

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・神経線維の活動について、特に抑制性神経伝達物質の経路に着目して電気生理学的検討を進めている。GABA や Glycine などの伝達系に異常を持つ遺伝子改変動物をモデルとして、その分子生物学的異常と生理学的異常、行動学的以上の関係を解明した。また、痛み下行性抑制系にも着目し、グリア細胞の挙動と疼痛回避行動の関係についても解析を行い、局所麻酔薬の徐放薬を作成し、臨床研究を開始した。さらに、脳科学技術を用いて、慢性痛メカニズムとして機能的・形態学的異常を指摘し、dysfunctional pain という、これまでの痛みの概念を翻す、新たな痛みフレームワークを提唱している。

A．研究目的

慢性痛は身体的痛みと社会的・心理的痛みが複雑に絡み合っているため、その一般化と病態解明は容易ではない。診断法、治療法の開発を目指して、最新研究機器による研究を特に脳脊髄の神経活動に焦点を合わせて実施している。慢性痛患者に対し、社会的因子を含む多面的評価を用いたアンケート(主観的評価)調査と、同時に頭部 MRI 検査(客観的評価)も施行し臨床的意義を示す。

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ライシスで分析した。GABA トランスポーターVGAT 遺伝子改変動物で脊髄でのグリシンの鎮痛に関する作用を解析。また、脊髄神経細胞の stem cell 化を検討した。臨床研究で、慢性痛(罹患期間3ヶ月以上)患者を対象に、身体的・精神的・社会因子を含む多面的アンケートを用いた。MRI 撮影はVoxel Based Morphography (VBM)を用い、健常人に対する慢性痛患者の脳萎縮部位・程度を検討した。

(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。

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。 $\alpha 2$ 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を証明。臨床結果では、アンケート SF-36 (Quality of Life を計る質問票) 内の身体機能と睡眠の質 ($r = 0.81$)、SF-36 の日常活動の身体及び精神の健康度 ($r = 0.93$) のそれぞれ強い相関が見られた。また身体機能は、BS-POP: Brief Scale for Psychiatric Problems in Orthopedic patients (腰痛における精神的問題を計る) と Pain Detect (神経障害性疼痛の関与度を計る) に、ともに負の相関 ($r = - 0.60, r = - 0.68$) を認めた。社会的因子では、学歴が PCS: Pain Catastrophizing Scale (痛みの破局的思考を計る) と相関 ($r=0.72$) を示した。脳 MRI 解析では、前頭前野 (prefrontal cortex)、視床、島、運動野の萎縮を示す患者が多かった。

D . 考察

作用機序の異なる複数の薬剤を有機的に組み合わせ、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。慢性痛には精神的要素と身体的要素に強い関連が認められる。学歴が上がるほど痛みの破局的思考が減少しており、学歴と慢性痛の関係を裏付けた。

E . 結論

下行性抑制による鎮痛治療開発の高い可能性が確認された。前頭前野 prefrontal cortex の機能不全こそ、慢性痛病態の本丸。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として提唱する。

F . 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) 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.
- 痛み外来における線維筋痛症迅速検出法: FiRST (Fibromyalgia Rapid Screening Tool) の有用性と限界
荻野祐一
日本臨床麻酔科学会誌 2013; Vol. 33: 775-780.
- 痛みを想像した時, ダイエットした時
荻野祐一
ペインクリニック 2013; Vol. 34 .
- 整形外科関連疾患での慢性の痛み III. 部位別の治療方針 5)術後痛、術後慢性痛
Postoperative pain and postsurgical chronic pain
荻野祐一 小幡英章
ペインクリニック 2013; Vol. 34 別冊春号 S205-212.
- 痛みはどこで感じるか
荻野祐一
A-net (Anesthesia Network) 2012; Vol.16 No.2 p25-28
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 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)
- FiRST (Fibromyalgia Rapid Screening Tool) の有用性と限界
演者: 荻野祐一 日本臨床麻酔学会第32回大会 2012年11月1日-3日
ビッグパレットふくしま/郡山市民文化センター シンポジウム8 痛みの医療における質問票を用いた評価法の有用性と限界 11月2日 座長: 柴田 政彦(大阪大学大学院医学系研究科疼痛医学寄附講座)

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 中村浩司 折原雅紀 渋谷綾子
齋藤繁(群馬大学医学部附属病院麻酔科蘇生科) 日本臨床麻酔学会第32回大会 2012年
11月1-3日

第 35 回日本疼痛学会 日時：2013 年 7 月
12 日(金)～13 日(土)
(日本ペインクリニック学会第 47 回大会
日時 7 月 13 日(土)～15 日(月))
大宮ソニックシティ
シンポジウム 2 疼痛学における神経イメージング研究の進歩
日時 7 月 13 日(土) 9:10~11:45
S2-3 痛覚想像時の fMRI 荻野祐一

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

G . 知的所有権の取得状況
該当無し