

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 4 月 10 日現在

機関番号： 17401

研究種目： 若手研究（B）

研究期間： 2010 ~ 2011

課題番号： 22791443

研究課題名（和文） 新たな神経障害性疼痛治療指針作成へ向けての基礎的研究

研究課題名（英文） Preclinical research for the development of new treatment strategy to improve the outcomes of neuropathic pain management

研究代表者

宮崎 里佳（MIYAZAKI RIKA）

熊本大学・医学部附属病院・医員

研究者番号 10349011

研究成果の概要（和文）：

神経障害性疼痛に対する薬物治療は、ガイドラインに従って治療を行っても 50%程度の患者でしか満足する鎮痛が得られていない。ガイドラインでは痛みの種類に関係なく薬物を選択している。治療効果が十分に得られない原因のひとつは、痛みの種類と薬物の効果との関係を考慮しない薬物療法にあると考えている。最近、同一の個体で神経損傷後のアロディニアと neuroma pain を発症させるモデル（Tibial neuroma transposition (TNT) model）が報告された。今回、TNT モデルを用いて多くのガイドラインで神経障害性疼痛の第一選択薬・第二選択薬に挙げられている薬剤を用いて、異なった作用機序の薬物がアロディニアおよび neuroma pain に対してどのような効果をもつのか検討した。

TNT モデルは、ラットの脛骨神経を末梢で切断し、皮下に神経断端を移行して作製した。神経切断後一週間で、足底にアロディニア、神経断端移行部に neuroma pain が発症した。使用した薬剤はカルシウムチャンネル  $\alpha 2\delta$  リガンドのプレガバリンとガバペンチン、選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）であるデュロキセチン、麻薬のモルヒネを用いた。薬物は全て経口投与とし、投与後 15 分ごとにアロディニアと neuroma pain の程度を評価した。

今回使用した全ての薬剤で良好な抗アロディニア効果を認めた。一方 neuroma pain に対して良好な鎮痛を認めた薬剤は、モルヒネだけであった。また、良好な抗アロディニア効果を認めたプレガバリン、デュロキセチン、モルヒネの二剤併用経口投与ではアロディニアに対しては相乗効果を認めたが、neuroma pain には無効であった。

研究成果の概要（英文）： It has been reported that less than 50 % neuropathic pain patients satisfactorily treated with drugs. It is possible that this low efficacy of drugs on neuropathic pain might be due to the prescription of drugs regardless of the origin of pain. We compared the efficacy of orally administered morphine, pregabalin, gabapentin and duloxetine on mechanical allodynia with that on neuroma pain using the tibial neuroma transposition (TNT) model. In the TNT model, the tibial nerve is transected and the tibial nerve stump is transpositioned to the lateral aspect of the hindlimb. After TNT injury, mechanical allodynia and neuroma pain are observed. Morphine, pregabalin, gabapentin and duloxetine were administered orally and were examined the anti-allodynic and anti-neuroma pain effects. Morphine, pregabalin, gabapentin and duloxetine attenuated the level of mechanical allodynia in a dose-dependent manner. Morphine, but not pregabalin, gabapentin and duloxetine, attenuated the neuroma pain. Morphine was less potent in neuroma pain than in mechanical allodynia. In the two drugs combination studies (morphine + pregabalin, morphine + duloxetine and pregabalin + duloxetine), all drug combinations produced a synergistic effect on mechanical allodynia, but not on neuroma pain. This data indicated that the potency of morphine and the efficacy of

pregabalin, gabapentin and duloxetine on mechanical allodynia are different from those on neuroma pain and that combination therapy is one of therapeutic choices for the treatment of neuropathic pain.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,500,000	750,000	3,250,000

研究分野：疼痛管理学

科研費の分科・細目：麻酔・蘇生学

キーワード：神経障害性疼痛、薬物療法、ガイドライン

### 1. 研究開始当初の背景

神経障害性疼痛は、未だに治療に難渋することの多い難治性疼痛である。治療に当たっては、薬物療法・神経ブロック療法・リハビリテーションなど様々な方法を併用しながら行っているが、確立された方法はない。薬物療法に関しては、ガバペンチンの応用など進歩があるものの、ガバペンチン療法を含んだ世界疼痛学会の治療指針に従った治療を行っても十分な治療成績の向上は得られていないのが現状である。

神経障害性疼痛の症状には様々な種類がある。代表的な神経障害性疼痛に幻肢痛、帯状疱疹後神経痛などがある。幻肢痛は神経の完全切断後の痛みであるが、幻肢の痛みと断端痛がある。一方、帯状疱疹後神経痛では神経は完全には切断されておらず、神経の部分的な損傷に起因する神経障害性疼痛である。帯状疱疹後神経痛では、幻肢痛時の疼痛とは異なる痛みを訴え、代表的な痛みにはアロディニアがある。アロディニアは通常痛みを引き起こすことが無い刺激による痛みであり、下着がすれる刺激が痛みになる現象である。この現象は神経が切断されては起こりえるものではなく、刺激強度が神経を伝達する過程で変換され、強い強度の刺激に変換されてしまうと考えられている。このように、神経障害性疼痛と一言で言ってもその原因は一つではなく、実際の臨床ではいくつかの原因が複雑に関わっていることが多いと考えられる。神経障害性疼痛の治療が困難な一因は、複数の原因による疼痛を一つの治療法（治療薬）で対処しようとしているからと考えている。

今までの神経障害性疼痛の基礎研究では、多

くの動物実験モデルが使われている。完全神経損傷に起因する幻肢痛のモデルとしては坐骨神経などの太い神経を結紮切断する自傷行動モデルが、部分神経損傷モデルとしては坐骨神経の絞扼性神経損傷モデル、部分結紮モデル、また脊髄神経結紮モデルなどが使用されてきている。これらのモデルは、一個体で一つのモデルを作成するのみであり、同一個体にて完全神経損傷による神経障害性疼痛と部分神経損傷による神経障害性疼痛を同時に検討し、両者の相違点・類似点を検討することは不可能であった。近年、Dorsiらはラット脛骨神経を切断し、断端を皮下に固定することにより完全神経切断後の断端痛と不完全神経障害により発症する足底のアロディニアの両者を同一個体で同時に検討できるモデルを報告した (Pain 134 (2008) 320-334)。

### 2. 研究の目的

今回の研究では、この Dorsi らのモデルを用い、各種薬物の完全神経障害による神経障害性疼痛と不完全神経障害による神経障害性疼痛に対する感受性の相違を検討する。現在、神経障害性疼痛の治療に難渋する原因の一つが、原因・症状に応じた治療を行っていないことにあると考えている。今回の研究では、神経障害性疼痛治療時の薬物選択を原因・症状に応じて行うことが出来るような、新たな治療指針を作成する基本的情報を提供することが目的となる。

### 3. 研究の方法

動物実験モデルとしては、Dorsi らが 2008

年に報告した Tibial Neuroma Transposition (TNT)モデルを用いる (Pain 134(2008)320-334)。8 週齢の雄性 SD ラットを用いる。ペントバルビタール麻酔下に手術を行う。後脛骨神経を下腿内側で露出・剥離し、踵骨部で結紮切断する。切断した後脛骨神経の中樞側は十分に剥離し、その断端を下腿外踝部の約 10mm 上方の皮内へ移行し固定する。断端部には、neuroma が出来る。

術後 1 週間で、神経障害性疼痛の程度を評価する。完全神経損傷による神経障害性疼痛の程度は、neuroma 部を 150mN の von Frey filament による 1~2 秒間の刺激を 10 回行い、下肢を引っ込める反応を起こした頻度により評価する。不完全神経損傷による神経障害性疼痛の程度は、足底の外側(腓腹神経支配領域)を von Frey filament により刺激し、Dixon の方法に従って 50% probability threshold を計測することにより評価する。

薬物は、金属ゾンデを用いて経口的に投与する。投与する薬物は、ガバペンチン・プレガバリン・デュロキセチン・モルヒネとした。また、併用の効果を見るために、プレガバリン+デュロキセチン、プレガバリン+モルヒネ、デュロキセチン+モルヒネの同時投与も行った。

#### 4. 研究成果

アロディニアに対する効果

経口投与した全ての群(プレガバリン群、ガバペンチン群、モルヒネ群、デュロキセチン群)において、用量依存性に抗アロディニア効果を認めた ( $p < 0.001$ , Dunnett test,  $n = 5 \sim 12$ )。また、最高量投薬後に 50%疼痛閾値が最高値になるまでにかかった時間は、プレガバリンは  $62.7 \pm 7.6$  分(15mg/kg 群)、ガバペンチンは  $138 \pm 5.6$  分(200mg/kg 群)、デュロキセチンは  $126 \pm 16.8$  分(50mg/kg 群)、モルヒネは  $62.5 \pm 9.0$  分(30mg/kg 群)であった。それぞれの ED50 (95%CI) は、プレガバリンが 7.3mg/kg (6.39-8.35mg/kg)、ガバペンチンが 68.3mg/kg (57.9-80.4mg/kg)、デュロキセチンが 22.9mg/kg (19.6-26.7mg/kg)、モルヒネが 11.4mg/kg (9.34-13.9mg/kg) であった。

モルヒネ群において、ナロキソン 1mg/kg の腹腔内投与を最高投与量の 30mg/kg 投与群に対して行った結果、抗アロディニア作用は拮抗された ( $p < 0.001$ , paired t test)。

プレガバリン投与群では最高投与量の 5mg/kg 投与群に対して  $30 \mu\text{g}$  のイダゾキサンを髄腔内投与した結果、部分的に拮抗された ( $p < 0.005$ , paired t test,  $n = 5$ )。

アロディニアに対する二剤併用効果

プレガバリン+モルヒネ、プレガバリン+デュロキセチン、デュロキセチン+モルヒネ

の二剤併用投与により、用量依存性に抗アロディニア効果を認めた ( $p < 0.001$ 、線形回帰分析、 $n = 5$ )。また、プレガバリン+モルヒネの併用投与では、ED50 値 (95%CI) はプレガバリンが 1.80mg/kg (1.48-2.21mg/kg)、モルヒネが 2.70mg/kg (2.22-3.31mg/kg) であった。プレガバリン+デュロキセチンの併用投与では、ED50 値 (95%CI) はプレガバリンが 2.03mg/kg (1.51-2.75mg/kg)、デュロキセチンが 6.11mg/kg (4.52-8.25mg/kg) であった。デュロキセチン+モルヒネの併用投与では、ED50 値 (95%CI) はデュロキセチンが 7.06mg/kg (4.97-10.0mg/kg)、モルヒネが 3.53mg/kg (2.48-5.01mg/kg) であった。

Isobologram 解析では、プレガバリン+モルヒネの combination index が 0.48、プレガバリン+デュロキセチンの combination index が 0.62、デュロキセチン+モルヒネの combination index が 0.55 であり、それぞれ相乗効果を認めた。

Neuroma pain に対する薬物効果。

コントロール群と比較し有意な鎮痛効果を認めたのはモルヒネの最高量 30mg/kg 群だけであった ( $p < 0.05$ 、one-way ANOVA,  $n = 5 \sim 12$ )。プレガバリン ( $p > 0.3$ ) やガバペンチン ( $p > 0.9$ )、デュロキセチン ( $p > 0.1$ ) はコントロール群と比較して有意差を認めなかった (one-way ANOVA)。また、neuroma pain に対するモルヒネ 30mg/kg 投与群の鎮痛効果はナロキソン 1mg/kg の腹腔内投与により拮抗された ( $p < 0.001$ , paired t test)。

プレガバリン+モルヒネ、プレガバリン+デュロキセチンおよびデュロキセチン+モルヒネのいずれでも neuroma pain に対しては有意な鎮痛効果を認めなかった ( $p > 0.1$ 、線形回帰分析)。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

- ① Miyazaki R, Yamamoto T. Efficacy of morphine, pregabalin, gabapentin and duloxetine on mechanical allodynia is different from that on neuroma pain in the rat neuropathic pain model. Anesth Analg 査読有 2012 in press
- ② Yamamoto T, Miyazaki R, Yamada T, Shinozaki T. Anti-allodynic effects of intrathecally and intracerebroventricularly administered 26Rfa, an intrinsic agonist for GRP103, in the rat partial sciatic nerve ligation model. Peptides 査読有 2011 32, 1262-1269.

〔学会発表〕（計2件）

- ① 宮崎里佳、山本達郎（2011）神経損傷後のアロディニア・断端痛に対するプレガバリン、ガバペンチン、モルヒネ、トラマドールの効果 日本麻酔科学会第58回学術集会（平成23年5月19～21日）神戸（神戸ポートピアホテル・神戸国際展示場）
- ② 宮崎里佳、山本達郎（2010）神経損傷後のアロディニア・断端痛に対するプレガバリン、モルヒネ、トラマドールの効果 平成22年度生理学研究所研究会 痛みの病態生理と神経・分子機構（平成22年12月3～4日）岡崎（自然科学研究機構 岡崎コンファレンスセンター）

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

宮崎 里佳 (MIYAZAKI RIKI)

熊本大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：10349011