

表3, 三者(緩和ケア病棟医師, 緩和ケア病棟看護師, がんセンター看護師)間における有効・無効域 閾値の比較表

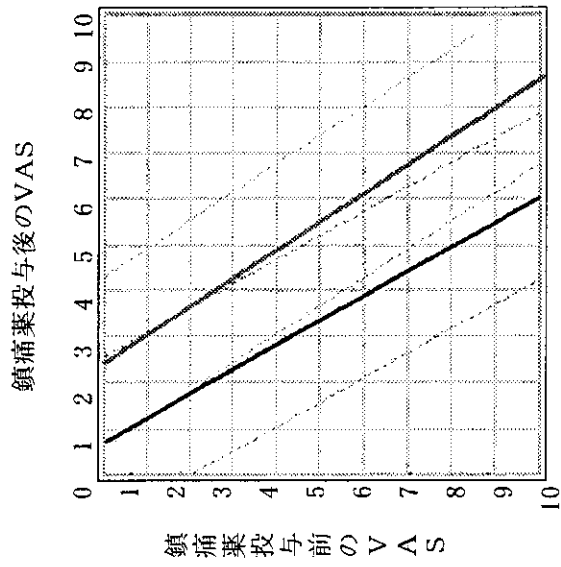
閾値	グループ	鎮痛薬投与前 平均値(cm)		鎮痛薬投与後 平均値 (cm)		グループ対称比較 (補正 p-値)					
		実測値	補正值	緩和ケア専任医 対	緩和ケア病棟看護師 対	緩和ケア専任医 +緩和ケア病棟看護師 対	緩和ケア病棟看護師 対	緩和ケア専任医 +緩和ケア病棟看護師 対	緩和ケア専任医 +緩和ケア病棟看護師 +がんセンター看護師 対	緩和ケア専任医 +緩和ケア病棟看護師 +がんセンター看護師 対	VAS評価実施看護師 対
有効	緩和ケア専任医	4.98	3.34	3.18	0.9989	0.9995	0.9927	0.9968	0.9991	0.9999	
	緩和ケア病棟看護師	4.99	3.17	3.17	1.0000	0.9996	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	
	緩和ケア専任医+緩和ケア病棟看護師	4.99	3.20	3.17		0.9996	1.0000	0.9996	1.0000	1.0000	
	がんセンター看護師	5.00	3.13	3.17				0.9996	0.9996	0.9996	
	緩和ケア専任医+緩和ケア病棟看護師+がんセンター看護師	4.99	3.17	3.17						1.0000	
	VAS評価実施看護師	4.99	3.21	3.17							
無効	Total	4.99	3.18								
	緩和ケア専任医	4.96	5.51	5.40	0.9998	0.9999	0.9992	0.9996	1.0000	1.0000	
	緩和ケア病棟看護師	4.98	5.37	5.39		1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	
	緩和ケア専任医+緩和ケア病棟看護師	4.98	5.40	5.39				0.9999	1.0000	1.0000	
	がんセンター看護師	5.00	5.38	5.39					1.0000	0.9998	
	緩和ケア専任医+緩和ケア病棟看護師+がんセンター看護師	4.99	5.39	5.39						0.9996	
有効	VAS評価実施看護師	4.99	5.47	5.40							
	Total	4.99	5.40								
	緩和ケア専任医	1.51	1.60	1.64	1.0000	1.0000	0.9999	1.0000	1.0000	0.9999	
	緩和ケア病棟看護師	1.51	1.59	1.64		1.0000	0.9993	0.9999	0.9999	0.9995	
	緩和ケア専任医+緩和ケア病棟看護師	1.51	1.59	1.64				0.9990	0.9998	0.9993	
	がんセンター看護師	1.50	1.70	1.65					0.9999	1.0000	
無効	緩和ケア専任医+緩和ケア病棟看護師+がんセンター看護師	1.50	1.65	1.64						1.0000	
	VAS評価実施看護師	1.50	1.69	1.65							
	Total	1.50	1.65								
	緩和ケア専任医	1.50	3.46	3.49	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	
	緩和ケア病棟看護師	1.50	3.42	3.49		1.0000	0.9996	1.0000	1.0000	0.9996	
	緩和ケア専任医+緩和ケア病棟看護師	1.50	3.43	3.49				0.9996	0.9999	0.9995	
無効	がんセンター看護師	1.50	3.55	3.50					0.9999	1.0000	
	緩和ケア専任医+緩和ケア病棟看護師+がんセンター看護師	1.50	3.49	3.49						1.0000	
	VAS評価実施看護師	1.50	3.56	3.50							
	Total	1.50	3.49								
	緩和ケア専任医	6.97	4.34	4.06	0.9988	0.9994	0.9837	0.9940	0.9973	0.9973	
	緩和ケア病棟看護師	6.99	4.07	4.05		1.0000	0.9968	0.9999	1.0000	1.0000	
有効	緩和ケア専任医+緩和ケア病棟看護師	6.98	4.13	4.05				0.9887	0.9981	0.9998	
	がんセンター看護師	7.00	3.95	4.04					0.9983	0.9981	
	緩和ケア専任医+緩和ケア病棟看護師+がんセンター看護師	6.99	4.04	4.04						1.0000	
	VAS評価実施看護師	6.99	4.09	4.05							
	Total	6.99	4.06								
	緩和ケア専任医	6.97	6.69	6.49	0.9998	0.9999	0.9975	0.9991	0.9999	0.9999	
無効	緩和ケア病棟看護師	6.99	6.49	6.48		1.0000	0.9996	1.0000	1.0000	1.0000	
	緩和ケア専任医+緩和ケア病棟看護師	6.98	6.53	6.49				0.9983	0.9997	1.0000	
	がんセンター看護師	7.00	6.42	6.48					0.9998	0.9986	
	緩和ケア専任医+緩和ケア病棟看護師+がんセンター看護師	6.99	6.48	6.48						1.0000	
	VAS評価実施看護師	6.99	6.57	6.49							
	Total	6.99	6.50								

表4, VAS評価の使用経験の有無による有効域閾値の比較

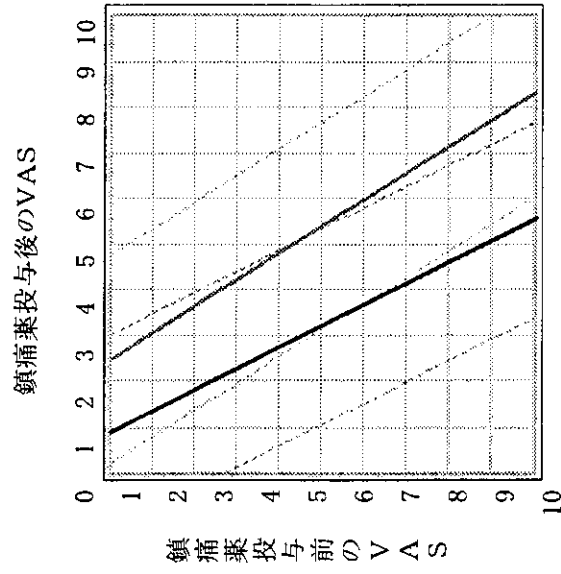
グループ	VAS基準値 (cm)	有効域 閾値(cm)		無効域 閾値(cm)	
		VASの評価経験		VASの評価経験	
		ある	ない	ある	ない
緩和ケア専従医	0	0 (73)	0 (18)	2 (73)	2 (18)
	1	1 (73)	1 (19)	3 (73)	4 (19)
	2	2 (74)	2 (19)	4 (74)	4 (19)
	3	3 (74)	3 (19)	4 (74)	4 (19)
	4	3 (74)	3 (19)	4 (74)	4 (19)
	5	3 (74)	3 (19)	5 (74)	5 (19)
	6	4 (74)	3 (19)	6 (74)	6 (19)
	7	4 (74)	4 (19)	7 (74)	7 (19)
	8	5 (73)	4 (19)	8 (73)	8 (19)
	9	6 (73)	5 (19)	8 (73)	8 (19)
10	6 (69)	6 (18)	9 (69)	9 (18)	
緩和ケア病棟看護師	0	0 (192)	0 (141)	2 (192)	4 (141)
	1	1 (194)	1 (144)	3 (194)	4 (144)
	2	2 (194)	2 (144)	4 (194)	4 (144)
	3	3 (194)	3 (144)	4 (194)	4 (144)
	4	3 (194)	3 (144)	4 (194)	4 (144)
	5	3 (194)	3 (144)	5 (194)	5 (144)
	6	4 (194)	3 (144)	6 (194)	6 (144)
	7	4 (194)	4 (144)	7 (194)	7 (144)
	8	4 (194)	5 (144)	8 (194)	8 (144)
	9	5 (192)	5 (143)	9 (192)	9 (143)
10	5 (187)	5 (140)	9 (187)	9 (140)	
緩和ケア専従医 +緩和ケア病棟看護師	0	0 (265)	0 (159)	2 (265)	4 (159)
	1	1 (267)	1 (163)	3 (267)	4 (163)
	2	2 (268)	2 (163)	4 (268)	4 (163)
	3	3 (268)	3 (163)	4 (268)	4 (163)
	4	3 (268)	3 (163)	4 (268)	4 (163)
	5	3 (268)	3 (163)	5 (268)	5 (163)
	6	4 (268)	3 (163)	6 (268)	6 (163)
	7	4 (268)	4 (163)	7 (268)	7 (163)
	8	4 (267)	5 (163)	8 (267)	8 (163)
	9	5 (265)	5 (162)	9 (265)	9 (162)
10	5 (256)	5 (158)	9 (256)	9 (158)	
がんセンター看護師	0	0 (238)	0 (208)	4 (238)	2 (208)
	1	1 (238)	1 (208)	4 (238)	4 (208)
	2	2 (238)	2 (208)	4 (238)	4 (208)
	3	3 (238)	3 (208)	4 (238)	4 (208)
	4	3 (238)	3 (208)	5 (238)	4 (208)
	5	3 (238)	3 (208)	5 (238)	5 (208)
	6	4 (238)	4 (208)	6 (238)	6 (208)
	7	4 (238)	4 (208)	7 (238)	7 (208)
	8	5 (238)	4 (208)	8 (238)	8 (208)
	9	5 (238)	5 (208)	9 (238)	9 (208)
10	5 (236)	5 (208)	9 (236)	9 (208)	
緩和ケア専従医 +緩和ケア病棟看護師 +がんセンター看護師	0	0 (503)	0 (367)	2 (503)	2 (367)
	1	1 (505)	1 (371)	3 (505)	4 (371)
	2	2 (506)	2 (371)	4 (506)	4 (371)
	3	3 (506)	3 (371)	4 (506)	4 (371)
	4	3 (506)	3 (371)	4 (506)	4 (371)
	5	3 (506)	3 (371)	5 (506)	5 (371)
	6	4 (506)	3 (371)	6 (506)	6 (371)
	7	4 (506)	4 (371)	7 (506)	7 (371)
	8	4 (505)	4 (371)	8 (505)	8 (371)
	9	5 (503)	5 (370)	9 (503)	9 (370)
10	5 (492)	5 (366)	9 (492)	9 (366)	
VAS評価実施看護師	0	0 (430)		2 (430)	
	1	1 (432)		4 (432)	
	2	2 (432)		4 (432)	
	3	3 (432)		4 (432)	
	4	3 (432)		4 (432)	
	5	3 (432)		5 (432)	
	6	4 (432)		6 (432)	
	7	4 (432)		7 (432)	
	8	4 (432)		8 (432)	
	9	5 (430)		9 (430)	
10	5 (423)		9 (423)		

図5

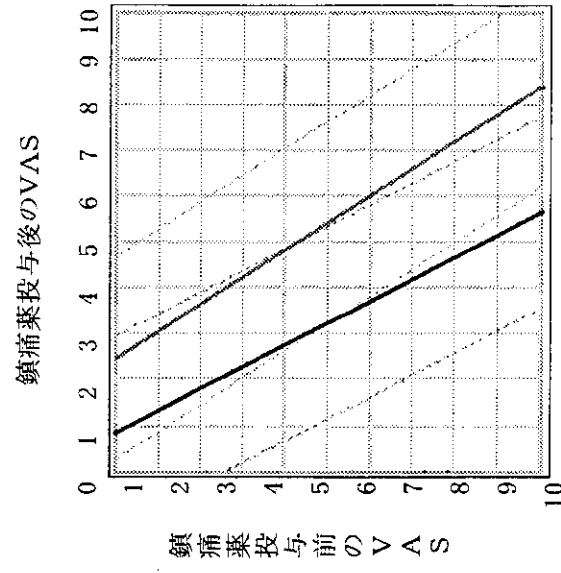
①ホスピスの医師



②ホスピスの看護婦



③ホスピスの医師+看護婦



治療有効域 =  $0.45 \times (\text{前値}) + 0.92$   
 治療無効域 =  $0.57 \times (\text{前値}) + 2.5$   
 閾値の95%信頼区間

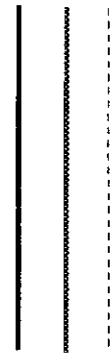
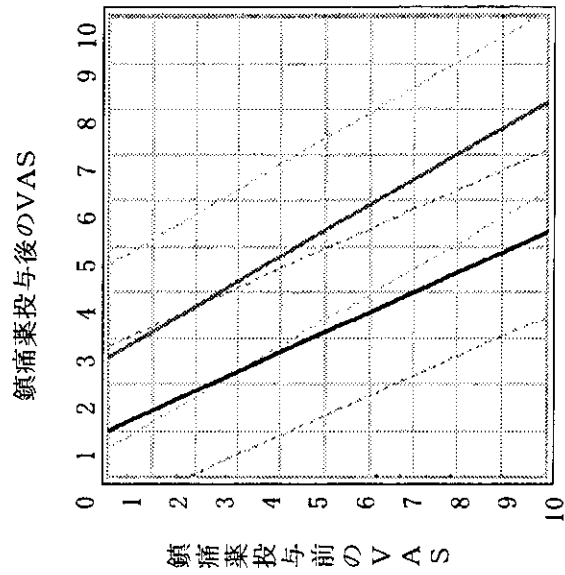
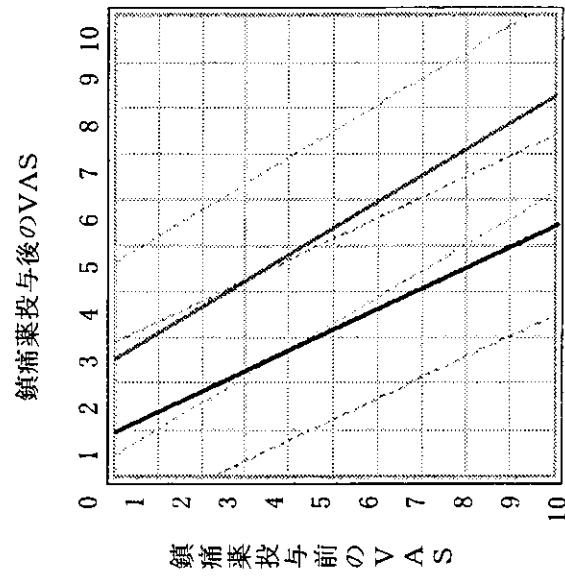


図5

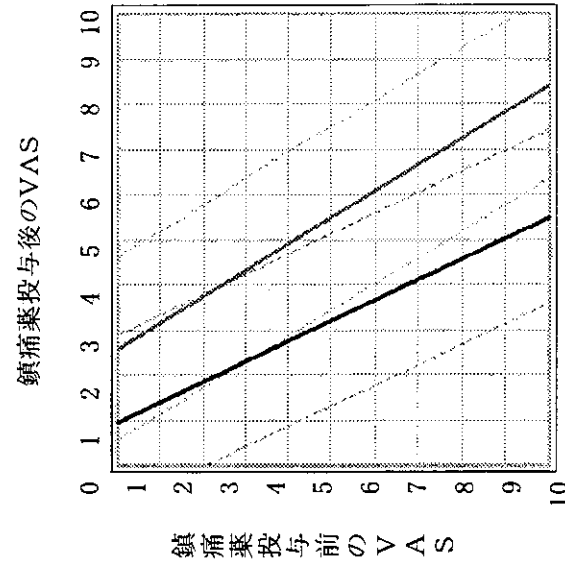
④がんセンターの看護婦



⑤ホスピスの医師+看護婦+がんセンターの看護婦



⑥VAS評価を実施している看護婦



治療有効域 =  $0.45 \times (\text{前値}) + 0.92$   
 治療無効域 =  $0.57 \times (\text{前値}) + 2.5$   
 閾値の95%信頼区間



厚生労働科学研究費補助金(医薬安全総合研究事業)

分担研究報告書

モルヒネによる鎮痛効果と嘔気・嘔吐

分担研究者 鈴木 勉

星薬科大学薬品毒性学教室 教授

研究要旨

本研究では、フェレットを用いて、フェンタニルにより誘発される嘔気・嘔吐作用ならびにモルヒネ誘発嘔気・嘔吐作用に対するフェンタニルの影響について検討した。その結果、モルヒネをフェレットへ皮下投与することにより、嘔気・嘔吐の回数は有意に増加したが、フェンタニルを投与しても嘔気・嘔吐は全く誘発されなかった。また、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、… オピオイド受容体拮抗薬のナロキサネジンの前投与により用量依存的かつ有意に抑制された。さらに、モルヒネ誘発嘔気・嘔吐作用はフェンタニルを前処置することによっても著しく抑制された。これらのことから、モルヒネの嘔気・嘔吐作用には… オピオイド受容体が関与していること、またフェンタニルは嘔気・嘔吐が少ない、モルヒネに代わる強力な鎮痛薬として非常に有用であることが示唆された。一方、ラットにモルヒネを累積投与すると、嘔吐中枢のない小動物における嘔気・嘔吐の指標と考えられている異味症が発現したことから、ラットやマウスのような小動物においても嘔気・嘔吐の研究が行える可能性が示唆された。

## A. 研究目的

臨床において麻薬性鎮痛薬であるモルヒネはがん性疼痛緩和に大きく貢献しているが、便秘、嘔気・嘔吐および眠気等の副作用により継続が困難な場合がある。その中でも特に、嘔気・嘔吐作用はモルヒネの投与開始初期に約半数以上の患者に認められる副作用であり、拒薬の原因となることから、がん疼痛治療領域において問題視されている副作用の一つである。現在までのところ、このようなモルヒネによる嘔気・嘔吐作用は、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と考えられているが、詳細な機序は明確にされていない。一方、フェンタニルはがん疼痛治療のための貼付剤として、本邦で昨年 3 月に発売された合成麻薬性鎮痛薬であり、強い鎮痛作用を有するにも関わらず、モルヒネで認められる嘔気・嘔吐や便秘といった副作用が少ないことから、モルヒネの代替薬としての有用性が期待されている。そこで本研究では、フェレット (白いたち) を用いて、フェンタニルにより誘発される嘔気・嘔吐作用ならびにモルヒネ誘発嘔気・嘔吐作用に対するフェンタニルの影響について検討した。また、前年度までに我々はモルヒネ誘発嘔気・嘔吐作用は、... オピオイド受容体を介して発現していることを明らかにしていることから、本研究ではさらに、... および... オピオイド受容体のどちらがモルヒネ誘発嘔気・嘔吐作用に関与しているかについて、... オピオイド受容体拮抗薬のナロキサネジンをを用いて薬理的に検討した。

一方、ラットおよびマウスには CTZ が欠如しているため嘔吐反射を示さないが、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、餌としては適用されないような異物に対して摂食行動を示

すようになる。このような行動は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でも嘔気・嘔吐作用の研究に応用でき、その作用機序を詳細に検討できるものと考えられる。そこで、フェレットを用いたモルヒネ投与による嘔気・嘔吐作用に対する研究が、ラットを用いた異味症を指標とする研究で代替できるかどうかについても検討を行った。さらには、慢性疼痛時にモルヒネによる嘔気・嘔吐作用がどのように影響を受けるかについても合わせて検討した。

## B. 研究方法

フェレットを用いて、モルヒネ (0.6 mg/kg, s.c.) およびフェンタニル (0.1-10 . g/kg) 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。また、... オピオイド受容体拮抗薬のナロキサネジン (1, 3.5, 10, 35 mg/kg, s.c.) あるいはフェンタニル (15 . g/kg, s.c.) をそれぞれモルヒネ投与の 24 時間前もしくは 10 分前に投与することで、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 mg/kg, i.p.) を 1 時間ごとに 6 回累積投与し、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することでモルヒネ投与によって誘発される異味症を評価した。さらに、起炎物質である complete Freund' adjuvant (CFA) をラットの足蹠に投与することにより慢性炎症性疼痛モデルを作成し、慢性炎症性疼痛時におけるモルヒネ投与による異味症を評価した。

## C. 研究結果

低用量のモルヒネ 0.6 mg/kg をフェレットへ皮下投与することにより、嘔気・嘔吐の回数およびエピソード

数は対照群と比較して有意に増加したが、低用量のフェンタニル 0.1-10 . g/kgを投与しても嘔気・嘔吐は全く誘発されなかった。また、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、. . . オピオイド受容体拮抗薬のナロキサネジン (1, 3.5, 10, 35 mg/kg, s. c.) の前投与により用量依存的かつ有意に抑制された。さらに、モルヒネ誘発嘔気・嘔吐作用はフェンタニルを前処置することによっても著しく抑制された。

一方、ラットにモルヒネを累積投与すると、対照群と比較してカオリンの摂取量が有意に増加した。また、慢性炎症性疼痛下においても、同様の検討を行ったが、非疼痛群と同様にモルヒネの累積投与により、カオリンの摂取量が有意に増加した。

#### D. 考察

がん患者の多くが抱える最大の問題は痛みであり、その身体的苦痛は精神的な痛みを助長することもあるため、痛みのコントロールは患者の quality of life (QOL) の向上にとって必須である。モルヒネは強力なオピオイド系鎮痛薬であり、古くからがん性疼痛緩和に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、眠気、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。こうした副作用の中でも、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、拒薬の原因ともなりうることから、臨床においても重要視されている副作用である。こうした背景より、本年度はモルヒネ誘発嘔気・嘔吐作用の発現機構についてフェレットを用いて検討したところ、モルヒネによる嘔気・嘔吐作用は . . . , オピオイド受容体拮抗薬ナロキサネジンの前処置によって有意に抑制された。これらのことから、モルヒネ誘発嘔気・嘔吐作用は . . . オピオイド受容体を介して発

現している可能性が示唆された。興味深いことに、モルヒネ誘発嘔気・嘔吐作用は . . . オピオイド受容体作動薬であるフェンタニルの前処置によっても有意に抑制された。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と考えられているが、モルヒネやフェンタニルは嘔吐中枢自体に対して抑制的に作用することが知られている。実際、モルヒネを脳室内に投与することで、モルヒネによる嘔気・嘔吐作用が抑制されることがすでに報告されている。一方、フェンタニルはモルヒネと比較して脂溶性が高いことから、投与後急速に脳内に移行する。本研究においてフェンタニルをフェレットに処置しても全く嘔気・嘔吐が誘発されなかったこと、さらにはフェンタニルを前処置することでモルヒネ誘発嘔気・嘔吐作用が有意に抑制されたことから、脳内に移行したフェンタニルが嘔吐中枢に抑制的に作用し、モルヒネ誘発嘔気・嘔吐作用を抑制したのではないかと推察できる。事実、フェンタニルは臨床において嘔気・嘔吐が少ないことが知られている。これらの事実を併せて考えると、フェンタニルは嘔気・嘔吐が少ない、モルヒネに代わる強力な鎮痛薬として非常に有用であると期待できる。しかしながら、モルヒネ誘発嘔気・嘔吐作用およびフェンタニルの薬理作用の詳細については未だ不明な点が多く、今後さらなる検討が必要であると思われる。

一方、本研究においてモルヒネをラットに累積投与することで異味症が惹起されることが明らかとなった。さらには、慢性炎症性疼痛下におけるモルヒネ誘発異味症の修飾作用についても同様に検討したが、慢性炎症性疼痛下のラットにおいても、非疼痛下のラットと同様にモルヒネによる異味症が発現した。幅広い臨床経験ならびに最近の我々の基礎研究の成果から、疼痛下ではモルヒネの精神依存はほとんど問題とならないことが明らかとなっている。これに対して、本研究により

疼痛下においてもモルヒネによる嘔気・嘔吐が発現する可能性が示唆されたことから、臨床においてその副作用対策を十分に講じる必要があることが改めて示唆された。

## E. 結論

本研究のフェレットを用いた検討により、モルヒネ誘発嘔気・嘔吐作用は、 $\mu$  オピオイド受容体を介して発現していることが明らかとなった。また、フェンタニルの単独投与では嘔気・嘔吐が全く誘発されなかったこと、さらにはモルヒネによる嘔気・嘔吐作用がフェンタニルの前処置によって有意に抑制されたことから、フェンタニルは嘔気・嘔吐が少ない、モルヒネに代わる強力な鎮痛薬として非常に有用であると期待できる。

一方、ラットにおけるモルヒネ誘発異味症の意義は未だ明確ではなく、問題点も多く残されているものの、こうした一連の研究を進めていくためには、フェレットやイヌは高価であり、研究の進展に限界があるため、今後はラットやマウスのような小動物を用いた異味症に関する詳細な検討も必要であると考えられる。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

2002 年

Narita M, Imai S, Itou Y, Yajima Y and Suzuki T: Possible involvement of  $\mu_1$ -opioid receptors in the fentanyl- or morphine-induced antinociception at supraspinal and spinal sites. *Life Sci* 70, 2341-2354 (2002)

伊勢雄也, 片山志郎, 平野公晟, 成田 年, 鈴木 勉: 末期癌患者におけるSSRIの有用性. *J Neurosci Pain Res* 4, 20-26 (2002)

鈴木 勉, 今井哲司, 成田 年: フェンタニルの

薬理学的特性, 鎮痛・オピオイド研究最前線、(編) 鎮痛薬／オピオイドペプチド研究会、エルゼビア・サイエンス株式会社ミクス, pp. 129-139 (2002)

### 2. 学会発表

2001 年

・Fentanylとmorphineの  $\mu$  受容体isoformsに対する感受性の違いによる薬理効果の相違性  
今井哲司<sup>1,2</sup>、成田 年<sup>1</sup>、尾崎 覚<sup>1</sup>、境 美智順<sup>2</sup>、佐藤秀次<sup>2</sup>、鈴木 勉<sup>1</sup> (<sup>1</sup> 星薬科大学・薬品毒性学教室、<sup>2</sup> 久光製薬(株) 研究開発本部)

・Fentanyl誘発報酬効果および自発運動量促進作用における  $\mu$  オピオイド受容体サブタイプの役割  
杉田淳一、成田 年、今井哲司、尾崎 覚、鈴木 勉

第 31 回日本神経精神薬理学会年会

2001 年 10 月 4 日 - 5 日、広島

・薬物依存の研究 (第 360 報): 神経因性疼痛下におけるモルヒネ誘発報酬効果の減弱と  $\mu$  受容体の機能低下

尾崎 覚、成田 年、飯野雅彦、杉田淳一、松村由美子、鈴木 勉

2003 年

第 123 回日本薬学会

2003 年 3 月 27 日 - 29 日、福岡

モルヒネ製剤からデュロテップパッチへの切り替えによる有用性

杉田淳一<sup>1</sup>、成田 年<sup>1</sup>、鈴木 勉<sup>1</sup>、廣原正宜<sup>2</sup>、藤井恵美子<sup>3</sup>、高崎 健<sup>3</sup>

<sup>1</sup> 星薬大・薬品毒性、<sup>2</sup> 東京女子医大病院薬、<sup>3</sup> 東京女子医大病院消化器外科

### 【 研究協力者 】

・成田 年 (星薬科大学薬品毒性学教室)

・矢島義識 (星薬科大学薬品毒性学教室)



厚生労働科学研究費補助金(医薬安全総合研究事業)

分担研究報告書

モルヒネ-6-グルクロン酸(M-6-G)の腸管運動におよぼす影響

分担研究者 村國 均

東邦大学医学部外科学第二講座 専任講師

研究要旨

がん性疼痛患者にモルヒネを投与した際に悪心・嘔吐などの対策に難渋する症例がみられる。オピオイドによる悪心・嘔吐の作用機序については未だに十分な解明はなされていない。本分担研究はモルヒネと代謝産物であるモルヒネ-6-グルクロン酸(M-6-G)の消化管運動におよぼす作用とアルギニン・バソプレシン(AVP)の血中濃度を測定しオピオイドと嘔吐の関連を検討した。ビーグル犬(5頭)をもちいて胃、十二指腸および小腸にフォーストランスデューサーを留置、無拘束下に随時、消化管運動を記録した。薬物投与後の嘔吐とレッチング、Retrograde Giant Contraction(RGC)の有無、Amyogenesis相の持続時間、空腹期強収縮運動(migrating motor complex:-MMC)の発現パターンを検討した。薬物投与法はモルヒネ(4, 20, 40, 400 microg/kg)、M-6-G(0.5, 1, 4, 8, 20 microg/kg)を生食水10mlに希釈し静脈注射(前肢静脈)した。AVPは投与前、投与後5、15、30、60、120、240、360分に採血しラジオイムノアッセイ法で測定した。

結果

嘔吐はモルヒネで20 microg/kg、M-6-Gは4 microg/kgから生じ1 microg/kgでRGCを認めた。Amyogenesisの持続時間はモルヒネ(40 microg/kg)が71分、M-6-G(4 microg/kg)は201分と遷延した。AmyogenesisののちMMCは正常に復した。モルヒネ、M-6-G投与後のAVP値を計測すると25pg/ml以上の増加例はモルヒネが2/4、M-6-Gは3/4にみられた。Levallorphanを前投与した場合にはAVP値に変動はなかった。RGCは疼痛治療に必要なモルヒネ、M-6-Gの投与量に比べ低濃度で現れ、amyogenesis持続時間の延長と末梢血AVP値が増加することを示した。

## A. 研究目的

モルヒネは体内でmorphine-3-glucuronide(M-3-G)、morphine-6-glucuronide(M-6-G)に代謝されるが活性物質のM-6-Gはモルヒネの4~5倍の鎮痛作用をもち臨床応用が期待されている。一方、悪心・嘔吐など副作用への意見は一致をみていない。M-6-G投与後の消化管運動をフォーストランスデューサー法によりモルヒネを対照として検討する。

また、悪心・嘔吐にアルギニン・バソプレシン-AVPが関与することが知られオピオイド投与後の血中AVPの動態を同時に検討し、フェンタニルについて若干例を追加した。

## B. 研究方法

東邦大学医学部実験動物センターの倫理規定を順守し以下の実験を行った。

ビーグル犬(n=5)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(F121S:スターメディカル株)を胃前庭部、十二指腸、小腸に固定、リード線、平型ケーブル(WPS-16PA:同)は犬用ジャケット(スターメディカル株)内におき、術後2週から意識下の消化管運動をコンピューター収録解析用ソフト(エイスター、スターメディカル株)上に記録した。

観察対象は嘔吐とレッチングの有無、逆行性強収縮運動Retrograde Giant Contraction-RGC, Amyogenesis相の持続時間(duration)と次から現れる空腹期強収縮運動 Migrating Motor Complex-MMC の発現パターンを検討した。

薬物はモルヒネ注射液: 10mg(武田薬品工業KK)、M-6-G: 2mgを生理食塩水 10mlに溶解し前肢静脈内に投与した。モルヒネとM-6-Gの投与用量はモルヒネ: 4, 20, 40, 400 microg/kg、M-6-G: 0.5, 1,

4, 8, 20, 100microg/kgに設定した。麻薬拮抗薬Levallorphan: 0.1mg/bodyである。

血中AVP測定はモルヒネ: 200 microg/kg, M-6-G: 40 microg/kg投与後、Vor、5、15、30、60、120、240、360分に外頸静脈から5ml採血し直ちに遠沈、上清を-70度で凍結、ラジオイムノアッセイ法で測定(三菱ビーシーエルKK)した。

## C. 研究結果

### ① RGC, Retching, 嘔吐 (Table.1)

モルヒネは20 microg/kg以上で嘔吐がはじまり嘔吐回数は最大で2回であった。一方、M-6-Gは0.5~1 microg/kgからRGCを誘導し嘔吐とRetchingは4 microg/kgで認めた。嘔吐回数は最大で6回、Retchingを伴う嘔吐でモルヒネに比べ嘔吐反射は強かった。

### ② amyogenesis相の有無と持続時間(min)

モルヒネ: 4 microg/kg 以下はトランスデューサー上消化管運動に変化なく20 microg/kgで現れ40 microg/kg (n=7): 71 ± 51分, 400 microg/kg (n=2): 227 ± 210分である。

M-6-G: 4 microg/kg (n=5): 201 ± 121. 8 microg/kg (n=5): 386 ± 183, 20 microg/kg (n=5): 403 ± 270, 100 microg/kg (n=3): 381 ± 295. M-6-Gはモルヒネに比べ低濃度でamyogenesisが遷延する傾向がみられた。amyogenesis後のMMCは75~130分間隔で元に復した。

モルヒネ、M-6-G投与後のAVP値は正常値の5倍である25pg/ml以上の増加例がモルヒネで2/4。M-6-Gは3/4で嘔吐例と相関した。麻薬拮抗薬Levallorphan前投与下にはAVPに変動はなかった。(Table.2)

## D. 考察

空腹期に特有な運動であるMMCは80分前後の周

期で規則的に発現する。このMMCが円滑に発現しなくなると腸管内容の移送は停滞し、悪心・嘔吐、便秘などの臨床症状が現れる。モルヒネ投与後のAmyogenesisの期間が延長するとMMCの発現は抑制をうける。Amyogenesis相に一致して胃の収縮リズムは不規則でdsrhythmiaとなり

この病態になると胃内容排泄時間は遅延することが知られている。一方、嘔吐に先行するRGCは嘔吐にいたらない反射として判定しているが、さらに強い嘔吐反射としてレッチングがみられる。M-6-Gはモルヒネよりも低濃度でレッチングを伴う強い嘔吐反射がみられる。AVPはモルヒネ、M-6-G投与後に正常値の5倍以上に増加したが非嘔吐例でも増加し嘔吐との関連は不明であった。AVPの増加は動揺病による嘔吐例で認められ、外因性にvasopressineを投与すると嘔吐を誘発する。AVPの25pg/ml以上の増加がオピオイドにより直接遊離されたものか嘔吐反射の結果か生じたかについては不明である。フェンタニルによる嘔吐はなく消化管運動におよぼす影響も少なかった。

## E. 結論

モルヒネ投与後に悪心・嘔吐が生じることは知られており、とくに疼痛管理に使用する濃度より低濃度で嘔吐を誘発する。M-6-Gはモルヒネに比べ10分の1の4microg/kgから嘔吐を生じMMCも抑制をうける。とくにamyogenesis相の延長は消化管内容を停滞するため悪心、腹満感や便秘などの症状を引き起こすと思われる。特にM-6-Gによるamyogenesis相の延長が目立ち、フェンタニルによる変化は少なかった。オピオイドによる嘔吐は活性代謝産物の影響が少なくないこと、その抑制にAVPに拮抗作用を有する制吐薬併用が必要と思われた。

## 【参考文献】

1. Lotsch J et al. Morphine 6-glucuronide. Clin Pharmacokinet.2001 40:485-499
2. Ikegaya Y et al. Vasopressin induces emesis in Suncus murinus. Jpn J Pharmacol 2002 89:324-326
3. Thompson PI et al. Morphine 6-glucuronide: a metabolite of morphine with greater emetic potency than morphine in the ferret. Br J Pharmacol 1992 106 :3-8
4. Massi P et al Intestinal effect of morphine 6-glucuronide: in vivo and in vitro characterization. Eur J Pharmacol 1994 3:253:269-74
5. Lang IM et al Gastrointestinal myoelectric correlates of vomiting in the dog. Am J Physiol. 1986 Dec;251(6 Pt 1):G830-8.

## G. 研究発表

### 2. 学会発表

村國 均 白倉立也 柴 忠明

消化器がん患者のがん疼痛について. 第56回日本消化器外科学会総会, 秋田 2001,7

村國 均 白倉立也 島田長人 柴 忠明

消化器癌におけるがん性疼痛の発現率とその管理について.

日本消化器外科学会雑誌, 35, 327頁 2002

**Table.1**

Morphine・M-6-G・Fentanyl後の嘔吐, RGC, Retchingのエピソード

Dose(microg/kg)	Vomiting/tested	R.G.C	Retching
Morphine i.v			
4	0/2	0/2	0/2
20	2/6	2/6	0/3
40	2/6	1/3	2/3
100	2/2	1/2	2/2
M-6-G i.v			
0.5	0/4	1/4	0/4
1	0/4	4/4	0/4
4	6/6	6/6	6/6
8	3/6	6/6	6/6
20	2/2	2/2	2/2
Fentanyl i.v			
0.8	0/2	2/2	0/2
1.6	0/2	2/2	0/2
4	0/1	1/1	0/1
48	0/1	1/1	0/1

**Table.2**

モルヒネ、M-6-G投与後のアルギニン・バソプレシン AVP 血清中濃度 (pg/ml)

(正常値 : 0.3~4.2 pg/ml)

	VOR	15	30	60	120	180	240	360
Morphine	7.7	37.4	26.6	2.9	1.5	—	5.8	1.6
	3.1	1.2	1.2	1.8	1.6	—	1.4	—
	7.6	30.3	9.3	11.4	10.3	—	6.4	8.9
	2.1	3.4	4.9	3.1	3.2	—	3.0	—
Levallorphan	1.3	2.2	1.2	3.1	1.9	2.6	2.1	—
M-6-G	1.6	21.7	17.4	6.6	20.7	—	3.7	2.5
	3.1	31.1	24.6	3.7	4.1	—	2.5	2.2
	5.3	25.0	9.9	2.9	1.8	—	2.3	6.9
	4.7	6.1	2.8	0.8	1.3	—	1.8	3.5
Levallorphan	1.9	1.6	1.2	1.4	2.9	1.3	1.4	—

厚生労働科学研究費補助金(医薬安全総合研究事業)

分担研究報告書

がん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

分担研究者 篠 道弘

静岡県立静岡がんセンター 薬剤部主任

研究要旨

がん疼痛治療では、徐放性モルヒネ製剤の定時投与とともに、突発痛や体動時痛への対処を目的として速効性モルヒネ製剤による臨時追加投与(rescue dose)が用いられる。

今回、rescue doseの有効性と安全性の検討を目的として、2002年9月より2003年2月までの期間に、静岡県立静岡がんセンターに入院中の患者に用いられた徐放性モルヒネ製剤の服用量とあわせてrescue doseの服用量と服用前後における痛みの強さの変化ならびに副作用の発現状況などについて調査した。

## A. 研究目的

徐放性モルヒネ製剤を服用中のがん患者を対象として、主に突発痛や体動時痛への対処を目的に使用されているrescue doseに着目し、徐放性モルヒネ製剤の1日服用量に対する割合やrescue dose服用前後における痛みの強さの変化ならびに副作用の発現状況などについて調査した。

## B. 研究方法

2002年9月より2003年2月までの期間に、静岡県立静岡がんセンターに、緩和医療を目的として入院中の患者で徐放性モルヒネ製剤(MSコンチン錠、カディアンスティックもしくはカディアンカプセル)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。

当センターでは、種々の記録が電子化されて保存され、いつでも参照可能な電子カルテシステムが稼働しており、加えて入院患者へのモルヒネ製剤処方時には、病棟で服用量と服用した時刻を記載する用紙として「麻薬施用記録票」が運用されている。そこで、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、rescue doseとして用いられたモルヒネ水の服用量を調査し、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。すなわち、式1より徐放性製剤として投与されているモルヒネの1日総量に対するrescue doseのモルヒネ量の割合を百分率で算出し、これをrescue dose係数と定義した。

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)

さらに、rescue dose服用前後における痛みの強さの

変化について、式2に示すように服用前の痛みの強さから服用後の同値を差し引いた値を算出し、これを痛みの改善度と定義して検討に用いた。

痛みの改善度=(rescue dose服用前の痛みの強さ)−(rescue dose服用後の痛みの強さ) 式(2)

なお、同一患者においてrescue doseが複数回投与された場合や時間経過とともに徐放性モルヒネ製剤が増量あるいは減量された場合、あるいはモルヒネ水の服用量や濃度が変化した場合には、その度毎に式1よりrescue dose係数を算出し、検討に用いた。

痛みの強さはNRS(Numeric Rating Scale)に準じて、患者が0(痛みがない)から10(最悪の痛み)までの整数で評価した値を看護師が記録する方式とした。副作用については、眠気、嘔気、口渇、混乱の4項目を評価の指標とし、その程度については看護師が0~4までの整数で評価した。これらの記録は定時投与される徐放性モルヒネ製剤とrescue doseの服用量とともに、電子カルテシステムに実装されている「疼痛アセスメントチャート」内に患者毎に記録されている。

今回、これらの記録を検討した。

## C. 研究結果

### 1. 対象患者

2002年9月から2003年2月までの期間に静岡県立静岡がんセンターに症状緩和を目的として入院した患者のうち、徐放性モルヒネ製剤(MSコンチン錠、カディアンカプセル、カディアンスティック)およびrescue doseとしてモルヒネ水を同日内に内服し、電子カルテシステムより服用量や服用時刻、服用前後における痛みの強さならびに副作用の発現状況が明確に記録されている患者を対象とした。

上記の条件を満たす対象患者は8名(男性:4名、女性4名)で、平均年齢59.6歳(範囲:34歳~74

歳)であった。

## 2. 徐放性モルヒネ製剤の種別

対象患者 8 名のうち、徐放性製剤としてMSコンチン錠を服用していた患者は 6 名 (75.0%)、カディアンカプセルを服用していた患者は 2 名 (25.0%)であった。

## 3. 徐放性モルヒネ製剤の投与量

1 日当たりの徐放性モルヒネ製剤の投与量として、最少量は 20mg であり、最大量は 540mg であった。

## 4. rescue dose の服用量

モルヒネ水として投与された rescue dose の 1 回当たりの服用量として最少量は 4mg であり、最大量は 40mg であった。

## 5. rescue dose 係数の分布

同一患者においても rescue dose が複数投与された場合、徐放性モルヒネ製剤もしくは rescue dose のいずれかの投与量が変化した場合には、複数の rescue dose 係数が発生するため、検討に用いた rescue dose 係数は 13 通りであった。

13 通りの rescue dose 係数の平均値は 16.53% であり、最小値は 7.41% で、最大値は 25.0% であった。このうち、7.41% と算出されたのは MSコンチン錠 540mg/day を服用している患者であり、同日内に rescue dose としてモルヒネ水 1 回 40mg を服用していた。

一方、rescue dose 係数が 25% と算出された 5 通りについては、MSコンチン錠もしくはカディアンカプセル 20mg/day を内服し、1 回 5mg の rescue dose を服用しており、徐放性製剤の 1 日総量が多いほど rescue dose 係数は小さくなる傾向にあった。

## 6. rescue dose による痛みの強さの変化

rescue dose を用いることによって、13 通りの全てにおいて NRS で評価した痛みの強さは低下した。すなわち、服用前には  $6.62 \pm 2.43$  (範囲: 3 ~ 10) であったが、服用後には  $2.38 \pm 1.45$  (範囲: 0 ~ 5) まで

有意に低下した ( $p < 0.001$ )。

また、式 2 より算出した痛みの改善度は平均 4.23 (範囲: 1 ~ 7) であり、不変や増悪は皆無であった。

rescue dose 係数と痛みの強さの変化との関係について検討したところ、rescue dose 係数が 7.41% であった場合に痛みの改善度が 1 と低い値を示したのを除き、両者の間に相関関係は認められなかった。

## 7. rescue dose による副作用の発現状況

rescue dose を用いた際の副作用についても検討した。13 通りのうち 11 通りでは副作用を認めなかったが、2 通り (2 名) で副作用を認めた。その内訳は、服用前には眠気の程度が 0 であったものの服用後に 3 に上昇した 1 名と、服用前に 0 であった混乱の程度が 1 に上昇した 1 名であった。

## D. 考察 および E. 結論

今回実施した調査で得られた結果は以下の点であった。

1. rescue dose として使用されたモルヒネ水の投与量について、徐放性モルヒネ製剤の 1 日投与量に対する比率の最も少ない例は 7.41% であり、最も多い例は 25.0% であった。13 通りにおける rescue dose 係数の平均値は 16.53% であり、一般的に推奨されている値である 1/6 に近似した値であった。
2. rescue dose として使用されたモルヒネ水の服用量のうち、最少量は 1 回 4.0mg、最大量は 1 回 40mg であった。
3. rescue dose 使用後の評価は平均 43.07 分後に行われていたが、最短で 10 分、最長で 90 と大きな幅が認められた。
4. rescue dose の服用により、痛みの強さは  $6.62 \pm 2.43$  (範囲: 3 ~ 10) であったが、服用後には  $2.38 \pm 1.45$  (範囲: 0 ~ 5) まで有意に低下した ( $p < 0.001$ )。

5. rescue doseの服用によると考えられる副作用として、眠気の増強と混乱の発現が各々1名に認められた。

体動時や突発痛の出現時にはrescue doseとしてモルヒネの速効性製剤が用いられ、その投与量の指標として、1日総量の5～15%、10～15%、1日量の1/6あるいは1/4～1/6など、種々の数値が報告されている。しかしながら、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。加えて、rescue dose服用前後における痛みの強さの変化、副作用の種類や重篤度などについて検討した報告は見当たらない。

今回の調査では、実際ががん患者に用いられているrescue doseの服用量とともに、服用前後の痛みの強さと副作用の発現状況を検討した。

その結果、1日総量の7.41%から25%の幅で用いられたrescue doseは痛みの強さを有意に低下させることが示されたと同時に、少数ながら眠気の増強と混乱の出現という副作用も認められた。

今後、rescue doseの至適投与法を確立するためには、症例数を多くするとともに、rescue dose服用後の評価時間を一定とし、痛みの強さの変化や副作用の発現状況だけでなく、除痛に関する満足度についても評価するprospectiveな検討が必要と考える。

#### 【参考文献】

- 1) 的場元弘: 鎮痛薬の頓用処方 どう考え、どう処方するか ターミナルケア 6: 39-46, 1996.
- 2) McCaffery M: How to calculate a rescue dose. Am. J. Nurs., 96: 65-66, 1996.
- 3) Cherny NI et al: Cancer pain management. Current strategy. Cancer 72(11 Suppl): 3393-3415, 1993.

4) C. Stratton Hill, Jr.: Oral opioid analgesics. in Cancer Pain., Richard B. Patt, pp129-142, J. B. Lippincott Company, Philadelphia 1993.

5) Hanks GWC, Portnoy RK, MacDonald N et al: Difficult pain problems. in Oxford Textbook of Palliative Medicine., Doyle D, Hanks GWC, MacDonald N(eds), pp257-274, Oxford Medical Publications, 1993.

6) 的場元弘: モルヒネの頓用の出し方、使い方 ターミナルケア 7 (Suppl): 73-80, 1997.

7) Babul N, Provencher L, Laberge F, et al: Comparative efficacy and safety of controlled-release morphine suppositories and tablets in cancer pain. J Clin Pharmacol 38: 74-81, 1998.

8) 平賀一陽: 癌性疼痛管理の実際—私はこうしている 臨外 48: 1027-1038, 1993.

9) 伊藤美由紀ほか: モルヒネによるがん疼痛におけるレスキュードーズの有用性と安全性の検討 第7回日本緩和医療学会総会 2002年6月(愛媛)

10) 的場元弘ほか: モルヒネの上手な使い方 痛みと臨床 2: 143-149, 2002.

11) 後明郁男ほか: がん疼痛治療のオピオイド療法はレスキューなしには成り立たない—医師の立場、薬剤師の立場 臨床と薬物治療 21: 249-253, 2002.

12) 後明郁男: フェンタニル貼付薬を臨床でどう使いこなすか—レスキューの使い方 臨床と薬物治療 21: 1032-1038, 2002.



厚生労働科学研究費補助金(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の個人差の原因を明らかにすることは、科学的根拠に基づいた適正使用を実施する上で、重要である。モルヒネはUGT2B7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)となる。このUGT2B7活性の個人差がモルヒネの薬物動態に影響を与えるのかについて、モルヒネおよび代謝物M-3-Gの血中濃度比(M-3-G/M)とUGT2B7に関与する遺伝子多型との関係について検討を行った。モルヒネ経口投与群におけるM-3-G/M濃度比は、 $44.99 \pm 23.53$  (平均値 $\pm$ S.D.)であり、点滴投与群におけるM-3-G/M濃度比は $9.98 \pm 2.95$ と、経口投与群の方が点滴投与群に比し、有意に高く( $p < 0.01$ )、それぞれの群で約10倍の個人差を認めた。しかしながら、UGT2B7のエクソン領域のC802T変異は本研究で対象とした癌患者では認められず、C802Tの遺伝子多型はモルヒネの薬物動態の個人差には関与しないことが示唆された。しかし、UGT2B7遺伝子のプロモーター領域のTATA box、C/EBP CAAT box、Pbx-1、Oct-1についてシーケンス分析を行った結果、転写因子の結合部位であるOct-1に一塩基多型(T-175A)の存在を17.4%(4/21名)に認めた。これらの多型を認めた群では、M-3-G/M濃度比が低値傾向であった。モルヒネの個人差の一因として、UGT2B7のmRNA発現量の差異が、酵素活性差に結びつく可能性が示唆された。

## A. 研究目的

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。モルヒネの薬物動態の個人差が大なることは我々の平成13年度厚生科学研究を含めて報告されているとおりである<sup>1-3)</sup>。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体外に排泄される。モルヒネの薬物動態の変動要因として、年齢<sup>4)</sup>、肝硬変<sup>5,6)</sup>、肝血流量<sup>7,8)</sup>、浮腫<sup>9)</sup>などと共に代謝酵素のUGTの遺伝子多型が注目されている<sup>10)</sup>。近年、UGT2B7には802番目の塩基においてシトシン(C)からチミン(T)へ転移する遺伝子多型が認められている<sup>11)</sup>。UGT2B7遺伝子多型(UGT2B7 \*1とUGT2B7 \*2)の頻度には白人と日本人間で人種差があり、UGT2B7 \*2のアレル頻度は、白人では約50%であるが、日本人では25%であるとの報告<sup>12)</sup>があるが、その臨床的意義については明らかではない。また、UGT2B7遺伝子のプロモーター領域の変異が報告されており、転写酵素からのUGT2B7発現の個人差がUGT活性の相違に関与する可能性も考えられている。これらモルヒネの薬物動態における個人差は、モルヒネの鎮痛効果および副作用発現の違いに直接的に関与する要因であるため、モルヒネの適正使用においては、この個人差の要因を検討することは重要なことと思われる。そこで、我々は癌患者の鎮痛目的で使用されているモルヒネの代謝率における個人差とプロモーター領域を含めたUGT2B7遺伝子多型の関係について検討した。

## B. 研究方法

癌患者で、硫酸モルヒネ徐放製剤(MSコンチン<sup>®</sup>及びカディアン<sup>®</sup>)を経口投与されている入院患者17症例(年齢63.2 ± 13.0歳、体重±kg)、塩酸モルヒネ注射液の持続点滴を受けている入院患者6症例(年齢56.2 ± 18.4歳、体重±kg)を対象とした(Table 1-1, -2)。本研究は各施設の倫理委員会およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に基づいた遺伝子倫理委員会の承認を得た後に実施した。また、採血にあたっては、その内容を本人またはその家族に十分に説明し、本人またはその家族より文書にて同意を得た。

すべての症例において、モルヒネの薬物動態に影響する事が知られているフェノチアジン、三環系抗うつ薬、シメチジン、フェニトイン、バルビツレート、リファンピシンなどの併用は認められなかった。M-3-G/M及びM-6-G/M濃度比測定のための採血は、血中モルヒネ濃度が定常状態に達した時点で実施した。経口投与群では投与直前、持続点滴投与群は随時、それぞれ各1回採血を行った。今回の研究では、肝機能検査のAST、ALT値がいずれか一方または両者とも100 IU以上を示した症例群を肝機能障害群(経口投与群の1例)とした。また、全症例の肝機能はChild分類を用いた。

### 1) モルヒネおよびその代謝物M-3-G、M-6-Gの血漿中濃度測定

モルヒネおよびその代謝物M-3-G、M-6-Gの血漿中濃度測定は、Konishiらの方法<sup>13)</sup>に準じてHPLC法で行った。血清を用い、前処理はMassonらの方法<sup>14)</sup>により行った。測定感度は、M-3-G: 20ng/mL、M-6-G: 1ng/mLである。血中モルヒネ(1.00 ~ 80.0ng/mL)、M-6-G(2.23 ~ 297ng/mL)、M-3-G(19.30 ~ 1930ng/mL)濃度の日内変動は、それぞれCV = 0.3 ~ 7.3, 0.8 ~ 5.

1, 0.6 ~ 1.8% で、日間変動は、それぞれCV= 1.6 ~ 5.3, 5.1 ~ 13.6, 6.8 ~ 14.7%である。

## 2) モルヒネの代謝酵素(UGT2B7)の遺伝子型解析

モルヒネ代謝酵素のUGT2B7には802番目の塩基においてCからTへ転移する遺伝子多型が認められている。その変異を調べる方法としてPCR-RFLP法を用いて測定を行っている。白血球よりDNAを抽出し、変異部位を含んだDNA断片をPCRで増幅する。PCRによりできた産物を制限酵素の一つであるMnl Iを用いて切断する。Mnl Iでは通常の遺伝子では切断されるが、変異があると切断されないため、変異の有無が判定可能となる。この方法を確立し、遺伝子多型の解析を行っている。また、UGT2B7遺伝子のプロモーター領域の変異を測定するため、コアプロモーターを構成するTATA box(-106)とコアプロモーターの上流に位置する転写因子の結合部位であるC/EBP CAAT box(5'-GCCAATCT-3')、Pbx-1(5'-TGTGGWWG-3')そしてOct-1(5'-ATGCAAAT-3')とよばれるヌクレオチド-1から-300までのシーケンス分析を行った。

## 3) 統計解析

M-3-G / M濃度比におけるモルヒネ点滴時と経口投与時の有意差は、独立した2群の差の検定をStudent's t-test(StatView, ver4.5)を用いて統計学的検討を行った。

## C. 研究結果

### 1. 症例背景

Table 1は、対象とした全症例の背景を示したものであるが、研究期間中、全症例とも腎機能、肝機能、心機能に変化を認めなかった。

### 2. モルヒネの体内動態解析

モルヒネ経口投与群におけるM-3-G/M濃度比は、 $44.99 \pm 23.53$  (平均値 $\pm$ S.D.)で、M-6-G/M濃度比

は $8.63 \pm 4.04$ であった。また、モルヒネ点滴投与群におけるM-3-G/M濃度比は $9.98 \pm 2.95$ で、M-6-G/M濃度比は $2.19 \pm 0.76$ であった。モルヒネ代謝率には前年の報告と同じく大きな個人差が存在した。経口投与群の方が点滴投与群に比し、M-3-G/M、M-6-G/M濃度比が両者とも有意に高い結果を得た(Fig. 1)。

Fig.2は、モルヒネ経口製剤投与症例におけるクレアチニン・クリアランス(CLcr; mL/min)とM-3-G/M濃度比との相関を示した図である。CLcrとM-3-G/M濃度比に有意な相関を認めなかった。

Fig. 1. 経口及び点滴投与群におけるM-3-G/M濃度比

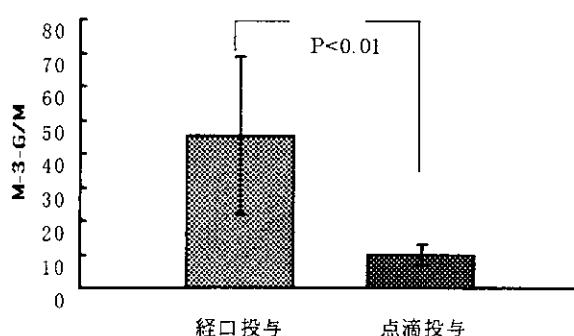
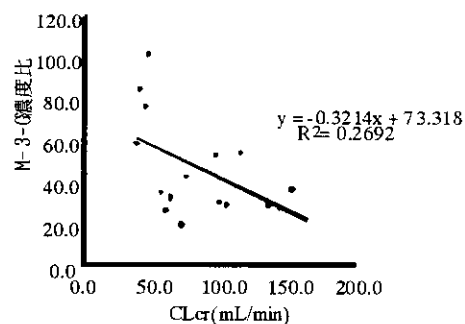


Fig. 2. M-3-G/M濃度比とクレアチニン・クリアランス



### 3. UGT2B7の遺伝子解析

#### 1) エクソン領域の変異

PCR-RFLP法およびシーケンス法による解析の結果、今回の研究における症例には、エクソン領域に変異は認められず、すべて野生型であった。

## 2) プロモーター領域の変異

シーケンス法によりプロモーター領域(-1より-300)を解析した結果、コアプロモーターのTATA-boxには変異は認められなかった。しかし上流に位置する転写因子の結合部位であるOct-1(octamer transcription factor-1)に一塩基多型(T-175A)の存在を17.4%(4/21名)に認めた。このOct-1ヘテロ型症例群におけるM-3-G/M濃度比は、経口投与及び点滴投与における腎機能正常症例において、変異を認めない群より有意の差を認めなかったものの、低い傾向にあった。

## D. 考察

モルヒネの薬物動態は個人差が大なることが報告されており、年齢、肝硬変、肝血流量、浮腫などの因子が影響を与える。このため肝における代謝酵素活性を検討するために尿中あるいは血中の代謝物/未変化体比が用いられる。この濃度比は代謝酵素活性に影響を及ぼす因子以外の影響は受けにくいいため、血中M-3-G/M濃度比は、モルヒネの肝代謝能を示す指標であると報告されている<sup>15,16)</sup>。今回の研究において、前年の研究結果と同様に、モルヒネ代謝率(代謝物/未変化体濃度比)において大きな個人差を認めた。この個人差の要因としてUGT2B7の遺伝子多型による影響が考えられている。

第4染色体に位置するUGT2B7遺伝子は、6つのエクソンで構成されている<sup>11)</sup>。UGT2B7の遺伝子多型は、野生型のUGT2B7\*1と802番目の塩基がシトシン(C)からチミン(T)へ変異することにより、チロシンをもつタンパク質を発現するUGT2B7\*2が認められている。日本人のアレル頻度は、UGT2B7\*1、UGT2B7\*2それぞれ0.732と0.268と報告されている<sup>12)</sup>が、本研究においては、すべての症例でUGT2B7遺伝子のエクソン領域には変異は認められず、UGT2B7\*1

の野生型のみであった。このことから、UGT2B7のエクソン領域における変異がモルヒネ代謝比の個人差に関与する可能性は少ないと思われるが、今後さらなる研究が必要である。

薬物の体内動態(血中濃度)の個人差の一因として、薬物代謝酵素のmRNA発現量の差異が、酵素活性差に結びつく可能性が示唆されている<sup>17)</sup>。このためプロモーター領域にあるコアプロモーターを構成するTATA boxと転写因子結合部位のC/EBP CAAT box、Pbx-1, Oct-1などのシーケンス分析が必要となる。本研究では、UGT2B7のエクソン部位には変異を認めなかったが、モルヒネ代謝物/未変化体濃度比において大きな個人差を認めている。そこで、UGT2B7遺伝子のプロモーター領域に遺伝子多型は存在するか検討した。その結果、転写因子結合部位の一つであるOct-1に一塩基多型(T-175A)の存在を17.4%に認められた。この変異を認めた症例においてはモルヒネ代謝物/未変化体濃度比が有意ではないが変異を認めない群より低値の傾向であった。今後症例を増やして、プロモーター領域の遺伝子多型とモルヒネ薬物動態との関連を検討する必要があると思われる。

モルヒネはUGTによってグルクロン酸抱合され、代謝物のM-3-GおよびM-6-Gは腎から排泄される。モルヒネ代謝物/未変化体濃度比の変動要因として腎機能障害が考えられる。そこで、モルヒネ代謝物/未変化体濃度比とCLcrとの関係を検討したが、相関は認められなかった。さらに、肝機能の影響については、2ヶ月以上AST,ALT値がともに100 IU/L以上の高値を示した肝硬変合併症例では、明らかなモルヒネ代謝能の低下が認められたとの報告があるが<sup>18)</sup>、本研究では、2ヶ月以上肝機能異常が持続した症例はなかった。また、肝血流量に変化を与える要因があればM-3-G/M濃度比に影響を及ぼす可能性があるが、本研究中、全ての症