

1. TPB や針治療中に痛点を刺激した場合、下行性疼痛抑制系は作動するか？
2. 針治療は下行性鎮痛を生むか？ 局所作用としての鎮痛と区別可能か？
3. 針の作用から下行性疼痛抑制系の作用部位を推理する。
4. 「臨床」と「実験」で下行性疼痛抑制系を意識する。
5. 手術後は下行性疼痛抑制系は作動するか？
6. プラシボ鎮痛の抑制系の関わり。

下行性疼痛抑制系は、痛みを抑制する内因性鎮痛機構の1つである。痛み刺激(侵害刺激)が大脳皮質に伝わると、ヒトは痛み(侵害受容性疼痛)として認識する。直ちに大脳皮質、視床下部、扁桃体などから下行性に痛覚抑制系の本幹である中脳水道周囲灰白質(periaqueductal grey:PAG)に伝達され、さらに青斑核(locus coeruleus : LC)と吻側延髄腹内側部(rostral ventromedial medulla : RVM)に伝達される。LCからはノルアドレナリン(NA)作動性ニューロンが、RVMからはセロトニン(5-HT)作動性ニューロンが、下行性に脊髄後角(I、II層)に投射し、そこで鎮痛作用を発揮する。LC系やRVM系はPAGから緊密な制御を受け、痛みの下行性の鎮痛作用と、一方では正反対に痛みの持続にも関わっている。本来、痛みは生体を危険から守る瞬時アラームであるが、ひとたび脳が危険(痛み)を認知した後は、その意義は薄れる。神経障害性疼痛(慢性痛)の発症は末梢神経から中枢までの体性感覚神経路の一部で病変や障害を受けると、疼痛伝達路の異常が生じ、神経に侵害刺激がなくても痛覚過敏、アロディニアなどの痛みが持続する。この原因には各イオンチャネルの変化、NMDA受容体などの発現増加、神経線維の発芽、グリア細胞の活性化、wind-up現象、長期増強(LTP)などがある。神経障害で痛みの過敏性が持続すると、下行性疼痛抑制系の機能が減弱し、PAGの興奮は維持できず、下行性疼痛抑制系の機能は減弱し、脊髄レベルで痛覚過敏やアロディニアが持続する。神経障害性疼痛や慢性炎症性疼痛(膝関節炎など)が持続するようになる。

「臨床」下行性疼痛抑制とオフセット鎮痛；皮膚の1カ所に45°Cの熱刺激で痛みを加えておく。次に別の箇所に1°C高い46°Cの熱刺激で痛みを加える。もし下行性疼痛抑制系が作動すれば、最初の45°Cの痛みは消失する。高齢者は、このオフセット鎮痛機能が減弱している。

「実験」イヌの足に痛みを加え歩行不能な状況にして、反対足に強い痛み刺激を加えたら、四足で走り去った。古くからの話しである。これは下行性疼痛抑制系の説明になるか？単に恐怖で逃げたのか。

「臨床」変形性膝関節症は炎症が遷延化した状態で、下行性疼痛抑制系の機能は減弱、痛覚過敏やアロディニアが生じている。fMRIで扁桃体、帯状回の活動亢進を確認。

「実験」卵巣摘出による骨粗鬆症モデル；全身性の痛覚過敏とアロディニア(異痛)が生じ、同時に下行性疼痛抑制系の減弱が認められた。

「実験」室温と寒冷環境で反復ストレス負荷；全身性の痛覚過敏とオピオイド鎮痛薬の感受性が

低下。脊髄レベルのセロトニン量低下、下行性疼痛抑制系の機能減弱を認めた。寒暖差が重要。

1) NA 作動性の下行性抑制系の重要な起始核は LC(橋の第4脳室外側部)である。このニューロンは脊髄の背外側索を下行し、脊髄後角表層(I、II層)に入力し、ここで NA を放出し内因性鎮痛を招く。通常末梢からの侵害刺激は、脊髄の上行過程でも LC ニューロンの活性化を生じ、同様に脊髄後角で NA を放出させる。NA は脊髄後角の $\alpha 1$ もしくは $\alpha 2$ 受容体に結合する。 $\alpha 2$ 受容体は抑制性 G 蛋白質に結合して、脊髄後角のシナプス前では電位依存性 Ca チャネルを抑制して興奮性神経伝達物質の放出を抑制する。シナプス後では脊髄後角細胞の K チャネルを開き細胞膜を過分極させ興奮性を抑制する。すべて $\alpha 2$ 受容体を介した作用である。

「臨床・研究」硬膜外腔やくも膜下腔に $\alpha 2$ 受容体作動薬を投与：急性痛や神経障害性疼痛の痛覚過敏やアロディニアが強く抑制。 $\alpha 2$ 受容体作動薬の抑制作用は、アトロピン(アセチルコリンで拮抗)で拮抗される。また $\alpha 2$ 受容体の刺激でアセチルコリン(ACh)が放出され、ACh を介したムスカリン受容体の鎮痛作用がこれに加わる。

「実験」神経障害性疼痛モデル：神経損傷から10日間までは脊髄後角の NA 線維と NA 含量が増加。20日目以降は後角の NA 線維は減少した。

侵害刺激によって誘発される刺激鎮痛 Noxious stimulation induced analgesia(NSIA)は動物モデルの内因性鎮痛系の痛み強さの物差しとなっている。

「実験」神経障害性疼痛モデル：NSIA は神経損傷から6週間で、カブサイシン投与による鎮痛作用が消失した。このとき脊髄の NA は増加しない。つまり、痛み刺激に対して LC の興奮は認められない。神経障害性疼痛が長期間経過すると、NA 作動性ニューロンの活動が低下し、内因性鎮痛の減弱が示された。

神経障害性疼痛の治療薬の第一選択薬は、Ca チャネル $\alpha 2 \delta$ リガンド(プレガバリン、ミロガバリン、ガバペンチン)と抗うつ薬(デュロキセチン、トリプタノール)である。2薬の共通点は、脊髄後角で NA を増加させる。通常は LC ニューロンの活動はグルタミン酸と GABA で制御(抑制的)されている。 $\alpha 2 \delta$ リガンドは脊髄後角への作用のほか、この LC を抑制している GABA 作動性ニューロンのシナプス前終末の Ca チャネルに作用して、GABA の放出を抑制することで、LC が興奮し NA 作動性下行性抑制系が活性化する。

「実験」NA 作動性ニューロンを神経毒で破壊： $\alpha 2 \delta$ リガンドの疼痛抑制作用が消失。抗うつ薬には別の作用として内因性鎮痛系(脊髄で5-HT 増加)を増強する。抗うつ薬は脳で brain derived neurotrophic factor(BDNF)を増加させる。BDNF は LC 細胞の TrkB 受容体に作用し、LC の機能を回復させる。

「実験」神経障害性疼痛モデルと NSIA；痛み刺激に対して LC の反応性の低下と NA 作動性下行性抑制系の減弱を認めた。さらに、抗うつ薬を連日投与すると、内因性鎮痛や LC の機能回復を認めた。

慢性痛(線維筋痛症、慢性腰痛症、変形性関節症など)は内因性鎮痛が減弱している。SSRI(パロキシン)、SNRI(デュロキセチン)はこれを改善して鎮痛に向かわせる。

②PAG-RVM 系の5-HT による下行性疼痛調節系は、RVM の大縫線核(nucleus raphe magnus:NRM)で、これは延髄にある。RVM からの5-HT 下行性線維は LC と同様、背外側索を下行し、脊髄後角表層(Ⅰ、Ⅱ層)に終止して5-HT を放出する。RVM は PAG と双方向性の連絡があるが、PAG から脊髄後角に直接投射するニューロンはない。PAG からは LC への投射もあるが、その活動を制御している確証はない。5-HT 系と NA 系は、おそらく別個に作動している。PAG はさらに上位中枢からも制御を受け、RVM からの下行性ニューロンを介して痛みを修飾している。脊髄後角での5-HT の作用は、痛みの抑制と促進の両方に関与している。それは5-HT 受容体の多様性にある。5-HT 受容体は7種類のサブタイプを持ち、痛みを抑制する5-HT_{1A} 受容体と痛みを興奮させる5-HT_{2A}、5-HT₃、5-HT₇受容体がある。脊髄後角の一次求心性神経の終末には、NA 投射ニューロンと5-HT 抑制性と興奮性の介在ニューロンが存在することになる。脊髄後角で増加した5-HT の net effect の総和で、痛みを抑制するか増強するかが決まる。正常では5-HT は脊髄後角で急性痛の伝達を抑制しているが、何らかの原因で抑制性介在ニューロンの net effect 総和が興奮に転じると慢性痛への引き金になる。

「実験」5-HT をくも膜腔に投与:急性痛が抑制。一方、RVM の5-HT 作動性ニューロンを特別な方法で活性化すると、慢性痛が誘発。

「実験」慢性痛モデル:末梢神経に炎症や損傷を負荷;脊髄後角の5-HT₃受容体を介して、痛みの持続と増強(下行性促進)が生じた。このためには、RVM ニューロンの活性が必須であった。

RVM の神経細胞の作用には ON-cell、OFF-cell、NEUTRAL-cell の3種類がある。ON-cell は痛みを増強(下行性促進)、OFF-cell は痛みを抑制(下行性抑制)するように働く。慢性痛では NEUTRAL-cell の多くは ON-cell に変化して痛みを増強している。

「実験」炎症痛モデル:ON-cell の活動亢進と OFF-cell の活動減弱が起こった。

「実験」神経障害性疼痛モデル:ON-cell が持続的に活動していた。

「実験」神経毒で ON-cell だけ選択的に破壊:機械的アロディニアや熱性知覚過敏が完全に消失。また、RVM の機能を薬物でブロックしても同様であった。慢性痛では RVM の ON-cell が活動亢進し、PAG-RVM 系は全体として下行性促進を呈した。

また、PAG-RVM 系はオピオイド受容体も密で、オピオイド鎮痛に大きく関与している。オピオイドの全身投与は、内因性オピオイド系が活性化して鎮痛する。これには PAG-RVM 系を介したオピオイド作用も一部含まれるためである。

「実験」モルヒネをラットに全身投与:脊髄後角で5-HT が増加した。侵害受容性疼痛では、5-HT はモルヒネの鎮痛作用にも関与していた。

「実験」モルヒネを PAG に投与:RVM の ON-cell の活動を抑制、OFF-cell が持続的に活動し、鎮痛が生じた。RVM は μ オピオイド受容体が発現している唯一の細胞で、モルヒネを RVM に投与すると ON-cell の活動が抑制され鎮痛が起きた。

プラセボの語源はラテン語で「自分を喜ばす」意味である。プラセボ鎮痛は、上位中枢(大脳)から PAG-RVM 系を介した下行性疼痛制御が証明されている。この作用は、上位中枢(高次認知機構と情報処理)から、既存の痛み関連脳領域(前帯状回や島、感覚野、視床)の活動を抑えるほか、

大脳辺縁系下位の PAG-RVM 内因性オピオイド系ともネットワークを共有している。プラセボの作用は前頭葉の前頭前皮質(prefrontal cortex:PFC)領域で、「鎮痛に期待」する意識が重要である。有効薬物の事前投与して、鎮痛を体験させた後のほうが、プラセボ効果が得られやすい。プラセボ鎮痛に反応しやすい性格特徴は、協調性の高さ、自律的な治癒力の高さ、ストレスや不幸に対して楽観的な性質などが挙げられる。

「臨床」プラセボ鎮痛にナロキソン(オピオイド拮抗薬)投与:鎮痛効果の消失を確証。fMRI で視床下部、PAG、RVM の活動が抑制。この鎮痛は内因性オピオイドの作用である。一方、新たに前頭前皮質、前帯状回、PAG の構造的な連絡が確認された。興味は尽きない。

下記より配布資料をダウンロードいただけます。
(79ページありますので、読み込みに少し時間がかかります)

