

令和3年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金（慢性の痛み政策研究事業）
分担研究報告書

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 福島県立医科大学医学部 博士研究員

研究要旨

急性痛に対してはオピオイド（モルヒネ）は強力な鎮痛作用を発揮するが、神経障害性疼痛に対しては効力が弱まる。この機序に関して動物実験で検討した。中脳水道周囲灰白質（PAG）にモルヒネを微小投与して、正常ラットと神経障害性疼痛のモデルラット（SNL）で、鎮痛効果や機序を比較すると、SNLではPAGからの下行性抑制系が機能不全を起こし、鎮痛作用が弱まること明らかになった（J Pain 23; 547-577: 2022）。

A. 研究目的

急性痛に対してはオピオイド（モルヒネ）は強力な鎮痛作用を発揮するが、慢性痛、特に神経障害性疼痛にはモルヒネは効力が弱く、第一選択薬ではない。この機序に関して、中脳水道周囲灰白質（PAG）-吻側延髄腹内側部（RVM）から、脊髄後角に至る下行性抑制系の変調にあるとの仮説を立て、動物実験で検証した。

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）。Paw-pressure test で下肢の逃避閾値を測定すると、正常動物では急性痛への作用を定量化できる。一方、SNLモデルでは損傷側の下肢の逃避閾値が低下し、痛覚過敏を呈するので、神経障害性疼痛への効果を調べられる。モルヒネ 10 ng を PAG に微小投与し、正常動物と SNL ラットで機序を比較した。

（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

モルヒネ 10 ng を PAG 投与すると、正常ラットでも SNL ラットでも脊髄後角の 5-HT が増加した。一方、正常ラットでは強力な鎮痛効果が得られたが、SNL ラットではほとんど鎮痛効果が得られなかった。モルヒネの正常ラ

ットへの鎮痛効果は、5-HT3 拮抗薬（オンダンセトロン）、GABAA 拮抗薬（ビククリン）の髄腔内投与で減弱したが、SNL ラットでは全く逆の反応を示した。5-HT3 作動薬（2-m-5-HT）を脊髄後角に還流投与すると、GABA が増加した。

D. 考察

今回の結果から、PAG にモルヒネを投与すると脊髄に 5-HT が増加し、正常時には 5-HT3 受容体を刺激して GABA を放出し、GABAA 受容体を介して鎮痛効果を発揮する。一方、神経障害性疼痛時には、GABAA 受容体が痛みを強める方向に機能が変わるので、モルヒネの鎮痛効果が減弱すると考えられる。

E. 結論

神経障害性疼痛にオピオイドの鎮痛効果が十分に得られない原因は、PAG-RVM 系下行性抑制系が正常に機能しないことによる。

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

- Hiroki T, Suto T, Ohta J, Saito S, Obata H. Spinal γ -aminobutyric acid interneuron plasticity is involved in the reduced analgesic effects of morphine on neuropathic pain. J Pain

- 23; 547-577: 2022.
2. Kato D, Suto T, Obata H, Saito S. The efficacy of duloxetine depends on spinal cholinergic plasticity in neuropathic pain model rats. *IBRO Neurosci Rep* 12; 188-196: 2022
 3. 小幡英章、萩野祐一: 痛みの下行性制御とプラセボ鎮痛: ペインクリニック 42;S71-S78:2021.

2. 学会発表

1. 小幡英章: 痛み閾値を制御する脳脊髄鎮痛系の統合的解析、疼痛閾値とノルアドレナリン作動性下行性抑制系の関係: 第55回日本ペインクリニック学会学術集会. 2021年7月富山市
2. 中野裕子、大石理江子、小原伸樹、三部徳恵、佐藤薫、小幡英章、五十洲剛、黒沢伸: 当院脊椎外来に通院する慢性痛患者における内因性鎮痛系の定量的評価: 第55回日本ペインクリニック学会学術集会. 2021年7月富山市

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