

厚生科学研究研究費補助金

医薬安全総合研究事業

がん患者の痛みに対するモルヒネ適正使用の推進に関する研究

(H13-医薬-022)

平成13年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 平 賀 一 陽

平成14(2001)年 3月

## 目 次

### I. 総括研究報告

がん患者の痛みに対する

モルヒネ適正使用の推進に関する研究 ----- 1

平賀一陽

### II. 分担研究報告

1. がん疼痛における鎮痛薬投与前後の視覚アナログ尺度 (VAS) 値変化に基づく鎮痛効

果の評価—医師、看護婦に対するアンケート調査— ..... 15

平賀一陽

2. モルヒネ代謝酵素の遺伝子多形に関する研究 ..... 18

大橋京一

3. モルヒネ- $\beta$ -グルクロン酸 (M- $\beta$ -G) の

消化管運動におよぼす影響 ..... 24

村国 均

4. 癌疼痛治療におけるモルヒネ rescue dose の

至適用量に関する検討 ..... 29

篠 道弘

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 ..... 33

厚生科学研究費補助金 (医薬安全総合研究事業)

総括研究報告書

がん患者の痛みに対するモルヒネ適正使用の推進に関する研究

(H13-医薬-022)

主任研究者 平賀一陽

国立がんセンター中央病院 手術部長

研究要旨

モルヒネによるがん疼痛治療成績の向上のためには、痛みの評価・治療効果の評価、モルヒネの薬物体内動態や薬物代謝に関する情報、適正な rescue dose の投与量、適切な副作用対策が科学的に実施されることが必要である。

①治療効果の評価

医師・看護婦に、鎮痛薬投与前後の VAS 値変化を鎮痛効果 (著効、有効、やや有効、無効) としてどのように捉えているのかを調査・検討した結果、痛みがコントロールされていない状態で鎮痛薬を増量または変更した場合は、VAS 前値が 4cm のときは 1cm 以上の減少、VAS 前値が 5 から 6cm のときは 2cm 以上の減少、7 または 8cm のときは 3cm 以上の減少、9cm のときは 4cm 以上の減少、10cm のときは 5cm 以上の減少が有効であるという結果であった。

②モルヒネ代謝率測定

モルヒネ経口製剤群の代謝率は静脈投与群の約 2.5 倍であり、経口投与時では腸管粘膜における代謝酵素の関与が大きいことが示唆された。いずれの投与経路においても代謝率は 10 倍近い個人差を認めた。

③M6Gの消化管運動に及ぼす影響

4microg/kg の M6G とモルヒネは M6G のみ嘔吐を誘発し、M6G の嘔吐誘発作用は 4microg/kg/h から認められた。M6G は同用量のモルヒネよりも消化管運動機能異常を誘発する可能性がある。

④モルヒネの鎮痛効果と嘔気・嘔吐作用

モルヒネ 0.3-1 mg/kg をフェレットへ皮下投与することにより、用量依存的な嘔気・嘔吐の回数およびエピソード数の増加を示したが、一方、嘔気・嘔吐を発現する最大用量であるモルヒネ 0.6 mg/kg を 1 週間投与した結果、投与開始 4 日目まで嘔気・嘔吐の発現が認められたが、投与後 5 日目より有意な嘔気・嘔吐の減弱が認められ、耐性の獲得を確認した。

⑤適正な rescue dose

rescue dose の服用量、服用の数、服用間隔に大きなばらつきが認められた。rescue dose の 1 回当たりの服用量として最少量は 2mg であり、最大量は 90mg であった。rescue dose 係数の平均値は 24.28% であり、最小値は 2.00% で、最大値は 100.0% であった。60mg 以下の場合の rescue dose 係数は、16.67% が 39 通り、25.00% が 41 通り、33.33% が 35 通り、50.00% が 47 通りと多かった。一方、徐放性モルヒネ製剤の 1 日総投与量が 60mg を上回る場合の rescue dose 係数は、8.33% が 16 通り、11.11% が 18 通り、16.67% が 22 通りが多かった。

3) rescue dose の服用回数と服用間隔

1 日当たりの rescue dose の服用回数が最も多かったのは 9 回 (2 名) で、8 回の患者は 2 名、7 回が 2 名、6 回が 7 名で、5 回は 13 名であった。rescue dose の服用間隔の最短時間は 18 分であり、次に服用間隔が短かった例は 20 分であり (2 名) であった。

以上の結果から、①治療効果を正確に評価した上での rescue dose の量、投与期間を定める必要がある。

②モルヒネ投与時の副作用である嘔気・嘔吐は鎮痛効果を示すモルヒネ量より少ない量で発現する。③M6G はモルヒネより嘔吐作用が強いので、モルヒネ代謝率の個人差が副作用発現に関与している可能性が示唆された。

#### 分担研究者

浜松医科大学臨床薬理学教授 大橋 京一

東邦大学医学部第二外科講師 村國 均

国立がんセンター中央病院 篠 道弘

#### A. 研究の目的

モルヒネによるがん疼痛治療成績の向上のためには、痛みの評価・治療効果の評価、モルヒネの薬物体内動態や薬物代謝に関する情報、適正な rescue dose の投与量、適切な副作用対策が科学的に実施されることが必要であるので、以下の事柄を研究の目的とした。

##### ①治療効果の評価

患者が伝達した VAS 値の変化を医療者が判定する鎮痛薬の鎮痛効果の評価に反映させる妥当性の検討を行うことである。看護婦、医師それぞれにアンケート調査を行い、鎮痛薬投与時に VAS で評価された痛みの変化を鎮痛効果としてどのように捉えているのか、また、二者間で鎮痛効果の捉え方に相違があるかどうかを検討した。

##### ②モルヒネ代謝率測定

がん疼痛患者でのモルヒネ代謝率（酵素活性）を算出し、UGT2B7 の遺伝子多型との関連を検討して、がん疼痛患者におけるモルヒネの遺伝的投与基準を設定する。

##### ③モルヒネ代謝産物の消化管運動に及ぼす影響

モルヒネの代謝産物である morphine-6-glucuronide (M6G) はモルヒネの4～5倍の鎮痛作用を有するが、悪心・嘔吐、便秘など消化管へおよぼす作用については十分解明されていないので、モルヒネを対照にM6Gの消化管運動に及ぼす作用をフォーストランスデュ

ーサー法により検討する。

##### ④モルヒネの鎮痛効果と嘔気・嘔吐作用

フェレット（白いたち）を用いてモルヒネにより誘発される嘔気・嘔吐作用を詳細に検討する。

##### ⑤適正な rescue dose の検討

徐放性モルヒネ製剤を服用中のがん患者を対象として、主に突発痛への対処を目的に使用されている rescue dose の、徐放性モルヒネ製剤の1日服用量に対する割合や服用量ならびに服用間隔などについて調査した。

#### B. 研究方法

##### ①治療効果の評価

何らかの理由で鎮痛薬を変更または増量した場合、それにとまなう VAS 値（以下鎮痛薬投与後値）の変化をもとに、変更または増量した鎮痛薬の治療効果を「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4カテゴリーでこの鎮痛薬投与の効果を評価する状況を設定した。

縦方向に鎮痛薬投与前の VAS 値を、横方向に鎮痛薬投与後の VAS 値をとった、121セルのマトリックス表の各セルに、記載者の評価による鎮痛薬投与効果に該当する記号（◎：著効、○：有効、△：やや有効、×：無効）の記入を依頼することによりデータを得た。

調査の集計に際しては、各回答の最頻値（最多数を占めた回答）を求めるとともに、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の四つのカテゴリーそれぞれ1、2、3、4のスコアを与えて平均値等を算出した。また、得られた平均値は四捨五入により整数化し、もとのカテゴリーに戻した。

医師、看護婦間の比較に際しては、まず以下の

手順で有効域閾値、無効域閾値を求めた。医師、看護婦に対する調査においては、各々の鎮痛薬投与前値ごとに、鎮痛薬投与後値の最大「有効」値を有効域閾値、最小「無効」値を無効域閾値とした。

## ②モルヒネ代謝率測定

がん疼痛患者で、硫酸モルヒネ徐放製剤を経口投与されている入院患者25症例、塩酸モルヒネ注射液の持続点滴を受けている入院患者10症例を対象とした。採血は、血中モルヒネ濃度が定常状態に達した時点で行った。硫酸モルヒネ徐放製剤投与群では投与前、投与後2時間、6時間の計3回であった。一方、塩酸モルヒネ注射液の持続点滴投与群は1～2回行った。また、血中モルヒネ代謝物濃度/モルヒネ濃度 (M-3-G/M 及び M-6-G/M) 率の時間薬理学的変動を検討するため、モルヒネ持続点滴中の4症例から昼 (12:00) と夜 (24:00) の2回採血を行った。

M-3-G / M 率におけるモルヒネ点滴時と経口投与前時の有意差は、独立した2群の差の検定を Student's t-test を用いて、また、M-3-G / M 率および血中モルヒネ濃度/投与量率の各採血時間群の有意差は、一元配置分散分析法 (One-factors ANOVA) を用いて統計学的検討を行った。

## ③モルヒネ代謝産物の消化管運動に及ぼす影響

ビーグル犬を全身麻酔下に開腹し消化管運動記録用フォーストランスデューサーを胃前庭部、十二指腸、小腸の各漿膜筋層内に固定し、背側皮下に導き平型ケーブルに接続し犬用ジャケット内に留置する。2週以降に無拘束・意識下の消化管運動を収録解析用ソフト (エイトスター、スターメディカル株) 上に記録した。観察対象は逆行性強収縮運動 retrograde giant contraction 以下 RGC と嘔吐の有無、異所性強収縮運動 phase III-like-

activity, amyogenesis 相持線状時間と空腹期強収縮運動 migrating motor complex 以下 MMC の発現周期である。

各薬剤は生理食塩水 10ml に溶解し約 10 秒で前肢静脈内に投与する。また持続投与法を追加した。M-6-G の投与方法、用量は予備実験の段階のためモルヒネに準じ下記の用量を設定した。

M-6-G : 4, 20, 100, 200microg/kg (Bolus) および 1, 4, 20, 40, 400 microg/kg/h

モルヒネ : 4, 40, 100, 400microg/kg (Bolus) および 4, 20, 40microg/kg/h

## ④モルヒネの鎮痛効果と嘔気・嘔吐作用

フェレットを用いて、モルヒネ (0.1, 0.3, 0.6, 1.0, 1.7 および 3 mg/kg, s.c.) による嘔気・嘔吐の回数、エピソード数 (嘔気から嘔吐に至るまでの回数)、潜時および発現率を測定した。モルヒネ 0.6 mg/kg を 1 週間反復投与し、毎日上記の指標を測定・観察し、またその耐性形成についても検討した。さらに、モルヒネ誘発嘔気・嘔吐作用の発現機構を検討するため、ドパミン D2 受容体拮抗薬のドロペリドール (3 mg/kg, s.c.)、麻薬拮抗薬のナロキソン (1 mg/kg, s.c.) をそれぞれモルヒネ投与の 30 分および 15 分前に投与し、モルヒネ誘発嘔気・嘔吐作用への影響を検討した。

## ⑤適正な rescue dose の検討

2001 年 1 月より同年 6 月までの期間に、国立がんセンター中央病院に入院中の患者で徐放性モルヒネ製剤とともに、モルヒネ水が処方されていた患者を対象とした。

実際に服用した徐放性モルヒネ製剤の服用量の 1 日総量とともに、モルヒネ水の服用量と服用時刻を調査し、徐放性モルヒネ製剤の 1 日総量に対する rescue dose の割合を把握するため、モルヒネ水として服用したモルヒネ量を徐放性モルヒ

ネ製剤の1日総量で除した値を算出した。

rescue dose 係数 (%) = (rescue dose として用いられた1回当たりのモルヒネ量/徐放性製剤として投与されたモルヒネの1日総量) × 100 式

(1)

## C. 結果

### ①治療効果の評価

医師、看護婦それぞれ110、380名であった。鎮痛薬投与前後のVAS値変化を鎮痛効果(著効、有効、やや有効、無効)としてどのように捉えているのかを調査・検討した結果、医師においては、鎮痛薬投与前VAS値が0から3cmのときは、鎮痛薬変更によりVAS値が不変であれば有効と考えていた。さらに、痛みがコントロールされていない状態で鎮痛薬を増量または変更した場合は、VAS前値が4cmのときは1cm以上の減少、VAS前値が5から7cmのときは2cm以上の減少、8または9cmのときは3cm以上の減少、10cmのときは4cm以上の減少が有効であるという結果であった。

看護婦へのアンケート調査結果は、コントロールされていない状態で鎮痛薬を増量または変更した場合は、VAS前値が4cmのときは1cm以上の減少、5または6cmのときは2cm以上の減少、7または8cmのときは3cm以上の減少、9cmのときは4cm以上の減少、10cmのときは5cm以上の減少が有効であるという結果であった。

鎮痛効果判定に影響を及ぼす程度の実質的な差は、看護婦、医師の二者間で認められなかったが、違いのみられたセルの内容を詳細に比較すると、医師の判定にくらべ看護婦の判定のほうが一般的に厳しい傾向にあること、すなわち有効と評価するためにはVASのより強い改善を必要とす

ることも推測された。

医師・看護婦に、鎮痛薬投与前VAS値が0から3cmのときは、鎮痛薬変更によりVAS値が不変であれば有効と考えていた。

### ②モルヒネ代謝率測定

モルヒネ経口製剤群の代謝率は静脈投与群の約2.5倍であり、経口投与時では腸管粘膜における代謝酵素の関与が大きいことが示唆された。いずれの投与経路においても代謝率は10倍近い個人差を認めた。この大きな個人差はモルヒネの薬物代謝酵素における遺伝子多型の存在を強く示唆するものであり、遺伝子多型解析を進めることにより、オーダーメイド医療の推進が期待できる。

### ③モルヒネ代謝産物の消化管運動に及ぼす影響

4microg/kgのM6GとモルヒネはM6Gのみ嘔吐を誘発し、M6Gの嘔吐誘発作用は4microg/kg/hから認められた。amyogenesisはM-6-Gが2倍量のモルヒネより遷延した。M6Gは低濃度から高濃度まで即時型嘔吐を誘発しamyogenesisは遷延したが、再び発現してくるMMC周期に影響はなかった。M6Gは同用量のモルヒネに対して消化管運動機能異常を誘発する可能性がある。

### ④モルヒネの鎮痛効果と嘔気・嘔吐作用

モルヒネ0.3-1mg/kgをフェレットへ皮下投与することにより、用量依存的な嘔気・嘔吐の回数およびエピソード数の増加を示したが、鎮痛用量の1.7-3mg/kgでは嘔気・嘔吐は認められなかった。また、モルヒネによる嘔気・嘔吐の発現潜時は、投与後5分前後であった。一方、嘔気・嘔吐を発現する最大用量であるモルヒネ0.6mg/kgを1週間投与した結果、投与開始4日目まで嘔気・嘔吐の発現が認められたが、投与後5日目より有意な嘔気・嘔吐の減弱が認められ、耐性の

獲得を確認した。一方、フェレットにおけるこのようなモルヒネ誘発嘔気・嘔吐作用は、ドパミン D2 受容体拮抗薬のドロペリドールの前投与により抑制傾向を示したものの、有意な抑制は認められなかった。一方、麻薬拮抗薬のナロキソンの前投与によっては、モルヒネ誘発嘔気・嘔吐作用は完全に抑制された。

#### ⑤適正な rescue dose

徐放性モルヒネ製剤および rescue dose としてモルヒネ水を同日内に内服し、麻薬施用記録票より服用量や服用時刻が明確な患者は 158 名（男性：98 名、女性 60 名）で、であった。

##### 1) rescue dose の服用量

rescue dose の 1 回当たりの服用量として最小量は 2mg であり、最大量は 90mg であった。

##### 2) rescue dose 係数の分布

rescue dose 係数の平均値は 24.28% であり、最小値は 2.00% で、最大値は 100.0% であった。

徐放性モルヒネ製剤の 1 日総投与量が 60mg 以下の場合の rescue dose 係数は、16.67% が 39 通り、25.00% が 41 通り、33.33% が 35 通り、50.00% が 47 通りと多かった。

一方、徐放性モルヒネ製剤の 1 日総投与量が 60mg を上回る場合の rescue dose 係数は、5.56% が 6 通り、6.67% が 6 通り、8.33% が 16 通り、10.0% が 5 通り、11.11% が 18 通り、12.50% が 5 通り、16.67% が 22 通りが多かった。

##### 3) rescue dose の服用回数と服用間隔

1 日当たりの rescue dose の服用回数が最も多かったのは 9 回（2 名）で、8 回の患者は 2 名、7 回が 2 名、6 回が 7 名で、5 回は 13 名であった。

rescue dose の服用間隔の最短時間間は 18 分であり、次に服用間隔が短かった例は 20 分であり（2 名）であった。

## D. 考察

治療効果の評価については医師、看護婦間の差異は認められなかったが、今年度は緩和医療専門施設の看護婦とがん専門病院従事の看護婦間での差異を検討する調査を異を検討する調査を実施して普遍的な痛みと治療効果の評価基準を作成する必要がある。また、rescue dose に用いるモルヒネ量として、1 日総量の 5~15%、10~15%、1 日量の 1/6、1/4~1/6 など、種々の数値が提唱されているが、いずれもがん患者を対象とした検討結果から導き出された数値ではない。今回の調査では、実際に用いられている rescue dose の服用量や服用間隔が明らかになったが、必ずしも全てが上記の数値に合致しておらず、大きく逸脱する例も観察された。今後、rescue dose の至適投与法を確立するためには、rescue dose を服用した後の鎮痛効果や除痛に関する満足度などのデータ収集ならびに解析を行なう必要があると考える。

肝の UGT 活性は、モルヒネの薬物動態の重要な決定要因であり、モルヒネのバイオアベイラビリティにおける個人差は、モルヒネを代謝する組織（器官）での酵素活性の差によるものであると報告されている。近年、ヒト小腸には UGT が存在しているとの報告がある。さらに、ヒト、ラットの腸管上皮細胞を用いた研究では、モルヒネの腸管での代謝を認めている。また、ラットを用いた研究では、腸管でのモルヒネ代謝がモルヒネの全除去に占める割合は 46% であるとの報告もある。これらのことから、経口投与のモルヒネ代謝では、肝臓以外の腸管粘膜での代謝がモルヒネの生体利用率に大きく関与していることが推測され、モルヒネの経口投与時の M3G/モルヒネ、M6G/モルヒネ率が点滴投与群に比し高値を

示したものと考えられる。このことはモルヒネ経口投与の方が注射投与より嘔気・嘔吐がより多く出現する可能性を示唆している。

モルヒネの代謝産物であるM6Gは薬理的活性を有し、経口投与時は静脈内投与時より高値を示す。モルヒネ及びM6Gの消化管運動への作用をビーグル犬で検討した結果、モルヒネ4、40 $\mu$ g投与時よりM6G20、200 $\mu$ g静注群の方が嘔気が激しく、また頻回に観察された結果（静注の方が経口より嘔吐が少ない可能性の示唆）を踏まえて、モルヒネ+M6G投与時の消化管運動を検索すると同時に効果的なモルヒネによる嘔気対策をビーグル犬で検討する。また、鎮痛効果と副作用発現域の検討もフェレットやラットを用いて検討する。

モルヒネはUGTによってグルクロン酸抱合され、未変化体モルヒネ、M3G、M6Gになる。M6Gは未変化体モルヒネの数倍の鎮痛効果を示す報告（Osbonら）や鎮痛効果は少ないという報告（平賀）があり、また静脈投与より経口投与の方が値が高いことが知られているが、M6Gの消化管運動への影響の報告は少ない。臨床的には静脈内モルヒネ投与の方が経口投与より嘔気が少ない印象があるが、その機序は解明されていない。がん患者におけるモルヒネの薬物体内動態と薬物代謝に関する情報の研究では、モルヒネ代謝率に最大値と最小値に約10倍の個人差が認められた結果とM6G投与による嘔吐はモルヒネ投与量に比して低濃度で出現する結果を踏まえてモルヒネ投与中の患者のモルヒネ濃度とモルヒネ代謝酵素（UGT）の遺伝子多型解析を行うことにより、モルヒネ投与時の指標、いわゆる遺伝的投与基準の作成を行う必要である。

モルヒネはその強力な鎮痛作用と共に、嘔気・

嘔吐作用、便秘作用、呼吸抑制作用、搔痒感等の様々な副作用を引き起こすことも知られている。なかでも嘔気・嘔吐作用はがん疼痛治療領域においてモルヒネを使用している患者の約半数に認められ、臨床においても重要視されている副作用である。結果においても示したように、モルヒネは0.6 mg/kgを最大値とするベル型の嘔気・嘔吐を示したが、鎮痛用量のモルヒネ1.7-3 mg/kgでは有意な嘔気・嘔吐を観察することはできなかった。このように、フェレットにおいてモルヒネ投与により鎮痛作用が認められる用量よりも低用量において嘔気・嘔吐作用の発現が認められた。これらの結果から、鎮痛と嘔気・嘔吐の用量的な差別化が可能と考えられる。そのため、適切な用量のモルヒネを投与すれば、ある程度の嘔気・嘔吐は回避あるいは減弱できる可能性があると思われる。一方、モルヒネの有する薬理作用には、耐性が生じにくい作用と生じやすい作用に区別されている。一般に、縮瞳、便秘作用に対しては耐性が生じにくいのにに対し、嘔気・嘔吐、呼吸抑制作用に対しては耐性がつきやすいことが知られている。本研究においても、嘔気・嘔吐作用を発現する最大用量であるモルヒネ0.6 mg/kgを1週間連続投与することにより、投与後5日目より有意な嘔気・嘔吐作用の減弱が認められたことから、臨床での報告と同様に、動物レベルにおいてもモルヒネの嘔気・嘔吐作用には耐性が生じることが確認された。モルヒネによる嘔気・嘔吐作用は主にCTZを介して嘔吐中枢を刺激することによって引き起こされることが知られている。このモルヒネ誘発嘔気・嘔吐作用の発現機構を明らかにするため、ドパミンD2受容体拮抗薬であるドロペリドールおよび麻薬拮抗薬であるナロキソンを用いて検討を行った。その結果、フェレ



ットにおけるモルヒネ誘発嘔気・嘔吐作用は、麻薬拮抗薬のナロキソンにより、完全に抑制されるのに対し、ドパミン D2 受容体拮抗薬のドロペリドールでは抑制傾向を示したものの、有意な抑制は認められなかった。これらのことから、モルヒネによる嘔気・嘔吐作用の発現にはドパミン D2 受容体だけでなく他の機構も関与している可能性もあり、さらなる詳細な検討が必要である。

また、本研究においてラットにおけるモルヒネ誘発異味症の検討を行ったが、条件を確立することができなかった。しかし、疼痛下では異味症をとらえることができた。実際にフェレットやイヌは高価であり、研究に限界があるためラットやマウスのような小動物での検討が不可欠である。今後、このラットを用いた疼痛下における異味症モデルを確立させ、モルヒネによる嘔気・嘔吐の研究に応用していく。

## E. 結語

①治療効果を正確に評価した上での rescue dose の量、投与期間を定める必要がある。

②モルヒネ投与時の副作用である嘔気・嘔吐は鎮痛効果を示すモルヒネ量より少ない量で発現する。

③M6Gはモルヒネより嘔吐作用が強いので、モルヒネ代謝率の個人差が副作用発現に関与している可能性が示唆された。

## F. 参考文献

各分担研究者の報告書参照。

## G. 研究発表

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

立石正登、橋本敏章、山口淳三、藤岡ひかる、井沢邦英、政田幹夫、大橋京一：モルヒネの腸管における代謝一癌患者での検討一、第 22 回日本臨床薬理学会年会、2001 年 12 月 14 日、横浜（臨床薬理 33(1): 109S-110S, 2002)

・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,

研究協力者：

- ・ 鈴木 勉 (星薬科大学)
- ・ 江口 研二 (国立四国ガンセンター副院長)
- ・ 高田 昇平 (国立療養所福岡東病院呼吸器科)
- ・ 立石 正登 (国立療養所福岡東病院薬剤科副科)

長)

- ・橋本 久邦 (浜松医科大学教授・薬剤部長)
- ・藤岡 ひかる (国立佐賀病院外科医長)
- ・政田 幹夫 (福井医科大学教授・薬剤部長)
- ・澤田大介 (国立がんセンター中央病院薬剤部)
- ・宮野早苗 (国立がんセンター中央病院薬剤部)

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

総括研究報告書

がん疼痛における鎮痛薬投与前後の視覚アナログ尺度（VAS）値変化に基づく鎮痛効果の評価

—医師、看護婦に対するアンケート調査—

主任研究者 平賀一陽

国立がんセンター中央病院手術部長

研究要旨

医師、看護婦それぞれにアンケートをおこない、鎮痛薬投与前後のVAS値変化を鎮痛効果（著効、有効、やや有効、無効）としてどのように捉えているのか、また二者間で鎮痛効果の捉え方に相違があるかどうかを調査・検討した。医師、看護婦それぞれ110、380名であった。医師においては、鎮痛薬投与前VAS値が0から3cmのときは、鎮痛薬変更によりVAS値が不変であれば有効と考えていた。さらに、痛みがコントロールされていない状態で鎮痛薬を増量または変更した場合は、VAS前値が4cmのときは1cm以上の減少、VAS前値が5から7cmのときは2cm以上の減少、8または9cmのときは3cm以上の減少、10cmのときは4cm以上の減少が有効であるという結果であった。

看護婦へのアンケート調査結果は、コントロールされていない状態で鎮痛薬を増量または変更した場合は、VAS前値が4cmのときは1cm以上の減少、5または6cmのときは2cm以上の減少、7または8cmのときは3cm以上の減少、9cmのときは4cm以上の減少、10cmのときは5cm以上の減少が有効であるという結果であった。

鎮痛効果判定に影響を及ぼす程度の実質的な差は、看護婦、医師の二者間で認められなかったが、違いのみられたセルの内容を詳細に比較すると、医師の判定にくらべ看護婦の判定のほうが全般的に厳しい傾向にあること、すなわち有効と評価するためにはVASのより強い改善を必要とすることも推測された。

分担研究者

浜松医科大学臨床薬理学教授 大橋 京一

東邦大学医学部第二外科講師 村國 均

国立がんセンター中央病院 篠 道弘

A. 研究の目的

がんに伴う痛みは耐え難いものであり、患者のQOLを著しく損なう。それにもかかわらず十分な治療が行われていなかったことから、WHO（世界保健機関）は1986年に「WHO方式がん疼痛治療法」<sup>1)</sup>を提唱し、モルヒネの経口投与を中心とした治療法の普及に努めた。近年、日本においても

医療用モルヒネの消費量が飛躍的に増加したが、いまなおがんの痛みから解放されていない患者がいることも知られている<sup>2)</sup>。この原因の一つに痛みの評価および治療効果の評価が正確に行われていないことが指摘されている<sup>3)</sup>。

鎮痛薬の鎮痛効果を評価する場合には、客観的な指標がないので、患者から問診で伝えられた主観的な視覚アナログ尺度（Visual Analogue Scale: 以下VAS）や痛みの程度などの変化から、医師の総合的な判断で鎮痛薬の有用性を評価しているのが一般的である。

この研究の目的は、患者が伝達したVAS値の変

化を医療者が判定する鎮痛薬の鎮痛効果の評価に反映させる妥当性の検討を行うことである。今回、患者の状態を最も把握しやすい立場である看護婦、痛みの治療法を選択する医師それぞれにアンケート調査を行い、鎮痛薬投与時に VAS で評価された痛みの変化を鎮痛効果としてどのように捉えているのか、また、二者間で鎮痛効果の捉え方に相違があるかどうかを検討した。

## B. 対象および研究方法

EBM に則ったがん疼痛治療ガイドライン（日本緩和学会編）を有用性を検討した研究に参加した国立病院に勤務する医師、看護婦を対象にした。

### 1) 医師・看護婦に対する調査内容

10 cm の VAS を cm 単位で（すなわち整数化して）読み取った場合、とり得る VAS 値は 0、1、2、…、10 cm の 11 段階となる。このうち、鎮痛薬投与前 VAS 値（以下鎮痛薬投与前値）が 0 cm から 3 cm の間にある場合を痛みがコントロールされている状態、4 cm から 10 cm の間にある場合をコントロールされていない状態と大別した<sup>4)</sup>。何らかの理由で鎮痛薬を変更または増量した場合、それにとまう VAS 値（以下鎮痛薬投与後値）の変化をもとに、変更または増量した鎮痛薬の治療効果を「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の 4 カテゴリーでこの鎮痛薬投与の効果の評価する状況を設定した。

縦方向に鎮痛薬投与前の VAS 値（0、1、2、…、10 cm）を、横方向に鎮痛薬投与後の VAS 値（0、1、2、…、10 cm）をとった、121 (=11×11) セルのマトリックス表の各セルに、記載者の評価による鎮痛薬投与効果に該当する記号（◎：著効、○：有効、△：やや有効、×：無効）の記入を依頼することによりデータを得た（例：

鎮痛薬投与前値 2 cm が鎮痛薬投与後値 0 cm になれば著効と考える場合は◎を記入）。

### 2) 集計解析

医師および看護婦に対する調査の集計に際しては、各回答の最頻値（最多数を占めた回答）を求めるとともに、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の四つのカテゴリーそれぞれ 1、2、3、4 のスコアを与えて平均値等を算出した。また、得られた平均値は四捨五入により整数化し、もとのカテゴリーに戻した。

医師、看護婦間の比較に際しては、まず以下の手順で有効域閾値、無効域閾値を求めた。医師、看護婦に対する調査においては、各々の鎮痛薬投与前値ごとに、鎮痛薬投与後値の最大「有効」値を有効域閾値、最小「無効」値を無効域閾値とした。

## C. 結果

### 1) 調査用紙の回収

本調査を依頼した 20 施設から回収された調査用紙は、医師、看護婦それぞれ 110、380 名分であった。

### 2) 医師に対する調査

鎮痛薬投与前後の各 VAS 値に対応する回答の最頻値（および最頻値が占める割合）と平均値をそれぞれ左右に対比させて表 1 に示した。

最頻値でみると、痛みがコントロールされている状態では、鎮痛薬投与前値が 0 から 3 cm のときは、鎮痛薬を変更した結果の VAS 値が変化しなければ有効という結果であった。痛みがコントロールされていない状態で鎮痛薬を増量または変更した場合は、VAS 前値が 4 cm のときは 1 cm 以上の減少、VAS 前値が 5 から 7 cm のときは 2 cm 以上の減少、8 または 9 cm のときは 3 cm 以上の

減少、10cmのときは4cm以上の減少が有効であるという結果であった。

最頻値(表1左)でみた場合と平均値(表1右)でみた場合の比較からは、これら二つの代表値の間に9セルにおいて1段階の差異はみられたが、2段階以上の顕著な差異は認められなかった。

### 3) 看護婦に対する調査

医師に対する調査と同様の集計結果を表2に示した。

最頻値で見ると、痛みがコントロールされている状態では、鎮痛薬投与前値が0または1cmのときは、鎮痛薬を変更した結果のVAS値が1cm増加しても有効、2または3cmのときはこの値が維持できれば有効という結果であった。次に、痛みがコントロールされていない状態で鎮痛薬を増量または変更した場合は、VAS前値が4cmのときは1cm以上の減少、5または6cmのときは2cm以上の減少、7または8cmのときは3cm以上の減少、9cmのときは4cm以上の減少、10cmのときは5cm以上の減少が有効であるという結果であった。

最頻値(表2左)でみた場合と平均値(表2右)でみた場合の比較からは、これら二つの代表値の間に8セルにおいて1段階の差異はみられたが、2段階以上の顕著な差異は認められなかった。痛みがコントロールされていないVAS値が4cm以上での最頻値と平均値間の比較においては1セルにおいてのみ1段階の差異が認められた。

また、最頻値、平均値それぞれについての医師と看護婦間の比較においても顕著な差異は認められなかった。

## D. 考察

鎮痛薬の鎮痛効果を評価する場合には、客観的

な指標がないので、患者から問診で伝えられた主観的なVASや痛みの程度などの変化から、医師の総合的な判断で鎮痛薬の有用性を評価しているのが一般的であるが、その妥当性を検討した報告はない。患者の痛みの表現であるVAS値の変化を医療者がどのように評価すれば、患者の満足が得られる鎮痛薬の鎮痛効果の評価になるかを検討するために今回、医師、看護婦にアンケート調査を行い、痛みの評価法の一つであるVASを用いた痛みの評価と鎮痛効果がどのように関係しているのかを比較検討した。

医師、看護婦の調査結果については、マトリクス表中の各セル毎に記入された◎(著効)、○(有効)、△(やや有効)、×(無効)のなかで最も記入頻度の高かった最頻値を中心に検討した。

医師の回答においては疼痛がほぼコントロールされていると考えられる鎮痛薬投与前値3cm以下の領域では、VAS値減少に加えてこの値が維持していれば有効と判断されていた。一方、前値5から7cmでは2cm程度の減少で、前値8～9または10cmからの変動ではそれぞれ3または4cm減少した時に有効と判断されていた。また、無効と判定されるのは前値3cm以下の領域ではこの値が2～3cm増加したときであり、前値4cm以上の領域では維持または1cm増加したときであった。

4段階評価を1～4にスコア化して各セルごとに平均値をとった場合でも、最頻値の集計と大きな違いはなかった。とくに、有効領域に限れば、9cmの場合(最頻値では $\leq 5$ cm、平均値では $\leq 6$ cm)に差異がみられたのみであった。

看護婦の回答についても医師と同様の検討をおこなったが、医師の鎮痛効果の判定に比べてわずかな違いがあるのみで、両者はほぼ同様の基準

で鎮痛効果を認識していると考えられた。しかし、違いのみられたセルの内容を比較すると、医師の判定に比べ看護婦の判定のほうが全般的に厳しい傾向にあること、すなわち有効と評価するためには VAS のより強い改善を必要とすることも推測された。

研究協力者：

・ 鈴木 勉 (星薬科大学)

## E. 結語

医師・看護婦に、鎮痛薬投与前後の VAS 値変化を鎮痛効果（著効、有効、やや有効、無効）としてどのように捉えているのかを調査・検討した結果、鎮痛薬投与前 VAS 値が 0 から 3 cm のときは、鎮痛薬変更により VAS 値が不変であれば有効と考えていた。

痛みがコントロールされていない状態で鎮痛薬を増量または変更した場合は、VAS 前値が 4 cm のときは 1 cm 以上の減少、VAS 前値が 5 から 6 cm のときは 2 cm 以上の減少、7 または 8 cm のときは 3 cm 以上の減少、9 cm のときは 4 cm 以上の減少、10 cm のときは 5 cm 以上の減少が有効であるという結果であった。

## F. 参考文献

- 1)世界保健機関編：がんの痛みからの解放 WHO 方式癌疼痛治療法。金原出版、1987.
- 2)平賀一陽：本邦におけるがん疼痛治療の現状と今後の展望。ペインクリニック 20:479-484,1999.
- 3)Von Roenn J. et al: physician attitudes and practice in cancer pain management. Ann Intern Med 119:121-126, 1993.
- 4)平賀一陽, 稲垣知由：癌患者の痛みのアセスメント. Current Therapy 14(2):197-201, 1996.

# 醫師 最頻值

n = 110

	VAS after the treatment with A at increased dosage or a new analgesic B(cm)										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	○	△	×	×	×	×	×	×	×	×	×
1	◎	○	△	×	×	×	×	×	×	×	×
2	◎	◎	○	△	×	×	×	×	×	×	×
3	◎	◎	◎	○	△	×	×	×	×	×	×
4	◎	◎	◎	◎	○	△	×	×	×	×	×
5	◎	◎	◎	◎	◎	○	△	×	×	×	×
6	◎	◎	◎	◎	◎	◎	○	△	×	×	×
7	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	○	△	×	×
8	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	○	△	×
9	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	○	△
10	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	○

VAS with the present analgesic A(cm)

1

# 醫師 平均值

n = 110

	VAS after the treatment with A at increased dosage or a new analgesic B(cm)										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	○	△	△	×	×	×	×	×	×	×	×
1	◎	○	△	×	×	×	×	×	×	×	×
2	◎	○	○	△	×	×	×	×	×	×	×
3	◎	◎	○	○	△	×	×	×	×	×	×
4	◎	◎	○	○	△	×	×	×	×	×	×
5	◎	◎	◎	○	△	×	×	×	×	×	×
6	◎	◎	◎	◎	○	△	×	×	×	×	×
7	◎	◎	◎	◎	◎	○	△	×	×	×	×
8	◎	◎	◎	◎	◎	◎	○	△	×	×	×
9	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	○	△	×	×
10	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	○	△	×

VAS with the present analgesic A(cm)

2

# 看護婦 最頻値

n = 380

		VAS after the treatment with A at increased dosage or a new analgesic B(cm)										
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	◎	82%	28%	45%	59%	77%	94%	98%	99%	100%	100%	100%
1	◎	42%	39%	53%	75%	92%	98%	99%	100%	100%	100%	100%
2	◎	65%	59%	34%	67%	87%	97%	99%	100%	100%	100%	100%
3	◎	78%	53%	55%	48%	80%	96%	99%	100%	100%	100%	100%
4	◎	89%	49%	53%	45%	81%	96%	100%	100%	100%	100%	100%
5	◎	94%	71%	64%	53%	61%	90%	99%	99%	100%	100%	100%
6	◎	97%	81%	54%	51%	57%	70%	94%	99%	100%	100%	100%
7	◎	97%	86%	56%	58%	54%	55%	76%	97%	99%	100%	100%
8	◎	98%	90%	65%	59%	42%	55%	47%	86%	97%	100%	100%
9	◎	98%	93%	76%	51%	52%	49%	56%	52%	92%	98%	98%
10	◎	98%	93%	82%	48%	40%	50%	49%	49%	69%	95%	95%

VAS with the present analgesic A(cm)

③

# 看護婦 平均値

n = 380

		VAS after the treatment with A at increased dosage or a new analgesic B(cm)										
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	◎	1.44	2.40	3.05	3.36	3.75	3.93	3.98	3.99	4.00	4.00	4.00
1	◎	1.17	1.88	2.82	3.28	3.72	3.92	3.98	3.99	4.00	4.00	4.00
2	◎	1.06	1.42	2.27	3.02	3.61	3.87	3.97	3.99	4.00	4.00	4.00
3	◎	1.04	1.24	1.81	2.51	3.36	3.79	3.96	3.99	4.00	4.00	4.00
4	◎	1.01	1.11	1.56	2.29	3.20	3.79	3.95	4.00	4.00	4.00	4.00
5	◎	1.00	1.06	1.31	1.92	2.72	3.53	3.89	3.99	3.99	4.00	4.00
6	◎	1.00	1.03	1.20	1.67	2.35	3.00	3.66	3.94	3.99	4.00	4.00
7	◎	1.00	1.03	1.15	1.48	2.15	2.74	3.17	3.73	3.96	3.99	4.00
8	◎	1.00	1.02	1.10	1.37	1.90	2.47	2.91	3.30	3.83	3.97	4.00
9	◎	1.00	1.02	1.08	1.26	1.77	2.21	2.71	3.08	3.44	3.90	3.98
10	◎	1.00	1.02	1.07	1.20	1.69	2.02	2.51	2.90	3.26	3.63	3.93

VAS with the present analgesic A(cm)

④



がん患者の痛みに対するモルヒネ適性使用の推進に関する研究

研究課題: モルヒネによる鎮痛効果と嘔気・嘔吐

研究者: 平賀 一陽 (国立がんセンター中央病院手術部)

研究協力者: 鈴木 勉 (星薬科大学薬品毒性学教室)

A. 研究目的

麻薬性鎮痛薬であるモルヒネは、がん性疼痛患者において広く使用されているが、便秘、嘔気・嘔吐および呼吸抑制等の副作用により継続が困難な場合もあり、使用が制限されてしまう。その中でも特に、嘔気・嘔吐作用はがん性疼痛治療領域においてモルヒネを使用している患者の約半数に認められ、臨床においても重要視されている副作用である。モルヒネによる嘔気・嘔吐は主に化学受容器引金帯 (chemoreceptor trigger zone: CTZ) を介して嘔吐中枢を刺激することによって引き起こされることが知られている。そこで、フェレット (白いたち) を用いてモルヒネにより誘発される嘔気・嘔吐作用を詳細に検討した。さらに、モルヒネ慢性投与による嘔気・嘔吐に対する耐性形成についても合わせて検討した。また、ラットおよびマウスには CTZ がいないため嘔吐反射を示さないが、抗がん剤の投与や回転刺激、放射線照射など催吐作用のある刺激を与えると異味症 (pica) が生じてカオリン (ケイ酸アルミニウム水和物) などの栄養価値のない物や通常の餌としては異常な物に対して食欲を示す。この行動が制吐剤の前投与によって抑制できることから、ラットおよびマウスを用いても嘔気・嘔吐作用の研究に応用できることが明らかにされている。そこで、フェレットを用いたモルヒネにより誘発される嘔気・嘔吐作用に対する研究が、ラットを用いた異味症 (pica) を指標とする研究で代替できるかどうかの予備検討も合わせて行なった。

B. 研究方法

フェレットを用いて、モルヒネ (0.1, 0.3, 0.6, 1.0, 1.7 および 3 mg/kg, s.c.) による嘔気・嘔吐の回数、エピソード数 (嘔気から嘔吐に至るまでの回数)、潜時および発現率を測定した。モルヒネ 0.6 mg/kg を 1 週間反復投与し、毎日上記の指標を測定・観察し、またその耐性形成についても検討した。さらに、モルヒネ誘発嘔気・嘔吐作用の発現機構を検討するため、ドパミン D<sub>2</sub> 受容体拮抗薬のドロペリドール (3 mg/kg, s.c.)、麻薬拮抗薬のナロキソン (1 mg/kg, s.c.) をそれぞれモルヒネ投与の 30 分および 15 分前に投与し、モルヒネ誘発嘔気・嘔吐作用への影響を検討した。また、ラットを用いて、モルヒネ (2, 4 および 8 mg/kg, ip.) および抗がん剤であるシスプラチン (10 mg/kg, ip.) 投与後のカオリン (ケイ酸アルミニウム水和物) と普通飼料の摂取量を測定した。

C. 研究結果

モルヒネ 0.3-1 mg/kg をフェレットへ皮下投与することにより、用量依存的な嘔気・嘔吐の回数およびエピソード数の増加を示したが、鎮痛用量の 1.7-3 mg/kg では嘔気・嘔吐は認められなかった。また、モルヒネによる嘔気・嘔吐の発現潜時は、投与後 5 分前後であった。一方、嘔気・嘔吐を発現する最大用量であるモルヒネ 0.6 mg/kg を 1 週間投与した結果、投与開始 4 日目まで嘔気・嘔吐の発現が認められたが、投与後 5 日目より有意な嘔気・嘔吐の減弱が認められ、耐性の獲得を確認した。一方、フェレットにおけるこのようなモルヒネ誘発嘔気・嘔吐作用は、ドパミン D<sub>2</sub> 受容体拮抗薬のドロペリドールの前投

与により抑制傾向を示したものの、有意な抑制は認められなかった。一方、麻薬拮抗薬のナロキソンの前投与によっては、モルヒネ誘発嘔気・嘔吐作用は完全に抑制された。

#### D. 考察

モルヒネは強力なオピオイド鎮痛薬であり、がん性疼痛領域を中心に広く用いられている薬物である。しかしながら、その強力な鎮痛作用と共に、嘔気・嘔吐作用、便秘作用、呼吸抑制作用、掻痒感等の様々な副作用を引き起こすことも知られている。なかでも嘔気・嘔吐作用はがん性疼痛治療領域においてモルヒネを使用している患者の約半数に認められ、臨床においても重要視されている副作用である。結果においても示したように、モルヒネは 0.6 mg/kg を最大値とするベル型の嘔気・嘔吐を示したが、鎮痛用量のモルヒネ 1.7-3 mg/kg では有意な嘔気・嘔吐を観察することはできなかった。このように、フェレットにおいてモルヒネ投与により鎮痛作用が認められる用量よりも低用量において嘔気・嘔吐作用の発現が認められた。これらの結果から、鎮痛と嘔気・嘔吐の用量的な差別化が可能と考えられる。そのため、適切な用量のモルヒネを投与すれば、ある程度の嘔気・嘔吐は回避あるいは減弱できる可能性があると思われる。一方、モルヒネの有する薬理作用には、耐性が生じにくい作用と生じやすい作用に区別されている。一般に、縮瞳、便秘作用に対しては耐性が生じにくいに対し、嘔気・嘔吐、呼吸抑制作用に対しては耐性がつきやすいことが知られている。本研究においても、嘔気・嘔吐作用を発現する最大用量であるモルヒネ 0.6 mg/kg を 1 週間連続投与することにより、投与後 5 日目より有意な嘔気・嘔吐作用の減弱が認められたことから、臨床での報告と同様に、動物レベルにおいてもモルヒネの嘔気・嘔吐作用には耐性が生じることが確認された。モルヒネによる嘔気・嘔吐作用は主に CTZ を介して嘔吐中枢を刺激することによって引き起こされることが知られている。このモルヒネ誘発嘔気・嘔吐作用の

発現機構を明らかにするため、ドパミン D<sub>2</sub> 受容体拮抗薬であるドロペリドールおよび麻薬拮抗薬であるナロキソンを用いて検討を行った。その結果、フェレットにおけるモルヒネ誘発嘔気・嘔吐作用は、麻薬拮抗薬のナロキソンにより、完全に抑制されるのに対し、ドパミン D<sub>2</sub> 受容体拮抗薬のドロペリドールでは抑制傾向を示したものの、有意な抑制は認められなかった。これらのことから、モルヒネによる嘔気・嘔吐作用の発現にはドパミン D<sub>2</sub> 受容体だけでなく他の機構も関与している可能性もあり、さらなる詳細な検討が必要である。

#### E. 結論とこれからの展望

本研究のフェレットを用いた検討により、モルヒネは鎮痛用量より低用量で嘔気・嘔吐作用を誘発し、鎮痛用量では嘔気・嘔吐作用の発現がむしろ弱いことを明らかにした。さらには、モルヒネを 4 日以上投与することによりこのモルヒネによる嘔気・嘔吐作用には、耐性が形成されることも明らかにした。また、本研究においてラットにおけるモルヒネ誘発異味症の検討を行ったが、条件を確立することができなかった。しかし、疼痛下では異味症をとらえることができた。実際にフェレットやイヌは高価であり、研究に限界があるためラットやマウスのような小動物での検討が不可欠である。今後、このラットを用いた疼痛下における異味症モデルを確立させ、モルヒネによる嘔気・嘔吐の研究に応用していく。

#### F. 研究発表

1. 尾崎 覚, 成田 年, 鈴木 勉: 慢性疼痛下におけるモルヒネ精神依存の基礎的研究: 日本臨床 59, 1704-1712 (2001)
2. Yamazaki M, Suzuki T, Narita M. and Lipkowski A. W.: The opioid peptide analogue biphalin induces less physical dependence than morphine. Life Sci 69 (9), 1023-1028 (2001)

3. Narita M., Ozaki S., Ioka M., Mizoguchi H., Nagase H., Tseng L. F. and Suzuki T.: Differential motivational effects induced by the endogenous  $\mu$ -opioid receptor ligands endomorphin-1 and -2 in the mouse. *Neuroscience* 105, 213-218 (2001)
4. Narita M., Ozaki S., Ioka M., Mizoguchi H., Nagase H., Tseng L. F. and Suzuki T.: Lack of the involvement of  $\mu_1$ -opioid receptor subtype on motivational effects induced by the endogenous  $\mu$ -opioid receptor ligands endomorphin-1 and -2 in the mouse. *Neurosci Lett* 308, 17-20 (2001)
5. 成田 年、矢島義識、鈴木 勉: モルヒネ依存研究の最近の展開: 日本アルコール薬物医学会雑誌 35 (5), 283-294 (2000)

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

モルヒネ代謝酵素の遺伝子多型に関する研究

分担研究者 大橋 京一

浜松医科大学臨床薬理学教授

研究要旨；モルヒネの薬物動態における個人差に代謝酵素の遺伝子多型が関与しているのか不明である。モルヒネ経口製剤および持続点滴製剤の投与を受けている癌疼痛患者を対象にモルヒネ代謝率（酵素活性）を測定した。モルヒネ経口製剤群の代謝率は静脈投与群の約2.5倍であり、経口投与時では腸管粘膜における代謝酵素の関与が大きいことが示唆された。いずれの投与経路においても代謝率は10倍近い個人差を認めた。この大きな個人差はモルヒネの薬物代謝酵素における遺伝子多型の存在を強く示唆するものであり、遺伝子多型解析を進めることにより、オーダーメイド医療の推進が期待できる。

A. 研究目的

近年、WHO方式癌疼痛療法の普及に伴い、科学的根拠に基づいたモルヒネの適正使用の重要性が増し、癌患者におけるモルヒネの薬物体内動態や薬物代謝に関する情報が必要となってきた。しかしながら、従来モルヒネの投与量は十分な臨床薬理的検討が行われておらず、経験的に投与量を決めているのが現状である。モルヒネは、主として肝臓や腸管粘膜に存在するUDP-glucuronyl transferase (UGT) によってグルクロン酸抱合され、モルヒネ、3.グルクロン酸 (M-3-G) とモルヒネ、6.グルクロン酸 (M-6-G) となり、その後ほとんどが腎より、10%程度が胆道系を経て体外に排出される<sup>1)</sup>。ヒトの主な代謝物はM-3-Gで、代謝物の約8割を占め、血中M-3-G濃

度は血中未変化体モルヒネ濃度の約25倍になるといわれている<sup>2)</sup>。M-3-Gは鎮痛作用を有してないと言われているが、一方M-6-Gの生成比はM-3-Gの1/6とわずかであり、モルヒネより強い鎮痛作用を示すことが報告されている<sup>3)</sup>。モルヒネの薬物代謝酵素であるUGTは、肝臓ばかりでなく消化管細胞にも存在することが報告されている<sup>4)</sup>。このためモルヒネの総クリアランスには消化管のUGTが大きな役割を果たしているものと考えられる。血中モルヒネ濃度は個人差が大きく、その大きな要因は、UGT酵素活性の差によるものであると考えられる。本研究では、癌疼痛患者でのモルヒネ代謝率（酵素活性）を算出し、UGT2B7の遺伝子多型との関連を検討して、癌疼痛患者におけるモルヒネの遺伝的投与基準を設定する