19990206

平成１１年度厚生科学研究費補助金
（長寿科学総合研究事業）

総括研究報告書
分担研究報告書

高齢者の疼痛緩和に関する研究

（Ｈ１０－長寿－００８）

主任研究者　外　須美夫
北里大学医学部麻酔科教授

別紙2

研究報告書

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

（総括）研究報告書－1

高齢者の疼痛緩和に関する研究

（主任）研究者　外　須美夫　北里大学医学部麻酔科教授

研究要旨　1）がん性疼痛の治療にモルヒネが用いられているが、高齢者では副作用の発現も多い。そこで、モルヒネの代替薬を調べた結果、フェンタニールとケタミンの有効性が示唆された。モルヒネとフェンタニールの交換比は従来からいわれている１：１００ではなく１：５０であることがわかった。2）培養神経細胞の軸索輸送に関する研究の結果、局所麻酔薬であるリドカインが軸索輸送抑制効果をもち神経の再生にも作用することが明らかになった。このことより、神経損傷後の修復過程で異常が生じると考えられる神経因性疼痛に対してリドカインは効果を有する可能性が示唆された。3）局所麻酔薬の神経毒性を検討し、テトラカインとリドカインが脊髄後根付着部に軸索変性を中心とした初発病変を生じることが明らかになった。

分担研究者氏名・所属施設名及び所属施設における職名
1）奥富俊之、北里大学医学部、麻酔科講師　2）的場元弘、北里大学医学部、麻酔科講師

A．研究目的

高齢者の癌性疼痛を軽減することを目的に、モルヒネより副作用の少ない代替薬を調べること。また、神経再生に関与する軸索輸送に対して局所麻酔薬がどのような影響を持つか検討すること。さらに、局所麻酔薬の神経毒性を病理学的に検討すること。

B．研究方法

入院中の進行がん患者でモルヒネ投与によって、傾眠、せん妄などの副作用を持つ患者に、モルヒネからフェンタニールへ変更して、鎮痛効果と副作用の出現を調べた。また、呼吸困難感を持つ患者に対して、注射用のジアゼパムの舌下投与とフロセマイドの吸入を行い、呼吸困難感に対する効果を検討した。動物実験では、ラットの後根神経節を培養し、培養神経細胞を用いて局所麻酔薬の軸索輸送と樹状突起の成長に対する影響を調べた。さらに、脊髄における局所麻酔薬の神経毒性の病理学的変化を電子顕微鏡で観察した。

C．研究結果

モルヒネからフェンタニールに変更して鎮痛効果と副作用の出現を調べたところ、フェンタニールへの変換比は1:50であることがわかった。フェンタニールでは新たな副作用の出現はなかった。呼吸困難感を持つ患者に対して、注射用のジアゼパム舌下投与と利尿薬フロセマイドの吸入は呼吸困難感を抑制した。局所麻酔薬の軸索輸送と樹状突起の成長に対する影響を調べた結果、リドカインが低濃度で軸索輸送を抑制した。リドカインの抑制効果は濃度依存性であった。また局所麻酔薬の神経毒性を検討し、テトラカインとリドカインが脊髄後根付着部に軸索変性を中心とした初発病変を生じた。しかし、病変の出現と神経学的異常の間には明らかな相関は認められなかった。

D．考察

高齢者の癌患者ではモルヒネが傾眠などの副作用から使用できないときには、フェンタニールに変更することにより、症状の改善が得られる。その変換比は従来の1:100ではなく1:50であると考えられた。呼吸困難感に対して注射用ジアゼパム舌下投与と利尿薬フロセマイドの吸入が効果がある。利尿薬フロセマイドの吸入がどのような機序で有効に作用するかは今後の検討が必要である。

別紙2

研究報告書

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

（総括）研究報告書－2

考察：続き

局所麻酔薬のリドカインが低濃度で軸索輸送を抑制し樹状突起の成長に対して抑制的に作用することから、リドカインは高齢者に多い神経因性疼痛の治療に効果を有することが示唆された。また局所麻酔薬の神経毒性を検討し、テトラカインとリドカインが脊髄後根付着部に軸索変性を中心とした初発病変を生じた。しかし、病変の出現と神経学的異常の間には明らかな相関は認められず、病変の意義については検討が必要と思われた。

E．結論

フェンタニールとジアゼパムとフロセマイドの疼痛管理および呼吸困難感における有効性が示唆された。神経因性疼痛に対する治療薬としてのリドカインの作用機序が軸索輸送の直接抑制作用によるものである可能性が示された。

F．研究発表

1. 論文発表

的場元弘、外　須美夫「疼痛治療における抗うつ薬の副作用」ペインクリニック 20:349-353, 1999

HirumaH, MaruyamaH, Simada Z, Katakura T, Hoka S, Takenaka T, Kawakami T. Lidocaine inhibits neurite growth in mouse dorsal root ganglion cells. Acta Neurobiol Exp 59: 323-327, 1999

Okutomi T, Minagawa M, Hoka S. Saline volume and local anesthetic concentration modify the spread of epidural anesthesia. Canadian Journal of Anesthesia 46:930-934, 1999

2. 学会発表

丸山宏、外　須美夫、比留間弘美、片倉隆、川上倫「末梢感覚神経におけるペントバルビタールの軸索輸送抑制効果」第46回日本麻酔学会1999

竹浪民江、本山正岩、松崎重之、安里文雄、外　須美夫、「ラット脊髄モデルにおけるリドカイン毒性の組織学的検討」第46回日本麻酔学会1999

皆川麻希子、奥富俊之、外　須美夫「胸部硬膜外麻酔における局所麻酔薬の投与量と投与間隔が痛覚低下域に及ぼす影響」第19回日本臨床麻酔学会1999

Takenami T, Yagishita S, Asato F, Sase S, Hoka S. Intrathecal lidocaine cuases axonal degeneration at the entry zone of poster roots in rats. アメリカ麻酔学会、ダラス、1999

Takenami T, Yagishita S, Nakano S, Matoba, Sase S, Hoka S. Intrathecal 2% tetracaine causes mild histological lesions in the spinal cord without detactable sensory deficits on paw stimulation test. 国際ペイン学会、ウィーン、1999

的場元弘「がん疼痛治療における非ステロイド性消炎鎮痛薬の考え方」第25回日本医学会総会1999

的場元弘、他「がん疼痛治療の現状とペインクリニックの役割」第33回日本ペインクリニック学会1999

的場元弘、他「呼吸困難感に対するジアゼパム舌下投与の効果」第4回日本緩和医療学会1999

的場元弘「がん終末期患者の疼痛への対応」第69回日本ホスピスケア研究会1999

G．知的所有権の取得状況

なし

別紙３

研究報告書

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

（分担）研究報告書

高齢者の疼痛緩和に関する研究

（分担）研究者　　奥富俊之　　北里大学医学部麻酔科講師

研究要旨　麻酔法として全身麻酔の侵襲をさけるために、あるいは術後の痛みを軽減する目的で硬膜外麻酔が用いられるが、、その際の薬物投与の量と、同時に使用される生理食塩水の量と時間の関係を検討した結果、生理食塩水を多く用いると鎮痛効果と冷覚消失に差が生じることが明らかになり、分離麻酔効果が出現することが示唆された。

Ａ．研究目的

高齢者の手術時の疼痛を軽減するための、硬膜外麻酔に用いられる生理食塩水の量と時間により硬膜外麻酔の効果に差があるかを検討すること。

Ｂ．研究方法

北里大学東病院で手術をうける患者に硬膜外麻酔を施行し、圧消失法に用いる生理食塩水の量を３段階に分けて、メインドーズのメピバカインの麻酔効果がどのように修飾されるかを検討した。

Ｃ．研究結果

硬膜外麻酔に用いられる生理食塩水の量を増やしていくと、ピンプリック方式で行う痛み刺激に反応する領域と冷覚刺激に反応する領域に違いが生じることがわかった。

Ｄ．考察

硬膜外麻酔時に生理食塩水を用いれば用いるほど、鎮痛領域と冷覚消失領域に違いが生じる。このことは、脊髄麻酔の時によく認められる分離麻酔に相当する。よって、圧消失法で生理食塩水を用いるときにはこの点に注意が必要である。

Ｅ．結論

硬膜外麻酔時の圧消失法に生理食塩水を用いれば、分離麻酔を来す可能性がある。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

Okutomi T, Minagawa M, Hoka S.　Saline volume and local anesthetic concentration modify the spread of epidural anesthesia. Canadian Journal of Anesthesia 46:930-934,1999

2.　学会発表

皆川麻希子、奥富俊之、外　須美夫「胸部硬膜外麻酔における局所麻酔薬の投与量と投与間隔が痛覚低下域に及ぼす影響」第19回日本臨床麻酔学会1999

Ｇ．知的所有権の取得状況

なし

別紙3

研究報告書

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
（分担）研究報告書

高齢者の疼痛緩和に関する研究

（分担）研究者　的場元弘　北里大学医学部麻酔科講師

研究要旨　高齢者の癌性疼痛においてもモルヒネが中心であるが、傾眠や便秘の副作用が問題となる。そこで、モルヒネの代替薬としてのフェンタニールへの有効性とこれまで明確になってなかった変換比を求めた。その結果、フェンタニールへの変換比は１：５０であることがわかった。またフェンタニールは有効に傾眠の副作用を軽減することがわかった。さらに、進行がん患者での呼吸困難感に対して注射用ジアゼパムの舌下投与と利尿薬フロセマイドの吸入が有効であることが明らかになった。

A．研究目的

高齢者の癌性疼痛を軽減することを目的に、モルヒネより副作用の少ない代替薬を検討すること。また、呼吸困難感を持つ患者に対して、注射用のジアゼパム舌下投与と利尿薬フロセマイドの吸入が有効であるかを調べること。

B．研究方法

入院中の進行がん患者でモルヒネ投与によって、傾眠、せん妄などの副作用を持つ患者に、モルヒネからフェンタニールへ変更して、鎮痛効果と副作用の出現を調べた。さらに変換比を求めた。また、呼吸困難感を持つ患者に対して、注射用のジアゼパム舌下投与と利尿薬フロセマイドの吸入効果を検討した。

C．研究結果

モルヒネからフェンタニールに変更して鎮痛効果と副作用の出現を調べたところ、フェンタニールへの変換比は1:50であることがわかった。フェンタニールでは新たな副作用の出現はなかった。呼吸困難感を持つ患者に対して、注射用のジアゼパム舌下投与と利尿薬フロセマイドの吸入は有効であることが示された。

D．考察

高齢者の癌患者ではモルヒネが傾眠などの副作用から使用できないときには、フェンタニールに変更することにより、症状の改善が得られる。その変換比は従来の1:100ではなく1:50である。呼吸困難感に対して注射用ジアゼパム舌下投与と利尿薬フロセマイドの吸入が効果がある。利尿薬フロセマイドの吸入がどのような機序で有効に作用するかは今後の検討が必要である。

E．結論

フェンタニールとジアゼパムとフロセマイドの疼痛管理における有効性が示唆された。

F．研究発表

1.　論文発表

「疼痛治療における抗うつ薬の副作用」ペインクリニック 20:349-353, 1999

2.　学会発表

「がん疼痛治療における非ステロイド性消炎鎮痛薬の考え方」
第25回日本医学会総会1999

「がん疼痛治療の現状とペインクリニックの役割」第33回日本ペインクリニック学会1999

「がん疼痛治療の現状とペインクリニックの役割」第33回日本ペインクリニック学会1999

「呼吸困難感に対するジアゼパム舌下投与の効果」第4回日本緩和医療学会1999

「がん終末期患者の疼痛への対応」第69回日本ホスピスケア研究会1999

G．知的所有権の取得状況

なし