

□原著論文□

神経障害性慢性疼痛が惹起するストレス適応形成障害と パロキセチンの除痛効果

石井 大輔¹ 宮川 和也^{2*} 齋藤 淳美² 辻 稔² 武田 弘志²

抄 録

本研究では、神経障害性慢性疼痛モデルマウスを作製し、本モデルマウスのストレス適応能力について行動学的に検討した。神経障害性慢性疼痛モデルマウスは、右後肢坐骨神経を半周結紮することで作製した。Hole-board 試験において、1時間の拘束ストレス刺激により惹起される情動性の低下は、同ストレス刺激を1日1回14日間慢性的に負荷した非結紮群においては消失し、ストレス適応が形成された。一方、結紮群においては情動性の低下が依然認められ、神経障害性慢性疼痛によりストレス適応形成の障害が惹起されることが示唆された。さらに本研究では、神経障害性疼痛に対するパロキセチンの除痛効果についても検討した。その結果、坐骨神経結紮により惹起されるアロディニア反応は、パロキセチンを結紮翌日から慢性投与することで有意に抑制され、疼痛コントロールに難渋する神経障害性疼痛に対するパロキセチンの有効性が示された。したがって、神経障害性疼痛を有する患者が呈する適応障害に対しても、パロキセチンが有効である可能性が示唆される。

キーワード：ストレス適応神経障害性慢性疼痛、マウス、パロキセチン

Maladaptation to stress as a result of chronic neuropathic pain and the antinociceptive effect of paroxetine

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

Abstract

In the present study, we investigated the association between chronic neuropathic pain and the ability to adapt to stress. Animal model of chronic neuropathic pain was generated in mice by partial sciatic nerve injury. The results demonstrated that a single exposure to restraint stress for 60 min produced a decrease in head-dipping behavior in naive mice, which had not been subjected to chronic neuropathic pain by partial sciatic nerve injury, in the hole-board test, and these acute emotional responses were recovered by exposure to restraint stress for 60 min/day for 14 days. However, mice that were subjected to chronic neuropathic pain for 4 weeks continued to show a decrease in head-dipping behavior in the hole-board test after exposure to restraint stress for 60 min/day for 14 days. These results indicate that chronic neuropathic pain impairs the ability to adapt to stress. Additionally, the present study tried to clarify the effect of the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine on neuropathic pain. The results demonstrated that repeated administration of paroxetine produced a significant reduction in tactile allodynia in von Frey test. This suggests that paroxetine might be useful for the treatment of adjustment disorder in patients with neuropathic pain.

Keywords : stress adaptation, chronic neuropathic pain, mice, paroxetine

I. はじめに

ハンス・セリエは、「ストレスとは、生体の中におこる生理的および心理的歪みであり、このストレスを

作り出すものが外部から加えられるストレス（ストレス刺激）である」とのストレス学説を述べている^{1,2)}。また、このストレス刺激に対する生体反応（ストレス

受付日：2015年12月10日 受理日：2016年1月8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

反応)を、①生体のストレス刺激に対する抵抗力が一過性に減弱する「警告反応期」、②生体の恒常性を維持する機構が機能してストレス刺激に対する抵抗力が増大する「抵抗期」、および③過度のストレス刺激により生体の恒常性を維持する機構が破綻し適応力を失う「疲憊期」の三期に分類している。これらの学説を踏まえると、本来ストレス反応は、ストレス刺激に対する生体の防御反応として必要不可欠なものであるが、ストレス刺激が過剰な場合には、一転して病的状態の原因となることが示唆される。すなわち、健全な状態ではストレス状況への適応が形成されるのに対し、過度のストレス状況下では「疲憊期」に陥り、様々なストレス性疾患の発症につながるものと考えられる。

一方、我が国における死亡原因は1981年以降ではがんが最も多く、2007年のがん対策基本法の施行に伴い、様々な革新的治療法の開発を目指した研究がなされている。しかし、今もなお我が国における総死亡数の約30%はがんによるものであり、年間30万人にのぼる。このことは、がん=死のイメージがもたれる原因の1つであり、がんに関する情報を提供された時から、患者は過度のストレスにより精神的苦痛を受けることになる。1983年、Derogatisらは、米国東海岸の代表的な3つのがんセンターにおけるがん患者の精神的苦痛について調査した結果、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³⁾。また、我が国においても、国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⁴⁾。

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「神経障害性疼痛」が混在すると言われている。WHO方式がん疼痛治療法により、がん性疼痛の70~80%は緩和することができる⁵⁾と報告されているが、このことは逆に、20~30%では良好な疼痛コントロールがなされていないことを意味する。特に、神経障害性疼痛はモルヒネ難治

性であり、臨床で大きな問題となっている。

痛覚は、元来生体の防御機構として備わっているものであるが、必要以上の痛みは患者のQOLを低下させる。また、がん患者で認められる精神症状の原因の1つに、疼痛というストレスが関与していると考えられる。さらに、痛みの伝達経路は、情動反応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^{6,7)}、痛み刺激自体がストレス適応形成機構に影響を及ぼす可能性が示唆される。実際、慢性疼痛患者の多くが、適応障害やうつ病を発症することが報告されている⁸⁻¹⁰⁾。

このような背景から、がん患者の精神症状の増悪に慢性疼痛が深く関係していることが懸念されるため、慢性疼痛下におけるストレス適応に関与する脳機能を考究することにより、がんによる精神症状の発現メカニズムの解明とそれに基づいた新規治療・予防戦略の構築が期待される。そこで本研究では、慢性疼痛がストレス適応に及ぼす影響を検討する目的で、神経障害性慢性疼痛モデルマウスのストレス適応能力を行動学的に検討した。また、近年、神経障害性疼痛に対する抗うつ薬の有用性が期待されているため、神経障害性疼痛に対するパロキセチンの除痛効果についても併せて検討した。

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¹¹⁾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て作製した. 本モデルは, 持続的な機械的圧刺激に対する痛覚過敏反応(アロディニア反応)を呈することが報告されている¹²⁻¹⁴⁾. Sodium pentobarbital (70 mg/kg, i.p., 大日本住友製薬(株), 大阪)麻酔下において, 神経障害性慢性疼痛モデルは, 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)することで作製し, 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.

3. 神経障害性慢性疼痛モデルにおける情動性の評価

坐骨神経結紮後15日目に, マウスを注射筒(50 mL)内に閉じ込めることにより急性拘束ストレス刺激(1時間)を負荷し, 直後に情動性を評価した. また, 坐骨神経結紮後15日目より28日目まで, 1日1回1時間の拘束ストレス刺激を慢性負荷し, 最終ストレス刺激負荷直後に情動性を評価した. 情動性の評価は, 自動ホールボード試験装置(model ST-1, 室町機械(株), 東京)^{15,16)}を用いて行った. 本装置は, 床面の中央から等距離に4箇所, 直径3 cmの穴を設けたオープンフィールド(50×50×50 cm)であり, 床および壁は一律に暗い灰色となっている. 装置内には身を隠す場所になるような構造物は存在せず, 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. マウスを装置内の中央に置き, 5分間探索行動をさせ, 総行動距離, 立ち上がり回数および時間, 穴のぞき回数および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, 床の四隅の照度は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.

4. 神経障害性アロディニア反応に対するパロキセチンの効果

坐骨神経結紮翌日より27日間, パロキセチン(3 mg/kg; 和光純薬工業(株), 大阪)をマウスの腹腔内に1日1回慢性投与し, 対照群には生理食塩液(大塚製薬(株), 東京)を同様に投与した. アロディニア反応の評価は, von Frey試験にて, 結紮前および結紮後7, 14, 21, 28日目に行った. 無拘束状態のマウスの後肢に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. なお, 7, 14および21日目におけるvon Frey試験は, パロキセチン投与前に行った.

5. 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. 統計学的有意差は, 一元配置分散分析を行った後にBonferroni/Dunn検定を行うことで判定した. 判定の結果, 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した.

III. 結果

1. ストレス適応形成に及ぼす神経障害性慢性疼痛の影響

神経障害性慢性疼痛がストレス適応形成に及ぼす影響について, ホールボード試験に従い検討した結果をFig. 1に示した((A, B)急性ストレス負荷群, (C, D)慢性ストレス負荷群, (A, C)穴のぞき回数, (B, D)穴のぞき時間). 急性拘束ストレス刺激の負荷により, 非結紮群において穴のぞき回数の有意な減少(Fig. 1A; $p < 0.05$ vs. Sham-NS)および穴のぞき時間の減少傾向が認められた. また, 結紮群において穴のぞき回数および時間の減少傾向が認められ, 非結紮ストレス非負荷群との間には有意な穴のぞき回数の減少(Fig. 1B; $p < 0.05$ vs. Sham-NS)が認められた. 一方, 慢性拘束ストレス刺激の負荷により, 非結紮群においては穴のぞき回数および穴のぞき時間が非ストレス負荷群と同程度に回復したのに対し, 結紮群では穴のぞき回数および穴のぞき時間の有意な減少が認められた(Fig.

Protocol

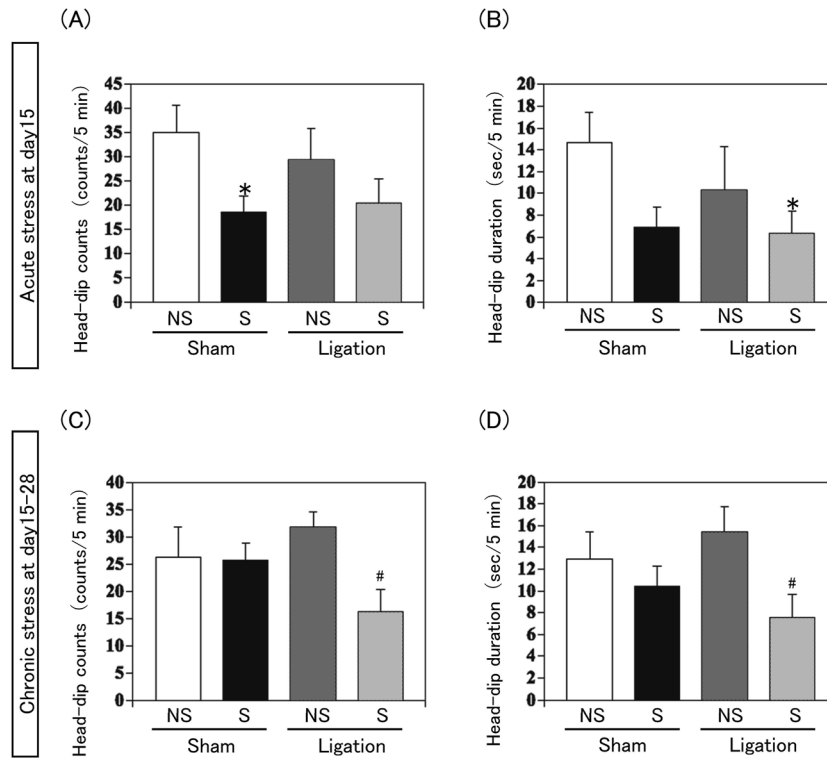
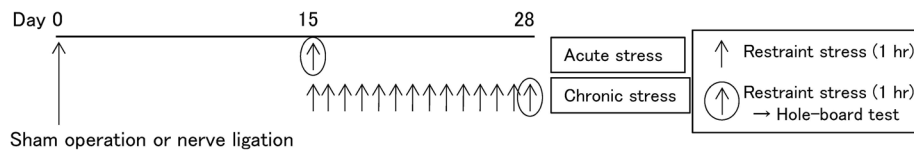


Fig. 1 Effect of chronic neuropathic pain on the behavioral responses of mice to restraint stress in the hole-board test. The emotionality of mice was estimated using the automatic hole-board apparatus. A significant decrease of the head-dip counts (A) and a decreasing tendency of the head-dip duration (B) were induced by acute restraint stress (60 min/day) in sham-operated mice. In the nerve-ligated mice, a decreasing tendency of the head-dip counts (A) and duration (B) compared to nerve-ligated non-stressed mice were observed. In addition, a significant decrease of head-dip duration compared to sham-operated and non-stressed mice was observed. The chronic exposure to restraint stress (60 min/day) for 14 days failed to change in the head-dip counts (C) and duration (D) on the hole-board in sham-operated mice. On the other hand, the significant decreases in the head-dip counts (C) and duration (D) were observed in nerve-ligated mice. Each column represents the mean with SEM of 5 mice. * $p < 0.05$ vs. Sham-operated and non-stressed group, # $p < 0.05$ vs. Nerve-ligated and non-stressed group. NS: non-stressed group, S: stressed group.

1C, D; $p < 0.05$).

2. 神経障害性アロディニア反応に対するパロキセチンの効果

神経障害性アロディニア反応に対するパロキセチン慢性投与の効果をも、von Frey 法に従い検討した結果を Fig. 2 に示した。結紮群では、結紮後 14 および 21 日目において、逃避行動回数の有意な増加が認められ (Day14; $p < 0.001$, Day21; $p < 0.001$), 28 日目において

も増加傾向 ($p = 0.058$) が認められた。一方、これら逃避行動回数の増加は、パロキセチン慢性投与により、結紮後 14, 21 および 28 日目において有意に抑制された (Day14; $p < 0.05$, Day21; $p < 0.001$, Day28; $p < 0.01$)。なお、非結紮群において、パロキセチン慢性投与は痛覚閾値に特筆すべき影響を与えなかった。

IV. 考察

WHO は、1986 年にがんの痛みからの解放を目指し

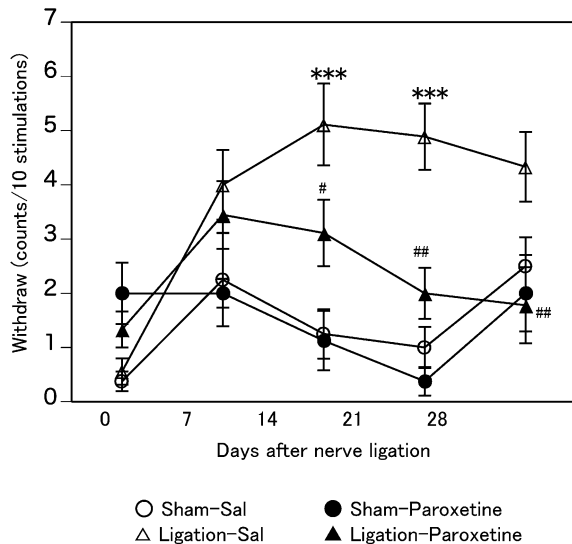


Fig. 2 Antinociceptive effects of repeated administration of paroxetine on tactile allodynia in sham-operated or nerve-ligated mice. A tactile stimulus was applied using filaments with a bending force of 0.16 g. Groups of mice were repeatedly treated with paroxetine (3 mg/kg, i.p.) or saline once a day from days 1 to 27 after nerve ligation. Paroxetine-treated mice showed a significant decrease in sensitivity to tactile stimuli on the ipsilateral side. Each point represents the mean with SEM of 8-9 mice. *** $p < 0.001$; Sham-operated and saline-treated group vs. Nerve-ligated and saline-treated group. # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$; Nerve-ligated and saline-treated group vs. Nerve-ligated and paroxetine-treated group.

て、「がん性疼痛緩和のガイドライン：Cancer Pain Relief」を発表した。この指針により多くの患者が痛みから解放されているが、現在においても一部の病態では十分な除痛が困難とされている。代表的なものとしては、モルヒネに代表されるオピオイド鎮痛薬に対して抵抗性を示す神経障害性疼痛が挙げられる。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。また、脳内には、外部からのストレス刺激に抵抗し恒常性を維持するための生理機構（ストレス適応機構）が存在すると考えられているが、痛みの上位中枢への情報伝達経路は、情動反応に重要な脳部位への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適応機構に影響を及ぼす可能性が懸念される。そこで本研究では、神経障害性慢性疼

痛モデルマウスを作製し、本モデルマウスのストレス適応形成能力の変化について行動学的に検討した。

ストレス適応に関する基礎医学研究を行う上では、モデル動物の創生が重要である。1980年代中頃、Kennettら^{17,18)}は、ラットに同一のストレス刺激を慢性的に負荷すると、急性負荷時に惹起される種々のストレス反応が減弱することを見出し報告した。この反応の減弱は、ストレス刺激に対して生体の恒常性維持機構が機能した結果生じる適応現象と捉えることができることから、ストレス適応の形成機構を考究する上で有用なモデルである。我々は、このストレス適応モデルをマウスに応用し、強度の異なる拘束ストレス刺激を慢性的に負荷することにより、ストレス適応モデルマウスとストレス非適応モデルマウスの層別作製に成功している¹⁹⁾。すなわち、マウスに単回拘束ストレス刺激を1時間負荷することで誘導される情動性の低下は、14日間繰り返し負荷することで消失し、ストレス適応が形成される。一方、ストレス強度を4時間と強くすることで慢性負荷後も情動性の低下は継続し、ストレス適応が形成されないことを見出している。そこで本研究では、これらの知見を踏まえて、神経障害性慢性疼痛モデルマウスのストレス適応能力を行動学的に検討した。その結果、急性拘束ストレス刺激の負荷により、ホールボード試験における穴のぞき行動は、非結紮群および結紮群において、ともに有意な減少および減少傾向が認められ、情動性の低下が誘発された。一方、慢性拘束ストレス刺激負荷では、非結紮群においては穴のぞき行動が非ストレス群と同程度まで回復したのに対し、結紮群では依然、穴のぞき行動の低下が認められた。以上の結果から、神経障害性慢性疼痛は、生体の情動的なストレス適応形成を障害する可能性が示唆された。

1991年、Talbotらは、PETを用いた研究において、中枢神経系における侵害情報上行路の終点が、大脳皮質の第1次体性感覚野(SI)、第2次体性感覚野(SII)および前帯状回であることを明らかにした⁶⁾。また、SI、SIIおよび前帯状回からも様々な脳部位への神経投射が確認されているが、総じて、SIおよびSIIは痛

みの感覚・識別に関与しており、前帯状回は辺縁系との相互回路を有していることから、情動・認知に重要な部位と考えられている⁷⁾。また、侵害情報上行路は、脳内において極めて複雑な神経ネットワークを構築しており、情動機能に重要な脳部位への投射が確認されている。なかでも、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^{20,21)}。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、情動機能に重要な脳部位の神経機能に影響を及ぼす可能性が示唆される。実際、神経障害性慢性疼痛モデルマウスの帯状回や扁桃体において、 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^{13,14)}。したがって、本研究で認めた神経障害性疼痛によるストレス適応障害においても、これらの情報伝達経路が深く関与している可能性が考えられる。

以上のことから、痛み刺激が情動機能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。また、うつ病患者は身体症状として痛みを訴えることが多いことを踏まえると、痛みと抑うつ発症メカニズムの間には密接な関連が存在していることが推察される。実際、抗うつ薬の癌性疼痛に対する有効性が示されており²²⁾、Twycross²³⁾が提唱した「神経障害性疼痛に対する鎮痛補助薬のラダー」においても、抗うつ薬の使用が推奨されている。抗うつ薬の鎮痛効果は気分の高揚によるものとも考えられるが、鎮痛効果の発現が抗うつ効果の発現に比べて早いことや、抗うつ効果の発現する用量よりも低用量で鎮痛効果が得られることから、鎮痛効果発現に特化した機構の存在も考える必要がある。抗うつ薬の薬理作用は多岐にわたるが、例えばモノアミン再取り込みを阻害することでセロトニンおよびノルアドレナリン神経で構築されている下行性痛覚抑制系を賦活し、鎮痛効果を発現することが考えられる。実際、神経障害性疼痛モデルラットにセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬であるミルナシプランを処置すること

で認められる鎮痛効果が、脊髄内へのアドレナリン α_2 受容体拮抗薬の併用により抑制されることが報告されている²⁴⁾。そこで本研究では、神経障害性慢性疼痛が惹起する適応障害への応用も見据えて、選択的セロトニン再取り込み阻害薬であるパロキセチンの鎮痛効果について検討した。その結果、坐骨神経結紮により惹起されるアロディニア反応は、パロキセチンを結紮翌日より慢性投与することで有意に抑制された。神経障害性疼痛はモルヒネ難治性であり、臨床上大きな問題となっているが、本研究で用いた神経障害性慢性疼痛モデルもモルヒネ抵抗性を示すことが知られている²⁵⁾。パロキセチンは、神経障害性疼痛モデルマウスの体性感覚野に微量注入することで除痛効果を示すことや、神経障害性疼痛の発症機序の1つと考えられている脊髄内ミクログリアの活性化を抑制することなどが報告されているため^{26,27)}、下行性痛覚抑制系の賦活以外のメカニズムも介して鎮痛効果を示すユニークな薬剤であると考えられる。本研究の結果から、疼痛コントロールが困難な神経障害性疼痛へのパロキセチンの有用性が改めて確認された。今後、パロキセチンが神経障害性慢性疼痛による適応障害への有用性を検証することで、癌性疼痛患者の精神疾患予防に貢献できると考える。また、鎮痛補助薬としては、他にもミルナシプランなどのセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬や、プレガバリンなどのカルシウムチャネル阻害薬の有用性が知られている²³⁾。本研究では、適応障害への効果を期待し、パロキセチンの検討を行ったが、これらの薬物を用いて除痛した際のストレス適応形成についても検討することで、疼痛とストレス適応との関連性をより明確に示すことができると期待する。

IV. 結論

本研究では、神経障害性慢性疼痛がストレス適応形成を障害することを見出した。我々はこれまでに、ストレス適応モデル動物の脳内においてセロトニン神経活性の上昇が引き起こされるが、非適応モデル動物ではその活性が消失することを報告している^{19,28,29)}。このことは、ストレス適応の形成機構において脳内のセ

ロトニン神経系が重要な役割を担っていることを示唆する。したがって、神経障害性慢性疼痛により惹起されるストレス適応形成の障害には、脳内セロトニン神経系の機能変化が一部関与する可能性が考えられる。実際、神経障害性モデルマウスの脳内におけるセロトニン受容体の機能変化が報告されている²⁶⁾。さらに、本研究では、脳内セロトニン神経系の情報伝達を促進するパロキセチンが、神経障害性慢性疼痛を軽減することを確認した。これらのことを踏まえると、パロキセチンは、除痛と脳内セロトニン神経系活性化の両作用により、慢性疼痛が惹起する適応障害に対して有益な効果をもたらすことが期待される。今後、さらなる詳細なメカニズムの検討が必要であるものの、がん患者における適応障害の予防には、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) Selye H. Syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature* 1936; 138: 32
- 2) Selye H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1946; 6: 117-230
- 3) Derogatis LR, Morrow GR, Fetting J, et al. The prevalence of psychiatric disorders among cancer patient. *JAMA* 1983; 249: 751-757
- 4) 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
- 5) 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
- 6) Talbot JD, Marrett S, Evans AC, et al. Multiple representations of pain in human cerebral cortex. *Science* 1991; 251: 1355-1358
- 7) 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
- 8) Gallagher RM, Moore P, Chernoff I. The reliability of depression diagnosis in chronic low back pain. *Gen. Hosp. Psychiatry* 1995; 17: 399-413
- 9) Von Korff M, Simon G. The relationship between pain and depression. *Br. J. Psychiatry Suppl.* 1996; 30: 101-108
- 10) Dworkin RH, Gitlin MJ. Clinical aspects of depression in chronic pain patients. *Clin. J. Pain* 1991; 7: 79-94
- 11) Shir Y, Selzer Z. A-fibers mediate mechanical hyperesthesia and allodynia and C-fibers mediate thermal hyperalgesia in a new model of causaliform pain disorders in rats. *Neurosci. Lett.* 1990; 115: 62-67
- 12) 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
- 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) 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
- 15) Takeda H, Tsuji M, Matsumiya T. Changes in head-dipping behavior in the hole-board test reflect the anxiogenic and/or anxiolytic state in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 1998; 350: 21-29
- 16) Tsuji M, Takeda H, Matsumiya T. Different effects of 5-HT_{1A} receptor agonists and benzodiazepine anxiolytics on the emotional state of naïve and stressed mice: a study using the hole-board test. *Psychopharmacology* 2000; 152: 157-166
- 17) Kennett GA, Dickinson SL, Curzon G. Central serotonergic responses and behavioural adaptation to repeated immobilisation: the effect of the corticosterone synthesis inhibitor metyrapone. *Eur. J. Pharmacol.* 1985; 119: 143-152
- 18) Kennett GA, Dickinson SL, Curzon G. Enhancement of some 5-HT-dependent behavioural responses following repeated immobilization in rats. *Brain Res.* 1985; 330: 253-263
- 19) Tsuji M, Takeuchi T, Miyagawa K, et al. Yokukansan, a traditional Japanese herbal medicine, alleviates the emotional abnormality induced by maladaptation to stress in mice. *Phytomedicine* 2013; 21: 363-371
- 20) 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
- 21) 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
- 22) Ventafridda V, Ripamonti C, Bianchi M, et al. A randomized study on oral administration of morphine and methadone in the treatment of cancer pain. *J. Pain Symptom Manage.* 1986; 1: 203-207
- 23) 武田文和監訳. トワイクロス先生のがん患者症状マネジメント. 東京: 医学書院, 2003: 55-65
- 24) Obata H, Saito S, Koizuka S, et al. The monoamine-mediated antiallodynic effects of intrathecally administered milnacipran, a serotonin noradrenaline reuptake inhibitor, in a rat model of neuropathic pain. *Anesth. Analg.* 2005; 100: 1406-1410
- 25) Mizoguchi H, Watanabe C, Yonezawa A, et al. New therapy for neuropathic pain. *Int. Rev. Neurobiol.* 2009; 85: 249-260
- 26) Matsuzawa-Yanagida K, Narita M, Nakajima M, et al. Usefulness of antidepressants for improving the neuropathic pain-like state and pain-induced anxiety through actions at different brain sites. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 1952-1965
- 27) Nagata K, Imai T, Yamashita T, et al. Antidepressants inhibit P2X₄ receptor function: a possible involvement in neuropathic pain relief. *Mol. Pain* 2009; 5: 20
- 28) Tsuji M, Takeda H, Matsumiya T. Brain 5-HT_{1A} receptors as important mediators in the development of stress adaptation. *Curr. Neuropharmacol.* 2003; 1: 315-324
- 29) Miyagawa K, Tsuji M, Ishii D, et al. Prenatal stress induces vulnerability to stress together with the disruption of central serotonin neurons in mice. *Behav. Brain Res.* 2015; 277: 228-236