

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
平賀一陽	肺合併症肺癌治療の副作用に対する最新治療法 癌性疼痛対策	呼吸器科	4(3)	186-190	2003
本家好文	どうする？在宅ターミナルケアは？	Medical Rehabilitation	34	117-121	2003
Narita M, Suzuki M, Imai S, Narita M, Ozaki S, Kishimoto Y, Oe K, Yajima Y, Yamazaki M and Suzuki T.	Molecular mechanism of changes in the morphine-induced pharmacological actions under chronic pain-like state: suppression of dopaminergic transmission in the brain	Life Sci	74	2655-2673	2004
土井千春、志真泰夫 他	オピオイドローテーション：その定義と考え方	ターミナルケア	13	5-10	2003
志真泰夫	オピオイド鎮痛薬による痛みの現況と展望. がん患者と対症療法.	ディカルレビュー	14	6-11	2003
T Fukui, K Hiraga. et al	Clinical Effectiveness of Evidence-based Guidelines for Pain Management of Terminal Cancer Patients in Japan	JMAC	5	216-223	2005
篠 道弘、安達勇 他	がん疼痛治療を目的としたモルヒネ持続皮下注時におけるレスキュードーズとしての早送りの有効性と安全性の検討	医療医学	31(7)	559-562	2005
本家好文, 他	がん疼痛マネジメントにおけるオキシコドン - オキシコドン徐放錠の臨床的特性と使用法の実際	がん患者と対症療法	16(2)	27-32	2005
本家好文	放射線科医がはじめた緩和医療	緩和医療学	7(1)	83-86	2005
Narita M., Usui A., Narita M., Niikura K., Nozaki H., Khotib J., Nagumo Y., Yajima Y. and Suzuki T.	Protease-activated receptor-1 and platelet-derived growth factor in spinal cord neurons are implicated in neuropathic pain after nerve injury.	J. Neurosci.	25	10000-10009	2005
Suzuki T., Nurrochmad A., Ozaki M., Khotib J., Nakamura A., Imai S., Shibaski M., Yajima Y. and Narita M.	Effect of a selective GABAB receptor agonist baclofen on the μ -opioid receptor agonist-induced antinociceptive, emetic and rewarding effects.	Neuropharmacology	49	1121-1131	2005
Narita M., Suzuki M., Narita M., Niikura K., Nakamura A., Miyatake M., Aoki T., Yajima Y. and Suzuki T.	Involvement of spinal metabotropic glutamate receptor 5 in the development of tolerance to morphine-induced antinociception	J. Neurochem	94	1297-1305	2005
Yajima Y., Narita M., Usui A., Kaneko C., Miyatake M., Narita M., Yamaguchi T., Tamaki H., Wachi H., Seyama Y. and Suzuki T.	Direct evidence for the involvement of brain-derived neurotrophic factor in the development of a neuropathic pain-like state in mice.	J. Neurochem	93	584-594	2005

Suzuki M., Narita M., Narita M., Niikura K. and Suzuki T.	Chronic morphine treatment increases the expression of the neural cell adhesion molecule in the dorsal horn of the mouse spinal cord	Neurosci. Lett			in press
Suzuki M., Narita M., Nakamura A. and Suzuki T.	Role of gap junction in the expression of morphine-induced antinociception	Eur. J. Pharmacol			in press
Suzuki M., Narita M., Narita M. and Suzuki T.	Chronic morphine treatment increases the expression of vesicular glutamate transporter 1 in the mouse spinal cord.	Eur. J. Pharmacol			in press

著書

著者氏名	書籍全体の監修	書籍名	発行	出版地
平賀 一陽	国立がんセンター	「痛み止めの薬」のやさしい知識 ～あなたの痛みを上手に取り除くために～	財団法人 がん研究 振興財団	大阪

特集

肺癌合併症と肺癌治療の副作用に対する最新治療法

癌性疼痛対策*

平賀一陽**

Key Words : management of cancer pain, assessment, morphine, guideline

はじめに

癌疼痛治療がしばしば不適切に行われていたり、地域や医師によって診断、治療のバリエーションが多い現状を改善し、癌疼痛治療成績を向上させることを目的に、日本緩和医療学会は「EBMに則ったがん疼痛治療ガイドライン」(GL)を2000年7月に発刊した¹⁾。GLの妥当性は検証された²⁾ので、癌疼痛治療に重要な①痛みの評価と治療効果の評価、②薬物治療、③副作用対策、④服薬指導の4項目について、概略を記載する。

痛みの評価と治療効果の評価

1. 痛みの評価

痛みの存在、強さ、性質などを客観的に測定することができない現状では、痛みの緩和の第一歩は患者の訴えを傾聴することである。痛みが軽いうちに伝えてもらおうと、痛みの治療も簡単にできる。痛みの部位、強さおよび性質、持続的な痛みなのか間歇的なのかなどの初期アセスメントを行う(図1)。痛みのある部位の状態や関連領域の神経学的所見などの理学的診察は、画像診断とともに癌疼痛の病態生理を推察するのに必要である。

治療を開始したら、鎮痛薬の種類と量、鎮痛効果と副作用の有無などの痛みや行動様式に関

したチャートを作成し、継続アセスメントを行う。また、開始した治療の鎮痛効果が少ない場合を想定し、次なる鎮痛対策を考えておくことも大切である。

2. 治療効果の評価

緩和ケア病棟勤務の医師(94名)が鎮痛薬投与前後のVAS値変化を鎮痛効果(著効、有効、やや有効、無効)としてどのように捉えているのかを調査・検討した結果、図2に示した回帰式が得られた。この回帰式を利用することにより、日常の臨床で患者に痛みが出現した時に投与した鎮痛薬の治療効果の判定を明確にできる。

有効域閾値はあくまでも投与した鎮痛薬が有効であるとの判定で、同時に患者に満足な鎮痛状態であるのか否かを尋ねながら、副作用対策を含めて治療を継続していくことが大切である。また、鎮痛薬投与後でも無効域閾値や境界領域である時には、痛み、治療法および副作用対策を再評価する必要がある。

3. 痛み治療の目標

痛み治療の目標は、意識が明瞭で、しかも患者の生活内容が痛みで障害されないように、痛みが消失した状態を維持することである。痛み治療の目標を3段階(①痛みに妨げられない夜間の睡眠時間の確保、②安静時の痛みの消失、③体動時の痛みの消失)に分けて設定する。夜間に痛みで目が覚める状態のような強い痛みは、一両日のうちに取り除くべきである。

* Management of cancer pain.

** Kazuaki HIRAGA, M.D.: 国立がんセンター中央病院特殊病棟部(〒105-0045 東京都中央区築地5-1-1); Division of Special Inpatient, National Cancer Center Hospital, Tokyo 105-0045, JAPAN

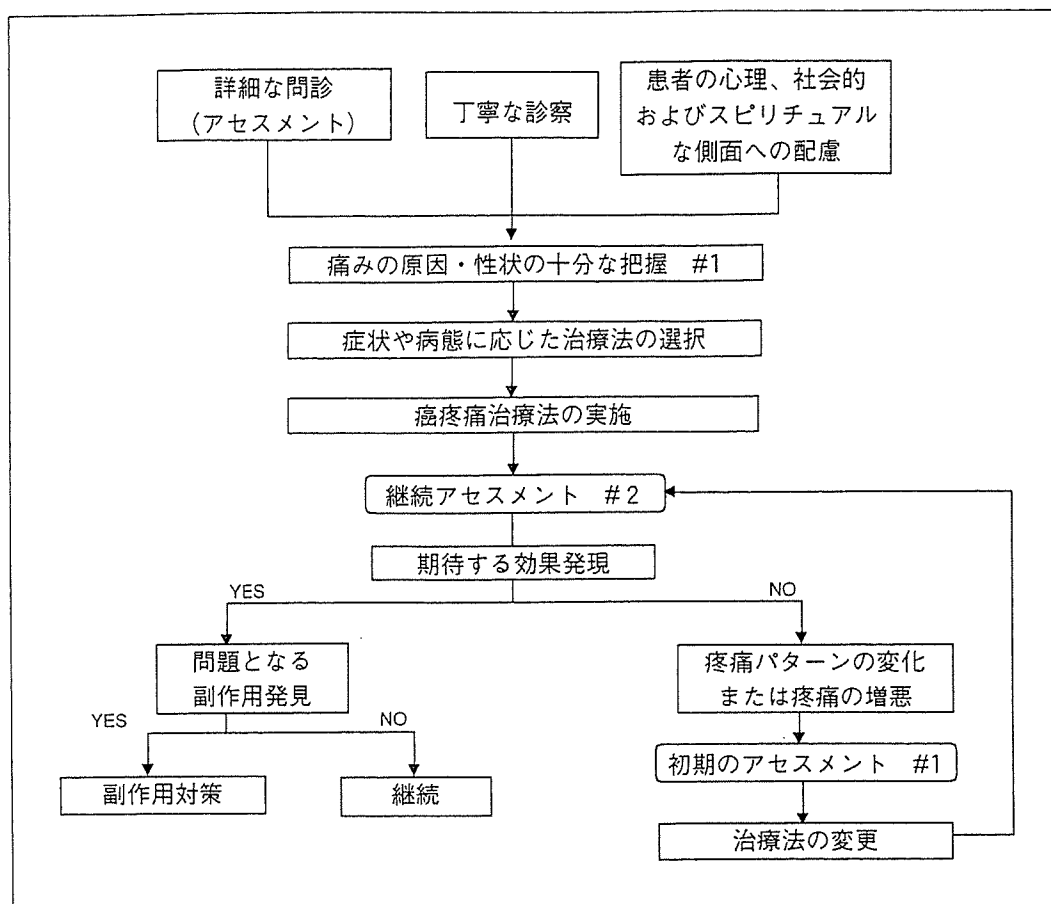


図1 痛みのアセスメント

#1: 詳細な病歴, 痛みの強さ, 痛みが患者の生活に及ぼす影響, 理学的所見, 心理・社会的状況, 痛みに伴う症状の診断的検査でアセスメントを行う。

#2: 患者が使いやすい尺度 (rating scale) を併用し, 定期的な疼痛緩和の効果と副作用の評価を行う。痛み症候群を含めて包括的に評価し, 医療チームが容易に利用できる記録とする。

(文献²⁾より引用改変)

鎮痛薬による癌疼痛の治療

1. 非オピオイド鎮痛薬

非ステロイド性消炎鎮痛薬 (NSAIDs) は, 基本的に抗炎症作用・鎮痛作用・解熱作用を有し, 骨転移のほかにも, ①筋・筋膜の機械的圧迫, ②皮下組織や胸膜・腹膜の機械的伸展, ③炎症や硬結による痛みにも有効である。

NSAIDsの経口・坐薬の投与が不能の場合には, 静注用フルルビプロフェン (ロピオン®) 1アンプルを生理食塩水50mlに混入させたものを1日に3~4回点滴静注する。

2. 弱作用オピオイド (リン酸コデイン)

リン酸コデインはモルヒネのほぼ1/6, アスピリンの10~20倍の鎮痛効果がある。コデインの投与開始量は20~30mg/回, 4~6時間ごとに経

口投与し, 効果を観察して, 30~50%をめぐりに順次増量する。ほぼ300mg/日が有効限界と考えられているので, 2~3回の増量で痛みが緩和しない時にはモルヒネ投与へ切り替える。主な副作用は便秘で, 投与初期から緩下薬の十分量を併用する。

3. 強作用オピオイド (モルヒネ)

(1) モルヒネの投与方法と注意事項

コデインを内服している患者の場合には, 内服コデイン量の1/6量のモルヒネ投与で治療を開始する (図3)。この場合のモルヒネ製剤の選択は速放製剤の塩酸モルヒネでも, 徐放製剤の硫酸モルヒネ錠でもよい²⁾。

コデインを内服していない患者にモルヒネを投与する場合には, 速放性モルヒネ製剤を少量で開始し, 効果と副作用を観察しながら, 次第

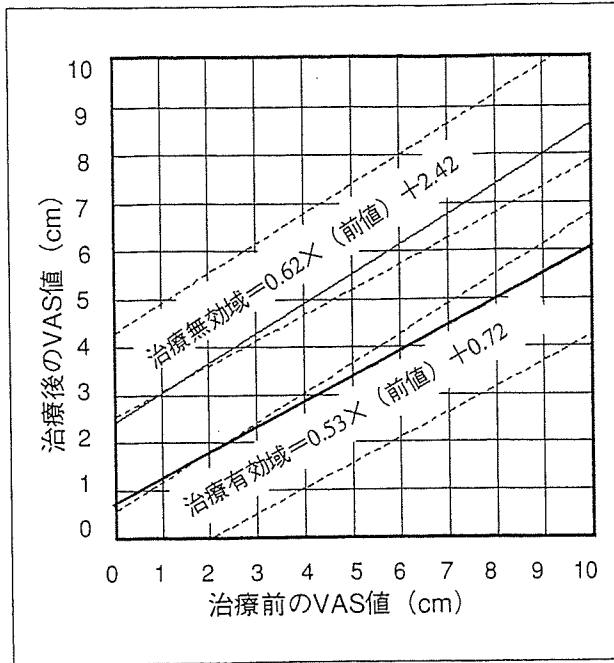


図2 治療効果の判定

- 治療有効域 (n = 1,031)
- 治療無効域 (n = 1,026)
- - - - 95%

に増量し、痛みの消失に必要な量へと調節する。この適切量への調整 (titration) が大切である。全身状態が悪化している患者や老人では、薬物代謝の低下と反応性の増大があるため、投与開始量・投与回数を少なめにする方が安全である。

具体的には、高齢者や全身状態が悪化している場合には、1日量としてモルヒネ10~20mgの速放性モルヒネ製剤 (1回5mg, 1日4回) で開始する。全身状態が良好な場合には、1日量としてモルヒネ30mgの速放性モルヒネ製剤で開始する。モルヒネ治療開始時は、吸収の早い速放性モルヒネ製剤の投与の方が患者の痛みを早く取り除き、個々の患者ごとの至適モルヒネ投与量に調整しやすい。

(2) 投与経路による体内動態と痛みの臨床

剤型によってモルヒネの吸収速度や量が異なる (表1)。吸収が一番早い (ラグタイムが短い) 製剤は塩酸モルヒネ水溶液や末、塩酸モルヒネ錠である。硫酸モルヒネの徐放製剤を頓用で服用させても、1時間は吸収されない。つまり、モルヒネ服用中の患者の痛みが増強した時のレスキュードーズ (rescue dose: 臨時追加投与) で使用するモルヒネ製剤としては、塩酸モルヒネ製剤を選

択するのが合理的である。

痛みの程度を観察し、除痛効果がTmax (最高血漿中濃度に達するまでの時間) 前後で得られれば、投与したモルヒネ製剤に鎮痛効果があることを示している。痛みが消失したが、眠気などの中枢性副作用の出現がTmax前後であれば、1日量を変えずに、投与回数を増やすのがよい。

(3) 投与経路による嘔気と鎮痛効果

動物実験では、モルヒネ投与時の副作用である嘔気・嘔吐は鎮痛効果を示すモルヒネ量より少ない量 (1/10) で発現し、鎮痛用量では嘔気・嘔吐は認められなかった。さらに、モルヒネの代謝産物であるM6Gはモルヒネより強力に嘔気、嘔吐作用を惹起する。また、M6Gは経口投与時は静脈内投与時より高値を示すので、モルヒネ投与の鎮痛効果を的確に得るためには、モルヒネ徐放性製剤より速放性製剤、経口投与より注射投与の方がよいことが示唆された。

4. フェンタニル貼付剤

モルヒネ投与に伴う便秘、嘔気、嘔吐、眠気、錯乱、呼吸抑制などの発現により、疼痛管理を十分に行うことができない患者もいる。このような患者に対しては、モルヒネ以外の強オピオイドに変更する必要性が生じる。

フェンタニルは μ オピオイド受容体への親和性が高く、また、脂溶性が高いので、経皮吸収が良好である利点を有することから、貼付剤としての開発が行われた。

本剤は皮膚接触面より一定の割合でフェンタニルを放出し、72時間一定の血中濃度を維持できることに特徴がある。このことから投与回数も少なく (1回3日間貼付)、コンプライアンスに優れている。経皮吸収という新たな投与経路により、経口投与時における肝臓での初回通過効果や消化管吸収による影響を受けない。

5. オキシコドン

オキシコドンの構造は初回通過効果を受けにくくする特徴を有する。すなわち、オキシコドンの生物学的利用能は60~90%であり、臨床で 사용되는各種オピオイド作動薬の中ではもっとも高い。

オキシコドンはモルヒネと同様に、オピオイド受容体に作用することによっていろいろな薬理作用を発揮し、鎮痛、呼吸抑制、鎮咳、嘔吐、

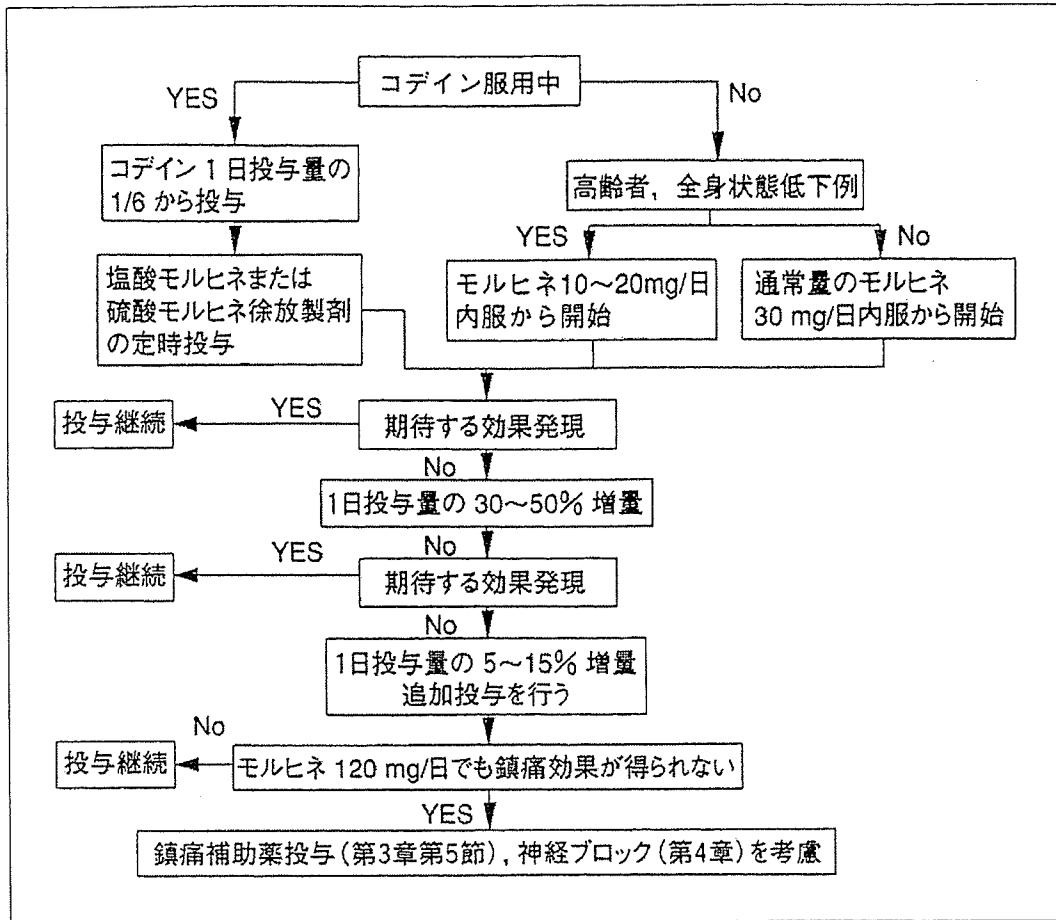


図3 モルヒネによる癌疼痛治療(WHOラダー第3段階)(文献¹⁾より引用改変)

表1 モルヒネ製剤の薬物速度論

	τラグタイム	Tmax	Cmax	AUC
モルヒネ水 10mg	0.12	0.5	19.5	54* ¹ 4* ¹
MSコンチン®錠 20mg	1.2	3.0	18.7	125* ² 4* ²
MSコンチン®錠 30mg	1.46	2.7	29.9	166* ² 6* ²
カディアン® 60mg	0.71	7.3	21.8	342* ³ 1* ³
アンペック® 10mg	0.36	1.5	25.8	121* ⁴ 0* ⁴
アンペック® 20mg	0.34	1.3	35.4	170* ⁴
(参考)				
オキシコンチン®錠 5mg	0.45	3.5	7.8	56
オキシコンチン®錠 20mg* ⁵	0.27	2.5	23.3	304

各種モルヒネ製剤の薬物動態の知識に基づいて、モルヒネ製剤を選択したり、副作用や鎮痛効果を判定するのがよい。

τ: 吸収開始までの時間, Cmax: 最高血漿中濃度, *¹ AUC 0~4, *² AUC 0~12, *³ AUC 0~24, *⁴ AUC 0~8, *⁵ 健常人, 単回投与 (文献¹⁾より引用改変)

縮腫などを起こす。また、モルヒネ同様に便秘、掻痒、紅潮、発汗などが認められるが、これらの作用はモルヒネよりはるかに弱いものである。副作用対策はモルヒネ製剤と同じである。

6. 鎮痛補助薬

たとえば、神経障害性疼痛のようなモルヒネが

効きにくい痛みに用いられる薬剤で、痛みの原因によっては治療開始初期から用いるべきである。

骨転移時の神経や脊髄圧迫を伴う難治性の刺すような痛みには、ステロイド(プレドニン30~60mg/日)、カルバマゼピン(就眠前100mg/錠)を併用すると、疼痛が軽減する。ケタミン、局麻

薬，ステロイドは神経や脊髄圧迫を伴う難治性の痛みの治療薬として用いる。

モルヒネの副作用とその予防および対策

1. 嘔気・嘔吐への対策

嘔気は，モルヒネの嘔吐中枢への刺激作用によって発生し，発生頻度は18～60%とされる。モルヒネ服用後に嘔吐があると，安静時でも痛みが辛い患者にとって，嘔気・嘔吐の動作のためにより一層痛みは増強する。また，モルヒネが吸収されないことにより，痛みがそのまま残り，ひいてはモルヒネに対する患者の信頼感が失われる。モルヒネの反復投与開始と同時に制吐薬を併用した方がよい。

2. 便秘への対策

モルヒネを投与したほとんどすべての患者に便秘が発生し，便通の管理を怠ると頑固な便秘となり，患者にとって新たな苦悩になる。この有害作用は鎮痛に必要な量のモルヒネによって発現し，耐性ができにくいいため，どの経路で投与したモルヒネによっても，投与が続く限り便秘も続く。

モルヒネ投与開始と同時に，緩下薬を就寝前に（投与量が多い時は1日分を2～3回に分けて）投与し，便通の平常化を維持する。必要なら食事の管理も行う。排便状態を記録しながら，緩下薬の量を適切量へと調整していくことが必要である。

もっともよく用いられる緩下薬は蠕動刺激薬であるセンナ製剤であり，増量しながら適切量を求めて投与すれば便秘を解消できる。緩下薬への反応性には個人差が大きいことに留意することが大切である。また，モルヒネの投与量と緩下薬の必要量との間には相関がないので，必要かつ十分な量の緩下薬を投与する。

3. 傾眠への対策

強い傾眠ないし眠気は，モルヒネの投与量が多すぎることの最初の指標となる症状である。強い傾眠ないし眠気がある時は，投与量を50%減量する。軽度の場合は減量せずにそのまま投与を続けると，数日で消失する。モルヒネの催眠作用には耐性が早く現れるからである。痛みが残っているため，さらに増量が必要な場合に

は，この副作用症状が消失してから行う。鎮痛に必要な最低量に減量しても，まだ眠気が残っていることがある。この時はメチルフェニデートを朝，昼の2回投与する。

モルヒネの服薬指導，患者教育

「モルヒネ＝麻薬中毒＝廃人」のイメージを取り除くために，患者・家族に薬品名と作用・副作用，飲み方などを印刷物を用いてよく説明することが必要である。痛みの伝え方や鎮痛薬服用後の痛みの経過の伝え方に，スケールを用いると便利であることも教えておく。

副作用の予防と早期発見，対処の仕方にも言及する。副作用（予防を含めて）に適切に対応すれば，モルヒネを中断することなく投与でき，癌疼痛治療におけるモルヒネの除痛効果を高める可能性を患者に説明する。

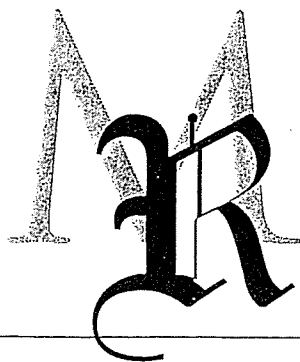
おわりに

癌患者の痛みを緩和するためには，癌疼痛の特徴と治療法などの「痛みの対策(having strategies)」のほかに，痛みをもつ患者への「対応(taking care of)」，「応対(attending to)」が必要になる。対応の心があれば痛みの強さ，部位，性状がわかる。それらへの対策の知識があれば，原因追及，治療手段がわかり，刻々変化する症状に対応することができる。対策の知識，対応の実践は対応の心があってはじめて生きる。医師や看護師が対応を習慣化すれば，患者が望むような痛みの緩和が得られる可能性が高い。

文 献

- 1) 日本緩和医療学会がんと疼痛治療ガイドライン作成委員会. Evidence-Based Medicineに則ったがん疼痛治療ガイドライン. 東京: 真興交易出版; 2000. p. 12-67.
- 2) Hiraga K, Nozaki-Taguchi N. Usefulness of the evidence-based medicine-supported cancer pain management guideline. *European J Pain* 2001; Suppl A: 103.

* * *



特集／介護保険と地域リハビリテーション
 どうする？在宅ターミナルケアは

本家好文*

Abstract がんで亡くなる患者数が増加するなかで、たとえ末期状態であってもできるだけ長く自宅で過ごしたいと考える人たちは多い。そのような人たちの願いを実現するための在宅ホスピスケアのプログラムが示され、徐々にではあるが実践されつつある。しかし、末期がん患者の自立を保つためのリハビリテーション(以下リハ)に対する理解は決して十分とは言えない。今後ホスピスケアの質の向上をはかるためにも、多職種によるリハの関わりが重要である。

Key words : 在宅ケア(home care), ホスピスケア(hospice care), リハビリテーション(rehabilitation), クオリティー・オブ・ライフ(quality of life), がんのターミナルケア(terminal care of cancer)

はじめに

がんは1981年に我が国の死亡原因の第1位になって以来、現在では年間約30万人ががんで亡くなり、全死亡者の30%を越えている。また近年、全国に緩和ケア病棟の数も増加し、2003年7月1日現在、119施設、2,252床の病床数になっているが、それでも緩和ケア病棟が関われる患者数はがん死亡者の約3%にとどまり、90%以上の患者は一般病院の一般病棟で最期を迎えているのが現状である。

一方、末期がん患者や家族の多くが「家で死にたい」「家で看取りたい」という希望を持っているにもかかわらず、実際に家で最期を迎えている患者数は6.5%程度にとどまっている。患者たちの希望に反して自宅で終末期を過ごすことは、医療の進歩とともに少なくなっている現状にある。

在宅ホスピスケアの基本的理念と
 実践のための条件

治癒が望めない患者に対するケアのあり方をホ

スピスケアと呼び、ホスピスケアを提供する場所によって、施設ホスピスあるいは在宅ホスピスと表現されている。そのうち在宅で実践されるホスピスケアの基準が、1997年に在宅ホスピス協会によって報告された(表1)。川越は在宅ホスピスケアの基本的理念に、ホスピスケアと在宅ケアの2つの側面があることを示している¹⁾。

そのうちホスピスケアの要点として、①24時間ケアを提供する体制が整っていること、②チームでケアが提供されること、③家族もケアの対象であること、④痛みをはじめとする症状緩和が十分なされていること、⑤ボランティアの参加があることなどである。また在宅ケアの条件として、①医師の訪問診療や往診が行われること、②訪問看護師の訪問が定期的に実施されていること、③緊急時の入院ベッドの確保がなされていることなどをあげている。また、在宅ホスピスケアが成立する条件として、患者自身が「家で過ごしたい」という強い気持ちと、介護する家族にも「家で看取りたい」という強い意思が必要と述べている²⁾。

在宅ホスピスケアが抱える問題点

1. かかりつけ医の負担

かかりつけ医が末期がん患者の在宅ホスピスケ

* Yoshifumi HONKE, 〒734-8530 広島県広島市南区宇品神田1-5-54 県立広島病院緩和ケア科, 部長

表 1. 在宅ホスピスケアの基準(在宅ホスピス協会, 1997.11.29)

1. 基本理念

- 1) 患者や家族の生命・生活の質(いわゆるクオリティー・オブ・ライフ)を最優先し、患者と家族が安心して家で過ごせるケアを実施する。
- 2) 人が生きることを尊重し、人それぞれの死への過程に敬意を払う。死を早めることも死を遅らせることもしない。
- 3) 患者の痛みやその他の不快な身体症状を緩和するとともに、心理的・社会的苦痛の解決を支援し、霊的痛みにも共感し、生きることに意味を見出せるようにケアする。
- 4) 患者の自己決定、家族の意思を最大限尊重する。

2. 実施基準

1) 対象者

- (1) 余命が限られた不治の患者(主として不治のがん患者)とその家族
- (2) 家でのホスピスケアを希望する患者と家族
- (3) 患者自身が病名、病状を正しく理解していることが望ましい。しかし、そのことは在宅ホスピスケアを受けるための必須条件ではない。

2) 提供されるケア

- (1) 医師の訪問診療、看護師の訪問看護。必要に応じたその他の職種の訪問サービス
- (2) 患者の家を中心とした 24 時間、週 7 日間対応のケア
- (3) 主に患者の苦痛を対象とした緩和医療
- (4) 遺族を対象とした死別後の計画的なケア
- (5) 患者と家族をひとつの単位とみなしたケア
- (6) インフォームド・コンセントに基づいたケア
- (7) 病院や施設ホスピスと連携したケア

3) 患者・家族を対象とした死の教育

- (1) 医療者に依存した受動的な“いのち”ではなく、死までの時を能動的に生き抜くことができるよう、患者と家族を支援する。
- (2) 家族に対して日常的なケアに関する教育をする。
- (3) 患者と家族が安心できるように病状の説明を十分行い、起こりうる病状変化に対処する方法を指導する。
- (4) 家族を対象として死のプロセスの理解、看取りの心得などの教育を行う。

4) チームアプローチ

- (1) ホスピスケアの提供はチームで組んで行い、チームの中心となる者を決めておく。在宅ホスピスケアにおけるチームの基本単位は医師、看護師、介護者である。家族はケアの対象であるとともにケアの重要な担い手ともなる。
- (2) 必要に応じてヘルパー、薬剤師、ボランティア、医療器具や介護用品の提供者、また心理的・霊的ケアのための専門職などの参加を得る。
- (3) チーム内の連絡を密にとり情報を共有する。またチーム内が 24 時間連絡可能な体制とする。
- (4) 定期的なチームミーティングを行う。

アを实践するうえで、最も負担に感じる点は、医師一人で行う場合には、身体的にも精神的にも 24 時間拘束されるという点がある。一人のかかりつけ医が末期がん患者を複数抱えたりすると、外来診療に加えて夜間の往診や休日にも拘束されることなどから、なかなか積極的に在宅ホスピスケアを行うことは難しいと言わざるを得ない。

また、最近かかりつけ医同士のグループ診療によって在宅ホスピスケアを实践する動きもある

が、実際には、かかりつけ医の個人的な犠牲的精神に頼らざるを得ないのが実状である。今後、医療機関における入院期間短縮の動きがますます加速しているなかで、十分な話し合いや情報交換がなされないまま、地域に戻されてくる患者の受け入れについて、医師会などが協力して積極的に取り組む体制を整備する必要がある。

2. 訪問看護ステーションの役割

在宅ホスピスケアを広げていくために最も重要

表 2. がん患者のリハビリテーションのニーズ

な役割を果たすのは、訪問看護の力が整備されることである。日常の医療処置や患者や家族からの来宅要請に最初に対応したり、家族への援助をすることなど、いずれを捉えてみても訪問看護師が中心的存在であることは間違いない。全国で訪問看護ステーションの数は急増して、現在では5,000か所以上ある。数の増加に伴って在宅ホスピスケアに熱心な訪問看護師数も増加している。今後、さらに経験を積んだ訪問看護師が、医師をはじめとする他職種との連携の柱となり、コーディネートする能力をつけて、在宅ホスピスケアを担う最も重要な立場になるとと思われる。

3. 医療機関の医師・看護師との情報の共有

末期がん患者の在宅ケアの特徴の1つは、在宅に戻ってから最期を迎えるまでの期間が短いことが多い点である。寝たきり老人などの在宅ケアと異なり、たとえ末期がん患者であっても、体力のギリギリまで医療機関の外来に通院している場合も多い。そして、いよいよ通院が困難になって在宅ホスピスケアを開始し始めるため、最期を迎えるまでの期間は週単位という短期間になることも多い。

そのため、治療のために通院していた医療機関の担当医、看護師と地域のかかりつけ医や訪問看護師との情報交換と、円滑な連携が必要となる。現在、患者が地域に戻ってきた際に、抱えている問題点の把握などに時間を要することが大きな課題である。

こうした週単位で経過するような患者の在宅ケアでは、介護保険を導入する余裕もなく医療保険でまかなわざるを得ないケースが多い。また在宅リハまで準備していくことも困難なことが多いのが現状である。

がん患者のリハの目的

がん患者のリハの目的は、がんの状態や治療などによって様々なものとなる。石垣はリハのニーズについて、5つの側面に分けて考えることを提唱している³⁾(表2)。生理学的側面のニーズとして

1. 生理学的(Physiological)	症状マネジメント(symptom management) リンパ浮腫(lymphedema) 倦怠感(fatigue) 睡眠(sleep) 栄養(nutrition) スキンケア(skin care) 排便・排尿障害(bowel and bladder dysfunction) ストーマ・創傷ケア(ostomy and wound care) 認知障害(cognitive skills)
2. 情緒的(emotional)	コーピング(coping defenses) 再発の恐れ(fear of recurrence) 死の恐怖(fear of death) ボディー・イメージの変化(change in body image) 自尊心(self-esteem) 親密さ(intimacy) 喪失の恐れ(fear of loss)
3. 機能的(functional)	動くこと(mobility) 日常生活行動(activities of daily living : ADL) 歩行バランス(gait/balance) 体力・持久力(strength and endurance) 嚥下(swallowing) 話すこと(speech) 性(sexual) 人工補助装置(prosthesis) 階段の昇降(stair climbing) 移動：椅子, 風呂, 自動車(transfer : chair, bathroom, auto)
4. 社会的(social)	コミュニケーション(communication) 家族関係(family relationship) 仕事(workplace) 法的・財政的(legal/financial) ゆとり(leisure) 交通手段(transportation) 社会的孤立(social isolation) 役割の変化(role change) 保険適応(insurance coverage)
5. スピリチュアル(spiritual)	なぜ私が?(why me?) 不調和：神との・自己との・他の人との(disharmony : God, self, others) 許しを請う(forgiveness) 愛(love) 生きる意味(meaning of life) 平和(peace)

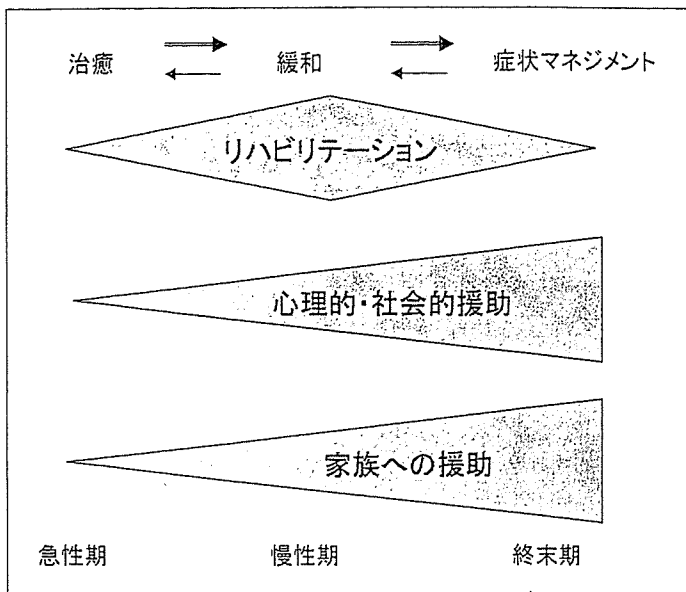


図 1. メディカルケアのスペクトラム(文献5より改変引用)

は、痛みをはじめとする身体的苦痛のマネジメント、栄養状態、リンパ浮腫、便秘などが考えられる。情緒的な側面の問題としては、がんの再発や死そのものに対する恐怖心や、がんの進行によるボディ・イメージの変化、自尊心の低下などがあげられる。これらの情緒的な問題に対する適切な対応について、大川は気晴らし的なアプローチよりも、実際の患者の不自由さにきちんと対応して、その不自由さを減少させることが心理的にも最も良い影響を与えることになる⁴⁾。

機能的なりハのニーズとしては、日常生活の1つ1つの動作を効率的に行うための技術の習得が必要になる。末期がん患者などにおいてリハを実施する際には、患者や家族ですら「こんな重症な状態で本当にリハを行う必要があるのか」「こんな状態ではリハは無理で、効果もあがらないのではないか」といった考えを持つことが多く、運動すれば逆に病状が悪化するとか、生命予後が悪いのだから、今さら運動などする必要もないのではないかという考えもある。こうした状況においては、患者や家族に対してリハの基本的な考え方を十分説明して、納得してもらうことが重要である。たとえターミナル期の患者であっても、エネルギーの消耗を最小限にした効率的なADLの工夫は、

患者や家族へのQOLの向上にも大きく貢献することを理解してもらう必要がある。

また社会的な側面としては、家族関係における問題や、仕事上の役割に関する問題、さらに経済的な問題や遺産相続などに関する法律的な問題などがある。スピリチュアルな側面の問題としては、生きる意味や自責の念、愛、平和などに関することが含まれる。

末期がんにおけるリハの意義

治癒を目的とした治療に反応しなくなった疾患を持つ患者へのケアの目的は、できる限り良好なクオリティー・オブ・ライフ(quality of life: QOL)を実現することである。近年、がんの治療の進歩は目覚ましく、多くのがん患者ががんを抱えながら長期生存することも可能になっている。図1はTwycrossの示したメディカルケアのスペクトラムである⁵⁾。がんの病期によって、医療の目標も異なってくる。今後がん患者の大部分が占める慢性期には、リハが重要な医療となる。がん治療による障害や疾患の進行に伴って、日常生活の維持が困難になった患者に対して、食べること、排泄すること、話すこと、呼吸をすることなどの基本的なニーズが阻害されることは、生きる意欲にも影響を及ぼす。普通にできていたことができなくなった人々に対して、様々な工夫と訓練によって、できる限り通常の生活ができるようにしていくことは重要な意味がある。

おわりに

末期がんにおけるリハは、ベッドからの移動や入浴、排泄、車椅子の使用などの身体的な機能の回復や維持をするだけでなく、心理的にも極めて重要な意義があるが、実際の医療現場では決して十分機能しているとは言えない。しかし、今後はリハにかかわる理学療法士、作業療法士、音楽療法士、言語療法士などの多職種スタッフが、専門的なアプローチを実践していくことが、真のターミナルケアの質の向上に貢献すると考えられる。

文 献

- 1) 川越博美, 水田哲明:「在宅ホスピスケアの基準」
についての解説. 臨牀看護, 24:1125-1129, 1998.
- 2) 川越 厚:在宅緩和ケア(ホスピスケア)の基準
と現状. 臨牀看護, 27:1603-1607, 2001.
- 3) 石垣靖子:ターミナルケアとリハビリテーショ
ン. ターミナルケア, 6:417-420, 1996.
- 4) 大川弥生:がんのリハビリテーション, 特に「ハ
イリスク・体力消耗状態」を中心に. ターミナル
ケア, 6:428-436, 1996.
- 5) Twycross RG:Hospice care-Redressing the
balance in medicine. *J R Soc Med*, 73:475,
1978.



Molecular mechanism of changes in the morphine-induced pharmacological actions under chronic pain-like state: Suppression of dopaminergic transmission in the brain

Minoru Narita^{a,*}, Masami Suzuki^a, Satoshi Imai^a, Michiko Narita^a,
Satoru Ozaki^a, Yayoi Kishimoto^a, Kousei Oe^b, Yoshinori Yajima^a,
Mitsuaki Yamazaki^b, Tsutomu Suzuki^{a,*}

^a*Department of Toxicology, Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences,
2-4-41 Ebara, Shinagawa-ku, Tokyo, 142-8501, Japan*

^b*Department of Anesthesiology, Toyama Medical and Pharmaceutical University, 2630 Sugitani, Toyama, 930-0194, Japan*

Abstract

In the present study, we demonstrated whether a neuropathic pain-like state induced by sciatic nerve ligation in rodents could cause a long-lasting change in intracellular signaling in both supraspinal and spinal cord related to the suppression of morphine's effect. Mice with sciatic nerve ligation exhibited a significant suppression of the morphine-induced antinociception. Under this condition, phosphorylated-conventional protein kinase C-like immunoreactivity (p-cPKC-IR) and phosphorylated- μ -opioid receptor (p-MOR)-IR were clearly increased on the ipsilateral side in the dorsal horn of the spinal cord of nerve-ligated mice. It is of interest to note that astroglial hypertrophy as well as its proliferation was also noted in this area of sciatic nerve-ligated mice. Like nerve injury, the increase in cPKC activities and astroglial hypertrophy/proliferation in this region was observed by repeated morphine treatment. These findings suggest that the phosphorylation of both cPKC and MOR in the dorsal horn of the spinal cord by sciatic nerve ligation may play a substantial role in the suppression of morphine-induced antinociception under a neuropathic pain-like state. Sciatic nerve injury also caused a significant inhibition of MOR-mediated G-protein activation onto GABAergic neurons and a dramatic reduction in ERK activities onto dopaminergic neurons in the ventral tegmental area (VTA) regulating the rewarding effect of opioids. Furthermore, we found that the inhibition of ERK cascade in the VTA by treatment with specific inhibitors suppressed the morphine-induced rewarding effect in normal mice. These findings provide evidence that the direct reduction in MOR function and the persistent decrease in ERK activity of dopaminergic neurons in the VTA may contribute to the suppression of the morphine-induced rewarding effect under a neuropathic pain-like state. Conclusively, our

* Corresponding authors. Tel.: +81-3-5498-5628; fax: +81-3-5498-5628.

E-mail addresses: narita@hoshi.ac.jp (M. Narita), suzuki@hoshi.ac.jp (T. Suzuki).

recent findings provide novel evidences for the mechanism underlying the less sensitivity to opioids under a neuropathic pain-like state.

© 2004 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Neuropathic pain; Morphine dependence; Protein kinase C

Introduction

Pain can be an adaptive sensation, an early warning to protect the body from tissue injury. Multiple molecular and cellular mechanisms operate alone and in combination within the peripheral and central nervous systems to produce the different forms of pain. Pharmacological studies have helped to identify many neurotransmitters and neuromodulators involved in pain processes in the dorsal horn of the spinal cord. The excitatory amino acids and several kinds of peptides released by primary afferents play a major role in nociception (Hunt and Mantyh, 2001). Increases in synaptic transmission in the dorsal horn can begin almost immediately as a result of activity-dependent phosphorylation and trafficking of receptors or ion channels. Primary afferent nociceptors terminate primarily in laminae I, II and V, where they connect with several classes of second-order neurons in the dorsal horn of the spinal cord. Structural alterations in the synaptic contacts of low-threshold afferents with pain transmission neurons, or a reduction of inhibitory mechanisms due to a loss of interneurons, and represent persistent changes in the central nervous system (CNS) that eventually results in a fixed state of sensitization. The resultant action potentials are conducted to the dorsal horn of the spinal cord, and the input is conveyed via the spinothalamic and spinoparabrachial pathways to higher centers (Hunt and Mantyh, 2001). Activity in the spinothalamic tract relays through the thalamus to the somatosensory cortex and associated areas. The parabrachial nucleus of the brainstem has connections to the ventral medial nucleus of the hippocampus and the central nucleus of the amygdala, and the brain regions involved in the affective response to pain. Impulses from supraspinal centers are integrated in the midbrain periaqueductal gray, which is pivotal in modulating descending facilitation and inhibition of nociceptive input mainly via the nucleus raphe magnus (NRM).

A growing body of clinical evidence suggests that when opioid analgesics including morphine and fentanyl are used to control pain in patients, psychological dependence is not a major concern. We previously reported that morphine failed to induce rewarding effects in rats that had been injected with formalin or carrageenan into the hind paw (Suzuki et al., 1996, 1999). Furthermore, it has been documented that chronic pain attenuates the development of tolerance to the antinociceptive effect of morphine in rats (Vaccarino et al., 1993). These findings suggest the possibility that pain could lead to physiological changes at supraspinal levels associated with the suppression of opioid dependence.

It has been widely recognized that neuropathic pain, which is characterized by spontaneous burning pain, hyperalgesia (an exaggerated pain in response to painful stimuli) and allodynia (a pain evoked by normally innocuous stimuli), may result from hypersensitivity due to alteration of primary afferent neurons and/or spinal dorsal horn neurons followed by nerve injury. Neuropathic pain is particularly difficult to treat in the clinic, as it is only partially relieved by high doses of opioids such as morphine

and fentanyl. There are many studies focused on the long-term changes in functions of the spinal cord dorsal horn neurons, containing some receptors, protein kinases and peptides following nerve injury (Petersen-Zeitz and Basbaum, 1999; Scholz and Woolf, 2002). However, little is known about the molecular mechanism of the down-regulation of μ -opioidergic function associated with synaptic plasticity under chronic pain (Bessou and Perl, 1969; Beitel and Dubner, 1976; Woolf, 1983). It, therefore, is worthwhile to investigate whether a neuropathic pain-like state induced by sciatic nerve ligation in rodents could cause a long-lasting change in intracellular signaling in both supraspinal and spinal cord related to the suppression of morphine's effect. This review attempts to summarize the molecular mechanism underlying the suppression of morphine's effect under a neuropathic pain-like state.

Change in the spinal transmission under a neuropathic pain-like state

Increased spinal protein kinase C (PKC) activity and astrocyte under a neuropathic pain-like state and morphine-tolerant state

Several lines of evidence have demonstrated that the activation of PKC plays a critical role in the modulation of synaptic plasticity as characterized by long-term potentiation (Abellovich et al., 1993). PKC is a key regulatory enzyme that modulates both pre- and post-synaptic neuronal function, synthesis and release of neurotransmitters, and the regulation of receptors. It has been recognized that PKC family consists of at least 12 isoforms that possess distinct differences in structure, substrate requirement, expression and localization, therefore, may underlie diverse physiological functions (Nishizuka, 1992; Way et al., 2000). Recent studies have provided evidence for an important role of PKC expressed on dorsal horn neurons in regulating pain hypersensitivity in a number of different pain models (Codderre, 1992; Sluka and Willis, 1997; Ohsawa et al., 2000). It is considered that the activation of PKC in the dorsal horn of the spinal cord may be responsible for the release of excitatory amino acids and neuropeptides, resulting in the initiation of central sensitization. We documented that thermal hyperalgesia induced by sciatic nerve ligation was markedly suppressed by repeated i.t. pretreatment with the selective PKC inhibitor (Fig. 1), but not the specific protein kinase A (PKA) inhibitor, in mice (Yajima et al., 2003). We also found that the level of membrane-bound PKC γ isoform, which is identified in neurons of the brain and inner part of laminae II of the spinal cord, was significantly increased in the ipsilateral side of the spinal cord in sciatic nerve-ligated mice (Fig. 2, Yajima et al., 2002). It is of interest to note that mice lacking PKC γ isoform exhibit normal responses to acute pain stimuli, but they almost completely inhibit the development of neuropathic pain-like behaviors after sciatic nerve ligation (Malmberg et al., 1997; Ohsawa et al., 2001). We recently reported that the immunoreactivity to activated form of conventional PKC (cPKC), including PKC α , PKC β I, PKC β II and PKC γ , was clearly increased on the ipsilateral side of the superficial layers of the L5 lumbar spinal dorsal horn in sciatic nerve-ligated mice (Fig. 3). The increased phosphorylated-cPKC-like immunoreactivity (p-cPKC-IR) observed in the spinal dorsal horn was obviously overlapped with microtubule-associated protein 2a/b (MAP2a/b), which confined to neuronal cell bodies and dendrites (unpublished data). Collectively, these findings provide further evidence that the activation of neuronal cPKC in the dorsal horn of the spinal cord by nerve injury may play a key factor for the development of neuropathic pain-like state in mice.

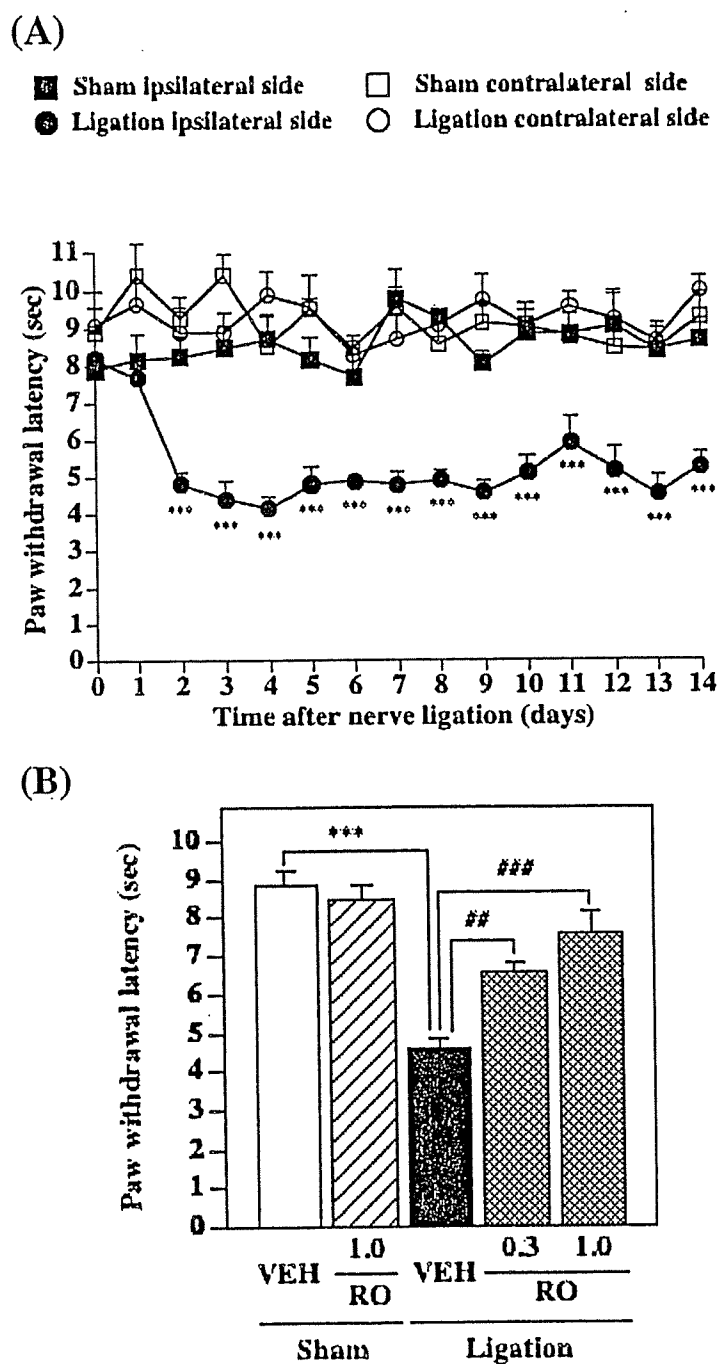


Fig. 1. (A) Time course changes in the latency of paw withdrawal from a thermal stimulus induced by partial sciatic nerve ligation in mice. Partial ligation of sciatic nerve caused a marked decrease in the latency of paw withdrawal from a thermal stimulus only on the ipsilateral (nerve-ligated) side of the hind paw of mice. Each point indicates the mean \pm S.E.M. of 6–7 mice. *** $p < 0.001$: Sham-Ipsilateral side vs. Ligation-Ipsilateral side. (B) Effect of repeated intrathecal (i.t.) injection of the selective PKC inhibitor RO-32-0432 on latencies of paw withdrawal from a thermal stimulus on the ipsilateral side of nerve-ligated mice. Groups of mice were injected i.t. with RO-32-0432 (RO; 0.3 and 1.0 nmol/mouse) or its vehicle (VEH) 30 min prior to nerve ligation and once a day for 7 consecutive days. Each column indicates the mean \pm S.E.M. of 4–8 mice. *** $p < 0.001$: VEH-Sham group vs. VEH-Ligation group, ## $p < 0.01$ and ### $p < 0.001$: VEH-Ligation group vs. RO-Ligation group.

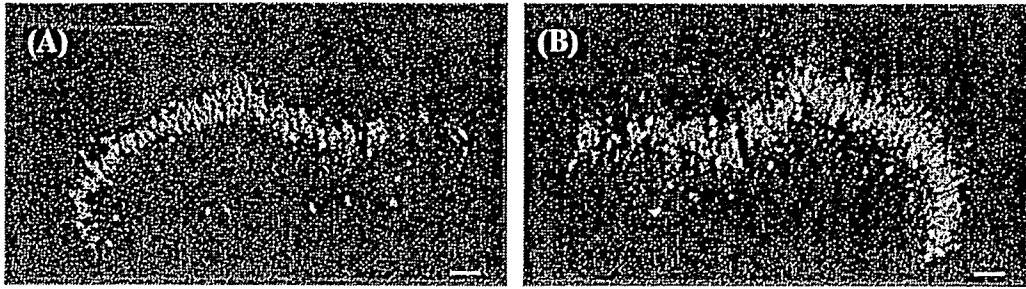


Fig. 2. Immunofluorescent staining for protein kinase C γ (PKC γ)-IR on the dorsal horn of the L5 lumbar spinal cord in nerve-ligated rats. The PKC γ -IR was clearly increased on the ipsilateral side in the superficial laminae of the L5 lumbar spinal dorsal horn in nerve-ligated rats (B) as compared to that observed on the contralateral side (A). Scale bars; 50 μ m.

For years, astrocytes were considered only to have supportive and nutritive functions in the CNS. However, advanced imaging methods show that glia communicates with one another and with neurons primarily through chemical signals. The activated glial cells are characterized by decreased ramification, hypertrophy, proliferation, and the up-regulation of immunoregulatory molecules, including nitric oxide, prostaglandins, excitatory amino acids and nerve growth factors (Raivich et al., 1999). A growing body of evidence suggests that synaptic astrocytes regulate synaptic transmission by responding to signaling molecular. Recently, there are several lines of evidence supporting the hypothesis that spinal cord glia are implicated in exaggerated pain states created by such diverse manipulations as subcutaneous inflammation, neuropathy, and spinal immune activation (Watkins et al., 2001). We recently found that the level of glial fibrillary acidic protein (GFAP)-IR, a specific astrocyte marker, was elevated mostly in the ipsilateral side of the spinal dorsal horn in sciatic nerve-ligated mice (Fig. 4). The apparent each individual astrocyte labeled by GFAP was hypertrophied with an enlarged cell body and was not co-localized with the activated form of cPKC-IR in the spinal dorsal horn of nerve-ligated mice. These findings suggest that the enhanced cPKC activity in the dorsal horn of the spinal cord is located within the primary afferent and/or dorsal horn neurons, but not within astroglial cells. It is worthwhile to note that, like nerve injury, the increase in cPKC activity and the astroglial hypertrophy in this area were

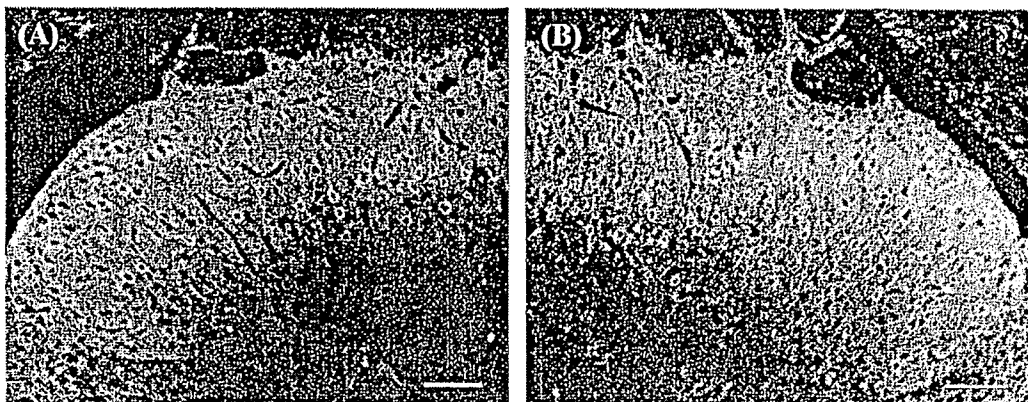


Fig. 3. Immunofluorescent staining for phosphorylated-conventional PKC-IR (p-cPKC-IR) on the dorsal horn of the L5 lumbar spinal cord in nerve-ligated mice. The p-cPKC-IR was clearly increased on the ipsilateral side in the superficial laminae of the L5 lumbar spinal dorsal horn in nerve-ligated mice (B) as compared to that observed on the contralateral side (A). Scale bars; 50 μ m.

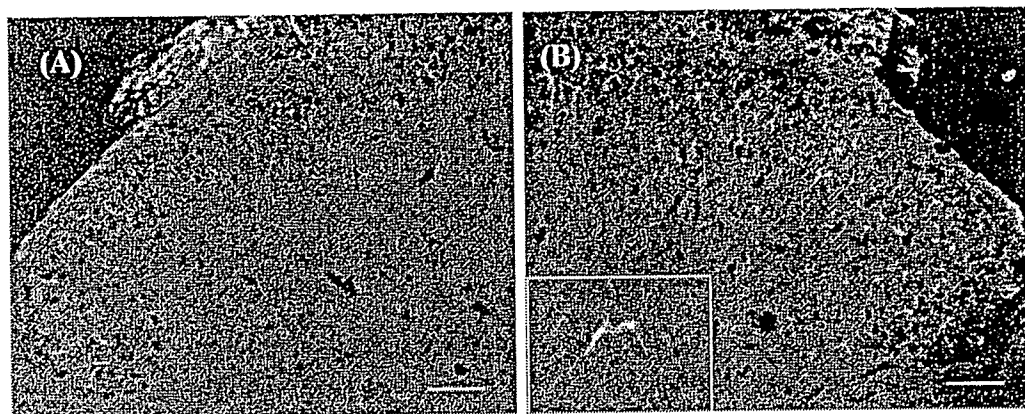


Fig. 4. Immunofluorescent staining for GFAP-IR on the dorsal horn of the L5 lumbar spinal cord in nerve-ligated mice. The GFAP-IR was clearly increased with morphologic differentiation on the ipsilateral side in the superficial laminae of the L5 lumbar spinal dorsal horn in nerve-ligated mice (B) as compared to that observed on the contralateral side (A). Scale bars; 50 μ m.

observed by repeated morphine treatment (Narita et al., 2004). Several studies have demonstrated that neuronal plasticity associated with hyperalgesia and morphine tolerance has similar cellular and molecular mechanisms, suggesting predictable interactions between hyperalgesia and morphine tolerance through the common mechanism. Taken together, these findings support the possibility that astroglial hypertrophy and increase in neuronal cPKC activity in the dorsal horn of the spinal cord induced by either neuropathy or chronic treatment with morphine leads to the change in synaptic transmission.

Direct evidence for the suppression of morphine analgesia under a neuropathic-pain like state

Although pain produced by tissue injury can usually be controlled by opioids, neuropathic pain is often refractory to such treatment. This clinical experience can be supported by the finding that the antinociceptive effect by either s.c. or i.t. treatment with morphine is attenuated in rodents with sciatic nerve ligation (Mao et al., 1995; Nichols et al., 1995; Ossipov et al., 1995; Yaksh et al., 1995). We also confirmed that sciatic nerve ligation caused a significant suppression of the antinociception induced by s.c. administration of morphine in the mouse (Fig. 5). Furthermore, we found that the antinociceptive potency and efficacy induced by i.c.v.-administered morphine were not changed by sciatic nerve ligation (Ozaki et al., 2003), indicating the importance of the spinal area for this suppression.

It is well-known that prolonged exposure to opioids induces adaptive changes, resulting in tolerance or reduced responsiveness to opioids. Recent pharmacological and molecular biological approaches have suggested that the functional change in μ -opioid receptor (MOR) is one of the considerable mechanisms underlying opioid-induced tolerance (Keith et al., 1998). The cloning of MOR reveals several phosphorylation sites (Knapp et al., 1995). Phosphorylation of MOR at diverse sites of its intracellular domain by PKC, G-protein-coupled receptor kinase (GRK), mitogen-activated protein kinase (MAPK) or protein tyrosine kinase has been shown to trigger the phosphorylated (p)-MOR internalization from the cell surface to the cytosol (Narita et al., 1995, 2001b; Koo et al., 1998; Polakiewicz et al., 1998; Kramer et al., 2000), which is thought to be an important step toward desensitization (Narita et al.,

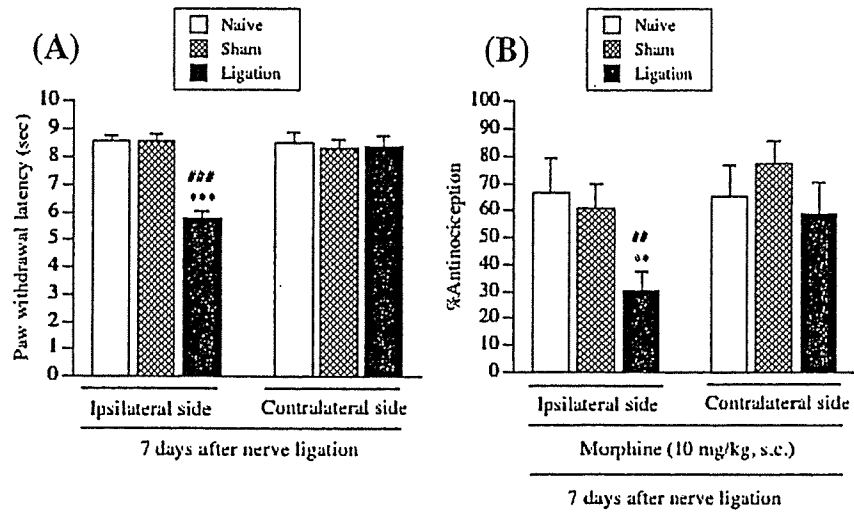


Fig. 5. (A) Changes in thermal paw withdrawal latencies of nerve-ligated mice. The measurement of thermal threshold was performed 7 days after nerve ligation. Each column represents the mean \pm S.E.M. of 9–12 mice. *** $p < 0.001$: Ipsilateral side of Naive and Sham group vs. Ipsilateral side of ligation group, ### $p < 0.001$: Contralateral side of all groups vs. Ipsilateral side of ligation group. (B) Antinociceptive effect produced by morphine under a neuropathic pain-like state. Groups of mice were treated with morphine (10 mg/kg, s.c.) 7 days after nerve ligation. The antinociception was measured at 30 min after morphine injection using the thermal hyperalgesic test. Each column indicates the mean \pm S.E.M. of 9–12 mice. ** $p < 0.01$: Ipsilateral side of Naive and Sham group vs. Ipsilateral side of ligation group, ### $p < 0.01$: Contralateral side of all groups vs. Ipsilateral side of ligation group.

1996). In particular, agonist-specific phosphorylation of Ser375 in the mouse MOR is essential for its internalization (Kouhen et al., 2001). In our recent study, we found using p-MOR (Ser375) antibody that p-MOR-IR was clearly increased on the ipsilateral side in the superficial laminae of the L5 lumbar spinal dorsal horn in nerve-ligated mice as compared to that found on the contralateral side (Fig. 6). These findings suggest that, although we cannot completely exclude the possibility of long-lasting changes in

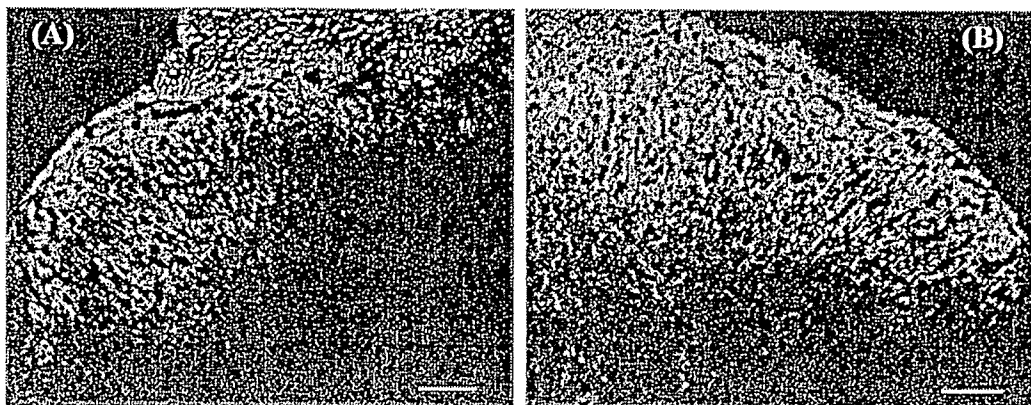


Fig. 6. Immunofluorescent staining for phosphorylated- μ opioid receptor-IR (p-MOR-IR) on the dorsal horn of the L5 lumbar spinal cord in nerve-ligated mice. The p-MOR-IR was clearly increased on the ipsilateral side in the superficial laminae of the L5 lumbar spinal dorsal horn in nerve-ligated mice (B) as compared to that observed on contralateral side (A). Scale bars; 50 μ m.

the neuronal transmission at the supraspinal site under the neuropathic pain-like state, the phosphorylation of the MOR in the spinal cord under a neuropathic pain-like state may, at least in part, contribute to the suppression of the antinociceptive effect produced by morphine.

Change in brain dynamics under chronic pain-like state

Direct evidence for spinal PKC in the expression of chronic pain-like state

The neuropathic pain following nerve injury or tissue inflammation depends both on an increase in the sensitivity of these first synapses at the site of injury and on an increase in the excitability of neurons in the CNS (Bessou and Perl, 1969; Beitel and Dubner, 1976; Woolf, 1983). A growing body of evidence suggests that several second messenger systems have been implicated in the development or maintenance of hyperalgesia induced by nerve injury. As mentioned previously, we demonstrated that the up-regulation of cPKC in the spinal cord was observed following sciatic nerve ligation in mice. Furthermore, a specific PKC activator, phorbol 12,13-dibutyrate (PDBu), when given i.t., produced a long-lasting hyperalgesic behavior as indicated by severe tail-shaking, vocalization, scratching and biting behaviors in a dose-dependent manner in mice (unpublished data). Collectively, these findings provide further evidence that the activation of spinal PKC is closely related to the development or maintenance of central sensitization to nociceptive transmission.

It is considered to be worthwhile to investigate the ascending nociceptive transmission from the dorsal horn to brain areas involved in the processing of noxious stimuli. Second-order neurons ascend the spinal cord to terminate in many supraspinal structures throughout the brain stem, thalamus and cortex. In the thalamus, it is well-known that these systems are divided into two main groups such as ventrobasal complex and intralaminar nuclei (Siddall and Cousins, 1998). Former including the ventral posterolateral nuclei and ventral posteromedial nuclei, is involved in the sensory discriminative component of pain and further projects to the somatosensory cortex (Yen et al., 1989; Casey et al., 1994; Siddall and Cousins, 1998). Latter including the central medial nuclei and parafascicular nucleus (PF), is associated with the affective motivational aspects of pain and projects to the cingulate gyrus (CG) (Yen et al., 1989; Siddall and Cousins, 1998). To date, many researchers have expected prompt changes at the supraspinal site during a persistent pain-like state. Previous immunohistochemical study demonstrated that the expression of COX-2-IR in vascular endothelial cells throughout the CNS is enhanced during capsaicin-induced allodynia, indicating that the expression of COX-2 in the brain may be involved in induction of the inflammation-induced hyperalgesia (Ibuki et al., 2003). Furthermore, recent evidence has indicated that peripheral inflammation accompanied with hyperalgesia also alters the structure and increases the permeability of the blood brain barrier (BBB) (Wolka et al., 2003). Taken together, these findings suggest that a persistent pain-like state may lead to functional changes at the supraspinal level as well as spinal level.

Augmentation of c-fos expression is a well-established as a marker of neuronal activation in response to noxious stimuli (Dragunow and Faull, 1989). We previously found that a single i.t. injection of a specific PKC activator, PDBu, caused a marked increase in the number of c-fos-IR expressing cells in the PF, CG and amygdala, but not hippocampus (unpublished data). These findings provide evidence that noxious stimuli activates neurons in the PF, CG and amygdala. Our data support the possibility that