

ヒトの薬物代謝機能は低下し、肝代謝型の薬物のクリアランスは低下する。モルヒネにおいても高齢者のクリアランスの低下が報告されている<sup>9)</sup>。しかし、モルヒネの薬物動態においては個人差が大きく様々な要因クリアランスに関与することが考えられる。我々が加齢によるモルヒネの代謝率 (M-3-G/M 比) への影響に関する検討では、代謝率への影響は認められなかった (未発表)。

バイオアベイラビリティは、49%という結果を得た。以前の報告<sup>9)</sup>では15~64%あるいは80%以上という値があるように、モルヒネはバイオアベイラビリティにおいても個人差が大きいことが報告されている。この一つの要因としては、モルヒネの消化管における薬物代謝の個人差の関与が推測される。また、胸水・腹水のクリアランスへの影響はみとめられなかった。今回の研究では、血中モルヒネ濃度が定常状態に達した時点で採血を行っており、定常状態では分布容積の変化は、クリアランスに影響が少ないため胸水・腹水の影響が今回は認められなかったものと思われる。肝機能障害のモルヒネクリアランスへの影響は、今回の研究では認められなかった。これは、肝硬変はモルヒネの薬物動態に影響するとの報告<sup>9)</sup>があるが、本研究の対象患者に肝硬変患者がいなかったためと思われる。

モルヒネの薬物動態に関しては、大きな個人差が存在すると報告<sup>7-10)</sup>されているが、今回の研究結果においても、分布容積、クリアランスおよびバイオアベイラビリティにおいて個体間変動 (CV%) (それぞれ 48%、21.6%、41.4%) が比較的大きく、個人差の存在が示唆された。モルヒネ投与設計時の予測精度において重要なことは、個人差をどう評価できるかにあると思われる。今回の研究では、モルヒネの薬物動態に影響する要因として、年齢、肝機能、胸水・腹水を検討しその影

響率を数値化し、血中モルヒネ濃度予測時に用いた。しかし、血中モルヒネ濃度の予測値と実測値の散布図からも明らかのように、今回算出したモルヒネ母集団パラメータを用いて予測したとき、血中濃度が高値を示す群で推定値から外れる症例が存在した。これの原因の一つはモルヒネの代謝が非線形である可能性が考えられる。さらに年齢、肝機能、胸水・腹水以外の要因による個体間変動 (個人差) も関与している可能性がある。その要因として、モルヒネ代謝酵素の遺伝的多型<sup>11)</sup>による薬物代謝の個体差も考慮すべきであろう。

今回の母集団薬物動態解析により得られた母集団パラメータとベジアンソフトを用いて投与計画を行えば、癌患者個々の血中モルヒネ濃度を希望する血中濃度域内に到達させるのに必要な投与量の予測を可能にするものと考えられるが、今後、予測精度を向上させるためにもモルヒネの薬物動態の個人差の要因 (代謝酵素の遺伝的多型等) を明らかにする必要があると思われる。

#### 研究協力者

- ・井沢邦英 (国立佐賀病院副院長)
- ・江口研二 (国立四国ガンセンター副院長)
- ・立石正登 (国立佐賀病院副薬剤科長)
- ・橋本久邦 (浜松医科大学教授薬剤部長)
- ・政田幹夫 (福井医科大学教授薬剤部長)
- ・森本茂文 (国立大阪病院薬剤部)

#### 文献

- 1) Svensson, J. O., Rane, A., Sawe, J. et al.: Determination of morphine, morphine-3- glucuronide and (tentatively) morphine-6- glucuronide in plasma and urine using ion-pair high-performance liquid chromatography. J. Chromatogr., 230:

- 427-432 (1982)
- 2) Svensson, J. O.: Determination of morphine, morphine-6-glucuronide and normorphine in plasma and urine with high-performance liquid chromatography and electrochemical detection. *J. Chromatogr.*, 375: 174-178(1986)
  - 3) 小西雅治、橋本広志: S-8114 投与後のモルヒネおよび代謝物、3-グルクロニド、6-グルクロニドのヒト血漿中および尿中濃度の測定法 (*J. Pharm. Sci.* 掲載予定)
  - 4) Baillie, S.: Age and the pharmacokinetics of morphine. *Age and Ageing*, 18: 258-262(1989).
  - 5) Glare, P.A and Walsh, T.D.: Clinical pharmacokinetics of morphine. *Therapeutic Drug Monitoring* 13: 1-23, 1991)
  - 6) Mazoit, J.X., Sandouk, P., Zetloui, P., et al.: Pharmacokinetics of unchanged morphine in normal and cirrhotic subjects. *Anesth. Analg.*, 66: 293-298(1987).
  - 7) Poulain P et al : Relative bioavailability of controlled release morphine tablets (MST continus) in cancer patients, *Br J Anaesth*, 61: 569, 1988.
  - 8) 平賀一陽他: モルヒネ徐放錠および水溶液投与後の癌患者におけるモルヒネの体内動態、*臨床薬理*, 20: 639, 1989。
  - 9) Wolff T, Samuelsson H, Hedner T: Morphine and morphine metabolite concentrations in cerebrospinal fluid and plasma in cancer pain patients after slow-release oral morphine administration. *Pain* 62: 147-154, 1995.
  - 10) Wolff T, Samuelsson H, Hedner T: Concentrations of morphine and morphine metabolites in CSF and plasma during continuous subcutaneous morphine administration in cancer pain patients. *Pain* 68:209-216, 1996. )
  - 11) Ramana Bhasker C, et al.: Genetic polymorphism of UGT-glucuronosyltransferase 2B7(UGT2B7) at amino acid 268: ethnic diversity of alleles and potential clinical significance. *Pharmacogenetics*. 10: 1-7(2000)

図1 血中モルヒネ濃度の実測値と推定値の散布図

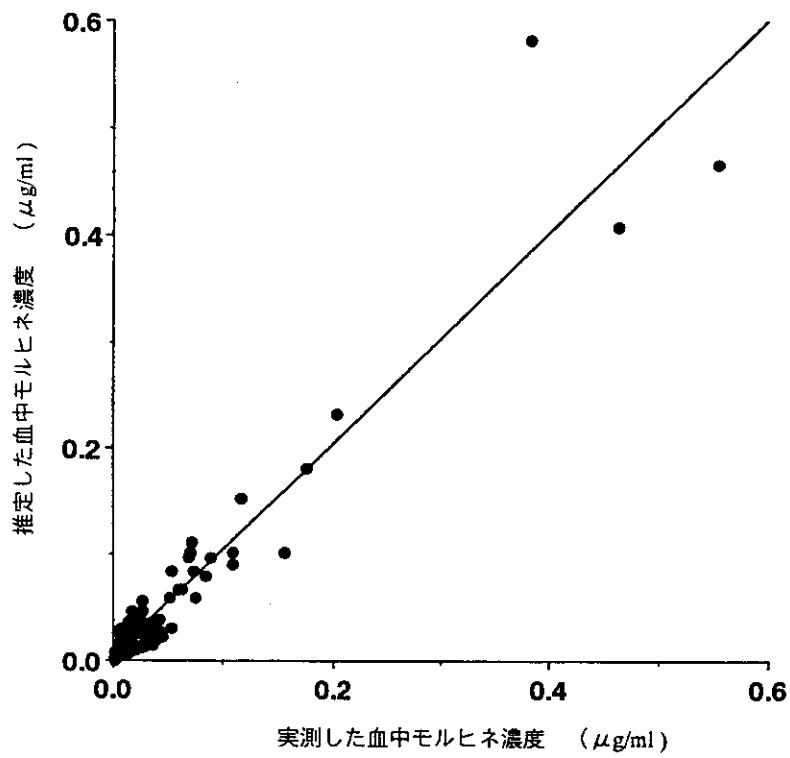
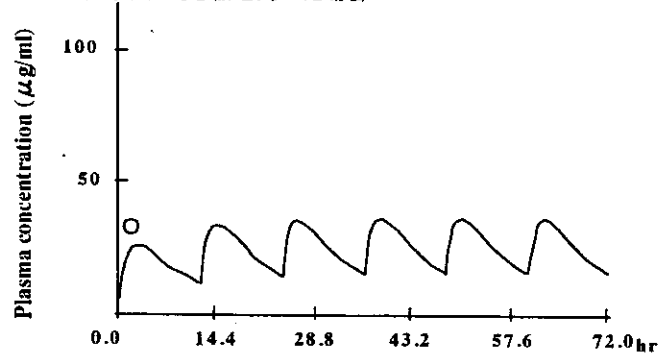


図2 60歳の患者における血中モルヒネ濃度シミュレーションカーブと実測値

A: 平均薬物動態値を用いた場合



B: 母集団薬物動態値を用いた場合

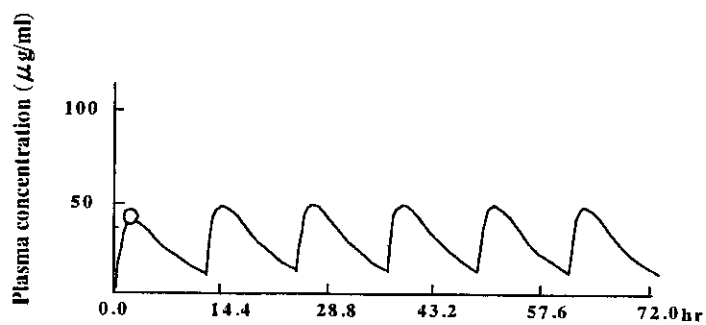


表1 モルヒネの母集団薬物動態値

平均値	
クリアランス (mL/min/kg)	18.2
分布容積 (L/kg)	10.3
バイオアベイラビリティ (%)	49.4
個体間変動 (CV%)	
クリアランス	21.6
分布容積	48.0
バイオアベイラビリティ	41.4
個体内変動 (±s.d.)	
$\epsilon_1$	0.149
$\epsilon_2$	$3.53 \times 10^{-3}$
クリアランスにおける影響因子 (率)	
年齢 (65歳以上)	1.24

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

分担研究報告書

モルヒネのおよぼす消化管運動機能異常の解明に関する研究

分担研究者 村國 均

東邦大学医学部第二外科 講師

研究要旨

がん疼痛治療におけるWHO 3段階ラダーのモルヒネは投与開始期、増量時にしばしば悪心嘔吐を合併し便秘対策にも苦慮する場合がある。しかし悪心・嘔吐、便秘の病態解明は未だ十分でない。

モルヒネによる消化管運動機能異常を腸管筋電図からみると次の3点に要約される①十二指腸に強収縮運動 (migrating motor complex-MMC)を誘導し irregular spiking activity 主体の amyogenesis 相に移行するため腸管内容の肛門側移送は遅延する。②嘔吐例では小腸上部から胃へ逆伝播する強収縮 (retrograde giant contraction-RGC) がみられる。③胃の基本的電気律動 electrical control activity(ECA) は不規則となり、このDysrhythmiaは悪心との関連性が指摘されている。

12年度分担研究は①、②、③にたいする麻薬拮抗薬レバロルファンの影響を観察した。

結果：レバロルファンはモルヒネによる消化管運動機能異常②③を改善し①は53%短縮された。

レバロルファンは疼痛への影響が少ない麻薬拮抗薬でありモルヒネ導入時の副作用対策として前投与、併用投与する有用性がある。

## A. 研究の目的

モルヒネによるがん疼痛の症状緩和を規制する因子として便秘や悪心・嘔吐などがあげられる。その病態の解明は未だ十分でなく対症療法が中心となる。モルヒネの消化管運動機能におよぼす問題を明らかにしたうえで本研究では麻薬拮抗薬レバロルフアンの有用性について検討したので報告する。

## B. 研究方法

- ① ビーグル犬 (n=3) を全身麻酔下に開腹。自製した8本の銀針双極電極を胃前庭部、十二指腸、小腸の各漿膜筋層内に埋没固定。同時に胃瘻 (8F 多用途チューブ) を造設した。電極、チューブ類は背側皮下から犬用ジャケット内におき術後10日目以降に活動電位を記録した。観察対象は空腹期強収縮運動 migrating motor complex-以下 MMC の発現周期、MMC disrupted time である amyogenesis 期の持続期間 胃の基本的電気律動 electrical control activity-以下 ECA の分時放電頻度 (CPM) と逆行性強収縮運動 retrograde giant contraction-以下 RGC を観察した。

モルヒネ単独投与群：胃瘻から直接、塩酸モルヒネ末 (2mg/kg) を生理食塩水 20ml に溶解し 20秒で注入。(実験回数 13回)

- ② レバロルフアン前投与群：モルヒネの 50分の1量のレバロルフアン (0.04mg/kg) をモルヒネ投与 60分前に皮下注した。(実験回数 5回)  
追加実験：モルヒネの amyogenesis 期にレバロルフアンを投与し amyogenesis 相への影響をみた (n=2)。

## C. 研究結果

### 1：モルヒネ単独投与群(n=13)

モルヒネ投与後 7~12 分で十二指腸から始まる異所性の強収縮運動を観察し 496.7±66.8 分間 amyogenesis 相に移行した。胃の ECA は不規則性が目立ち bradygastria (2.7±1.3) から tachygastria (12.9±0.3) まで多彩な dysrhythmia が 334.6±28.8 分間持続した。RGC 発現率は 13 例中 9 例 69.2% であった。

### 2：レバロルフアン前投与群(n=5)

レバロルフアン単独で十二指腸からはじまる異所性 MMC を 4 例、10 分以上持続する tachygastria を 3 例に認めた。レバロルフアン前投与下のモルヒネによる嘔吐、RGC はなく amyogenesis 相の持続時間(分)を (127.5, 198, 138, 275, 482) 平均 263.6±59.4 に短縮した。胃 ECA は 5CPM で変化しなかった例が 3 例、72~90 分後まで Tachygastria が目立つ例が 2 例、dysrhythmia 持続例が 1 例にみられた。モルヒネの amyogenesis 相にレバロルフアンを投与した追加実験では MMC は 104 分後に胃から発生し同時に dysrhythmia は 5CPM に回復した。

## D. 考察

空腹期の消化管運動には強い収縮波群 migrating motor complex-MMC が周期的に発現している。腸管内容の肛門側移送を担うとされておりハウス・キーパー作用と呼ばれる。この MMC が円滑に生じない場合は悪心・嘔吐、便秘などの消化器不定愁訴の原因となるだけでなく遷延した場合には bacterial translocation を招くことになる。

モルヒネは MMC の発現周期を用量に準じ延長する<sup>1)</sup>。嘔吐には即時型嘔吐 (acute drug induced emesis)、遅延性嘔吐 (delayed emesis) および予測性嘔吐 (anticipatory emesis) が知られている。モルヒネによる嘔吐は化学受容器引金帯 CTZ、前庭

器、消化管などを介し延髄の嘔吐中枢 VC を刺激するとみられているが消化管への直接作用との指摘がある<sup>2) 3) 4)</sup> Sha ら<sup>5)</sup>は嘔吐に先行し小腸中部に始まる逆行性の棘波を retrograde giant contraction-RGC として報告した。Lang ら<sup>8)</sup>は RGC に同期する胃の除波を指摘している。

Camilleri ら<sup>7)</sup>はヒトの胃電図 EGG から悪心・嘔吐に先行する dysrhythmia を示した。しかし今まで dysrhythmia 発生機序は解明されていない。各種制吐薬の成績(Fig. 1)をみるとドーパミン D2 受容体拮抗薬メトクロプラミドとステロイド(デキサメサゾン)をモルヒネの前投薬として投与した成績が amyogenesis の時相短縮に良好であったが dysrhythmia は改善されなかった。Dysrhythmia の発生機序は ECA が Cajal 細胞起源であることを除き明らかでない。レバロルフアンはオピオイド拮抗薬でありモルヒネの作用を緩和すると考えられる。低用量の Naloxone や Naltrexone を用いモルヒネの呼吸抑制に有効であったとの報告がある。モルヒネの生体への作用機序は神経系、内分泌系ともに交錯していること、低濃度でも症状を発現すること、感受性に個体差があることなどを含め副作用対策には難渋することになる。疼痛への影響が僅かな投与方法により麻薬拮抗薬を使用可能となれば最もよい副作用対策となると思われる。

#### E. 結論

モルヒネ投与後の悪心・嘔吐などの不快な症状の緩和にはオピオイドによる CTZ および VC を中心と

6. c

7. i. 1996 Aug;41(8):1546-50

8. Lang IM et al Gastrointestinal myoelectric correlates of vomiting in the dog.

Am J Physiol. 1986 Dec;251(6 Pt

する中枢作用の抑制とともに末梢臓器への直接作用を制御する必要がある。

レバロルフアンは Amyogenesis, dysrhythmia 持続時間の短縮および RGC を抑制し、モルヒネの副作用を減じる可能性が示唆された。

#### F. 文献

1. Sarna SK et al J Dose- and time-dependent biphasic response to morphine on intestinal migrating myoelectric complex. J Pharmacol Exp Ther. 1985 Sep;234(3):814-20.
2. Telford GL et al Morphine initiates migrating myoelectric complexes by acting on peripheral opioid receptors. Am J Physiol. 1985 Nov;249(5 Pt 1):G557-62.
3. Manara L et al Inhibition of gastrointestinal transit by morphine in rats results primarily from direct drug action on gut opioid sites. J Pharmacol Exp Ther. 1986 Jun;237(3):945-9.
4. Murphy DB et al Opioid-induced delay in gastric emptying: a peripheral mechanism in humans. Anesthesiology. 1997 Oct;87(4):765-70.
5. Sha S et al Extrinsic nervous control of retrograde giant contraction during vomiting in conscious dogs. Dig Dis S 1):G830-8.
9. Camilleri M et al Measurement of gastrointestinal motility in the GI laboratory. Gastroenterology. 1998

F. 研究成果の刊行に関する一覧

発表論文

氏名村國 均 緩和医療学講座 ABC：モルヒネの悪心・嘔吐におよぼすメカニズムとその対策。緩和医療学 Vol. 3 No1。72-78。2001

学会発表

・Hitoshi Murakuni, Tadaaki Shiba, Yukuo Tsugu  
Effect of Daily Morphine Administration on Gastro-intestinal Motility 16<sup>th</sup> Collegium International Chirurgiae Digestivae(CICD), Madrid 1998, Sep, 18

・村國 均、清宮清二、若林峰生、柴 忠明 モルヒネのおよぼす消化管運動異常について。第36

回日本癌治療学会、福岡1998,10

・村國 均 清宮清二 柳澤輝昌ほか

消化管におよぼすMorphineの影響。第一回日本国際消化管運動研究会、長崎1999,4,24

・村國 均 清宮清二 島田長人 柴 忠明

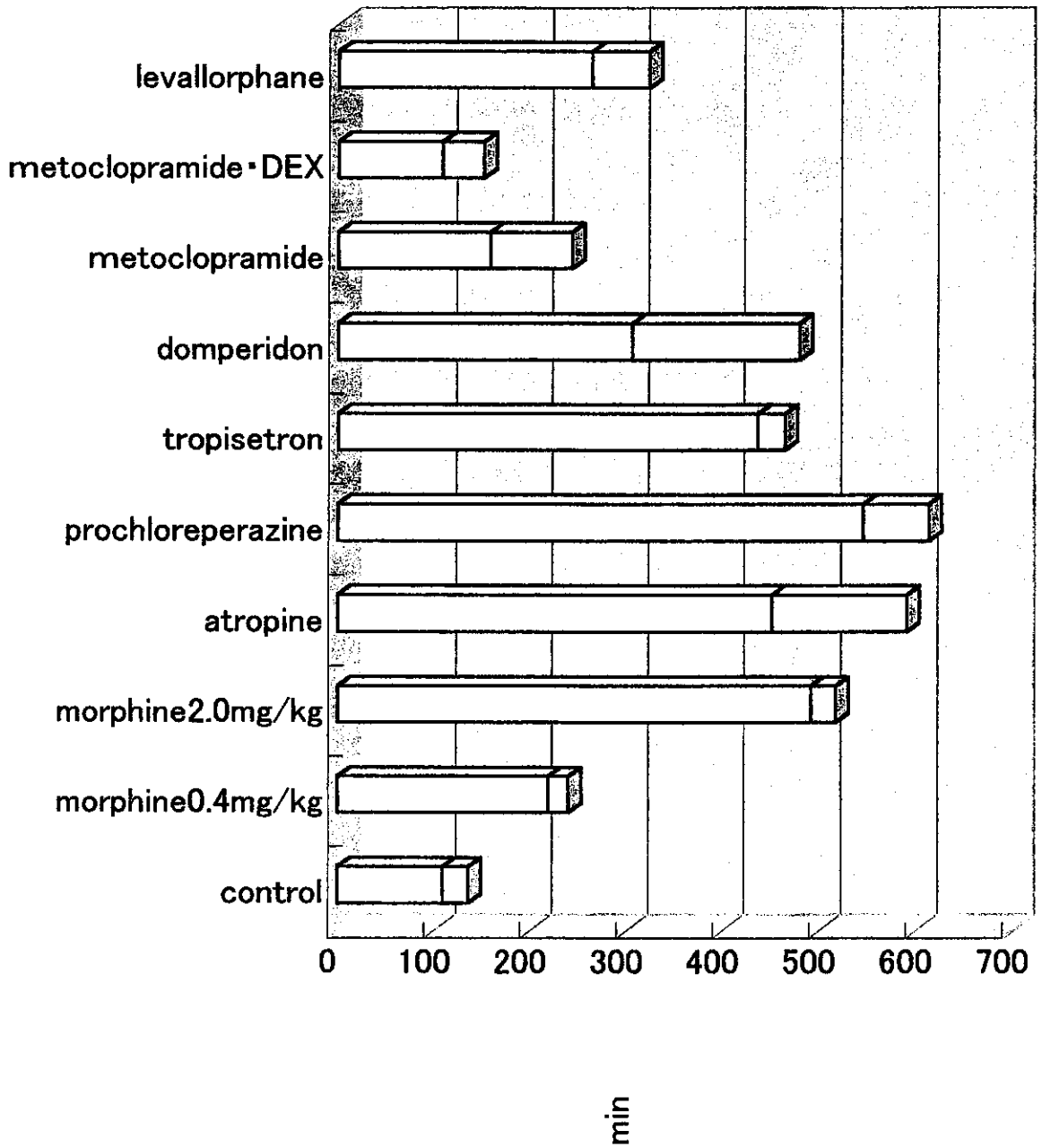
Morphineのおよぼす悪心・嘔吐などの消化器症状の解明とその対策。第55回日本消化器外科学会総会、宮崎2000,7

・村國 均 柴 忠明

臨床外科医のためのがん疼痛治療ガイドライン作成のこころみ。第62回日本臨床外科医学会(ワークショップ3)名古屋2000,11



# 各種制吐薬とamyogenesis持続時間



(Fig. 1)

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
村国 均	緩和医療学講座ABC：モルヒネの悪心・嘔吐におよぼすメカニズムとその対策	緩和医療学	Vol.3	No.72-78	2001
平賀一陽	WHO方式癌疼痛治療法（4） 本邦におけるがん疼痛治療の現状と課題点	Clinical Neuroscience	18(9)	988-989	2000
平賀一陽	WHO方式癌疼痛治療法（5） EBMに則ったがん疼痛治療ガイドラインの作成とその意義	Clinical Neuroscience	18 (10)	1120-1121	2000