

play an essential role in maintenance of the neuro-pathic state.

Glutamate is a well-known excitatory neurotransmitter in the central nervous system (CNS). The important role of glutamate and its receptors as central components of pain and the development and maintenance of central sensitization has been widely studied. A growing body of evidence suggests that the cingulate cortex (CG) may be involved in modulation of the experience of pain and negative emotionality related to pain. Glutamate transmission is also critical for controlling cortical activity. Indeed, it has been reported that most midline-intralaminar thalamic neurons that express Vglut2, which is a marker of glutamate neuron, project to the medial prefrontal cortex, including the CG. However, it is not fully understood whether chronic pain could change glutamatergic transmission in the CG.

The study of immediate-early genes (IEGs) has been widely used to assess the activity of specific neuronal populations in response to a stimulus. Hunt et al. (1987) were the first to show that noxious stimulation can induce the expression of the IEG *c-fos* in the spinal cord dorsal horn. Further studies of *c-fos* and other IEGs have repeatedly confirmed that painful and analgesic stimulation can induce their expression in the CNS. *c-Jun* is a component of the transcription factor AP-1, which binds and activates transcription at TRE/AP-1 elements. The transcriptional activity of *c-Jun* is regulated by phosphorylation at Ser 63 and Ser 73. Therefore, the study of IEGs is likely to be useful for determining the central participants in nociceptive and antinociceptive pathways.

In this study, we demonstrated that repetitive mild noxious heat stimuli increased glutamate release and promoted the phosphorylation of a *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor subunit, NR1, and *c-jun* in the CG along with behavioral measures of enhanced pain under a neuropathic pain-like state.

## MATERIALS AND METHODS

This study was conducted in accordance with the Guiding Principles for the Care and Use of Laboratory Animals, Hoshi University, as adopted by the Committee on Animal Research of Hoshi University, which is accredited by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan.

### Animals

In this study, we used male Sprague-Dawley rats (Tokyo Laboratory Animals Science, Tokyo, Japan) weighing 230–250 g. Animals were kept in a room with an ambient temperature of  $23^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$  and a 12-hr light–dark cycle (lights on 08:00 a.m. to 08:00 p.m.). Food and water were available ad libitum. All animals were housed individually, and all behavioral

studies were performed during the light period. All procedures were performed in accordance with the study protocol approved by the Animal Research Committee of Hoshi University.

### Neuropathic pain model

The rats were deeply anesthetized with isoflurane. We produced a partial sciatic nerve injury by tying a tight ligature with a 8-0 silk suture around approximately one-third to one-half the diameter of the sciatic nerve on the right side (ipsilateral side) under a light microscope (SD30, Olympus, Tokyo, Japan) as described previously (Malmberg and Basbaum, 1998; Seltzer et al., 1990). In sham-operated animals, the nerve was exposed without ligation.

### Mild noxious heat stimulation

Contact heat stimulation was performed using a custom-made, computer-controlled Peltier heating and cooling device. Peltier elements with a surface measuring  $8.3 \times 8.3$  mm were fixed at the right hind paw. Starting at a baseline of  $34^{\circ}\text{C}$ , a stimulation temperature of  $43$ – $46^{\circ}\text{C}$  was reached after 18 sec at  $0.67^{\circ}\text{C}/\text{sec}$ . The stimulation temperature plateau was held for 20 sec. Over the subsequent 22 sec, the temperature was dropped linearly back to the baseline.

### Pain-like behaviors

To observe pain-like behaviors induced by mild noxious heat stimuli, rats were immediately anesthetized using isoflurane. Animals were then supplied with 1% isoflurane via a fitted mask. Peltier elements were tightly attached to the right hind paw. The number of flinching behaviors was counted, and the duration of flinching behaviors was measured for 10 min after the application of mild noxious heat stimuli.

### Surgery and microinjection

After 3 days of habituation to the main animal colony, all rats were anesthetized with sodium pentobarbital (50 mg/kg intraperitoneally). The anesthetized animals were placed in a stereotaxic apparatus. The skull was exposed, and a small hole was made using a dental drill. A guide cannula (AG-4; Eicom, Kyoto, Japan) was implanted into the CG (from bregma: posterior,  $+1.70$  mm; lateral,  $+0.40$  mm; and ventral,  $-0.50$  mm). The guide cannula was fixed to the skull with cranioplastic cement. Two to three days after surgery, the animals underwent a sham operation or ligation.

### Quantification of glutamate

Stereotaxic surgery was performed under sodium pentobarbital (70 mg/kg, intraperitoneally) anesthesia. Rats were placed in a stereotaxic apparatus, and the skull was exposed. A small hole was then made

using a dental drill. A microdialysis probe (D-I-6-01; 1 mm membrane length; Eicom) was implanted into the CG (from bregma: anterior, +1.7 mm; lateral, -0.4 mm; and ventral, -1.1 mm) according to the atlas of Paxinos and Franklin (1997). The microdialysis probe was fixed to the skull with cranioplastic cement. At 24 hr after implantation, rats were placed in the experimental cages (30 cm wide  $\times$  30 cm long  $\times$  30 cm high). The probe was perfused continuously at a flow rate of 2  $\mu$ L/min with artificial cerebrospinal fluid containing 0.9 mM MgCl<sub>2</sub>, 147.0 mM NaCl, 4.0 mM KCl, and 1.2 mM CaCl<sub>2</sub>. Outflow fractions were taken every 5 min. After eight baseline fractions were collected, rats received mild noxious heat stimuli to the hind paw by Peltier module. For this experiment, dialysis samples were collected for 60 min after the application of mild noxious heat stimuli. During the measurements, mice were slightly anaesthetized with isoflurane (0.5%). Dialysis fractions were then analyzed using high-performance liquid chromatography with electrochemical detection (HTEC-500; Eicom). Glutamate was separated by a column with a mobile phase containing ammonium chloride (2.67 g/L), 10% ammonia solution (80  $\mu$ L/L), and hexadecyl trimethyl ammonium bromide (250 mg/L). The mobile phase was delivered at a flow rate of 0.40 mL/min. Glutamate was identified according to the retention times of a glutamate standard, and the amounts of glutamate were quantified by calculations using peak areas. The baseline microdialysis data were calculated as concentrations in the dialysates. Other microdialysis data are expressed as percentages of the corresponding baseline level.

#### RNA preparation and semiquantitative analysis by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR)

Total RNA obtained from the CG of rats was extracted using the SV Total RNA Isolation system (Promega Co., Madison, WI). The CG was quickly removed after rats were decapitated and homogenized in ice-cold lysis buffer containing  $\beta$ -mercaptoethanol following the manufacturer's instructions. First-strand cDNA was prepared as described previously (Narita et al., 2001), and the *c-fos*, *c-jun*, *JunB*, or *Fra-1* gene was amplified in 50  $\mu$ L of a (PCR) solution containing MgCl<sub>2</sub>, dNTP mix, and DNA polymerase with synthesized primers (*c-fos*: 5'-CAT CGG CAG AAG GGG CAA AGT AGA G-3' [sense] and 5'-TGC CGG AAA CAA GAA GTC ATC AAA G-3' [antisense], *c-jun*: 5'-CAA CAT GCT CAG GGA ACA GGT G-3' [sense] and 5'-GGA GTT CAT CCG CAA TCT AGC C-3' [antisense], *JunB*: 5'-CCG GAT GTG CAC GAA AAT GGA ACA G-3' [sense] and 5'-ACC GTC CGC AAA GCC CTC CTG -3' [antisense], *Fra-1*: 5'-CAT GTA CCG AGA CTT CGG GG-3' [sense] and 5'-GCC TCA CAA AGC

CAG GAG TG-3' [antisense], glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase: 5'-CCC ACG GCA AGT TCA ACG G-3' [sense] and 5'-CTT TCC AGA GGG GCC ATC CA-3' [antisense]). Samples were heated to 94°C for 2 min, 55°C for 2 min, and 72°C for 3 min and cycled 29 times through 94°C for 1 min, 55°C for 2 min, and 72°C for 3 min. The final incubation was at 72°C for 7 min. The mixture was subjected to 2% agarose gel for electrophoresis with the indicated markers and primers for the internal standard (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase). Each sample was applied to more than two lanes in the same gel. The agarose gel was stained with ethidium bromide and photographed with UV transillumination. The intensity of the bands was analyzed and quantified by computer-assisted densitometry using ImageJ (free download software developed by the National Institutes of Health, Bethesda, MD). For the control, the different intensities of each band obtained from sham-operated rats were analyzed, and the average intensity was calculated. Each control intensity was then compared again with the average intensity to calculate the standard error. Under these conditions, the intensities of bands for samples obtained from sciatic nerve-ligated rats were analyzed and compared with the average intensity for sham-operated rats. Finally, the percentage of the control with standard error of mean (SEM) for each sample was quantified.

#### Immunohistochemistry

Seven days after surgery, rats received mild noxious heat stimulation. Fifteen minutes after stimulation, rats were deeply anesthetized by the inhalation of 3% isoflurane with oxygen as the carrier gas and intracardially perfusion-fixed with freshly prepared 4% paraformaldehyde in 0.1M phosphate-buffered saline (PBS, pH 7.4). After perfusion, the brains were quickly removed, and thick coronal sections of the frontal cortex, including the CG, were rapidly dissected and postfixed in 4% paraformaldehyde for 3 hr. They were then permeated with 20% sucrose in 0.1M PBS for 1 day and 30% sucrose in 0.1M PBS for 2 days with agitation, and finally frozen in an embedding compound (Sakura Finetechnical, Tokyo, Japan). All samples were stored at -30°C until use. Transverse sections 8-mm thick were cut using a cryostat (Leica CM1510; Leica Microsystems, Heidelberg, Germany). The CG sections were blocked in 10% normal goat serum in 0.01M PBS for 1 hr at room temperature. Primary antibody was diluted in 0.01M PBS containing 10% normal goat serum (1:250 phosphorylated-NR1 [Ser 896] [Upstate Biotechnology, Inc, NY], 1:300 phosphorylated-c-jun [Ser73] [Cell Signaling, Beverly, MA]) and incubated for 2 days overnight at 4°C. The samples were then rinsed and incubated with the appropriate secondary antibody conjugated

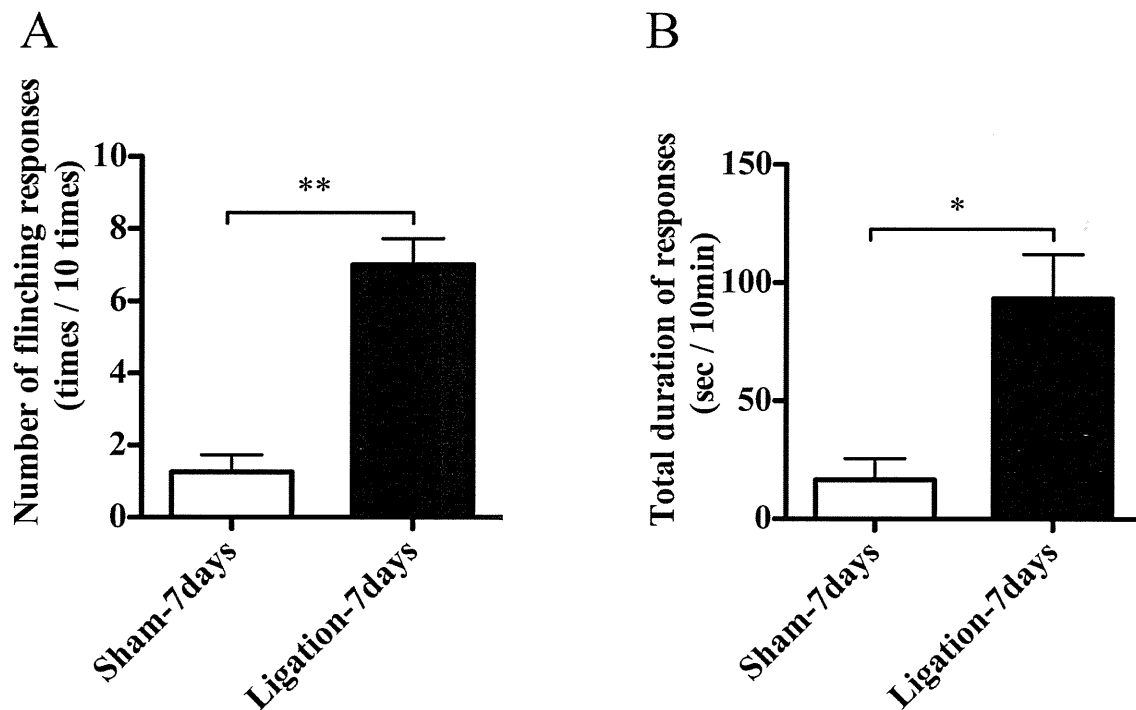


Fig. 1. Effect of mild noxious heat stimuli on sham-operated or sciatic nerve-ligated rats. Immediately after the application of mild noxious heat stimuli, the number of flinching behaviors was counted (A) and the total duration of flinching behaviors was measured (B) for 10 min after the application of mild noxious heat stimuli to the right hind paw of rats. Each column represents the mean  $\pm$  SEM of six rats. Student's *t*-test: \**P* < 0.05 and \*\**P* < 0.01 vs. sham-operated group.

with Alexa 488 (Molecular Probes, Eugene, OR) for 2 hr at room temperature. The slides were then coverslipped with PermaFluor Aqueous mounting medium (Immunon, Pittsburgh, PA). The fluorescence of immunolabeling was detected using a light microscope (Olympus AX-70; Olympus Optical, Tokyo, Japan) and photographed with a digital camera (Polaroid PDMC II/OL; Olympus Optical).

Digitized images of CG sections obtained from five independent rats for each group were captured at a resolution of 1316  $\times$  1035 pixels with a camera (Polaroid PDMCII/OL). The upper and lower threshold density ranges were adjusted to encompass and match the immunoreactivity to provide an image with immunoreactive material appearing in black pixels and nonimmunoreactive material as white pixels. The number of p-NR1- or p-c-jun-labeled cells in each area was then counted, and the mean ( $\pm$ SEM) number of cells was calculated. A standardized rectangle was positioned over the CG area of sham-operated rats. At the same position on the CG area of sciatic nerve-ligated rats, the number of positive cells within the same threshold was again calculated.

#### Statistical analysis

Data are expressed as the mean with SEM. Two-way analysis of variance with independent and repeated measures, as well as planned comparisons or Student's

*t*-tests, was used as appropriate for the experimental design. Multiple comparisons were performed using the Bonferroni post-hoc test, where appropriate. All statistical analyses were performed with Prism version 5.0a (GraphPad Software, La Jolla, CA).

## RESULTS

### Pain-like behaviors induced by mild noxious stimuli in sciatic nerve-ligated rats

We observed pain-like behaviors induced by mild noxious stimuli under a neuropathic pain-like state in rats. As shown in Figure 1, mild noxious stimuli significantly increased both the number of flinching responses in sciatic nerve-ligated rats and the duration of these responses compared with those in sham-operated rats (\**P* < 0.05 and \*\**P* < 0.01, vs. sham-operated rats).

### Increase in dialysate glutamate level induced by mild noxious stimuli under a neuropathic pain-like state

Figure 2A shows the placement of microdialysis probes within the rat CG. Probe-inserted regions were localized in the CG. Only data from rats in which probes had been accurately inserted in the CG were used for subsequent statistical analysis. In the microdialysis study, there was no difference in the

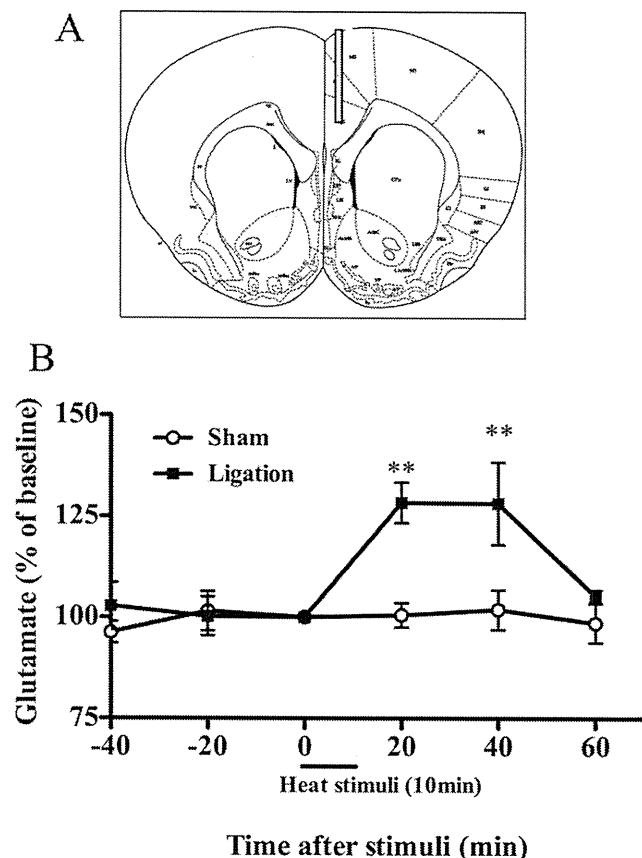


Fig. 2. Change in the dialysate glutamate level induced by mild noxious heat stimuli in sham-operated and sciatic-nerve ligated rats. **A:** Location of microdialysis probe sites in the rat cingulate cortex (CG). Stippled lines represent regions in which microdialysis probes were inserted in the rat brain. **B:** Effects of mild noxious heat stimuli on the dialysate glutamate level in the CG of sham-operated and sciatic nerve-ligated rats. Mild noxious heat stimuli were applied at time 0. The data are expressed as percentages of the corresponding baseline levels with SEM of seven mice. Error bars represent SEM;  $n = 7$ ; two-way analysis of variance and Bonferroni test (unless otherwise indicated). \*\* $P < 0.01$ .

basal level of glutamate in the CG between sham-operated and nerve-ligated rats. The effects of mild noxious stimuli on the dialysate glutamate level in the rat CG are shown in Figure 2B. The level of glutamate was markedly increased by mild noxious stimuli in nerve-ligated rats compared with that in sham-operated rats. Two-way analysis of variance showed a significant interaction between operation and time ( $F_{(5,30)} = 4.906$ ,  $P < 0.01$ ), a significant effect of operation ( $F_{(1,30)} = 6.799$ ,  $P < 0.001$ ), and a significant effect of time ( $F_{(5,30)} = 6.416$ ,  $P < 0.05$ ).

#### Changes in phosphorylated-NR1-like immunoreactivity after mild noxious stimuli under a neuropathic pain-like state in the CG of rats

To investigate a possible change in the level of phosphorylated-NR1 in the CG of nerve-ligated rats

with mild noxious stimuli, immunohistochemical studies were performed. In this study, the sample preparation for the immunostaining of phosphorylated-NR1 was performed at 15 min after heat stimuli using the Peltier module under the sciatic nerve ligation. Phosphorylated-NR1-like immunoreactivity was detected in the CG of sham-operated rats with mild noxious stimuli (Fig. 3A). In nerve-ligated rats with mild noxious stimuli, phosphorylated-NR1-like immunoreactivity in the CG was markedly increased compared with that in sham-operated rats (Fig. 3B; \*\*\* $P < 0.001$  vs. sham-operated rats)

#### No change in the expression of IEG mRNAs in the CG of rats with mild noxious heat stimuli under a neuropathic pain-like state

In the reverse transcription-polymerase chain reaction assay, there were no differences between sham-operated and ligated mice with regard to mRNA levels of the IEGs *c-fos*, *c-jun*, *junB*, and *fra-1* in the CG after sciatic nerve ligation (Fig. 4).

#### Changes in phosphorylated-c-Jun-like immunoreactivity after mild noxious stimuli under a neuropathic pain-like state in the CG of rats

Under these conditions, we investigated a possible change in the level of phosphorylated-c-Jun in the CG of nerve-ligated rats with mild noxious stimuli. In this study, the sample preparation for the immunostaining of phosphorylated-c-Jun was performed at 15 min after heat stimuli using the Peltier module under the sciatic nerve ligation. Immunohistochemical studies showed that phosphorylated-c-Jun-like immunoreactivity was detected in the CG of sham-operated rats with mild noxious stimuli (Fig. 5A). In nerve-ligated rats with mild noxious stimuli, phosphorylated-c-Jun-like immunoreactivity in the CG was markedly increased compared with that in sham-operated rats (Fig. 5B; \*\* $P < 0.01$  vs. sham-operated rats)

## DISCUSSION

In this study, we first investigated whether mild noxious heat stimuli could cause pain-like behaviors under a neuropathic pain-like state. Mild noxious stimuli increased the duration and number of spontaneous pain-like behaviors such as flinching in sciatic nerve-ligated rats, but not in sham-operated rats. Under the present condition, an *in vivo* microdialysis study showed that mild noxious heat stimuli caused a robust and significant increase in glutamate release in the CG of sciatic nerve-ligated rats. A growing body of evidence suggests that glutamate and its receptors play mediatory and modulatory roles in peripheral nociception and sensitization. Furthermore, glutamate is an excitatory neurotransmitter in the

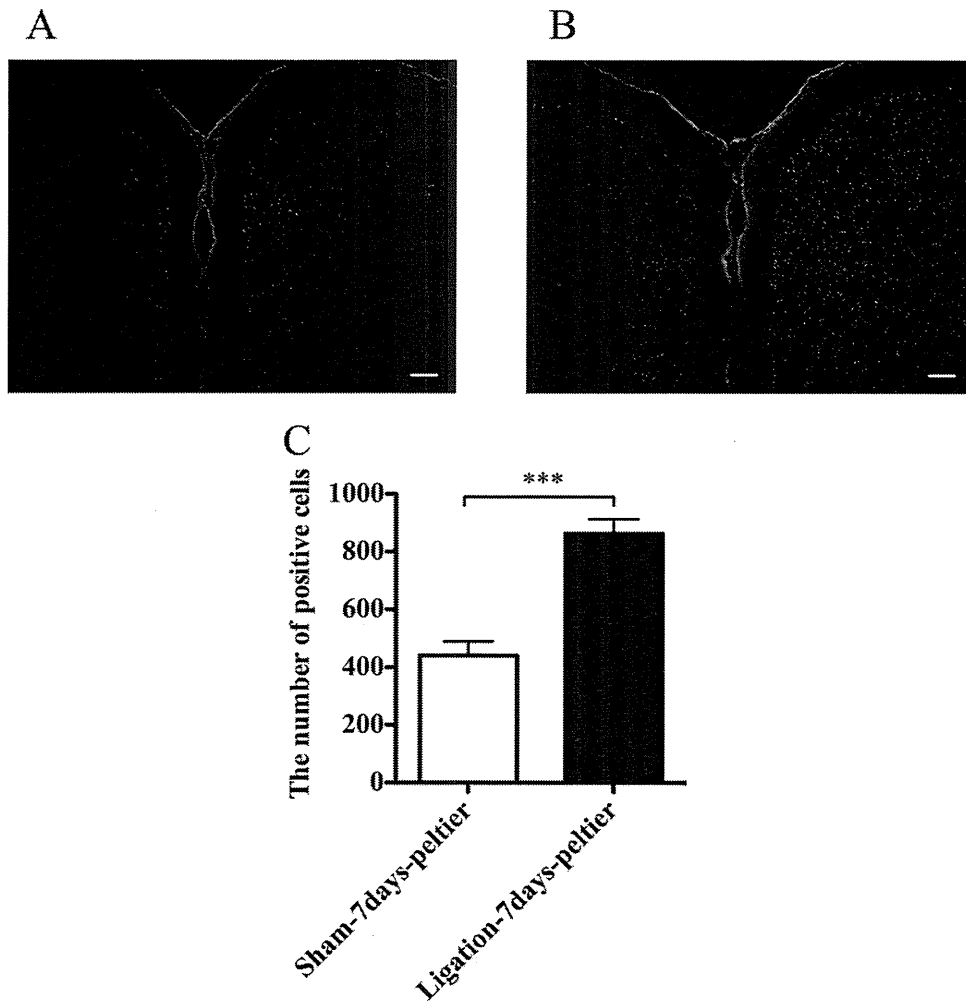


Fig. 3. Changes in the levels of phosphorylated-NR1 immunoreactivity (p-NR1-IR) in the CG of rats with neuropathic pain. **A,B:** Increase in p-NR1-IR in the CG of rats after mild noxious heat stimuli after sham-operation (A) or sciatic nerve ligation (B). The sample preparation for the immunostaining of phosphorylated-NR1 was performed at 15 min after heat stimuli using the Peltier module

under the sciatic nerve ligation. Scale bars: 50  $\mu\text{m}$ . **C:** Number of p-NR1-IR-positive cells in the CG of rats with sciatic nerve ligation or sham operation. The number of p-NR1-IR-positive cells was counted as described in the text. Student's *t*-test: \*\*\* $P < 0.001$  vs. sham-operated group.

CNS, and glutamate and its receptors play an important role in the development and maintenance of central sensitization. In this study, we also found that mild noxious heat stimuli caused a robust and significant increase in phosphorylated-NR1-positive cells in the CG of sciatic nerve-ligated rats. Protein phosphorylation is a major mechanism by which glutamate receptor function is regulated (Dingledine et al., 1999). It was previously reported that the responses of neurons in slices of the trigeminal nucleus caudalis to NMDA are enhanced after the activation of protein kinase C in the neurons (Chen and Huang, 1991), and these enhanced responses can be explained by an increased probability of channel opening and a reduction in the voltage-dependent  $\text{Mg}^{2+}$  block of the NMDA receptor channels (Chen and Huang, 1992). Such changes in NMDA receptor function may depend on the phosphorylation of NMDA receptors

(Hatt, 1999; Raymond et al., 1994). In addition, it was previously reported that the increase in the number of phosphorylated-NR1-positive cells in the spinothalamic tract in the dorsal horn of the spinal cord has a time course that parallels the central sensitization of spinothalamic tract cells in the capsaicin-induced inflammatory pain-like state (Zou et al., 2000). If we consider these findings, the present data suggest that the increased level of released glutamate and the associated phosphorylation of NR1 subunit in the CG by mild noxious stimuli under the sciatic nerve ligation could explain the development of central sensitization under a neuropathic pain-like state.

IEGs, such as *c-fos*, *c-jun*, *Fra-1*, and *JunB*, were originally described as a class of genes that were rapidly and transiently expressed in cells after various forms of stimulation. Member of the Fos and Jun protein families participate in the regulation of a variety

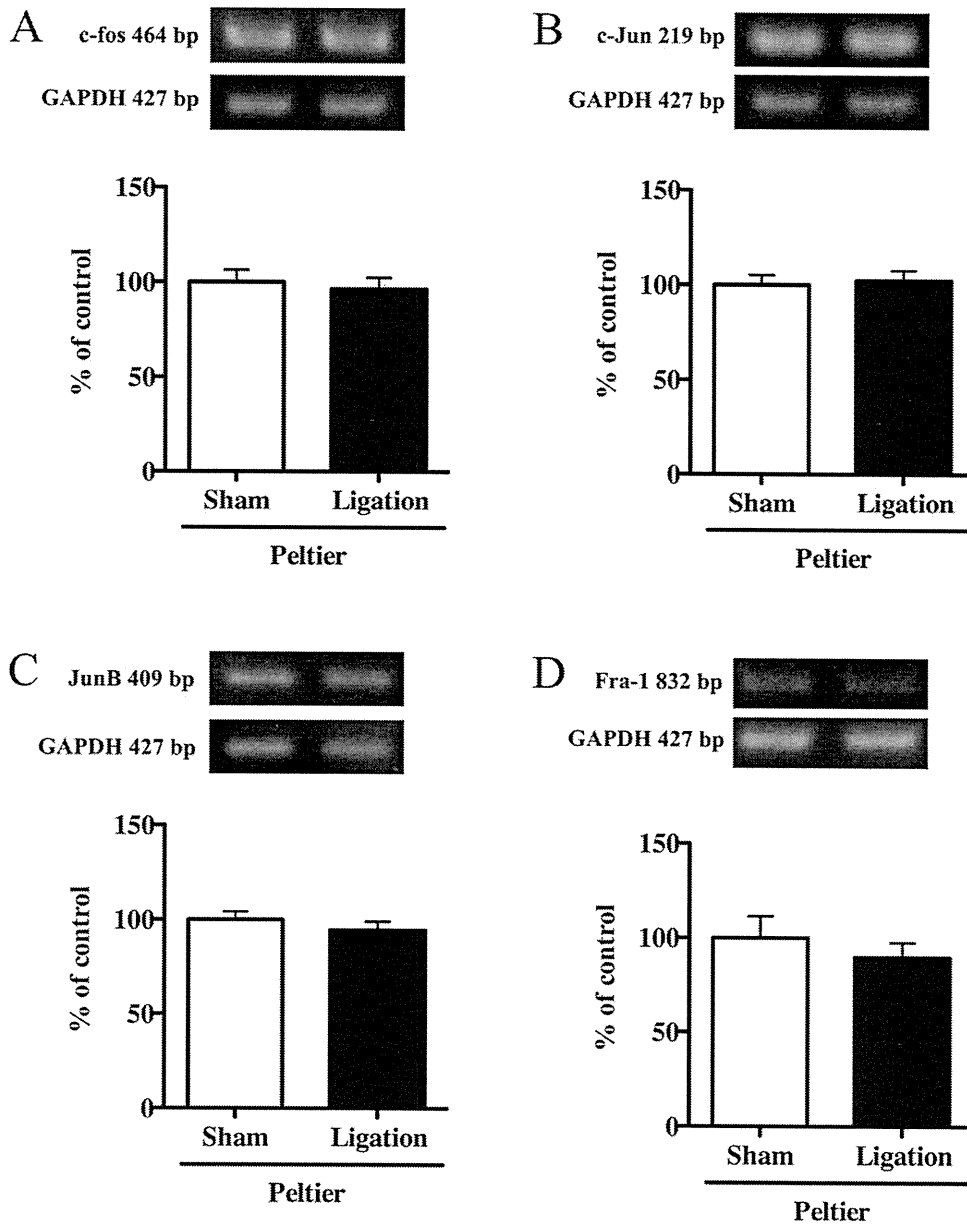


Fig. 4. Representative reverse transcription-polymerase chain reaction for c-fos (A), c-jun (B), JunB (C), Fra-1 (D), and the internal standard glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) mRNAs. The intensity of the bands was determined in a semiquantitative manner using ImageJ software. Each value for c-fos, c-jun,

JunB, or Fra-1 mRNA in sciatic nerve-ligated rats was normalized by the value for the respective GAPDH mRNA. The values in nerve-ligated rats are expressed as a percentage of the increase in sham-operated rats. Each column represents the mean  $\pm$  SEM of five samples. Error bars represent SEM.

of cellular processes. In the CNS, IEGs are expressed after only specific types of stimulation. The events from cell-surface stimulation to IEG expression in the nucleus are complex and involve multiple second-messenger pathways. The details of these pathways have been described (Armstrong and Montminy, 1993; Ginty et al., 1992; Lee et al., 1992; Lerea and McNamara, 1993; Munglani and Hunt, 1995; Peunova and Enikolopov, 1993), and, in general, several neurotransmitters that are associated with the processing of nociceptive information, such as glutamate and

substance P, increase the concentration of  $Ca^{2+}$  in postsynaptic neurons, which could be associated with NMDA receptors, leading to IEG activation. The transcriptional activity of c-jun seems to be enhanced in response to phosphorylation at Ser63 and Ser73 in its activation domain. The phosphorylation of Ser73 seems to be more critical than the phosphorylation of Ser63, which usually occurs to a lower extent and is insufficient for stimulating the activating function of c-jun (Pulverer et al., 1991; Smeal et al., 1991, 1994). In this study, mild noxious heat stimuli failed to

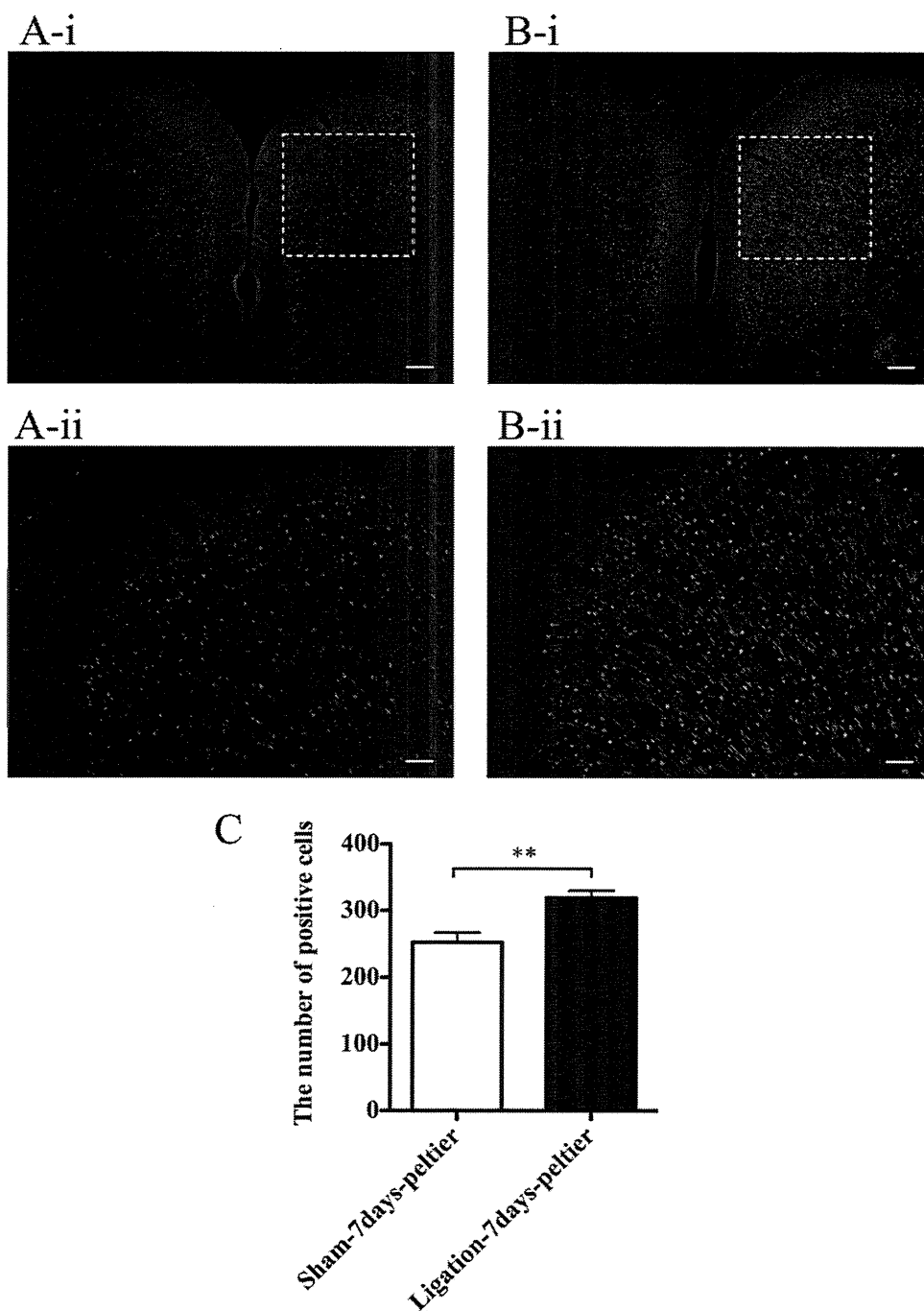


Fig. 5. Changes in the levels of phosphorylated-c-jun immunoreactivity (p-c-jun-IR) in the CG of rats with neuropathic pain. **A,B:** Increase in p-c-jun-IR in the CG of rats after mild noxious heat stimuli after sham-operation (A) or sciatic nerve ligation (B). **A-ii, B-ii:** Higher magnification. Scale bars: 50  $\mu$ m. **C:** Numbers of p-c-jun-IR-positive cells in the CG of rats with sham operation or sciatic nerve ligation. The number of p-c-jun-IR-positive cells was counted as described in the text. Student's *t*-test: \*\**P* < 0.01 vs. sham-operated group.

change the mRNA levels of c-jun, c-fos, Fra-1, and JunB under a neuropathic pain-like state. However, mild noxious heat stimuli caused an increase in p(Ser73)-c-jun-positive cells in the CG of nerve-ligated rats compared with the levels in sham-operated rats. Although additional research is needed, these find-

ings raise the possibility that an increased level of p-c-jun is critical for the glutamate-linked central sensitization caused by peripheral noxious stimulation.

In conclusion, the present data constitute direct evidence that neuropathic pain with mild noxious heat stimuli produces an increase in glutamate

release, the phosphorylation of NR1, and the activation of c-jun in the CG. This phenomenon could lead to a neuropathic pain-like state associated with "brain sensitization" and result in negative emotionality related to pain.

### REFERENCES

- Armstrong RC, Montminy MR. 1993. Transsynaptic control of gene expression. *Annu Rev Neurosci* 16:17-29.
- Chapman V, Suzuki R, Dickenson AH. 1998. Electrophysiological characterization of spinal neuronal response properties in anaesthetized rats after ligation of spinal nerves L5-L6. *J Physiol* 507(Pt 3):881-894.
- Chen L, Huang LY. 1991. Sustained potentiation of NMDA receptor-mediated glutamate responses through activation of protein kinase C by a mu opioid. *Neuron* 7:319-326.
- Chen L, Huang LY. 1992. Protein kinase C reduces Mg<sup>2+</sup> block of NMDA-receptor channels as a mechanism of modulation. *Nature* 356:521-523.
- Dickenson A, Matthews EA, Suzuki R. 2001. In: Hansson P, Fields HL, Hill RG, Marchettini P, editors. Central nervous system mechanisms of pain in peripheral neuropathy. Seattle, WA: IASP Press. p 85-106.
- Dingledine R, Borges K, Bowie D, Traynelis SF. 1999. The glutamate receptor ion channels. *Pharmacol Rev* 51:7-61.
- Ginty DD, Bading H, Greenberg ME. 1992. Trans-synaptic regulation of gene expression. *Curr Opin Neurobiol* 2:312-316.
- Hatt H. 1999. Modification of glutamate receptor channels: Molecular mechanisms and functional consequences. *Naturwissenschaften* 86:177-186.
- Hunt SP, Pini A, Evan G. 1987. Induction of c-fos-like protein in spinal cord neurons following sensory stimulation. *Nature* 328:632-634.
- Lee JH, Wilcox GL, Beitz AJ. 1992. Nitric oxide mediates Fos expression in the spinal cord induced by mechanical noxious stimulation. *Neuroreport* 3:841-844.
- Lerea LS, McNamara JO. 1993. Ionotropic glutamate receptor subtypes activate c-fos transcription by distinct calcium-requiring intracellular signaling pathways. *Neuron* 10:31-41.
- Malmberg AB, Basbaum AI. 1998. Partial sciatic nerve injury in the mouse as a model of neuropathic pain: Behavioral and neuroanatomical correlates. *Pain* 76:215-222.
- Munglani R, Hunt S. 1995. Proto-oncogenes: Basic concepts and stimulation induced changes in the spinal cord. In: Wiesenfeld-Hallin S, Sharma N, Nyberg F, editors. *Neuropeptides in the Spinal Cord. Fundamental and Clinical Aspects*. Amsterdam: Elsevier Science.
- Narita M, Mizoguchi H, Suzuki T, Dun NJ, Imai S, Yajima Y, Nagase H, Tseng LF. 2001. Enhanced mu-opioid responses in the spinal cord of mice lacking protein kinase C gamma isoform. *J Biol Chem* 276:15409-15414.
- Paxinos G, Franklin K. 1997. *The Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates*, Academic Press.
- Peunova N, Enikolopov G. 1993. Amplification of calcium-induced gene transcription by nitric oxide in neuronal cells. *Nature* 364:450-453.
- Pulverer BJ, Kyriakis JM, Avruch J, Nikolakaki E, Woodgett JR. 1991. Phosphorylation of c-jun mediated by MAP kinases. *Nature* 353:670-674.
- Raymond LA, Tingley WG, Blackstone CD, Roche KW, Haganir RL. 1991. Phosphorylation of c-Jun by protein kinase C. *J Physiol Paris* 88:181-192.
- Ren K. 1994. Wind-up and the NMDA receptor: From animal studies to humans. *Pain* 59:157-158.
- Seltzer Z, Dubner R, Shir Y. 1990. A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain* 43:205-218.
- Smeal T, Binetruy B, Mercola DA, Birrer M, Karin M. 1991. Oncogenic and transcriptional cooperation with Ha-Ras requires phosphorylation of c-Jun on serines 63 and 73. *Nature* 354:494-496.
- Smeal T, Hibi M, Karin M. 1994. Altering the specificity of signal transduction cascades: Positive regulation of c-Jun transcriptional activity by protein kinase A. *EMBO J* 13:6006-6010.
- Suzuki R, Dickenson AH. 2000. Neuropathic pain: Nerves bursting with excitement. *Neuroreport* 11:R17-R21.
- Woolf CJ, Mannion RJ. 1999. Neuropathic pain: Aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 353:1959-1964.
- Ziegler EA, Magerl W, Meyer RA, Treede RD. 1999. Secondary hyperalgesia to punctate mechanical stimuli. Central sensitization to A-fibre nociceptor input. *Brain* 122(Pt 12):2245-2257.
- Zou X, Lin Q, Willis WD. 2000. Enhanced phosphorylation of NMDA receptor 1 subunits in spinal cord dorsal horn and spinothalamic tract neurons after intradermal injection of capsaicin in rats. *J Neurosci* 20:6989-6997.



筆者は非オピオイド鎮痛薬や鎮痛補助薬を持続痛と突出痛の両者の緩和目的に処方している。

また、神経ブロックなども突出痛の治療に有効な場合がある。この詳細は他稿の解説に譲る。以下には重要点のみを箇条書きで列挙する。

- ①突出痛が骨痛の場合は放射線治療、ビスホスホネート製剤（ゾメタ<sup>®</sup>など）を標準治療として実施する。
- ②内臓浸潤によるイレウス症状や内臓痛にはオクトレオチド投与を標準治療として実施する。
- ③腎機能に大きな負荷のかかる抗がん剤治療中など NSAIDs 禁忌の状況でなければ、NSAIDs を骨転移痛、炎症性疼痛に活用する。
- ④それほど強くはない突出痛だが、少量のオピオイドでも副作用が強く現れて鎮痛コントロールが不良の場合や、非特異的な頭痛時にアセトアミノフェンを活用する。
- ⑤デキサメサゾン、ベタメサゾンなどを活用する。詳細は他稿に譲る。
- ⑥筆者はステロイド、ビスホスホネート製剤は例外として、それ以外の鎮痛補助薬は原則としてオピオイドタイトレーション終了後に開

始している。

- ⑦体動時の突出痛が激痛の場合は、患部を固定し安静を保ち、持続痛を安定化した後、動かす場合のリスク評価を行い、疼痛コントロールとあわせて廃用予防のリハビリテーションも実施する。
- ⑧硬膜外ブロックなどの侵襲的処置は症例ごとに利益とリスクのバランスを勘案し、実施するかどうか判断する。
- ⑨口腔粘膜炎の痛みには、内服なら食事前 20～30 分、静脈内 PCA なら 5～10 分前にオピオイドのレスキューを使用する。

オピオイドの全身投与と院内調剤のうがい剤（局所麻酔薬＋粘膜保護薬）の併用でも緩和されない場合に、モルヒネ内服溶液 15 mg（2 mg mL）のうがい（2 分間）が有効な場合がある。

同様に皮膚の潰瘍性の痛みには、モルヒネ含有軟膏塗布が有効との報告もあり今後の研究が期待される。

関根 龍一\*

\* 亀田総合病院 疼痛・緩和ケア科

## 臨床への適用と私の使い方 [3]

### 持続痛改善後に骨転移による突出痛を呈した症例

症例：40 歳代、女性。舌がん術後再発。頭蓋底・左頸部リンパ節転移

#### 1. 持続痛への対応

術前から左頸部痛があり、モルヒネ 20 mg/日の内服が開始されていた。術中所見で左頸部リンパ節の残存がみられ、術後に痛みが残存したため、

放射線治療を開始するとともに緩和ケアチーム紹介となった。

NSAIDs、抗不安薬の併用、モルヒネ 60 mg/日に増量、その後、便秘の増強によりフェンタニル貼付剤 0.6 mg/日にローテーションを行い、いったん症状が改善された。

#### 2. 突出痛の出現

その後、次第に右後頭部に激しい痛みが誘因なく出現するようになった。痛みの発症からピーク

に達するまで1~2分、いったん発症すると1時間程度持続する痛みが1日4回程度発生した。持続痛はNRS 1~2/10でコントロールされているが、突出痛は10/10で日常生活を著しく障害するようになった(ポイント1)。MRIにて急速に増大した頭蓋底から第1頸椎右側にかけての骨転移が原因であることが判明した。

### 3. 突出痛への対応

放射線治療開始、ビスホスホネート、ステロイドなどを併用すると同時に、眠気が増強しない範囲でフェンタニル貼付剤を1.2mg/日まで増量した(ポイント4)。レスキュードーズ(以下、レスキュー)の塩酸モルヒネ10mg内服ではまったく除痛できず、20mgに増量した(ポイント2)が、効果発現までに内服後30分以上を要し、満足度が低いために、塩酸モルヒネ注射剤をPCAポンプで皮下投与することとした(ポイント3)。1回量のタイトレーションを行ったところ、塩酸モルヒネ7mg皮下注が効果と眠気の副作用のバランスが最も良いことが分かった。患者・家族の希望によりPCAポンプ併用下で在宅移行となった。

### ■ 突出痛の定義

突出痛は本ガイドラインで「持続痛の有無や程度、鎮痛薬治療の有無にかかわらず発生する一過性の痛みの増悪」と、持続痛に対する痛みのパターンを表す言葉として定義されている<sup>1)</sup>。一方、『Oxford Textbook of Palliative Medicine (4th ed)』<sup>2)</sup>においては「オピオイド投与によってもととの痛みが適切にコントロールされている患者が経験する一過性の痛みの増悪」と痛みの概念を表す言葉として定義されている。

このように突出痛には万国共通の定義はない。しかし、痛みのパターンを念頭に治療を考えた場合、いきなり突出痛を中心に治療することはなく、アルゴリズム(図5-3)に示すようにまず持続痛

5. 定期的にオピオイドを投与しても鎮痛できない時の対応

の十分な治療を行ったうえで、残存した突出痛を治療する。したがって本ガイドラインの定義から考えられる「治療介入の必要な突出痛」=『Oxford Textbook』で定義される突出痛」と考えてよい。

### ■ 突出痛への治療介入

以下に本ガイドラインにおける治療介入の必要な突出痛の治療のポイントを示す。

#### 1. ポイント1: 診断

突出痛の診断を確実に行う。特に「コントロールされていない持続痛」+「突出痛」でないことを明確にする。

Daviesら<sup>3)</sup>は突出痛の条件を、①もともとの痛み(1日12時間以上続く)があった、②持続痛はコントロールされている、③一過性の痛みの増悪がある、の3つを満たすものとしている。

#### 2. ポイント2: レスキュー

突出痛のある患者においてオピオイドのレスキューを投与する。ほとんどの場合、定時オピオイドの至適投与量を決定する、いわゆるタイトレーションの目安としてレスキューを設定している。

定時オピオイド1日量の1/6程度の同じ種類の速放性製剤を1回量として設定している場合が多い<sup>4)</sup>。突出痛に対してもこのレスキューが有効かどうかの判断を行う。また、突出痛治療に必要なレスキュー1回量と定時オピオイド使用量には相関関係がないとの報告がある<sup>5)</sup>ので、レスキューが効果不十分で副作用がなければ1回量の増量を行う。

#### 3. ポイント3: サブタイプの分類

予測の可否、定時鎮痛薬との関係によって突出痛を3つに分類し、サブタイプに応じた対応を行う。

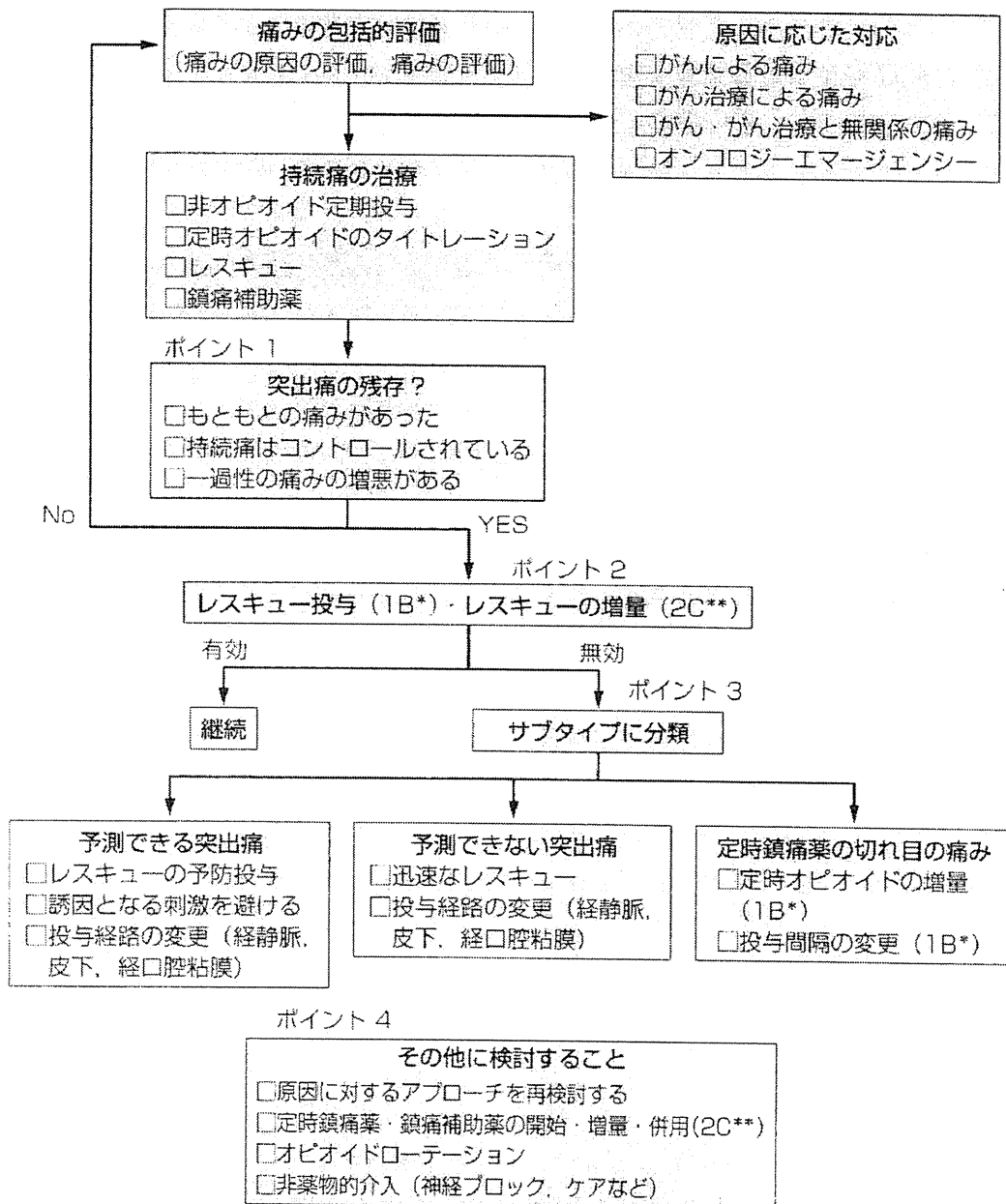


図 5-3 痛みのパターンを念頭においた治療アルゴリズム  
 \*1B：強い推奨，弱いエビデンスレベル，\*\*2C：弱い推奨，とても低いエビデンスレベル  
 1B，2C：がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2010 年版に記載された推奨レベル

本症例の突出痛のように予測は困難で発生からピークに達するまでが非常に短く，持続も 1 時間程度と短い突出痛の場合は経口速放性製剤では対処できず，効果発現の早い投与経路への変更が必要である。

#### 4. ポイント 4：その他の検討事項

その他定時オピオイド鎮痛薬の増量，オピオイ

ドローテーション，痛みの原因の再検討，ケアなどを適宜考慮する。

#### ■ おわりに

わが国においても経口腔粘膜吸収型の突出痛専用治療薬が発売される。「治療介入の必要な突出痛」であるかの見極めを行って使用していただきたい。

同時に、突出痛治療を含めて満足ながん疼痛治療の第一歩は十分な定時鎮痛薬投与であることを念頭において治療にあたっていただきたい。

#### 文 献

- 1) 日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン作成委員会 編：がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン。2010年版。金原出版、2010
- 2) Zeppetella G : Breakthrough pain. In ; Hanks G, Cherney NI, Christakis N, et al eds : Oxford Textbook of Palliative Medicine. 4th ed, p.654-661, Oxford University Press, New York, 2009
- 3) Davies AN, Dickman A, Reid C, et al : The management of cancer-related breakthrough pain : recommendation of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of

5. 定期的にオピオイドを投与しても鎮痛できない時の対応

Great Britain and Ireland. *Eur J Pain* 13 : 331-338, 2009

- 4) 富安志郎, 的場元弘, 龍 恵美, 他 : オピオイドに関する話題～内服モルヒネレスキュードーズ簡略化の妥当性 : 5 mg 単位での鎮痛効果と副作用の多施設調査. *ペインクリニック* 29 : S499-S506, 2008
- 5) Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy Jr JD, et al : Breakthrough cancer pain : a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC<sup>®</sup>) and morphine sulphate immediate release (MSIR<sup>®</sup>). *Pain* 91 : 123-130, 2001

富安志郎\*

\*長崎市立市民病院 麻酔科・緩和ケアチーム

特集 麻薬の適正使用とその管理 ~チーム医療の中での  
薬剤師の責務~3. 緩和ケアチームの実践  
~薬剤師は医師とどう連携するか~尾関あゆみ\*<sup>1)</sup>・富安志郎\*<sup>2)</sup>

緩和ケアチーム薬剤師は多職種と連携を行う。つまり、医師の前では表出できない患者の気持ちを傾聴・共感するなど、看護師の役割を担うことや、治療医に緩和ケアチームの推奨をチーム医師の代わりに窓口となって伝えるなど、相互乗り入れ型チームの概念を理解して薬剤師本来の職能にとらわれることなく活動することが重要である。その実践においては、患者・家族からの情報収集、主治医・病棟および緩和ケアチームへの情報伝達を行うためのコミュニケーションスキルの習得が重要と考えられる。

## 1. はじめに

日本緩和医療学会が2010年度に行った調査によると、現在全国で500以上の緩和ケアチームが活動を行っており、そのほとんどのチームに医師、看護師とともに薬剤師が配置されている。また2008年度の診療報酬改定においては、緩和ケア診療加算の引き上げと同時に、算定要件に「専任以上の薬剤師がいること」が加えられており、緩和ケア診療に薬剤師の介人が不可欠であることは疑う余地がない。

緩和ケアチーム薬剤師(以下、チーム薬剤師)の役割は、ともすれば多剤内服を余儀なくされる緩和ケア対象患者の「服薬」を通して患者・家族の身体的、心理社会的苦痛を評価し、得られた情報を主治医・病棟やチームにフィードバックし、効果的なケアにつなげることである。(図1)。つまり多職種連携が活動の基本である。

本稿では特にチーム薬剤師と医師との連携に焦点を当て、効果的なチーム薬剤師の活動のポイントを考えてみたい。

## 2. 緩和ケアチーム医師との連携(図2)

緩和ケアチームに依頼があった場合、チーム薬剤師は主にチーム医師と連携を行う。チーム薬剤師はまずカルテから患者の服薬内容と服薬理由(既往歴)を抽出し、さらに内服の理解度やアドヒアランスなどの情報を病棟スタッフから収集する。次にチーム医師の診察に同行し、診察結果に基づく処方の変更・開始の情報を得る。医師の診察の後に患者・家族から薬剤についての理解度、服薬状況(定期的な服薬ができていないか、OTC[over the counter]薬やサプリメントの服用の有無など)、疑問や希望などの聞き取りを行い、必要な情報提供を行う。

医師の前で十分に気持ちの表出ができていないように感じられる場合は、時間をずらして再度訪室する必要がある。特に医療用麻薬の投与が開始となる場合は、チーム医師の診察後にしばらく時間をおいて訪室し、服薬指導を行うのが一つのポイントである。何故ならチーム回診時には医療用麻薬の使用に納得したように見えても、医療用麻薬に対する誤解・抵抗感が強い患者が非常に多い

\*長崎県立市民病院緩和ケアチーム (おせき・あゆみ) [薬剤部] (とみやす・しろう) [麻酔科・診療部長]

## 3. 緩和ケアチームの実践～薬剤師は医師とどう連携するか～

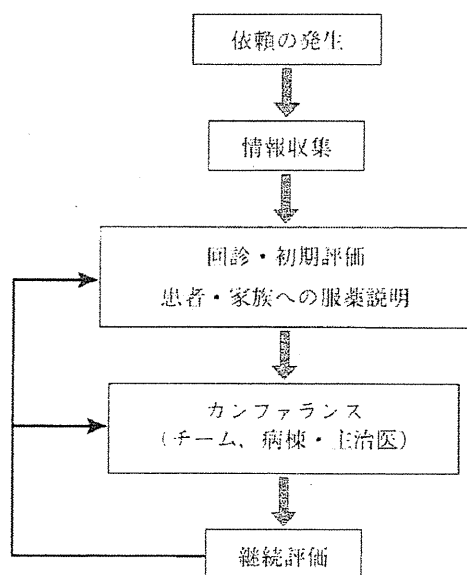


図1 依頼の発生と緩和ケアチーム薬剤師の活動プロセス

依頼が発生すると、緩和ケアチーム薬剤師はカルテおよび診察所見といった客観的情報と病棟スタッフ、患者・家族からの聞き取りによる主観的情報を収集し、カンファランスで多職種に情報をフィードバックすると同時に推奨を伝える。定期的に継続評価を行う。

(筆者ら作成)

からである。服薬指導の際には、診療ツール(図3-1, -2)を利用しながら、医療用麻薬への誤解、定時薬の飲み方、レスキューの使い方、副作用について、納得してもらえるよう時間を取り説明をする。カンファランスにおいて、服薬についての評価内容を医師およびチームメンバーに提供し、変更点があれば意見を述べる。医療用麻薬投与開始後には、継続的な鎮痛効果、副作用の評価と合わせて服薬の理解度を適宜確認し、必要に応じて再度説明を行う。

次に実際に行った症例を示す。

・症例1: 30歳代、女性。子宮頸部腺癌。左尿管が原因の左背部～下腹部痛を訴えていた。ロキソプロフェンに加えてリン酸コデインが処方されていたが、特にかん化学療法時の大量輸液に伴う尿管増大が原因と考えられるNRS (numeric

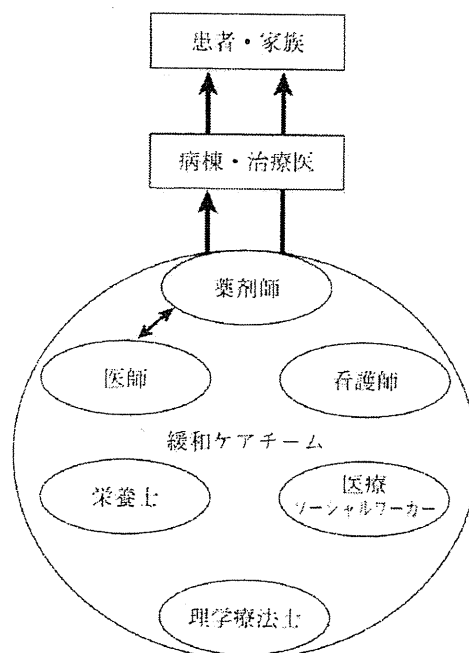


図2 緩和ケアチーム医師と薬剤師の連携

緩和ケアチーム薬剤師はチーム医師に薬剤の相互作用を含めた適切な薬剤選択のアドバイスや、身体・精神症状と薬剤の関連についての評価を伝え、ケアの方針決定に関与する。服薬のアドヒアランスが問題になる患者・家族にはチームの窓口として病棟・治療医を介して、あるいは直接的に患者・家族に関わる。

(筆者ら作成)

rating scale, 0～10の11段階の痛み)で8～9/10の下腹部痛がコントロールできず、緩和ケアチームへ紹介となった。チーム医師の診察後、モルヒネの内服が必要と判断され、チーム医師が説明を行った。患者は表情が硬く不安な様子であったため、パンフレットを用いた説明を行うために改めて訪室することとした。ここで患者は「麻薬が必要なほど病気が進んでいるのか」、「このまま退院できないのではないのか」、などの不安を口にした。しばらく傾聴し、不安な思いを共感した上で、チーム看護師とともにパンフレットを用いて説明を行い、内服開始となった。モルヒネ内服により疼痛緩和が得られると分かり、痛みの表出やレスキュー使用にも前向きになった。さらに

# 医療用麻薬(モルヒネなど)をはじめて使用するとき

こんな心配ありませんか？

がんの患者さんの多くは、モルヒネのような「医療用麻薬」の使用を恐れています

麻薬中毒のように気が狂ってしまう

麻薬を使うと呼吸が弱む

麻薬を使うと効果がなくなる

麻薬を使うのは、「末期」のがん患者だけだ

麻薬を使うともうおしまいだ

麻薬を使うともうおしまいだ

「これらはすべて、根拠のない迷信です」

Q 麻薬を使うと中毒になりますか？

A 「いいえ、違います」  
医療用麻薬の中毒は900人に1人以下でしかおこらないことがわかっています。医療用麻薬の中毒は「痛みを我慢する方が、医師の指導なく」乱用したときに生じます

Q 麻薬を使うと寿命がちぢむのですか？

A 「いいえ、違います」  
痛みに対して、医療用麻薬を使った多くの患者さんの調査では、麻薬の使用量が大量であった人と、そうではなかった人との差に寿命の長さに変わりがあったことがわかっています

治療の目標は

- 痛みがなく、夜眠れる
- 静かにしていれば痛くない
- 歩いたりからだを動かしたりしても痛くない

治療は、1～3日後に見直しを

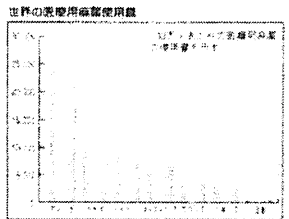
Q 医療用麻薬とは何ですか？

●医療用麻薬は全世界で使われています。日本では、他の国に比べて使用量が少なくはなっています

●医療用麻薬とは、こういうものです

●いろいろな種類の医療用麻薬が使えます

モルヒネ	経口	舌下	皮下	筋肉	点滴
オキシドロン	経口	皮下	筋肉	点滴	
フェンタニル	経口	皮下	筋肉	点滴	



●生活上の注意

- ・子どもさんの手の届かない所へ保管しましょう
- ・決められた時間に服用できないときは医師に相談してください
- ・自分の判断で服用を中断しないでください。有害な反応が現れることがあります



●痛みを伝える神経に作用して痛みをやわらげます

- ・パリアリンのような一般的な鎮痛薬とは作用する場所がちがうので、一緒に使用するほうが効果的です
- ・腎臓病など腎臓の状態を調べることはありません
- ・中毒になったり、寿命が短くなったりすることはありません
- ・早くから使っても効果がなくなることはありません
- ・主な副作用は、便秘、吐き気、眠気ですが、きちんと対応すれば対処できます

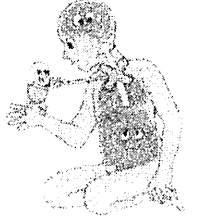


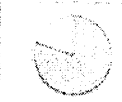

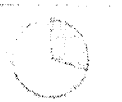

図3-1 医療用麻薬開始時の説明パンフレット(1)

初めて医療用麻薬を使用する患者・家族から、医療用麻薬に対する抵抗感・誤解の有無を聞き、適切な理解を促すために用いる。医療用麻薬について、世界での使用状況や、種類、NSAIDs（非ステロイド性抗炎症薬）との併用の必要性についても説明する。

(戦略研究「緩和ケア普及のための地域プロジェクト」資料 (<http://www.gankanwa.jp/toois/pro/pdf/pamph02.pdf>) より)


**2**

医療用麻薬には、他のくすりと同じように副作用がありますが、**医師と相談しながら、きちんときめ細かく対応すれば大丈夫です**

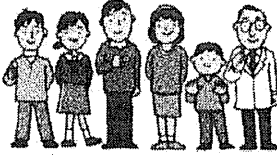
 <p><b>奏効率 80%</b> ほとんどの患者で副作用は少ないです。副作用が起きたら、下剤を処方して対応します。</p>	 <p><b>吐き気 30%</b> 服用して1日の間にみられることがありますが、その他はよくあることのほとんどです。予防のために吐き気止めを服用して予防します。</p>	 <p><b>便秘 30%</b> 服用して2～3日にみられることがありますが、手動で排便することがほとんどです。</p>	 <p><b>混乱・幻覚 5%以下</b> これは副作用です。</p>
--	--	--	---

**生じた場合の対応**

<p>下剤を処方したり、2種類以上の下剤を組み合わせたります。</p>	<p>経管から数日以内におさまるの確率をみてください。ひどい場合は連絡してください。 吐き気止めを追加します。 他の医療用麻薬に変更します。 服用量を減らします。 他の吐き気・便秘の薬の併用が早い段階から行う。</p>	<p>連絡してください。おくり物から対応できないので中止します。 別の薬くすりに変更します。</p>
-------------------------------------	---	--



**医療用麻薬の副作用は、「痛み」をとることと「副作用」を予防することの2つが大切です。「痛み」と「副作用」のバランスをいつも図ってください。**



**こんなときは連絡してください**

- 嘔吐がひどく、水分をとることができない
- 痛みが強く、食料の途中や食事中にも眠ってしまう
- 混乱した会話や行動をする、幻覚がある

**こんなおくすりを使います**

**鎮定期的に使用する痛み止め（鎮痛薬）**

● 鎮痛薬（NSAIDs）  
明 薬・タ 薬  
● 医療用麻薬  
1 錠 2 錠 3 錠 4 錠 5 錠

**鎮静作用予防のくすり**

● 下剤

**痛みが強いときに使用する鎮静薬（レスキュー）**

● 鎮静薬  
時間経過で 効果で  
時間経過で 効果で

● 吐き気止め

**医師や看護師にはこうお伝えください**

① 質問票に記入して伝えてください。  
診察のときには「生活のしやすさに関する質問票」「わたしのカルテ」を持ってきてください。

② 口頭で伝えてください。  
痛みの治療に満足しているか、痛みで日常生活に支障があり、対応した方がよいか？  
痛みは「日中あるか、たいていはいいけれど時々ぐっと痛くなるか？」  
嘔気は「なし あり（不快ではない）（不快）」  
吐き気は「なし あり」  
便秘は「なし あり」  
鎮静薬（レスキュー）を1日何回使うか？  
効果は「なし 少し ほしい たくさん 完全によくなる」  
使ったあとの嘔気、吐き気は「なし あり」

③ 痛みの経過シートに記入して伝えてください

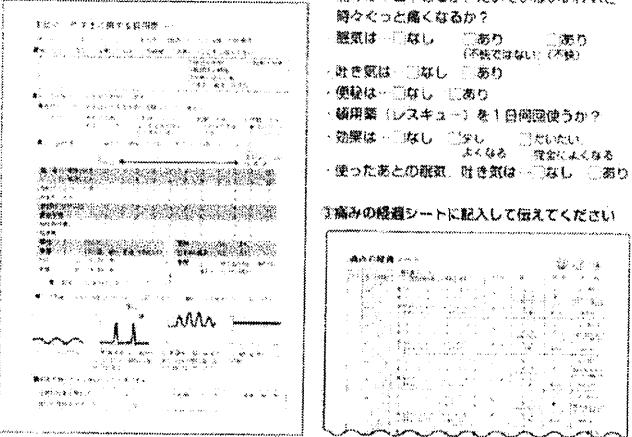


図3-2 医療用麻薬開始時の説明パンフレット(2)

副作用について、頻度・予防策・生じた場合の対応策について説明し、個々の患者に選択されるであろう方法にチェック、書き込みをしながら説明を行っていく。医療用麻薬も含め、疼痛管理に用いられる薬剤について、名称・用法を書き込みながら説明を行う。

(戦略研究「緩和ケア普及のための地域プロジェクト」資料 [http://www.gankanwa.jp/tools/pro/pdf/pamph02.pdf] より)



—— 特集 麻薬の適正使用とその管理 ～チーム医療の中での薬剤師の責務～ ——

継続評価の過程では、腹腔内照射治療に伴う痛みを相談された。主治医はいつものこととあまり気にせず、ヘンタゾシンの頓用指示を出していたため、チーム医師へ報告した。そしてチーム医師は主治医と相談し、照射時にチーム医師が立ち会い、ケタミンを静脈内投与することとなった。以降は苦痛のない治療が継続できた。

### 3. がん治療医との連携 (図4)

病棟薬剤師はがん化学療法開始時の服薬指導に関わることで、治療早期からがん患者に介入し、副作用などの苦痛症状を把握することができる。薬剤師の視点から症状改善のアドバイスをがん治療医に対して行うが、病棟薬剤師で対処が難しい症状に関しては、チーム薬剤師に相談する。チーム薬剤師はカンファランスや回診の際にコンサルト、検討を行うことでチームに紹介されていない患者にもチームの意見を反映させることができる。すべての緩和ケアの必要な患者がチームに紹介されるとは限らない。また、すべての患者に緩和ケアチームが介入することも困難である。症例に応じてこのような間接的な介入をチーム薬剤師がコーディネートすることが、効率的な緩和ケアの提供につながると考えられる。

・症例2：70歳代、女性。卵巣癌再発。主訴は化学療法誘発末梢神経障害に伴う下肢の痛み(CIPN)である。持続的な四肢のしびれとバクリタキセル-カルボプラチンによる治療直後に最も強い両足趾屈曲時の関節の痛みが出現した。ビタミンBやラフチジン、牛車腎気丸などでも症状が改善しないため、治療医よりプレガバリン使用につき病棟薬剤師がコンサルトされた。病棟薬剤師からチーム薬剤師を経由して緩和ケアチームに情報提供され、検討を行った。

STAS-J (Support Team Assessment Schedule 日本語版) 症状評価による5段階評価(0:症状なし～4:ひどい症状が1日中ある)で痛み、しびれ、不安感はそれぞれ2点であり、介入が必要と判断した。患者は高齢であったため、プレガバリンは50mg分2回より開始、眠気、ふらつき

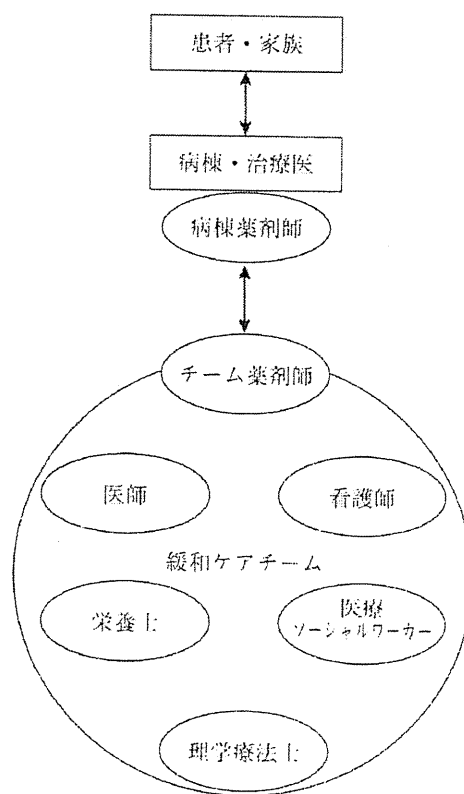


図4 病棟薬剤師を介した緩和ケアチームと治療医との連携の橋渡し

緩和ケアチームが介入していない患者・家族に対しても、病棟薬剤師と緩和ケアチーム薬剤師が情報交換をすることで、緩和ケアチームの専門的な意見を治療医へ提案することができる。

(筆者ら作成)

が出ない範囲で徐々に増量することを推奨した。最高225mg分2回まで増量し、痛みは軽減した。しかし日常生活動作(ADL)は改善しないため、リハビリテーションの介入を推奨した。理学療法士の評価では、身体機能は保たれているが、しびれのために行えるADLも消極的、今後の身体症状の変化への不安、同室で会話する人が少なく孤独感があることなどが分かり、作業療法士の介入が必要と判断された。作業療法士より、興味ある作業+積極的に手指を使用する作業+自宅でも行える作業として、折り紙や編み籠作りなどを勧められた。まずは他患者と交流できる作業療法室で行

## 3. 緩和ケアチームの実践～薬剤師は医師とどう連携するか～

い、慣れてくると自室でも行うように指導された。次第に手指を使ったADLを積極的に行うようになり、作業療法室だけでなく自室でも作業を行うようになり、同室者との交流も増えた。結果として痛み、しびれ、不安などのSTAS-Jはすべて1へと低下した。

## 4. 薬剤師と医師の連携のポイント

チーム薬剤師は医療用麻薬を含めた適切な服薬をアドバイスするのみではなく、適切なケアを提供するために病棟とチームの橋渡しの役割を担っている。医師をはじめ、病棟および緩和ケアチームスタッフと連携するが、ポイントは薬学的知識に基づいた見解を常に持つこと、そしてそれを伝えるコミュニケーション・スキルを磨くことである。

コミュニケーションは対象（患者・家族、チーム、治療医、病棟）と目的（情報収集、情報提供、推奨）によって場面は変化するが、対人援助職としての基本的なコミュニケーション・スキル<sup>1)</sup>を念頭に、まずは病棟および患者のベットのそばに赴き、トレーニングを重ねることが重要と考える。

病棟およびチーム薬剤師が緩和ケアチーム未介人のがん患者の苦痛症状について治療医に相談される場合、チーム薬剤師は、チームの窓口としてチーム医師の代わりをすることも必要である。これは厚生労働省が「安心と希望の医療確保ビジョン」<sup>2)</sup>に掲げるスキルミックスの一つである。スキルミックスは、もともと医師不足に対処するために「医師でなくてもできる業務」を「他の医療従事者と分担する」ことを表しているが、緩和ケア

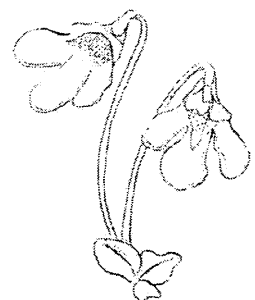
チームが病院内で機能するためには「医師ができる仕事」を「状況に応じて薬剤師が肩代わりする」といったスキルミックスも必要ではないか、と思う。フィジカルアセスメントと合わせて、これまで以上に薬剤師のスキルミックスへの参画が期待される。

## 5. おわりに

薬剤師と医師の緩和ケアチームの実践における連携について述べた。スキルミックスの概念の登場で緩和ケアチームの活動形態も患者の状態に合わせて対応する職種が決まる相互関係チーム (Interdisciplinary Team) から医療者の状況に応じて役割が変動する、いわゆる多職種間の相互乗り入れ型チーム (Transdisciplinary Team)<sup>3)</sup>を訴求する流れが加速すると考えられる。医師と薬剤師がこの流れを理解した上で連携を行うことが、多くの患者の利益につながる。

## 文 献

- 1) 佐伯俊成、高石美樹、山妻 進：服薬指導におけるコミュニケーション・スキル。緩和ケア 20：105-109, 2010.
- 2) 厚生労働省：安心と希望の医療確保ビジョン。2008. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/06/dl/s0618-8a.pdf>
- 3) Cartmill C, Soklaridis S, David Cassidy J: Transdisciplinary teamwork: the experience of clinicians at a functional restoration program. J Occup Rehabil 21: 1-8, 2011.



## 医療用麻薬を取り巻く問題

### ～適正使用推進と取り締まり法のジレンマ～

長崎市立市民病院麻酔科・緩和ケアチーム 富安 志郎

#### 1. 「麻薬」は法律用語である

「麻薬」は広辞苑に「麻酔作用を持ち、常用すると習慣性となって中毒症状を起こす物質の総称。阿片・モルヒネ・コカインの類。麻酔剤として医療に使用するが、嗜好的濫用は大きな害があるので法律で規制。」と記載されています。解釈すると「麻薬」は法律用語であり、使用により快楽や危険な攻撃性が獲得され、さらに継続使用により精神依存、つまり法律用語の中毒が発生し、他者や社会に危害を加えるようになる薬物のこと、と言えます。したがって麻薬の指定は乱用の実態や社会への影響を鑑みて行われますから薬理学的には全く違う薬物が同じ法律で取締りを受ける、ということになります。最近では静脈麻酔薬のケタミンの乱用が問題になり、麻薬に指定されたことが記憶に新しいと思います。

#### 2. 麻薬関連の取り締まり法令と矛盾

麻薬の規制は麻薬・向精神薬取締法の中の麻薬取締法に基づいて行われており、表1のような薬剤が取り締まり対象となっています<sup>1)</sup>。医療、研究その他の需要のある薬剤で乱用が問題となる覚せい剤、大麻はそれぞれ別法にて取締りがなされ、製造や販売などの流通経路が国によって一元化されています。また医療用麻薬の原料であるあへんはインドより輸入されていますが、近年がん疼痛治療への需要の増大に加えて、天候不順や生産地域の政情不安定などにより供給が不安定になる可能性もあるため、国内での製造も試みられています。したがって麻薬取締法とは別にあへん法を制定して、製造の許認可、供給経路を国に一元化しています。

さて、麻薬取締法においてはモルヒネやオキシコドン、フェンタニル、リン酸コデインなど日常臨床において痛みの治療や麻酔に不可欠な薬剤、いわゆる医療用麻薬と、LSDやMDMAなど乱用のみが目的の違法（脱法）ドラッグとが同じカテゴリーで処罰の対象にされています。確かに健常者においては取り締まり対象薬物いずれにおいても反復使用により精神依存が発生します。しかし、たとえば痛みがあるような病的な状態においては医療用麻薬と呼ばれる薬剤では精神依存が発生しないことが1990年代後半に実証されました。病

的状態という条件付ではあっても有効な医療用麻薬と、まったく薬理的に作用の違う、どのような状況であっても有害な違法ドラッグが同じ法律で取締りを受けることには矛盾が感じられます。

表1. 麻薬・覚せい剤等取り締まり関連法令と主な対象薬物

法令名	取り締まり対象薬物
麻薬・向精神薬取締法	あへん系麻薬 (モルヒネ、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、塩酸オキシコドン) コカイン系麻薬 (塩酸コカイン) 合成麻薬 (塩酸ベチジン、フェンタニル) その他の合成麻薬 (違法ドラッグ) ヘロイン、LSD、MDMA (エクスタシー)、ケタミンなど
あへん法	あへん、けしがら
覚せい剤取締法	アンフェタミン (スピード)、メタンフェタミン
大麻取締法	大麻

#### 3. 痛みのある状態で医療用麻薬を使用しても精神依存は発生しない

精神依存とは医学用語であり、法律用語の中毒のことです。ちなみに医学的に中毒という場合は大量投与による血中濃度の上昇に伴う有害事象をさします。日本緩和医療学会で作成したがん疼痛治療の薬物療法に関するガイドライン<sup>2)</sup>では、精神依存とは①自己制御できずに薬物を使用する、②症状(痛み)がないにもかかわらず強迫的に薬物を使用する、③有害な影響があるにもかかわらず持続して使用する、④薬物に対する強度の欲求がある、のうちいずれか1つを含む行動によって特徴付けられる症状があり、その発現に影響を及ぼす遺伝的、心理・社会的、環境的要素がある状態、と定義されています。

1986年、世界保健機関(WHO)は「がんの痛みからの解放」というマニュアル<sup>3)</sup>を作成し、標準的ながん疼痛治療法を示しました。非オピオイドで除痛が不十分な場合に非オピオイドとオピオイド、すなわち医療用麻薬を併用することを推奨しています。このマニュアルが発行された当時、経験的に痛み治療に医療用麻薬を使用しても上記定義のような精神依存は発生しないことはわかっていましたが、薬理的な証明はされておらず、また痛みの増強に伴って医療用麻薬必要量が増え、

使用量が増えると、依存が発生したのではないかと考えられる場合もありました。

1992年にSchugら<sup>4)</sup>によって550人のがん疼痛に対するモルヒネ長期使用患者のサーベイが行われました。その結果精神依存の発生が疑われた患者が1名いたのみであったことが報告され、臨床的に痛みの治療に医療用麻薬を用いる限り精神依存が問題にならないことが示されました。また1996年に鈴木ら<sup>5)</sup>は、マウスの足底に炎症性物質を注入して作成した炎症性疼痛モデルにモルヒネを投与しても場所嗜好性など精神依存の指標が発現しないことを報告しました。そのメカニズムとして痛みのある状態でモルヒネを使用すると、痛みのない場合のモルヒネ使用によって放出される快楽ホルモンのドパミンの放出がダイノルフィン神経系によって遮断されることを解明し、薬理学的にも医療用麻薬を痛みの治療に使用する限り精神依存が起こらないことを証明しました。

#### 4. 日本における麻薬事犯と医療用麻薬消費量

日本における薬物の乱用事犯の推移ですが、全体でみた検挙人数は減少傾向にあります。平成21年度の全薬物事犯(約15,000人)の8割を覚せい剤事犯が占めています。ついで大麻事犯ですが、若年層の栽培事案を中心に唯一増加傾向にあります。麻薬事犯については、そのほとんどがMDMAに関連する錠剤によるものであり、コカイン事犯が若干増加傾向にあります。医療用麻薬、特に本邦で医療用に製造された麻薬を乱用に用いた事犯は未だに1件も発生していません。アメリカではすでにオキシコドンの不正使用が社会問題化しているのに比較し、日本では医療機関における麻薬取り扱いには非常に厳しいチェックが行政から入っていることから乱用が未然に防止されているものと思われます。

医療用麻薬の消費量はがん患者数の増加、医療用麻薬適正使用に関する啓発活動、緩和医療の普及に伴い、年々増加傾向にあります。が、しかし世界の中では非常に低水準です。平成21年度の集計で日本は先進主要7か国中最も医療用麻薬消費量が少なく、最高水準のアメリカの1/20です(図1)。ちなみにがん疼痛への使用に限定してみてもやはり日本は先進7か国中最低で、最高のドイツの1/5、アメリカの1/3という報告もあります。これらのデータから考えられることは、医療用麻薬に関する「適正」な使用が、痛み治療に十分な量が使用され、尚且つ不正使用がない状

況であるとするならば、薬剤運用の面で更なる適正使用に向けての取り組みが必要な状況である、と考えられます。

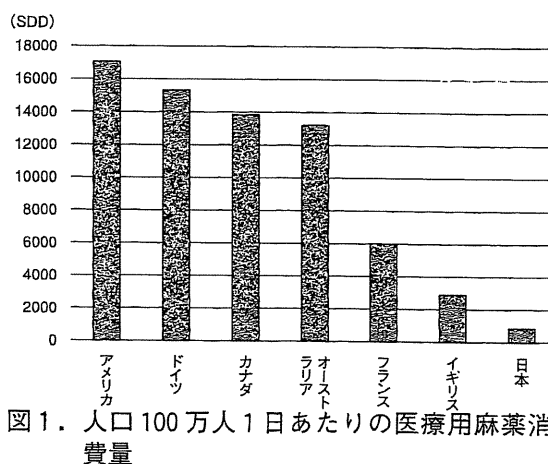


図1. 人口100万人1日あたりの医療用麻薬消費量

統計目的のため、定義された1日の服用量を示し、実際に投与された量を基に算出した特殊単位。

SDD: defined daily doses for statistical purposes.  
過去3年間の平均を表す。

#### 5. 適正使用推進と取締りの適正なバランスに向けて

適正使用推進の側面からは、まず痛みの理解の推進が必要と思われます。皆さんは痛みの治療について学生時代に授業を受けた記憶がありますか? あったとしても試験のウエイトも低く、必ずしも勉強の必要のない領域だったかもしれません。少なくとも筆者はそうでした。痛みがどのような原因で発生し、どのように伝達されるか、痛みをどのように診断するか、鎮痛薬にどのような種類があって、どのようなメカニズムで奏功するのか、副作用は何か、基本的な処方の方は?、などなどについて学ぶことが必要と考えます。ロキソニン<sup>®</sup>、ボルタレン<sup>®</sup>、ペンタジン<sup>®</sup>のみの治療はすでに古くなっています。また、医療用麻薬はがんの痛みのみでなく様々な痛みに適応することが出来ます。使い方について手っ取り早く学ぶのであれば、各がん拠点病院などで年に1回開催される医師向け緩和ケア研修会(PEACE)を受講していただくと良いと思います。医師会報などに開催通知されますのでご参照ください。また痛み治療の専門家といつでもコンタクトを取れるような関係性を構築しておくことも非常に重要です。

取締りの面から、病態によっては精神依存を起こさない医療用麻薬と、乱用のみのが目的の違法ドラッグが同じ法規制を受けるのは一般の方々の印象も含めて問題だと思われます。カテゴリ分類