

長寿科学総合 研究事業

高齢者の疼痛緩和に関する研究

平成12年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 外 須美夫

平成 13 (2001) 年 4月

## 目次

I.	総括研究報告書		
	高齢者の疼痛緩和に関する研究	-----	1
	外 須美夫		
	(資料1) 末期がん患者の日内リズム	-----	7
II.	分担研究報告書		
1.	高齢者のがん疼痛治療に関する研究的場元弘	-----	11
	(資料2) 高齢者のがん疼痛治療におけるCOX-2阻害薬の役割	-----	13
	(資料3) 高齢者のがん疼痛治療におけるフェンタニルの役割	-----	16
2.	リドカインの軸索輸送に及ぼす影響に関する研究	-----	18
	川上 倫		
	(資料4) ラット後根神経節細胞の軸索輸送に対するリドカインの効果	-----	20
	(資料5) ラット後根神経節細胞の軸索輸送に対するペントバルビタールの効果	-----	29
3.	硬膜外麻酔の麻酔範囲と麻酔薬に関する研究	-----	38
	奥富俊之		
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	-----	40
IV.	研究成果の刊行物・別刷	-----	41

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;高齢者の慢性疼痛では心理的要因が痛みの発症、重症化、悪化、または持続にとりわけ重要な働きをすることがあり、そのような場合には、心理的なアプローチが診断と治療に必要なことになる。本研究では、北里大学医学部ペインクリニックにおける中高齢者の慢性疼痛患者の臨床的特徴、心理的因子の関与度、痛みへのとらわれについて検討した。その結果、中高齢者の慢性疼痛患者は多くが身体的要因を有していることがわかった。治療にも関わらず 22%が難治性であり、中高齢者の慢性疼痛の治療の困難さが示された。とくにこれらの患者は心理的な要因が強く、しかも痛みへのとらわれも強かった。痛みが外傷や手術などによる神経因性疼痛であるとともに、3年間以上にもわたって痛みが持続していることから、心理的要因も加わり、痛みが増幅していると考えられた。高齢者の慢性疼痛の治療は抗うつ薬が効果を有するが他の薬物の併用や神経ブロックに加え、心理的アプローチが必要であることが示唆された。

また、がん疼痛治療では非ステロイド性消炎鎮痛薬である NSAID が長期間投与されることになる。しかし、高齢者では腎機能が低下しており、NSAID の投与がさらに腎機能を悪化させる恐れがあることから、高齢者のがん疼痛治療での NSAID の使用には限界があると考えられていた。しかし最近開発されたエトドラクは選択的 COX-2 阻害薬であり、長期投与による胃腸障害や腎機能障害などの副作用が少ないと考えられる。そこで、エトドラクの長期投与が高齢者の進行がん患者の腎機能に与える影響について検討したところ、エトドラクは高齢者の進行がん患者の腎機能への影響が少なく、安全に使用できることが明らかになった。また、高齢者の末期がん患者で傾眠や眠気が強い患者に対してモルヒネからフェンタニルへ鎮痛薬を変更することは、鎮痛効果を維持できたまま傾眠・眠気を有効に改善させることができることから極めて有効な方法であることが明らかになった。さらに、局所麻酔薬であるリドカインが培養感覚神経の軸索輸送に及ぼす影響について検討した。低濃度 (30 $\mu$ M) のリドカインをマウス培養感覚神経に投与すると順行性、逆行性の軸索輸送をともに抑制した。この抑制反応は、無 Ca<sup>2+</sup>細胞外液下や CAMII キナーゼ阻害薬投与下では認められなかった。さらにリドカインは神経細胞の樹状突起の成長も抑制した。これらの結果からリドカインは CAMII キナーゼの活性化を介して感覚神経の軸索輸送と樹状突起の成長を抑制することが示唆された。

分担研究者氏名・所属施設名  
及び所属施設における職名  
場的元弘：北里大学医学部麻酔科学講師  
川上 倫：北里大学医学部生理学教授  
奥富俊之：北里大学医学部麻酔科学講師

A.研究目的

慢性疼痛の患者では、心理的な問題が何らかの形で存在する。痛みが慢性的に持続すること、そのこと自身が心理的な問題を投げかけるとともに、心理的な問題自身が痛みを変化させる。慢性疼痛では心理的要因が痛みの発症、重症化、悪化、または持続にとりわけ重要な働きをすることがあり、

そのような場合には、心理的なアプローチが診断と治療に必要なことになる。心理的アプローチにより、痛みの治癒を目標にしてきたこれまでの視点から、慢性疼痛にもかかわらずポジティブな姿勢へ、すなわち、受け身的な立場から、医師の協力のもとに疼痛を自己管理していくという積極的な立場へと推移することができるようになる。そして、自分にはそれができるという自信や新しい視点に立った努力が有用であると確信するようになり、慢性疼痛の治療が進むことが期待される。本研究では、中高齢者の慢性疼痛患者の臨床的特徴、心理的因子の関与度、痛みへのとらわれについて検討した。

## 研究目的;続き

また、高齢者のがん疼痛治療では非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)が長期投与になることが多く、副作用について十分に注意する必要があるが、NSAIDsの選択基準についてはほとんど検討されてこなかった。特に、高齢者や化学療法などの影響で腎機能が低下している患者では、NSAIDsの投与に躊躇することも少なくない。最近開発されたエトドラクは選択的 COX-2 阻害薬であり、長期投与による胃腸障害や腎機能障害などの副作用が少ないと考えられている。これらの背景を踏まえ、選択的 COX2 阻害薬であるエトドラクの長期投与が高齢者の進行がん患者の腎機能に与える影響について検討した。加えて、高齢者のがん患者は腎機能低下などの原因によってモルヒネ代謝産物である M6G の蓄積が生じやすく、適切な鎮痛を維持できても傾眠を来して日内リズムが確保できなくなる。そこで、代替薬として傾眠などの副作用を生じにくいフェンタニルの高齢者のがん疼痛に対する鎮痛効果の比較、副作用に及ぼす影響について検討した。

さらに、局所麻酔薬であるリドカインは高齢者に多く見られる帯状疱疹後神経痛などの神経因性疼痛の治療に効果が認められているが、なぜリドカインが神経損傷後に生じる神経因性疼痛に効果があるかについては不明であった。一方、軸索輸送は、軸索伸展、シナプス形成に必要な物質や伝達物質の輸送も担う神経細胞の基本的機能であり、リドカインは感覚神経の軸索輸送に影響を及ぼす可能性が考えられる。神経因性疼痛の機序として、脊髄後角での感覚神経の発芽が重要視されているため、感覚神経の成長や軸索輸送に抑制作用を持つことが、神経因性疼痛治療に結びつく可能性がある。そこで、本研究ではリドカインの感覚神経の軸索輸送と樹状突起の成長に及ぼす影響について検討した。

## B.研究方法

北里大学病院ペインクリニックを受診した患者のうち帯状疱疹後神経痛や三叉神経痛など器質的要因が明らかな患者は除外して、6カ月以上の疼痛期間を有する患者で45歳以上の計18人を対象として、慢性疼痛における心理的側面の重要度を検討した。心身症としての慢性疼痛の診断はDSM-IVによる疼痛性障害の診断基準を基本にして、それに心理的要因と身体的要因の両方の関与も加味して診断した。調査項目は、病悩期間、心理的因子の関与度、治療内容、治療効果などであった。

また、エトドラクの長期投与に関する研究での対象は、北里大学病院麻酔科・緩和ケアチームにがん疼痛治療が依頼された患者のうち70歳以上の患者で、エトドラク1日400mg分2回の投与を1ヶ月以上継続した症例とし、エトドラクの投与開始前と投与後1ヶ月ごとに24時間クレアチニン・クリアランス(Ccr)を測定し、腎機能の評価を行った。フェンタニルによる高齢者のがん疼痛に対する鎮痛効果と副作用に及ぼす影響に関する研究の対象は、北里大学病院に入院中の高齢者の進行がん患者で、年齢は70歳から88歳の19人であった。モルヒネからフェンタニルへの変更理由は傾眠または眠気、せん妄などの精神症状、嘔気・嘔吐であった。腎機能障害を合併していた症例も含まれていた。持続静注のモルヒネからフェンタニルへの変換比は、一般的な鎮痛効果の力価に従って1:100を基準に行った。変更により疼痛が増強した場合には、モルヒネ投与中のVASを目標にフェンタニルの増量を行った。傾眠の評価はRamsay Sedation Score (RSS)に従った。

さらに、リドカインの軸索輸送に及ぼす研究では、雄性成熟マウス(6週齢)をエーテルにて安楽死させ、脊髄後根神経節(DRG)を摘出し培養液中に移した。これらの神経節から神経細胞を単離し培養した。培養48時間後、細胞をチャンバー内に入れ、チャンバーを倒立型顕微鏡のステージ上に固定した。倒立型微分干渉顕微鏡によって得られるノマルスキー像を、アナログビデオカメラで取り込み、アナログ電気信号(一次元データ)に変換した。アナログ信号を、イメージプロセッサによって処理し、デジタル変換、デジタル増強及び画像改善処理を行った。この像を、連続的にリアルタイムでビデオモニター上に表示し、ビデオレコーダーで録画、保存した。軸索輸送の解析は、粒子の数を計測することによって行った。

## C. 研究結果

平均年齢は  $58 \pm 13$  歳（平均±標準偏差）。疼痛期間は  $3.4 \pm 2.4$  年。痛みの部位は上肢 8 人、下肢 5 人、頸部、胸部、腹部、背部が各 1 人ずつであった。そのうち、身体的因子がほとんど関与しないと考えられたのは 2 人（11%）で、あとは外傷や手術などの身体的要因を有していた。痛みへのとらわれと心理的要因の寄与度は 0、1、2、3 の 4 段階でそれぞれ、 $1.9 \pm 0.9$  と  $1.7 \pm 1.0$  だった。5 人（28%）が痛みへのとらわれで評価 3 でだった。また、5 人（28%）が心理的要因の関与度が評価 3 であった。13 人（72%）の患者で抗うつ薬を使用した。明らかな改善効果が認められたのは 3 人（17%）で、中程度の痛み軽減効果が 9 人（50%）に認められた。しかし痛みが抗うつ薬で完全に消失した患者はいなかった。他の薬物の併用や硬膜外刺激電極の挿入、神経ブロック、痛みへの共感や認知療法を組み合わせ、6 人（33%）が日常生活を支障なく送ることができ、8 人（44%）が外来治療の継続で疼痛コントロール可であった。しかし、4 人（22%）が難治性であった。

また、エトドラクの長期投与に関する研究ではエトドラクを 1 ヶ月以上投与されたのは 18 症例で、男性 12 例、女性 6 例、年齢は平均  $77 \pm 8$  歳（平均±標準偏差、70-89 才）であった。エトドラクの投与期間は平均 3.7 ヶ月（1-12 ヶ月）。投与前後での Ccr はそれぞれ  $51 \pm 25$ 、 $50 \pm 21 \text{ ml/min}$  であり、腎機能の有意な変化は認めなかった。また、エトドラクによる胃腸障害や肝機能障害を疑われた症例はなかった。フェンタニルによる高齢者のがん疼痛に対する鎮痛効果と副作用に及ぼす影響に関する研究では、モルヒネの持続静注を受けていた症例の平均投与量は 47mg だった。変更後のフェンタニルの平均投与量は 0.56mg であった。モルヒネからフェンタニルへの変更によって疼痛が増強した症例に対してはフェンタニルの増量を行った。VAS が改善した時点でのフェンタニルの平均投与量は 1.2mg であった。フェンタニル投与量の調節は平均 2.3 日で行った。モルヒネからフェンタニルへの変更により新たな副作用は出現しなかった。モルヒネによる傾眠は、フェンタニルによってあきらかに減少し、日中覚醒時間も確保され、日内リズムの改善が得られた。RSS はモルヒネ時の平均 3.8 からフェンタニル時の 2.4 へと有意に低下した。

さらに、リドカインの軸索輸送に及ぼす研究では、低濃度 ( $30 \mu\text{M}$ ) のリドカインをマウス培養感覚神経に投与すると順行性、逆行性の軸索輸送をともに抑制した。この抑制反応はリドカインの濃度依存性に認められた。無  $\text{Ca}^{2+}$ 細胞外液下や CAMII キナーゼ阻害薬投与下ではリドカインの軸索輸送抑制反応は認められなかった。さらにリドカインは神経細胞の樹状突起の成長も抑制した。

## D. 考察

本研究の結果から、中高齢者の慢性疼痛は多くが身体的要因を有していることがわかった。治療は、抗うつ薬が効果を有するが、他の薬物の併用や神経ブロックに加え、認知療法など心理的アプローチが必要であると思われた。それでも 22% が難治性であり、中高齢者の慢性疼痛の治療の困難な点が浮き彫りにされた。とくにこれらの患者は心理的な要因が 0、1、2、3 の 4 段階で 3 と大きく関与しており、しかも、痛みへのとらわれも 0、1、2、3 の 4 段階で 3 と高かった。痛みが外傷や手術などによる神経因性疼痛であるとともに、平均 3.4 年にもわたって痛みが持続していることから、心理的要因も加わり、痛みが増幅していると思われる。慢性疼痛における心理的側面は以前から強調されていたが、心理的要因のみが重要な役割を果たしているわけではない。しかし、痛みが難治性であり、長期間苦痛に悩まされている患者では、心理的アプローチも必要と思われる。その第 1 歩は、「現在の痛みの症状は医学的治療によっては完治できないので、治療を目標にしてきたこれまでとは視点を変えて、現在の症状がしばらく続くという前提で将来を考える必要があること」を共有することである。そのさい重要なことは、この諦めが希望の放棄ではなく、現実をあきらかにみることであり、「慢性疼痛にもかかわらず」というポジティブな姿勢であることをなんらかの形で伝えることである。このように、治癒を期待し、治療してもらおうという受け身的な立場から、医師の協力のもとに疼痛を自己管理していくという積極性を求められる立場へと推移することが必要である。そして、自分にはそれができるという自信や新しい視点に立った努力がこれまで以上に有用であると確信することが重要である。

また、エトドラクの長期投与に関する研究では、エトドラクの長期投与は高齢者における進行がん患者の腎機能への影響は少ないことが明らかになった。

考察;続き

腎機能が低下した進行がん患者では、NSAIDsの長期投与によって更に腎機能が低下する可能性があり、モルヒネの代謝物である M6G の蓄積を介して傾眠を助長することが予想されている。また、エトドラクは胃腸障害が少ない薬剤でもあり、副作用対策の薬剤を少なくすることも可能であり、がん疼痛治療における NSAIDs として長期投与が可能な薬剤である。フェンタニルによる高齢者のがん疼痛に対する鎮痛効果と副作用に及ぼす影響に関する研究から末期がん患者で傾眠や眠気が強い患者に対して、モルヒネからフェンタニルへ鎮痛薬を変更する際には、従来言われていた変換比では不十分であり、約 1:40 の力価の違いがあることが示された。フェンタニルは鎮痛効果を維持できたまま、傾眠・眠気を有効に改善させることができることから、モルヒネの使用で傾眠・眠気の強い高齢者の患者にはフェンタニルへの変更は極めて有効な方法であることが示された。

さらに、神経の軸索輸送は神経細胞の生存、機能維持の基盤となる重要な機能であるが最近の研究では、神経因性疼痛のような慢性の痛みの伝達には、一次感覚神経と脊髄神経間のシナプス形成や、シナプス伝達の増強が関与していることが明らかとなった。これらの事実から類推すると、リドカインが感覚神経のシナプス形成や伝達を修飾している可能性がある。われわれの結果からリドカインは CAMII キナーゼの活性化を介して感覚神経の軸索輸送と樹状突起の成長を抑制することが明らかになった。これらの機序を介して、リドカインは低濃度で神経因性疼痛の発生を防止する可能性が示唆される。

E. 結論

北里大学医学部ペインクリニックにおける中高齢者の慢性疼痛患者の検討から、慢性疼痛は多くが身体的要因を有していること、慢性疼痛の治療は、抗うつ薬が効果を有するが、他の薬物の併用や神経ブロックに加え、認知療法など心理的アプローチが必要であると思われた。

また、エトドラクの長期投与に関する研究では、高齢者のがん患者における非ステロイド性消炎鎮痛薬の使用に際して、選択的 COX2 阻害薬であるエトドラクを長期投与をしても、腎機能に影響が少なく副作用も生じにくいことが示された。

さらにフェンタニルによる高齢者のがん疼痛に対する鎮痛効果と副作用に及ぼす影響に関する研究から、高齢者の末期がん患者で傾眠や眠気が強い患者に対して、モルヒネからフェンタニルへ鎮痛薬を変更することは、鎮痛効果を維持できたまま、傾眠・眠気を有効に改善させることができることから、極めて有効な方法であることが示された。

リドカインの軸索輸送に及ぼす研究では、高齢者の神経因性疼痛の治療薬として使用されるリドカインは、低濃度で CAMII キナーゼの活性化を介して感覚神経の軸索輸送と樹状突起の成長を抑制することが明らかになった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

○竹浪民江,柳下三郎,外須美夫;ラット脊椎麻酔モデルにおける 2%テトラカインの神経毒性-組織と機能テストによる評価- 麻酔 49:361-368, 2000

○外須美夫. 末期癌患者の日内リズム,メディカル朝日 29; 82-84, 2000

○外須美夫 :周術期心事故のリスクファクター. 循環制御 21: 405-412, 2000

○前田真治,辻 隆子,佐々木麗,頼住孝二,大淵修一,長澤 弘,柴 喜崇,外須美夫 :温熱療法における知覚神経線維の閾値の変化.日温気物医誌 63: 143-150, 2000

○松本和将,外須美夫,三谷浩之,永井一成,顯川 晋,馬場志郎:麦角アルカロイド誘導体内患者の麻酔導入後に発生した冠動脈攣縮.臨床麻酔 24:253-255,2000

○的場元弘 ;がん疼痛治療におけるオピオイド鎮痛薬の問題点,臨床精神病理 3:661-668,2000

○的場元弘;鎮痛薬の副作用とその予防,今日の緩和治療 2:20-21,2000

○的場元弘,外須美夫;緩和医療とペインクリニック-大学における現状-ペインクリニック 21:824-830,2000

○的場元弘 ;非オピオイド鎮痛薬の特徴と使い方,今日の治療 8(3):30-40, 2000

○Kanai A. Hiruma H. Sase S. Katakura T. Kawakami T. Hoka S. Low concentration of lidocaine rapidly inhibits axonal transport in cultured mouse dorsal ganglion neurons. Anesthesiology, in press, 2001

1.論文発表;続き

- Koshiha K, Hoka S. Clinical characteristics of perioperative coronary vasospasm. *Journal of Anesthesia*, in press, 2001
- Okutomi T, Mochizuki J, Amano K, Hoka S. Effect of epidural epinephrine infusion with bupivacaine on labor pain and mother-fetus outcome in humans. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 25:228-34, 2000
- Takenami T, Yagishita Asato F, Hoka S. Neurotoxicity of intrathecally administered tetracaine commences at the posterior roots near entry into the spinal cord. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 25:372-9, 2000
- Hiruma H, Saito A, Ichikawa T, Kiriya Y, Hoka S, Kusakabe T, Kobayashi H, Kawakami: Effects of substance P and calcitonin gene-related peptide on axonal transport in isolated and cultured adult mouse dorsal root ganglion neurons. *Brain Res* 883:184-191,2000
- Hiruma H, Ichikawa T, Kobayashi H, Hoka S, Takenaka T, Kawakami T.: Prostaglandin E(2) enhances axonal transport and neuritogenesis in cultured mouse dorsal root ganglion neurons. *Neuroscience* 100:885-891 2000
- Kusakabe T, Matsuda H, Hirakawa H, Hayashida Y, Ichikawa T, Kawakami T, Takenaka T.: Calbindin D-28k immunoreactive nerve fibers in the carotid body of normoxic and chronically hypoxic rats. *Histol Histopathol*. 15:1019-1025, 2000
- Kusakabe T, Yoshida T, Matsuda H, Yamamoto Y, Hayashida Y, Kawakami T, Takenaka T.: Changes in the immunoreactivity of substance P and calcitonin gene-related peptide in the laryngeal taste buds of chronically hypoxic rats. *Histol Histopathol*. 15:683-688, 2000
- Ichikawa T, Ishihara K, Kusakabe T, Hiruma H, Kawakami T, Hotta K. : CGRP modulates mucin synthesis in surface mucus cells of rat gastric oxyntic mucosa. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 279: G82-89, 2000
- Kusakabe T, Hayashida Y, Matsuda H, Kawakami T, Takenaka T.: Changes in the peptidergic innervation of the rat carotid body a month after the termination of chronic hypoxia. *Adv Exp Med Biol*. 475: 793-799, 2000
- Matsuda H, Kusakabe T, Hayashida Y, Powell FL, Ellisman MH, Kawakami T, Takenaka T.: Morphological adaptation of the peptidergic innervation to chronic hypoxia in the rat carotid body. *Adv Exp Med Biol*. 475: 623-630, 2000

2.学会発表

- 外須美夫;前負荷指向型の周術期循環管理,第7回三重循環管理研究会,特別講演,2000,三重
- 外須美夫;循環のダイナミズム,第4回大分麻酔研究会,特別講演 2000,大分
- 外須美夫;□特別講演「循環のダイナミズムからみた周術期管理,第1回鹿児島周術期管理研究会,特別講演,2000,鹿児島
- 外須美夫;循環のダイナミズムからみた周術期管理,第8回麻酔蘇生談話会,特別講演,2001,札幌
- 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 シンポジウム 2000,東京
- 磯野雅子,的場元弘,稲村実穂子,外須美夫;がん疼痛治療にフェンタニールを使用した100例の検討,第5回日本緩和医療学会,2000,熊本
- 的場元弘,伊藤美由紀,村上敏史,外須美夫 国分秀也,奥津みな;フロセミドの吸入療法による呼吸困難感の改善,第5回日本緩和医療学会,2000 熊本
- 的場元弘,磯野雅子,三谷浩之,村上敏史,外須美夫;がん疼痛治療におけるエトドラクの長期投与と腎機能への影響,日本臨床麻酔学会 第20回大会,2000,佐賀
- 島田純一,比留間弘美,喜里山順子,西田早苗,竹中敏文,川上 倫;NMDA 受容体を会する海馬ニューロン軸索輸送抑制における一酸化窒素の役割 第78回日本生理学大会 2001 京都
- 山本美絵,比留間弘美,西田早苗,片倉 隆,竹中敏文,川上 倫;BDN 下による運動ニューロン軸索輸送促進作用を仲介する受容体と細胞内シグナル伝達 第78回日本生理学大会 2001 京都
- 日下部辰三,林田嘉朗,川上 倫,竹中敏文;低酸素環境における頸動脈小体のペプチド性神経支配に対する二酸化炭素分圧の効果」第78回日本生理学大会 2001 京都
- 比留間弘美,西田早苗,日下部辰三,竹中敏文,川上 倫;培養海馬ニューロン軸索輸送に及ぼすグルタミン酸の影響 第78回日本生理学大会 2001 京都
- Kanai A, Hiruma H, Kawakami T, Hoka S: Low Dose Lidocaine rapidly inhibits axonal transport in cultured mouse dorsal root ganglion neurons. 2000ASA Meeting, San Francisco
- Takenami T, Yagishita S, Nara Y, Hoka S: Spinal mepivacaine and prilocaine are less neurotoxic than lidocaine in rats. 2000 ASA Meeting, San Francisco
- Matoba M;Difficulties in Cancer Pain Evaluation,2nd Asian Pacific Symposium on Pain Control.2001,Sydney

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-6

○Yamamoto M, Hiruma H, Hosokawa R, Nishiba S, Takenaka T, Kawakami T: The newrotrophins brain-derived neurotrophic factor and hepato cyte growth factor increase axonal transport in untreated and glutamate-treated cultured rat motor neurons. Society for Neuroscience 30th Annual Meeting 2000 L.A., USA

○Hiruma H Nagashima R, Sakai R, Shintani M, Kono T, Kawakami T: Glutamate inhibits axonal transport in cultured rat hippocampal neurons via NMDA and AMPA receptors. Society for Neuroscience 30th annual meeting 2000 L.A., USA

○Kiryama Y, Hiruma H, Yamamoto M, Kobayashi T, Tomita T, Kawakami T: NMDA induced inhibition of hippocampal axonal transport is mediated by nitric oxide. Society for Neuroscience 30th annual meeting 2000 L.A., USA

H.知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし



(資料1) 末期がん患者の日内リズム  
(メデイカル朝日 29:82-84, 2000に掲載)

北里大学医学部麻酔科 外 須美夫

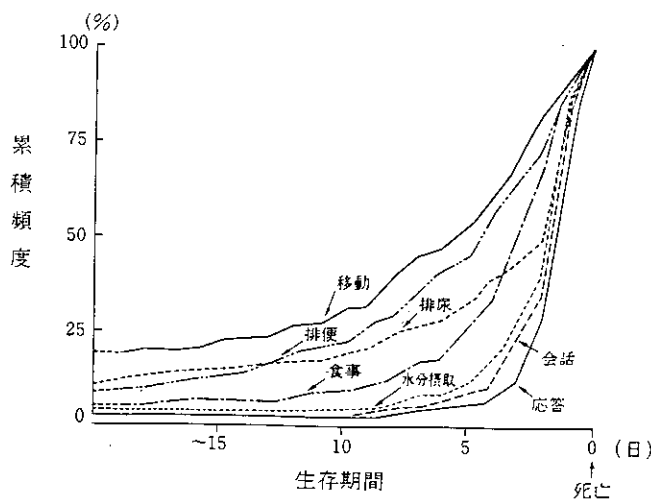
<なぜ日内リズムを崩すのか>

末期がん患者は、一つには癌がそこにあるという理由で、もう一つには末期であるという理由で、日常生活を普通におくることは、すなわち、朝起きて、3度の食事をとり、排泄をし、起きている間には覚醒しており、仕事や趣味や会話で時間を過ごし、夜になると寝て十分な睡眠を得ること。これら日常的な一日のリズムが、末期がん患者では障害される。癌は、ただそこに存在するだけでなく、体内に場所を占拠し増大し続けるという性質と場所を構わず転移性に増殖するといふ習性により様々な身体的症状をもたらす。身体的症状が急上昇するとともに生命の急降下が準備される。様々な身体的症状のなかで、患者の生命の質(QOL)に最大の悪影響をもたらすのは痛みである。痛みが強いとそれ以外の症状がどのように安定していようと日内リズムに則ったQOLを確保することはできない。QOLの確保どころか、ときには、痛みはがんによる生命の終焉以上患者にとって呪うべきものに転化する。また、痛みをとるために用いられるモルヒネを中心とした鎮痛薬あるいは鎮痛補助薬は、痛みの軽減という大きな恩恵のかわりに、薬剤の持ついくつもの副作用により、それ自身が日内リズムを崩す可能性を有している。薬剤の効果もまた日内変化をしており、薬効の増強や減弱により副作用や症状が日内リズムのごとく出現してくる。さらに、末期であるという意識、末期であるかもしれないという心理状態、ないしは無意識の心理は、不安や焦燥や恐怖でもたらし、それらが日内リズムを妨げる大きな要因にもなる。それらは不眠や夜間覚醒を引き起こし、睡眠覚醒の日内リズムが崩れていく。生命の終焉を受容できているという意識さえも、日内に変動をきたし、たとえば朝方と夕方では違いが生じる。

<日内リズムを考えるということ>

日内リズムが崩れていくという現実のなかで、QOLを最大限に維持し、最後の時間まで、可能な限り日内リズムに近い形で、日常生活を全うできるようにすることが、末期がん患者のケアの目標になる。末期がん患者は、ある日突然に末期状態になるのではない。ある瞬間に急に終末が訪れるのではない。日常の日内リズムが突然停止するのではない。それらは徐々に現れる。仕事ができなくなる。移動ができなくなる。さらに、排便や排尿が自分ではできなくなり、やがて、食事ができなくなり、会話ができなくなる。そのようにして、ゆっくるとしかし確実に進行性に日常生活動作に障害が現れ、日内リズムの変調が襲ってくる(図1)(1)。

図1 日常生活動作の障害の出現と生存期間 (文献1からの引用)

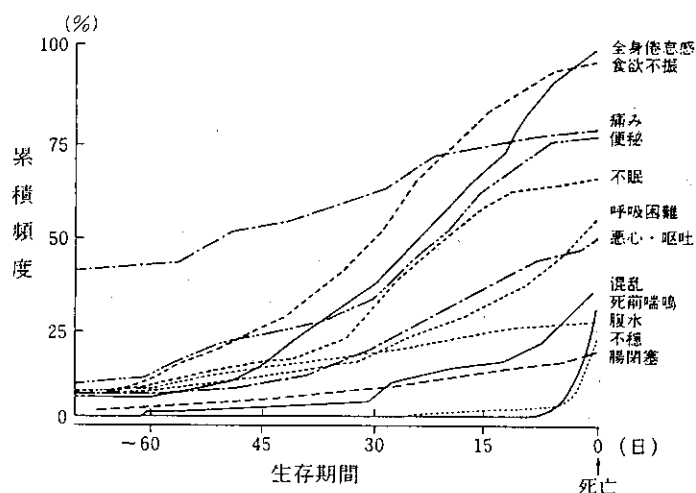


時間的限界へ向かって、QOLの破綻が初めは緩徐にやがて急速に拡大することが、末期がん患者の終末期病理の特徴である。生命の質の破綻が拡大し続けることにより、生命の収束が得られるという皮肉な病理構造ができていく。生命維持にとって最も重要な臓器であり、生命のスイッチ切り替えを瞬時にやってくれる心臓には癌が発生せず転移も生じないという事実は、生命の質の破綻が生命維持の破綻よりほとんど常に先行するということ末期がんの特徴につながっている。静かな安らかな最終章を人は望むのだが、末期がんそのものは本質的に相反する性質を有している。そのような中で、生命の質の破綻をいかに最小限に抑えるか、あるいは不可避免的な生命の質の破綻をどのように受け容れるかが、末期がん患者のケアをする側と患者自身に負わされた課題となる。仕事ができなければ在宅の生活だけでも、移動ができなければ食事だけでも、それができなければ、排泄だけでも自分ですること。そんな日常のリズムを最低限維持していくことと、あえく目標にすることが、具体的に生命の質を考えるとということである。例えば、睡眠と覚醒のリズムだけでも維持できれば、生命の質としては、人は生きていくことの充実をいくらかなりと残すことができる。

### <日内リズムと痛みの治療>

わが国において、緩和ケアに先駆的に取り組みかつ現在でも緩和医療の指導的役割を担っている淀川キリスト教病院ホスピスでの末期がん患者の身体症状の出現頻度が報告されている(図2)(1)。恒藤らによると、生存期間が1カ月以上の場合、痛みの出現頻度が最も高く、約半数に痛みが出現する。生存期間が1カ月ごろから全身倦怠感と食欲不振、便秘、不眠が増加し、生存期間が2週間頃からは意識障害として混乱が増加し始める(1)。このように、わが国のトップレベルの緩和医療の現場でも約半数の患者は痛みをもっている。WHOによる先進国間の調査でも、末期がん患者の約半数がmoderateからsevereな痛みを有しており、痛みのまったく無い患者は4分の1に過ぎない(2)。

図2 主要な身体症状の出現と生存期間 (文献1からの引用)



がん疼痛に対する治療計画は、WHOのがん疼痛治療法(3)に従って進めるのが一般的であるが、完全に除痛を得るということは容易ではない。そこで、患者毎に痛みの程度を把握しながら段階的な目標をたてて対処する。日内リズムを段階的に維持することを目標にした疼痛治療計画を立てる(4)。まず、痛みを妨げられない睡眠時間を確保できるようにする。夜間に痛みで目が覚める状態をまず取り除くようにする。つぎに、安静時には痛みが気にならず、読書や会話や思考に集中できること。安静にしていれば痛みは消失している状態が続くように努める。さらに、起立時や体動時に痛みが出現しないことを目指す。着替えや食事、トイレへの移動で痛みが生じないといった最低限の動作から、散歩やリハビリなどの活動が痛みで制限されないレベルへと目標をアップする。

<モルヒネ効果の日内リズム>

痛み治療の中心になる薬剤はモルヒネである。モルヒネ製剤には、散剤、水溶液、錠剤、徐放剤、坐剤、注射剤がある。これらは、投与経路や作用発現時間、持続時間が異なるので、患者の状態によって選択する。WHOのがん疼痛治療法(3)に記載されているように、基本的には、経口で、定時に投与する。モルヒネ散剤は4時間毎(夜間は倍量投与で8時間空ける)に、徐放剤のMSコンチンは12時間毎に、最近わが国でも発売になったカディアンは24時間毎に投与できる。また、わが国ではまだ使用できないが、モルヒネの代わりとしてフェンタニルの貼付薬もあり、それを使えば72時間作用が持続する(5)。

図3に徐放剤のMSコンチン(MS contin)とカディアン(Kapanol)を投与したときのモルヒネの血漿中濃度の時間変化を示す(6)。MSコンチンの場合、朝方と夕方の投与前に血中濃度が低下し、痛みを生じる可能性がある。その際は、この時期に合わせて速放性製剤を併用する。モルヒネだけでなく代謝産物のM6Gも除痛効果有するといわれており、モルヒネと同期的に日内変動をする。

痛みの感知にも日内リズムが存在する。図4にhydromorphoneを持続皮下注しているがん患者の臨時に用いられた同薬剤使用量を示す(7)。これから、夕方6時から10時の間にもっとも痛みを強く感じ、午前2時から4時がもっとも痛みが少ないことが示唆される。このように薬物動態の日内リズム、痛みそのものの日内リズムを知った上での疼痛治療が肝要である。

図3 モルヒネの血漿中濃度と痛みスコア(VAS)の変化：徐放剤であるMSコンチン(MS contin)とカディアン(Kapanol)投与後の時間経過(文献6から引用)

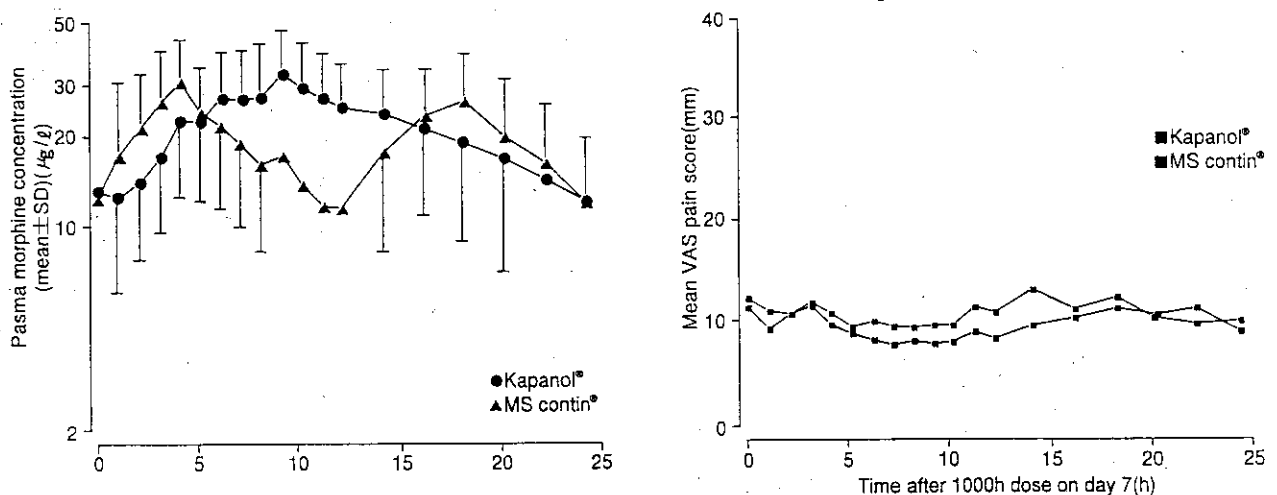
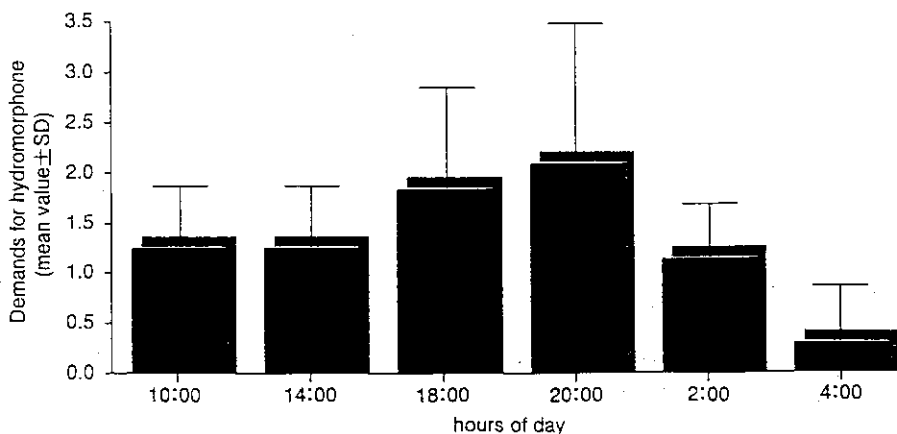


図4 持続皮下注されているがん患者における時間帯別のモルヒネ製剤臨時使用量：(文献7から引用)



#### <睡眠覚醒の日内リズムを維持すること>

日常的な生命の質を向上させるには、痛みや症状のコントロールとともに、睡眠と覚醒の日内リズムを維持することが大切である。しかし、末期がん患者は、身体的症状だけでなく、症状緩和のために用いた薬剤の影響から、睡眠覚醒のリズムが乱れることが多い。モルヒネは、図3に示すような血中濃度変化をするが、痛みをとるに十分な量では痛みが生じ、また投与量が多すぎれば傾眠や混乱が生じやすくなる。末期がん患者のケアでは、このような薬物動態を心得ながら、薬剤を上手に使いこなすことが求められる。たとえば、モルヒネでは日中の眠気が強すぎる場合は同じ鎮痛効果をも有するフェンタニルに切り替えたり、精神賦活薬のメチルフェニデートを朝方使用したりすることもある。とにかく、夜間に十分な睡眠が得られ、朝の起床時に眠気が残らないようにするこをまず心がける。そうすることにより、すくなくとも生命の質を考える土台ができる。

#### <日内リズムとやすらぎ>

生理現象の諸指標にはほとんど日内リズムが認められ、生物時計なるものによって支配され、そのリズムの恒常性が生命のやすらぎにも繋がっている。このような生体由来のリズムが末期がん患者では崩れやすい状況にある。時間的限界に近づきながらも、最後まで、可能な限り日内リズムを維持することが、患者のやすらぎの支えになると思われる。

#### 参考文献

- (1) 恒藤暁、池永昌之、細井順、他：末期がん患者の現状に関する研究。ターミナルケア 6：482-490、1996
- (2) Vainio A, Auvinen A, et al: Prevalence of symptoms among patients with advanced cancer: an international collaborative study. J Pain Symptom Manage 12: 3-10, 1996
- (3) 世界保健機関編、武田文和訳：がんの痛みからの解放。WHO方式がん疼痛治療法。第2版、金原出版、東京、1996
- (4) 的場元弘：在宅で始めるがんの痛み治療。ターミナルケア 8：119-124、1998
- (5) 外 須美夫：フェンタニルはどんな麻薬か？ ターミナルケア 8：125、1998
- (6) Gourlay GK, Plummer JL, Cherry DA, et al. A comparison of Kapanol (a new sustained-release morphine formulation), MST Consinus, and morphine solution in cancer patients: pharmacokinetics aspects of morphine and morphine metabolites. In: gebhart GF, Hammond DL, Jensen TS, editors. Progress in pain research and management. Seattle (WA) IASP Press, 1994, 631-643
- (7) Vanier MC, Labrecque G, Lepage-Savary D: Temporal changes in the hydromorphone analgesia in cancer patients. In: Proceedings of the 5th International Conference on Biological Rhythms and Medications, Amelia Island, FL, p xiii-8, Smolensky, MH, et al. eds., Houston, 1992

# 研究報告書

厚生科学研究費（長寿科学総合研究事業）

## 分担研究報告書-1

### 高齢者のがん疼痛治療に関する研究

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;がん疼痛治療では非ステロイド性消炎鎮痛薬である NSAID が長期間投与されることになる。しかし、高齢者では腎機能が低下しており、NSAID の投与がさらに腎機能を悪化させる恐れがあることから、高齢者のがん疼痛治療での NSAID の使用には限界があると考えられていた。しかし最近開発されたエトドラクは選択的 COX-2 阻害薬であり、長期投与による胃腸障害や腎機能障害などの副作用が少ないと考えられる。そこで、エトドラクの長期投与が高齢者の進行がん患者の腎機能に与える影響について検討したところ、エトドラクは高齢者の進行がん患者の腎機能への影響が少なく、安全に使用できることが明らかになった。

#### A.研究目的

がん疼痛治療では非ステロイド性消炎鎮痛薬 (NSAIDs) が長期投与になることが多く、副作用について十分に注意する必要があるが、NSAIDs の選択基準についてはほとんど検討されてこなかった。特に、高齢者や化学療法などの影響で腎機能が低下している患者では、NSAIDs の投与に躊躇することも少なくない。最近開発されたエトドラクは選択的 COX-2 阻害薬であり、長期投与による胃腸障害や腎機能障害などの副作用が少ないと考えられている。これらの背景を踏まえ、選択的 COX2 阻害薬であるエトドラクの長期投与が高齢者の進行がん患者の腎機能に与える影響について検討した。

#### B.研究方法

対象は、北里大学病院麻酔科・緩和ケアチームにがん疼痛治療が依頼された患者のうち 70 歳以上の患者で、エトドラク 1 日 400mg 分 2 回の投与を 1 ヶ月以上継続した症例とし、エトドラクの投与開始前と投与後 1 ヶ月ごとに 24 時間クレアチニン・クリアランス (Ccr) を測定し、腎機能の評価を行った。

#### C.研究結果

エトドラクを 1 ヶ月以上投与されたのは 18 症例で、男性 12 例、女性 6 例、年齢は平均 77±8 歳 (平均±標準偏差、70-89 才) であった。エトドラクの投与期間は平均 3.7 ヶ月 (1-12 ヶ月)。投与前後での Ccr はそれぞれ 51±25、50±21ml/min であり、腎機能の有意な変化は認めなかった。また、エトドラクによる胃腸障害や、肝機能障害を疑われた症例はなかった。

#### D.考察

今回の結果から、エトドラクの長期投与は高齢者における進行がん患者の腎機能への影響は少ないことが明らかになった。腎機能が低下した進行がん患者では、NSAIDs の長期投与によって更に腎機能が低下する可能性があり、モルヒネの代謝物である M6G の蓄積を介して傾眠を助長することが予想されている。また、エトドラクは胃腸障害が少ない薬剤でもあり、副作用対策の薬剤を少なくすることも可能であり、がん疼痛治療における NSAIDs として長期投与が可能な薬剤である。

#### E.結論

高齢者のがん患者における非ステロイド性消炎鎮痛薬の使用に際しては、選択的 COX2 阻害薬であるエトドラクを長期投与をしても、腎機能に影響が少なく副作用も生じにくいことが示された。

#### F.健康危険情報

なし

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-2

G. 研究発表

1. 論文発表

○的場元弘;がん疼痛治療におけるオピオイド鎮痛薬の問題点、臨床精神病理 3 (7) 661-668,2000

○的場元弘;鎮痛薬の副作用とその予防、今日の緩和治療 2 (1) 20-21,2000

○的場元弘、外須美夫;緩和医療とペインクリニシャン-大学における現状-ペインクリニック 21 (6) 824-830,2000

○的場元弘;非オピオイド鎮痛薬の特徴と使い方  
今月の治療 8(3); 30-40, 2000

2. 学会発表

○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 シンポジウム,2000 東京

○磯野雅子,的場元弘,稲村実穂子,外須美夫;がん疼痛治療にフェンタニールを使用した 100 例の検討, 第 5 回日本緩和医療学会,2000 熊本

○的場元弘,伊藤美由紀,村上敏史,外須美夫 国分秀也,奥津みな;フロセミドの吸入療法による呼吸困難感の改善,第 5 回日本緩和医療学会,2000 熊本

○的場元弘,磯野雅子,三谷浩之,村上敏史,外須美夫;がん疼痛治療におけるエトドラク of 長期投与と腎機能への影響,日本臨床麻酔学会 第 20 回大会 H12.10.27 佐賀

Matoba M;Difficulties in Cancer Pain Evaluation  
2nd Asian Pacific Symposium on Pain Control.2000 Sydney

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

(資料2) 高齢者のがん疼痛治療におけるCOX-2阻害薬の役割  
に関する研究の詳細

北里大学医学部麻酔科  
的場元弘, 外須美夫

がん性疼痛に対するNSAIDsの有用性はこれまで多くの報告があり、最近ではWHOがん疼痛治療ラダーのどの段階においてもNSAIDsを併用することが、質の高い鎮痛を維持するためには不可欠だと考えられている。しかし、NSAIDsの併用が重要視されている一方で、NSAIDsを選んで使うという考え方は十分には浸透していない。北里大学病院緩和ケアチームでは年間180~250例のがん患者の苦痛緩和に当たっているが、そのうち約95%ががん疼痛の緩和を目的にした依頼である。

NSAIDsは使い慣れたものを使い、副作用がでたらやめるという習慣に従って、痛みを訴えるがん患者の多くはNSAIDsの強力な坐剤を投与されていることがしばしばみられる。われわれの病院でも依頼される前に使われていたNSAIDsの使用頻度は、ジクロフェナク坐剤、ロキソプロフェン錠、フルルビプロフェンアキセチル、ジクロフェナク錠、ナプロキセン錠などの頻度が高くみられた。

がん患者の多くは高齢であり、年齢相応に腎機能が低下していることが予想される。また、われわれに依頼された多くの患者では、過去に行われた化学療法剤の影響で腎機能が低下している症例があり、NSAIDsの投与に当たっては、長期投与前に、腎機能に影響が少ない薬剤を選択する必要があると考えられた。進行がん患者では栄養状態が低下し、NSAIDsなどによって胃腸障害を生じると回復が悪く、また胃腸障害自体が患者の苦痛を増悪している。しかし、がん疼痛を訴える患者の多くは疼痛の原因治療を行うことが困難であり、NSAIDsなどの鎮痛薬を継続的に内服し続ける必要がある。

WHOがん疼痛治療ラダーのオリジナルでは第一段階で使用する薬剤として非オピオイドとされており、NSAIDsのほかにはアセトアミノフェンがある。しかし、我が国ではアセトアミノフェンの使用頻度はきわめて低く、大部分がNSAIDsとなっている。NSAIDsは3段階全てを通じて用いられるので投与期間が長期になる。

がん疼痛治療における腎機能低下はそれ自体も問題であるが、モルヒネの併用にも影響がでてくる。われわれの施設のデータでは24時間クレアチニン・クリアランスが30ml/min以下ではモルヒネの代謝物であるM6Gが蓄積し、眠気や傾眠を生じやすくなる。この研究では、COX-2阻害薬であるエトドラクを高齢者のがん疼痛治療に使用し、1ヶ月以上継続投与した症例での腎機能への影響を中心に評価した。

#### <対象と方法>

がん疼痛治療の目的で依頼された高齢者のがん患者にエトドラクの投与を開始し、1ヶ月以上経過した患者を対象にした。開始時点で、ニューロパシックペインによる疼痛などNSAIDsやオピオイドの使用で鎮痛が困難な疼痛は除外した。経過中に生じた諸症状については適宜各種鎮痛補助薬を併用した。水腎症、腎転移、エトドラク開始後に化学療法の前後でCcrが30%以上低下した症例と、死亡前1ヶ月以内のデータは今回の調査からは除外した。

エトドラクは1回200mgを1日2回朝と夕食後に内服させた。観察期間中は定期的に消化器症状の有無、血液検査を施行した。またクレアチニンクリアランスは1ヶ月ごとに測定した。エトドラクの鎮痛効果は過去のデータと比較したが腎機能への影響について検討したデータはなくVASのラフなデータで大きな差がでたかどうかを確認した。モルヒネ量の差がある可能性があるが、がん疼痛治療はNSAIDs単独

でなくオピオイドとの併用で質のよい鎮痛が得られればよいという考え方で検討した。

### <結果>

エトドラクを1ヶ月以上投与されたのは18症例で、男性12例、女性6例、年齢は平均77±8歳（平均±標準偏差、70-89才）であった。エトドラクの投与期間は平均3.7ヶ月(1-12ヶ月)。投与前後でのCcrはそれぞれ51±25、50±21ml/minであり、腎機能の有意な変化は認めなかった。BUN、Crの値も変化は認められなかった。また、エトドラクによる胃腸障害や肝機能障害を疑われた症例はなかった。

### <考察>

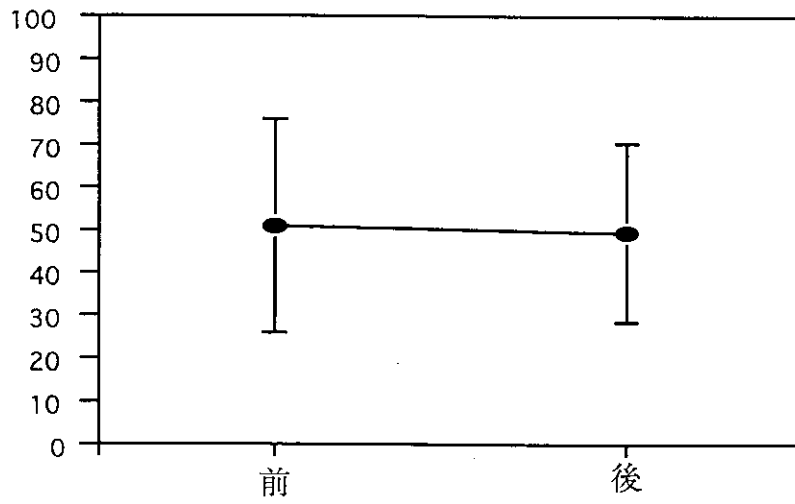
高齢者のがん疼痛治療のNSAIDsとして選択的COX-2阻害薬であるエトドラクを1ヶ月以上長期投与した。18人の症例で平均4.2ヶ月の投与を行したが腎機能低下は認められなかった。全ての患者でモルヒネなどのオピオイド鎮痛薬と併用する事で適切な鎮痛維持ができた。過去にわれわれが用いていたナプロキセンと比較しても同等の鎮痛効果が得られと考えられた。また、モルヒネの使用量がエトドラク使用によって増えるというようなことはなかった。エトドラクはWHOがん疼痛治療法における非オピオイド鎮痛薬として高齢者にも長期間の使用が可能な薬剤であると考えられた。

表 患者の年齢、病名、腎機能（前後のCcr, BUN, Cr）の一覧

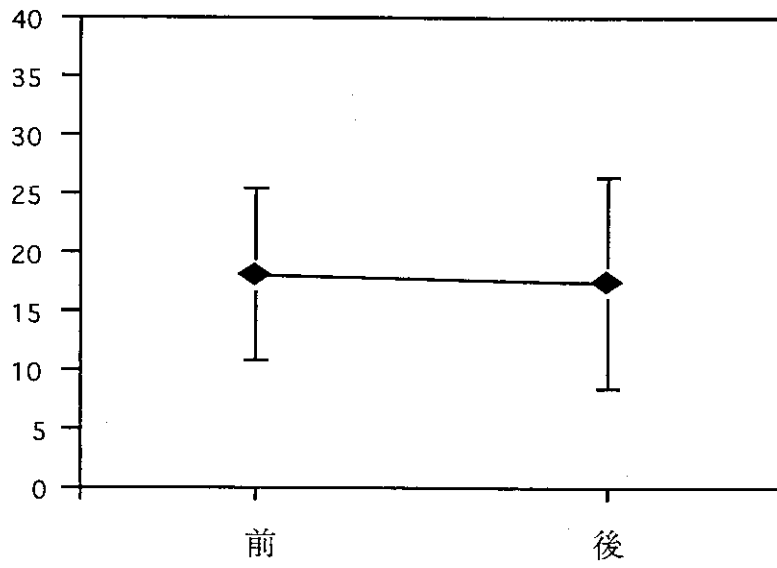
患者	年齢	性別	原疾患	転移	PreCcr	PostCcr	期間	PreBUN	PostBUN	PreCr	PostCr
1	75	M	PK	L/N転移	14	24	2	20	19	1.4	1
2	89	F	HCC	骨転移	22	25	10	13	17	0.8	0.9
3	68	M	前立腺癌	骨転移	60	80	3	17	14	0.5	0.5
4	57	F	卵巣がん	腹膜	55	50	2	12	10	0.6	0.1
5	82	M	尿管	L/N転移	38	40	2	14	13	0.4	0.6
6	80	M	前立腺癌	骨転移	48	46	1	15	14	0.5	0.5
7	83	M	腎盂腫瘍	骨転移	28	18	4	32	46	2	2.5
8	75	F	子宮頸癌	腹膜	45	33	4	18	17	0.9	1
9	73	F	不明	骨転移	41	36	4	13	14	0.6	0.4
10	72	M	前立腺癌	腰椎転移	72	63	2	15	14	0.8	0.6
11	80	F	胆嚢	骨転移	70	76	2	11	16	0.4	0.3
12	74	M	中咽頭	頸部浸潤	69	62	1	14	12	0.5	0.5
13	71	M	肺がん	脊椎	127	73	3	18	16	0.5	0.6
14	70	M	気管腫瘍	皮膚転移	62	85	3	22	20	1.3	0.7
15	77	M	口腔底腫瘍	腰椎転移	43	42	5	29	33	0.4	0.5
16	73	M	HCC	頸椎転移	37	30	1	36	21	1.5	1.6
17	78	M	前立腺癌	骨転移	38	38	12	12	8	1.1	0.6
18	73	F	肺癌	局所再発	51	74	5	14	11	0.7	0.6



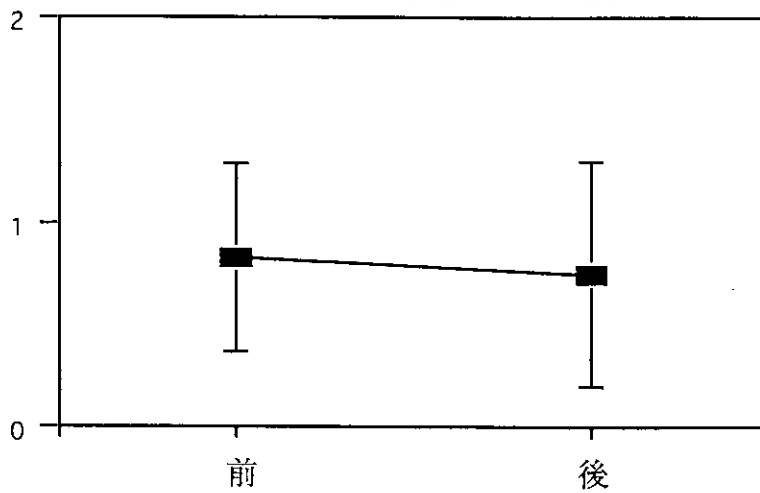
エトドラク投与前後のCcr (ml/min) の比較



エトドラク投与前後のBUNの比較



エトドラク投与前後のCrの比較



(資料3) 高齢者のがん疼痛治療におけるフェンタニルの役割に  
関する研究の詳細

北里大学医学部麻酔科  
的場元弘, 外須美夫

がん疼痛治療の主軸はモルヒネであるが、高齢者のがん患者は腎機能低下などの原因によってモルヒネ代謝産物であるM6Gの蓄積が生じやすく、適切な鎮痛を維持できても傾眠を来して日内リズムが確保できなくなる。一方、フェンタニルは代謝産物に活性がなく、腎機能が低下した症例においても傾眠などの副作用を生じにくいことが報告されている。フェンタニルの力価はモルヒネの100倍前後と考えられているが、がん疼痛患者での比較はなされておらず、とくに高齢者での換算力価については不明である。

そこで、本研究では、モルヒネからフェンタニルに変更を行った高齢者のがん患者で、モルヒネとフェンタニルによる鎮痛効果の比較、傾眠や吐き気などの副作用に及ぼす影響について検討した。

#### <対象と方法>

北里大学病院に入院中の高齢者の進行がん患者で、年齢は70歳から88歳の19人であった。モルヒネからフェンタニルへの変更理由は傾眠または眠気、せん妄などの精神症状、嘔気・嘔吐であった。腎機能障害を合併していた症例も含まれていた。持続静注のモルヒネからフェンタニルへの変換比は、一般的な鎮痛効果の力価に従って1:100を基準に行った。変更により疼痛が増強した場合には、モルヒネ投与中のVASを目標にフェンタニルの増量を行った。

傾眠の評価はRamsay Sedation Score (RSS)に従った。RSSは、鎮静度を6段階に分類したもので、覚醒度と傾眠度から成るスコアである。覚醒度を；(1)不安そうな、興奮または落ちつかない、眠れない、(2)協力的、適応、順応している、落ちついている、(3)従命に対する反応のみを示す、の3段階で評価する。また、傾眠度を、軽く眉間をたたか大きな音の刺激に対して；(4)勢いのよい反応、(5)鈍い、ゆっくりした反応、(6)反応しない、の3段階とする。このRSSの6段階を用いて、薬剤変更直前と変更後の24時間目に傾眠度を評価した。

#### <結果>

モルヒネの持続静注を受けていた症例の平均投与量は47mgだった。変更後のフェンタニルの平均投与量は0.56mgであった。モルヒネからフェンタニルへの変更によって疼痛が増強した症例に対してはフェンタニルの増量を行った。VASが改善した時点でのフェンタニルの平均投与量は1.2mgであった。フェンタニル投与量の調節は平均2.3日で行った。モルヒネからフェンタニルへの変更により新たな副作用は出現しなかった。モルヒネによる傾眠は、フェンタニルによってあきらかに減少し、日中覚醒時間も確保され、日内リズムの改善が得られた。RSSはモルヒネ時の平均3.8からフェンタニル時の2.4へと有意に低下した。

#### <考察>

高齢者の末期がん患者で傾眠や眠気が強い患者に対して、モルヒネからフェンタニルへ鎮痛薬を変更することは、鎮痛効果を維持できのまま、傾眠・眠気を有効に改善させることができることから、極めて有効な方法であることが示された。

これまでフェンタニルの鎮痛効果の力価はモルヒネの100倍程度とされていたが、今回の研究では交換比率から推測して約40倍であった。本研究により、モルヒネによる傾眠が認められる患者をフェンタニルへ変更することにより日内リズムが改善することに加えて、モルヒネからフェンタニルへの至適変換率が明らかになった。すなわち、モルヒネからフェンタニルへ変更する際の初回投与量の目

安が示された。

フェンタニルは合成アヘン類に分類されるミュー受容体作動薬である。フェンタニルは肝臓で代謝され、despropionyl-fentanylまたは、norfentanylを経て、despropionyl-norfentanylに分解され、尿中に排泄される。いずれの代謝物にも生物学的な活性はなく、腎機能障害などによる影響を受けにくい。このため、フェンタニルは腎機能の低下した症例において、鎮痛効果を維持しながら傾眠を改善できると考えられる。モルヒネの代謝産物のmorphine-6-glucoronideが鎮静作用をもち、腎からおもに排泄されることを考えると、腎機能低下患者での傾眠にとくにフェンタニルは有効と思われる。

モルヒネからフェンタニルへの変更する際に、疼痛軽減の目的で相対的にフェンタニルを増量する症例があった。しかし、どの症例も傾眠は改善した。モルヒネとフェンタニルの術後鎮痛に関する研究では、過鎮静の頻度がモルヒネでは5%であったのに対して、フェンタニルは1%と低かったことが報告されている。オピオイド鎮痛薬による鎮静は、主にカプパ受容体を介するが、フェンタニルはおもにミュー受容体に作用するアゴニストであり、カプパ受容体に対するモルヒネとフェンタニルの親和性の違いが、今回の結果をもたらしたのかもしれない。

### <結論>

高齢者の末期がん患者で傾眠や眠気が強い患者に対して、モルヒネからフェンタニルへ鎮痛薬を変更することは、鎮痛効果を維持できたまま、傾眠・眠気を有効に改善させることができることから、極めて有効な方法であることが示された。

表 患者の年齢、病名、フェンタニル開始理由、モルヒネ投与量、フェンタニル投与量、RSSおよびフェンタニル維持量一覧

患者	性別	年齢	診断	開始理由	モルヒネ (M)	フェンタ (F)	RSS:M	RSS:F	F維持
1	m	75	PK	傾眠	20	0.3	5	2	0.3
2	m	70	PK	嘔気	30	0.3	2	2	1
3	m	70	血管内皮腫	嘔気	20	0.2	2	2	0.2
4	m	71	MK	せん妄	50	1	4	3	5
5	m	77	尿管	傾眠	10	0.1	4	2	0.6
6	m	71	LC	傾眠	45	0.6	5	2	0.6
7	f	70	食道	せん妄	120	1	4	3	1
8	m	80	cap	傾眠	10	0.3	4	2	0.3
9	m	83	尿管	腎機能低下	120	1.2	3	2	3
10	f	77	耳下腺	傾眠	20	0.4	5	3	0.4
11	m	74	中皮腫	傾眠	30	0.3	4	2	0.7
12	f	77	膀胱	傾眠	80	1.2	4	3	1.5
13	m	88	平滑筋肉腫	腎機能低下	10	0.1	5	3	0.3
14	m	77	胆管癌	傾眠	180	1.8	4	3	3
15	f	86	舌	嘔気	40	0.4	3	3	0.8
16	m	73	LK	傾眠	10	0.2	4	2	1
17	m	73	HCC	傾眠	20	0.3	4	2	1.5
18	m	83	膀胱	腎機能低下	30	0.5	3	2	0.5
19	m	77	cap	せん妄	40	0.5	4	3	0.8

リドカインの軸索輸送に及ぼす影響に関する研究（分担研究報告書）

分担研究者 川上 倫 北里大学医学部生理学教授

研究要旨;局所麻酔薬であるリドカインが培養感覚神経の軸索輸送に及ぼす影響について検討した。低濃度（30 $\mu$ M）のリドカインをマウス培養感覚神経に投与すると順行性、逆行性の軸索輸送をともに抑制した。この抑制反応は、無 Ca<sup>2+</sup>細胞外液下や CAMII キナーゼ阻害薬投与下では認められなかった。さらにリドカインは神経細胞の樹状突起の成長も抑制した。これらの結果からリドカインは CAMII キナーゼの活性化を介して感覚神経の軸索輸送と樹状突起の成長を抑制することが示唆された。

A.研究目的

局所麻酔薬であるリドカインは高齢者に多く見られる帯状疱疹後神経痛などの神経因性疼痛の治療に効果が認められている。しかし、なぜリドカインが神経損傷後に生じる神経因性疼痛に効果があるかについては不明であった。一方、軸索輸送は、軸索伸展、シナプス形成に必要な物質や伝達物質の輸送も担う神経細胞の基本的機能であり、リドカインは感覚神経の軸索輸送に影響を及ぼす可能性が考えられる。神経因性疼痛の機序として、脊髄後角での感覚神経の発芽が重要視されているため、感覚神経の成長や軸索輸送に抑制作用を持つことが、神経因性疼痛治療に結びつく可能性がある。そこで、本研究ではリドカインの感覚神経の軸索輸送と樹状突起の成長に及ぼす影響について検討した。

B.研究方法

雄性成熟マウス（6週齢）をエーテルにて安楽死させ、脊髄後根神経節（DRG）を摘出し培養液中に移した。これらの神経節から神経細胞を単離し培養した。培養48時間後、細胞をチャンバー内に入れ、チャンバーを倒立型顕微鏡のステージ上に固定した。倒立型微分干渉顕微鏡によって得られるノルマスキー像を、アナログビデオカメラで取り込み、アナログ電気信号（一次元データ）に変換した。アナログ信号を、イメージプロセッサによって処理し、デジタル変換、デジタル増強及び画像改善処理を行った。この像を、連続的にリアルタイムでビデオモニター上に表示し、ビデオレコーダーで録画、保存した。軸索輸送の解析は、粒子の数を計測することによって行った。

C.研究結果

低濃度（30 $\mu$ M）のリドカインをマウス培養感覚神経に投与すると順行性、逆行性の軸索輸送をともに抑制した。この抑制反応はリドカインの濃度依存性に認められた。無 Ca<sup>2+</sup>細胞外液下や CAMII キナーゼ阻害薬投与下ではリドカインの軸索輸送抑制反応は認められなかった。さらにリドカインは神経細胞の樹状突起の成長も抑制した。

D.考察

神経の軸索輸送は神経細胞の生存、機能維持の基盤となる重要な機能である。最近の研究では、神経因性疼痛のような慢性の痛みの伝達には、一次感覚神経と脊髄神経間のシナプス形成や、シナプス伝達の増強が関与していることが明らかとなった。これらの事実から類推すると、リドカインが感覚神経のシナプス形成や伝達を修飾している可能性がある。われわれの結果からリドカインは CAMII キナーゼの活性化を介して感覚神経の軸索輸送と樹状突起の成長を抑制することが明らかになった。これらの機序を介して、リドカインは低濃度で神経因性疼痛の発生を防止する可能性が示唆される。

E.結論

高齢者の神経因性疼痛の治療薬として使用されるリドカインは、低濃度で CAMII キナーゼの活性化を介して感覚神経の軸索輸送と樹状突起の成長を抑制する。

F.健康危険情報

なし