

[総 説]

慢性疼痛と不安/睡眠障害：痛み刺激による脳内感作

葛巻 直子 成田 年 新倉 慶一 鈴木 勉

星薬科大学 薬品毒性学教室

(2009年7月10日受理)

【要旨】 痛みは人が生存していく中で必要不可欠な警告系であるが、痛みが慢性化すると、不安や抑うつ、さらにはQOLの低下を引き起こす。痛みは、末梢から入力した疼痛情報が一次知覚神経を通り、脊髄を介して、視床、大脳皮質へと伝達されることにより認知される。大脳皮質の中でも帯状回領域は不安や抑うつなどの情動行動をつかさどり、痛みの認知に重要な部位であることが近年明らかになっている。最近われわれは、同じ大脳皮質領域でも、一次体性感覚野は疼痛閾値そのものに関与するのに対して、帯状回領域は疼痛に伴う不安やうつ、睡眠障害に大きく関与することを明らかにしている。また、こうした疼痛刺激による情動障害には、帯状回におけるグリア細胞（特にアストロサイト）に局在する受容体やトランスポーターの発現変化が重要である可能性が考えられる。本稿では、こうした慢性疼痛下における帯状回領域の変化を中心に、「持続的な痛み刺激による脳内感作」を中心に概説する。

キーワード：慢性疼痛、情動障害、帯状回、アストロサイト、GABA

はじめに

慢性疼痛は抑うつ状態や不安障害を引き起こし、生活の質 (quality of life : QOL) の低下の原因となることが、臨床上、数多く報告されている^{1,2)}。また、精神疾患が痛みの成因となり、痛みの慢性化や難治性を引き起こすことも知られている^{3,4)}。これらの大部分は痛みに対する反応性のうつ病や、疼痛により誘発された内因性のうつ病である。一方、疼痛が明らかに身体疾患によって引き起こされ、精神症状は二次的な反応として引き起こされた場合でも、精神症状は疼痛閾値を低下させ、病態を複雑にし、もとの疼痛を増悪させる。このように、疼痛刺激により、疼痛が慢性化ならびに複雑化することの原因の1つとして、情動行動を調節している上位中枢が疼痛刺激により変化している可能性が示唆される。

抗うつ薬は不安やうつといった情動反応のみならず、慢性疼痛に有効性を示すことが報告されている^{5,6)}。近年、三環系抗うつ薬が、神経障害性疼痛に対する基本治療薬と考えられるようになってきている^{7,8)}。抗うつ薬の鎮痛効果は、抗うつ作用の発現とは独立し、より低用量でより早い作用発現が得られることが知られている⁹⁻¹¹⁾。このような抗うつ薬の鎮痛効果は、いくつかの薬理学的メカニズムにより説明される。抗うつ薬は、脳幹から脊髄後角に投射するノルアドレナリンおよびセロトニンのモノアミン神経伝達物質の再取り込みを阻害することにより疼痛閾値を調節すると考えられている¹²⁾。しかしながら、ノルアドレナリンあ

問合先：葛巻直子 〒142-8501 東京都品川区荏原 2-4-41 星薬科大学薬品毒性学教室

E-mail : n-kuzumaki@hoshi.ac.jp

るいはセロトニントランスポーターの脊髄における局在が希薄であること、一方、脳内では、トランスポーターの分布が豊富である点、また、これらの薬物の脳内移行が容易である点を考えると、下行性痛覚抑制系の終末である脊髄だけが作用点と考えるのは少し強引である。一方、三環系抗うつ薬の抗ヒスタミン作用には、鎮痛効果があることが指摘されている¹³⁾。また、最近の研究では、抗うつ薬がCa²⁺およびNa⁺チャネル遮断作用等を持ち合わせ、あるいは、N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体アンタゴニスト作用を有し¹⁴⁾神経細胞の過興奮を抑制して神経障害性疼痛を緩和することが明らかにされている^{15,16)}。こうした研究の多くは脊髄レベルで行われているが、複雑化する痛みのメカニズムや疼痛と情動行動との関連性に着目した場合、その機構について脊髄だけでは説明できないことがほとんどである。

一方、痛覚の中樞伝導路は、外側系と内側系に大別される。外側系は、脊髄後角から視床の腹側基底核群を経由して大脳皮質の一次体性感覚野に至る経路である。これに対し、内側系は脊髄後角から髄板内角などの視床の内側に位置する核を経由して、大脳辺縁系に至る経路である。これら2つの経路は、痛覚受容に関して異なる機能を有すると考えられている。外側の経路は痛みの原因となる場所、痛みの程度、あるいは痛みの持続時間など、皮膚感覚の非侵害的機械受容に類似した性質を備えている。一方、内側系は非常に曖昧で、さまざまな自律系反応を巻き込んだ複雑な痛みの性質であるといわれ、主に情動的な性質を担っている。

そこで本稿では、慢性疼痛下における脳神経、特に情動反応に関与する脳機能の変化について、最新の知見を交え

て概説する。

脳部位への疼痛伝達による情動障害の発現

疼痛刺激は帯状回のみならずさまざまな脳部位に到達する。一般に末梢からの侵害または痛みの情報は、一次求心性神経を介して脊髄後角に伝達され、脊髄-視床路を主とする複数の脊髄内上行路を経て種々の異なる視床核へ入力することが知られている。視床へ伝達された痛覚情報はさらに上位中枢である大脳皮質へと伝達される。脊髄-視床路は脊髄後外側腹側核 (VPL) を中心とする外側視床を終末とする外側路と外側中心核 (CL) や束傍核 (PF)、内側中心核 (CeM) などの内側核群を終末とする内側路の2つに大別される。外側視床は、主に脊髄の第I層からの投射を受け、この系を経由する伝導路は大脳皮質体性感覚野へとつながり、知覚としての痛みの認知や識別に関与する。また、内側視床は脊髄の第III-IV, VII/X層からの投射を受け、前頭前野や前帯状回へとつながり、情動としての痛みの認知機構に関与する^{1, 2)}。帯状回および扁桃体は、大脳辺縁系に位置している。帯状回は、冒頭にも概説したように、情動・感覚の処理ならびに本能行動の制御に関与しているのに対し、扁桃体は、本能・情動による行動の中核としての役割を担っている。扁桃体の中でも、扁桃体基底外側核は体性感覚情報が入り、負の情動反応を引き起こすと考えられている。一方、一次体性感覚野は、感覚や痛覚、圧覚などの体性感覚の認識に関与していることが知られている。著者らは、坐骨神経を結紮したマウスの前頭前野領域において情動の発現に深く関与すると考えられているセロトニントランスポーターの発現変化について検討を行ったところ、著明な発現増加が認められた。こうした条件下、神経障害性疼痛下における帯状回、扁桃体ならびに一次体性感覚野の役割を識別する目的で、坐骨神経結紮4日目から6日目まで、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) を各脳部位へ微量注入し、最終投与の12時間後に足底熱刺激法に従い疼痛閾値を、一方、高架式十字迷路法に従い不安感受性の変化を検討した。その結果、坐骨神経結紮により疼痛閾値の低下および不安感受性の亢進が認められたラットにおいて、第一次体性感覚野領域へのSSRIの微量注入によって、不安感受性には影響が認められなかったのに対して、熱痛覚過敏反応のみ有意な抑制が認められた。一方、帯状回および扁桃体基底外側核への微量注入においては、熱痛覚過敏反応には影響が認められなかったのに対して、不安感受性のみ有意な抑制が観察された¹⁷⁾。これらのことより、慢性疼痛により不安感受性が亢進する根拠やそれらを仲介するネットワークの存在が明らかとなった。また、疼痛刺激はさまざまな脳部位に到達し、不安障害や抑うつ状態などをも引き起こすが、抗うつ薬は脳内に多く作用点をもつがゆえに、そうした慢性疼痛

によって生じる不安障害や抑うつ状態に奏効する可能性が示唆された。一方、慢性疼痛下では、このように異なる脳部位を介して、疼痛が多次的に修飾されることにより、疼痛の難治性化ならびに慢性化が惹起される可能性が示唆される。

神経障害性疼痛刺激による帯状回におけるニューロン-グリア細胞間相互作用の変化

前述したように、帯状回には侵害受容ニューロンが入力し、慢性疼痛に伴う情動反応に重要な役割を果たしている。著者らも、帯状回領域へ投射している神経を解析する目的で、逆行性標識法に従い検討を行った。坐骨神経を結紮したラットの帯状回領域に逆行性軸索輸送物質であるfluoro-gold (FG) を微量注入したところ、視床髄板内核群の中心外側核においてFGの自家発光が認められた。また、このようなFG陽性細胞は、神経の興奮性マーカーと共局在を示した。これらの結果より、神経障害性疼痛下において、視床内側から帯状回に投射する上行性神経の存在が改めて確認された。さらに、疼痛様刺激による帯状回における神経活動の変化をBlood Oxygenation Dependent (BOLD) 法に従い測定したところ、脳血流量の変化が認められた。一般に、前帯状回領域に分布する侵害受容ニューロンは、侵害刺激強度の増加に伴ってスパイク頻度を増す。また、前帯状回ニューロンは、大脳皮質第一次体性感覚野ニューロンなどと比較して、刺激強度増加に対するスパイク頻度増加率が低いといったことが明らかにされている。さらには、前帯状回から検出された侵害受容ニューロンの多くは、比較的自発活動が少ないサイレントなニューロンであることも報告されている。すなわち、慢性疼痛時の帯状回における「痛みの認知」には、持続的な帯状回ニューロンの活性化が予想される。一方、上述したような帯状回ニューロンの特異性を考慮すると、こうした機構には、神経活動を調節するニューロン以外の帯状回に存在する細胞が関与する可能性が示唆される。そこで、著者らは帯状回のグリア細胞に着目して、研究を試みた。元来、グリア細胞の中でも大部分を占めるアストロサイトは、神経細胞周辺の環境を整える単なる支持組織であると認識されていた。一方、近年、このアストロサイトは、その細胞膜上に多く存在している神経伝達物質の受容体を介して、中枢神経系における情報伝達に深く関与していることが明らかとなっている。最近著者らは、疼痛刺激を負荷させたげっ歯類の帯状回領域において、アストロサイトが活性化される事実をつきとめた^{18, 19)}。著者らはアストロサイトの間系フィラメントであるGFAPの特異的抗体を用いて、免疫組織学的染色法に従ってその免疫活性ならびに形態変化を測定した結果、坐骨神経結紮1日後、4日後、7日後ならびに4週後においてGFAP陽性反応の増強が

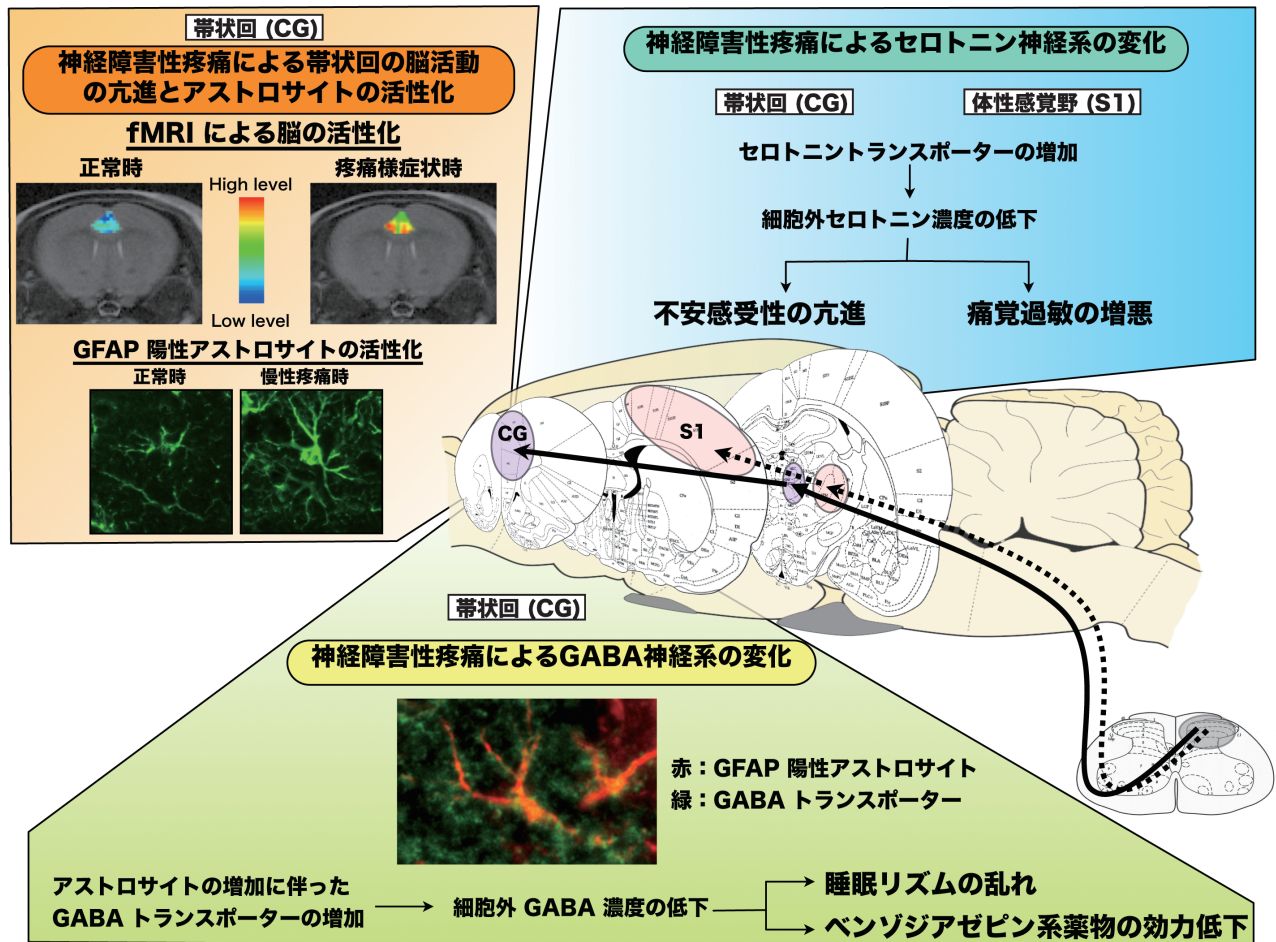


図1 神経障害性疼痛刺激による「脳内感作」。神経障害性疼痛下の帯状回領域においてGABA トランスポーターならびに5-HT トランスポーターの著明な発現増加が認められる。こうした条件下、帯状回領域において、グリア細胞の1つであるアストロサイトの著明な活性化が誘導される。こうした一連の変化が不安やうつ、睡眠障害、さらには疼痛の慢性化を惹起している可能性が考えられる。

認められ、さらには、坐骨神経結紮7日後、4週後においては、樹状突起の伸展や細胞体の肥大を伴った活性化型アストロサイトが多数認められた。また、培養細胞を用いた検討において、突起伸展の認められるアストロサイトにグルタミン酸を処置して、細胞内カルシウム応答の変化について検討を行った結果、通常のアストロサイトと比較して、グルタミン酸による細胞内カルシウム応答の著明な増強が認められた。これらの結果より、神経障害性疼痛により活性化した帯状回領域のアストロサイトは、シナプス伝達を変化させ、神経伝達効率に影響を与え、その結果、「脳内感作」を誘導し、痛み記憶を増感させたり、不安などの情動を引き起こす原因となりうる可能性が考えられる。

神経障害性疼痛刺激によるアストロサイトの活性化に伴う神経伝達物質トランスポーターの変化

慢性疼痛患者では、社会適応障害や食欲低下、不安、不

眠、抑うつ、睡眠障害などの症状を呈することが多いことが報告されている。一方、社会適応障害や睡眠障害が、逆に痛みに影響を与え、疼痛閾値を低下させていることも考えられている。これまで、痛みと睡眠は生理的に拮抗を示すと考えられてきたが、疼痛コントロールが良好な患者においても、過去に激しい痛みを経験した場合、睡眠障害を訴えるというケースがあることより、慢性疼痛下における睡眠障害は、単に痛みが起きていることによる生理的な拮抗だけの結果ではない可能性が唱えられてきた。また、慢性疼痛下における睡眠障害の改善には、benzodiazepine系薬物をはじめとする睡眠薬が処方されているが、慢性疼痛患者が十分な睡眠を得るためには、常用量以上の睡眠薬の投薬が必要となることが臨床問題となる場合がある。そのため、医師が常用量以上の睡眠薬を処方することに戸惑うケースが少なくない。その結果、十分な睡眠が得られず、睡眠障害に伴った不安やうつ症状の悪化、さらにQOLの低下を引き起こすことが、臨床において深刻な問

題となっている。そこで、著者らは、主にグリア細胞上に発現し、GABAの取り込みに関与するGABAトランスポーターの発現変化を神経障害性疼痛モデルの帯状回領域において検討した。その結果、坐骨神経を結紮したマウスの帯状回領域において、GABAトランスポーターの著明な増加が認められ、さらにこの増加したGABAトランスポーターは、帯状回領域に発現するGFAP陽性アストロサイトの伸展した突起上に局在していることが明らかとなった。GABAは、トランスポーターを介して、神経に取り込まれた場合においては、代謝され、GABAとして再合成されるのに対して、アストロサイトに取り込まれた場合においては、分解が生じる。そこで、神経障害性疼痛下における帯状回領域のGABA遊離量を測定したところ、神経障害性疼痛により、脱分極性刺激によるGABA遊離量の有意な減少とシナプス間隙における遊離後の消失速度が早まる現象が認められた。これらの結果より、神経障害性疼痛により抑制性GABA神経系の伝達効率が低下している可能性が考えられる。こうした脳内環境においては、不安障害や睡眠障害といった情動障害が観察されやすく、また内因性のGABAがなければ薬理作用を示すことができないbenzodiazepine系睡眠薬である睡眠薬の効果も低下するものと推察される。

さらに、著者らは、坐骨神経結紮4週後における、脳波electroencephalogram (EEG) および筋電図electromyogram (EMG) を測定することにより、神経障害性疼痛下における睡眠-覚醒サーカディアンリズムの変化について検討した。EMGの振幅が大きい傾向のときをWAKEステージ、EMGの振幅が小さくEEGの θ 波(6.75~9Hz)の発生した時間の割合が高いときをREMステージ、EMGの振幅が小さくEEGの δ 波(0.75~4Hz)の発生した時間の割合が高いときをnon-REMステージとした。その結果、坐骨神経結紮4週後において、WAKEステージの増加ならびにnon-REMステージの減少が認められた。Non-REM睡眠は、深い眠りであり、脳全体の活動が低下する脳の休息時期と考えられているため、non-REMステージが減少していることで、睡眠の質が低下し、バランスが崩れることで睡眠障害を惹起する可能性が考えられる。すなわち、慢性疼痛刺激により、睡眠障害が引き起こされることが明らかとなった。

おわりに

外界からの応答に反応する脳機能は、やがてそれらを記憶として保持するベクトルをとる。その“連続的な感覚”は、長い間、脳で当たり前のように処理されていくものであると考えられていたが、都合よく“慣れ”として受け入れることのできない歪みもあることが科学的に立証されはじめている。“慢性疼痛”とは、そうした歪みによって作

り出された表現系であるといえる。帯状回はそうした情報を結合する場でもあり、またそうした異常シグナルをリセットしようというアビリティを有する脳領域でもある。一方、脊髄などで感作された歪みは、その整合性を行える場所を必要としているとも考えられる。帯状回は多彩な情報のインプットが集結するため、そうしたバランスを取り戻すための働きをもっている。まさに、これからの痛みの研究は、脳の高次機能の歪みの解明にある。われわれは、こうした緻密なエビデンスの積み重ねこそが、疼痛緩和における治療選択の根拠を生み出すことになるものと確信している。

文 献

- 1) Sipegel D, Sands S, and Koopman C. Pain and depression in patients with cancer. *Cancer* 1994; 10: 2570-2578.
- 2) Bloom JR, Stewart SL, Chang S, et al. Then and now: Puality of life of young breast cancer survivors. *Psycho-Oncology* 2004; 13: 147-160.
- 3) Von KM, and Simon G. The relationship between pain and depression. *Br. J. Psychiat. Suppl.* 1996; 30: 101-108.
- 4) Gallagher RM, Moore P, and Chernoff I. The reliability of depression diagnosis in chronic low back pain. *Gen. Hosp. Psychiat.* 1995; 17: 399-413.
- 5) Max MB, Culnane M, Schafer SC, et al. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987; 37: 589-596.
- 6) Richeimer SH, Bajwa ZH, Kahraman SS, et al. Utilization patterns of tricyclic antidepressants in a multidisciplinary pain clinic: A survey. *Clin. J. Pain* 1997; 13: 324-329.
- 7) Coluzzi F and Mattia C. Mechanism-based treatment in chronic neuropathic pain: The role of antidepressants. *Curr. Pharm. Design* 2005; 11: 2945-2960.
- 8) Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, et al. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2005; 96: 399-409.
- 9) Pilowsky I, Hallett EC, Bassett DL, et al. A controlled study of amitriptyline in the treatment of chronic pain. *Pain* 1982; 14: 169-179.
- 10) Onghena P and Van HB. Antidepressant-induced analgesia in chronic non-malignant pain: A meta-analysis of 39 placebo-controlled studies. *Pain* 1992; 49: 205-219.
- 11) Richeimer SH, Bajwa ZH, Kahraman SS, et al. Utilization patterns of tricyclic antidepressants in a multidisciplinary pain clinic: A survey. *Clin. J. Pain* 1997; 13: 324-329.
- 12) Valverde O, Mico JA, Maldonado R, et al. Participation of opioid and monoaminergic mechanisms on the antinociceptive effect induced by tricyclic antidepressants in two behavioural pain tests in mice. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiat.* 1994; 18: 1073-1092.
- 13) Rumore MM and Schlichting DA. Clinical efficacy of antihistaminics as analgesics. *Pain* 1986; 25: 7-22.
- 14) Reynolds IJ and Miller RJ. Tricyclic antidepressants block N-methyl-D-aspartate receptors: Similarities to the action of zinc. *Br. J. Pharmacol.* 1988; 95: 95-102.
- 15) Choi JJ, Huang GJ, Shafik E, et al. Imipramine's selective suppression of an L-type calcium channel in neurons of murine dorsal root ganglia involves G proteins. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1992; 263: 49-53.
- 16) Chaplan SR, Pogrel JW, and Yaksh TL. Role of voltage-dependent calcium channel subtypes in experimental tactile allodynia. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994; 269: 1117-1123.

- 17) Matsuzawa-Yanagida K, Narita M, Nakajima M, et al. Usefulness of antidepressants for improving the neuropathic pain-like state and pain-induced anxiety through actions at different brain sites. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 1952-1965.
- 18) Narita M, Kuzumaki N, Narita M, et al. Chronic pain-induced emotional dysfunction is associated with astrogliosis due to cortical delta-opioid receptor dysfunction. *J. Neurochem.* 2006; 97: 1369-1378.
- 19) Kuzumaki N, Narita M, Narita M, et al. Chronic pain-induced astrocyte activation in the cingulate cortex with no change in neural or glial differentiation from neural stem cells in mice. *Neurosci. Lett.* 2007; 415: 22-27.

Chronic Pain and Anxiety/Sleeping Disorder: Consecutive Noxious Stimuli Induced-Central Sensitization in the Brain

Naoko KUZUMAKI, Minoru NARITA, Keiichi
NIIKURA, and Tsutomu SUZUKI

Department of Toxicology, Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences,
2-4-41 Ebara, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8501, Japan

Abstract: Chronic pain is a debilitating disease state characterized by complex alternations in both peripheral and central nociceptive pathways. Pain pathways terminate in discrete brain areas that monitor the sensory and affective qualities of the initiating stimuli and show remarkable plasticity. We found that peripheral noxious stimuli caused a remarkable increase in the activity of several brain regions including the cingulate cortex (CG), which was involved in pain perception and the emotional response. Here we also reported that peripheral noxious stimuli caused a dramatic increase in glial fibrillary acidic protein (GFAP)-like immunoreactivity (IR) with its expanding distribution in the cingulate cortex (CG) of mice. With changing astroglial function, GABA re-uptake was clearly increased in the CG of sciatic nerve-ligated mice. This increase was associated with pain-induced anxiety and sleep disorder. These findings suggest that consecutive noxious stimuli transmitted from the spinal cord to the CG via the thalamus in a neuropathic pain-like state may lead to the activation of astrocytes with a decrease in released levels of GABA at the terminal, which in turn alters the emotionality related to chronic noxious stimuli.

Key words: chronic pain, emotional dysfunction, cingulate cortex, astrocyte, GABA