モルヒネテストに基づく薬物投与による効果の結果を表5に示す。投与した薬物は、ブプレノルフィン舌下錠(BN舌)、ブプレノルフィン坐薬(BN坐)、モルヒネ錠(M錠)、モルヒネ坐薬(M坐)、ペンタゾシン錠(P錠)であった。薬物投与による効果は、患者が有効性を認め継続投与を希望した場合を有効、患者が有効性を認めず投与を中止した場合を無効とした。モルヒネテストで著効、有効、微効であった症例では、オピオイド投与によりほとんどが有効であり、テストと実際の治療結果がよく一致した。

られた。他の薬物では、テストの結果と実際の治療の結果に差異のあることがあり5)、この意味でもオピオイドによる治療は、神経因性疼痛を含む難治性疼痛に不可欠と思われた。実際の臨床においては、オピオイド、特にモルヒネやペンタゾシンを非癌性疼痛患者に投与することは、保険、中毒、また、悪用される危険性などの面から大いに問題がある。様々な治療を試みて、なお疼痛のコントロールに難渋する患者に限り、モルヒネテストを施行した上で、有効であればオピオイドを投与するのが適当であると考えられる。

## 考察

ペインクリニックで扱う難治性疼痛の多くは神経因性疼痛である。動物実験においては、この種の疼痛に対するモルヒネの有効性は疑問視されている。しかしながら、今回の研究では、モルヒネテストで、神経因性疼痛を含む全ての難治性疼痛でモルヒネが有効であることが示された。しかも他の6種類の薬物と同等あるいはそれ以上の効果を示した。この結果は、加藤ら5)が示した結果と一致している。また、モルヒネテストに基づいて、オピオイドを投与したところ、モルヒネテストの結果が微効以上の症例のほとんどで有効性が認め

## 結語

難治性疼痛患者、56症例にDCTを施行し、有効な薬物を検索した。神経因性疼痛を含む全ての疾患群で、モルヒネは有効性が高く、他剤と同等あるいはそれ以上の鎮痛効果を示した。実際に、モルヒネテストで微効以上の症例にオピオイドを投与したところ、ほとんどの症例で有効性が認められた。神経因性疼痛に対するオピオイドの有効性は、動物実験に基づく研究では疑問視されているが、臨床の場では、有効であることが示された。

表5 各疾患群におけるモルヒネテスト結果に基づくオピオイド投与による効果

BN 舌：ブプレノルフィン舌下錠、BN 坐：ブプレノルフィン坐薬、M 錠：モルヒネ錠、M 坐：モルヒネ坐薬、P 錠：ペンタゾシン錠。患者が有効性を認め、投薬を継続した場合を有効とし、患者が有効性を認めず、中止を希望した場合を無効とした。

疾患群	投与薬物	モルヒネテスト結果	薬物投与による効果
ヘルペス後神経痛	BN 舌	著効	有効
	BN 舌	著効	不明
	BN 舌	有効	無効
	BN 舌	微効	有効
	BN 舌	微効	有効
CRPS	BN 舌	著効	有効
	BN 舌	微効	有効
	BN 舌	微効	有効
	BN 舌	施行せず	有効
	M 錠、M 坐	有効	有効
	M 錠	有効	無効
術後・外傷後遷延性疼痛	M 錠	微効	有効
	BN 舌	著効	有効
	BN 舌	有効	有効
	BN 舌	有効	有効
	BN 舌	有効	有効
	BN 舌	微効	有効
	BN 坐	無効	有効
P 錠	微効	有効	
腰痛症候群	BN 舌	著効	有効
	BN 舌	有効	有効
	BN 舌	有効	有効
	BN 舌	微効	有効
その他	BN 舌	微効	有効

## 参考文献

- 1) 植田弘師、井上誠：動物実験モデルとメカニズム 神経因性疼痛の評価法と分子機構 オピオイド治療 課題と新潮流、鎮痛薬・オピオイドペプチド研究会編集、エルゼビア・サイエンス ミクス、東京、2002、pp219-231
- 2) 有田英子、花岡一雄：带状疱疹および带状疱疹後神経痛の診断と治療 带状疱疹の診断と治療、真興交易医書出版部編集、東京、1998、pp226-238
- 3) 有田英子、花岡一雄：CPT ペインクリニック 20(7)：1035-1044, 1999
- 4) Liu SS, Gerancher JC, Bainton BG, et al.: Effects of electrical stimulation at different frequencies on perception and pain in human volunteers : Epidural versus intravenous administration of fentanyl. *Anesth Analg* 82: 98-102, 1996.
- 5) Jitsu Kato, Setsuro Ogawa, Mariko Tamura, et al.: Pharmacological Tests in 100 Patients with Intractable Pain. *PAIN RESEARCH* 14:89-95, 1999.



# 神経因性疼痛治療における薬物の選択

## —薬理学的疼痛機序判別試験—

小川節郎

日本大学医学部麻酔科

### Selection of drugs for the treatment of neuropathic pain -Pharmacological tests in pain analysis-

Setsuro Ogawa

Department of Anesthesiology

Nihon University School of Medicine

Summary: In order to determine the pain mechanisms in neuropathic pain including RSD and to find an appropriate pain treatment for each patient, we performed pharmacological tests using iv. of barbiturate, morphine, ketamine, and lidocaine. The results revealed that determination of pain mechanism of RSD with these tests contributes to select and apply the further treatment strategies for RSD.

## はじめに

慢性難治性疼痛患者の診療に際しては、その患者における疼痛の機序を判別出来れば、それに見合った治療法がより選択的に適応出来ると考えられる。

このような場合、疼痛に関与する薬物を少量ずつ静脈内投与し、疼痛の消長を観察することによりその疼痛の機序を推察し、治療法の選択にも応用しようとする検査法が薬理学的な疼痛機序判別試験 (Drug challenge test : DCT) である<sup>1)</sup>。ここでは臨床的に用いられているいくつかの DCT につき、その意義と方法、および臨床経験につき述べたい。

### DCT の種類とその意義

現在用いられている DCT の種類とその診断対象となる疼痛についての概要は以下の通りである。すなわち、痛みに関与しているかどうかを判断する目

的でフェントラミンを用い、痛みに関与しているかどうかをバルビツレート (チアミラル) で、さらに痛みの維持に N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) 受容体に関与した中枢性神経機序があるかどうかをその受容体拮抗薬のケタミンで、また、侵害受容性疼痛の機序の有無をモルヒネで、さらに、損傷された神経 (線維) やその神経細胞における異所性の異常活動電位の有無をリドカインを用いて試験している。

以下に、それぞれの意義について述べる。

#### 1) フェントラミンテストの意義

交感神経依存性疼痛 (Sympathetically maintained pain : SMP) では、交感神経の遠心性インパルスや循環しているカテコラミンにより、損傷を受けたりして知覚神経上に発現した異所性 アドレナージック受容体が興奮して痛みを起こす。また、SMP 患者では、アドレナージック作動薬の皮内注射を行うと痛みが出現することが報告されている。このような事実から、

SMP かどうかを判別する目的でアドレナージック受容体拮抗薬であるフェントラミンを用いるのである<sup>2)3)</sup>。

## 2) バルビツレートテストの意義

本剤は、(1)興奮性アミノ酸であるグルタミン酸の受容体に作用してカルシウムイオンの細胞内流入を妨げて抑制効果を発現する<sup>4)</sup>、(2)脊髄後角の単一ニューロン活動記録による研究で、侵害刺激伝達を抑制する<sup>5)</sup>、(3)抑制性ニューロンに關与する GABA 受容体の感受性を増強する<sup>4)</sup>、(4)C線維により引き起こされる痛覚過敏の発生を予防する<sup>6)</sup>、と報告されており、これらの機序による疼痛の有無の判定に用いられる。

## 3) モルヒネテストの意義

モルヒネは脊髄後角では I, II, V 層にあるオピオイド受容体に結合し、神経伝達物質(P物質やソマトスタチンなど)の遊離を抑制して痛覚の情報伝達を遮断する(直接性の遮断作用)。下行性抑制系では中脳水道周囲灰白質や巨大細胞様核、傍巨大細胞様核などのオピオイド受容体に作用して下行性ノルアドレナリン神経を興奮させる。また、大縫線核に働いたモルヒネは下行性抑制系セロトニン神経を興奮させる。これら興奮した下行性神経は、脊髄後角において一次求心神経からの侵害性神経伝達をする(間接的遮断作用)<sup>7)</sup>。したがって、モルヒネはこれらの系が関係した疼痛、特に侵害受容性疼痛の有無の判定に用いる。

## 4) ケタミンテストの意義

Neuropathic pain の多くでは、損傷されたり、長く刺激が与えられていた知覚神経からの入力を受けていた神経細胞が長く続く過剰な活動を起こす。この機序として、一次求心線維から放出される興奮性アミノ酸であるグルタミン酸が結合する N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) 受容体が大きな役割を演じている<sup>8)</sup>。このことは "wind-up 現象"、として知られ、いわゆる central sensitization の発生機序とされている。ケタミンがこの NMDA 受容体拮抗薬としての作用を持つことから<sup>9)</sup>、疼痛に central sensitization が存在するかどうか

か判断に用いられる。

## 5) リドカインテストの意義

リドカイン全身投与の除痛機序としては、リドカインが神経伝導に影響を与えない濃度において脊髄の広域作動性ニューロンや後根神経節の過剰興奮、および損傷された神経線維における異所性発火を抑制することによる<sup>10)</sup>。したがって上記のような機序による neuropathic pain の診断に用いられる。

## 方法

適当な輸液剤(250-500ml)とカニューラ針で静脈を確保する。薬物の投与は点滴セットのゴム管を通し、輸液剤を流しながら一回量を10秒程度で投与する。

テストは1日1薬剤とする。各薬剤投与前にプラセボ効果をみるため生理食塩水を薬物と同量2回静脈内投与し、生理食塩水投与1分後、5分後に Visual analog scale (VAS)を記録する。その直後にテスト薬剤を5分間隔で間欠的に投与し、投与ごとに1分後、5分後のVASを記録する。VASが0にならない場合は追加投与を行う。薬剤の投与量はフェントラミンは1回5mgを3回計15mgまで、サイアミラルは1回50mgで3回計150mgまで、モルヒネは1回3mgを5回15mgまで、ケタミンは1回5mgを3回計15mgまで用いる。リドカインテストは生理食塩水を2回投与した後、まず1mg/kgを単回静注し、引き続き1mg/kgの量のリドカインを30分かけて点滴静注しつつ、他の薬物投与時と同様な時間間隔でVASを調べる。各薬物ともテスト中にVASが0になった場合はその時点で終了とする。

モルヒネテストに反応した例では最終判定の5分後にナロキソン0.2mgの静注を行い、VASが7以上に再上昇することを確認する。

テスト結果の判定は、鎮痛効果を薬剤投与開始直前の痛みを10としたペインスコアをVASであらわし、VASが0-2になったものを++、3-6になったものを+、7-9にとどまったものを⊕とする。

## 結果

### 各種疼痛性疾患におけるテスト結果

これまでに計60例にこれらテストの全部、あるいは一部を施行した。症例の内訳は complex regional pain syndrome (CRPS) 11例、求心路遮断性疼痛15例、帯状疱疹後神経痛17例、癌性疼痛3例、圧迫骨折2例、頸椎症2例、椎間痛ヘルニア1例、原因不明の疼痛例9例である。

結果をまとめると、

1) フェントラミンテストは、交感神経性機序の関与の程度を反映していると考えられた。

2) CRPS であっても必ずしもフェントラミンテストに反応しない。

3) フェントラミンテストが陰性(ーと表示)であった CRPS の3例ではチアミラールテスト、ケタミンテストに反応し、それらの例では疼痛の機序に中枢神経性の機序の関与の程度がより大きいものと考えられた。

4) 求心路遮断性疼痛例ではフェントラミンテスト反応例は少なく、チアミラールテスト、ケタミンテストに強く反応する例が多い傾向にあった。したがって、この病態における交感神経の関与は少ないと思われる、四肢断端痛や腕神経叢引き抜き損傷では交感神経ブロックが奏功しない例が多いという臨床的事実と一致すると思われる。

5) 帯状疱疹後神経痛では交感神経の関与の程度が大きいと考えられた例、中枢神経系の関与が大きいと考えられた例、および侵害受容性疼痛の機序の存在を疑わしめる例と、個々の例によって様々な病態を持っていると考えられた。

6) 器質的疾患による疼痛例、原因不明例では症例数が少なく一定の傾向は認められなかった。

本法は、1テストのみを行うより、いくつかのテストを組み合わせるにより、より正確な判断を下せるものと思われる。

### 治療への応用と結果

これらのテストの主な目的は、テストの結果を治療に反映させることである。各テスト陽性例に対する治療法、適応薬剤につい

ては以下のような組み合わせが考えられる。

1) フェントラミンテスト陽性例：交感神経ブロック、交感神経遮断薬の服用。

2) サイアミラールテスト陽性例：バルビタール剤の服用、脊髄：脳電気刺激療法。

3) リドカインテスト陽性例：メキシレチン、抗痙攣剤の服用。

4) モルヒネテスト陽性例：オピオイド・抗炎症性鎮痛薬の使用、知覚神経ブロック。

5) ケタミンテスト陽性例：ケタミン持続点滴・持続皮下注入法、脊髄：脳電気刺激療法。

これらのテストを施行した最近の40例について、適応した様々な治療法とその効果を調査した。

1) フェントラミンテストにて陽性(++と+の合計)を示した9例中2例が交感神経ブロックで著効、6例が有効を示した。

1例は無効であった。一方、テスト陰性(±と-)を示した20例では内16例が無効であった。

2) バルビツレートテスト陽性例6例中、ペントバルビタールカルシウム錠の内服で著効を示したのは2例、有効は4例を数えた。一方、テスト陰性例4例は全例治療に反応しなかった。

3) ケタミンテスト陽性例18例中、ケタミン持続点滴法にて持続的有効を示したのは9例、一時的有効例は7例、無効は2例に認められた。一方、テスト陰性例の8例は全例治療に反応しなかった。

4) リドカインテスト陽性例7例の内、メキシレチン内服、あるいはリドカイン点滴療法にて著効を示した例はなく、有効が6例となった。一方、テスト陰性例5例では、無効3例であったが有効も2例に認められた。

総合的にみると各テスト陽性例の合計40例中、著効・持続的有効の合計は13例、それに有効と一時的有効の23例を加えた36例(90%)は治療に反応した。一方、テスト陰性例の合計37例中、治療に反応した例は僅か2例(5.4%)にすぎなかった。

以上の結果より各テストにおいて陽性を示した例では、テスト薬剤から有効と推測される治療法に比較的良好に反応すると思われた。

## おわりに

以上、各種疼痛性疾患の疼痛機序の鑑別に有用と思われるDCITの意義と方法、結果の解釈について述べた。本法は診断法のひとつであり、非常に有用な検査法と考えられるが、詳細な病歴の聴取、神経学的診察など基本的な診察、診断法と共に用いられるべきものである。それらを総合して判断することにより、より正確な診断、治療法の決定なされるであろう。

### 引用文献

- 1) 岩崎賢一、加藤 実、佐伯 茂、他：各種疼痛疾患患者に対するフェントラミン、サイアミラル、モルヒネ、およびケタミンテストの有用性。ペインクリニック 16：673-678、1995。
- 2) Aner,S.：Intravenous phentolamine test：diagnostic and prognostic use in reflex sympathetic dystrophy. Pain 46：17-22, 1991.
- 3) Raja, SN., Treede, RD., Davis, KD., et al.：Systemic alpha-adrenergic blockade with phentolamine：a diagnostic test for sympathetically maintained pain. Anesthesiology 74：691-698, 1991.
- 4) Cai,Z., McCaslin, \*.：Acute, chronic and differential effects of several anesthetic barbiturates on glutamate receptor activation in neuronal culture. Brain Research 611：181-186,1993.
- 5) Jewett, BA., Gibbs, LM., Tarasiuk, A. et al.：Propofol and barbiturate depression of spinal nociceptive neurotransmission. Anesthesiology 77：1148-1154, 1992.
- 6) Cleland, CL., Lim FY., Gebhart, GF.：Pentobarbital prevents the development of C-fiber-induced hyperalgesia in the rat. Pain 57：31=43, 1994.
- 7) 佐藤公道：麻薬性鎮痛薬、天羽敬祐監修、痛みの薬物療法、医薬ジャーナル社、大阪、1990、p.15-25.
- 8) Coderre, TJ., Katz,J., Vaccarino,AL., et al.：Contribution of central neuroplasticity to pathological pain：review of clinical and experimental evidence. Pain 52：259-285, 1993.
- 9) Anis, NA., Berry, SC., Burton.NR.,et al.：The dissociative anaesthetics Ketamine and Phencyclidine selectively reduce excitation of central mammalian neurons by N-methyl-D-aspartate. Br. J. Pharmacol. 79：565-575, 1983.
- 10) Sotgiu ML, Biella G. Castagna A, et al.：Differential time-courses of i.v. lidocaine effect on ganglionic and spinal units in neuropathic rats. Neuroreport 5：873-876,1994.

# 帯状疱疹痛および帯状疱疹後痛モデルマウスの 疼痛関連反応に対するモルヒネの効果

高崎一朗<sup>1</sup>, 野島浩史<sup>1</sup>, 白木公康<sup>2</sup>, 倉石泰<sup>1</sup>  
富山医科薬科大学, <sup>1</sup>薬学部・薬品作用学, <sup>2</sup>医学部・ウイルス学

## Effect of morphine on acute herpetic and postherpetic pain-related responses in mice

Ichiro Takasaki<sup>1</sup>, Hiroshi Nojima<sup>1</sup>, Kimiyasu Shiraki<sup>2</sup>, Yasushi Kuraishi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Applied Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, <sup>2</sup>Department of Virology, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University

Summary: Herpes simplex virus type-1 (HSV-1) infection induces herpes zoster-like skin lesions and pain-related responses (acute herpetic pain, AHP) in mice. Recently, we have shown that about half of mice infected with HSV-1 show long-lasting pain-associated responses (postherpetic pain, PHP) even after the skin lesions have healed. In the present study, we compared inhibitory effects of morphine between AHP and PHP. Morphine (3 and 5 mg/kg, s.c.) dose dependently reduced both AHP and PHP, but inhibition of PHP was less than that of AHP. There were no apparent differences in the  $\mu$ -opioid receptor (MOR)-like immunoreactivity between naive mouse and mouse with AHP. On the other hands, the intensity of MOR-like immunoreactivity of mouse with PHP was markedly less than that of naive mice. The results suggest that the down-regulation of MOR in the spinal dorsal horn is at least partly involved in the reduction of efficacy of morphine in the treatment of PHP.

## 緒言

帯状疱疹は、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生じる、神経支配領域に沿った皮膚病変を特徴とする疼痛疾患である。帯状疱疹の皮疹治癒後も慢性的に持続する帯状疱疹後神経痛 (postherpetic neuralgia, PHN)は、灼熱痛、刺痛、電撃痛、アロディニアを特徴とする。PHNは既存の鎮痛薬に抵抗性を示すことから、副作用の少ない新規鎮痛薬の開発が待たれている。

我々はこれまでに、マウスに単純ヘルペスウイルス I 型 (HSV-1) を経皮接種することにより、ヒトの帯状疱疹に類似した皮膚病変と、それに伴う疼痛関連反応 (アロディニアおよび痛覚過敏) を誘発することを報告してきた。<sup>(1,2)</sup> 最近我々は、この帯状疱疹痛

モデルマウスの皮疹を抗ウイルス薬 acyclovir の処置により治癒させると、約半数のマウスにおいて疼痛関連反応が長期間持続していることを見出した<sup>(3)</sup>。これは PHN の発症機序の解明、および現在治療に困窮している PHN の治療薬の開発に有用なモデル動物であると考えられる。

本研究では、HSV-1 感染により皮疹が生じているときの疼痛関連反応を acute herpetic pain (AHP)、皮疹治癒後も持続する疼痛関連反応を postherpetic pain (PHP) と分類し、AHP および PHP に対する morphine の効果を比較・検討した。さらに、脊髄後角における  $\mu$ -opioid receptor (MOR) の発現を免疫組織学的に検討し、AHP および PHP に対する morphine の抑制効果の違いを考察した。

## 実験方法

### 実験動物

BALB/c マウス(雌性, 実験開始時6週齢)を使用した。

### HSV-1 感染

除毛したマウス右後肢膝関節下部の表皮を乱切し, HSV-1 ( $1 \times 10^6$  pfu/10  $\mu$ l)を滴下・塗布することにより, 経皮接種した。皮膚病変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, 帯状に中程度の疱疹; 10, 帯状に重度の疱疹。治癒段階におけるスコアは以下の通り: 10, 帯状に重度の疱疹; 5, 痂皮が剥がれ落ちるが, 発赤が残っている; 0, 完全治癒。

### 疼痛関連反応の測定

強度が0.17 gと1.20 gの2本の von Frey filament (VFF)を使用した。マウスを観察用ケージに入れ, 数分間環境に慣らした後, 後肢足蹠にVFFを軽く曲がる程度に適用した。このときの反応を, 0:反応なし, 1:後肢の lifting, 2:後肢の鋭い逃避反応あるいは flinching, と3段階スコア化した。

### Acyclovir 投与

マウスにHSV-1を感染させると, 接種8日目あたりから後肢の運動麻痺が生じ, 接種10日後には半数以上のマウスが死亡してしまう。そこで, 後肢の運動麻痺を抑制し死亡率を減少させる目的で, 抗ウイルス薬 acyclovir を接種5日目から11日目までの7日間, 1日5回(9, 12, 15, 16, 21時)経口投与した。

### 薬物

Morphine hydrochloride(三共)は生理食塩水に溶解し, AHP マウス(接種6日目)および PHP マウス(接種25日目)に皮下投与した。

### 免疫組織学的方法

マウスを4%PFAにて灌流・固定後, 脊髄を摘出し, 厚さ16  $\mu$ mの凍結切片を作成した。切片を一次抗体(guinea pig anti MOR antibody)で一晩反応後, biotin 標識 anti guinea pig IgG および FITC-avidin にてインキュベーションし, 共焦点レーザー顕微鏡にて観察を行った。

## 実験結果

### 1. HSV-1 感染による帯状疱疹様皮膚病変および疼痛関連反応の発症

HSV-1 を接種したマウスにおいて, 接種5日目から接種部位と同神経支配領域の背部に皮疹が出現した。以後徐々に皮疹が帯状を形成し悪化していくという経緯をたどった。皮疹の出現と同時期より顕著に増大し, 0.17 g および 1.20 g VFF に対する反応性が顕著に増大し, アロディニアと痛覚過敏が観察された。<sup>(1)</sup>

### 2. HSV-1 感染マウスに対する acyclovir 連投の効果

まず, acyclovir の用量を検討する実験を行った(Table. 1)。Acyclovir は5, 10 および 20 mg/kg の用量で経口投与した。水投与群では, 6匹中3匹が死亡したが, acyclovir の用量に依存して死亡率は低下した。10 および 20 mg/kg 投与群では死亡率は0%であったが, 20 mg/kg 投与群において, 接種8日目における皮疹スコアを抑制する傾向がみられたので, 本実験では10 mg/kg の acyclovir を投与した。

Table 1. Effect of acyclovir treatment on pathologic parameters in mice with HSV-1 infection. (Ref. 3)

Agent (mg/kg)	n	Mortality Rate (%)	Lesion score (day 8)
Water	6	50	9.0 $\pm$ 0.7
Acyclovir			
5	5	40	8.3 $\pm$ 1.7
10	6	0	8.7 $\pm$ 0.8
20	6	0	6.7 $\pm$ 1.1

### 3. 皮疹治癒後における疼痛関連反応の持続

実験には23匹のマウスを使用した。すべてのマウスにおいて, HSV-1 接種により接種5日目から帯状疱疹様皮膚病変と疼痛関連反応が発症した(Fig. 1)。Acyclovir (10 mg/kg, p.o.)の連投により, 接種15日目までにすべてのマウスにおいて皮膚病変は完全に

治癒した。23 匹中 11 匹のマウスは、皮疹の治癒とともに疼痛関連反応は消失した (Fig. 1A, C, E) が、残り 12 匹のマウスにおいて、皮疹の治癒後も疼痛関連反応が持続していた (Fig. 1B, D, F)。アロディニアと痛覚過敏は少なくとも接種 40 日目まで持続していた。

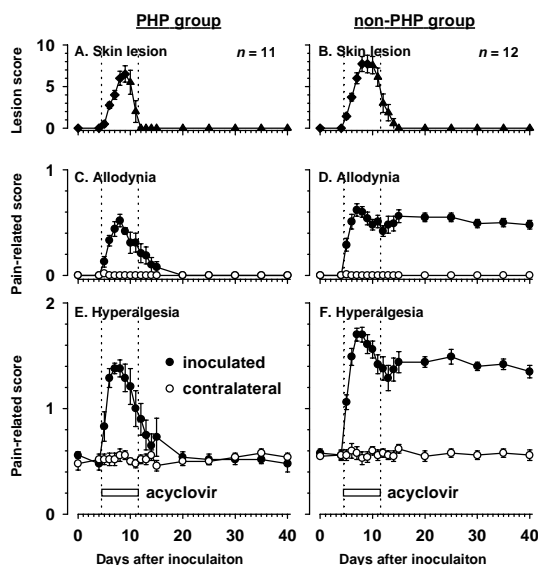


Fig. 1 Effects of acyclovir on skin lesions (A, B), allodynia (C, D) and hyperalgesia (E, F) after HSV-1 inoculation. (Ref. 3) Mice were given HSV-1 inoculation on the unilateral hind paw on day 0, with the contralateral hind paw untreated, and acyclovir (10 mg/kg, five times a day) from day 5 to 11 post-inoculation. When mice showed either allodynia or hyperalgesia on day 20 post-inoculation, they were considered to have postherpetic pain, and 23 mice were classified into two groups, non-postherpetic pain (A, C, E;  $n = 11$ ) and postherpetic pain (B, D, F;  $n = 12$ ). The data given are means and SEM. Hatched columns and dotted lines indicate the period of acyclovir administration.

#### 4. AHP および PHP に対する morphine の効果

Morphine (1-5mg/kg, s.c.) は AHP を用量依存的に抑制した<sup>(2)</sup>。また morphine (3, 5 mg/kg, s.c.) は PHP を用量依存的に抑制した (Fig. 2) が、PHP に対する効果は AHP に対する効果と比較して有意に減弱していた (Fig. 3)。

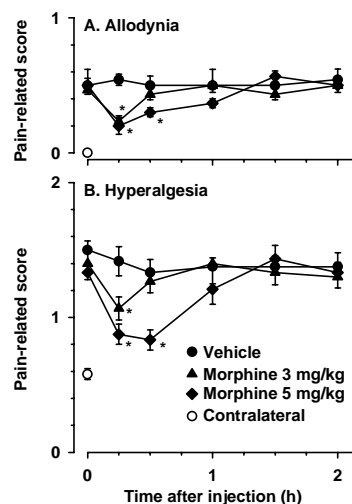


Fig. 2. Effects of morphine on allodynia (A) and hyperalgesia (B) of mice with PHP. (Ref. 3) Morphine at doses of 3 ( $n = 5$ ) and 5 mg/kg ( $n = 5$ ) and vehicle ( $n = 4$ ) were injected subcutaneously on day 25 post-inoculation. Data are presented as means  $\pm$  SEM. \*  $P < 0.05$  as compared with pre-administration values (Dunnett's test).

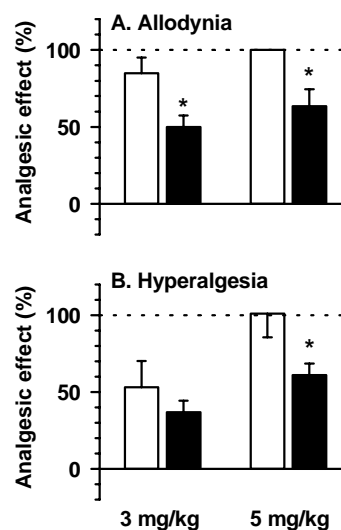


Fig. 3 Comparison of analgesic effect of morphine between AHP (open column) and PHP (closed column). \* $P < 0.05$  vs. open column.

## 5. 脊髄後角における MOR の発現

無処置, AHP(接種6日目), PHP および PHP 非発症マウス(接種 45 日目)より摘出した脊髄の切片を作製し, 免疫組織学的手法により脊髄後角の MOR の発現を調べた。AHP マウス脊髄後角における MOR 様免疫陽性 ( $n=4$ )は, 無処置マウス ( $n=3$ )と比較して差はなかった。しかしながら, PHP マウス脊髄後角における MOR 様免疫陽性 ( $n=4$ )は, 無処置マウス, AHP マウスと比較して有意に減少していた。また, 皮疹治癒後, 疼痛関連反応が消失したマウス ( $n=4$ )の MOR 様免疫陽性は無処置マウスと比較して差はなかった。

## 結語

マウスに HSV-1 を接種し, 抗ウイルス薬の連投により皮疹を治癒させると, 約半数のマウスにおいて疼痛関連反応(アロディニアと痛覚過敏)が長期間持続することを示した。この皮疹治癒後も持続する

疼痛関連反応に対する morphine の効果は, ヒトの帯状疱疹後神経痛と類似しており, その効果の減弱に, 脊髄後角における  $\mu$  オピオイド受容体発現の減少が一部関与していることが示唆される。

## 参考文献

- (1) Takasaki I, Andoh T, Shiraki K, Kuraishi Y, Allodynia and hyperalgesia induced by herpes simplex virus type-1 infection in mice. *Pain* **86**: 96-101, 2000
- (2) Takasaki I, Andoh T, Nitta M, Takahata H, Nemoto H, Nojima H, Shiraki K, Kuraishi Y, Pharmacological and immunohistochemical characterization of mouse model of acute herpetic pain. *Jpn. J. Pharmacol.* **83**: 319-326, 2000
- (3) Takasaki I, Sasaki A, Andoh T, Nojima H, Shiraki K, Kuraishi Y, Effects of analgesics on delayed postherpetic pain in mice. *Anesthesiology* **96**: 1168-1174, 2002



# 神経傷害モデルマウスにおける 末梢性モルヒネ鎮痛効果の欠如

植田弘師、川島敏子、井上誠

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科分子薬理学研究室

## Lack of peripheral morphine analgesia in nerve injury type of neuropathic model mice

Hiroshi Ueda, Toshiko Kawashima and Makoto Inoue

Division of Molecular Pharmacology and Neuroscience

Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

Summary : In clinic, neuropathic pain is reported insensitive to morphine. However, the mechanism of this morphine-insensitivity is not clear. Here, we demonstrate a possible mechanism of morphine-insensitivity to bradykinin (BK)-induced nociception after partial sciatic nerve injury by use of algogenic-induced nociceptive flexion test in mice. Intraplantar (i.pl.) injection of bradykinin induced dose-dependent nociceptive flexion responses in mice. After nerve injury, the dose-response curve of bradykinin were shifted at about 100 times lower doses. Peripheral morphine treatment (i.pl.) completely inhibited the BK-responses in sham-operated mice while it had no effect on the BK-induced nociception in nerve-injured mice. In sham-operated mice, the BK-induced nociception was blocked by intrathecal NK1 receptor antagonist, CP-99994. However, in nerve-injured mice, MK-801, but not CP-99994 blocked the BK-induced nociception suggesting a switch in spinal neurotransmitter for BK-nociception after injury. Neonatal capsaicin treatment, which degenerates small diameter primary afferents, abolished the BK-induced nociceptive responses in sham-operated mice, but not in injured ones further indicating a change in fiber type that mediates BK-nociception after injury. Pharmacological characterization by use of specific antagonists revealed that BK-responses in sham-operated mice were mediated through B2 receptor, while that in injured mice through B1 receptor. Altogether, these findings suggest that loss of morphine analgesia to BK-nociception after nerve injury could be attributed to the functional switch of fiber types that mediate BK-responses.

## 緒言

神経因性疼痛は難治性の慢性疼痛症候で、帯状疱疹後神経痛、カウザルギー、三叉神経痛、糖尿病性神経炎などをはじめ数多く認められる。しかし、最も強力な鎮痛薬として知られるモルヒネでさえも十分な鎮痛効果を示さないことが知られており、未だ理想的な治療薬が存在しないのが現状である。今回、坐骨神経部分結紮マウスを用いて

発痛物質誘発性屈曲反射試験(ANF試験)を行い、末梢性モルヒネ鎮痛効果の欠如とそのメカニズムを解析した。

## 実験方法

発痛物質誘発性屈曲反射試験(ANF試験)<sup>1)</sup>マウスを布製の袋に入れ、布にあけた穴から四肢を出しそれぞれの肢に糸を取り付けた。右後肢に

取り付けた糸はアイソトニックトランスデューサーに連結し、それに接続されたレコーダーを利用して屈曲反射の軌跡を記録した。他の三肢に取り付けた糸は床に固定しマウスを空中に浮かせた状態で保持した。マウスの右後肢足蹠皮下にカニューレを挿入しこれより薬物を投与し数秒以内に生じる屈曲反応を侵害反応として評価した。

## 結果

当研究室では ANF 試験を用いて、神経線維の種類と脊髄における伝達物質から、一次知覚神経線維を 3 種類に分類した。サブスタンス P (SP)、ノシセプチン (N/OFQ)、ブラジキニン (BK) によって刺激される Type1 は脊髄で NK-1 受容体を駆動する C 線維、ATP によって刺激される Type2 は NMDA 受容体を駆動する C 線維、プロスタグランジン I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) によって刺激される Type3 はカプサイシン非感受性線維であり脊髄で NMDA 受容体を駆動する。坐骨神経部分結紮 1 週間を経たマウスにおいて、SP、N/OFQ などの Type1 反応は消失し、Type2 反応は Sham 群と比較して変化が見られず、Type3 は 100-1000 倍もの低用量で Sham 群と同程度の反応を示し、すなわち過敏応答が認められた。ところが、Type1 を刺激する発痛物質の中で唯一ブラジキニン (BK) のみは、坐骨神経部分結紮マウスにおいて反応の消失が認められず、Type3 反応同様の過敏応答を示した。Sham 群における BK 誘発性屈曲反応は足蹠皮下投与したモルヒネによって完全に抑制された。この反応は、足蹠皮下投与した B2 受容体拮抗薬、脊髄くも膜下腔内投与した NK1 受容体拮抗薬、新生時カプサイシン処置によっても完全に抑制された。一方、坐骨神経部分結紮マウスにおける BK 反応はモルヒネによりほとんど抑制されなかった。更にこの反応は、Sham 群では全く影響を受けなかった B1 受容体拮抗薬と NMDA 受容体拮抗薬によって完全に抑制され、新生時カプサイシン処置による影響は無かった。

## 考察

本研究の結果から、神経傷害時には Type1 神経を介する反応が消失し、それに伴って Type3 反応が過敏となることが示された。坐骨神経部分結紮マウスにおいて SP 含有一次知覚神経線維の退縮が生じること<sup>2)</sup>、また神経損傷により A 線維の sprouting が起こり脊髄後角の深層から表層への新たな侵入が起こること<sup>3)</sup>が報告されていることを考慮すると、今回の我々の知見から図 1 のような仮説を呈することができる。すなわち、脊髄において SP を遊離する C 線維である Type1 神経が傷害によって退縮し、カプサイシン非感受性線維である Type3 神経が突起伸展を起こすことによって、両者の反応性に変化が生じたのであろう。

更に、神経傷害後に BK 反応がモルヒネ非感受性となったメカニズムとしては、図 2 のようなモデルが考えられる。正常時、BK は Type1 一次知覚神経終末の B2 受容体に作用し、この反応は同じ線維に存在する  $\mu$  オピオイド受容体にモルヒネが作用することによって完全に抑制された。しかし、神経傷害時にはモルヒネ非感受性の Type3 神経に存在する B1 受容体へと作用点をスイッチしたことが示唆された。このようなメカニズムが、神経因性疼痛時のモルヒネ非感受性の一因であると考えられる。

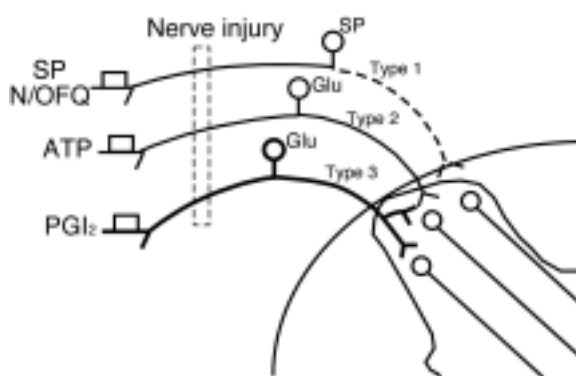


図 1 神経因性疼痛モデルにおける疼痛伝達機構の変化

## 引用文献

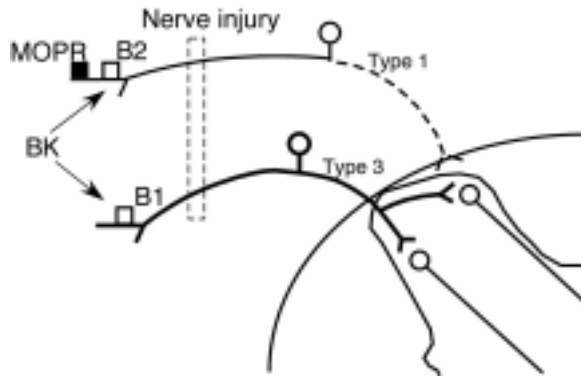


図2 神経因性疼痛モデルにおけるBK誘発性侵害反応のモルヒネ非感受性機構

- 1) Inoue M, Kobayashi M, Kozaki S, Zimmer A, Ueda H. Nociceptin/orphanin FQ-induced nociceptive responses through substance P release from peripheral nerve endings in mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 95:10949-10953, 1998
- 2) Malmberg and Basbaum. Partial sciatic nerve injury in the mouse as a model of neuropathic pain: behavioral and neuroanatomical correlates. *Pain.* 76: 215-222, 1998
- 3) Woolf CJ, Shortland P, Coggeshall RE. Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature.* 355: 75-78, 1992