

## 慢性疼痛モデル動物における morphine の呼吸抑制作用と その改善薬についての神経薬理学的研究

研究代表者：木村聡子（生命薬学ユニット）

ヒトや動物における実験で、急性の疼痛入力が増加すると呼吸を促進させたり、条件によっては抑制させることが知られている。

また、様々なタイプの慢性疼痛を有する患者の動脈血中二酸化炭素分圧が低いことが報告されており、慢性疼痛は呼吸を刺激するものと考えられている。本研究では、慢性疼痛モデルとして坐骨神経部分結紮による神経因性疼痛モデルマウスを使用し、28日間にわたって通常呼吸と高炭酸ガス換気応答を測定し、急性疼痛から慢性疼痛への移行期、そして慢性疼痛の発症が確立した時期における呼吸の経時変化を継続的に検討することを第一の目的とした。

近年、慢性疼痛の患者にも積極的にオピオイド鎮痛薬を使用するようになっており、オピオイド鎮痛薬の使用量が増え続けている。それに伴い、オピオイド鎮痛薬の過量投与または服用による死亡事故数が増加している。ヒトや動物における実験で、急性および慢性疼痛入力が増加するとオピオイド鎮痛薬の呼吸抑制作用に拮抗することが報告されており、一般的に痛みを持つ患者では呼吸抑制が起きにくいと考えられている。しかし、長期間の疼痛入力が増加するとオピオイド鎮痛薬による呼吸抑制作用に与える影響の経時変化については明らかになっていない。

したがって、本研究では、神経因性疼痛モデルマウスを使用し、長時間の疼痛入力による morphine の呼吸抑制作用の経時変化について検討することを第二の目的とした。

### 1. 神経因性疼痛モデルマウスにおける呼吸の経時変化

ddY系雄性マウスを使用して坐骨神経部分結紮モデルを作成した。手術前、3、7、14、28日後に疼痛閾値と呼吸について sham 手術群と比較検討を行った。坐骨神経部分結紮手術から3日後には von Frey filament による機械刺激に対する閾値が低下しており、アロディニアが発症した。痛覚閾値の低下は、28日後まで持続した。また、whole body plethysmograph 法により空気吸入時の通常呼吸および0.5-10%炭酸ガスを吸入させたときの高炭酸ガス換気応答を測定した。坐骨神経部分結紮手術から3日後には、通常呼吸が促進し、さらに高炭酸ガス換気応答が左側にシフトしており、呼吸が促進していることが明らかとなった。坐骨神経部分結紮手術から7-28日後にお

いてアロディニアは持続していたが、呼吸の促進は消失し、手術前と同様のレベルに戻っていた。sham 手術群では手術後に疼痛および呼吸パラメーターに変化は現れなかった。

### 2. 神経因性疼痛モデルマウスにおける morphine による呼吸抑制作用の経時変化

神経因性疼痛モデルマウスにおいて、坐骨神経部分結紮手術から3日後には、morphine (20 mg/kg, i.p.) による高炭酸ガス換気応答抑制作用が减弱していた。一方、7、28日後には、10%炭酸ガス吸入時の morphine (20 mg/kg, i.p.) による呼吸抑制作用が強く現れた。28日後に現れた morphine (20 mg/kg, i.p.) による増強した呼吸抑制作用は naloxone (0.3 mg/kg, s.c.) によりほぼ完全に回復した。また、坐骨神経部分結紮手術から28日後のマウスに naloxone (0.3 mg/kg, s.c.) を単独投与しても呼吸パラメーターに明らかな変化は現れなかった。以上の結果から、28日間疼痛入力が増加したマウスにおける morphine による呼吸抑制作用の増強には、疼痛入力により放出が増加した内因性オピオイドが関係するとは考えにくい。morphine 投与により疼痛入力が増加し、疼痛による呼吸刺激作用が弱まったことと、morphine による呼吸抑制作用が増加したことによるものと考えられる。

神経因性疼痛モデルマウスでは、持続的な疼痛入力により呼吸が変化し、また、morphine による呼吸抑制作用の現れ方も時間とともに変化した。今後、さらに詳細な実験が必要ではあるが、オピオイド鎮痛薬の臨床用量を決定する際に、疼痛の持続的な入力による呼吸の経時変化を考慮する必要があるかもしれない。また、呼吸抑制治療薬の開発についての実験は今後の検討課題として残った。

### 謝辞

愛知学院大学医療生命薬学研究所 医療生命薬学助成により、本研究を実施できましたことに感謝申し上げます。

### 研究成果発表

なし