

厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み対策研究事業）  
分担研究報告書

慢性の痛みに関する基礎的・臨床的横断研究

研究分担者 齋藤 繁 群馬大学麻酔科 教授

研究要旨

痛みを伝える神経細胞・神経線維の活動に対する麻酔薬の影響について、特に GABA や Glycine などの伝達系に異常を持つ遺伝子改変動物モデルの分子生物学的異常と生理学的異常、下行性抑制系に着目している。局所麻酔薬の徐放薬を作成し、臨床研究を開始した。脳科学により、報酬系領域や下行性抑制系の痛みと鎮痛に重要な役割を果たしていることを示した。例えばダイエット時には、痛みにも敏感で、甘味や補水液を摂取すると鎮痛効果が生じる。痛みと報酬、このバランスが崩れたとき、機能的・形態学的異常が速やかに脳内に惹起されることを、慢性痛患者の脳画像で示すことができた。

A．研究目的

脳科学研究により、痛みは不快な身体的感覚であると同時に、感情、すなわち人間の営む精神活動である、というパラダイムシフト（概念の転換）が起きた。脳活動を非侵襲的に観察し、様々な心理・生理学的プロセス、感情体験を研究することにより、痛みと鎮痛は新たなステージに達しつつある。

B．研究方法

下行性抑制を介した鎮痛に関して、 $\alpha 2$  アゴニスト（デクスメデトミジン）、抗うつ薬（ミルナシプラン、パロキセチン）、オピオイド系鎮痛薬（トラマドール）の作用を薬理的、行動学的、組織学的に解析した。ノルアドレナリンやセロトニンの関与をマイクロダイヤリシスで分析した。また「脱水状

態は体性感覚（痛み）にも影響を与える」という仮説を用いて、被験者らは MRI 撮影 12 時間前から絶飲絶食した上 40 分間の全身発汗運動を行った。

（倫理面への配慮）

当該施設の倫理委員会の承認を取得した上で実施した。

C．研究結果

神経障害性疼痛モデル動物において、鎮痛効果は下行性抑制系の活性化が強く関与していた。これは、 $\alpha 2$  アゴニスト、抗うつ薬、オピオイドの何れにおいても観察された。VGAT 遺伝子の減少により、グリシンを介した鎮痛経路が異常を来すことが観察された。脊髄細胞の幹細胞化が図れることが証明された。

脱水実験の結果、被験者は脱水状態で補水状態よりも大きく体重を失い、有意な心拍数上昇、高めの鼓膜温と高い尿浸透圧を呈し、有意に強い口渇感を訴えた。計算テストでは、脱水状態において計算作業量の低下が認められ、先行研究と一致して認知機能低下を認めた。脱水状態では痛み閾値が低下すると共に、fMRI でより広範で大きい痛み関連脳領域の活性化が見られた。脱水時には強い口渇感と神経過敏をベースにした痛覚過敏が見られ、反対に補水し場合には、口渇感と痛み感覚を癒すことが、報酬系活動の活発化に表れてきた。

#### D . 考察

疼痛コントロールにおいて、下行性抑制を介した鎮痛効果は欠かせないことが慢性痛治療に用いられる多くの薬剤で証明されている。作用機序の異なる複数の薬剤を有機的に組み合わせて、効果的で副作用の少ない鎮痛療法を創出することが求められる。認知行動療法やリハビリテーション等、薬剤に依存しない下行性抑制系活性化と合体させる診療態勢について臨床応用への準備を開始すべき段階であると考察された。

脱水状態における痛覚過敏は、強い口渇感、神経過敏から痛み体験の増強・修飾を来したものであり、決して俊敏性が増したり、神経伝達速度自体が上がったり、視覚や聴覚が急に良くなったりするものではない。反対に、計画、予測、計算といった高次脳機能は脱水時には明らかに低下する。

#### E . 結論

今後の鎮痛治療開発は、下行性抑制の機序を利用することになる。解明の進んでいない脊髄グリシン系の修飾や幹細胞を用いた疼痛治療法の開発にも研究の視点を当てるべき。本研究から、慢性痛機序は前頭前野 prefrontal cortex の機能不全である。同部位の機能不全から来す痛み (dysfunctional pain) は、従来の痛みの3つの区分 (侵害性・神経障害性・心理的要因) を包括する、新たな痛みの概念であり、症例として経験した誘因のない CRPS 例においても、脳における病態プロセスの進行が本態である形態学的脳画像を捉えられた。

#### F . 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載。

#### G . 研究発表

##### 1 . 論文発表

Kimura M, Saito S, Obata H. Dexmedetomidine decreases hyperalgesia in neuropathic pain by increasing acetylcholine in the spinal cord. *Neurosci Lett.* 2012 Oct 31;529(1):70-4. (IF: 2.105)

Kimura M, Obata H, Saito S. Antihypersensitivity effects of tramadol hydrochloride in a rat model of postoperative pain. *Anesth Analg.* 2012 Aug;115(2):443-9. (IF: 3.286)

Nakajima K, Obata H, Iriuchijima N, Saito S.  
An increase in spinal cord noradrenaline is a  
major contributor to the antihyperalgesic effect  
of antidepressants after peripheral nerve injury  
in the rat. *Pain*. 2012 May;153(5):990-7. (IF:  
5.777)

Koizuka S, Saito S, Masuoka S, Nakajima K,  
Koyama Y. Location of major vessels in  
prone-positioned patients undergoing  
percutaneous lumbar sympathectomy.  
*Neuroradiology* 2012 Oct;54(10):1127-31. (IF:  
2.824)

Yamada MH, Nishikawa K, Kubo K, Yanagawa  
Y, Saito S. Impaired glycinergic synaptic  
transmission and enhanced inflammatory pain in  
mice with reduced expression of vesicular  
GABA transporter (VGAT). *Mol Pharmacol*.  
2012 Apr;81(4):610-9. (IF: 4.883)

Takazawa T, Croft GF, Amoroso MW, Studer L,  
Wichterle H, Macdermott AB.  
Maturation of spinal motor neurons derived  
from human embryonic stem cells. *PLoS One*.  
2012;7(7):e40154. doi:  
10.1371/journal.pone.0040154. Epub 2012 Jul 3.  
(IF: 4.092)

Ogino Y, Kakeda T, Nakamura K, Saito S.  
Dehydration enhances pain-evoked activation in  
the human brain in comparison with rehydration.  
*Anesthesia & Analgesia* 2014 in press.

## 2. 学会発表

痛みを脳科学する *Pain and Brain Science:*  
Current and future picture

荻野祐一 群馬大学医学部附属病院 麻酔科,  
日本麻酔科学会第59回学術集会 2012年6  
月7日-09日 神戸ポートピアホテル シン  
ポジウム10 痛みを科学する 2012年6月8  
日 09:30~11:30 座長:小幡英章(群馬大学医  
学部附属病院 麻酔神経科学)

P32-2 術後に覚醒不良から意識不明状態に  
陥り PRES (Posterior Reversible  
Encephalopathy Syndrome) を疑われた症  
例

田中満里恵 荻野祐一 齋藤繁  
日本麻酔科学会関東甲信越・東京支部 第  
52回合同学術集会 2012年9月22日(土)  
軽井沢プリンスホテル

## 第12回神奈川痛みの研究会

2013(平成25)年10月5日(土)16時より  
横浜シンポジア 産業貿易センタービル 9  
階

### 教育講演1

『脳画像による痛みの「見える化」、急性痛  
と慢性痛』

群馬大学医学部附属病院 麻酔科 荻野祐  
一

日本臨床麻酔学会第32回大会 2012年11  
月2日(金)

ビッグパレットふくしまノ郡山市民文化センター

P1-34-5 脱水状態が痛みに与える影響と補水効果 fMRI 脳研究

荻野祐一<sup>1</sup> 中村浩司<sup>2</sup> 折原雅紀<sup>1</sup> 渋谷綾子<sup>1</sup> 齋藤繁<sup>1</sup>

群馬大学医学部附属病院 麻酔科

第12回神奈川痛みの研究会

日時 2013(平成25)年10月5日(土)

16時より 会場 横浜シンポジア

『脳画像による痛みの「見える化」、急性痛と慢性痛』荻野 祐一

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し