

(甲)

学位論文抄録

神経障害性疼痛モデルのアロディニア・neuroma painに対する
プレガバリン、ガバペンチン、デュロキセチン、モルヒネ、トラマドールの効果
(Efficacy of pregabalin, gabapentin, duloxetine, morphine and tramadol on
mechanical allodynia and neuroma pain in the rat neuropathic pain model)

宮崎里佳

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻生体機能制御学

指導教員

山本 達郎 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻生体機能制御学

学位論文抄録

[目的] 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、その 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、それぞれの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。

[方法] 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 による痛みが発症した。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、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬のデュロキセチン、麻薬のモルヒネおよび弱オピオイドのトラマドールを用いた。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。

[結果] 今回使用した全ての薬剤で用量依存性の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効果を認めた薬剤は、モルヒネとトラマドールだけであった。モルヒネの抗 neuroma pain 効果は高用量でしかみられず、モルヒネの必要量はアロディニアに対するより多かった。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。

[考察] TNT モデルを用いることで、従来のモデルとは違い神経損傷後のアロディニアと neuroma pain に対する薬物の効果を同時に判定することができた。また、薬物により有効な痛みの種類や必要量が異なることがわかった。これが神経障害性疼痛の薬物療法の複雑化を引き起こす原因のひとつであると考えられる。また、抗アロディニア効果は併用投与で相乗効果を認めた。単剤投与と比較して各薬剤の少量投与で良好な鎮痛効果を得られるため、副作用の軽減が期待できる。

[結論] TNT モデルを用いたことで、薬物により有効な痛みが異なることがわかった。抗アロディニア作用は二剤併用投与により相乗効果を認めた。痛みの種類により有効性が異なる可能性があり、また薬物併用の有効性が示されたことから、臨床での治療においてこれらのことを留意する必要がある。