

Day 1 痛みの基礎と臨床

講義内容：

9:00 ~ 10:00

神経因性の痛みの基礎研究（温痛覚受容体）

富永真琴先生（自然科学研究機構 生理学研究所 細胞生理研究部門）

10:10 ~ 11:10

神経因性の痛みの基礎研究

（脊髄後角での processing）

吉村恵先生（九州大学医学研究院統合生理学分野）

11:20 ~ 12:20

炎症性疼痛の基礎研究

清水孝雄先生（東京大学医学部生化学），結城公一先生

13:30 ~ 14:30

麻酔科ペインクリニックの実際と研究

関山裕詩先生（東京大学医学部附属病院麻酔科）

14:40 ~ 15:40

癌性疼痛に対する緩和ケア

岩瀬哲先生（東京大学医学部附属病院緩和ケア診療部副部長）

学生委員： 柳谷昌弘

コーディネーター： 森憲作先生

～ Introduction ～

2007年2月2日、日本テレビのアナウンサー大杉君枝さんが43歳という若さで自殺された。このニュースに驚かれた方も多いに違いない。何故なら、大杉さんは「線維筋痛症」という病を苦しんで自殺されたからである。「線維筋痛症」とは原因不明の全身に激しい痛みが生じる病で、通常の血液検査、画像検査などでは異常値は現われない病気である。命を奪う病気ではないはずなのに、結果的にあまりの痛みの苦しさに、アナウンサーは自ら命を落とされたのである。

我々、医療に携わる者あるいは医学を学ぶ者は、ついつい患者さんの生命予後に気を取られ、肝心の患者さんの訴えを置き去りにしてしまうことが多いように思われる。とりわけ「痛み」に関してはそうである。医学部の講義を聴いていると、今の医学はどんな「痛み」も治してしまうという幻覚を抱きがちになってしまうが、実際身内のケースを見ていると、必ずしもそのようには思えない。患者さんの「痛み」を医師は共感できても、患者さんの「痛み」そのものを感じることはできず、医師側は厄介なものだと見ることさえある。

しかし、本当にそれで良いのだろうか。我々は患者さんの「痛み」に対して見て見ぬふりをしてきたが、これからの医療、21世紀・22世紀の医学では避けては通れない分野ではないだろうか。「痛み」に対して真正面から取り組むことはこれからの医学にとって間違いなく重要な課題であり、責務である。そこで、今回、基礎統合講義という学生主体の講義で、「痛み」をテーマに取り上げてみた。

神経因性の痛みの基礎研究

(温痛覚受容体)

富永真琴先生

9:00 ~ 10:00

～講義概要～

痛み感覚の多くは、末梢神経終末が侵害刺激（化学的・温度刺激・機械刺激）によって活性化して活動電位が発生し、その電気信号が中枢神経に伝達されることによって惹起される。つまり、侵害刺激が電気信号に変換されなければならないが、その最も簡単なメカニズムは陽イオンチャンネルが侵害刺激によって活性化して陽イオンが流入し、細胞膜電位の脱分極によって電位作動性ナトリウムチャンネルが活性化して活動電位が発生することである。侵害刺激によって活性化する陽イオンチャンネルがいくつか知られており、その陽イオンチャンネルを紹介する。特に、約 43 度以上の熱刺激と約 15 度以下の冷刺激は痛みを惹起することが知られていたが、その分子実体が明らかになり、感覚神経で侵害性温度刺激を受容する分子が他の複数の侵害刺激刺激によっても活性化することが分かった。これは、侵害刺激受容神経が複数の侵害刺激に応答する (polymodal nociceptor) という概念に合致する。こうした、感覚神経終末での侵害刺激受容のメカニズムを痛みの基礎概念を理解した上で以下のように学習する。

1. 痛みとは
2. 痛みの分類
3. 一次求心性線維
4. 一次痛と二次痛
5. 侵害刺激を受容する陽イオンチャンネル
6. TRP チャンネルと侵害刺激受容・温度受容

～御略歴～

- 1984 年 3 月 愛媛大学医学部医学科卒業
- 1984 年 6 月 京都大学医学部附属病院勤務
(内科研修医)
- 1985 年 6 月 浜松労災病院循環器内科勤務
- 1992 年 3 月 京都大学大学院医学研究科博士課程
修了 (医学博士号取得)
- 1993 年 3 月 岡崎国立共同研究機構
生理学研究所 助手
- 1996 年 10 月 カリフォルニア大学サンフランシスコ校
博士研究員
- 1999 年 4 月 筑波大学 講師
(基礎医学系 分子神経生物学)
- 2000 年 12 月 三重大学医学部 教授 (生理学第一講座)
- 2004 年 5 月 自然科学研究機構岡崎統合
バイオサイエンスセンター 教授

～学生への一言～

「遺伝子クローニングが進み、個体レベル、臓器レベルで起こっている生理現象を分子から理解することができるようになってきました。この統合講義に掲げるように分子から個体・システムまで通して生理学を学ぶ姿勢を大切にしてください」

神経因性の痛みの基礎研究

(脊髄後角での Processing)

吉村恵先生

10:10 ~ 11:10

～一般目標～

脊髄後角における痛覚情報の processing と病態時の可塑的变化について理解する。

～講義概要～

- ・脊髄後角の構造的な特徴について学ぶ。

脊髄後角は6層からなるが、I層とIII-V層には投射ニューロンが存在し、I層のそれは痛み specific で、III-V層のそれは痛みと触・温度覚を伝え Wide dynamic range (WDR) ニューロンと呼ばれる。II層は、いわゆる膠様質と呼ばれ、小型の非投射ニューロンが密に分布している。II層には多くの抑制性ニューロンが存在し、Melzack と Wall によって提唱された Gate control theory に関与しているとされる。

- ・末梢からの感覚情報の層特異的な分布様式について学ぶ。

末梢からの感覚情報は modality specific な線維によって、場所特異的に脊髄後角に伝えられる。限局性の速い痛みは A γ 線維によって、瀰漫的で緩徐な痛みは C 線維によって後角表層の I, II 層に、触などの非侵害性の情報は A γ 線維によって III 層以下の深層に伝えられる。

- ・下行性痛覚抑制系の役割と作用機序を理解する。

戦場での負傷兵士が痛みを訴えない等から抑制系が想定され、刺激実験によって様々な部位の関与が明らかにされている。脊髄に下行する主な系としてセロトニン系、ノルアドレナリン系がある。それらの抑制機序について理解する。

- ・慢性疼痛の発生機序について学ぶ。

痛覚は生体防御システムとして重要である。しかし、時に痛みそのものが治療の対象となる。そこで、様々な慢性疼痛モデル脊髄で見られる可塑的な変化について説明出来るようになる。

- ・病態時の可塑的变化と発達期の回路の類似性について学ぶ。

病態時に見られる可塑的な変化は発達期のそれと類似しており、病態時の変化は再生過程の一つとする考えも成り立つ。例えば、GABA の作用が興奮性から抑制性に切り替わる、発達期に発現していたチャネルサブタイプが再出現する、発達期の回路網と類似の回路を形成するなどである。このような事から慢性疼痛のもつ意味を推測する。

～参考図書～

Principles of Neural Science, Text Book of Pain

～御略歴～

昭和 51 年 3 月 久留米大学医学部卒業
昭和 51 年 4 月 久留米大学大学院医学研究科入学
昭和 55 年 3 月 久留米大学大学院医学研究科修了
昭和 55 年 4 月 久留米大学医学部助手, 生理学第一講座
昭和 59 年 1 月 同講師
平成 6 年 9 月 同助教授
平成 8 年 8 月 佐賀医科大学医学部教授, 生理学講座
平成 13 年 1 月 九州大学医学研究院教授,
統合生理学 (旧生理学 1)

海外渡航歴

昭 56 年 7 月～ 57 年 6 月
米国テキサス大学医学部ガルベトン校薬理学研究室
(P. A. Gallagher 教授)
昭 57 年 7 月～ 58 年 7 月
米国マサチューセッツ工科大学神経薬理学研究室へ研修
渡航 (Alan R. North 教授)
昭 61 年 5 月～ 63 年 4 月
米国コロンビア大学医学部神経生物学研究所及びハー
ードヒューズ医学研究所 (研究員, 兼務) へ出張 (T. M.
Jessell 教授)
昭 63 年 7 月～ 平 2 年 6 月 米国コロンビア大学
医学部神経生物学研究所 (客員教授) 及びハーワードヒュー
ズ医学研究所 (上級研究員, 兼務) へ出張 (T. M. Jessell
教授)

～学生への一言～

ノーベル賞受賞者の利根川さんは本に, また, 匂いの受容体のクローニングでノーベル賞をもらった Richard Axel からは直接聞いたことですが, 彼らは実験を始める前から, この研究でハッキリした結果を出せばノーベル賞 (またはそれに近い評価) がもらえると思いを定めて研究をしています。多くの研究者はあることを目指して研究を始めますが, 途中でいろいろ面白い現象が見つかり, それを明らかにしようとする方向を変える事はよくみられます。多くの場合, 大きな木の小さな枝の先に入り込み, 幹の高いところまで到達することなく研究生生活を終わるように思います。これをさける一つの方法は指導教員を含め, 多くの分野の人とコミュニケーションすること, 知的好奇心を持つこと, 考え方の多様性を持つことが重要なと思います。

それからもう一つ, 堺屋太一が, 如何なる分野 (業種) も 30 年以上栄えた例はないと書いています。現在注目されている分野は皆さんが研究をリードする頃には, それほど注目されていない確率が高いでしょう。問題なのは今からどの分野が大きく発展していくかを見極める目が重要だと思います。どうしてそれを見極めるかは, 残念ながら分かりませんが, 考え方の多様性と, 諺にある「これをよくする者は, これを好む者に如かず, これを好む者は, これを楽しむ者に如かず」と言うことかも知れません。特に必要ありません。

炎症と疼痛

結城公一先生 (清水孝雄先生)

11:20 ~ 12:20

～講義概要～

痛みはIASP (International association for the study of pain) で「実質的または潜在的な組織損傷を伴う不快な感覚もしくは情動体験」と定義されるからも窺えるように、常に主観的要素を含む多様なものであることが推察されよう。ここでは痛みのなかでも nociceptive pain と呼ばれるものについてその痛みの伝達機構と分子レベルで触れるとともに現在臨床的に使用されている鎮痛剤についてそのターゲットとまた問題点、今後の鎮痛剤という点から最近の知見について述べてみたい。

キーワード: Nociceptive pain, Nociceptor, Plasticity, Sensitization, Vanilloid receptor, Acid sensing ion channel, Purinergic receptor, NMDA receptor, AMPA receptor, Sodium channel, Prostaglandin, Cytokine, substance P, Bradykinin, CGRP(calcitonin gene-related peptide), Glutamate

～参考文献～

Costigan M, Woolf CJ et al. Pain: Molecular mechanisms. Journal of Pain 2000; 1(3):suppl 35-44

当初は清水がプロスタグランディン, PAF と炎症性疼痛の話しをする予定でしたが, 本学平成11年卒, 卒業後直ちに渡米し, MGH (マサチューセッツ総合病院) で麻酔レジデントを終え, 現在ボストン小児病院のフェローとして活躍している結城公一先生が一時帰国され, 細胞情報学講座にて基礎的研究を行っています。結城先生の米国での麻酔の臨床や研究の体験を聞ける貴重な機会ともなると思います。

～御略歴～ (結城公一先生)

1999.3 東大医学部卒
 1999.5-2000.12 帝京大学付属市原病院
 (現千葉医療センター) 研修医
 2001.1-2002.2 ハワイ大学外科インターン
 2002.4-2005.3 マサチューセッツ総合病院
 麻酔科レジデント
 2005.4-2006.3 ボストン小児病院麻酔科フェロー
 2006.4-2007.3 同病院小児心臓麻酔フェロー
 2006.10-2007.3 Center for Blood research (現 IRI)
 リサーチフェロー
 2007.4- 現在 板橋中央総合病院麻酔科
 東大細胞情報研究生

～学生への一言～

いろいろなことにチャレンジしてください。

麻酔科ペインクリニックの 実際と研究

関山裕詩先生

13:30 ~ 14:30

～講義概要～

ペインクリニックは痛みを主訴とする疾患の臨床診療部門である。当科痛みセンターでは1日平均40名以上、年間延約10,000名以上の外来患者の診察に当たっている。患者様の疼痛緩和とQuality of Lifeの改善を目標に、神経ブロック療法をはじめ薬物療法、手術療法、理学療法、東洋医学療法などを行っている。対象疾患としては、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛、癌性疼痛、術後痛、末梢血管障害、頸椎症、椎間板ヘルニア、腰部脊柱管狭窄症、Failed back surgery syndrome、頭痛、肩関節周囲炎、CRPS（反射性交感神経性ジストロフィー）、その他各種神経因性疼痛等である。また、疼痛疾患ばかりでなく、神経ブロックが有効な顔面痙攣、突発性難聴、多汗症、痙攣性斜頸等も対象となっている。

ペインクリニック治療の主軸となる神経ブロック療法は、脳脊髄神経、神経叢、または交感神経節にブロック針を刺入し、局所麻酔薬等での伝達機能を遮断することで疼痛緩和をもたらす。代表的ブロックとしては硬膜外ブロック、星状神経節ブロック、神経根ブロック、腕神経叢ブロック等があり、通常ランドマーク法、透視下で行っている。しかし、近年超音波診断装置の進歩により、新しいブロック手技として超音波ガイド下末梢神経ブロック法が注目されている。超音波画像上で目標とする神経、ブロック針の方向や薬液注入がリアルタイムで観察でき、従来法と比較してブロックの確実性と安全性が飛躍的に向上している。

当科の手術療法としては、麻酔領域唯一の先進医療として、難治性腰下肢痛に対する硬膜外腔内視鏡下神経癒着剥離術（エピドラスコピー）を行っている。対象は椎間板ヘルニア、脊柱間狭窄症、Failed back surgery syndromeである。直径0.8mmの極細内視鏡を使用し、硬膜外腔内の内視鏡画像、透視下造影により、疼痛の責任病巣である神経根癒着部位を剥離し、炎症部位に確実な薬液投与を行う。これにより神経根周囲の滑動性の回復、馬尾血流改善、炎症改善がもたらされ疼痛緩和が得られる。

薬物療法は、患者個々の病態に合わせてオピオイド、NSAIDs、抗うつ薬、抗不安薬、抗けいれん薬等の各種鎮痛薬を用いている。また難治性慢性疼痛患者には、疼痛機序の診断と治療の精度向上のためDrug Challenge testという診断法も用いている。

その他、理学療法（光線療法）、東洋医学療法（漢方薬、鍼灸外来）など多岐にわたる療法の中から各患者にあった治療法を選択しあるいは併用している。非疼痛疾患である顔面痙攣、眼瞼痙攣、痙攣性斜頸にはボトックス治療も行っている。また、患者個々の痛みに対応すべく、薬剤部の協力を得て一部鎮痛薬の特殊剤形化（舌下錠、軟膏製剤）も行っており、患者満足度を上げている。

最近の研究面では、alpha2製剤の鎮痛効果と止痒効果、alpha2製剤の抗うつ効果、プレンルフィン舌下錠の耐性形成の検討等に焦点を当てている。

～学生への一言～

今回、痛みにフォーカスを当てた基礎統合講義を企画された皆様に敬意を表します。これを機に痛みの基礎研究のみならず、ペインクリニックあるいは麻酔科学にも興味を持って頂ければ幸いです。

癌性疼痛に対する緩和ケア

岩瀬 哲 先生

14:40 ~ 15:40

～講義概要～

本講義では、現場における癌性疼痛に対する痛みのコントロールについて概説する。実際の臨床現場では、患者さんの痛みが癌性疼痛によるものなのか否かを見極めることは難しいが、本講義ではその中でも基礎的なことを伝えていきたい。基礎をお話するという前提の上で、以下の5つのポイントに注意して講義を聴いて欲しい。

① WHO 方式

WHO方式とはモルヒネ使用法の国際標準であり、癌性疼痛を扱う上で是非とも知っておかなければならない事柄である。

② デュロップパッチ

デュロップパッチとは、一言で言えば「貼る麻薬」である。現在ではまだ1種類であるが、今後主流になっていくだろうと思われる。

③ オピオイドの副作用

麻薬というと、とかく聞こえが悪く、誤解を生むことがある。麻薬を扱う医療従事者は使用するにあたり、効果は勿論のこと、副作用についても知っていなければならない。

④ 症例

症例を呈示して、痛みのコントロールの実際を示していく。緩和ケアチームでは、他科でコントロールできなくなった疼痛を引き受けることが多く、難しい症例もある。また、モルヒネ代謝産物であるM-6-Gについてもお話ししたい。

⑤ 患者説明

実際の現場でモルヒネを用いるには、患者やその家族への説明が必要である。モルヒネと言うと、ネガティブなイメージが多く、医療従事者は患者やその家族のモルヒネに対する誤解を解く必要がある。ここでは、いくつかの誤解例を示して、適切な解答を示していきたい。

～御略歴～

平成6年4月 埼玉医科大学総合医療センター
外科研修医

平成8年9月 埼玉医科大学総合医療センター
放射線科助手

平成9年12月 東京都立老人医療センター
放射線科医員

平成10年7月 東京大学医学部附属病院放射線科医員

平成15年4月 東京大学医学部附属病院放射線科助手

平成15年11月 東京大学医学部附属病院
緩和ケア診療部副部長

～学生への一言～

今春より厚生労働省のがんプロフェッショナル養成講座がはじまり、ようやく臨床現場で緩和ケアを学ぶ体制が整ってきました。しかし、わが国の緩和医療学は、欧米と比べて20年遅れている云われています。癌治療と緩和ケアはがんの進行に合わせて順番(治療→ケア)に提供されるものではなく、緩和ケアは患者さんが「がん」と診断された日から適応になるのです。そして、がんの経過とともにその役割が大きくなっていきます。今回の講義をとおして、疼痛コントロール基礎知識を学んで頂き、将来の臨床で役立たせて頂けると幸いです。