



# 痛み止めのお話



# 痛み

実質的または潜在的な組織損傷に結びつく、あるいはこのような損傷を表わす言葉を使って述べられる不快な感覚・情動体験

An unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage

侵害受容性疼痛 (nociceptive pain)

神経因性疼痛 (Neuropathic Pain, Neuralgia)

痛覚変調性疼痛 (Nociplastic Pain)

心因性疼痛 (psychological pain)



# 侵害受容性疼痛

怪我や炎症などが起こると、その部分にブラディキニンやプロスタグランジンなどの痛みを起こす物質が発生します。この物質が末梢神経の端にある侵害受容器を刺激することで痛みが生じます。その仕組みを見て行きましょう。

図1, 細胞に刺激が加わるとプロスタグランジンが放出されます

図2, 神経末端の侵害受容器にブラディキニンに加え、プロスタグランジンがくっつきますと、電気信号が発生します

図3, 信号は神経細胞を伝わり、さらにシナプスを介して次の神経細胞に信号が伝わって行きます

図4, 信号は3つ目の細胞を経て大脳皮質に伝わり、痛みとして認識されます



# 炎症部位

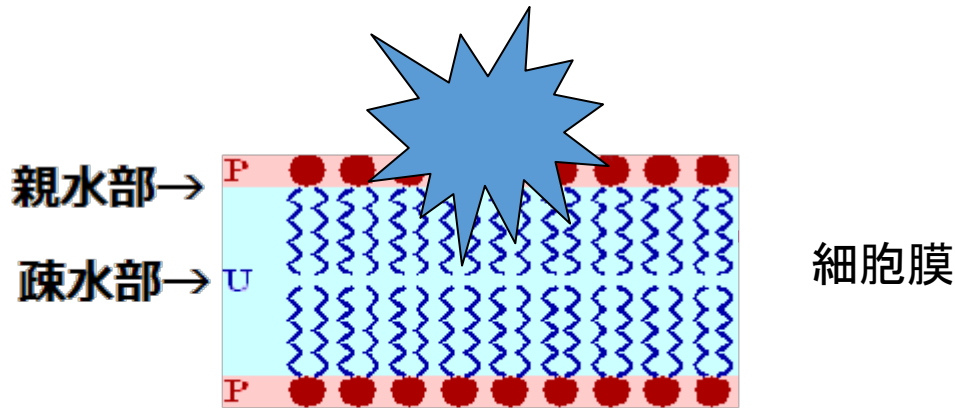
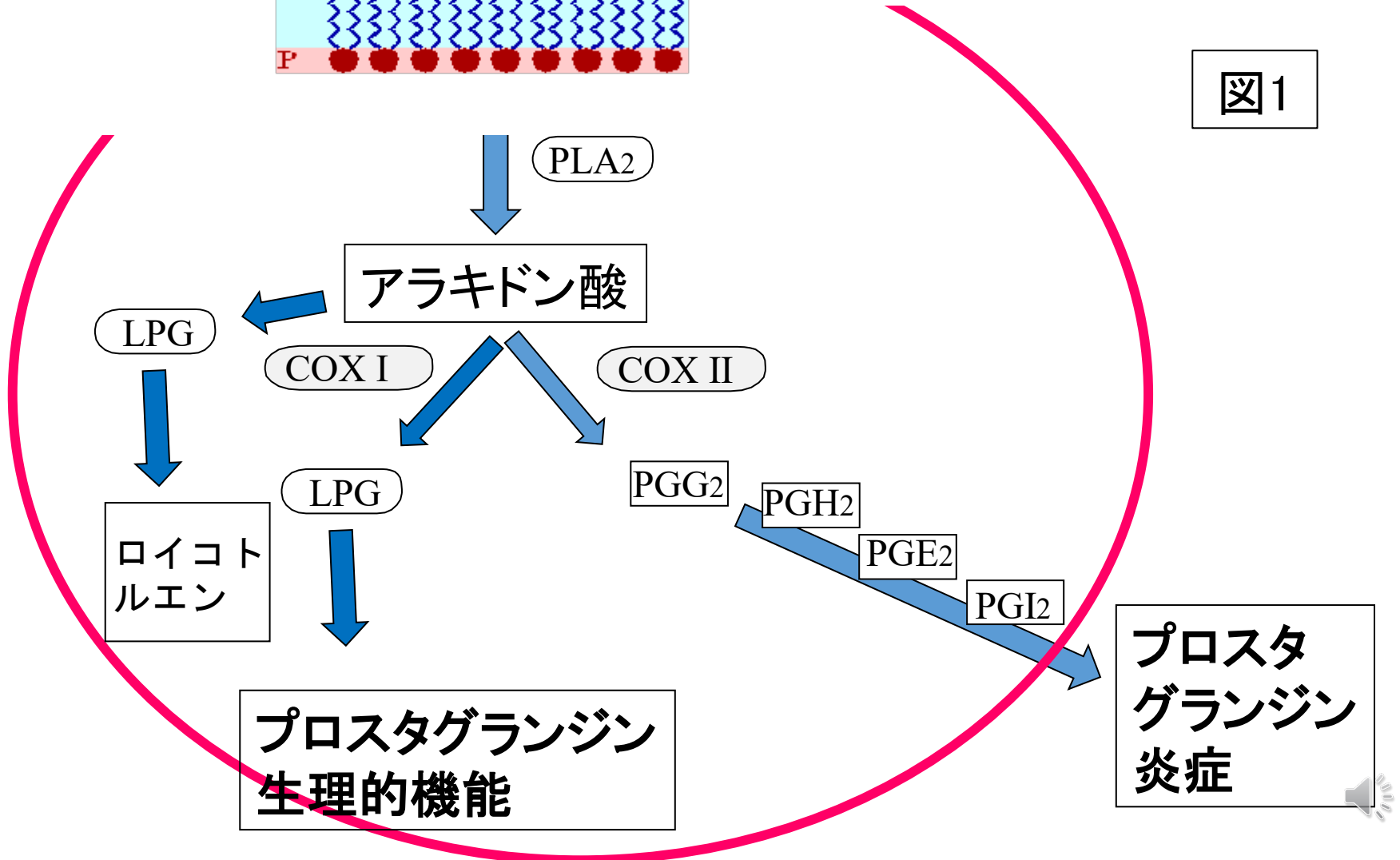
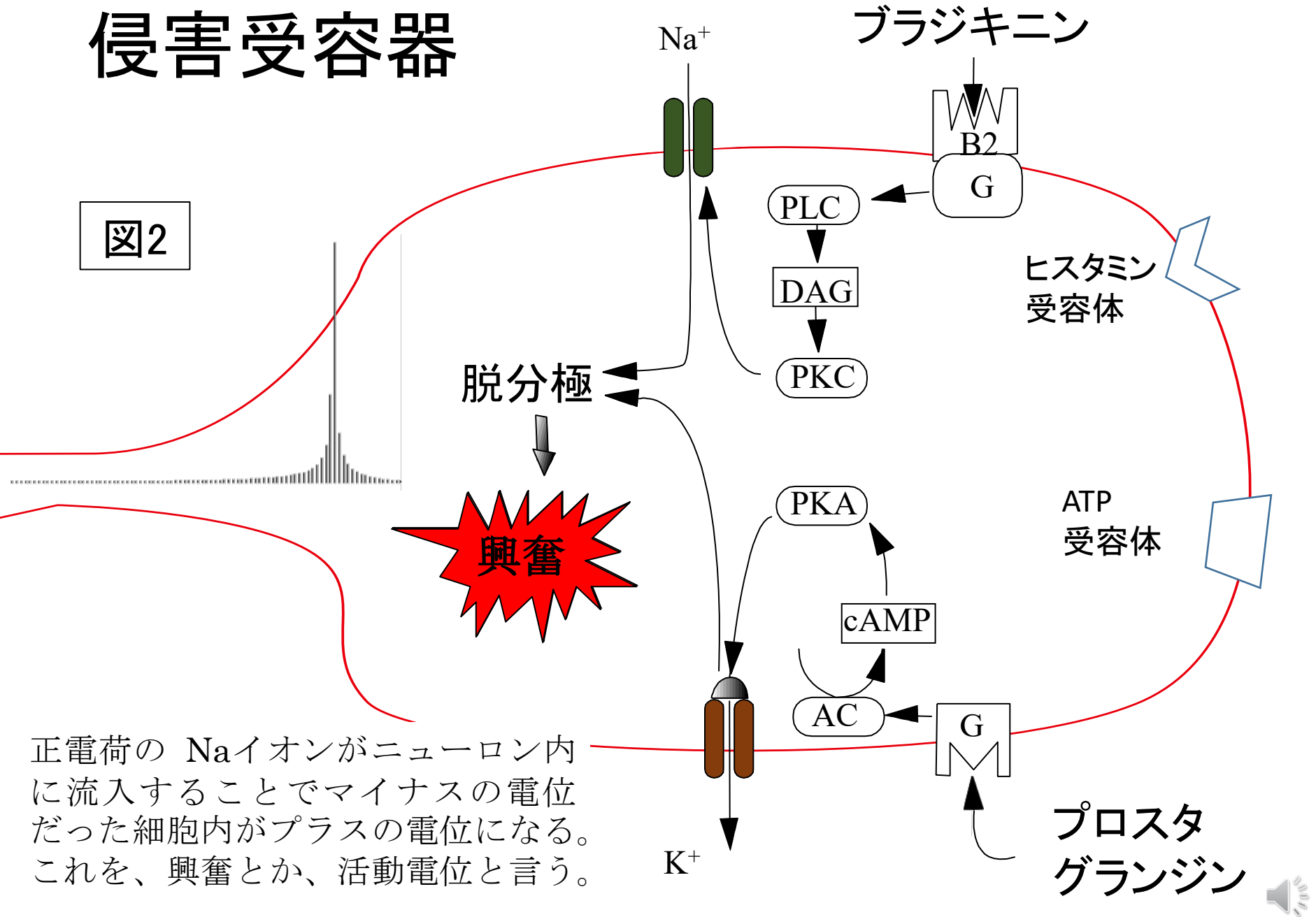


図1



# 侵害受容器

図2



正電荷の Naイオンがニューロン内に流入することでマイナスの電位だった細胞内がプラスの電位になる。これを、興奮とか、活動電位と言う。

ヒスタミン受容体

ATP受容体

プロスタグランジン



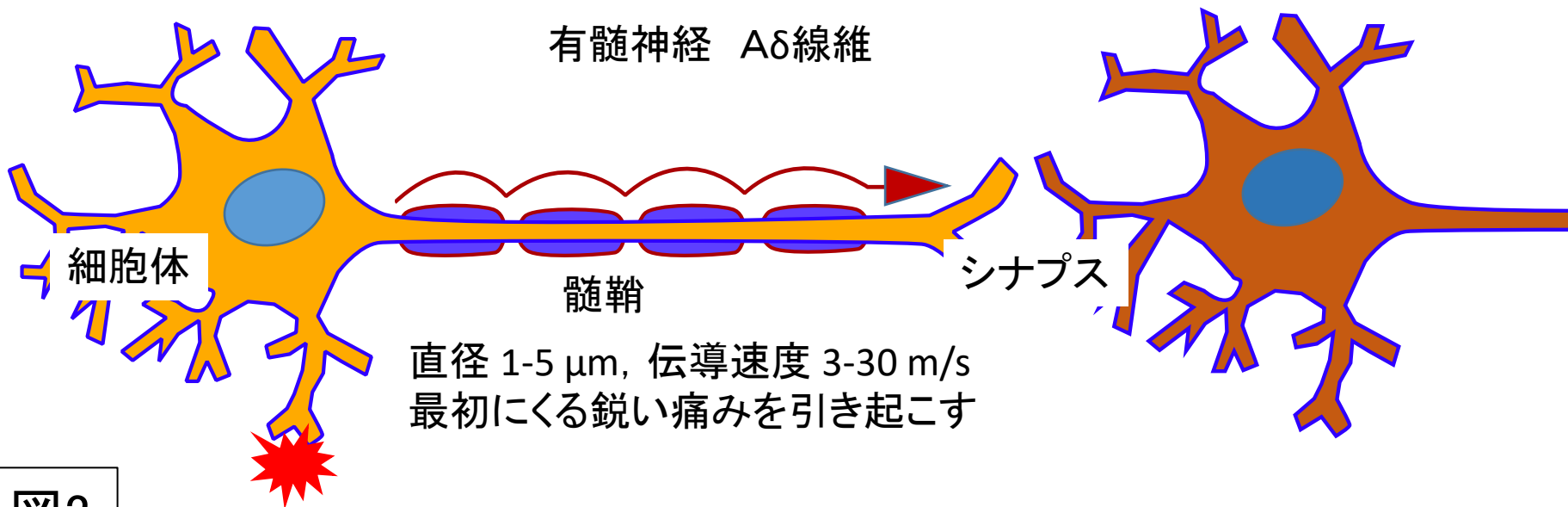
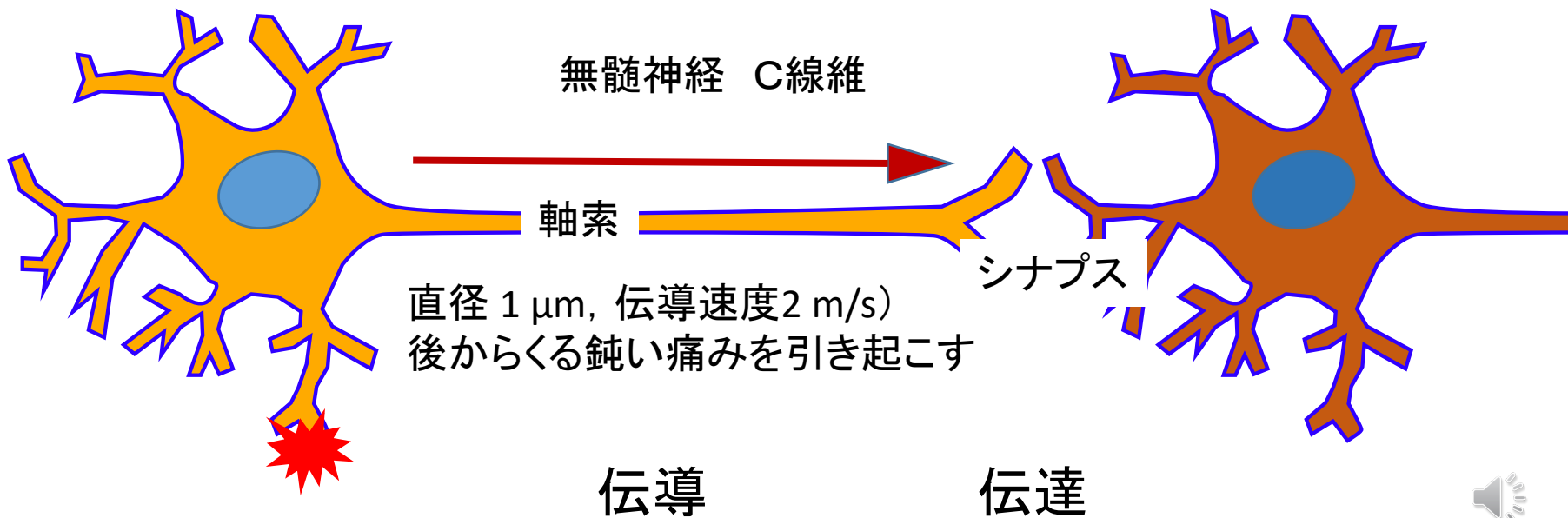
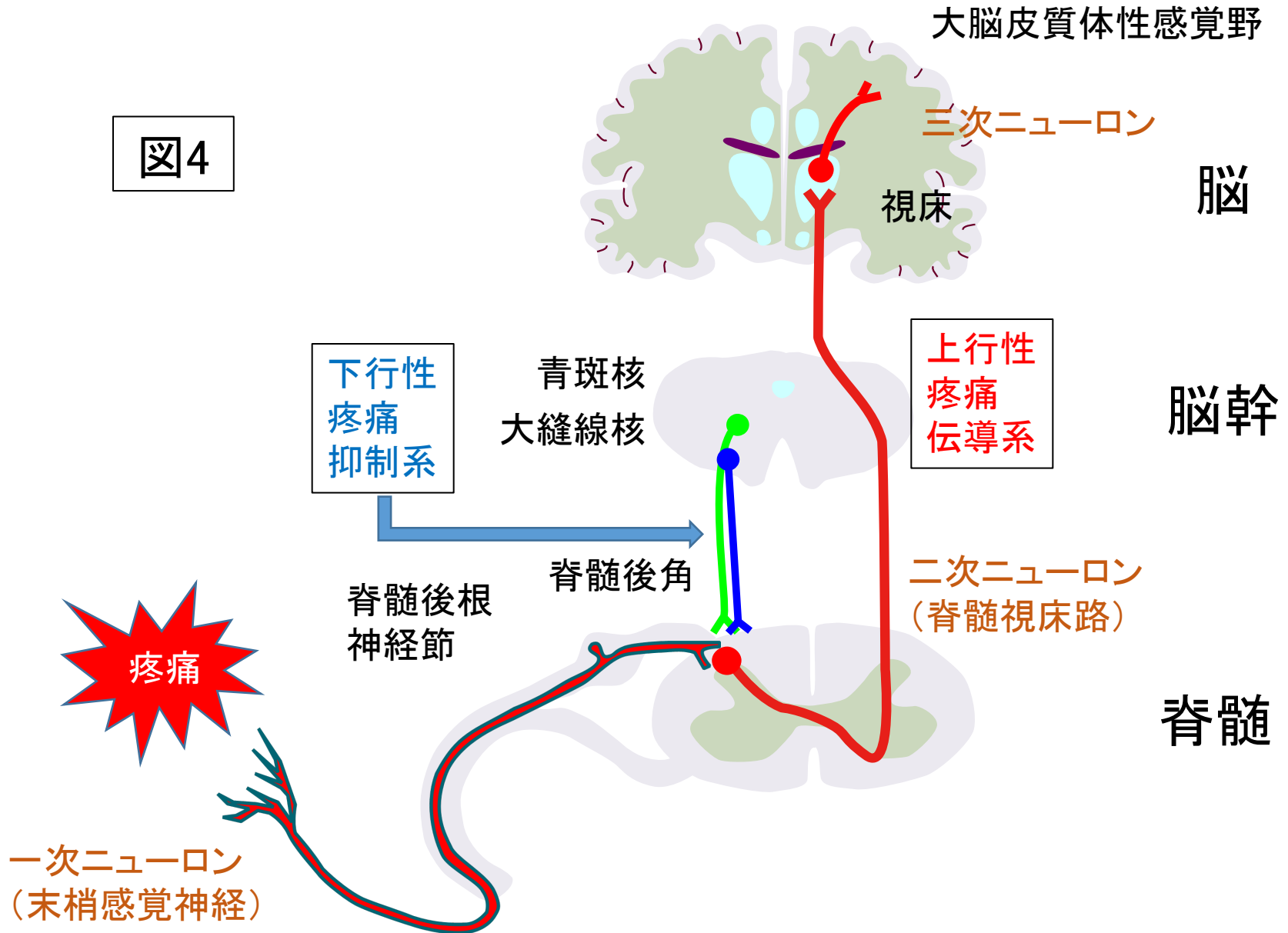


図3

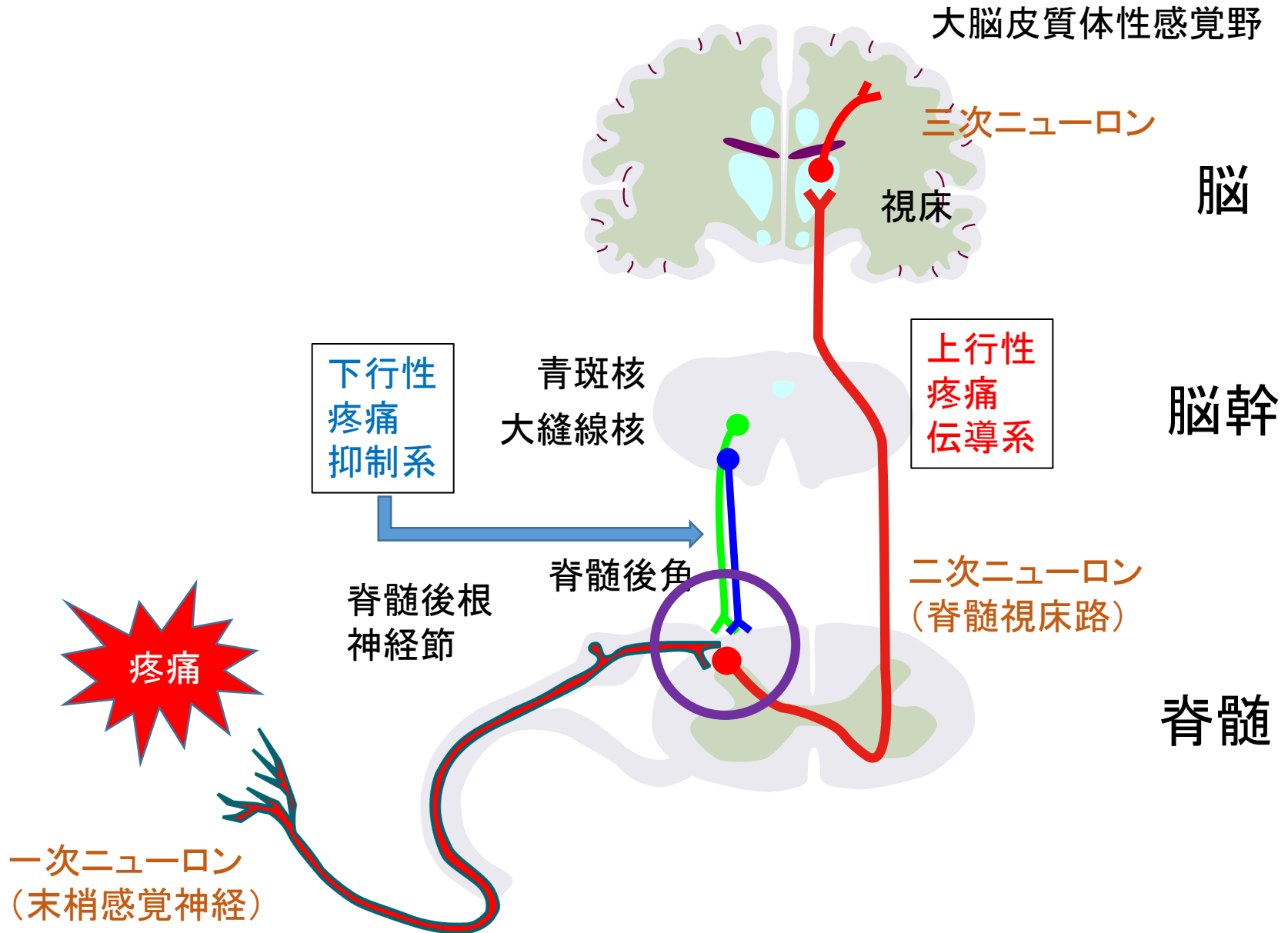


# 痛みの伝導・伝達

図4



# 痛みの伝導・伝達





# 第一次神経から二次神経へ痛みが伝わる仕組み

シナプスの構造と、  
電気信号の伝わり方を見てみましょう

図1, シナプスの一次神経に電気信号がきます

図2, カルシウムイオンが細胞内に流入します

図3, 神経伝達物質がシナプス内に放出されます

図4, 神経伝達物質が二次神経にくっつくと  
電気信号が発生し、伝わって行きます

シナプス間隙の伝達にかかる時間は、0.1～0.2ミリ秒





图2

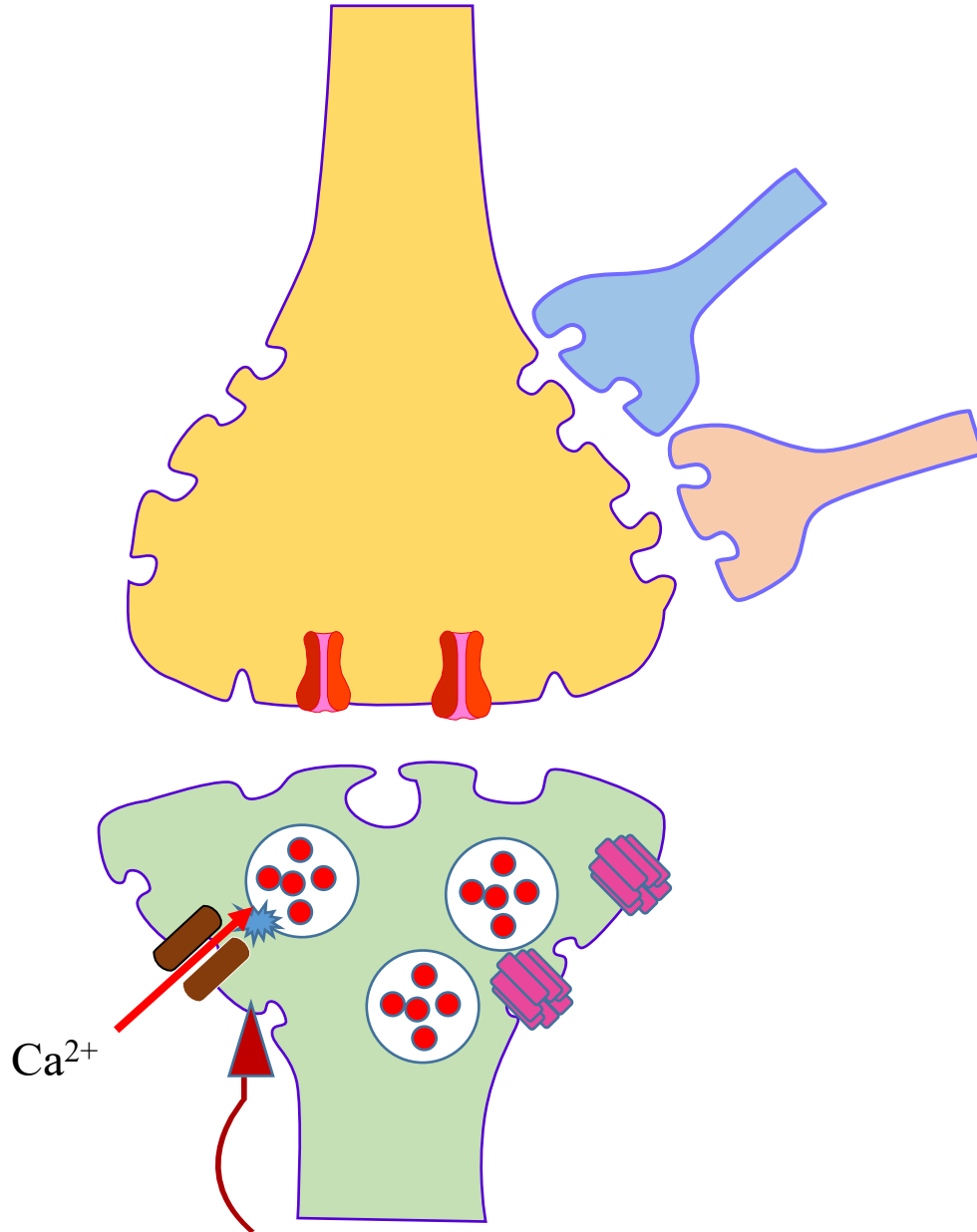
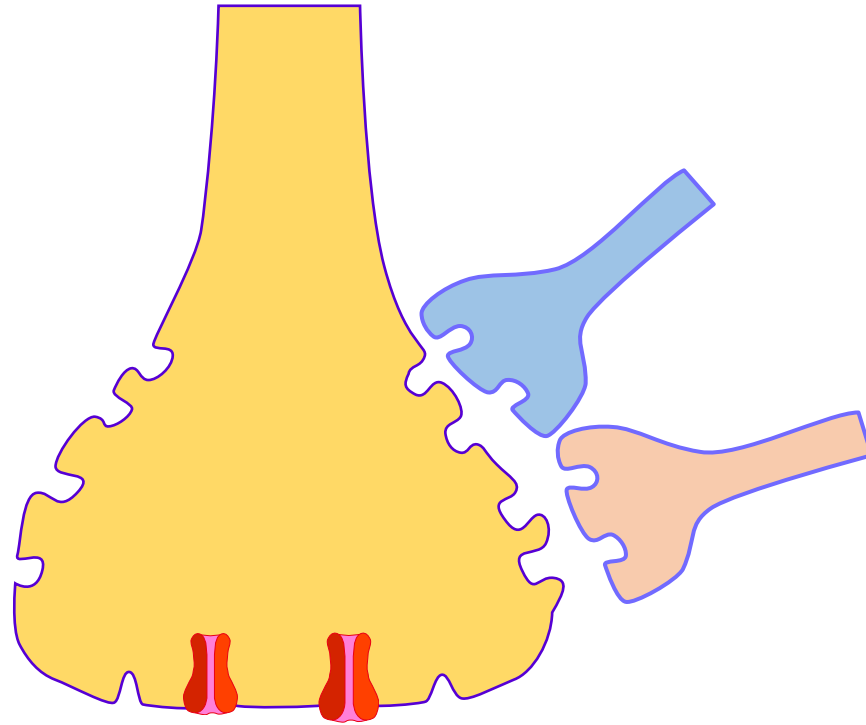


図3



神経伝達物質

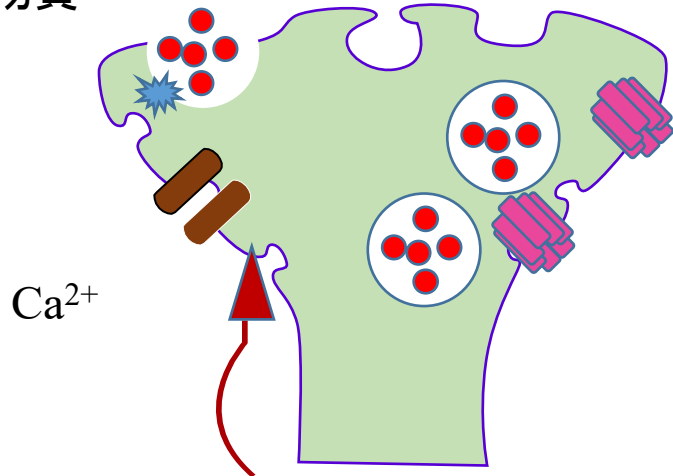
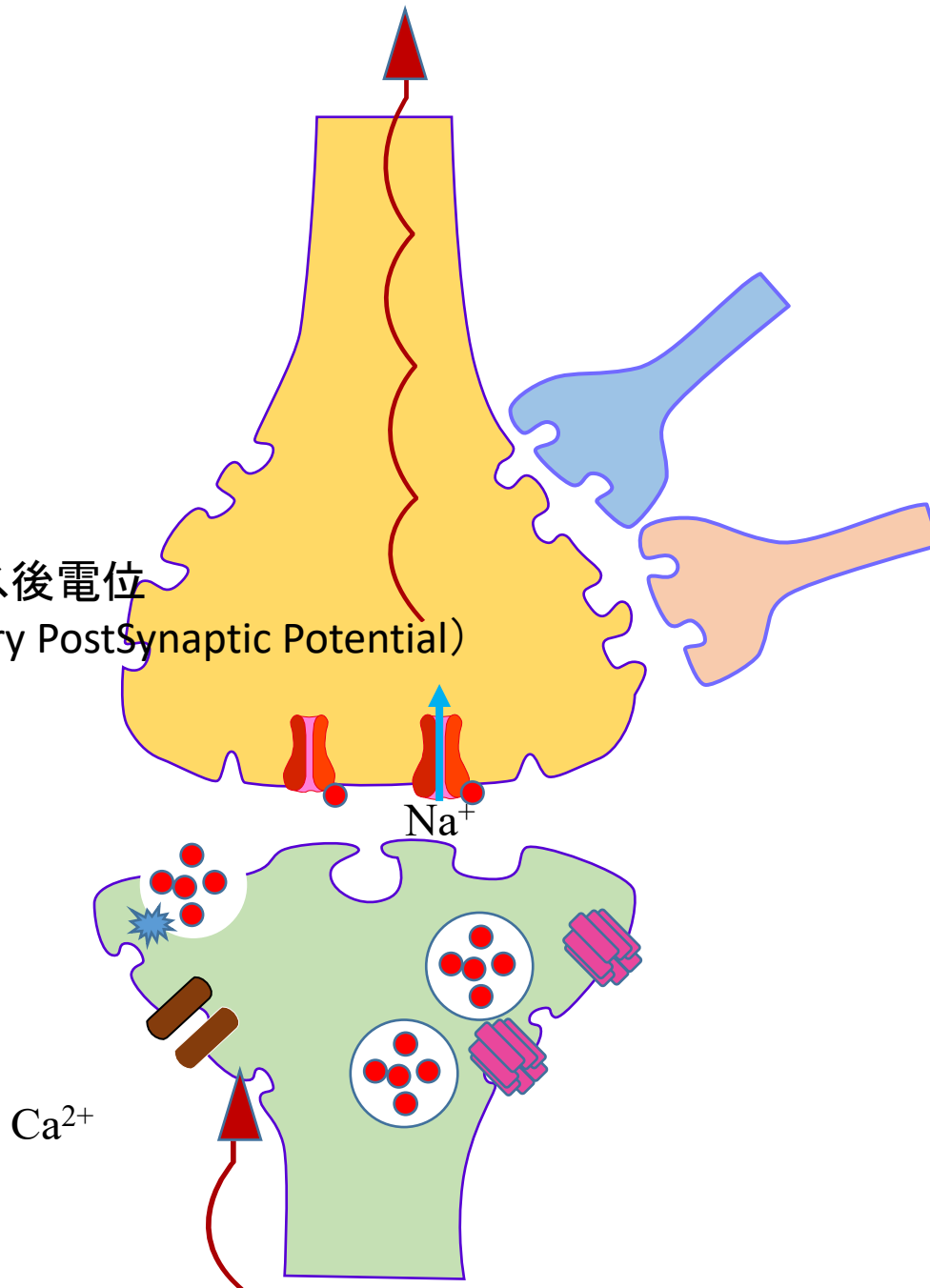


図4

興奮性シナプス後電位  
(EPSP; Excitatory PostSynaptic Potential)



# 神経障害性疼痛

神経自体が障害されて生じる痛みです

原因としては以下に示すように多数の疾患があります

糖尿病、手術や外傷による神経損傷、閉塞性動脈硬化症、帯状疱疹、  
坐骨神経痛・椎間板ヘルニア、

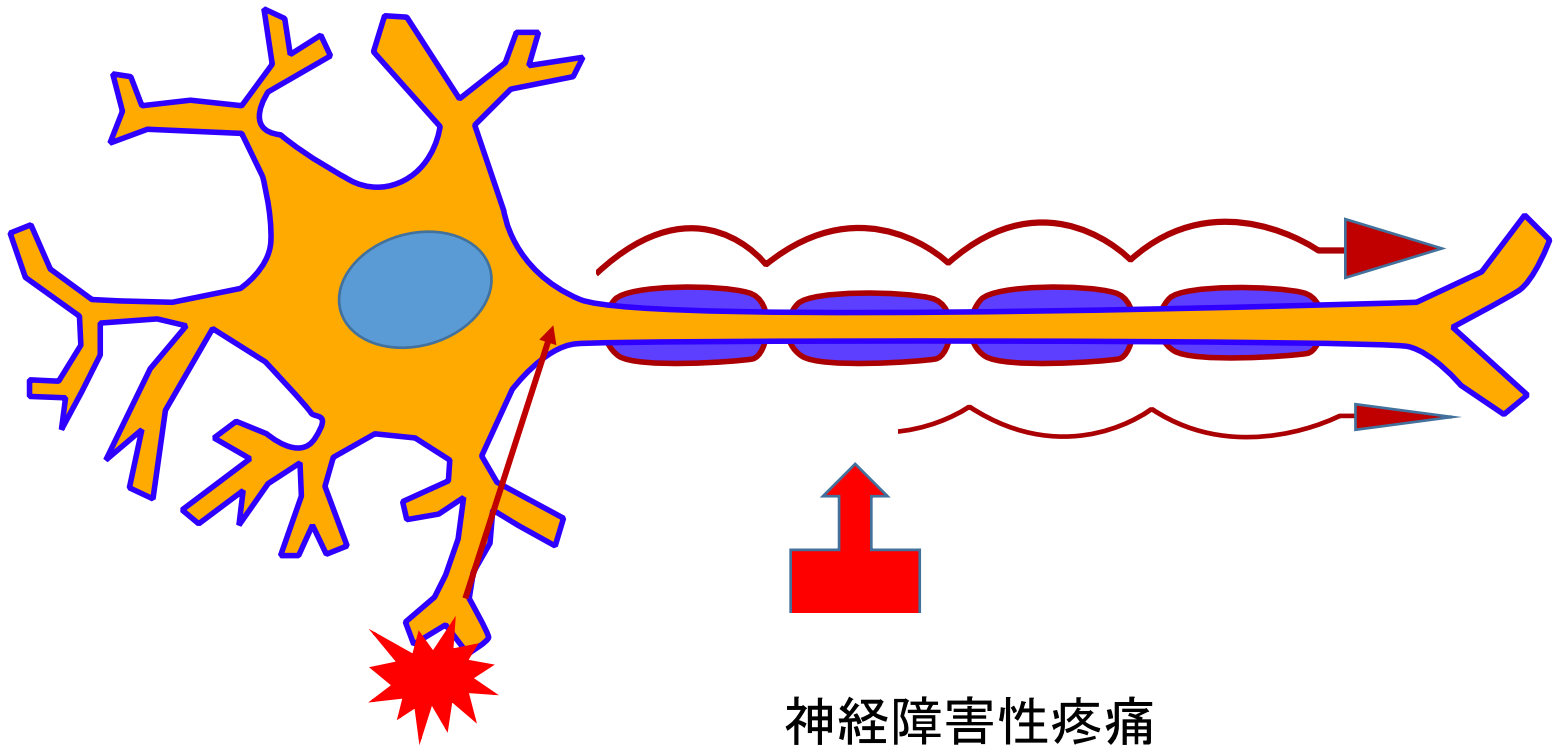
自己免疫性疾患、腫瘍、神経の変性疾患

原因を適切に調べて、

その原因に対応する治療を行いつつ、疼痛をコントロールする事が重要になってきます



# 神経障害性疼痛は、神経自体が障害されます



侵害受容器性  
疼痛

神経障害性疼痛



## 痛みの時間的・空間的荷重

関節リウマチなどで、痛みが1回、2回、3回と頻繁に起こりますと、痛みの時間的荷重となり、1回の痛みと比べて、より強い痛みが生じます。

また、あちこちの部位から、痛みが集まってきますと空間的荷重となり、

やはり、1カ所の痛みと比べて、より強い痛みが生じます。

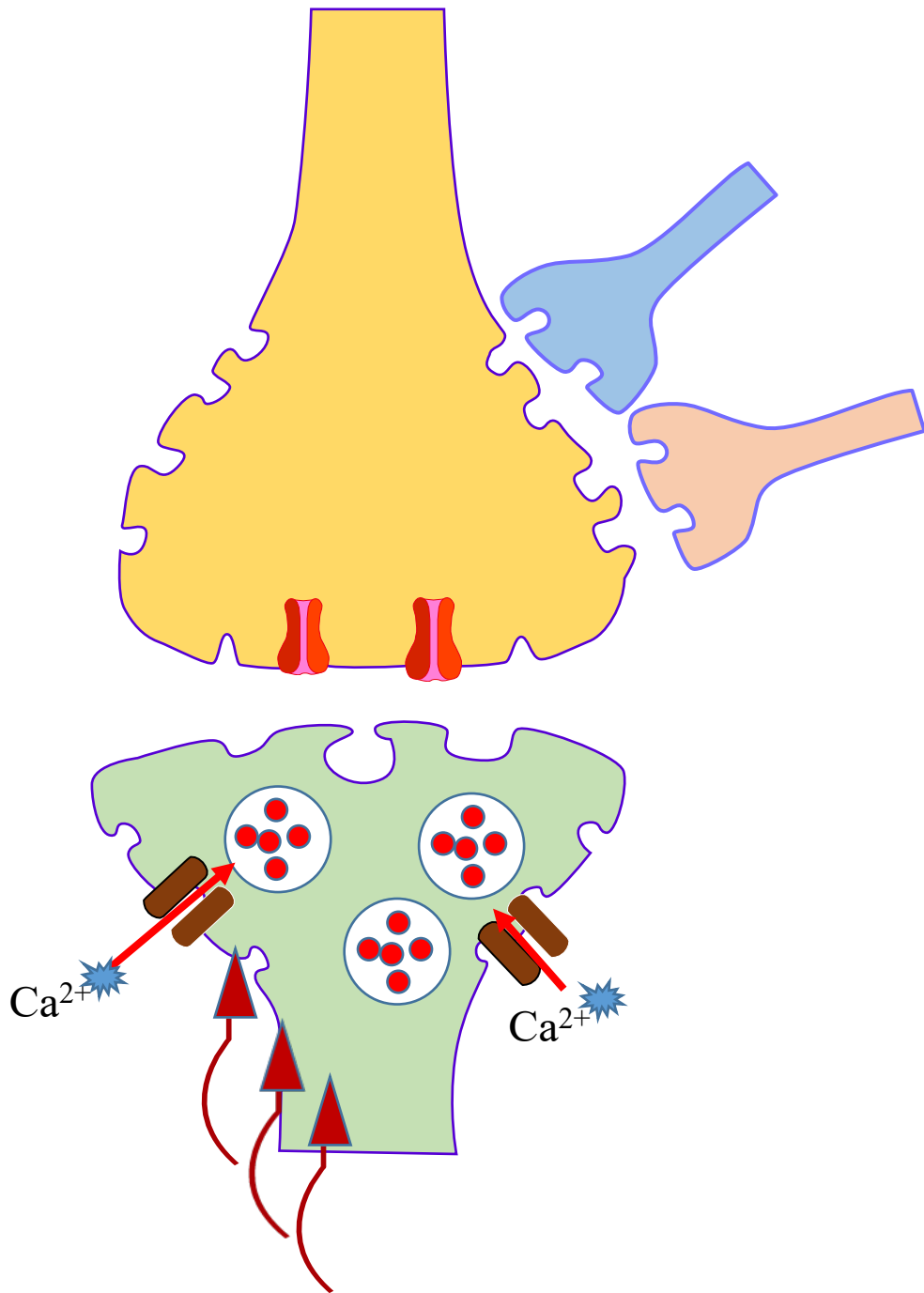
さらに、高頻度で連続的に痛みが発生しますと、持続的な電気信号によりシナプスの伝達効率が増加する、長期増強という現象がおきます。

関節リウマチでは、きちんと治療をしないと、とても大きな痛みが持続することになります。

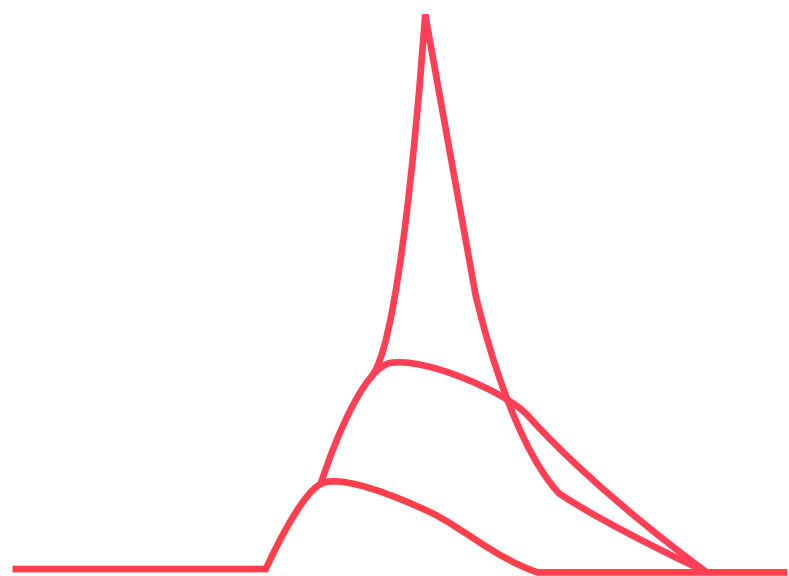
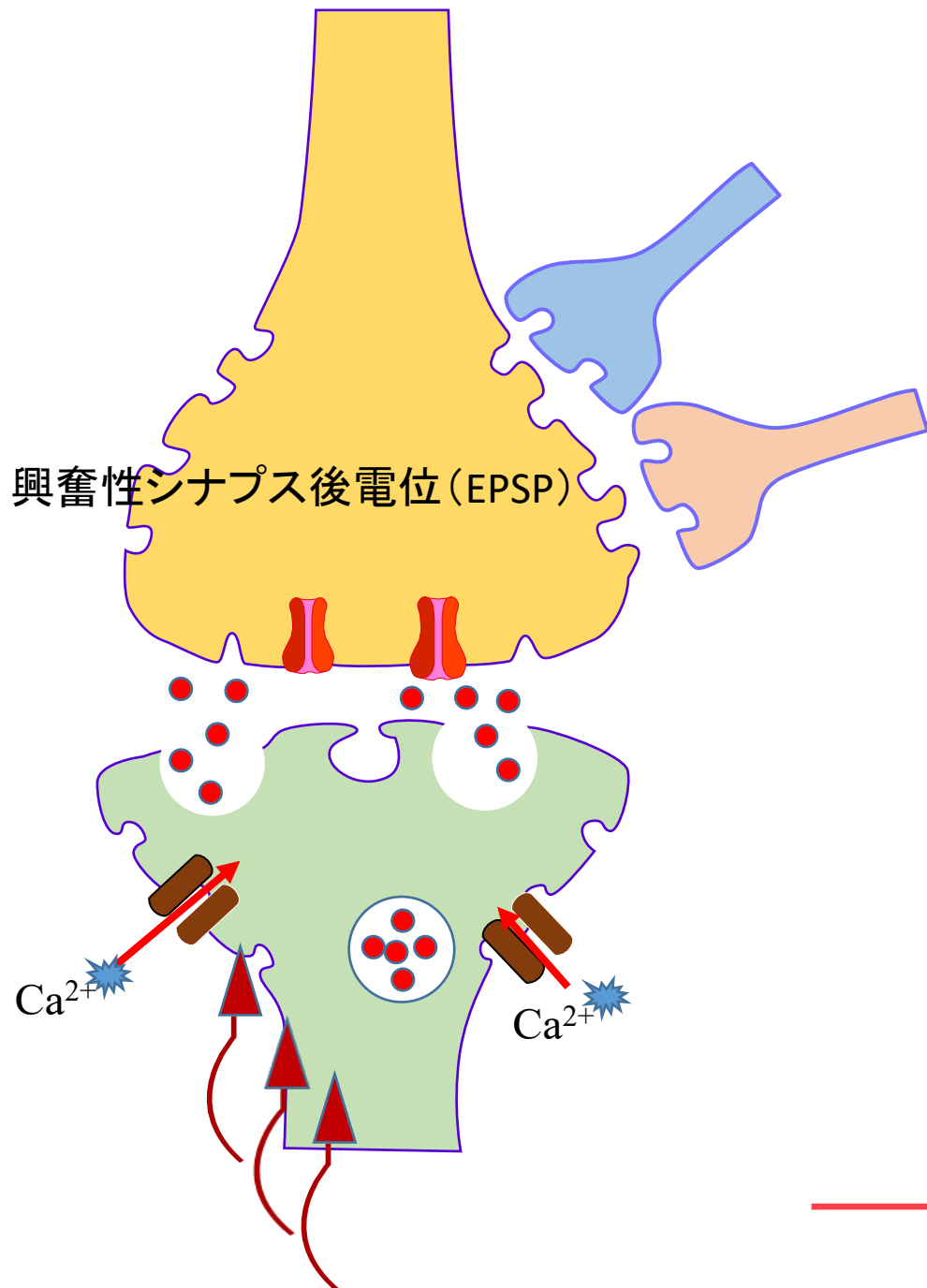


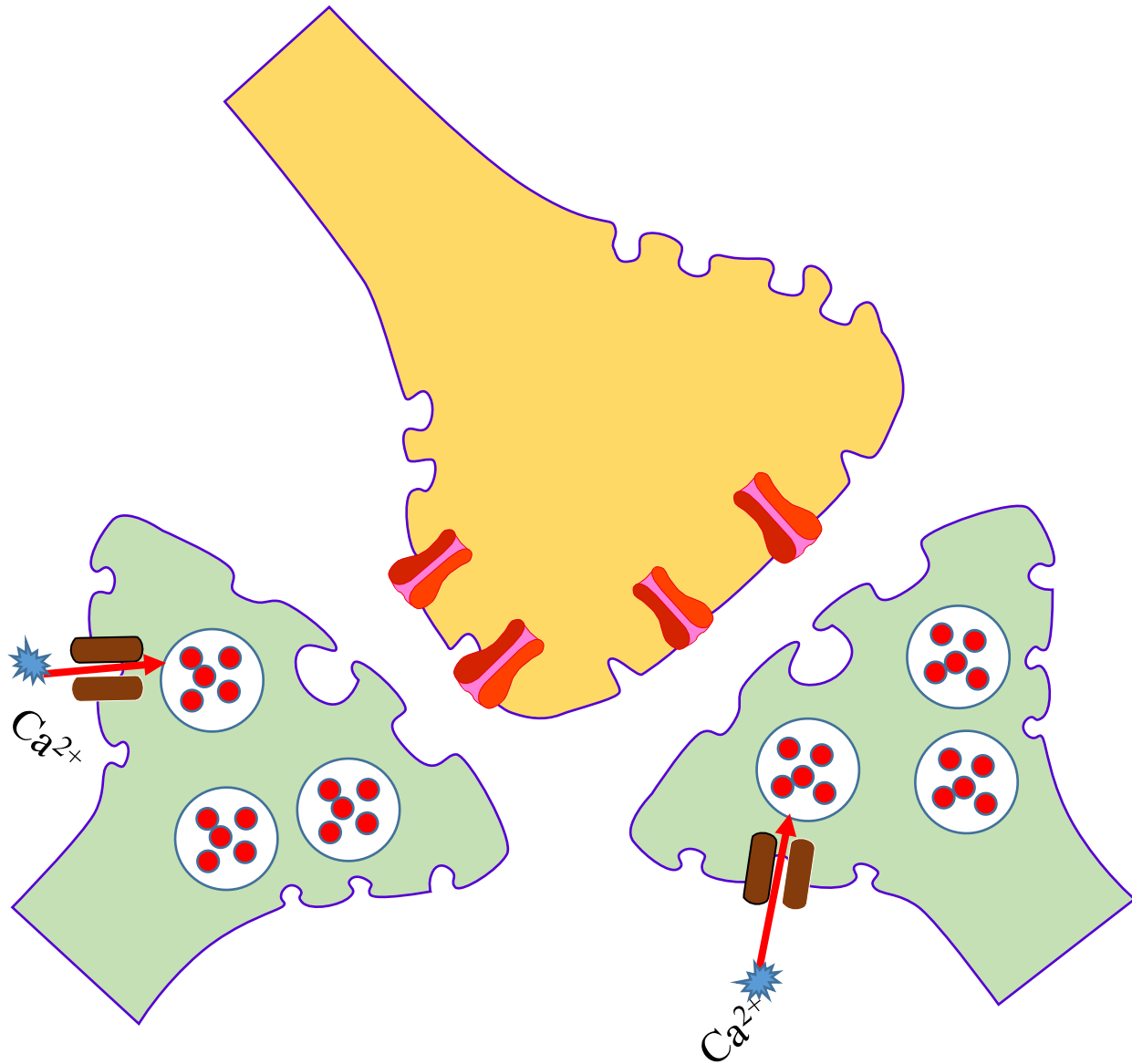


# 時間的荷重



# 時間的荷重

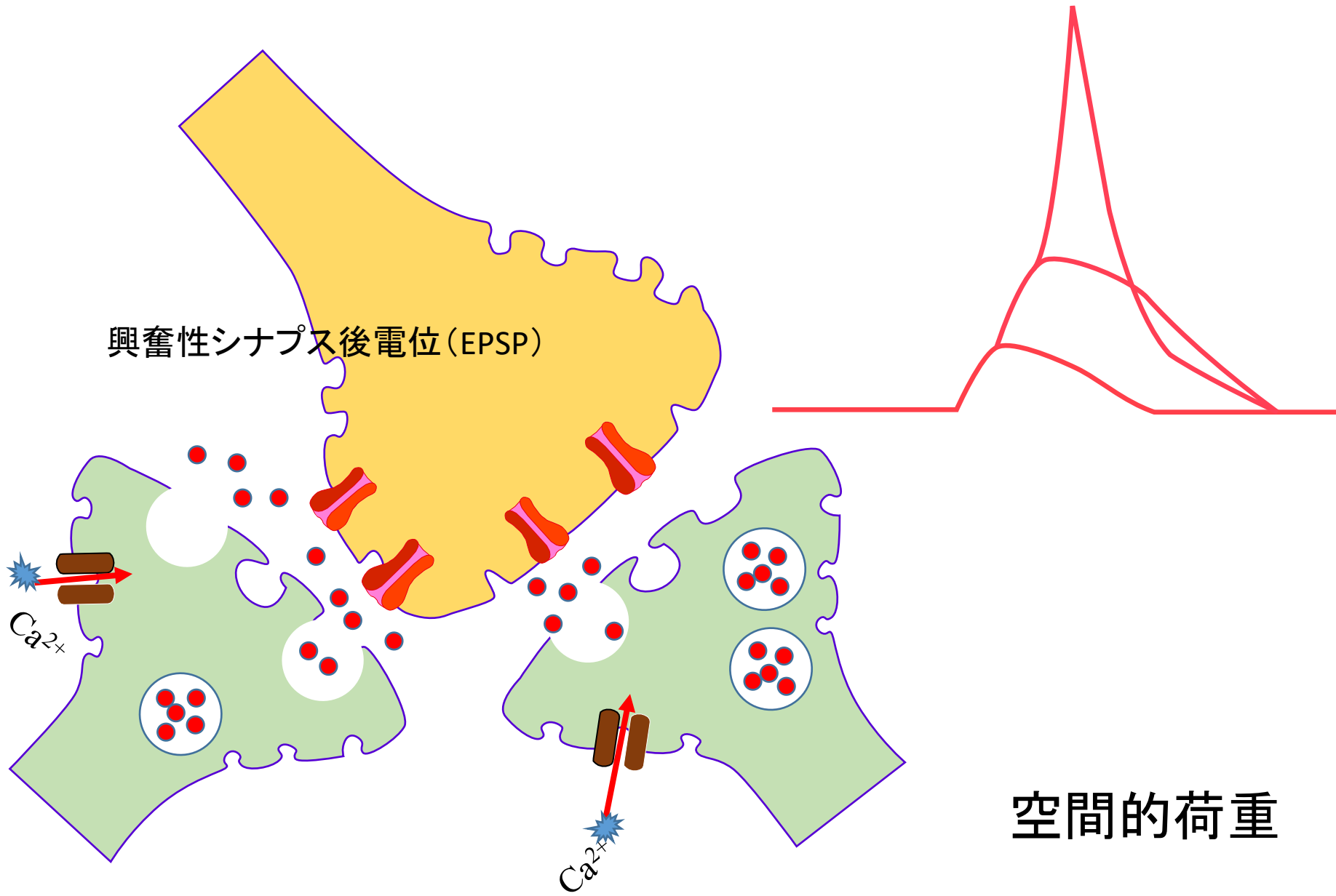




空間的荷重



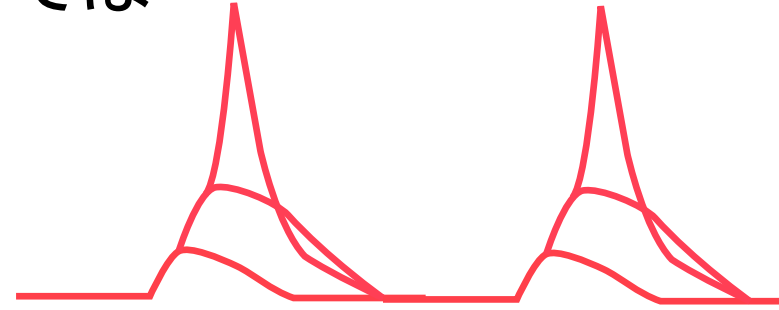
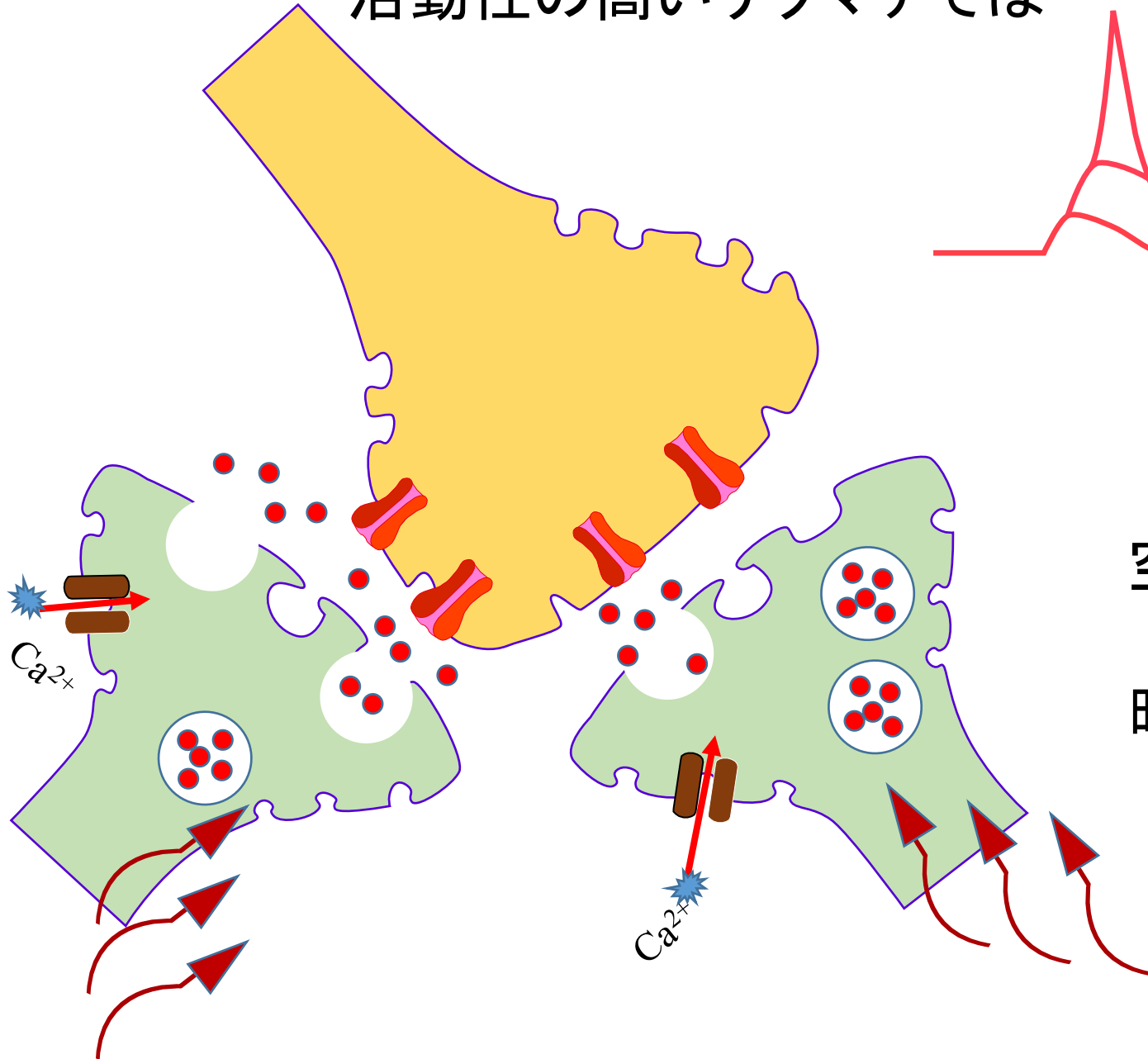
興奮性シナプス後電位 (EPSP)



空間的荷重



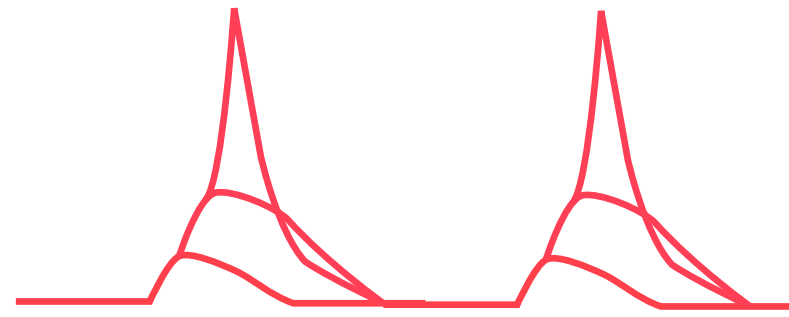
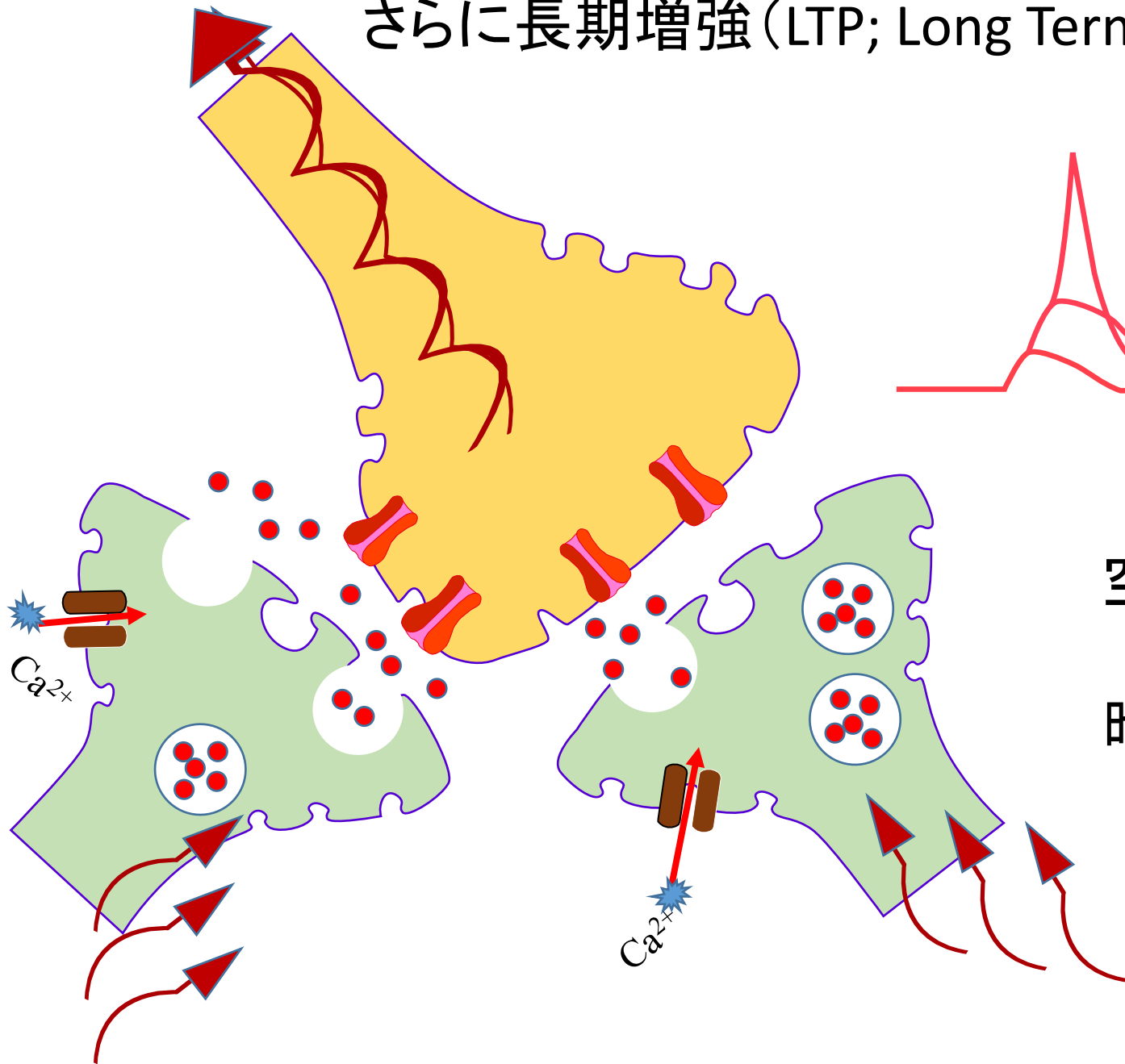
活動性の高いリウマチでは



空間的荷重  
X  
時間的荷重



# さらに長期増強 (LTP; Long Term Potentiation)



空間的荷重  
X  
時間的荷重



# 痛覚変調性疼痛

(Nociplastic Pain)

定義：侵害受容の変化によって生じる痛みです

末梢の侵害受容器の引き起こす組織障害, または,  
そのおそれがある明白な証拠, あるいは,  
痛みを引き起こす体性感覚系の疾患や障害の証拠,  
が無いにもかかわらず生じる痛みを指します



# 変形性関節症(OA)における痛覚系の変調

変形性膝関節症でも、全身の痛みが増強する場合があります。  
その研究内容をまとめてみますと

図1, ある箇所を, 圧が測れる棒で押しますと, 健常者では, どの部位でも  
400kPaあたりの圧で痛みが出てきます

図2, 膝関節症(OA)になりますと, 痛みが出る圧の数値が下がってきますが,  
膝以外の場所でも, 下がります. すなわち全身で痛みを感じやすくなります

図3, 人工膝関節置換術(TKA)が成功しますと, 膝とその他の部位でも,  
痛みが出る圧の値が上がります. 痛みを感じにくくなります

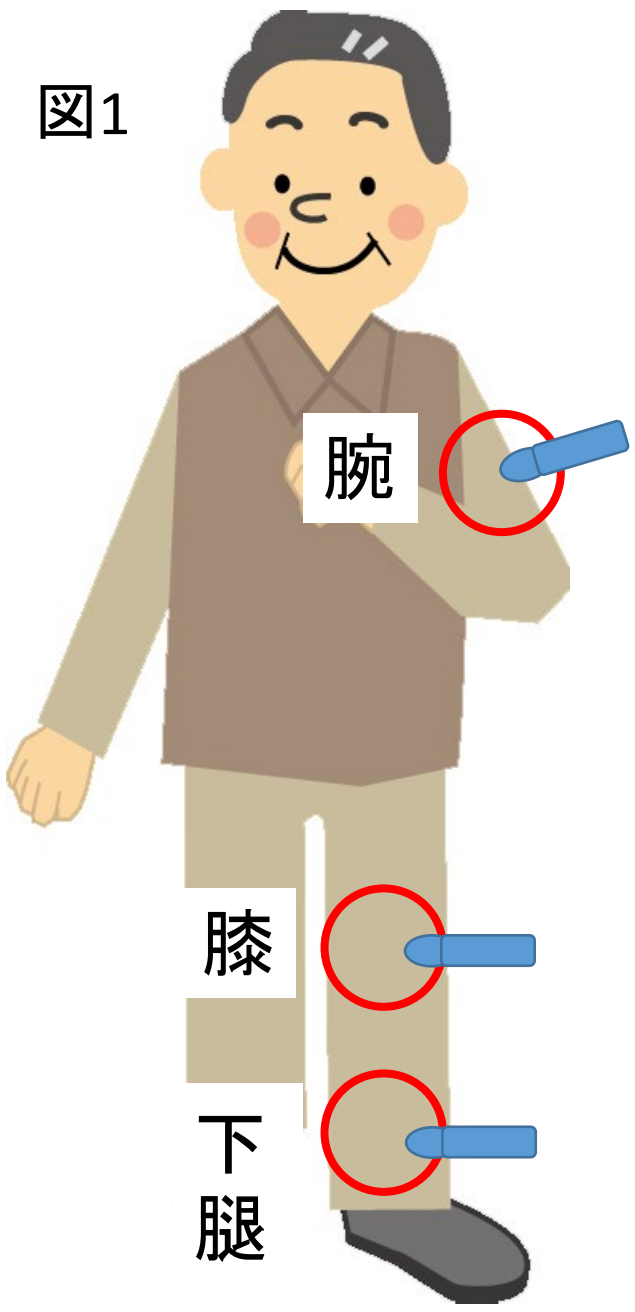
図4, 人工膝関節置換術(TKA)が失敗しますと, 全身で, 痛みを感じやすくな  
ります

図5, さらに再手術が失敗しますと, 全身で, ますます痛みを感じやすくな  
ります





図1



# 痛みの閾値

PPT(kPa) 400

健常者



腕

健常者



膝

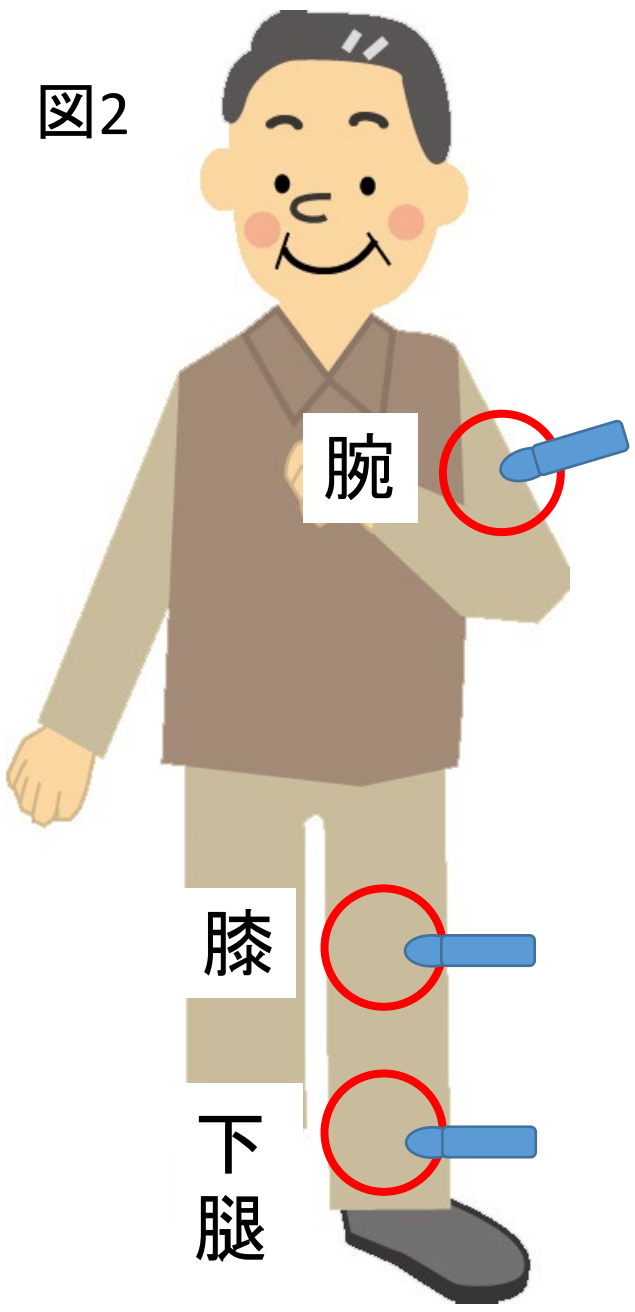
健常者



下腿



図2



### 痛みの閾値

腕

膝

下腿

PPT(kPa) 400

健常者  
膝OA

健常者  
膝OA

健常者  
膝OA

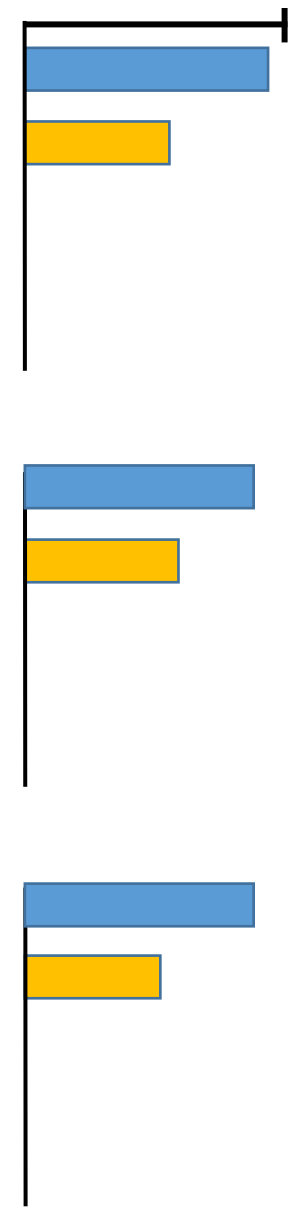
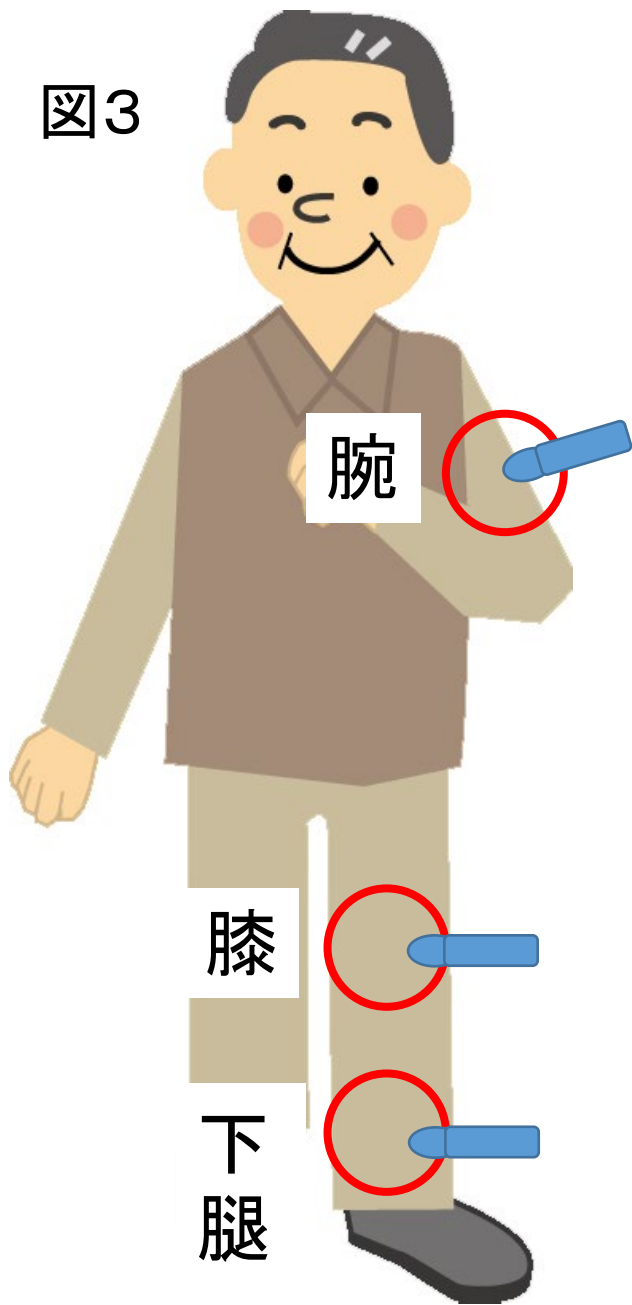


図3



### 痛みの閾値

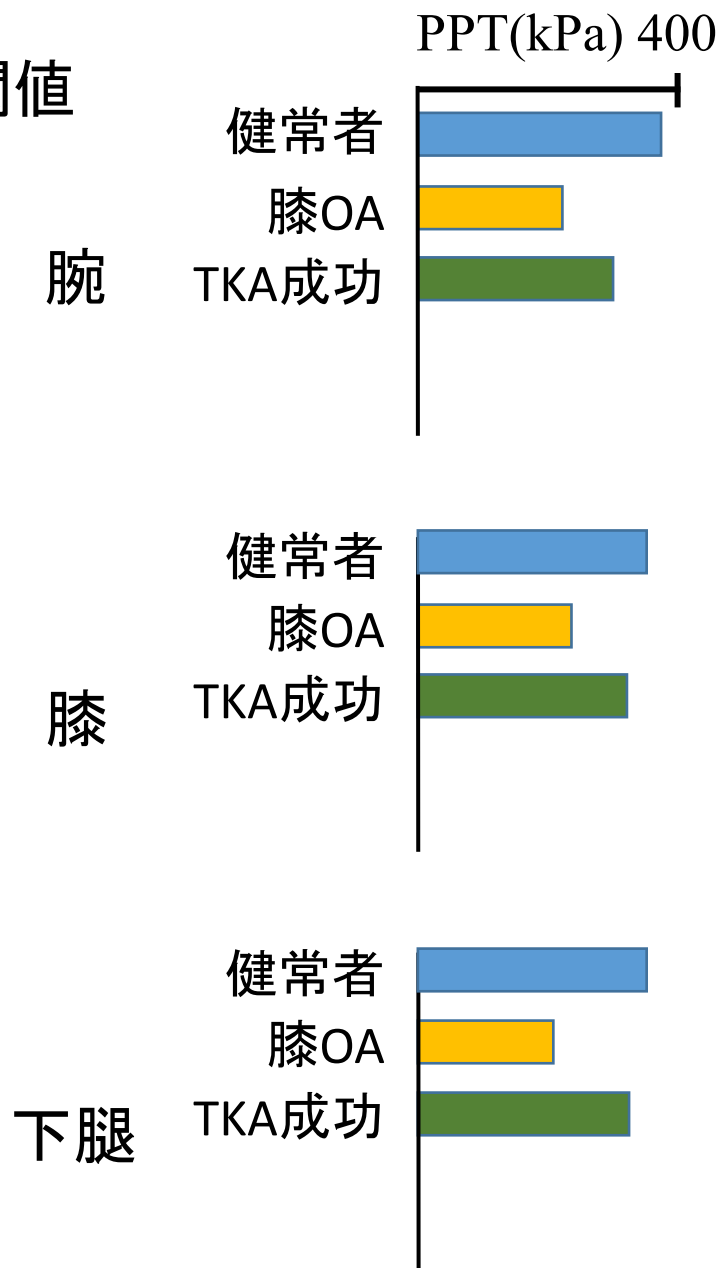
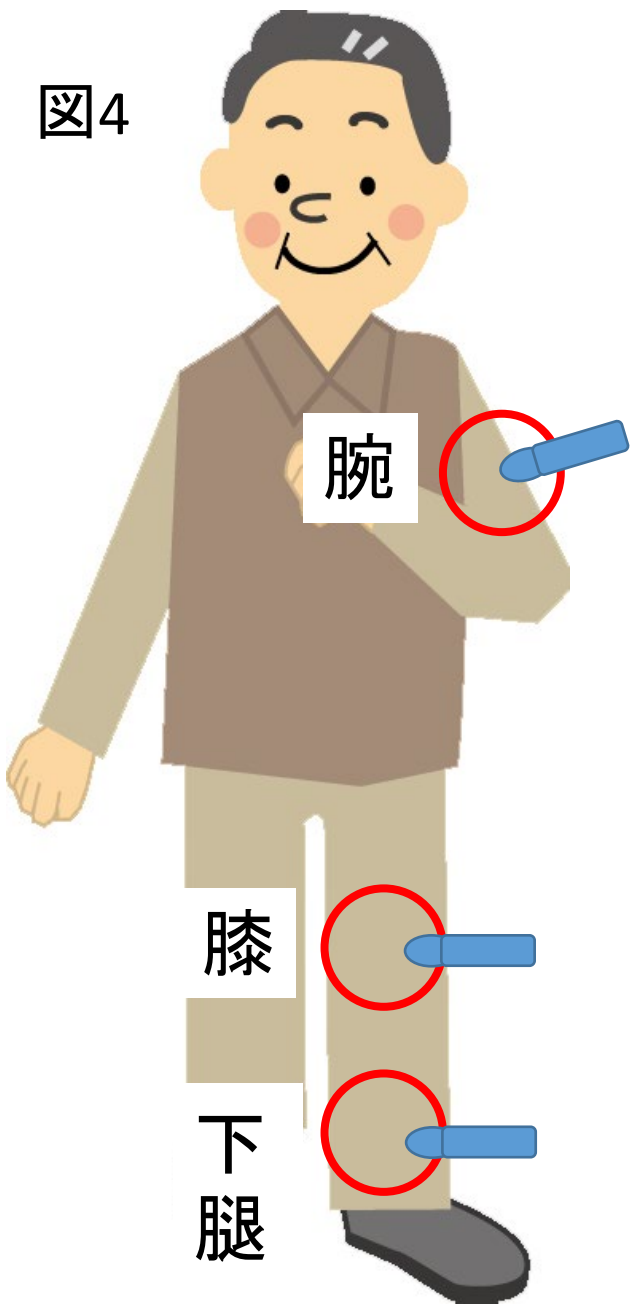


図4



### 痛みの閾値

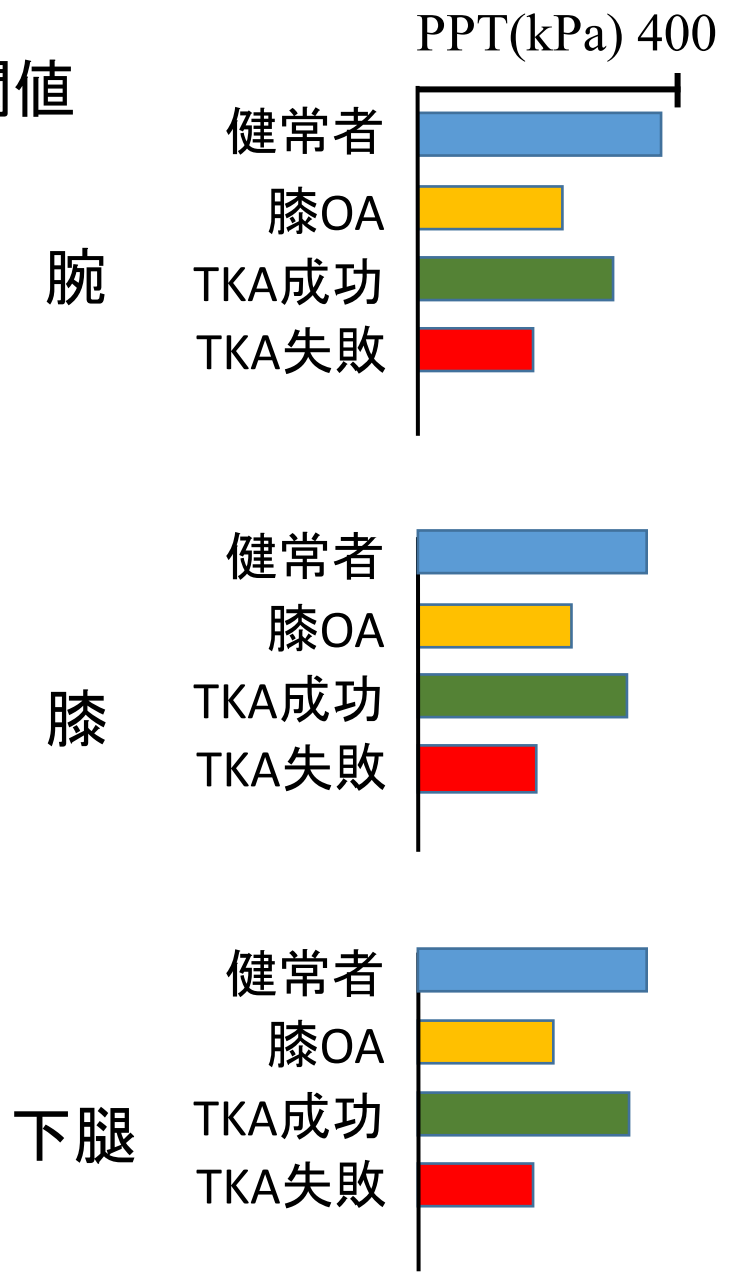
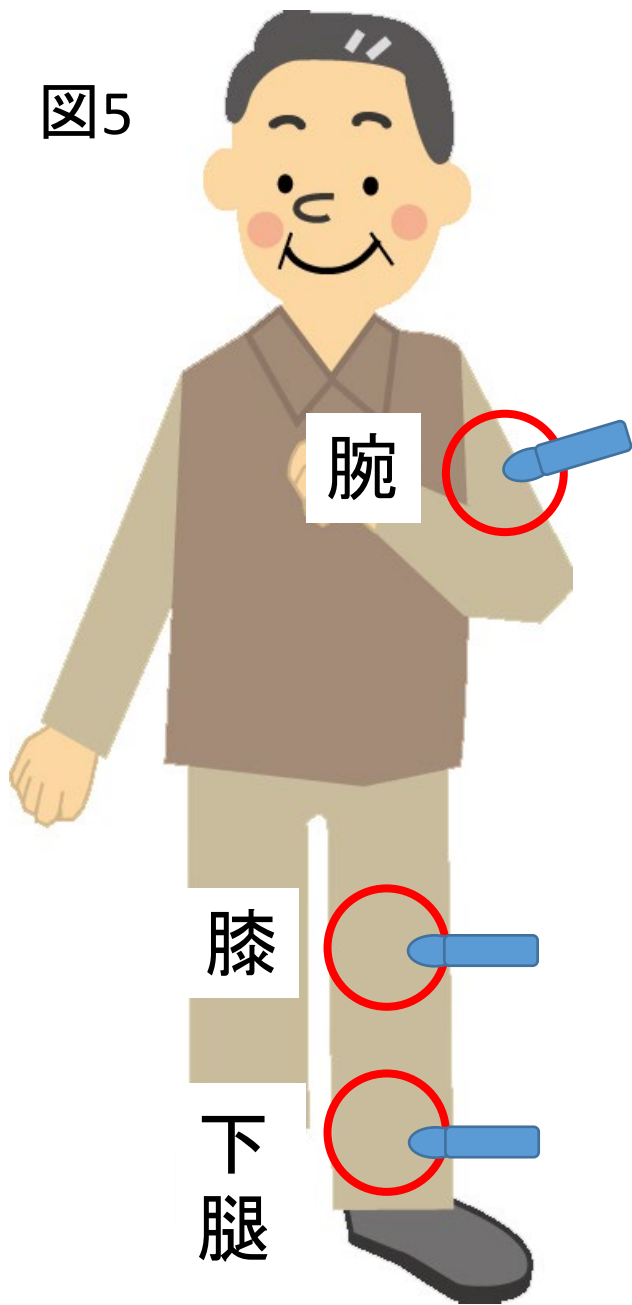


図5



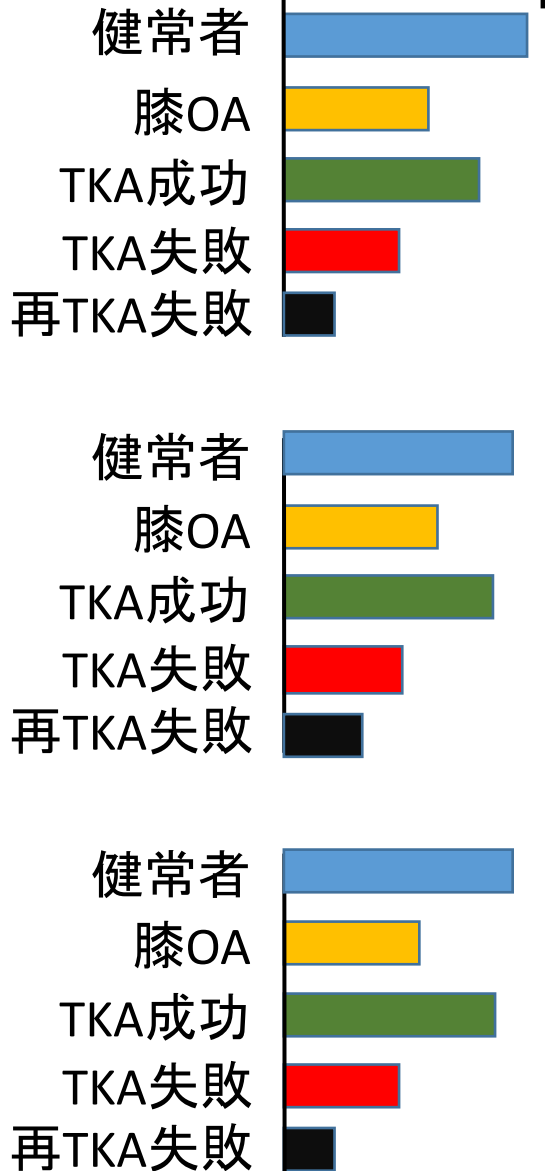
### 痛みの閾値

腕

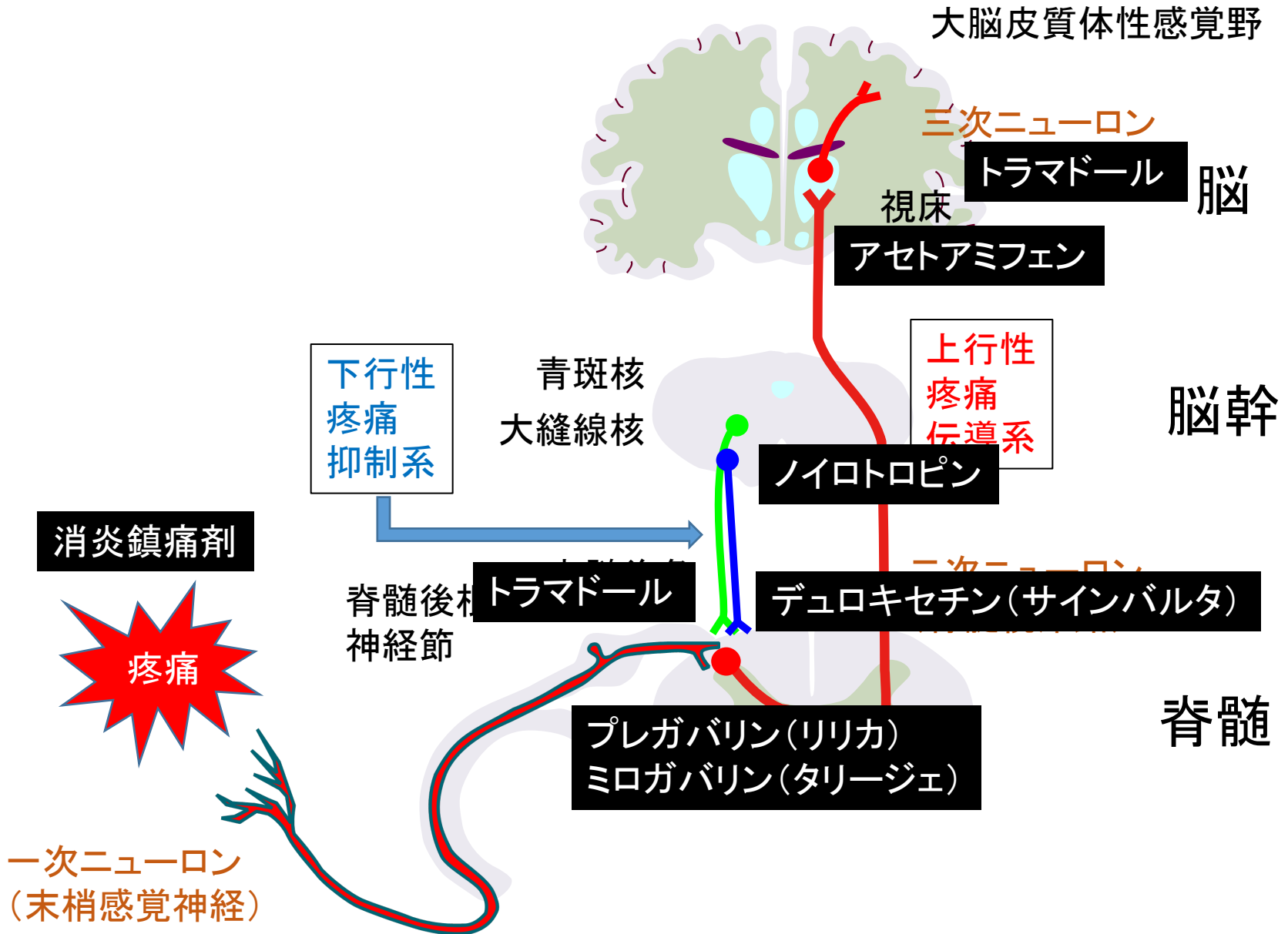
膝

下腿

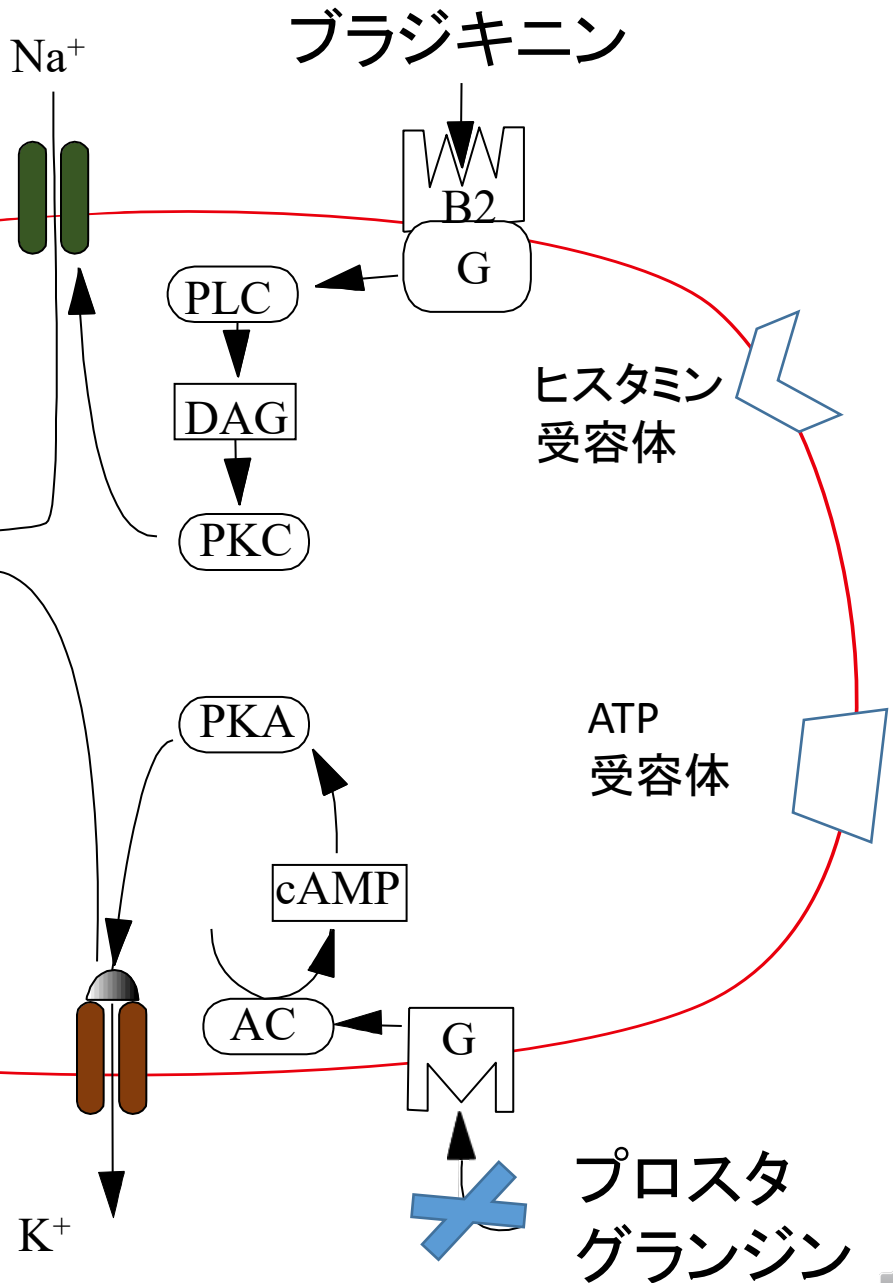
PPT(kPa) 400



# 鎮痛剤



# 消炎鎮痛剤の作用機序



プロスタグランジンを  
ブロックすることにより、  
電気信号をブロックします。



# 非ステロイド性抗炎症剤(NSAID)の歴史

- 1, 古代ギリシャ時代、ヒポクラテスは、セイヨウシロヤナギ (*Salix alba*) の樹皮を痛みと発熱の治療に使用
- 2, 18世紀、ロンドン王立協会の書物に、ヤナギの樹皮の解熱効果の記載
- 3, 19世紀、ヨーロッパの研究者が、ヤナギの樹皮の有効成分の主成分がサリチル酸であることを発見
- 4, 19世紀末、バイエル社の科学者ホフマンが、サリチル酸をアセチル化し、アセチルサリチル酸合成に成功
- 5, 1899年、バイエル社はアセチルサリチル酸をアスピリンとして発売開始





# NSAIDの歴史（専門的です）

6, 1971年、英国のVane博士がアスピリンのCOX抑制作用を発見。鎮痛作用を解明し、ノーベル賞受賞。

7, 1991年、COX -2 発見

8, 1994年、COX-1, COX-2の立体構造解明

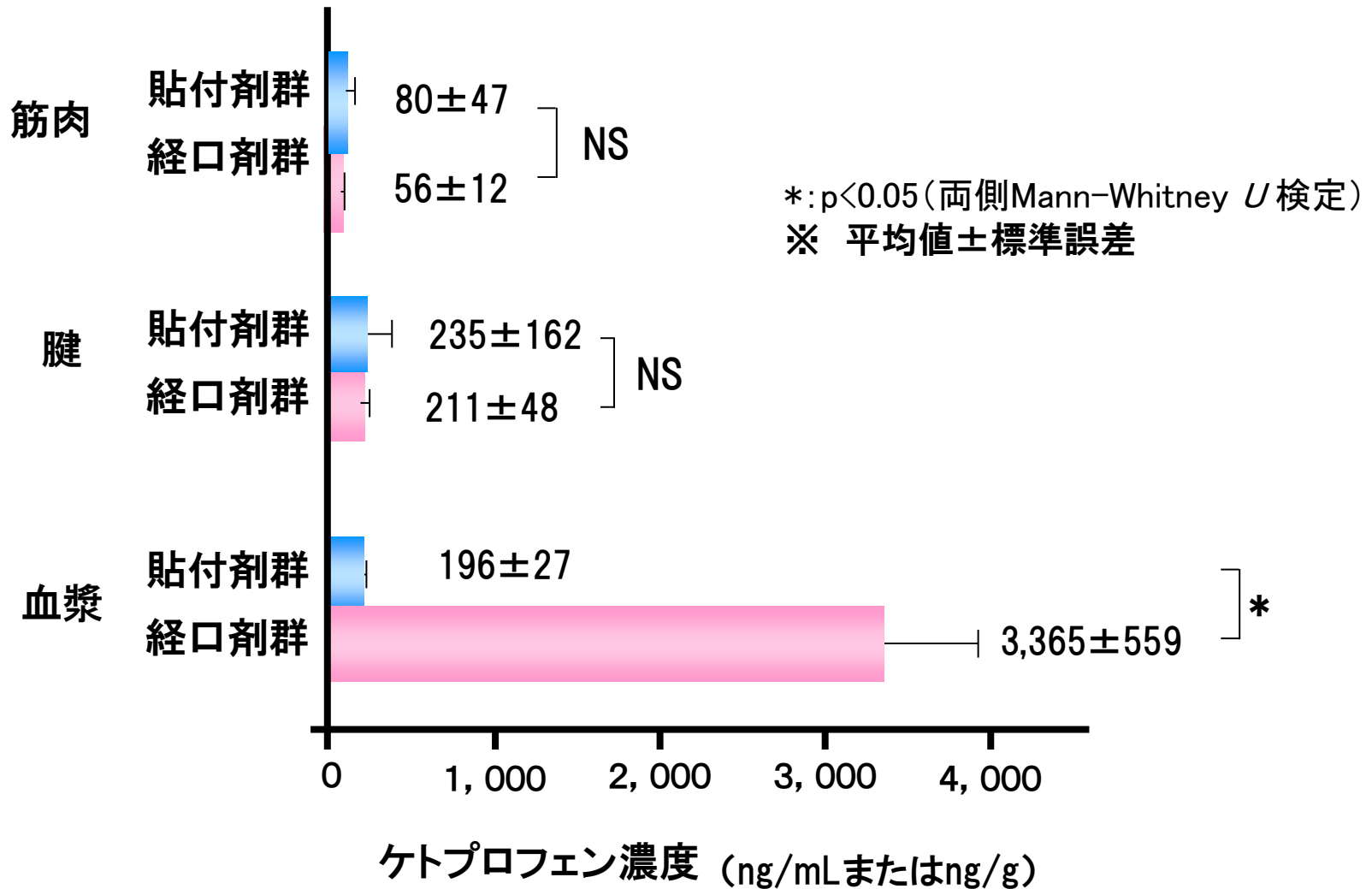
9, 1998年、初のコキシブ系であるcelecoxibが米国で発売開始

10, 2004年、メルク社が年間3000億円売れていたrofecoxibを市場から撤退。心筋梗塞の発症リスクが判明したため。

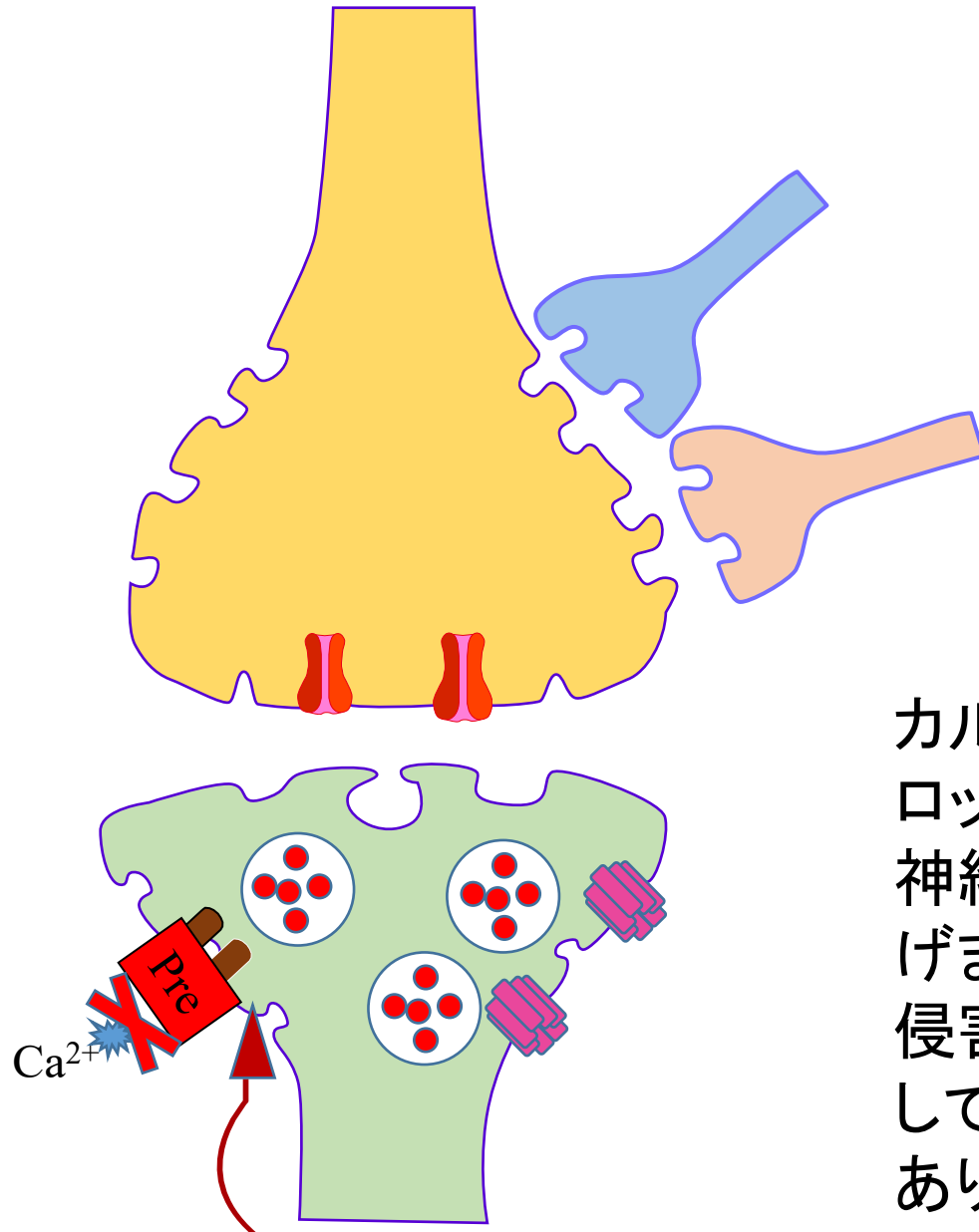
11, 2007年、セレコキシブが日本で承認される。



# 湿布の鎮痛効果も結構良いです



# リリカ，タリージェの作用機序

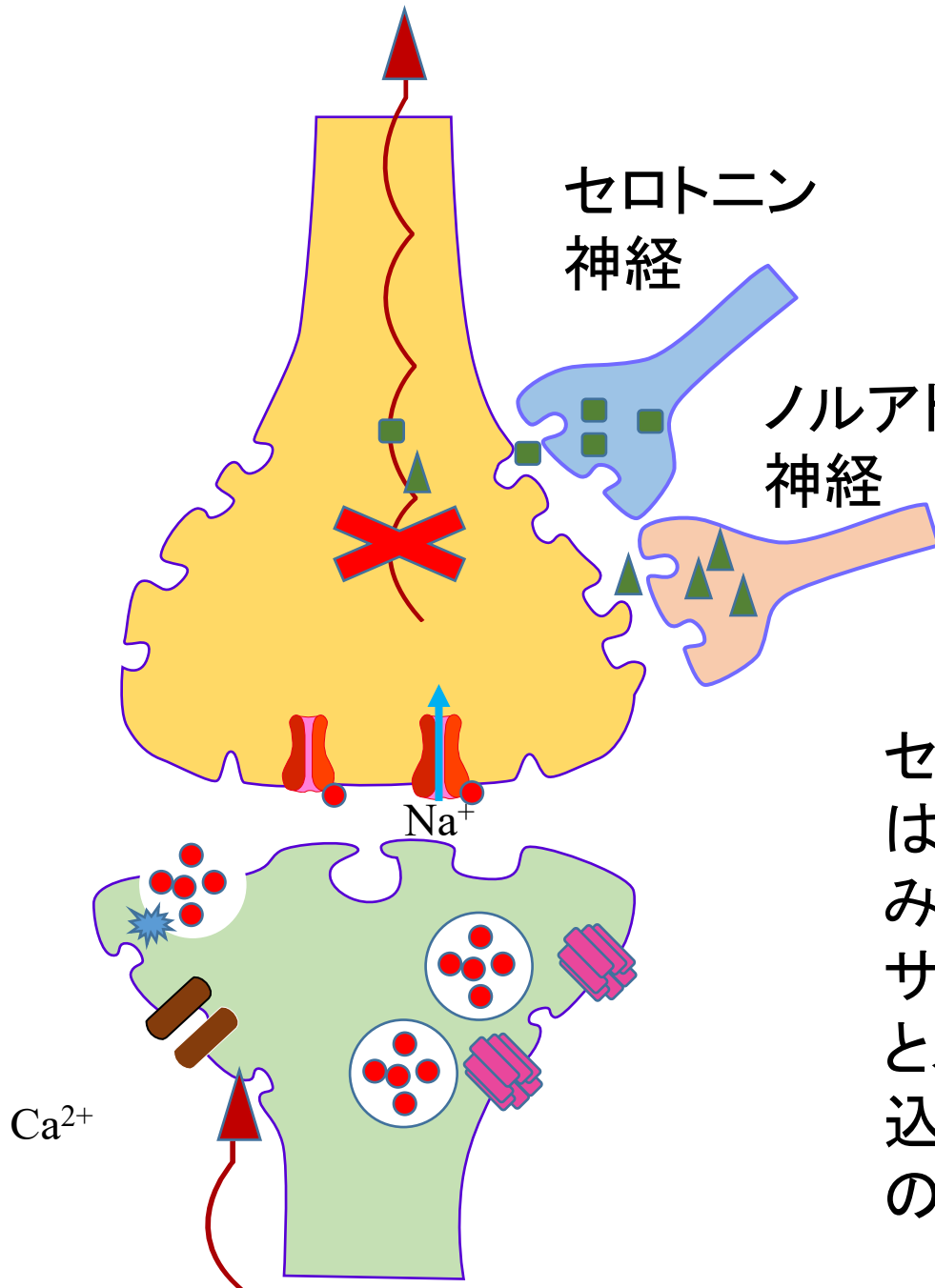


プレガバリン(リリカ)や  
ミロガバリン(タリージェ)  
の作用機序

カルシウムイオンの流入をブ  
ロックします  
神経障害による痛みを和ら  
げます  
侵害受容器からの痛みに対  
しては効果が少ない場合が  
あります



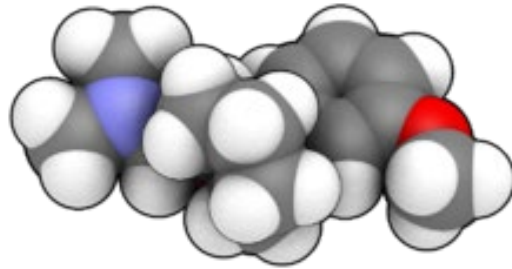
# デュロキセチン(サインバルタ)の作用機序



セロトニンとノルアドレナリンは電気信号をブロックして痛みを和らげます  
サインバルタは、セロトニンとノルアドレナリンの再取り込みを阻害する事でブロックの効果を高めます



# トラマドール



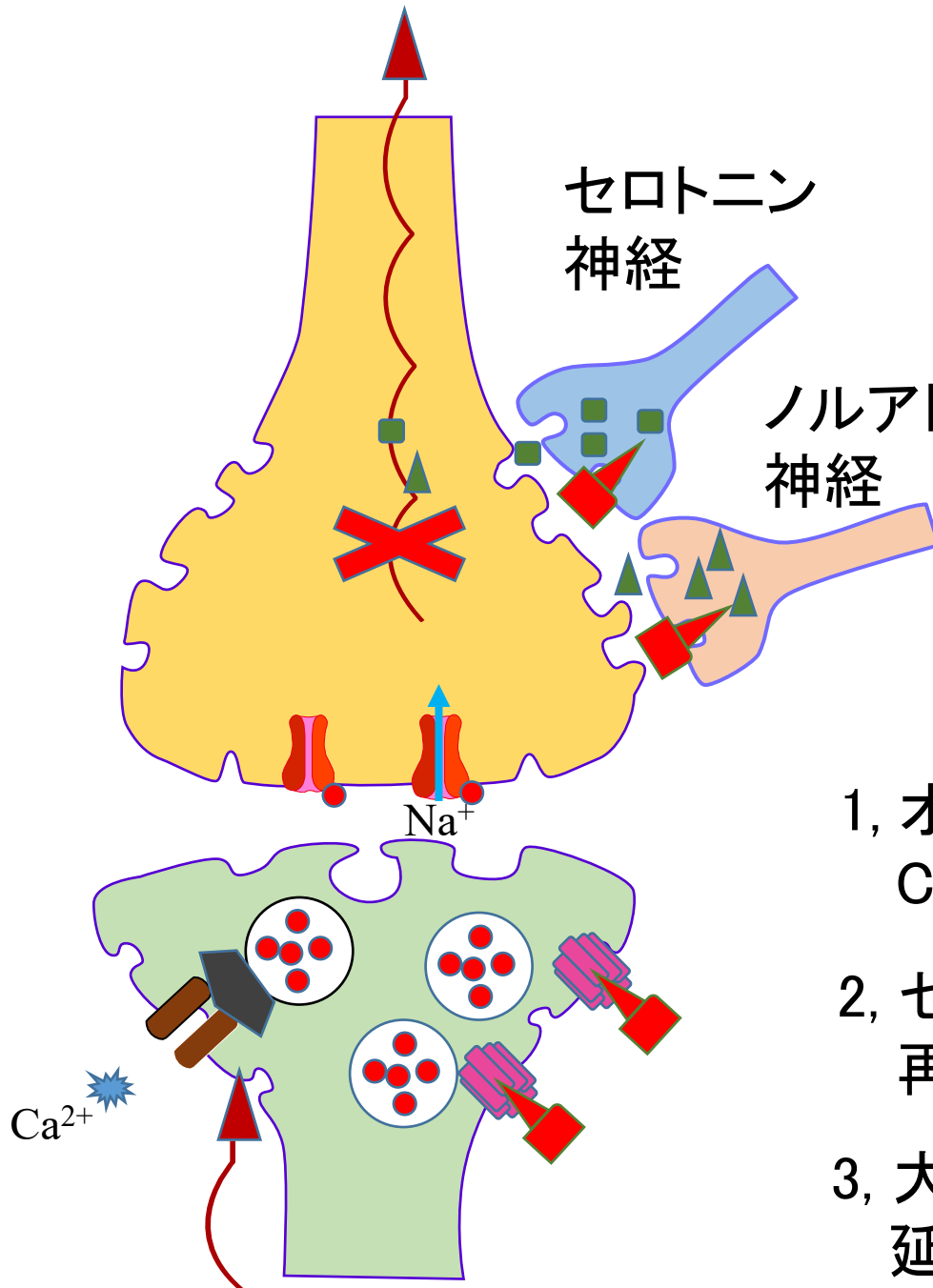
$\mu$ アゴニストと抗うつ、の作用を併せ持ったオピオイド鎮痛剤の一つ。

中枢性の経口鎮痛剤

他のオピオイドと比較しても、重篤な副作用や身体的・精神的依存性が少なく、さらに耐性や耽溺性も低いとされる。



## トラマドールの作用機序



- 1, オピオイド受容体に作用し、Caチャンネルをブロック
- 2, セロトニン、ノルアドレナリン再吸収をブロック
- 3, 大脳皮質、視床、視床下部延髄などにも作用



# トラムセット

## 2種類の合剤

### 1、アセトアミノフェン。

痛みの神経に働きかけ、痛みに対する感受性を低下させて鎮痛効果を発揮。

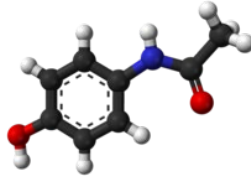
### 2、トラマドール(トラマール)

オピオイドと呼ばれる特殊な鎮痛薬

名前の由来: Tramadol + Acetaminophen



# アセトアミノフェン



解熱鎮痛薬の一つ。非ステロイド性抗炎症薬と異なり、抗炎症作用を殆ど持っていない。

胃や腎臓に負担をかけず、喘息も誘発しにくい。

作用機序は、不明。

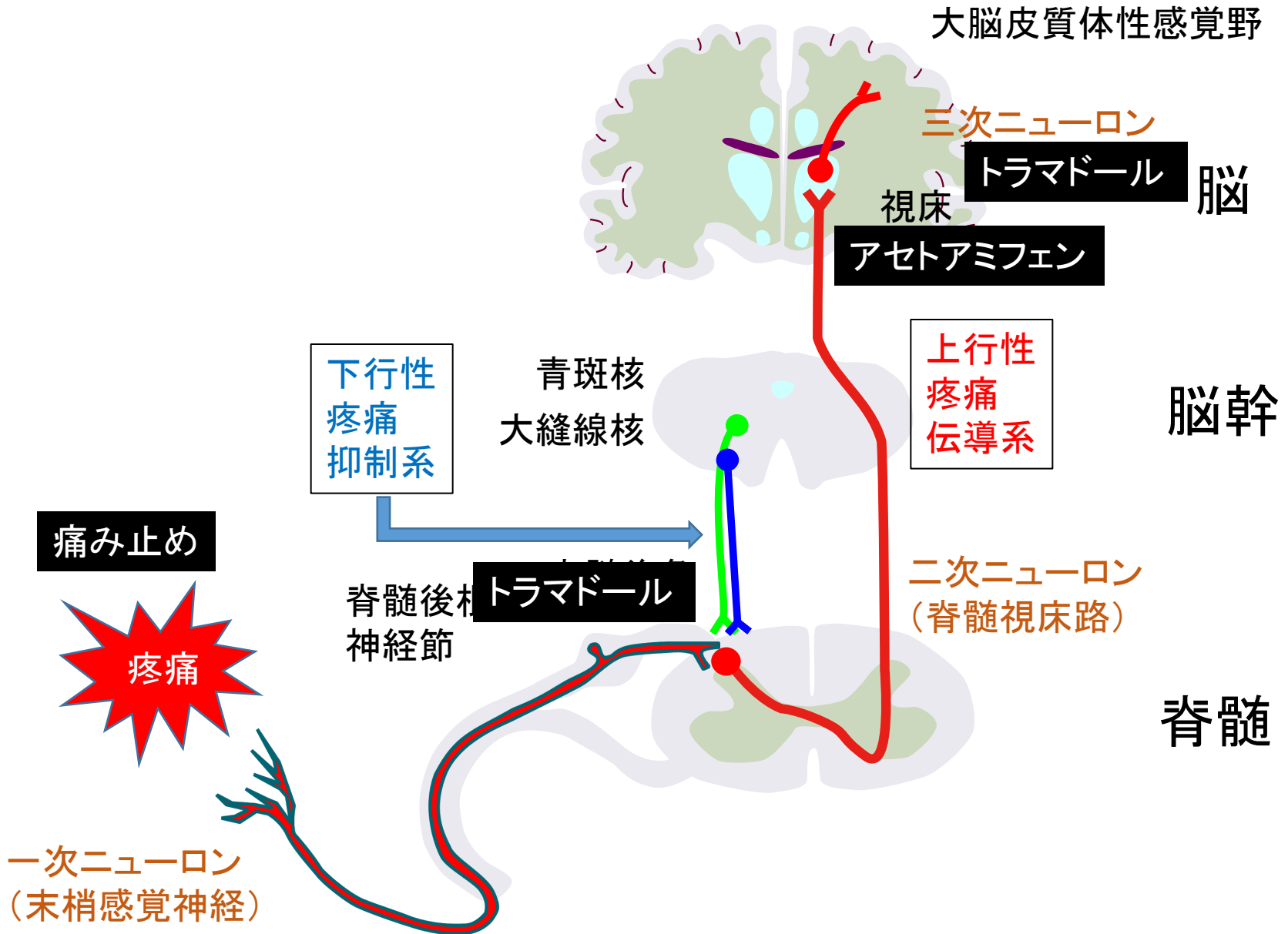
中枢に作用し、解熱・鎮痛効果を発揮。

アセトアミノフェンの大量摂取による中毒死の可能性有り。1999年に日本の埼玉県で、市販の風邪薬とアルコールを大量に摂取させることによる殺人事件が発生した。





# 痛み止め + ترامセツト

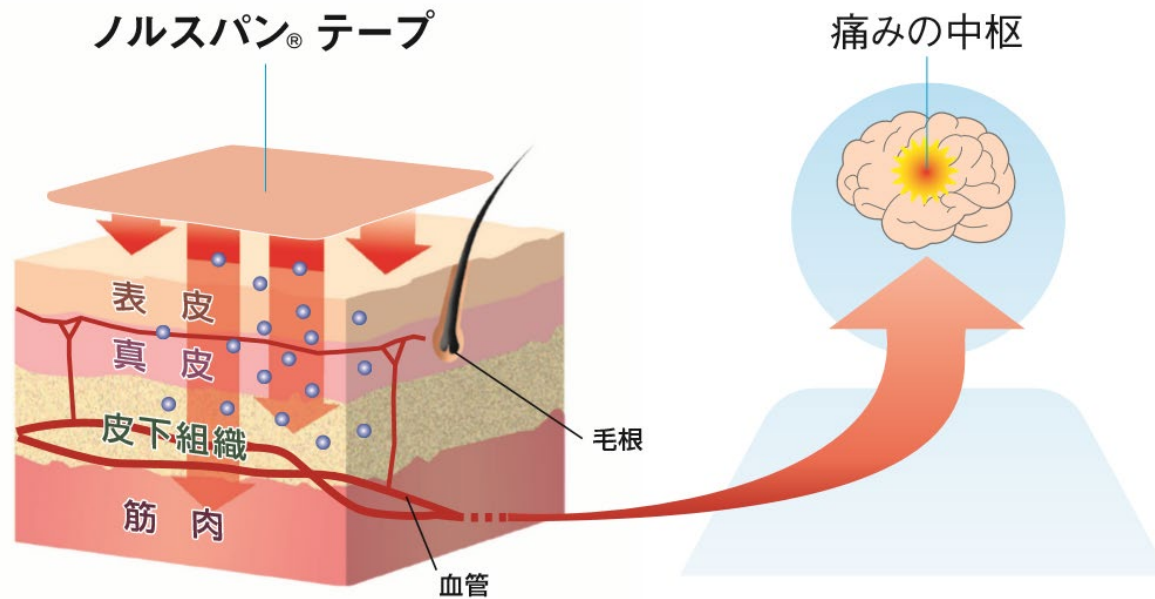


# オピオイド鎮痛薬

## ブプレノフィン経皮吸収型薬剤

●成分が体内に吸収される様子（模式図）

●作用のイメージ



# 疼痛の、恐怖と不安による増幅

