

<調査の目的>

目的は、末期の癌患者さんの地域医療、在宅医療に携わっていらっしゃる医師の方々を対象に調査を行い、在宅ホスピス緩和ケアの推進に寄与することです。

また、在宅ホスピス緩和ケアを担当する診療所の役割について、地域の医療を担うかかりつけ医の方々にお考えをいただきたいと考えています。

<調査の対象>

外科

内科（消化器・呼吸器・循環器・神経内科・アレルギー・リュウマチなどを含む）

整形外科・リハビリ・泌尿器科・産婦人科の開業医師（無床診療所及び有床診療所）

<調査の方法>

郵送による自記入アンケートで、所用時間は5分程度です。

回収や解析は個人を特定せずに、匿名にて行われます。

アンケート結果の公表は、全体の集計結果のみ行います。

匿名性保持のため、お手数ですが、アンケートのみ封筒に入れ、別送して下さるようお願い申し上げます。

<調査項目>

- (1) 在宅ホスピス緩和ケアの担当できる診療所
- (2) 在宅ホスピス緩和ケアに専従する診療所
- (3) 在宅ホスピス緩和ケアにおける相談のシステムや推進のあり方
- (4) 医師の方々の個人属性

<調査期間>

2005年12月22日から12月28日まで

締切：2006年1月7日 必着でお願いいたします。

<記入方法>

アンケートは濃い鉛筆かボールペンを使用して下さい。
記入し終わったら、記入漏れがないか、確かめていただき、同封の返信用封筒に入れ、投函して下さい。

<調査の結果>

アンケートの結果については、分担研究者から解析結果がまとまり次第、ご報告いたします。

毎日の診療にお忙しい医師の方々にアンケート調査の負担をおかけすることになり、心苦しく思いますが、調査研究の趣旨をご理解いただき、ご協力のほどよろしくお願い申し上げます。

平成17年度 厚生労働科学研究
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
「がん疼痛治療におけるオピオイド鎮痛薬の適正使用に関する研究」

主任研究者 平賀 一陽 (国立がんセンター中央病院 特殊病棟部)

分担研究者 井田 栄一 (熊本ホームケアクリニック)

アンケート調査に関して、ご不明の点がある場合には下記までお問い合わせ下さい。

<連絡先> 〒862-0954 熊本市神水1-19-21

熊本ホームケアクリニック 井田 栄一

電話: 096-387-2918 ファックス: 096-387-2917

電子メール: homecare@buz.bbiq.jp

在宅緩和ケアにおけるオピオイド使用の普及に関する研究

分担研究者 本家 好文 県立広島病院 緩和ケア科 部長

研究要旨：

がんの在宅ケアを推進するために、1) 全国 10 地域の訪問看護ステーション 86 施設に対して在宅ケアにおける疼痛治療の実態調査を行った。2) 調剤薬局でオピオイド鎮痛薬を払い出す際に、オピオイド鎮痛薬に関して適切な使用を図るために、患者や家族に対して服薬方法や副作用などを簡略に説明するためのパンフレットを作成した。

A. 研究目的

がんの在宅ケアを推進するために、その基盤となる疼痛治療の現状を把握して、問題を明らかにするために、全国 10 地域の訪問看護ステーションに対して疼痛治療の実態調査を行った。

また、調剤薬局でオピオイド鎮痛薬を払い出す際に、適切な使用方法や副作用などを患者家族に説明できるための、簡便な説明用パンフレットを作成して、安全で適切な服薬指導が可能となるようにした。

B. 研究方法と C. 結果

1. 全国 10 地域の訪問看護ステーションに対するアンケート調査結果の分析

全国の 10 地域の訪問看護ステーション 86 施設に対して実施した在宅緩和ケアにおけるオピオイド鎮痛薬の使用に関するアンケート調査について分析した。

1) 訪問看護ステーションの背景

回答のあった 86 施設を設置団体別にみると、国・地方団体が 8 施設、医療法人が最も多く 39 施設（45.3%）、社会福祉法人が 5 施設

、医師会が 18 施設（20.9%）、社会保険関係団体はゼロ、看護協会が 3 施設、設定法人 1 施設、その他が 12 施設という結果であった。

職員数でみると、常勤では看護職が平均で 3.5 名、看護職以外の専門職が 0.5 名、事務職が 0.3 名という結果であった。また非常勤職員は、看護職が平均で 3.1 名、看護職以外の専門職が 0.4 名、事務職が 0.2 名という結果だった。平均的な訪問看護ステーションの規模は、看護職 6.6 名、看護職以外の専門職 0.9 名、事務職が 0.5 名という状況であった。

2) 末期がん患者の利用について

平成 16 年 1 月から 12 月までに訪問した患者数について、86 施設すべての総計では、全訪問患者数が 17,589 名、そのうち悪性腫瘍患者数は 1,317 名（7.5%）。悪性腫瘍患者数のうち末期のがん患者数は 740 名でがん患者に限定すると 56.2%は末期のがん患者であった。また、在宅で看取ったがん患者数は 357 名という結果であった。

在宅末期がん患者を担当した場合の対応方

法について、計画的に訪問すると答えた施設が 36 施設 (41.9%)、緊急時のみ訪問すると回答した施設が 46 施設 (53.5%) という結果であった。

在宅末期がんの訪問看護経験施設において経験したことのある疼痛治療法をみると、最も多いのがモルヒネの経口投与や坐剤で 77 施設、次いで NSAIDs が 74 施設、フェンタニルパッチが 51 施設という順に多かった。疼痛治療の中心がオピオイド鎮痛薬であることは在宅ケアにおいても施設ケアにおいても同様の傾向があった。

3) 訪問看護の活動状況

平成 17 年 2 月時点で、86 施設で実施している全訪問看護患者数は 4,271 名であった。そのうち悪性腫瘍患者数は 300 名 (7.0%) であり、鎮痛対策を受けている患者数は 130 名で、がん患者のうち 43.3% が何らかの疼痛治療を受けていることがわかった。また訪問看護を実施している悪性腫瘍患者で疼痛治療を実施している 130 名に対する疼痛治療の内容をみると、NSAIDs 投与を受けている患者が 60 名と最も多く、次いでモルヒネの内服・坐剤投与が 50 名、フェンタニルパッチが 26 名という順であった。

4) 訪問看護ステーション看護師とかかりつけ医との関係で困難と感ずること

訪問看護ステーション看護師とかかりつけ医との関係で困っていることについて自由記載の内容をみると、かかりつけ医の緩和ケアに対する理解のなさ、病状や薬に関する説明不足、疼痛をはじめとする症状緩和への関心度や具体的な取り組みへの不満といった意見が多かった。

さらに医師としての資質を問うような意見や、かかりつけ医や勤務医とチームを組む

ことの困難さや診療体制そのものの改善を求める意見もあった。

5) がん患者の訪問看護を困難にしている要因

がん患者の訪問看護の経験のある訪問ステーションに対して、がん患者の訪問看護を困難にしている要因や、がん患者の疼痛治療などで感じていることについての自由記載を求めて、その結果を分析した。

医師の緩和ケア、在宅ケアの関心のなさといった不満や、病状説明が十分でないことも要因として指摘する意見も多かった。訪問看護を困難にしている要因として最も多く指摘されていたのが、不十分な疼痛治療であった。さらに特に若いがん患者の場合、経済的負担が大きいことを指摘する意見も多かった。

また 24 時間対応するためのスタッフのストレスマネジメントや、家族の負担の軽減を図ることが重要な点であるという指摘もあった。それ以外には、後方支援病床の確保や、看護師自身が経験を積んで力をつけていく必要性といった指摘もあった。

D. 考察

全国 10 地域の訪問看護ステーションのうち回答のあった 86 施設を対象として、がん患者の在宅ケアの実態について訪問看護ステーション看護師に対してアンケート調査を行った。その結果から在宅ケアを行ううえで障害となる要因を分析した。

在宅ケアが継続できなくなる要因として、不十分な疼痛治療の実態が明らかとなった。また在宅ケアを担う看護師と担当するかかりつけ医との間のコミュニケーション不足も大きな課題と考えられた。今後は、在宅

緩和ケアを担う医師や看護師ががん疼痛治療に必要なオピオイド鎮痛薬に関する知識を積極的に習得するとともに、訪問看護師とかかりつけ医との連携の強化が必要と考えられた。

2. 麻薬性鎮痛薬に関するパンフレットの作成

在宅緩和ケアを推進するために必要な麻薬性鎮痛薬を地域の保険薬局でも積極的に払い出す必要がある。良好な疼痛治療を行うには、患者自身が服用する薬剤について十分理解することも重要である。そのため保険薬局において担当薬剤師が麻薬性鎮痛薬について患者に分かりやすく説明するために用いるパンフレットを作成した（別紙）。

研究協力者：井田栄一、志真泰夫、吉澤明孝、岡部 健、瀬戸山 修、蘆野吉和

E.

平成 17 年 2 月時点で、86 施設で実施している全訪問看護患者数は 4,271 名であった。そのうち悪性腫瘍患者数は 300 名（7.0%）であり、鎮痛対策を受けている患者数は 130 名で、がん患者のうち 43.3%が何らかの疼痛治療を受けていることがわかった。また訪問看護を実施している悪性腫瘍患者で疼痛治療を実施している 130 名に対する疼痛治療の内容をみると、NSAIDs 投与を受けている患者が 60 名と最も多く、次いでモルヒネの内服・坐剤投与が 50 名、フェンタニルパッチが 26 名という順であった。

G. 研究発表

論文発表

1. Morita, T, Honke, Y et al: Existential

concerns of terminally ill cancer patients receiving specialized palliative care in Japan Supportive Cancer Care:12 137-140, 2004

2. Morita, T, Honke, Y et al: Concerns of family members of patients receiving sedation therapy Supportive Cancer Care:12 885-889, 2004

3. Morita, T, Honke, Y et al: Family Experience with palliative sedation therapy for terminally ill cancer patients J Pain and Symptom Management: 28(6) 557-565, 2004

4. 本家好文, 他: 難治性疼痛とせん妄の関連が疑われた進行食道がんの 1 例 広島医学: 58 (8) 468-471, 2005

5. 本家好文, 他: がん疼痛マネジメントにおけるオキシコドン - オキシコドン徐放錠の臨床的特性と使用法の実際 がん患者と対症療法: 16 (2) 27-32, 2005

6. 本家好文放射線科医がはじめた緩和医療 緩和医療学: 7 (1) 83-86, 2005

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 1) 特許取得: なし
- 2) 実用新案登録: なし
- 3) その他: なし

痛み止めの薬を使い始める患者さんへ

痛みの強さや薬の効き方は、個々の患者さんによってずいぶん違います。また、同じ患者さんでも、そのときのからだの状態、気分、環境などにより、痛みの程度の感じ方が変わります。しかしその痛みは、適切な種類の痛み止めを十分な量使うことにより、治療することができます。薬の量が多いから病気が重くなったということではありませんし、きちんと指示通りに使っていただければ中毒になるようなこともありません。自分の痛みを医師をはじめとする医療スタッフに詳しく伝え、痛みを感じないですむように時間を決めて薬を使用しましょう。痛みが軽くなることで、食事や睡眠など日常生活が改善されれば、体力の消耗も防げます。

この薬には、粉薬、水薬、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、お尻から入れる坐剤、注射剤があります。最初はいちばん便利で簡単な「飲む」方法を用いますが、症状によっては坐剤、注射剤から使い始め、状態が落ち着いてから内服に変えることもあります。使う量も、痛みの強さに応じて増やしていきませんが、なかには1日に6,000mgを服用したり、何年間も薬を使いながら普通に日常生活を送られている患者さんもいます。痛みは我慢しないで、快適な生活を送りましょう。

*注意 痛みを止めるために必要な量を決めるのには、少し時間がかかります。
いきなり大量の薬は使えませんので、主治医とよく相談してください。

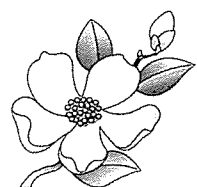
※副作用について

この薬の使いはじめには、吐き気や眠気があらわれることがあります。大半の吐き気は1～2週間でおさまりますが、当初は、念のため吐き気止めの薬も一緒にのんでもらいます。その後は吐き気止めのをまなくてもよくなります。

眠気は、今まで痛みのために睡眠不足だったこともあると考えられます。4～5日薬を続けるうち、痛みがなくなると眠気も消えます。

また、下痢を止める作用がありますので、痛みのために使ったときには、副作用として便秘になりがちです。下剤をのんでいただくよう指示がありますので、今までと同じようにお通じがあるよう、調節してください。

良く分からないことなど質問がありましたら、遠慮なく主治医、看護婦、薬剤師にお尋ねください。



非ステロイド性抗炎症薬とオピオイドの中樞神経における
相互作用に関する研究

分担研究者 鈴木 勉 星薬科大学薬品毒性学教室 教授
研究協力者 成田 年 星薬科大学薬品毒性学教室 助教授
矢島義識 星薬科大学薬品毒性学教室 助手

研究要旨：

これまでシクロオキシゲナーゼ (COX)-2 は誘導型 COX として位置づけられていたが、本研究における免疫組織化学的染色により、正常状態においても COX-2 は痛覚伝達に重要な役割を担う脊髄後角に発現していることが確認された。さらに、脊髄における COX-2 は、脊髄後角 II 層内層のポストシナプスのマーカーであるプロテインキナーゼ C γ と一部共局在を示すことが明らかとなった。一方、complete Freund's adjuvant (CFA) の足蹠皮下投与により引き起こされる炎症性疼痛の発現は、COX-2 阻害薬であるエトドラクならびにメロキシカムの繰り返し髄腔内投与によって著しく抑制されたのに対し、坐骨神経結紮による神経障害性疼痛はそれらの薬物を繰り返し髄腔内投与しても全く抑制されなかった。これらの結果から、脊髄における COX-2 は神経障害性疼痛よりも炎症性疼痛に深く関与している可能性が示唆された。さらに、脊髄におけるインターロイキン (IL)-1 β ならびに腫瘍壊死因子 (TNF) α は、脊髄での COX-2 の発現を誘導し、炎症性疼痛を発現させる可能性が明らかになった。また、脊髄におけるプロスタグランジン (PG) E $_2$ を介した PGE $_2$ 受容体 (EP 受容体) の反応性の亢進が、炎症性疼痛の発現に関与している可能性も明らかになった。一方、CFA を投与されたマウスの中脳水道周囲灰白質では、COX-2 mRNA の発現量が増加することが見出されている。そこで、CFA を足蹠皮下投与した 7 日後に中脳水道周囲灰白質の凍結切片を作製し、COX-2 の免疫活性を免疫組織化学的に検討した。その結果、中脳水道周囲灰白質における COX-2 の免疫活性は、炎症性疼痛モデルと対照群の間に明らかな相違は認められなかった。これらの結果から、炎症性疼痛下の中脳水道周囲灰白質においては、COX-2 の量的な変化よりも質的な変化が生じており、こうした変化が炎症性疼痛を引き起こしている一因となっている可能性が考えられる。以上、本研究の結果から、炎症性疼痛発現には脊髄における IL-1 β ならびに TNF α を介した COX-2 の発現・誘導が、非常に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

A. 研究目的

研究者らはこれまでに、臨床におけるモルヒネと非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) の併用による有用性を検討することを目的

として、オピオイドの鎮痛作用に対する NSAIDs の中枢性機序に関して詳細に検討した結果、炎症性疼痛下においてはシクロオキシゲナーゼ (COX)-2 阻害薬を脳室内ならび

に髄腔内に投与することにより、モルヒネの鎮痛作用が増強することを見出している。このように、NSAIDs によるモルヒネの鎮痛作用増強の機序には、従来考えられてきた NSAIDs の末梢作用のみならず、中枢を介した作用も重要な役割を果たしている可能性が考えられる。本年度は、炎症性疼痛下における COX-2 阻害薬によるモルヒネ誘発鎮痛作用の増強効果の機序を明確にすることを目的として、炎症性疼痛の発現機序を詳細に検討した。

B. 研究方法

方法と対象

【使用動物】

実験には体重約 25 g の ICR 系雄性マウスを使用した。

【炎症性疼痛ならびに神経障害性疼痛モデルの作製】

炎症性疼痛モデルは、エーテル存在下、ペントバルビタールで麻酔し、炎症誘発物質である complete Freund' s adjuvant (CFA) をマウスの足蹠皮下に 50 μ L 投与することにより作製した。また、神経障害性疼痛モデルは、エーテル存在下、ペントバルビタールで麻酔し、マウスの右側後肢の坐骨神経を絹糸で半周だけ強度に結紮することにより作製した。

【炎症性疼痛ならびに神経障害性疼痛モデルにおける痛覚閾値の測定】

痛覚過敏反応は、マウスの足蹠皮下に熱刺激を加え、マウスが逃避行動を示すまでの反応時間を測定することにより評価した。また、アロディニアの測定はマウスの足蹠皮下に 0.02 g の圧がかかる von Frey フィラメントを当て、マウスが示した逃避行動の強度をスコア化 ((0: 無反応, 1: 刺激に対して緩徐でわずかな逃避行動, 2: 疼痛関連行動を伴わない刺激に対する素早い逃避行動, 3: 疼痛関連

行動を伴う素早い逃避行動) して評価した。

【髄腔内投与】

髄腔内投与は Hylden と Wilcox (Eur. J. Pharmacol., 67, 313-316, 1980) の方法に準じ、30 1/2 gauge の注射針と 25 μ L 用の Hamilton syringe を用いて行った。マウスの髄腔内投与は、注射針を脊髄の第 5 腰部と第 6 腰部の椎間に挿入した際に、尾がフリックすることを指標にして行った。COX-2 阻害薬であるエトドラクならびにメロキシカムは CFA 投与ならびに坐骨神経結紮の 30 分前および各測定の前 30 分前に髄腔内に投与した。なお、薬液の投与量は 1 匹のマウスあたり 4 μ L とした。

【免疫組織化学的染色】

CFA を投与したマウスの脊髄ならびに中脳水道周囲灰白質の凍結切片を作製し、COX-2 の特異的抗体を用いてその局在を免疫組織化学的に検討した。また、脊髄においては脊髄後角 II 層内層のポストシナプスマーカーであるプロテインキナーゼ C γ (PKC γ) の特異的抗体を用いて、COX-2 との共存性を二重免疫染色法により検討した。

【³⁵S]GTP γ S 結合実験】

プロスタグランジン (PG) による G 蛋白質活性化作用は、CFA を投与したマウスの脊髄細胞膜分画標本を用いて、³⁵S]GTP γ S 結合実験により評価した。細胞膜分画標本は PG (PGE₂ ならびに PGI₂)、30 μ M GDP および 50 pM ³⁵S]GTP γ S を含む緩衝液にて、2 時間 25 °C でインキュベーションした。洗浄後、セルハーベスターを使用してガラスフィルター上で濾過し、ソルエン-350 とハイオニックフローを含むバイアルに移して 12 時間室温でインキュベーションした。膜標本の放射活性は液体シンチレーションカウンターで測定し、非特異的結合は非放射性的の 10 μ M GTP γ S を共存させることにより測定した。

【倫理面への配慮】

本実験を遂行するにあたり、科学的にはもとより、動物福祉の観点からも適正な動物実験の実施を促すことを目的として制定された星薬科大学実験指針に従い、本学の動物実験委員会で承認を得たうえで、動物に対する倫理面を十分に考慮してすべての実験を行った。

C. 研究結果

正常マウスの脊髄凍結切片を用いて、脊髄における COX-2 の免疫活性を免疫組織化学的染色により検討したところ、正常状態においても COX-2 は痛覚伝達に重要な役割を担う脊髄後角に発現していることが確認された。さらに、脊髄における COX-2 は、脊髄後角Ⅱ層内層のポストシナプスのマーカである PKC γ と一部共局在を示すことが明らかとなった。

一方、CFA の足蹠皮下投与による炎症性疼痛は、COX-2 阻害薬であるエトドラクの繰り返し髄腔内投与により抑制されるが、坐骨神経結紮により引き起こされる神経障害性疼痛は、炎症性疼痛の発現を抑制した用量のエトドラクを繰り返し髄腔内投与しても全く抑制されなかった。また、CFA の足蹠皮下投与により引き起こされる炎症性疼痛の発現は、他の COX-2 阻害薬であるメロキシカムの繰り返し髄腔内投与によっても著しく抑制されたのに対し、坐骨神経結紮による神経障害性疼痛はメロキシカムを繰り返し髄腔内投与しても全く抑制されなかった。

COX-2 の上流に位置し、COX-2 の発現を調節するインターロイキン-1 β (IL-1 β) の特異的抗体ならびに可溶性腫瘍壊死因子 (TNF) α 受容体の抗体様分子を繰り返し髄腔内投与し、炎症性疼痛発現に及ぼす影響について検討した。その結果、IL-1 β に対する特異的抗体ならびに可溶性 TNF α 受容体に対する抗体様分子を繰り返し髄腔内に投与し、

脊髄における IL-1 β ならびに TNF α を介したシグナル伝達を遮断することにより、CFA の足蹠皮下投与による炎症性疼痛の発現は有意に抑制された。さらに、IL-1 β ならびに TNF α 自体を正常マウスの髄腔内に投与することにより、COX-2 の発現および疼痛反応が引き起こされるか否かについて検討したところ、IL-1 β ならびに TNF α の単回髄腔内投与により、COX-2 の発現は対照群と比較して有意に増加し、さらには投与後 5 日以上も持続する痛覚過敏反応が観察された。

また、CFA を投与された脊髄細胞膜分画標本を用いて、PGE₂ ならびに PGI₂ による G 蛋白質活性化作用を [³⁵S]GTP γ S 結合実験により検討した。その結果、CFA を投与されたマウスの脊髄膜分画標本では、PGI₂ による G 蛋白質活性化作用に何ら変化が認められなかったのに対し、PGE₂ による G 蛋白質活性化作用は著しく増大した。また、このような PGE₂ による G 蛋白質活性化作用は、IL-1 β の特異的抗体の髄腔内投与により有意に抑制された。

一方、CFA を足蹠皮下投与した 7 日後に、モルヒネの鎮痛作用に重要な脳部位である中脳水道周囲灰白質の凍結切片を作製し、COX-2 の免疫活性を免疫組織化学的に検討した。その結果、中脳水道周囲灰白質における COX-2 の免疫活性は、炎症性疼痛モデルと対照群の間に明らかな相違は認められなかった。

D. 考察

研究者らはこれまでに、CFA の足蹠皮下投与により引き起こされる炎症性疼痛の発現は、COX-2 阻害薬であるエトドラクを繰り返し髄腔内投与することにより著明に抑制されることを見出しており、炎症性疼痛発現には脊髄における COX-2 が重要な役割を果たす

している可能性を示唆してきた。一方、これまで COX-2 は誘導型 COX として位置づけられていたが、免疫組織化学的染色により、正常状態においても COX-2 は痛覚伝達に重要な役割を担う脊髄後角の表層部に発現していることが確認された。さらに、脊髄における COX-2 は、脊髄後角 II 層内層のポストシナプスのマーカーである PKC γ と一部共局在を示すことが明らかとなった。これらのことから、脊髄における COX-2 は痛覚伝達に関与する重要な因子である可能性が示唆された。そこで本研究では、慢性疼痛発現に及ぼす脊髄における COX-2 の役割をより明確にすることを目的として、神経障害性疼痛の発現における脊髄内 COX-2 の関与について検討した。その結果、坐骨神経結紮により引き起こされる神経障害性疼痛は、炎症性疼痛の発現を抑制した用量のエトドラクを繰り返し髄腔内投与しても全く抑制されなかった。また、CFA の足蹠皮下投与により引き起こされる炎症性疼痛は、他の COX-2 阻害薬であるメロキシカムの繰り返し髄腔内投与によっても著しく抑制されたのに対し、坐骨神経結紮による神経障害性疼痛はメロキシカムを繰り返し髄腔内投与しても全く抑制されなかった。これらの結果から、脊髄における COX-2 は神経障害性疼痛よりも炎症性疼痛の発現に深く関与している可能性が示唆された。そこで、COX-2 の上流に位置し、COX-2 の発現を調節する IL-1 β の特異的抗体ならびに可溶性 TNF α 受容体の抗体様分子を繰り返し髄腔内投与し、炎症性疼痛発現に及ぼす影響について検討した。その結果、脊髄における IL-1 β ならびに TNF α を介したシグナル伝達を遮断することにより、CFA の足蹠皮下投与による炎症性疼痛の発現は有意に抑制された。さらに、IL-1 β ならびに TNF α 自体を正常マウスの髄腔内に投与する

ことにより、COX-2 の発現および疼痛反応が引き起こされるか否かについて検討したところ、IL-1 β ならびに TNF α の単回髄腔内投与により、COX-2 の発現は対照群と比較して有意に増加し、さらには投与後 5 日以上も持続する痛覚過敏反応が観察された。これらのことから、脊髄における IL-1 β ならびに TNF α を介した COX-2 の発現・誘導は、炎症性疼痛の発現に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

COX を介して産生される PG のうち、PGE $_2$ と PGI $_2$ は特に痛みに関与する PG であることが知られている。一方、研究者らはこれまでに炎症性疼痛モデルの脊髄では COX-2 の発現量が増加することを見出していることから、脊髄における COX-2/PG 経路が炎症性疼痛発現に関与している可能性が示唆される。また、CFA を投与された脊髄細胞膜分画標本を用いて、PGE $_2$ ならびに PGI $_2$ による G 蛋白質活性化作用を [35 S]GTP γ S 結合実験により検討した。その結果、CFA を投与されたマウスの脊髄膜分画標本では、PGI $_2$ による G 蛋白質活性化作用に何ら変化が認められなかったのに対し、PGE $_2$ による G 蛋白質活性化作用は著しく増大した。また、このような PGE $_2$ による G 蛋白質活性化作用は、IL-1 β の特異的抗体の髄腔内投与により有意に抑制された。これらのことから、脊髄における PGE $_2$ を介した PGE $_2$ 受容体 (EP 受容体) の反応性の亢進が炎症性疼痛の発現に関与している可能性が示唆された。

一方、研究者はこれまでに、脊髄だけでなく、モルヒネの鎮痛作用発現に重要な脳部位である中脳水道周囲灰白質においても、COX-2 は構成的に発現していることを免疫組織化学的染色法により確認している。また、炎症性疼痛モデルの中脳水道周囲灰白質ならびに視床領域においては、COX-2 の発現量が増加することを明らかにしている。そこで、

CFA を足蹠皮下投与した7日後に中脳水道周囲灰白質の凍結切片を作製し、COX-2 の免疫活性を免疫組織化学的に検討した。その結果、中脳水道周囲灰白質における COX-2 の免疫活性は、炎症性疼痛モデルと対照群の間では明らかな相違は認められなかった。これらの結果から、炎症性疼痛下の中脳水道周囲灰白質においては、COX-2 の量的な変化よりも質的な変化が生じており、こうした変化が炎症性疼痛を引き起こしている一因となっている可能性が考えられる。

E. 結論

以上、本研究の結果から、炎症性疼痛発現には脊髄における IL-1 β ならびに TNF α を介した COX-2 の発現・誘導が、非常に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 発表論文

1. Narita M., Usui A., Narita M., Niikura K., Nozaki H., Khotib J., Nagumo Y., Yajima Y. and Suzuki T.: Protease-activated receptor-1 and platelet-derived growth factor in spinal cord neurons are implicated in neuropathic pain after nerve injury. *J. Neurosci.*, 25, 10000-10009 (2005).
2. Suzuki T., Nurrochmad A., Ozaki M., Khotib J., Nakamura A., Imai S., Shibasaki M., Yajima Y. and Narita M.: Effect of a selective GABAB receptor agonist baclofen on the μ -opioid receptor agonist-induced antinociceptive, emetic and rewarding effects. *Neuropharmacology*, 49, 1121-1131 (2005).
3. Narita M., Suzuki M., Narita M., Niikura K., Nakamura A., Miyatake M., Aoki T., Yajima Y. and Suzuki T.: Involvement of spinal metabotropic glutamate receptor 5 in the development of tolerance to morphine-induced antinociception. *J. Neurochem.*, 94, 1297-1305 (2005).
4. Yajima Y., Narita M., Usui A., Kaneko C., Miyatake M., Narita M., Yamaguchi T., Tamaki H., Wachi H., Seyama Y. and Suzuki T.: Direct evidence for the involvement of brain-derived neurotrophic factor in the development of a neuropathic pain-like state in mice. *J. Neurochem.*, 93, 584-594 (2005).
5. Suzuki M., Narita M., Narita M., Niikura K. and Suzuki T.: Chronic morphine treatment increases the expression of the neural cell adhesion molecule in the dorsal horn of the mouse spinal cord. *Neurosci. Lett.* (in press).
6. Suzuki M., Narita M., Nakamura A. and Suzuki T.: Role of gap junction in the expression of morphine-induced antinociception. *Eur. J. Pharmacol.*, (in press).
7. Suzuki M., Narita M., Narita M. and Suzuki T.: Chronic morphine treatment increases the expression of vesicular glutamate transporter 1 in the mouse spinal cord. *Eur. J. Pharmacol.*, (in press).

2. 学会発表

1. 矢島義識、成田 年、臼井あい子、成田道子、野崎博之、鈴木 勉：疼痛制御機構に関する研究 (第 43 報): 慢性疼痛発現における脊髄内 PDGF の役割
日本ペインクリニック学会第 39 回大会, 2005 年 7 月
2. 吉田拓也、成田 年、矢島義識、成田道子、宮竹真由美、高木智絵、鈴木 勉：疼痛制御機構に関する研究 (第 44 報): 神経因性疼痛下における脊髄内ミクロ

グリアの増殖 日本ペインクリニック
学会第 39 回大会, 2005 年 7 月

3. 中島直弓、成田 年、矢島義識、宮竹真由美、南雲康行、鈴木 勉 : 疼痛制御機構に関する研究 (第 45 報): 神経因性疼痛下における脊髄内電位依存性 Ca^{2+} チャンネルの変化 日本ペインクリニック学会第 39 回大会, 2005 年 7 月
4. 中邨篤史、成田 年、尾崎雅彦、鈴木雅美、池上大悟、矢島義識、鈴木 勉 : 薬物依存の研究 (第 414 報): 神経因性疼痛下における morphine および oxycodone 誘発抗侵害効果ならびに報酬効果発現機序の比較 第 113 回日本薬理学会関東部会, 2005 年 10 月

モルヒネ代謝物の消化管運動障害に関する薬理的検討

分担研究者 矢野眞吾 千葉大学大学院・薬学研究院・薬物治療学研究室・教授

研究要旨：

1) Morphine (Mor)のマウス回腸標本に対する基礎検討：縦走筋と輪状筋はともに、Morで緩やかな収縮作用を示した。サブタイプの検討において、縦走筋では δ 受容体がより多く存在するが、 μ 受容体もある程度存在することが示唆された。2) Morphine と morphine-6-glucuronide (M6G)の作用の比較：マウス回腸の縦走筋と輪状筋は、共にM6Gで収縮、その収縮はMorと同様にnaloxoneおよび大建中湯(Dai-kenchu-to, DKT)で抑制された。収縮作用の強さは、縦走筋ではMor>M6G、輪状筋ではM6G>Morの傾向が認められ、M6Gのほうが便秘を起こしやすい可能性が示唆された。実際、小腸輸送能はIC₅₀値で比較すると、M6Gの方が3倍以上強い抑制作用を示した。胃排出能については、M6Gの方がやや強く抑制する傾向を示した。また、Morの小腸輸送能抑制作用はDKTで回復した。以上の結果により、M6Gはモルヒネよりも便秘を起こしやすい可能性が示唆された。

A. 研究目的

Morphine (Mor)は強力な鎮痛効果を持つ一方、吐気・嘔吐、便秘、眠気などの副作用のため患者のQOLを妨げている。特に便秘は深刻で、Mor服用患者の実に80%が便秘を訴え、患者の中にはあまりの便秘の苦痛に、「痛みの方を我慢するから、Morをやめてほしい」と言う人がいるほどである。緩和医療等も含め、がん患者に対するMorの使用量が増加している現在、便秘対策はますます重要となろう。

Morは、腸管のオピオイド受容体に作用して、便秘を起こすと考えられている。鎮痛効果には耐性が生じるが、便秘の副作用には耐性が生じないことが知られている。従って、耐性のため薬用量が増加した患者において便秘の愁訴は増大する。しかし、

Morによる便秘の発生機序については薬理的に解明すべき点が多く残されている。本研究では、Morの代謝物である

morphine-6-glucuronide (M6G)に注目し、Morの便秘がMor自身によるのか、またはその代謝物によるのかを含めて、便秘発生の機序を解明することを目的とする。

B. 実験方法とC. 結果

1) 基礎検討

1-1) Morの単独作用の検討

- ・標本：ddY系雄性マウス摘出回腸
- ・栄養液：Krebs-Henseleit solutionを34°Cに保温し、95%O₂ + 5%CO₂を通気した。
- ・方法：負荷は、縦走筋で0.5g、輪状筋では0.2gとし等尺性収縮を記録した。
- ・結果

縦走筋、輪状筋ともに Mor を加えると、ACh のように鋭いピークではないものの、緩やかな収縮ピークを描き、それは naloxone (Nal) によって抑制された (Fig. 1-1)。

Acetylcholine (ACh) による収縮は縦走筋の方が大きく、Mor の収縮は ACh の収縮に対して、縦走筋では約 13%、輪状筋では約 45%であった (Fig. 1-2)

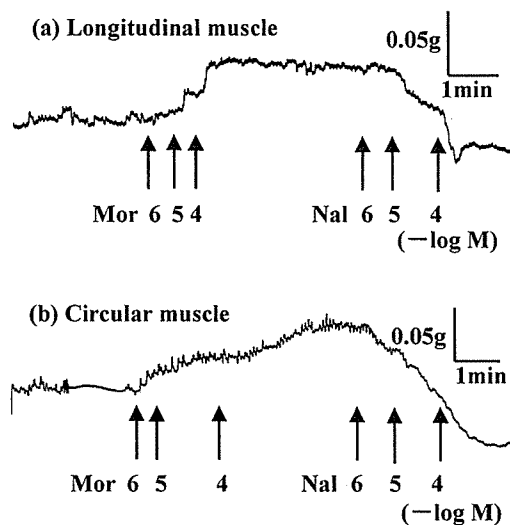


Fig. 1-1 Typical recording of morphine (Mor) induced contraction and effect of naloxone (Nal) in the isolated mouse (a) longitudinal and (b) circular muscle of ileum.

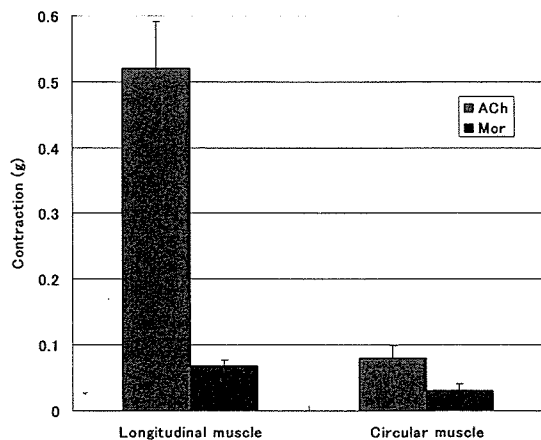


Fig. 1-2 Contractile effects of acetylcholine (ACh) and morphine (Mor) in the isolated mouse longitudinal and circular muscle of ileum. Data are means \pm S.E. (n=6).

1-2) マウス回腸におけるオピオイド受容体の分布の検討

- ・ 標本・栄養液：1-1 に準ずる。
- ・ 方法：負荷は、縦走筋で 0.5g、輪状筋では 0.2g とし等尺性収縮を記録した。
- ・ 結果

δ アゴニストの Leu-enkephalin (Leu-Enk) と μ アゴニストの DAMGO を比べてみると、Leu-Enk の方がより低濃度で大きく反応し始め、そして最大収縮もより大きかったこと (Fig. 1-3) から、マウス回腸の縦走筋には δ 受容体が μ 受容体よりも多く存在することが示唆され、これは文献と一致する。一方、DAMGO でもある程度の収縮が見られたことから、マウス回腸には μ 受容体も中程度存在していることが示唆された。

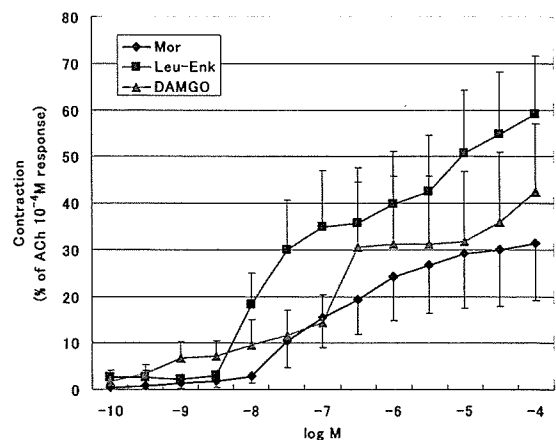


Fig. 1-3 Contractile effects of morphine (Mor), Leu-enkephalin (Leu-Enk) and DAMGO in the isolated mouse longitudinal muscle of ileum. Data are means \pm S.E. (n=4).

2) Morphine と M6G の作用の比較

2-1) Morphine と M6G の収縮反応の比較

・ 標本・栄養液：1-1 に準ずる。

・ 方法：負荷は、縦走筋では 0.5g とし等張性に収縮を記録した。輪状筋では 0.2g とし等尺性に記録した。

・ 結果

M6G によっても Mor と同様に緩やかな収縮を示し、それは Nal や大建中湯

(Dai-kenchu-to, DKT) で抑制された (Fig. 2-1)。

縦走筋では、 $1 \times 10^{-8} \text{M}$ で Mor の方が M6G よりも収縮が有意に大きく、 $3 \times 10^{-8} \text{M}$ と $3 \times 10^{-6} \text{M}$ で Mor の方が収縮が大きい傾向にあった (Fig. 2-2)。

輪状筋では、 $3 \times 10^{-6} \text{M}$ と $1 \times 10^{-6} \text{M}$ 、 $3 \times 10^{-5} \text{M}$ で M6G の方が Mor よりも収縮が大きい傾向にあった (Fig. 2-3)。

以上の結果をまとめると、M6G は Mor に比べて縦走筋はそれ程収縮させないが、輪状筋をより強く収縮させるので、M6G のほうが便秘に成りやすいと推測される。

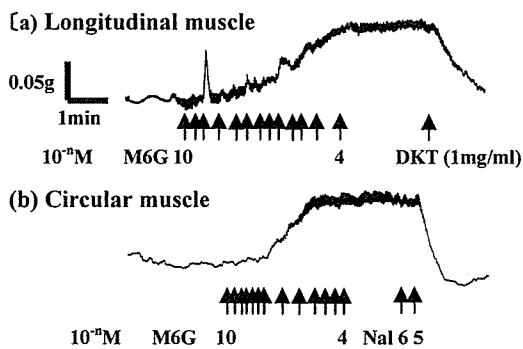


Fig. 2-1 Typical recording of M6G induced contraction, and effects of naloxone (Nal) and Dai-kenchu-to (DKT) in the isolated mouse (a) longitudinal and (b) circular muscle of ileum.

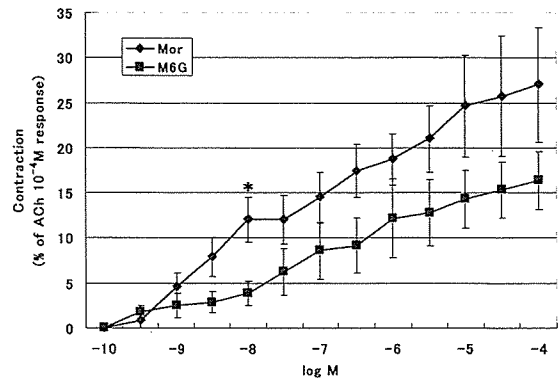


Fig. 2-2 Contractile effects of morphine (Mor) and M6G in the isolated mouse longitudinal muscle of ileum. Data are means \pm S.E. ($n=5$), $*p < 0.05$ vs M6G by Student *t*-test.

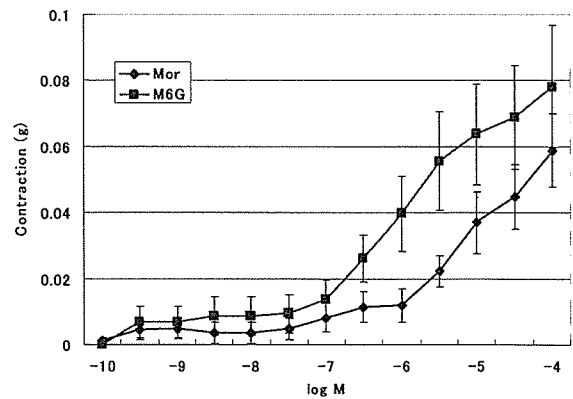


Fig. 2-3 Contractile effects of morphine (Mor) and M6G in the isolated mouse circular muscle of ileum. Data are means \pm S.E. ($n=8$ to 9).

2-2) 小腸輸送能・胃排出能の比較

・ 動物：ddY 系雄性マウス

・ 方法

小腸輸送能の測定：マウス 5～6 匹を 1 群とした。一晩絶食させたマウスを 9 群に分け、第 1 群は control として saline を、第 2～第 5 群は Mor 0.67、2、6、18mg/kg を、第 6～第 9 群は M6G 0.67、2、6、18mg/kg をそれぞれ皮下投与した。その 30 分後に

charcoal meal を1匹あたり 0.2ml 経口投与した。さらに30分後、マウスを頸椎脱臼して、胃と小腸（幽門部から回盲部まで）を摘出した。ここで小腸の全長と、骨炭末の幽門部からの移動距離を測定し、この移動距離を全長で除して小腸輸送能(%)を算出した。

胃排出能の測定：上記の方法で摘出した胃を、蒸留水 5ml の入った遠沈管に入れてはさみで切開した。蒸留水をさらに 10ml 加えて、胃内容物が溶液に移行するようにボルテックスでよく攪拌した。その後 3000rpm、4℃で5分間遠心分離して、上清 0.8ml をエッペンチューブに分取し、0.1N-NaOH 0.4ml を加えてよく攪拌した。そしてそれぞれのサンプルの吸光度（波長 450nm）を測定した。Charcoal meal 0.2ml を直接遠沈管に入れて上記と同様の操作を行った対照の吸光度に対する、サンプルの吸光度の割合を phenol red の残存率(%)とし、100 から残存率を引いた値を胃排出能(%)とした。

・結果

小腸輸送能は、Mor 群、M6G 群ともに用量依存的に抑制され、その抑制作用は 0.67、6mg/kg では M6G の方が Mor よりも、有意に強かった (Fig. 2-4)。また control を 50% 抑制するのに必要な投与量である IC₅₀ を求めたところ、Mor は 2.2mg/kg、M6G は 0.66mg/kg となり、その差は約 3.3 倍にもなった。

胃排出能は、平均値だけを見るとほぼ用量依存的に抑制されているが、全体的にはばらつきが大きく、Mor と M6G の間に有意差は認められなかった (Fig. 2-5)。

Mor 2 mg/kg による抑制は DKT 100-1000 mg/kg の経口投与により用量依存的に回復

した (Fig. 2-6)。

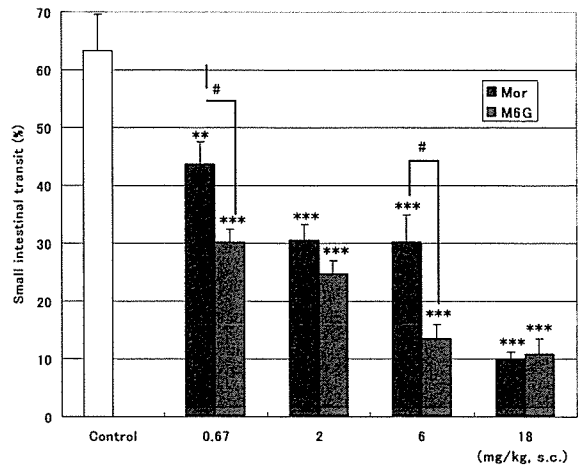


Fig. 2-4 Effects of morphine (Mor) and M6G on small intestinal transit in ddY mice. Data are means ± S.E. (n=6). **p<0.01 and ***p<0.001 vs control by Dunnett test. #p<0.05 vs M6G by Student t-test.

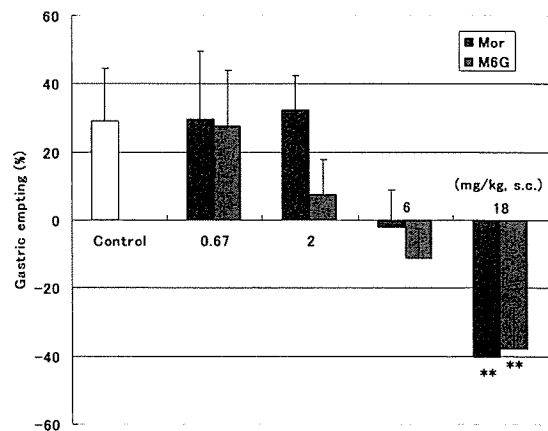


Fig. 2-5 Effects of morphine (Mor) and M6G on gastric emptying in ddY mice. Data are means ± S.E. (n=5 to 6). **p<0.01 vs control by Dunnett t-test.

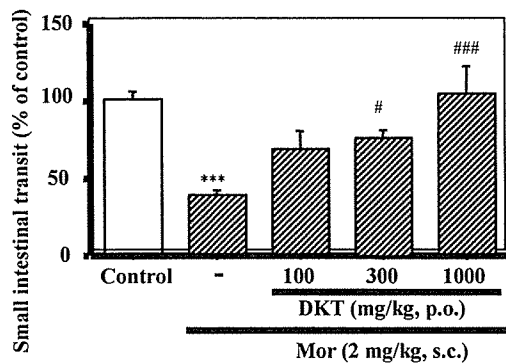


Fig. 2-6 Effect of Dai-kenchu-to (DKT) on morphine (Mor)-induced delay of small intestinal transit. *** $p < 0.001$ vs control. # $p < 0.05$ and ### $p < 0.001$ vs morphine alone. (JJP. 88, 217-22, 2002)

2-3) 電気刺激収縮に対する抑制作用の検討

- ・動物：Hartley系雄性モルモット
- ・方法：回腸の縦走筋標本を作製し、白金電極に取り付けた。この標本を、34℃に保温したオーガンバス内に懸架し、1.0gの張力を負荷し、電気刺激（Supramaximal voltage、duration：0.1ms、frequency：0.2Hz）収縮を等尺性に記録した。

・結果

Mor と M6G は電気刺激収縮を用量依存的に抑制し、その抑制は Nal と DKT のどちらによっても回復した (Fig. 2-7)。Mor および M6G の作用強度に差は認められなかった。

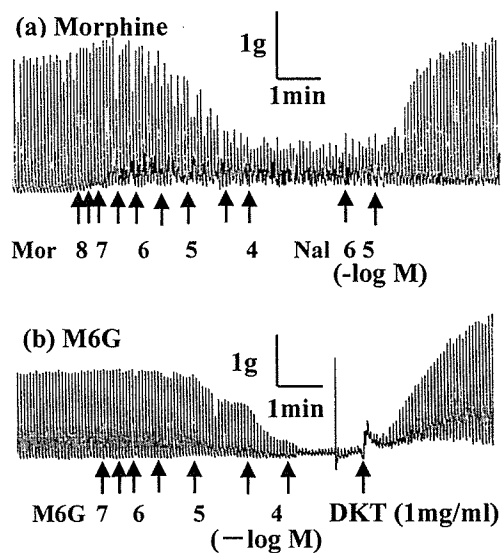


Fig. 2-7 Typical recording of inhibition by (a) morphine (Mor) and (b) M6G of the electrically evoked contractions and recovery by (a) naloxone (Nal) and (b) Dai-kenchu-to (DKT) in the isolated mouse longitudinal muscle of ileum.

D. 考察

オピオイドは、腸管神経系のオピオイド受容体に作用して ACh の遊離を抑制し、蠕動運動や電気刺激による収縮を抑制することが知られているが、今回マウス回腸に Mor を単独投与したところ、収縮を示した。マウス回腸における Mor の収縮作用に関する報告は文献的には初めてである。マウスの遠位結腸でシクロオキシゲナーゼ阻害薬であるインドメタシンの存在下、Mor 収縮が抑制されるという報告²⁾に従い検討を行ったが、マウス回腸では Mor 収縮はインドメタシンの影響を受けなかった（データ未収載）。このことから、回腸の収縮機序にはプロスタグランジンが関与していないことが示唆された。

腸管運動を調節する機構としては、促進

的に働く副交感神経と抑制的に働く交感神経の他に、内在性の腸管神経系がある。これは筋層間神経叢（Auerbach 神経叢）と粘膜下神経叢（Meissner 神経叢）の2つからなる。腸管に内容物があると、それより口側部分が収縮し、肛門側は弛緩することで内容物は肛門側に進むわけだが、この運動が腸管神経系によって調節されている。そこには ACh やサブスタンス P を分泌して輪状筋を収縮させる上行性の興奮性神経と、NO や VIP によって輪状筋を弛緩させる下行性の抑制性神経（NANC：non-adrenergic non-cholinergic 神経）が関わっている。Wood ら³⁾ は、ヒトではオピオイド受容体がこの抑制性神経に存在しているとして、オピオイドが作用すると神経終末からの NO や VIP の分泌を抑制し、肛門側の輪状筋を収縮させると述べている。

今回の実験で輪状筋が収縮したことに關しては、この Wood らの機構で説明できる可能性があり、輪状筋の収縮は腸管が狭くなるという意味で便秘につながると考えられる。しかし縦走筋の収縮については、それによって蠕動運動が促進され、便秘にはなりにくいように思われる。今回の実験では、マウス回腸の縦走筋、輪状筋ともに Mor だけでなく M6G によっても収縮を示した。輪状筋の収縮が Mor よりも M6G で大きく、逆に、縦走筋の収縮は Mor よりも M6G で弱かった。このことから、M6G は Mor に比べて、輪状筋をより強く収縮させ、縦走筋をそれほど収縮させない、すなわち M6G はより腸管を狭くさせて内容物の通過を遅らせ、蠕動運動による改善作用が小さいことになり、結果的に便秘を起こしやすい可能性が示唆された。なお Mor の収縮が、非選択的オピ

オイド受容体拮抗薬である Nal によって弛緩したことから、Mor がオピオイド受容体を介して作用していたことが確かめられた。

収縮に關与する受容体サブタイプに関しては、 δ アゴニストの Leu-Enk と μ アゴニストの DAMGO の作用を比べてみると、Leu-Enk の方がより低濃度で大きく反応し始め、そして最大収縮もより大きかったことから、マウス回腸の縦走筋には δ 受容体が μ 受容体よりも多く存在すると考えられ、これは文献⁴⁾ と一致する。一方、DAMGO でもある程度の収縮が見られたことから、マウス回腸には μ 受容体も中程度存在する可能性が示唆された。

なおオピオイド受容体サブタイプの分布は他にも調べられており、モルモットの回腸では「 $\kappa > \mu$ 」、マウスの輸精管では「 $\delta > \kappa \geq \mu$ 」と報告されていて⁴⁾、種差や部位差があることが知られている。

M6G も Mor と同様に、主に作用するオピオイド受容体は μ 受容体であり、その親和性の差は M6G の方がわずかに低いとされている。 δ 受容体に対しても M6G の親和性がわずかに高いくらいだが、 κ 受容体への親和性は Mor に比べて M6G はかなり低いようである⁵⁾。

また今回、Mor や M6G の収縮が DKT によって抑制された。当研究室でも以前、モルモット回腸の輪状筋で Mor の収縮が DKT で抑制されることを報告している¹⁾。輪状筋での収縮の抑制は便秘の改善にもつながると考えられる。しかし、各部位の輪状筋の収縮と縦走筋の収縮が便秘にどのように關与するかは、今後解明すべき点である。

小腸輸送能の抑制作用は、M6G の方が IC_{50} が約 3.3 倍の差で小さくなったことから、

M6G が Mor よりも輸送能をより強く抑制するといえる。ただ今回の実験は mg 単位で投与量を決めて行ったので、もしモル単位で比較すると、分子量が Mor は 322、M6G は 461 と M6G の方がグルクロン酸抱合の分だけ大きいので、そこから換算すると、 IC_{50} の差は約 4.8 倍とさらに大きくなる。以上の結果により、M6G の方が Mor よりも便秘を引き起こしやすいと推測され、これは摘出実験の結果と一致した。

電気刺激収縮も Mor および M6G で用量依存的に抑制された。更に、Mor や M6G によって抑制されたピークが DKT によって回復した。DKT は 5-HT₃、5-HT₄ 受容体を介してコリン作動性神経からの ACh の遊離を促進したり^{6,7)}、カプサイシン感受性知覚神経からのサブスタンス P の遊離を促進したりして⁸⁾、平滑筋を収縮させると考えられている。

Mor による小腸輸送能抑制は DKT で改善された (Fig. 2-6, 1)。また今回、Mor や M6G のマウス回腸収縮が DKT によって抑制され、Mor と M6G によるモルモット回腸電気刺激収縮抑制作用が DKT で回復したことから、DKT が Mor だけでなく、M6G による消化管運動障害も改善することが示唆された。

E. 参考文献

- 1) Tomonori Nakamura, Akiko Sakai, Issei Isogami, Kazuhiro Noda, Koichi Ueno, Shingo Yano. Abatement of morphine-induced constipation in mice by Dai-kenchu-to, a traditional Japanese herbal medicine. *Jpn. J. Pharmacol.* 88 (2), 217-221 (2002)
- 2) J. Fontaine, J. Reuse. Contractor responses of the isolated colon of the mouse to morphine and some opioid peptides. *Br. J. Pharmac.* 85, 861-867 (1985).
- 3) J. D. Wood, J. J. Galligan. Function of opioids in the enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil.* 16 (Suppl. 2), 17-28 (2004).
- 4) C. F. C. Smith, C. Waldron and N. A. Brook. Opioid Receptors in the Mouse Ileum. *Arch. int. Pharmacodyn.* 291, 122 - 131 (1988).
- 5) G. J. Kilpatrick, T. W. Smith. Morphine-6-Glucuronide: Actions and Mechanisms. *Medicinal Research Reviews.* 25, No. 5, 521-544 (2005).
- 6) C. Shibata, I. Sasaki, H. Naito, T. Ueno, S. Matsuno. The herbal medicine Dai-Kenchu-Tou stimulates upper gut motility through cholinergic and 5-hydroxytryptamine 3 receptors in conscious dogs. *Surgery.* 126, 918-924 (1999).
- 7) K. Satoh, T. Hayakawa, Y. Kase, A. Ishige, H. Sasaki, S. Nishikawa, S. Kurosawa, K. Yakabi, T. Nakamura. Mechanisms for Contractile Effect of Dai-kenchu-to in Isolated Guinea Pig Ileum. *Digestive Diseases and Sciences.* 46, No. 2, 250 - 256 (2001).
- 8) K. Satoh, K. Hashimoto, T. Hayakawa, A. Ishige, M. Kaneko, S. Ogihara, S. Kurosawa, K. Yakabi, T. Nakamura. Mechanism of Atropine-Resistant Contraction Induced by Dai-kenchu-to in Guinea Pig Ileum. *Jpn. J. Pharmacol.*

86, 32-37 (2001).

F. 研究協力者

中村智徳 (薬物治療・講師)、
土屋静子 (薬物治療・助手)、
岩田紘樹 (薬物治療・B4)

G. 研究発表

- 1) T. Nakamura, N. Komai, I. Isogani, et al.; Memory and learning-enhancing effect of Daikenchuto, a traditional Japanese herbal medicine, in mice; J. Natural Medicines 60, 64-67 (2006)
- 2) M. Suzuki, T. Nakamura, S. Iyoki, et al.; Elucidation of anti-allergic activities of curcumin-related compounds with a special reference to the anti-oxidative activities; Biol. Pharm. Bull. 28, 1438-1443 (2005)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし