

慢性疼痛診療システムの均てん化と
痛みセンター診療データベースの活用による医療向上を目指す研究

研究分担者 小幡 英章 福島県立医科大学附属病院痛み緩和医療センター 教授

研究要旨

抗うつ薬は、慢性痛に対して有効であるが、再取り込み抑制によって脊髄でノルアドレナリンを増やすことがその機序と考えられている。しかし作用の異なる2つの抗うつ薬（ミルタザピンとデュロキセチン）は、いずれも青斑核を直接活性化することが明らかになった。

A. 研究目的

抗うつ薬は慢性痛に有効であるが、これは脊髄でノルアドレナリンを増やすことが重要である。一方で、ノルアドレナリン作動性ニューロンの起始核である青斑核への抗うつ薬の作用は知られていない。このことを調べるためにラット神経障害性疼痛のモデルを用いて基礎研究を行った。

B. 研究方法

ラットを用いて神経障害性疼痛モデルを作成した（Spinal nerve ligation:SNL）。このモデルは2週間ほどすると、手術側下肢の痛覚過敏が安定的に認められるようになる。この動物にミルタザピン（NaSSA）とデュロキセチン（SNRI）を投与し、痛覚過敏への効果と青斑核の活性化を調べた。

（倫理面への配慮）

大学の動物実験倫理委員会の許可を得た。動物の苦痛除去に関しては細心の注意を払った。

C. 研究結果

ミルタザピンとデュロキセチンの腹腔内投与によって、SNLの痛覚過敏は投与量依存性に抑制された。脊髄のマクロダイアラシスでノルアドレナリンを測定すると、両薬剤とも増加した。青斑核で興奮性マーカーであるc-Fosの発現を調べると、両薬剤ともに増加していた。

D. 考察

本研究では異なる機序の抗うつ薬を用いて、青斑核への効果を検証した。NaSSAであるミ

ルタザピンは、機序通りに青斑核を活性化させ脊髄でノルアドレナリンを増加させた。一方でSNRIであるデュロキセチンは、再取り込み抑制によって脊髄でノルアドレナリンを増加させるものと考えられていたが、本研究で青斑核を直接興奮させる作用もあることが判明した。

E. 結論

ミルタザピンとデュロキセチンともに青斑核を活性化して神経障害性疼痛を抑制する。

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

1. 小幡英章. 疼痛の発症機序—Fasciaはどのように関与するか. 臨床スポーツ医学 2020;37(2):170-175.
2. 小幡英章. 慢性痛の薬物療法. 日本医師会雑誌 2020;149(1):51-54.
3. 小幡英章. 神経障害性疼痛の機序と治療. ペインクリニック 2020;41(5):621-627.
4. 小幡英章. 慢性疼痛の発症機序. PROGRESS IN MEDICINE 2020;40(8):9-13
5. 小幡英章. 中枢性感作における抗うつ薬の鎮痛メカニズム. ペインクリニック

- ク 2020;41(12):1607-1614.
6. 小幡英章、慢性痛の薬物療法: $\alpha 2\delta$ リガ
ンド・デュロキセチン、Bone Joint
Nerve 2020;10(4):595-599.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし