

□原著論文□

神経障害性慢性疼痛は受動的ストレスコーピングを障害する

石井 大輔¹ 齋藤 淳美^{2*} 宮川 和也^{2**} 辻 稔² 武田 弘志²

抄 録

がん患者の代表的な身体的苦痛である慢性疼痛が、患者の精神症状を増悪することが懸念されている。「痛み」の伝達経路は、情動調節に重要な脳部位である帯状回や扁桃体に直接的または間接的に入力しているため、痛み刺激自体がストレスへの対処（ストレスコーピング）に影響を及ぼす可能性が示唆される。本研究では、慢性疼痛がストレスコーピングに及ぼす影響について、マウスの強制水泳試験を用いて行動学的に検討した。その結果、炎症性慢性疼痛は、ストレスコーピングに影響を及ぼさなかった。一方、神経障害性慢性疼痛は、強制水泳試験における無動時間の短縮、すなわち、ストレス刺激に対する受動的コーピングの障害を惹起した。なお、この条件下において、オープンフィールド試験における探索行動およびロータロッド試験における運動協調性には特筆すべき変化は認められなかった。また、神経障害性急性疼痛は、ストレスコーピングに影響を及ぼさなかった。これらの所見から、神経障害性慢性疼痛は、ストレス刺激に対する受動的コーピングに影響を及ぼすことが考えられる。

キーワード：ストレスコーピング、神経障害性慢性疼痛、炎症性慢性疼痛、マウス

Chronic neuropathic pain impairs passive stress-coping

ISHII Daisuke, SAITO Atsumi, MIYAGAWA Kazuya, TSUJI Minoru and TAKEDA Hiroshi

Abstract

Clinical evidence indicates that chronic pain, a most common physical symptom of cancer patient, induces psychiatric disorders. Since painful signals are directly or indirectly transmitted to multiple cerebral cortices where regulate mental conditions such as cingulate gyrus and amygdala, painful stimulation may affect the response to stress. The aim of the present study was to clarify the influence of chronic pain on stress-coping using a forced swimming test in mice. We found that chronic inflammatory pain induced by the injection of CFA did not alter stress-coping. On the other hand, chronic neuropathic pain induced by partial sciatic nerve injury impaired passive coping in response to stress. Under these conditions, there were no changes in general behavior and motor coordination estimated by open field test and rota-rod test, respectively. Furthermore, acute neuropathic pain also did not influence stress-coping. These results indicated that chronic neuropathic pain affects passive stress-coping in mice.

Keywords：stress coping, chronic neuropathic pain, chronic inflammatory pain, mice

I. はじめに

自己の疾患に関する負の情報がもたらされた場合、人は病気を否認し、絶望感や挫折感などの感情を持つ。多くの場合は一定の期間が経過すると落ち着き、治療に対する受け入れ態勢が整っていく。しかしながら、がん患者の場合は、治療への判断、抗がん剤の副作用、

疼痛をはじめとする様々な苦痛が次々に現れることから、精神面に著しい障害をきたす場合が多い。1983年、Derogatisらは、米国東海岸の代表的ながんセンター3施設におけるがん患者の精神的苦痛を調査した結果、47%の患者で何らかの精神症状が認められたことを報告している¹⁾。また、我が国においても、国

受付日：2015年12月3日 受理日：2016年1月7日

¹ 国際医療福祉大学大学院 薬学研究科 医療・生命薬学専攻 博士課程

Doctoral Program in Pharmacy, Graduate School of Pharmacy, International University of Health and Welfare

² 国際医療福祉大学 薬学部 薬理学分野

Department of Pharmacology, School of Pharmacy, International University of Health and Welfare

miyagawa@iuhw.ac.jp

* contributed equally

** corresponding author

立がんセンターの大規模な調査において、がん患者の多くが適応障害やうつ病を発症することが明らかにされている²⁾。

一方、がん患者の多くは痛みを訴える。痛みは生体警告信号として働く「急性痛」と病的な痛みである「慢性痛」に大別される。さらに、「慢性痛」は「侵害受容性疼痛」、「神経障害性疼痛」、「心因性疼痛」に分類され、がん性疼痛には、「侵害受容性疼痛」と「神経障害疼痛」が混在すると言われている。WHO方式がんと疼痛治療法により、70～80%のがん性疼痛は緩和することができるという報告されているが³⁾、このことは逆に、20～30%では良好なペインコントロールがなされていないことを意味する。

ヒトにおける痛み刺激の伝導経路は、大脳皮質の前帯状回、第1次体性感覚野(SI)および第2次体性感覚野(SII)に局在しており⁴⁾、痛みの認知や痛みに伴う情動変化には前帯状回が、痛みの発生部位や強度などの感覚・識別にはSIおよびSIIが関与していると考えられている⁵⁾。痛覚の上行路は、脊髄視床路、脊髄網様体視床路、脊髄結合腕傍核および脊髄中脳路などに分類され⁵⁾、これらの経路はさらに、SI、SIIおよび前帯状回に入力している。その中で、結合腕傍核からの遠心線維は、扁桃体および視床下部に入力しており、さらに、扁桃体からは背側無名質、境界条床核、後部視床下部へ投射しているが、これら脊髄-結合腕傍核-扁桃体経路または脊髄-結合腕傍核-視床下部経路は、痛み刺激に対する不安・嫌悪・恐怖反応に重要な役割を果たしている^{6,7)}。これら神経科学的知見から、痛覚伝達経路を介した痛み情報そのものが情動調節に重要な脳部位の神経機能に影響を及ぼし、精神障害を引き起こす可能性が示唆される。実際、Naritaらは、慢性疼痛モデル動物では、帯状回や扁桃体における神経系の器質的・機能的変化に起因した、不安感受性の亢進が認められることを報告している⁸⁾。

生体は外界からのストレス刺激に適切に対処(コーピング)し、恒常性を維持するための生理機構を有しているが、この機構の減弱や破綻が様々なストレス性精神疾患の発症に関係していると考えられている。上

記したように、痛み刺激が精神障害を引き起こす可能性を考慮すると、生体のストレスコーピング能力に対して痛み刺激が何らかの影響を及ぼすことが推察される。そこで本研究では、がん患者の精神疾患予防における疼痛ケアの重要性を明らかにすることを目的として、慢性疼痛モデルマウスのストレスコーピング能力について行動学的に検討した。

II. 方法

本研究は、実験動物に対する動物愛護上の問題に配慮し、本学の「国際医療福祉大学動物実験規定」および、日本薬理学会の「動物実験に関する日本薬理学会指針」を遵守し、国際医療福祉大学動物実験委員会の承認のもと、適正な実験動物の飼育と動物実験を実施した。

1. 使用動物および飼育条件

本研究では、5週齢のICR系雄性マウス(日本エスエルシー(株)、静岡)を購入し、1週間の予備飼育を行った。動物は、恒温恒湿室(23±1℃, 50±5%)に設置したプラスチックケージにて、7:00点燈、19:00消燈の12時間サイクルの明暗条件下で飼育した。また、摂餌および飲水は自由とした。

2. 神経障害性慢性疼痛モデルの作製

神経障害性慢性疼痛モデルは、Shirら⁹⁾が考案したラット坐骨神経半周結紮モデルをマウスに応用し、sodium pentobarbital(70 mg/kg, i.p., 大日本住友製薬(株)、大阪)麻酔下において、右後肢坐骨神経を手術用縫合糸ネスコスーチャー(アルフレッサファーマ(株)、東京)で半周結紮(ligation)することにより作製した。一方、対照群は、右後肢坐骨神経を結紮せず、露出手術(sham)のみを行った。疼痛(アロディニア)の評価は、von Frey試験にて、ligation前およびligation後1, 7, 14, 21, 28日目に、無拘束状態で行った。マウスの後肢にvon Frey式フィラメント(0.16 g)で5秒間の圧刺激を10回与え、逃避反応を示した回数を測定した。また、ligation後15日目にロータロッド試験を、29日目に強制水泳試験を行った。さらに、

別個体にて、ligation 後1日目に強制水泳試験を、32日目にオープンフィールド試験を行った。

3. 炎症性慢性疼痛モデルの作製

マウスを sodium pentobarbital (70 mg/kg, i.p., 大日本住友製薬(株)) で麻酔し、起炎物質である complete Freund's adjuvant (CFA; Sigma Chemical Co. Ltd., MO, USA) 50 μ L を右後肢足蹠に皮下投与することで炎症性慢性疼痛モデルを作製した。一方、対照群には、生理食塩液 (SAL; 大塚製薬(株), 東京) 50 μ L を投与した¹⁰⁾。疼痛(熱性痛覚過敏)の評価は、hot-plate 試験にて、CFA 投与前および投与後7, 14, 21, 28日目に評価した。マウスを51°Cに設定したプレートに置き、ジャンプする、右後肢を激しくタッピングまたは舐めるまでの潜時を測定した。また、組織の損傷を回避するために、60秒をカットオフタイムとした。さらに、CFA 投与後15日目にロータロッド試験を、29日目に強制水泳試験を、32日目にオープンフィールド試験を行った。

4. 強制水泳試験

ストレスコーピングの簡便な評価系として、強制水泳試験を用いた方法が報告されている^{11,12)}。この報告では、強制水泳試験で認められるもがき行動を能動的コーピング、無動行動を受動的コーピングと定義している。本試験装置では、25°Cの水を15cmの高さまで入れた透明なアクリル製の円筒ケージ(直径20cm, 高さ25cm)内にマウスを入れ、もがき行動および無動行動の持続時間を10分間測定した。なお、もがき行動ならびに無動行動は、スーパーメックス (PAT. P, 室町機械(株), 東京) とデータ解析用のソフトウェア (Comp ACT FSS, 室町機械(株)) にて、自動的に測定・解析した。また、動物の行動に影響を及ぼす可能性のある音、振動、光などの外部刺激は、防音室を使用することで排除した。

5. ロータロッド試験

本試験は、ロータロッド試験装置 (MK-660B, 室

町機械(株)) を用いて行った。この装置には、直径3cm, 長さ30cmのロータが床面から15cmの高さに設置されている。マウスをロータに1分間乗せた後、一定のスピード (5 rpm) でロータを回転させ、5分間の強制歩行を負荷した。マウスがロータから落下した場合は実験者が直ちに乗せ直し、5分間の落下回数および最初に落下するまでの時間を測定した。

6. オープンフィールド試験

本試験は、オープンフィールド試験装置 (model ST-1, 室町機械(株)) を用いて行った。この装置は、凹凸のない正方形の床の四方が壁で囲まれている構造をしており (50×50×50 cm), 床および壁は一様に暗い灰色となっている。床の上には身を隠す場所になるような構造物は存在せず、装置内はマウスが制約を受けることなく自由に行動できる開けた空間となっている。マウスを装置の床中央に置いた後、5分間探索行動をさせ、総行動距離、立ち上がり回数、立ち上がり時間ならびに中央区画 (33×33 cm) 滞在時間をカラービデオ・トラッキング・システム (CAT-10, 室町機械(株)) とデータ解析用のソフトウェア (Comp ACT HBS, 室町機械(株)) にて自動的に測定・解析した。なお、床は四隅の照度が170 luxとなるように調光し、動物の行動に影響を及ぼす可能性のある音、振動、光などの外部刺激は、防音室を使用することで排除した。

7. 統計処理

実験結果は、すべて平均値±標準誤差として表示した。統計学的有意差検定は、2群間の一元比較を Student's *t*-test に従い、また、二元比較を二元配置分散分析に従い検定した。検定の結果、危険率が5%未満 ($p<0.05$) であった場合を、統計学的に有意差ありと判断した。

III. 結果

1. 神経障害性および炎症性慢性疼痛モデルマウスの疼痛評価

神経障害性および炎症性慢性疼痛モデルマウスの痛

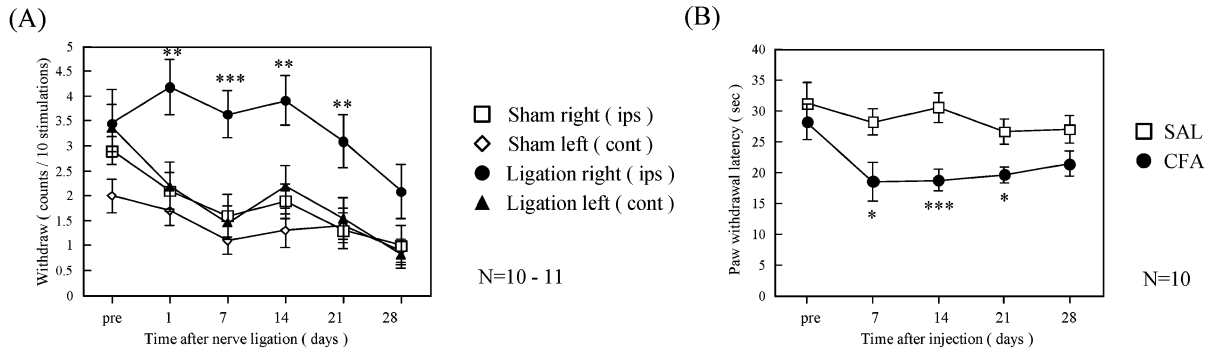


Fig. 1 Time-course changes in escape response on the von Frey test induced by partial sciatic nerve ligation or the hot plate test induced by CFA injection in mice. Mice were tested in the 1–28 day after partial sciatic nerve ligation (A) or CFA injection (B). Each point represents the mean with SEM of 10–11 mice. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs. Sham or SAL. ips: ipsilateral side, cont: contralateral side.

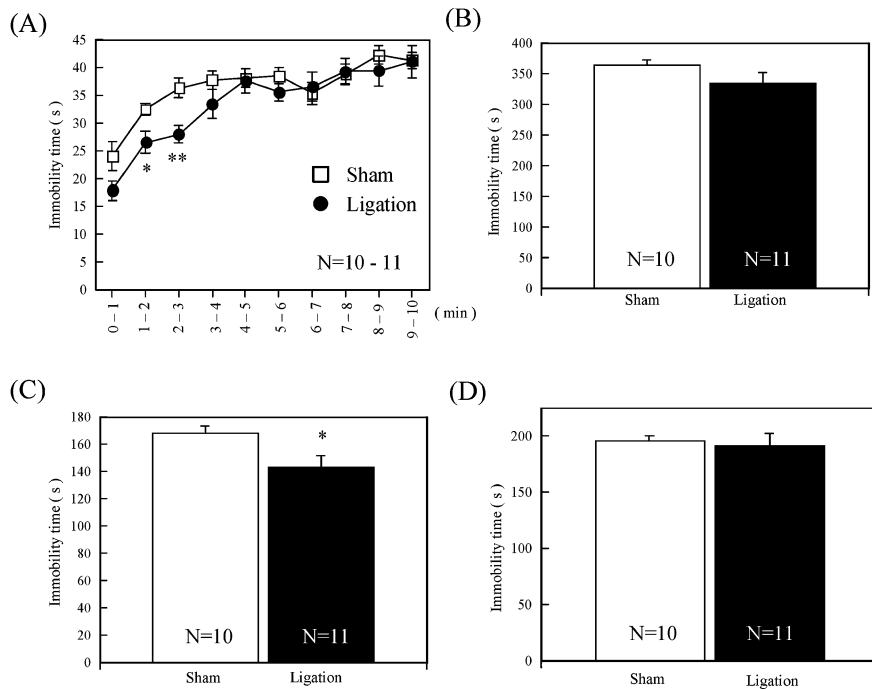


Fig. 2 The effect of chronic pain induced by partial sciatic nerve ligation on immobility time in the forced swimming test in mice. (A) The data represent the time-course changes of immobility time in the forced swimming test (10 min) at 29 days after surgery. $F_{(1,171)} = 2.423$, $p = 0.1361$ vs. Sham. Each point represents the mean immobility time for 1 min with SEM of 10–11 mice. (B–D) The data represent the immobility time in total (B), first half (C) and second half (D) period of forced swimming test. Each column represents the mean with SEM of 10–11 mice. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs. Sham.

覚反応を、それぞれ von Frey 試験および hot-plate 試験に従い評価した結果を Fig. 1 に示した ((A) 神経障害性慢性疼痛モデルマウスの疼痛閾値の推移, (B) 炎症性慢性疼痛モデルマウスの疼痛閾値の推移). 神経障害性慢性疼痛モデルマウスでは, ligation 翌日より 21 日目まで機械的圧刺激に対する有意な痛覚過敏反応が, 28 日目には痛覚過敏傾向が認められた (Fig.

1A). また, 炎症性慢性疼痛モデルマウスでは, CFA 投与 7 日目より 21 日目まで有意な熱痛覚過敏反応が, 28 日目には熱痛覚過敏傾向が認められた (Fig. 1B).

2. 神経障害性慢性疼痛がストレスコーピングに及ぼす影響

神経障害性慢性疼痛がストレスコーピングに及ぼす

影響について、強制水泳試験に従い検討した結果を Fig. 2 に示した ((A) 1分ごとの無動時間の推移, (B) 測定開始から10分間の総無動時間, (C) 測定開始から5分間の無動時間, (D) 測定開始後5~10分間の無動時間). 神経障害性慢性疼痛モデルマウスにおいて、測定開始1~2分間の無動時間 (Fig. 2A; $p < 0.05$ vs. Sham), 2~3分間の無動時間 (Fig. 2A; $p < 0.01$ vs. Sham) および測定開始から5分間の無動時間 (Fig. 2D; $p < 0.05$ vs. Sham) の有意な減少が認められた.

3. 神経障害性急性疼痛がストレスコーピングに及ぼす影響

神経障害性急性疼痛がストレスコーピングに及ぼす影響について、強制水泳試験に従い検討した結果を Fig. 3 に示した ((A) 1分ごとの無動時間の推移, (B) 測定開始から10分間の総無動時間, (C) 測定開始から5分間の無動時間, (D) 測定開始後5~10分間の無動時間). 神経障害性急性疼痛モデルマウスにおいて、1分ごとの無動時間、測定開始から10分間の総無動時間、測定開始から5分間および測定開始後5~10分間の無動時間いずれにおいても、有意な変化は認められなかった.

4. 炎症性慢性疼痛がストレスコーピングに及ぼす影響

炎症性慢性疼痛がストレスコーピングに及ぼす影響について、強制水泳試験に従い検討した結果を Fig. 4 に示した ((A) 1分ごとの無動時間の推移, (B) 測定開始から10分間の総無動時間, (C) 測定開始から5分間の無動時間, (D) 測定開始後5~10分の無動時間). 炎症性慢性疼痛モデルマウスにおいて、1分ごとの無動時間、測定開始から10分間の総無動時間、測定開始から5分間および測定開始後5~10分間の無動時間に、有意な差は認められなかった.

5. 神経障害性および炎症性慢性疼痛モデルマウスの運動協調性の評価

神経障害性および炎症性慢性疼痛モデルマウスの運動協調性について、ロータロッド試験に従い検討し

た結果を Fig. 5 に示した ((A, C) 5分間の落下回数, (B, D) 最初に落下するまでの潜時). 両慢性疼痛モデルマウスにおいて、顕著な運動協調性の障害は認められなかった.

6. 神経障害性および炎症性慢性疼痛が一般行動に及ぼす影響

神経障害性および炎症性慢性疼痛が一般行動に及ぼす影響について、オープンフィールド試験に従い検討した結果を Fig. 6 に示した ((A, E) 総移動距離, (B, F) 中央区画滞在率, (C, G) 立ち上がり回数, (D, H) 立ち上がり時間). 神経障害性慢性疼痛モデルマウスにおける ligation および炎症性慢性疼痛モデルマウスにおける CFA 投与32日後において、オープンフィールド内における各種探索行動に変化は認められなかった.

IV. 考察

がん患者の多くが訴える症状の1つに痛みがある。痛みは元来、生体の防御機構として備わっているものであるが、必要以上の痛みはストレスサーとなり、QOLを低下させるだけでなく、精神疾患を引き起こす原因ともなる。生体には元来、外部からのストレス刺激に対処し恒常性を維持するための生理機構が存在する。上述したように、痛みの上位中枢への情報伝達経路は、情動反応の調節に重要な脳部位へ直接的または間接的に入力しているため、痛み刺激そのものがストレスコーピングに影響を及ぼす可能性が考えられる。そこで本研究では、慢性疼痛モデルマウスを作製し、慢性疼痛がストレスコーピングに及ぼす影響について行動学的に検討した。

初めに、本研究では、疼痛研究で汎用されている Selzer モデル⁹⁾ および CFA 足蹠皮下投与モデル¹⁰⁾ を参考にして、神経障害性および炎症性慢性疼痛モデルマウスを作製した。また、von Frey 試験および hot-plate 試験において、それぞれのモデルマウスでは持続的な疼痛閾値の低下が惹起されていることを確認した。そこで次に、神経障害性慢性疼痛がストレスコーピングに及ぼす影響について行動学的に検討した。強

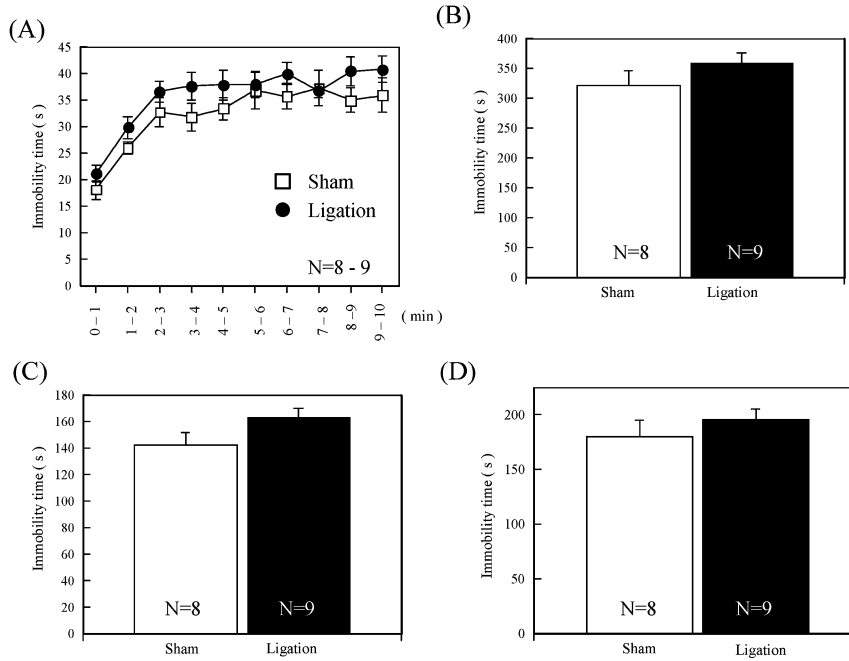


Fig. 3 The effect of acute pain induced by partial sciatic nerve ligation on the immobility time in the forced swimming test in mice. (A) The data represent the time-course changes of immobility time in the forced swimming test (10 min) at 1 day after surgery. $F_{(1, 135)} = 1.736, p = 0.2074$ vs. Sham. Each point represents the mean immobility time for 1 min with SEM of 8-9 mice. (B-D) The data represent the immobility time in total (B), first half (C) and second half (D) period of forced swimming test. Each column represents the mean with SEM of 8-9 mice.

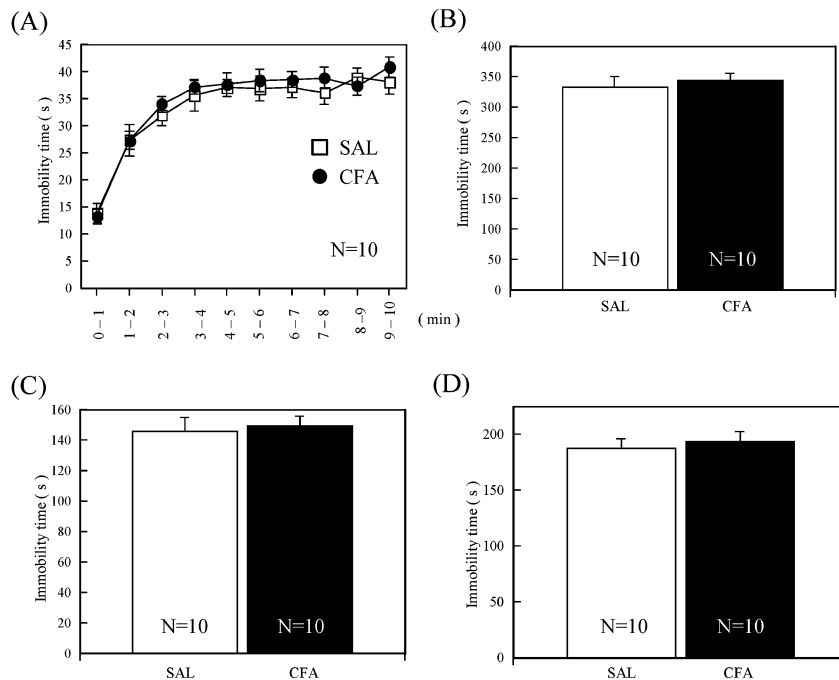


Fig. 4 The effect of chronic inflammatory pain induced by CFA injection on the immobility time in the forced swimming test in mice. (A) The data represent the time-course changes of immobility time in the forced swimming test (10 min) at 29 days after CFA injection. $F_{(1, 162)} = 0.246, p = 0.6261$ vs. SAL. Each point represents the mean immobility time for 1 min with SEM of 10 mice. (B-D) The data represent the immobility time in total (B), first half (C) and second half (D) period of forced swimming test. Each column represents the mean with SEM of 10 mice.

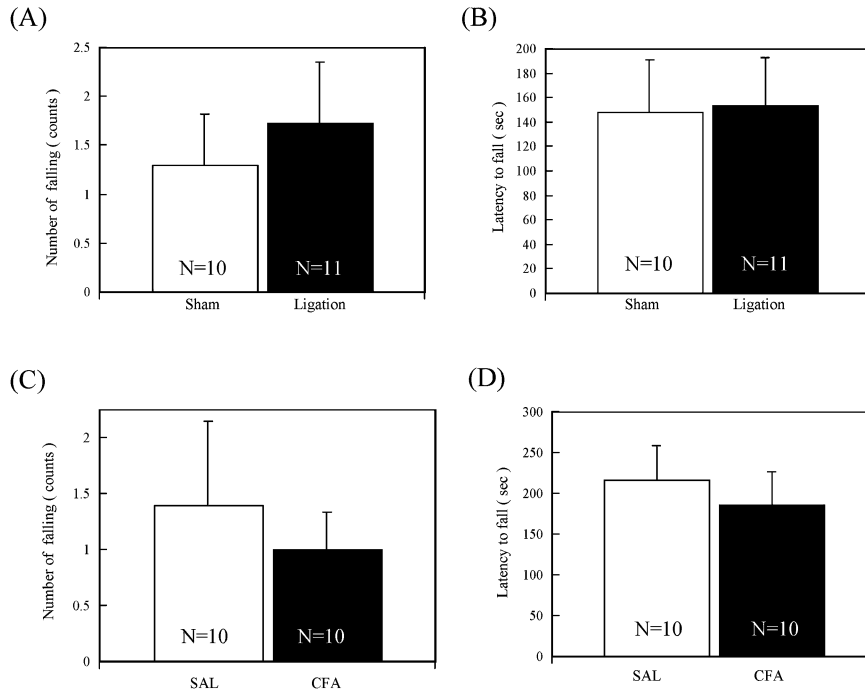


Fig. 5 Effect of chronic partial sciatic nerve injury and inflammatory pain on the motor coordination of mice in the rota-rod test. Each mouse was placed on the rod for 1 min and subsequently moved forward at 5rpm rotating rod for 5 min at the 15 days after ligation or injection. Upper: Analysis of the nerve ligated-mice. Lower: Analysis of the mice injected with CFA. The number of falling (A, C) and the latency to fall (B, D) from a rotating rod were scored. Each column represents the mean with SEM of 10-11 mice.

制水泳試験に従い検討を行った結果、神経障害性慢性疼痛モデルマウスでは、測定開始1～2分間、2～3分間および測定開始から5分間の無動時間の有意な減少が認められた。これらの結果から、神経障害性慢性疼痛により、ストレスに対する受動的コーピングが減弱することが示唆された。また、痛みは「生理的な痛み」であり生体警告信号として働く「急性痛」と、生体警告系としての役割はない「病的な痛み」である「慢性痛」に大別される。したがって、神経障害性慢性疼痛下で認められた受動的コーピングの減弱が、神経障害性急性疼痛下においても引き起こされるか否かについて検討した。その結果、強制水泳試験における1分ごとの無動時間、測定開始から10分間の総無動時間、測定開始から5分間および測定開始後5～10分間の無動時間いずれにおいても、有意な差は認められなかった。これまでに、神経障害性慢性疼痛モデルマウスでは、帯状回や扁桃体における δ オピオイド受容体やセロトニン受容体の機能変化に起因した不安感受性の亢進が惹起されることが報告されている^{8,13)}。また、強制水泳試

験における無動行動の発現は、前頭葉における5-HT神経系および扁桃体におけるGABA神経系により調節されており、両脳部位の連結を切断することにより無動行動が減少することが報告されている¹⁴⁾。本研究で得られた知見とこれらの報告を踏まえると、神経障害性慢性疼痛が慢性的に継続することにより上記の脳部位あるいは情報伝達系に何らかの障害が生じ、その結果、受動的コーピングが減弱した可能性が考えられる。

また、がん性疼痛は、神経障害性疼痛のほかに炎症性疼痛も混在すると言われている¹⁵⁾。そこでさらに、炎症性慢性疼痛がストレスコーピングに及ぼす影響についても検討した。その結果、炎症性慢性疼痛モデルマウスでは、強制水泳試験における1分ごとの無動時間、測定開始から10分間の総無動時間、測定開始から5分間および測定開始後5～10分間の無動時間いずれにおいても、特筆すべき変化は認められなかった。これらの結果から、慢性疼痛の種類によってストレスコーピングに及ぼす影響が異なる可能性が示唆された。これまでに、神経障害性疼痛モデルラットでは脊

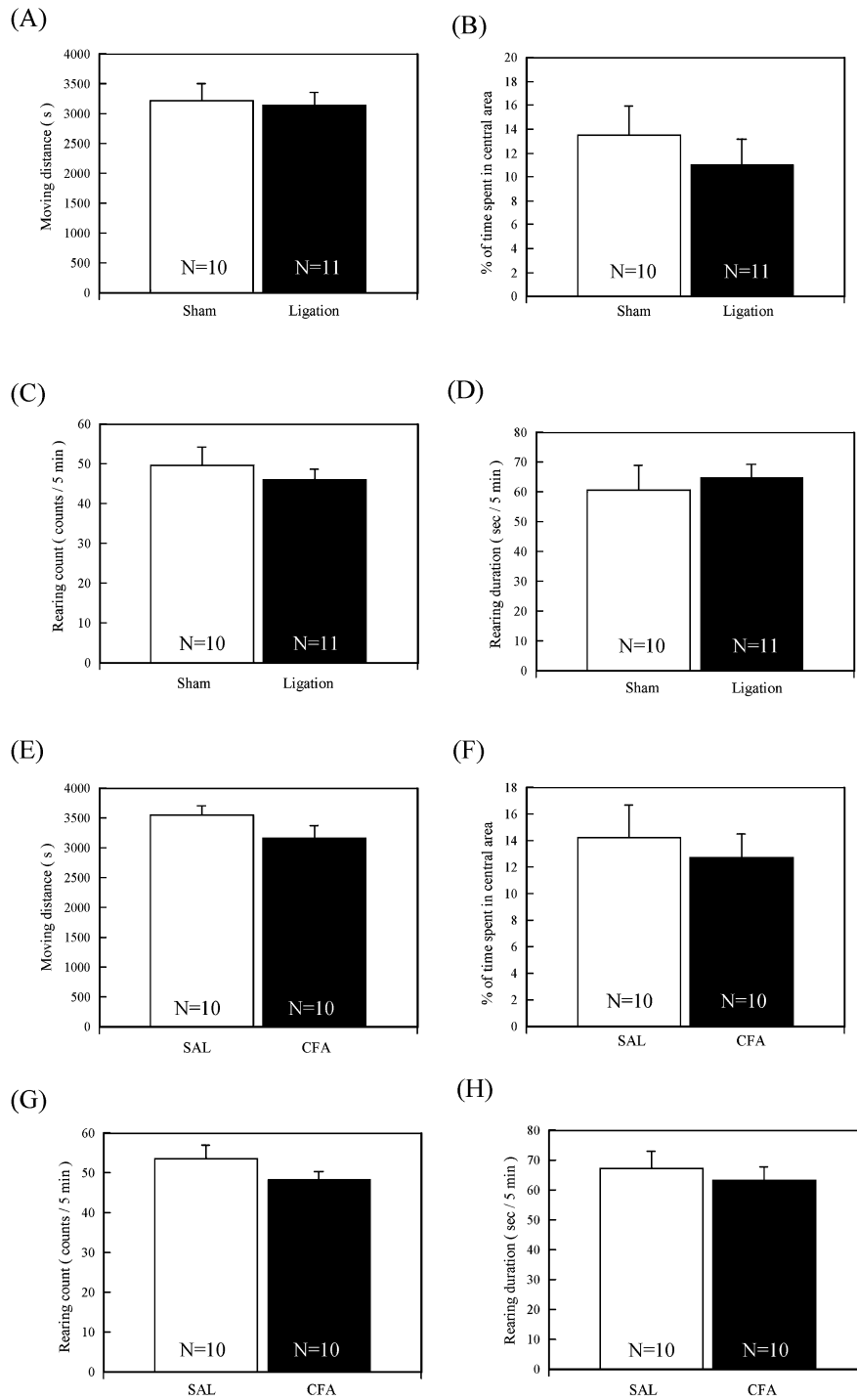


Fig. 6 The effect of chronic pain induced by partial sciatic nerve ligation or chronic inflammatory pain induced by CFA injection on the general behaviors of mice in the open-field test. The behavior of each mouse in the open field was recorded for 5 min at the 32 days after ligation or injection. Upper four panels: Analysis of the nerve ligated-mice. Lower four panels: Analysis of the mice injected with CFA. The moving distance (A, E), the percentage of time spent in central area (B, F), the rearing count (C, G) and duration (D, H) were scored. Each column represents the mean with SEM of 10-11 mice.

髓後角で活性化したミクログリアに P2X₄ 受容体が過剰発現し、一次感覚神経終末、脊髄後角ニューロンあるいはアストロサイトから放出された ATP が P2X₄ 受

容体を刺激することでアロディニアが惹起されるが、このような現象は CFA を投与した炎症性疼痛モデルラットでは認められないことが報告されている¹⁶⁾。ま

た、他の報告では、電位依存性ナトリウムチャネルの1つである Nav1.8 が発現している侵害受容ニューロンをジフテリア毒素で除去すると、起炎物質投与後の痛覚過敏は減弱するが、神経障害後の痛覚過敏は影響を受けないことが示されている¹⁷⁾。これらの知見は、炎症性疼痛と神経障害性疼痛では関与する生理機構が異なることを示唆しており、このことが疼痛の種類によりストレス応答に差異が生じる要因である可能性が考えられる。

強制水泳試験では、運動能力や一般行動の変化が、無動行動に影響を与えることが知られている。そのため、神経障害性慢性疼痛モデルマウスあるいは炎症性慢性疼痛モデルマウスの運動協調性および一般行動について、それぞれロータロッド試験およびオープンフィールド試験に従い検討した。なお、それぞれの行動評価自体がストレス刺激となり、別の評価系での結果に影響を及ぼさないよう、ロータロッド試験は疼痛閾値の変化が大きい15日目に、オープンフィールド試験は強制水泳試験から72時間空けて行った。その結果、両慢性疼痛モデルマウスにおいて、運動協調性および一般行動に変化は認められなかった。これらのことから、強制水泳試験において神経障害性慢性疼痛モデルマウスが示した行動変化は、運動能力や一般行動の変化に起因するものではなく、ストレス刺激に対する受動的コーピングの減弱によるものと考えられる。

V. 結論

以上、本研究では、神経障害性慢性疼痛と炎症性慢性疼痛は、ストレスコーピングに対して、それぞれ異なる影響を及ぼすことが明らかとなった。また、神経障害性疼痛の中でも、急性痛と慢性痛ではストレスコーピングに及ぼす影響が異なり、急性痛が生体警告系という重要な役割を果たすのに対し、慢性痛は患者のQOLを著しく損なう可能性があることを裏付ける知見も得られた。今後、神経障害性慢性疼痛と炎症性慢性疼痛がストレスコーピングに及ぼす影響の違いやそのメカニズムについて、さらに詳細な検討を進めることが必要であるものの、がん患者で認められる諸種

のストレスに起因する精神障害の予防には、早期からの疼痛ケアが重要であると考えられる。

報告すべき利益相反はない。

文献

- 1) Derogatis LR, Morrow GR, Fetting J, et al. The prevalence of psychiatric disorders among cancer patient. *JAMA* 1983; 249: 751-757
- 2) Akechi T, Nakano T, Okamura H, et al. Psychiatric disorders in cancer patients: descriptive analysis of 1721 psychiatric referrals at two Japanese cancer center hospitals. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2001; 31: 188-194
- 3) Zech DF, Grond S, Lynch J, et al. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* 1995; 63: 65-76
- 4) Talbot JD, Marrett S, Evans AC, et al. Multiple representations of pain in human cerebral cortex. *Science* 1991; 251: 1355-1358
- 5) 黒田良太郎, 川畑篤史. 痛み情報伝達経路—末梢から大脳皮質まで. *YAKUGAKU ZASSHI* 2003; 123: 533-546
- 6) Bester H, Besson JM, Bernard JF. Organization of efferent projections from the parabrachial area to the hypothalamus: a phaseolus vulgaris-leucoagglutinin study in the rat. *J. Comp. Neurol.* 1997; 383: 245-281
- 7) Bourgeois L, Gauriau C, Bernard JF. Projections from the nociceptive area of the central nucleus of the amygdala to the forebrain: a PHA-L study in the rat. *Eur. J. Neurosci.* 2001; 14: 229-255
- 8) Narita M, Kaneko C, Miyoshi K, et al. Chronic pain induces anxiety with concomitant changes in opioidergic function in the amygdala. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 739-750
- 9) Shir Y, Selzer Z. A-fibers mediate mechanical hyperesthesia and allodynia and C-fibers mediate thermal hyperalgesia in a new model of causalgiform pain disorders in rats. *Neurosci. Lett.* 1990; 115: 62-67
- 10) Ohsawa M, Narita M, Mizoguchi H, et al. Involvement of spinal protein kinase C in thermal hyperalgesia evoked by partial sciatic nerve ligation, but not by inflammation in the mouse. *Eur. J. Pharmacol.* 2000; 403: 81-85.
- 11) Ebner K, Singewald GM, Whittle N, et al. Neurokinin 1 receptor antagonism promotes active stress coping via enhanced septal 5-HT transmission. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 1929-1941
- 12) Singewald GM, Rjabokon A, Singewald N, et al. The modulatory role of the lateral septum on neuroendocrine and behavioral stress responses. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36: 793-804
- 13) Narita M, Kuzumaki N, Narita M, et al. Chronic pain-induced emotional dysfunction is associated with astrogliosis due to cortical delta-opioid receptor dysfunction. *J. Neurochem.* 2006; 97: 1369-1378
- 14) Andolina D, Maran D, Valzania A, et al. Prefrontal/amygdalar system determines stress coping behavior through 5-HT/GABA connection. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38: 2057-2067
- 15) Bennett MI, Smith BH, Torrance N, et al. Can pain be more or less neuropathic? Comparison of symptom assessment tools with ratings of certainty by clinicians. *Pain* 2006; 122: 280-294.
- 16) Tsuda M, Sigemoto-Mogami Y, Koizumi S. P2X₄ receptors induced in spinal microglia gata tactile allodynia after nerve injury. *Nature* 2003; 424: 778-783
- 17) Abrahamsen B, Zhao J, Asante CO, et al. The cell and molecular basis of mechanical, cold, and inflammatory pain. *Science* 2008; 321: 702-705