

シンポジウム

痛みの基礎と臨床

痛みとエンドルフィン

—特に針麻酔との関連について—

東京女子医科大学 ラジオアッセイ検査科

デ ムラ ヒロシ
出 村 博

(受付 昭和63年 8月23日)

Pain and Endorphin, Role of Opioid Peptides in Acupuncture Analgesia

Hiroschi DEMURA

Radioassay Center, Tokyo Women's Medical College

Possible roles of endogenous opioid peptides such as β -endorphin, leu-enkephalin and dynorphin together with serotonin in acupuncture analgesia were studied in humans and rats. The levels of β -endorphin in cerebrospinal fluid were elevated significantly in the normal men in whom electric acupuncture (EA) was effective, while those in peripheral blood case samples remained unchanged. In rats analgesic effects were related to serotonin by 45 Hz EA stimulation, while they were connected with leu-enkephalin and dynorphin by 5 Hz EA stimulation. It was concluded that involvement of humoral factors in acupuncture analgesia was complicated and different according to the species. Beta-endorphin in the blood vessels released from the pituitary gland may not play an important role in the descending pathway of acupuncture analgesia.

1. 鎮痛作用と液性因子

鎮痛作用には、種々の液性因子が関与している。本日の主題である針麻酔についても表1に示した種々の物質がその効果を増強したり減弱したりすることが知られている。

このうち、内因性オピオイドは、 β -endorphin,

enkephalin および dynorphin の3つの group に大別されている。オピオイドペプチドの鎮痛作用を合成 enkephalin を含めてランク付けすると、表2のように dynorphin, β -endorphin の順に強く、天然の enkephalin は、最も弱いことがわかっている。ついでに β -endorphin には、動物の種類によって鎮痛作用に差があり、ラクダ、ウマ、ダ

表1 針麻酔と液性因子⁵⁾

物質	効果
1. オピオイド { β -endorphin enkephalin dynorphin	増強
2. セロトニン	増強
3. ノルエピネフリン	減弱
4. ドーパミン	増強
5. アセチルコリン	増強
6. C-AMP	減弱
C-GMP	増強

表2 オピオイドペプチドの鎮痛作用のランク付け

1. ダイノルフィン
2. ヒト β -エンドルフィン
3. DALE (合成エンケファリン, Tyr-[D-Ala] -Gly-Phe-[D-hen])
4. モルヒネ
5. DALA (合成エンケファリン, H-Tyr-[D-Ala] -Gly-Phe-Met-CONH ₂)
6. Met-エンケファリン
7. Leu-エンケファリン

チョウ、ヒト、サケ、七面鳥の順に強いと報告されている。針麻酔の実験に最も多用されているラットのランク付けは不明であるが、動物実験の成績をヒトに当てはめることに注意を要することはこの点からも頷ける。

2. オピオイドの鎮痛機序

次にオピオイドペプチドの鎮痛効果は、投与部位によって著しく異なる。例えば、enkephalin の場合、100mg/kg の大量静注によっても鎮痛はなく、これは、速やかな酵素分解によるもので、DALA などの enkephalin 誘導体は、この点を克服することを目的として合成され、モルヒネよりも強い鎮痛作用があるが、依存性を生じ易い欠点がある。同じ enkephalin を脳室内に投与すると、100~200 μ g の少量で10~15分後に鎮痛効果を発揮する。さらに met-enkephalin を痛みの侵害受容体が存在する脊髄後角に直接作用させると、より少量で痛覚求心路を抑制する。同様の成績は、中脳水道周囲灰白質 (periaqueductal gray, PAG) に微量の enkephalin を投与したときにも観察されている。さらに高位の延髄については、巨大細胞様核 (N. reticularis gigantocellularis, NRGC) および傍巨大細胞様核 (N. reticularis paragigantocellularis, NRPG) に enkephalin 1~20 μ g, β -endorphin 0.1~2 μ g の微量投与で、強力な持続的 (10~60分) の鎮痛効果がある。オピオイドが痛みの伝達経路のどの部位に作用するのかは、不明瞭な点もあるが、佐藤は¹⁾、図1のような機序を示している。この仮説では、NA (noradrenalin) および5HT (serotonin) は、脊髄後角に対して下行性に抑制する液性因子である。さらに、substance P (SP) も内因性オピオイドに関連して痛覚情報の伝達に密接に関係している。すなわち、SP は、主に脊髄後角に多く存在し、特に侵害刺激信号の伝達ニューロンを、選択的に興奮させる強力な発痛物質である。内因性オピオイドは、介在ニューロン上の受容体と結合し、SP の放出をシナプス前で抑制して痛覚の伝達をブロックする。

以上は、主にオピオイドの鎮痛機序を動物について調べた結果である。 β -endorphin のヒトへの

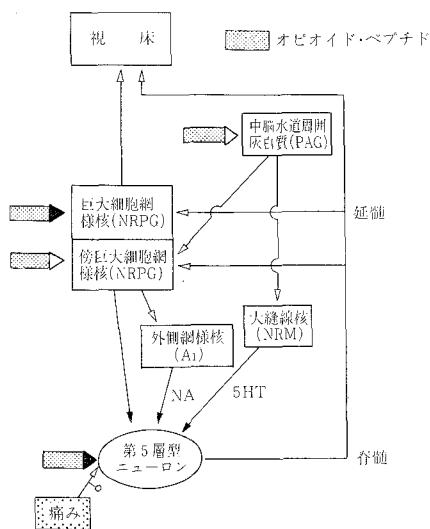


図1 痛覚情報を伝達する脊髄後角第5層型細胞に対する下行性抑制系と、オピオイドペプチドの鎮痛作用機序に関する作業仮説 (佐藤公道)¹⁾

鎮痛効果について、尾山ら²⁾は、14人の末期癌患者に3mgの β -endorphinをクモ膜下腔に投与して、平均33時間の鎮痛効果を得た。彼らはまた、14人の妊婦に分娩時に同じ方法で β -endorphinを投与し、鎮痛効果を得た。ここで用いられた β -endorphinは、生理量を遙かに上回る薬理量であった点に注意を要する。逆に、電気刺激による鎮痛 (electrostimulated analgesia) について、私達も天野ら³⁾の脳刺激時の第三脳室中の β -endorphin濃度を測定して、有意の増加を得た。Guilleminらも、PAGとPVGの電気刺激によって、髄液中の β -endorphinの増加を報告しているが、先の尾山らの成績と照合すると、このようなわずかの β -endorphinの増加が、鎮痛効果に重要な役割を演じているとは考えられない。

3. 針麻酔と内因性オピオイド

次に本日の主題である針麻酔と内因性オピオイド、特にendorphinとの関連について、まず自験成績⁴⁾⁵⁾について述べて併せて文献的reviewを試みる。針麻酔は、中国では、数千年の歴史があり、韓国を経て日本に伝わった。時代と国によって、針の太さと長さは異なるが、手でひねり回すこと (twirling) によって針の効果は、増強される。最

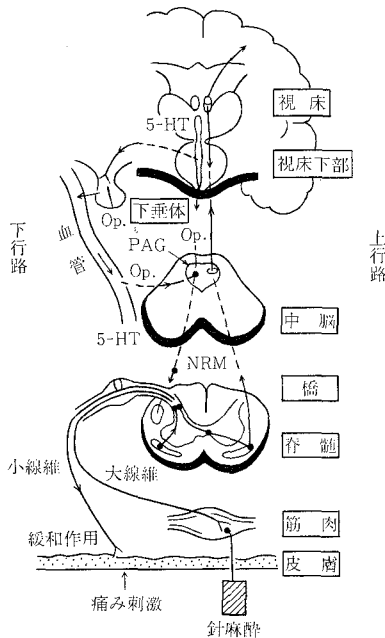


図2 針麻酔の作用機序

近では、針に電気刺激を加える方法が一般的で、針も stimulation produced analgesia (SPA) の1つである。図2は、1981年に演者らが研究を開始した頃の針麻酔の作用機序についての通念を示す。すなわち、針麻酔は、筋、または皮膚に存在する深部知覚受容体を刺激して、脊髄・橋・中脳の上行路を経て視床下部・下垂体へと伝達される。次に針麻酔の下行路として下垂体からβ-endorphinなどのオピオイドが分泌され、血中に放出されて、一部は視床下部より高位の中脳(脳)から脳脊髄液 (CSF) 中に放出され、PAGに到達してNRMを経て脊髄に入り、さらに末梢の痛点へと連なって痛みを緩和するという考えである。そこで、このようなシエーマが、果たして正しいのかどうかについて、私たちは、ヒトおよび動物について研究を進めた。

1) ヒトについての研究

ヒトについては、18人の若い成人男子 (volunteer) に早期空腹安静時に図3に示した代田らの方法で針麻酔を施行した。上腕の手三里と合谷の間(①)と下肢の足三里と陥谷の間(②)に1Hzで60分間通電した。電気針麻酔 electric acupuncture

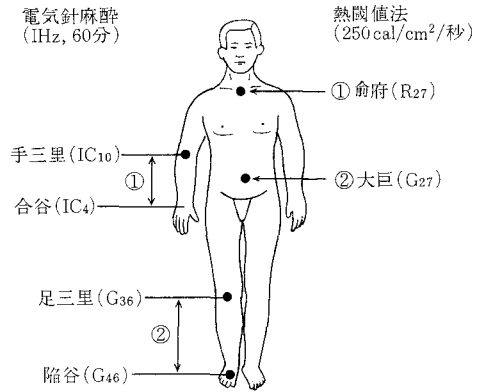


図3 電気針麻酔と熱閾値法による効果判定法

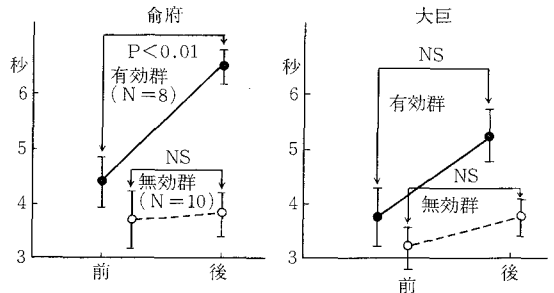


図4 電気針麻酔前後の熱閾値の変化

ture (EA) の効果は、前胸上部の兪府および下腹部の大巨の2点に250cal/cm²/秒の加熱に対する閾値の低下、つまり熱を感じるまでの時間の延長を指標として判定した。図4にその結果を示すが、兪府において、熱刺激を感知するまでの時間が1秒以上延長したものを効果群(N=8)、1秒以下に留まったものを無効群(N=10)とした。すると大巨においては、有効群においても有意の効果は、得られなかった。

この際、通電前と60分通電直後の脳脊髄液中のI-β-endorphin濃度を、RIAによって測定した結果を図5に示す。EA後のβ-endorphinの増加は、有効群では、有意に増加したが、無効群では増加しなかった。しかし、血中endorphinは、両群とも有意の変動を示さなかった。

Clement-Jonesらは(1980年⁹⁾、針麻酔における髄液中のβ-endorphinの増加を認めたが、met-enkephalinは、不変であった。私たちの研究成績を併せ考えると、下垂体由来のβ-endorphinが、

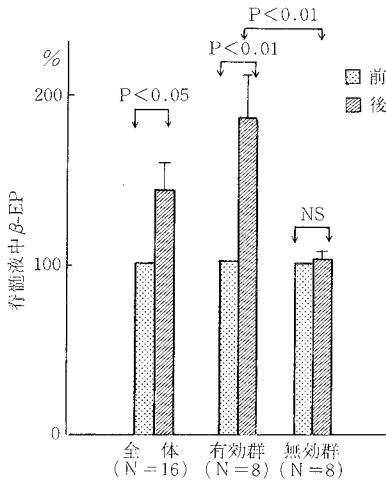


図5 電気針麻酔(EA)刺激前後の脊髄液中β-endorphinの変動

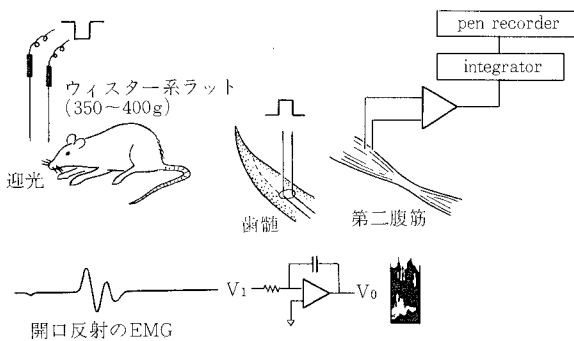


図6 ラットの針麻酔とその効果判定法

血中に放出されて鎮痛効果を発揮することは否定的で、髄液中の増加についても結論は慎重に下すべきと考えられた。

2) 動物実験

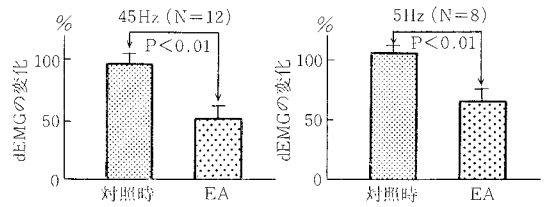


図7 電気針麻酔(EA)のdEMGへの効果(mean±SE)

そこで、動物実験へと移った。針麻酔の鎮痛効果を比較的、客観的に把握するため、東京医科歯科大学の戸田、市岡が開発した方法⁷⁾を選び、共同研究を行うこととした。図6は、その方法を示すが、Wister系ラットをNa thymylalで軽麻酔し、迎光(Yin Hsiang)を経穴として選んで、EAを加えた。EAの鎮痛効果、歯髄刺激の際の開口反射を頸二腹筋の筋電図(dEMG)の積分として表現した。EAの周波数として、はじめに endorphin系および, serotonin系の両方の変化を期待して45Hzを用いた。EAのdEMGへの効果は、図7に示したように、明らかに、dEMGの抑制を認めた。次に主にβ-endorphin系の変化を期待して、5Hzで同様の実験を試みたところ、dEMGに抑制を認めた。

次に、EA後直ちに断頭し、下垂体、視床下部および、脳をとり出し、β-endorphin, leu-enkephalinおよび dynorphinの組織中濃度をRIAによって、serotonin濃度をHPLCによって測定した。その結果をまとめると、表3のようになる。45Hzでは、視床下部で、serotonin濃度が増加したが、オピオイドでは、同部のleu-enkephalinが、やや

表3 動物実験のまとめ

ES	Signif.	物質	下垂体前葉	下垂体中葉	MBH	視床	脳
45Hz	対照	β-Ep	→	→	→	→	/
		L-Enk	/	→	→	↘*	→
	EA	Dynor	→	→	→	→	→
		セロトニン	/	/	/	↗**	→
5Hz	対照	β-Ep	→	→	→	↘*	/
		L-Enk	↗**	→	→	→	→
	EA	Dynor	↗*	→	→*	→	→
		セロトニン	/	/	/	→	→

*p<0.05, **p<0.01

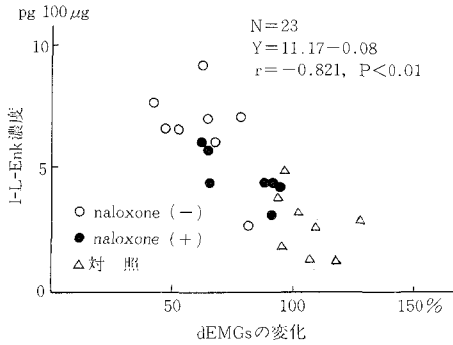


図8 5Hz 電気針麻酔刺激時の dEMG と下垂体前葉中の leu-enkephalin 濃度との相関⁹⁾

増加したのみであった。これに対して5Hzでは、serotoninは不変で、下垂体とMBHのleu-enkephalinとdynorphin濃度が増加し、視床下部のβ-endorphinは、逆に低下した。ちなみに、これらのオピオイドの変化は、拮抗物質である、naloxoneの投与によって抑制された。なお、dEMGの抑制度と液性因子の変化との相関について調べたところ、5Hzで下垂体前葉中のleu-enkephalinとdEMG抑制の間のみ良好な相関を認めた(図8)。以上の私たちの動物実験の成績は、周波数の高いEAでは、オピオイドよりもserotoninが鎮痛効果に関与しているらしいこと、周波数の低いEAでの鎮痛効果にはオピオイド、特にβ-endorphinよりも分子量の小さいleu-enkephalinやdynorphinが、より密接に関与していることが示唆された。

ここで、動物を用いた針麻酔におけるオピオイドの関与について、最近の内外の報告を2~3拾ってみると、まず、井口ら⁸⁾(1985年)は、ラットにおいて、無処置群、デキサメサゾン処置群および、副腎摘除群において、血中β-endorphin値は針鎮痛強度とは相関せず、針鎮痛の発現に、下垂体β-endorphinは、直接的には関与しないとしている。Watkinsら⁹⁾(1987年)は、ラットの四肢に加えられたショックは、naloxoneによって抑制されるが、後肢に加えられたショックは、抑制されないことから、両者では、液性伝達の経路が異なることを論じている。Tsou¹⁰⁾(1987年)は、針麻酔は、視床下部および線条体のenkephalinを増

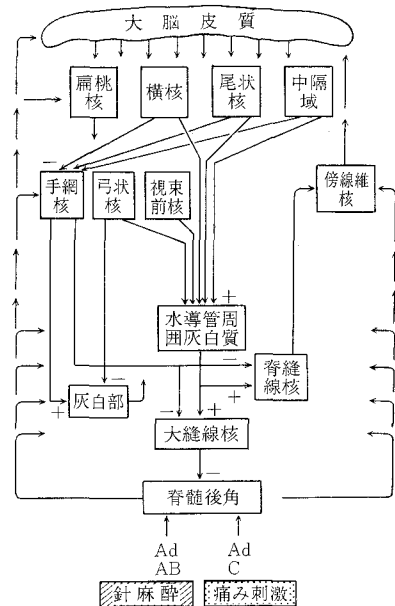
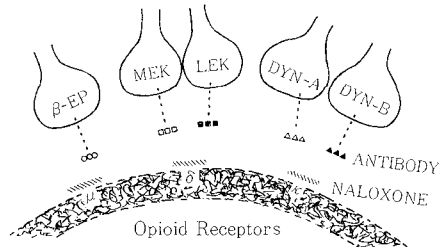


図9 針麻酔の作用機序 (Lianfang He, 1987)¹¹⁾



β-EP : β-endorphin, MEK : met-enkephalin, LEK : leu-enkephalin, DYN-A : dynorphin A, DYN-B : dynorphin B.

図10 Antibody microinjection法によるオピオイドペプチドの作用機序の解明 (Ji-shenら, 1987)¹²⁾

加させ、寒冷、暑熱への暴露は、下垂体のenkephalinを減少させ、骨折は、視床下部のenkephalinを増加させたことなどにより、針麻酔の鎮痛効果は、単なるストレス機構によるものではなく、特別の上行路を経て、脳の痛み、中枢へと伝達されると推定している。Lianfang¹¹⁾(1987年)は、ラットの針麻酔の作用機序について、図9に示す複雑な経路を想定している。

最後に、針麻酔の作用機序解明について、将来

有力と考えられる2つの研究手段を簡単に紹介する。その1つは、遺伝学的にオピオイドのmRNAの変化を測定する方法で、他は、オピオイドの抗体をレセプターが濃密に存在する部位に注入する方法¹²⁾(図10)である。

4. まとめ

以上を簡単にまとめると、第一に痛みや針麻酔による鎮痛効果における液性因子の関与は、複雑で、種族差や研究手段の差に注意を要する。第二に下垂体からのオピオイドの放出は、むしろストレスによるもので、血管系を経て、痛みの下行路へ影響するとの考えは否定的である。

謝辞

本研究に御協力賜った本学第II内科・須田俊宏講師、RA検査科・野村武則主任、麻酔科・川真田美和子助教授、耳鼻咽喉科・代田文彦講師、脳神経外科・天野恵市助教授、ならびに東京医科歯科大学・戸田一雄講師に深謝致します。

文 献

- 1) 佐藤公道：オピオイドペプチドの鎮痛作用。「オピオイドペプチド」(井村裕夫編), pp195-203, 中外医学社, 東京(1985)
- 2) Oyama T, Jin T, Yamaya R et al: Profound analgesic effects of β -endorphin in man. *Lancet I*: 122-124, 1980
- 3) Amano K, Kitamura K, Demura H et al: Alterations of immunoreactive beta endorphin in the third ventricular fluid in response to electrical stimulation of the human periaqueductal gray matter. *Appl Neurophysiol* 43: 150-158, 1980
- 4) Demura H: Acupuncture and β -endorphin. 2nd International Symposium on Endocrine in Anesthesia and Surgery, Kyoto 1981
- 5) 出村 博：針麻酔・脳刺激とオピオイドペプチド。「オピオイドペプチド」(井村裕夫編), pp251-267, 中学医学社, 東京(1985)
- 6) Clement-Jones V, Tomlin S, Rees LH et al: Increased β -endorphin but not met-enkephalin levels in human cerebrospinal fluid after acupuncture for recurrent pain. *Lancet II*: 946-948, 1980
- 7) Toda K: Effects of electro acupuncture on rat jaw opening reflex elicited by tooth pulp stimulation. *Jpn J Physiol* 28: 485-497, 1978
- 8) 井口賀之, 尾山昌宣, 山本博之ほか： β -endorphin含量に及ぼす通電針刺激の影響。日薬理誌 86: 105-114, 1985
- 9) Watkins LA, Mayer DJ: Multiple endogenous opiate and non-opiate analgesia systems: Evidence of their existence and clinical implications. *Ann NY Acad Sci* 467: 273-299, 1986
- 10) Tsou K: Neurochemical mechanisms of acupuncture analgesia. *Pain Headache* 9: 266-282, 1987
- 11) Lianfang HE: Involvement of endogenous opioid peptides in acupuncture analgesia. *Pain* 31: 99-121, 1987
- 12) Han Ji-Sheng: Antibody microinjection. A new approach for studying the functions of neuropeptides. *Chinese Med J* 100: 459-464, 1987