

physiological and functional changes in neurotransmission in the PF, CG and amygdala can be occurred by spinal PKC-dependent noxious stimulation.

#### *Influence of activated spinal PKC in the morphine-induced rewarding effect*

It has been documented that chronic pain attenuates the development of tolerance to the antinociceptive effect of morphine and some naloxone-precipitated withdrawal signs in rats repeatedly treated with morphine (Vacarino and Couet, 1993; Vacarino et al., 1993). Furthermore, various number of clinical studies have suggested that there are only few cases that psychological dependence on opioids is considered to be a serious side-effect, when patients were suffered from severe pain. These findings gave us the idea that pain could lead to physiological and functional changes associated with the decrease in morphine's effect at supraspinal levels in mice. We, therefore, investigated whether direct activation of spinal PKC by PDBu could suppress the place preference induced by morphine in mice using conditioned place preference (CPP) paradigm. It is of interest to note that, s.c. morphine-induced place preference was significantly suppressed by a single i.t. pretreatment with PDBu, (unpublished observation).

#### *Suppression of the rewarding effect and G-protein activation induced by morphine following nerve injury*

We first assessed whether morphine could produce rewarding effects and supraspinal antinociception in partial sciatic nerve-ligated mice. As a result, the s.c.-administered morphine-induced place preference was significantly attenuated following nerve ligation (Fig. 7), whereas the supraspinal antinociception induced by i.c.v.-administered morphine was not affect by nerve ligation.

It has been reported that the mesolimbic dopaminergic (DAergic) system, projecting from the ventral tegmental area (VTA) of the midbrain to the nucleus accumbens (N.Acc.), has been identified as the critical substrate of the reinforcing effects of morphine (Funada et al., 1993; Narita et al., 2001a). It should be mentioned that the released dopamine in the N. Acc. following morphine treatment is dramatically suppressed by sciatic nerve ligation (Ozaki et al., 2003). It is well documented that MOR located in the VTA has been shown to be critical for opioid reward (Bals-Kubik et al., 1993; Devine and Wise, 1994). In contrast, high density of MOR binding site has also been observed in the pons/medulla regions including the NRM, which is considered to be critical sites to regulate the antinociception of MOR agonists, in rodents (Goodman and Pasternak, 1985; Moskowitz and Goodman, 1985). Considering these backgrounds, we next assessed changes in the ability of morphine to activate G-proteins in the lower midbrain including the VTA, limbic forebrain including the N.Acc. and pons/medulla regions of sham-operated and sciatic nerve-ligated mice by monitoring the binding of guanosine-5'-*o*-(3-[<sup>35</sup>S]thio)triphosphate ([<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S) to membranes. Morphine produced a concentration-dependent increase in the binding of [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S to lower midbrain, limbic forebrain and pons/medulla membranes obtained from sham-operated mice. Interestingly, the increased binding of [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S stimulated by morphine in the lower midbrain, but not limbic forebrain or pons/medulla of sciatic nerve-ligated mice, was significantly decreased as compared to that in sham-operated mice (Fig. 8A). However, there was no significant difference in MOR production in the lower midbrain between sham-operated and sciatic nerve-ligated mice (Ozaki et al., 2003). These findings suggest that the MOR function in the VTA area is down-regulated by sciatic nerve injury.

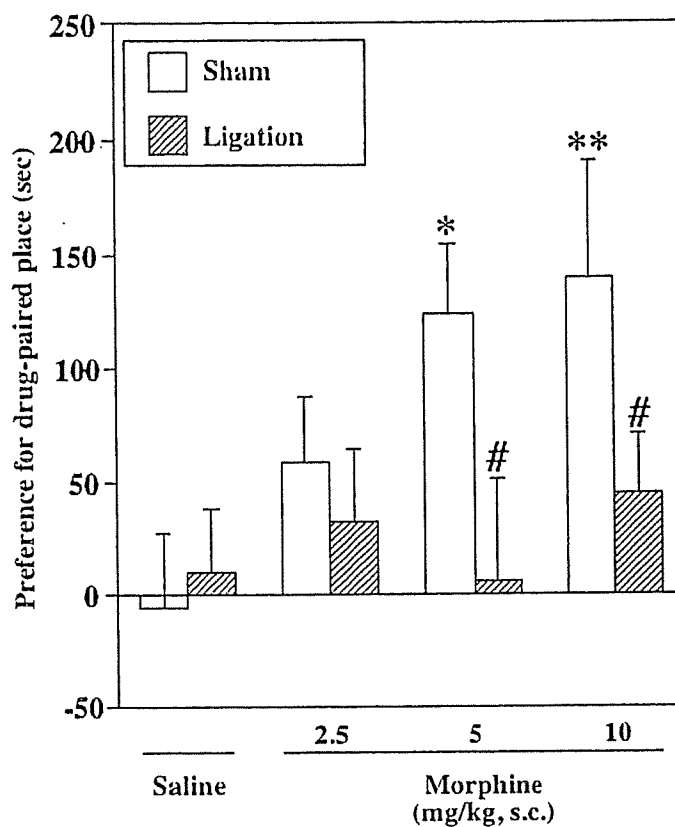


Fig. 7. (A) The place preference produced by s.c. administration of morphine (2.5, 5 or 10 mg/kg) in sham-operated and sciatic nerve-ligated mice using conditioned place preference paradigm. Conditioning sessions (3 for morphine: 3 for saline) were started at 4 days after surgery and conducted once daily for 6 days. Ordinate: mean difference (s) between time spent during the post-conditioning test and pre-conditioning test. Immediately after s.c. injection of morphine or saline, mice were placed and conditioned in either compartment for 1 hr. The data represent the mean  $\pm$  S.E.M. of 12–16 mice. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  vs. saline group. # $p < 0.05$  vs. sham group.

A myriad of MOR-mediated responses are diminished by repeated exposure to selective agonists (Chavkin et al., 2001). One mechanism of the molecular basis of reduction in MOR function may be the uncoupling of a receptor from its effector system due to receptor phosphorylation. The decrease in the MOR function is referred to as MOR desensitization. It has been proposed that PKC is implicated in the desensitization of MOR-mediated actions.  $\mu$ -Opioids have been shown to stimulate the  $\beta\gamma$  subunits of their G-proteins and PKC (Kramer and Simon, 1999). It is of interest to note that repeated intrathecal administration of the MOR agonist activates PKC and in turn causes the desensitization of MOR-mediated G-protein activation in the mouse spinal cord, indicating the negative feedback modulation of MOR-mediated responses by PKC (Narita et al., 2001b). A serine/threonine kinase, GRK2, has also been shown to promote agonist-induced phosphorylation and to lead to an attenuation of the morphine-mediated inhibition of adenylyl cyclase (Zhang et al., 1998). It should be mentioned that GRK2 induces the homologous desensitization of MORs onto the GABAergic neurons in the NRM (Li and Wang, 2001). In our recent study, we observed that the level of membrane-bound GRK2 in the lower midbrain of sciatic nerve-ligated mice was significantly greater than that in sham-operated mice, whereas no change in the protein level of GRK2 was observed in membranes of the pons/medulla

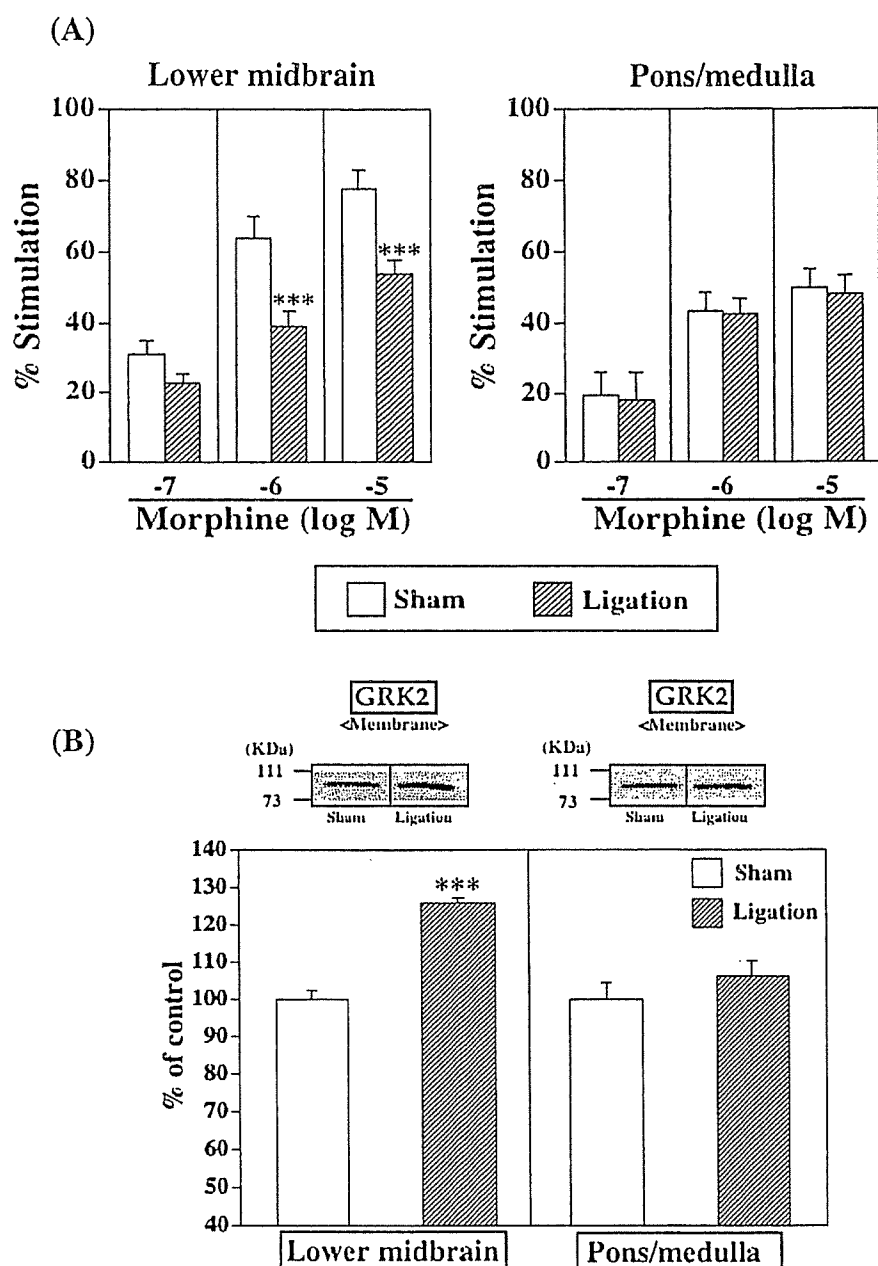


Fig. 8. (A) Effect of morphine on the binding of guanosine-5'-*o*-(3-[<sup>35</sup>S]thio) triphosphate ([<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S) to membranes of the lower midbrain (left) and pons/medulla (right) obtained from sham-operated and sciatic nerve-ligated mice. \*\*\**p* < 0.001 vs. sham groups. (B) Immunoblot analysis of protein levels of the membranous fraction of G-protein-coupled receptor kinase 2 (GRK2) in the lower midbrain (left) and pons/medulla (right) obtained from sham-operated and sciatic nerve-ligated mice. Each column represents the mean  $\pm$  S.E.M. of three samples. \*\*\**p* < 0.001 vs. sham group.

following sciatic nerve ligation (Fig. 8B, Ozaki et al., 2003). On the contrary, the level of p-cPKC in membranous fractions of the lower midbrain was not changed by sciatic nerve ligation. These findings suggest that the increased level of GRK2 in membranes of the lower midbrain may reduce MOR function in this area under sciatic nerve ligation, leading to the inability of morphine to induce a place preference.

*Role of extracellular signal-regulated kinase (ERK) in the suppression of morphine-induced rewarding effect following nerve injury*

MAPKs, which include ERK, p38 and c-Jun N-terminal kinase (JNK)/stress-activated protein kinase (SAPK), are serine/threonine kinases that play a critical role in cell growth and survival (Davis, 1993). MAPK signals, especially ERK and p38, have been shown to be directly regulated by opioid receptors (Belcheva et al., 1998; Zhang et al., 1999). It has been reported that chronic administration of morphine increases ERK activity in the VTA, and ERK activation in this region is associated with the morphine-induced increase in activities of tyrosine hydroxylase (TH), which is the rate-limiting enzyme in dopamine (DA) biosynthesis (Berhow et al., 1996). Therefore, we investigated whether ERK could be essential for the rewarding effects of morphine, and sciatic nerve ligation could affect the activities of ERK in the mouse lower midbrain area including the VTA.

Immunoblot analysis with the cytosolic fraction showed that the level of phosphorylated-ERK (p-ERK) in the region was significantly and maximally decreased at 4 days after sciatic nerve ligation without any changes in basal protein levels of ERK. The next study was then to investigate whether the activation of ERK can be directly associated with the development of the morphine-induced rewarding effect in mice. The i.c.v. pretreatment with PD98059 (2'-amino-3'-methoxyflavone) and U0126 (1,4-diamino-2,3-dicyano-1,4-bis(2-aminophenylthio)butadiene), which are the specific inhibitors of ERK kinase (MEK) and an upstream regulators of ERK, caused a significant reduction in levels of p-ERK in the lower midbrain of normal mice. Under these conditions, both PD98059 and U0126 significantly inhibited the place preference induced by morphine in a dose-dependent manner in normal mice (Fig. 9A, Ozaki et al., 2004). These findings indicate the possible involvement of ERK activation in rewarding processes of morphine. Furthermore, double-immunolabeling experiment with antibodies against the DAergic neuron marker TH and p-ERK demonstrated that almost all of p-ERK immunoreactivity was expressed within TH-positive neurons in the VTA of sham-operated mice. Following sciatic nerve ligation, the drastic decrease in p-ERK immunoreactivity was detected in the VTA (Fig. 9B and C, Ozaki et al., 2004). The up-regulation of TH activity would be expected to increase the activity of DAergic neurons, resulting in the substantial increase of DA release. It should be pointed out that activated ERK can directly activate TH and also regulate TH expression (Guo et al., 1998; Lindgren et al., 2002). Taken together, these findings rise the possibility that the sustained down-regulation of ERK activity in the VTA after sciatic nerve injury may decrease the TH activity, resulting in a significant reduction in the morphine-induced DA release in the N.Acc.

As previously shown in Fig. 8A, we found that sciatic nerve ligation reduced MOR function to activate G-proteins in the VTA. This functional reduction of MOR may lead to the inhibition of ERK activity, because the stimulation of MOR can directly activate ERK in a Ras-dependent manner (Belcheva et al., 1998). However, the double-labeling experiment indicates that many positive responses for p-ERK-IR were seen within TH-positive cells in the VTA. In contrast, various studies provide evidence that MORs in the VTA are located mainly within non-DA (TH-negative) neurons (Garzon and Pickel, 2001). These findings suggest that the reduced ERK activity in the VTA by sciatic nerve ligation may not be directly linked to the down-regulation of MOR functions under a state of neuropathic pain.

The specific reason why sciatic nerve ligation caused the decrease in ERK activity in the VTA DAergic neurons remains unclear, however, this could be explained by the fact that the VTA region is involved in the processing of nociceptive information. Indeed, neurochemical lesion of the VTA DA neurons produced by injection of 6-hydroxydopamine increases the behavioral response to pain triggered

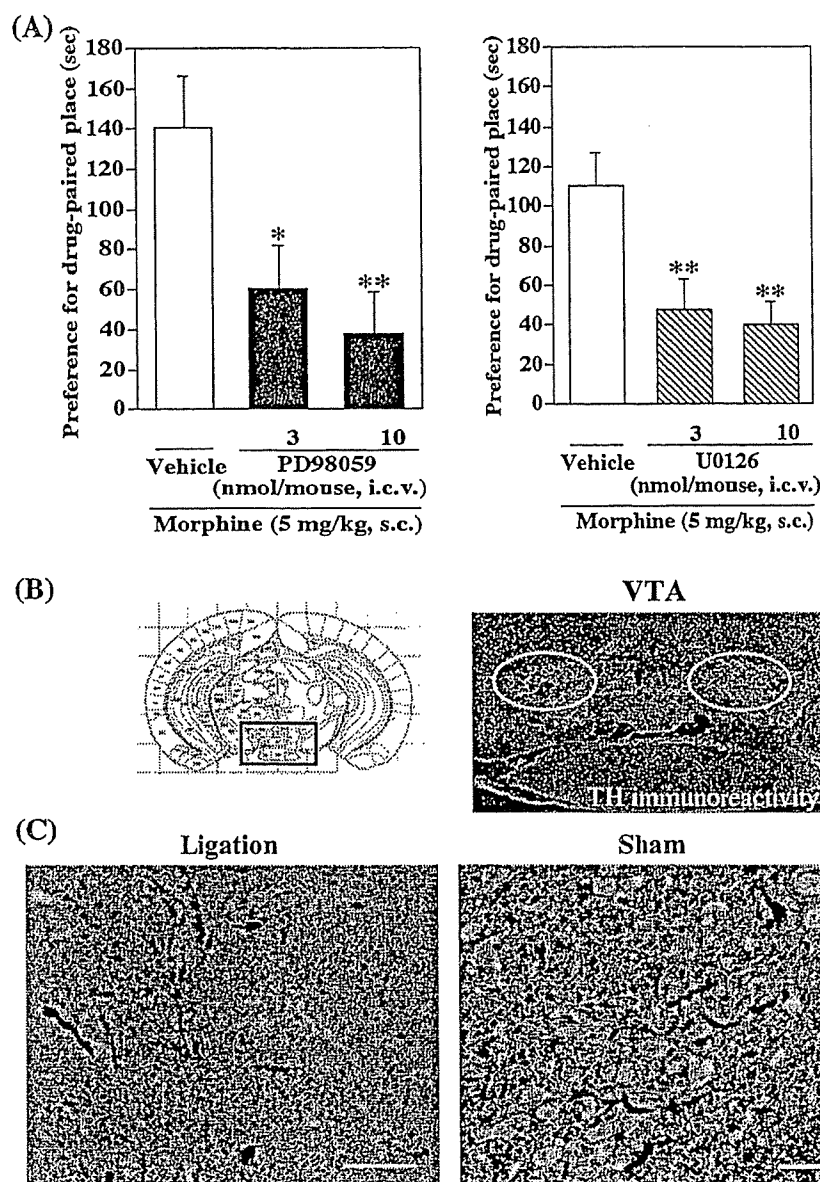


Fig. 9. (A) Effects of MEK inhibitors PD98059 (left) and U0126 (right) (3 or 10 nmol/mouse, i.c.v.) on the place conditioning produced by morphine (5 mg/kg, s.c.) in normal mice. Ordinate: mean difference (s) between time spent during the post-conditioning test and pre-conditioning test. Groups of mice were given i.c.v. with vehicle, PD98059 or U0126 at 30 min before s.c. injection of morphine or saline. Each value represents the mean  $\pm$  S.E.M. of 8–16 mice. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ : vs. vehicle-morphine group. (B) Atlas of the VTA at approximately bregma  $-3.08$  (according to the book by Paxinos and Frandlin, 2001). The box indicates the positions of the VTA imaged in the present study. The immunoreactivity of tyrosine hydroxylase (TH) is detected in the VTA. (C) Representative photomicrograph of phosphorylated-ERK (p-ERK) labeling in the VTA at 4 days after sciatic nerve ligation. The white-colored dot or circle represents p-ERK-positive cells. Scale bars, 100  $\mu$ m.

by nerve denervation and intraplantar infiltration of carrageenan (Morgan and Franklin, 1990; Saade et al., 1997). These findings indicate that the VTA may directly or indirectly receive nociceptive input with pain-related inhibitory action. If that is the case, neuropathic pain-like stimulation may activate the ascending inhibitory pathway from the spinal cord projecting indirectly to the VTA, resulting in the intracellular changes including the decrease in ERK activity within VTA DAergic neurons (Fig. 10).

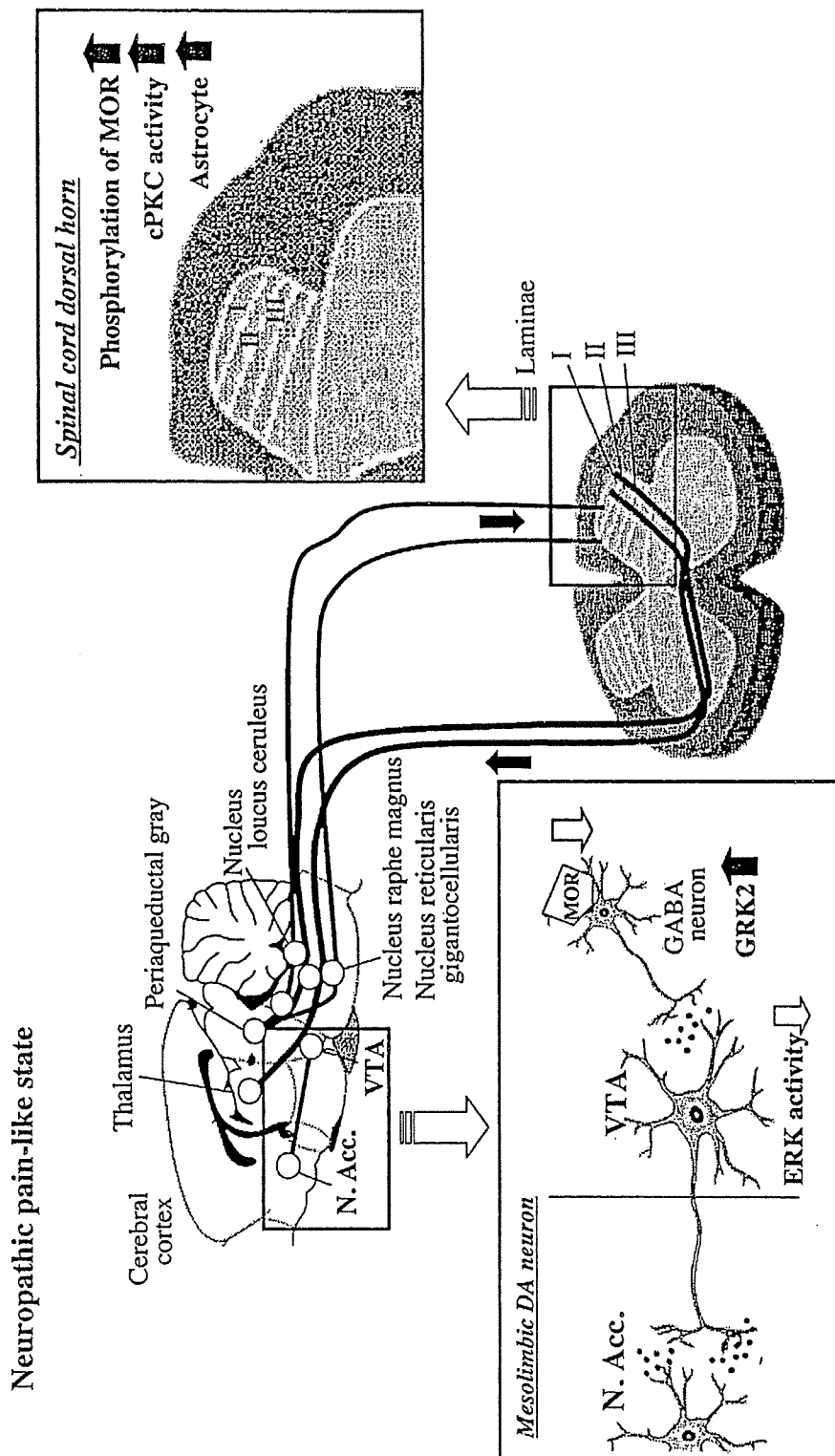


Fig. 10. Molecular mechanism of the suppression of morphine's effect under a neuropathic pain-like state described on the simplified schema of afferent sensory pathways and descending modulatory pathway. Rodents with sciatic nerve injury exhibit the increase in spinal cPKC activity, spinal astrocytic response, phosphorylation of spinal MOR and VTA-located GRK2, and the decrease in ERK activity and MOR function in the VTA. These changes in the spinal cord may cause the inhibition of morphine-induced antinociception. In contrast, the change in VTA dynamics may lead to the suppression of rewarding effect of morphine.

*Attenuation of the morphine-induced rewarding effect under chronic inflammation*

Several animal models of continuous inflammatory nociception resembling human clinical conditions have been developed and extensively studied in recent years. One such model involves the administration of complete Freund's adjuvant (CFA), carrageenan or formalin to the paw, joint or the tail to produce chronic inflammation. Under inflammatory nociception, the suppression of the development of tolerance to and physical dependence on morphine, changes in the endogenous opioid system, central sensitization of dorsal horn neurons and enhancement of extracellular excitatory amino acids have been observed (Iadarola et al., 1988; Skilling et al., 1988; Vaccarino and Couet, 1993; Vaccarino et al., 1993). We found that morphine-induced place preferences was significantly attenuated in formalin- or carrageenan-treated groups (Suzuki et al., 1996).

Many researchers have reported that  $\kappa$ -opioid systems negatively affect various functions of  $\mu$ -opioid systems. For instance, the development of tolerance to morphine-induced antinociception is completely blocked by the co-administration of the  $\kappa$ -opioid receptor (KOR) agonist, U-50,488H (trans-(1S,2S)-3,4-dichloro-N-methyl-N-(2-[1-pyrrolidinyl]cyclohexyl)benzeneacetamide) (Yamamoto et al., 1988). In addition, intravenous (i.v.) injection with the endogenous KOR agonists dynorphin A(1-13) and dynorphinA (2-17) suppresses the expression of tolerance to antinociception of morphine and naloxone-precipitated withdrawal signs in morphine-dependent mice (Hooke et al., 1995). Our previous study showed that U-50,488H markedly inhibited the rewarding effect of MOR agonists (Suzuki et al., 1992). Therefore, to elucidate the mechanism underlying the suppression of rewarding effects of morphine under inflammatory nociception, the effects of pretreatment with  $\kappa$ - and  $\delta$ -opioid receptor antagonists, nor-binaltorphimine (nor-BNI) and naltrindole (NTI), on the development of the morphine-induced place preference under inflammation were examined. It is of interest to note that a significant attenuation of the morphine-induced place preference in the formalin-treated animals was completely reversed by pretreatment with nor-BNI, but not NTI. Furthermore, the morphine-induced increase in DA release in the limbic forebrain was suppressed by inflammation, and this suppression was abolished by the pretreatment with nor-BNI. These results suggest that endogenous  $\kappa$ -opioid systems may be activated by chronic inflammatory nociception. The activation of  $\kappa$ -opioid system may, then, inhibit DA release in the N. Acc., resulting in the suppression of the development of rewarding effects produced by morphine.

## Conclusion

Our recent research suggests that activated spinal PKC plays a substantial role in the expression of a neuropathic pain-like state. Activated spinal PKC causes the phosphorylation of spinal MOR, indicating that this phenomenon is the one of key factor to suppress morphine analgesia by nerve injury. This activation of spinal PKC leads to the stimulation of the ascending nociceptive pathway, resulting in the changes in neurotransmission at supraspinal levels. In the behavioral study, we confirmed that animals with chronic pain failed to exhibit the morphine-induced rewarding effect. This phenomenon strongly supports the clinical situation that psychological dependence on morphine is not a major concern of patients with chronic pain. It should be pointed out that sciatic nerve injury causes specific uncoupling between MOR and G-proteins in the VTA and produces a sustained and reduction in ERK activities of DAergic neurons in this area. In contrast, the enhanced  $\kappa$ -opioidergic system is

directly involved in the suppression of the morphine-induced rewarding effect under inflammation. These findings strongly indicate that treatment of morphine could be highly recommended for the relief of severe chronic pain.

## Acknowledgements

This work was supported in part by grants from the Ministry of Health, Labour and Welfare, and the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan.

## References

- Abellovich, A., Chen, C., Goda, Y., Silva, A.J., Stevens, C.F., Tonegawa, S., 1993. Modified hippocampal long-term potentiation in PKC $\gamma$ -mutant mice. *Cell* 75 (7), 1253–1262.
- Bals-Kubik, R., Ableitner, A., Herz, A., Shippenberg, T.S., 1993. Neuroanatomical sites mediating the motivational effects of opioids as mapped by the conditioned place preference paradigm in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 264 (1), 489–495.
- Beitel, R.E., Dubner, R., 1976. Response of unmyelinated (C) polymodal nociceptors to thermal stimuli applied to monkey's face. *Journal of Neurophysiology* 39 (6), 1160–1175.
- Belcheva, M.M., Vogel, Z., Ignatova, E., Avidor-Reiss, T., Zippel, R., Levy, R., Young, E.C., Barg, J., Coscia, C.J., 1998. Opioid modulation of extracellular signal-regulated protein kinase activity is Ras-dependent and involves G $\beta\gamma$  subunits. *Journal of Neurochemistry* 70 (2), 635–645.
- Berhow, M.T., Hiroi, N., Nestler, E.J., 1996. Regulation of ERK (extracellular signal regulated kinase), part of the neurotrophin signal transduction cascade, in the rat mesolimbic dopamine system by chronic exposure to morphine or cocaine. *Journal of Neuroscience* 16 (15), 4707–4715.
- Bessou, P., Perl, E.R., 1969. Response of cutaneous sensory units with unmyelinated fibers to noxious stimuli. *Journal of Neurophysiology* 32 (6), 1025–1043.
- Casey, K.L., Minoshima, S., Berger, K.L., Koeppe, R.A., Morrow, T.J., Frey, K.A., 1994. Positron emission tomographic analysis of cerebral structures activated specifically by repetitive noxious heat stimuli. *Journal of Neurophysiology* 71 (2), 802–807.
- Chavkin, C., McLaughlin, J.P., Cerver, J.P., 2001. Regulation of opioid receptor function by chronic agonist exposure: constitutive activity and desensitization. *Molecular Pharmacology* 60 (1), 20–25.
- Codderre, T.J., 1992. Contribution of protein kinase C to central sensitization and persistent pain following tissue injury. *Neuroscience Letters* 140 (2), 181–184.
- Davis, R.J., 1993. The mitogen-activated protein kinase signal transduction pathway. *Journal of Biological Chemistry* 268 (20), 14553–14556.
- Devine, D.P., Wise, R.A., 1994. Self-administration of morphine, DAMGO and DPDPE into the ventral tegmental area of rats. *Journal of Neuroscience* 14 (4), 1978–1984.
- Dragunow, M., Faull, R., 1989. The use of c-fos as a metabolic marker in neuronal pathway tracing. *Journal of Neuroscience Methods* 29 (3), 261–265.
- Funada, M., Suzuki, T., Narita, M., Misawa, M., Nagase, H., 1993. Blockade of morphine reward through the activation of  $\kappa$ -opioid receptors in mice. *Neuropharmacology* 32 (12), 1315–1323.
- Garzon, M., Pickel, V.M., 2001. Plasmalemmal  $\mu$ -opioid receptor distribution mainly in nondopaminergic neurons in the rat ventral tegmental area. *Synapse* 41 (4), 311–328.
- Goodman, R.R., Pasternak, G.W., 1985. Visualization of  $\mu_1$  opiate receptors in rat brain by using a computerized autoradiographic subtraction technique. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 82 (19), 6667–6671.
- Guo, Z., Du, X., Lacovitti, L., 1998. Regulation of tyrosine hydroxylase gene expression during transdifferentiation of striatal neurons: Changes in transcription factors binding the AP-1 site. *Journal of Neuroscience* 18 (20), 8163–8174.



- Hooke, L.P., He, L., Lee, N.M., 1995. Dynorphin A modulates acute and chronic opioid effects. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 273 (1), 292–297.
- Hunt, S.P., Mantyh, P.W., 2001. The molecular dynamics of pain control. *Nature Reviews Neuroscience* 2 (2), 83–91.
- Iadarola, M.J., Brady, L.S., Draisci, G., Dubner, R., 1988. Enhancement of dynorphin gene expression in spinal cord following experimental inflammation: stimulus specificity, behavioral parameters and opioid receptor binding. *Pain* 35 (3), 313–326.
- Ibuki, T., Matsumura, K., Yamazaki, Y., Nozaki, T., Tanaka, Y., Kobayashi, S., 2003. Cyclooxygenase-2 is induced in the endothelial cells throughout the central nervous system during carrageenan-induced hind paw inflammation; its possible role in hyperalgesia. *Journal of Neurochemistry* 86 (2), 318–328.
- Keith, D.E., Anton, B., Murray, S., Zaki, P.A., Chu, P.C., Lissin, D.V., Agius, G.M., Stewart, P.L., Evans, C.J., von Zastrow, M., 1998.  $\mu$ -Opioid receptor internalization: Opiate drugs have differential effects on a conserved endocytic mechanism in vitro and in the mammalian brain. *Molecular Pharmacology* 53 (3), 377–384.
- Knapp, R.J., Malatynska, E., Collins, N., Fang, L., Wang, J.Y., Hruby, V.J., Roeske, W.R., Yamamura, H.I., 1995. Molecular biology and pharmacology of cloned opioid receptors. *FASEB Journal* 9 (7), 516–525.
- Kouhen, R.E., Burd, A.L., Erickson-Herbrandson, L.J., Chang, C.Y., Law, P.Y., Loh, H.H., 2001. Phosphorylation of Ser<sup>363</sup>, Thr<sup>370</sup> and Ser<sup>375</sup> residues within the carboxyl tail differentially regulates  $\mu$ -opioid receptor internalization. *Journal of Biological Chemistry* 276 (16), 12774–12780.
- Kovoor, A., Clever, J.P., Wu, A., Chavkin, C., 1998. Agonist induced homologous desensitization of  $\mu$ -opioid receptors mediated by G protein-coupled receptor kinases is dependent on agonist efficacy. *Molecular Pharmacology* 54 (4), 704–711.
- Kramer, H.K., Andria, M.L., Esposito, D.H., Simon, E.J., 2000. Tyrosine phosphorylation of the  $\delta$ -opioid receptor. *Biochemical Pharmacology* 60 (6), 781–792.
- Kramer, H.K., Simon, E.J., 1999. Role of protein kinase C (PKC) in agonist-induced  $\mu$ -opioid receptor down-regulation: II. Activation and involvement of the  $\alpha$ ,  $\epsilon$ , and  $\zeta$  isoforms of PKC. *Journal of Neurochemistry* 72 (2), 594–606.
- Li, A.H., Wang, H.L., 2001. G protein-coupled receptor kinase 2 mediates  $\mu$ -opioid receptor desensitization in GABAergic neurons of the nucleus raphe magnus. *Journal of Neurochemistry* 77 (2), 435–444.
- Lindgren, N., Gojny, M., Herrera-Marschitz, M., Haycock, J.W., Hokfelt, T., Fisone, G., 2002. Activation of extracellular signal-regulated kinases 1 and 2 by depolarization stimulates tyrosine hydroxylase phosphorylation and dopamine synthesis in rat brain. *European Journal of Neuroscience* 15 (4), 769–773.
- Malmberg, A.B., Chen, C., Tonegawa, S., Basbaum, A.I., 1997. Preserved acute pain and reduced neuropathic pain in mice lacking PKC $\gamma$ . *Science* 278 (5336), 279–283.
- Mao, J., Price, D.D., Mayer, D.J., 1995. Experimental mononeuropathy reduces the antinociceptive effects of morphine: implications for common intracellular mechanisms involved in morphine tolerance and neuropathic pain. *Pain* 61 (3), 353–364.
- Morgan, M.J., Franklin, K.B., 1990. 6-Hydroxydopamine lesions of the ventral tegmentum abolish D-amphetamine and morphine analgesia in the formalin test but not in the tail flick test. *Brain Research* 519 (1–2), 144–149.
- Moskowitz, A.S., Goodman, R.R., 1985. Autoradiographic distribution of  $\mu_1$  and  $\mu_2$  opioid binding in the mouse central nervous system. *Brain Research* 360 (1–2), 117–129.
- Narita, M., Funada, M., Suzuki, T., 2001a. Regulations of opioid dependence by opioid receptor types. *Pharmacology and Therapeutics* 89 (1), 1–15.
- Narita, M., Mizoguchi, H., Kampine, J.P., Tseng, L.F., 1996. Role of protein kinase C in desensitization of spinal delta-opioid-mediated antinociception in the mouse. *British Journal of Pharmacology* 118 (7), 1829–1835.
- Narita, M., Mizoguchi, H., Narita, M., Nagase, H., Suzuki, T., Tseng, L.F., 2001b. Involvement of spinal protein kinase C $\gamma$  in the attenuation of opioid  $\mu$ -receptor-mediated G-protein activation after chronic intrathecal administration of [D-Ala<sup>2</sup>, N-MePhe<sup>4</sup>, Gly-OI<sup>5</sup>]enkephalin. *Journal of Neuroscience* 21 (11), 3715–3720.
- Narita, M., Narita, M., Mizoguchi, H., Tseng, L.F., 1995. Inhibition of protein kinase C, but not of protein kinase A, blocks the development of acute antinociceptive tolerance to an intrathecally administered  $\mu$ -opioid receptor agonist in the mouse. *European Journal of Pharmacology* 280 (2), R1–R3.
- Narita, M., Suzuki, M., Narita, M., Yajima, Y., Suzuki, R., Shioda, S., Suzuki, T., 2004. Neuronal protein kinase C $\gamma$ -dependent proliferation/hypertrophy of spinal cord astrocyte following repeated in vivo administration of morphine. *European Journal of Neuroscience* 19 (2), 479–484.
- Nichols, M.L., Michael, D.B., Ossipov, M.H., Lai, J., Porreca, F., 1995. Regulation of morphine antiallodynic efficacy by cholecystokinin in a model of neuropathic pain in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 275 (3), 1339–1345.

- Nishizuka, Y., 1992. Intracellular signaling by hydrolysis of phospholipids and activation of protein kinase C. *Science* 258 (5082), 607–614.
- Ohsawa, M., Narita, M., Mizoguchi, H., Cheng, E., Tseng, L.F., 2001. Reduced hyperalgesia induced by nerve injury, but not by inflammation in mice lacking protein kinase C $\gamma$  isoform. *European Journal of Pharmacology* 429 (1–3), 157–160.
- Ohsawa, M., Narita, M., Mizoguchi, H., Suzuki, T., Tseng, L.F., 2000. Involvement of spinal protein kinase C in thermal hyperalgesia evoked by partial sciatic nerve ligation, but not by inflammation in the mouse. *European Journal of Pharmacology* 403 (1–2), 81–85.
- Ossipov, M.H., Lopez, Y., Nichols, M.L., Bian, D., Porreca, F., 1995. The loss of antinociceptive efficacy of spinal morphine in rats with nerve ligation injury is prevented by reducing spinal afferent drive. *Neuroscience Letters* 199 (2), 87–90.
- Ozaki, S., Narita, M., Narita, M., Iino, K., Miyoshi, K., Suzuki, T., 2003. Suppression of the morphine-induced rewarding effect and G-protein activation in the lower midbrain following nerve injury in the mouse: involvement of G-protein coupled receptor kinase 2. *Neuroscience* 116 (1), 89–97.
- Ozaki, S., Narita, M., Narita, M., Ozaki, M., Khotib, J., Suzuki, T., 2004. Role of extracellular signal-regulated kinase in the ventral tegmental area in the suppression of the morphine-induced rewarding effect in mice with sciatic nerve ligation. *Journal of Neurochemistry* (In press).
- Paxinos, G., Frandlin, K.B.J., 2001. *The Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates*, second ed. Academic Press, San Diego.
- Petersen-Zeitl, K.R., Basbaum, A.I., 1999. Second messengers, the substantia gelatinosa and injury-induced persistent pain. *Pain Supplement* 6, S5–S12.
- Polakiewicz, R.D., Schieferl, S.M., Dorner, L.F., Kansra, V., Comb, M.J., 1998. A mitogen-activated protein kinase pathway is required for  $\mu$ -opioid receptor desensitization. *Journal of Biological Chemistry* 273 (20), 12402–12406.
- Raivich, G., Bohatschek, M., Kloss, C.U., Werner, A., Jones, L.L., Kreutzberg, G.W., 1999. Neuroglial activation repertoire in the injured brain: graded response, molecular mechanisms and cues to physiological function. *Brain Research Brain Research Reviews* 30 (1), 77–105.
- Saade, N.E., Atweh, S.F., Bahuth, N.B., Jabbur, S.J., 1997. Augmentation of nociceptive reflexes and chronic differentiation pain by chemical lesions of either dopaminergic terminals or midbrain dopaminergic neurons. *Brain Research* 751 (1), 1–12.
- Scholz, J., Woolf, C.J., 2002. Can we conquer pain? *Nature Neuroscience Supplement* 5, 1062–1067.
- Siddall, P.J., Cousins, M.J., 1998. *Neuronal Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*, third ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, pp. 675–699.
- Skilling, S.R., Smullin, D.H., Beitz, A.J., Larson, A.A., 1988. Extracellular amino acid concentrations in the dorsal spinal cord of freely moving rats following veratridine and nociceptive stimulation. *Journal of Neurochemistry* 51 (1), 127–132.
- Sluka, K.A., Willis, W.D., 1997. The effects of G-protein and protein kinase inhibitors on the behavioral responses of rats to intradermal injection of capsaicin. *Pain* 71 (2), 165–178.
- Suzuki, T., Kishimoto, Y., Misawa, M., 1996. Formalin- and carrageenan-induced inflammation attenuates place preferences produced by morphine, methamphetamine and cocaine. *Life Sciences* 59 (19), 1667–1674.
- Suzuki, T., Kishimoto, Y., Misawa, M., Nagase, H., Takeda, F., 1999. Role of the  $\kappa$ -opioid system in the attenuation of the morphine-induced place preference under chronic pain. *Life Sciences* 64 (1), PL 1–7.
- Suzuki, T., Shiozaki, Y., Masukawa, Y., Misawa, M., Nagase, H., 1992. The role of  $\mu$ - and  $\kappa$ -opioid receptors in cocaine-induced conditioned place preference. *Japanese Journal of Pharmacology* 58 (4), 435–442.
- Vaccarino, A.L., Couet Jr., L.C., 1993. Formalin-induced pain antagonizes the development of opiate dependence in the rat. *Neuroscience Letters* 161 (2), 195–198.
- Vaccarino, A.L., Marek, P., Kest, B., Ben-Eliyahu, S., Couret Jr., L.C., Kao, B., Liebeskind, J.C., 1993. Morphine fails to produce tolerance when administered in the presence of formalin pain in rats. *Brain Research* 627 (2), 287–290.
- Watkins, L.R., Milligan, E.D., Maier, S.F., 2001. Spinal cord glia: new players in pain. *Pain* 93 (3), 201–205.
- Way, K.J., Cho, E., King, G.L., 2000. Identification of PKC-isoform-specific biological actions using pharmacological approaches. *Trends in Pharmacological Sciences* 21 (5), 181–187.
- Wolka, A.M., Huber, J.D., Davis, T.P., 2003. Pain and the blood-brain barrier: obstacles to drug delivery. *Advanced Drug Delivery Review* 55 (8), 987–1006.
- Woolf, C.J., 1983. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature* 308 (5944), 686–688.
- Yajima, Y., Narita, M., Narita, M., Matsumoto, N., Suzuki, T., 2002. Involvement of a spinal brain-derived neurotrophic factor/full-length TrkB pathway in the development of nerve injury-induced thermal hyperalgesia in mice. *Brain Research* 958 (2), 338–346.

- Yajima, Y., Narita, M., Shimamura, M., Narita, M., Kubota, C., Suzuki, T., 2003. Differential involvement of spinal protein kinase C and protein kinase A in neuropathic and inflammatory pain in mice. *Brain Research* 992 (2), 288–293.
- Yaksh, T.L., Pogrel, J.W., Lee, Y.W., Chaplan, S.R., 1995. Reversal of nerve ligation-induced allodynia by spinal alpha-2 adrenoceptor agonists. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 272 (1), 207–214.
- Yamamoto, T., Ohno, M., Ueki, S., 1988. A selective  $\kappa$ -opioid agonist, U-50,488H, blocks the development of tolerance to morphine analgesia in rats. *European Journal of Pharmacology* 156 (1), 173–176.
- Yen, C.T., Fu, T.C., Chen, R.C., 1989. Distribution of thalamic nociceptive neurons activated from the tail of the rat. *Brain Research* 498 (1), 118–122.
- Zhang, J., Ferguson, S.S., Barak, L.S., Bodduluri, S.R., Laporte, S.A., Law, P.Y., Carson, M.G., 1998. Role for G protein-coupled receptor kinase in agonist-specific regulation of  $\mu$ -opioid receptor responsiveness. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95 (12), 7157–7162.
- Zhang, Z., Xin, S.M., Wu, G.X., Zhang, W.B., Ma, L., Pei, G., 1999. Endogenous  $\delta$ -opioid and ORL<sub>1</sub> receptors couple to phosphorylation and activation of p38 MAPK in NG108-15 cells and this is regulated by protein kinase A and protein kinase C. *Journal of Neurochemistry* 73 (4), 1502–1509.

特集

オピオイド製剤の選択—新しい展開

---

オピオイドローテーション  
—その定義と考え方—

*Opioid Rotation : Definition and Pharmacological Aspects*

土井千春 志真泰夫 下山直人

*Chiharu Doi, Yasuo Shima and Naohito Shimoyama*

---

Key words : オピオイドローテーション, がん疼痛治療, 鎮痛補助薬

● ターミナルケア 13 : 5-10, 2003 ●

ターミナルケア別刷

VOL.13, No.1 2003

三輪書店発行

オピオイドローテーション  
—その定義と考え方—

*Opioid Rotation : Definition and Pharmacological Aspects*

土井千春\* 志真泰夫\* 下山直人\*\*

*Chiharu Doi, Yasuo Shima and Naohito Shimoyama*

Key words : オピオイドローテーション, がん疼痛治療, 鎮痛補助薬

● ターミナルケア 13 : 5-10, 2003 ●

はじめに

がん患者の80%以上は、オピオイドによる鎮痛を要する疼痛を経験する。海外では、表1に示すように多数のオピオイド製剤が発売され、がんの疼痛治療に使用されている。

これに対して、わが国でがん疼痛治療に対してこれまで使用されてきたオピオイドは、主としてモルヒネ製剤であり、その他の選択肢はコデイン、ブプレノルフィン (レペタン®)、ペチジン (オピ

スタン®)に限られてきた。コデインは弱オピオイドであり、その鎮痛効果はモルヒネの1/5~1/10とされ、有効限界がある。また、強オピオイドであるブプレノルフィンには坐剤と注射剤しかなく、有効限界もあるためモルヒネの代替薬とすることは困難であった。そのため、日本のがん疼痛治療はモルヒネ偏重とならざるをえない状況であった。しかし、最近、経皮吸収型フェンタニルパッチ (デュロテップ®)が発売され、さらにオキシコドンも導入の可能性があることから、これまで

表1 がん疼痛治療に用いられる強オピオイド

薬剤	日本	イギリス	アメリカ	カナダ
morphine	○	○	○	○
hydromorphone	半合成オピオイド。モルヒネ不応性や耐性を生じた患者のモルヒネ代替薬		○	○
diamorphine		○		
oxycodone	半合成オピオイド	○	○	○
levolphanol			○	
methadone	phenylheptylamine 系合成オピオイド NMDA 受容体アンタゴニスト	○	○	○
fentanyl	phenylpiperidine 系合成オピオイド	○	○	○

\*国立がんセンター東病院緩和ケア病棟 : Palliative Care Unit, National Cancer Center Hospital East  
〔〒 277-8577 柏市柏の葉 6-5-1〕

\*\*国立がんセンター中央病院疼痛治療・緩和ケア科  
0917-0359/03/¥400/論文/JCLS

表2 オピオイドの反応に乏しい患者へのアプローチ<sup>2)</sup>

1. 副作用に対して積極的に治療する→鎮静に対して精神刺激薬など
2. より副作用と鎮痛のバランスのとれたオピオイドを探す→オピオイドの変更
3. 薬理学的手法でオピオイドの全身投与の必要量を減らす→鎮痛補助薬, 神経ブロックなど
4. 非薬理学的手法でオピオイドの必要量を減らす→経皮的神経刺激など

のモルヒネのみに頼らざるをえなかったオピオイド使用法が変わる可能性が出てきた。

近年、海外の緩和ケア専門医の間では、がん疼痛治療の方法として「オピオイドローテーション (opioid rotation)」という概念が出てきている。そこで、オピオイドローテーションとはどのような概念なのか、海外における現状と、今後の日本での応用に関して考察を行いたい。

## オピオイドの反応性

「オピオイドへの反応性 (opioid responsiveness)」とは、鎮痛と副作用の好ましいバランスがとれるようにオピオイド量の調整ができるか否かということである。10~30%のがん疼痛を持つ患者ではオピオイドへの反応が悪いとの報告もみられる<sup>1)</sup>。モルヒネの副作用が強く現れるモルヒネ不耐性、神経因性疼痛など鎮痛剤に反応しにくい痛み、腎障害、脱水など活性代謝産物の蓄積が起きやすいなどがその要因となる。オピオイドへの反応は、個々の患者において差があり、一つのオピオイドに反応が悪い患者が、他のオピオイド治療すべてに反応が悪いというわけではない<sup>2)</sup>。

疼痛治療では、オピオイドへの反応が悪い症例にどう対応するかは大きな問題となる。Portenoyら<sup>1,2)</sup>は、表2に示すようなアプローチを提示している。

## オピオイドローテーション

Mercadante<sup>3)</sup>はオピオイドローテーションについて、「一つのオピオイドをより好ましい反応を得るために他のオピオイドに置換すること」と定義している。文献上では、rotationという単語が広く受け入れられているが、opioid changeという言葉が使われたり<sup>4)</sup>、substitutionを好むとす

る著者もあり<sup>5)</sup>、いまだ統一はされていない。

海外では、表1に示すように多数のオピオイド製剤が発売されている。これらの強オピオイドの中でも、後に述べるように、メサドン (methadone) がオピオイドローテーションに重要な役割を持っている。

## オピオイドローテーションの適応

オピオイドローテーションの適応には、疼痛コントロールが不良であり、①オピオイドの毒性による強い副作用がある、②急速な耐性の出現がみられる、③難治な疼痛がある、などが挙げられる<sup>3)</sup>。オピオイドローテーションの必要は40%前後の患者に生じ、その効果は約70%で得られるとされ、オピオイドローテーションを行った理由の内訳は、認知障害39%、幻覚症24%、疼痛コントロール不良16%、ミオクロヌス11%、嘔気9%との報告がある<sup>6)</sup>。

## オピオイド変更の薬理学的背景

オピオイドの中でも、強オピオイドはその作用する受容体、および生物活性により、得られる鎮痛効果、副作用には差があり、一つのオピオイドで耐性が出たからといって、すべてのオピオイドで耐性がみられるわけではない。

オピオイド受容体 (特に $\mu$ 受容体) への親和性、薬効を示すのに要する受容体占拠率などが、強オピオイド間に不完全交差耐性が存在する要因ともされている。また、オピオイドへの反応性には、オピオイド受容体の遺伝的要因も含め、患者個々の要素が強く反映しており、それぞれの症例に応じたアセスメントが必要である<sup>3)</sup>。

表3 モルヒネ代謝産物の毒性による症状<sup>3)</sup>

morphine-6-glucuronide (M6G)	morphine-3-glucuronide (M3G)
傾眠 嘔気, 嘔吐 昏睡 呼吸抑制	認知障害 ミオクロームス, けいれん 痛覚過敏

### ① モルヒネの代謝産物とその毒性

モルヒネは、オピオイド受容体（主として $\mu$ 受容体）に結合し、鎮痛作用など多彩な作用を発現する。経口モルヒネ製剤の生体内利用率は、約25%である。吸収されたモルヒネは主として肝臓と小腸粘膜で代謝され、多くはグルクロン酸抱合体になる。

鎮痛効果は、モルヒネと代謝産物の比が関与する。代謝産物としては morphine-3-glucuronide (M3G) と morphine-6-glucuronide (M6G) が知られている。吸収されたモルヒネの約45%がM3Gに、10%がM6Gになるとされる。M6Gはモルヒネの活性代謝産物で、鎮痛作用をもつ。しかし、M3Gはモルヒネの主たる代謝産物ではあるが、オピオイド受容体に対する親和性は低く、鎮痛効果もないと考えられている。M6Gの腎からの排泄はモルヒネより遅く、腎機能障害患者においてはM6Gの蓄積が起これ、その毒性が遷延するとされている。また、M3Gが認知障害など中枢神経作用を起こす可能性が示唆されている(表3)。

### ② フェンタニル

フェンタニルは phenylpiperidine 系の合成オピオイドである。主として $\mu$ アゴニストであり、鎮痛作用はモルヒネの50~200倍の強さを持つといわれる。薬理作用はモルヒネとほぼ同等だが、鎮静効果は少ない。吸収されたフェンタニルの大部分は肝臓で代謝され、不活性な形で尿中に排泄される。フェンタニルの薬物動態は、肝硬変の患者でも健常者と差がない。

### ③ hydromorphone

半合成オピオイド鎮痛薬である。 $\mu$ アゴニストであり、特に侵害受容性疼痛に対する鎮痛作用をもつ。経口投与による生体内利用率は37~62%で、モルヒネより高い。力価がモルヒネの5~6倍と高いので、大量のオピオイドを必要とする患者の持続皮下投与に適している。また、モルヒネ不応性や、耐性を生じた患者のモルヒネ代替薬としても利用される。

### ④ オキシコドン

半合成オピオイド鎮痛薬である。 $\mu$ アゴニストとして鎮痛作用をもたらす。中等度以上の疼痛に用いられ、副作用はモルヒネに類似する。アセトアミノフェンやアスピリンとの合剤では、含まれる非オピオイド鎮痛薬の量が服用の極量を決定したが、単剤の徐放製剤が開発され、モルヒネと同等の効果が証明されている。

### ⑤ メサドン

メサドンは phenylheptylamine 系薬剤である。依存を起こすが、作用持続時間が長いので、禁断症状は軽く、これを利用してヘロインなどの依存症の治療に使われてきた。メサドンは、ほぼ完全に腸管から吸収され、個人差が大きいモルヒネと比べ、生体内利用率が約80%と高い。活性代謝産物がなく、主として腸管から排泄されるため、肝疾患や腎疾患によるクリアランスの影響を受けない。タンパク結合率が高く、組織に蓄積しやすいため、特に高齢者に置いて累積毒性が問題となる。

$\mu$ 受容体に対するアゴニストであるだけでなく、中枢神経系に広く存在し、興奮性伝達物質であるグルタミン酸の受容体のひとつ、N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体アンタゴニストでもある。NMDA 受容体アンタゴニストとしては、このほかにケタミンが知られており、神経因性疼痛に対する鎮痛補助薬として使われる。メサドンは、NMDA 受容体アンタゴニストとして、他のオピオイドに反応しにくい神経因性疼痛にも鎮痛効

果が得られる<sup>5,7,8)</sup>。

また、メサドンは非常にコストが安く(表4)<sup>9)</sup>、活性代謝産物がなく、他のオピオイドと比べて耐性が生じにくいことから、将来 first line のオピオイドとして使われる可能性も出てきている<sup>7)</sup>。緩和ケアで使用されるオピオイドとしてのメサドンの特性を表5に示す<sup>10)</sup>。

### オピオイドローテーションの実際

オピオイドローテーションの際は、オピオイドの力価の換算表をもとに計算して行う(表6~8)<sup>11)</sup>。先に述べたように、オピオイドの耐性には個人差があり、さらにオピオイド間の不完全交

表4 オピオイドの値段<sup>9)</sup>

	カナダドル(\$)	日本円換算(¥)
diamorphine	0.50/8 mg	40
morphine	0.17/10 mg	13.6
hydromorphone	0.64/2 mg	51.2
methadone	0.04/10 mg	3.2

表5 メサドンの特徴<sup>10)</sup>

利 点	欠 点
<ul style="list-style-type: none"> <li>・経口、経直腸、経静脈ルートがつかえ、経口で良好な生体内利用率が得られる</li> <li>・知られている活性代謝産物がない</li> <li>・安価である</li> <li>・NMDA 受容体のアンタゴニストであり、オピオイド抵抗性の疼痛や神経因性疼痛に有用である</li> <li>・投薬間隔が長い</li> <li>・便秘はゆっくりと出現する</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・皮下ルートでは局所反応が強い</li> <li>・半減期が長く、個人差が大きい</li> <li>・それまでに使用したオピオイドによってメサドンと他のオピオイドの換算比が変わるため、変更が難しい</li> <li>・元来薬物依存の治療に使われていたため、患者が不名誉に感じる</li> <li>・第一選択のオピオイドとしては十分な研究がなされていない</li> <li>・メサドンから他のオピオイドへの換算比は体系づけられていない</li> </ul>

表6 10 mg のメサドンに対するオピオイド換算表<sup>9)</sup>

	American Psychological Society	Agency for Health Care Policy and Research	最近の報告
methadone	10 mg	10 mg	10 mg
morphine	33 mg	20 mg	77.5 mg
hydromorphone	4.5 mg	3 mg	50 mg
fentanyl	200~400 µg		2000 µg

差耐性も存在するため、換算量そのままではなく、減量して開始することが必要である。

### オピオイドローテーションの文献的考察

疼痛治療の手段としてのオピオイドローテーションは、欧米から多く報告がみられる。Brueraら<sup>12)</sup>は、強オピオイドを使用する際の考え方として以下の3点を挙げている。

①痛みのコントロールがうまくいかなかったり、副作用が現れた場合、オピオイドの変更を考える。

②鎮痛補助薬を使用する前にオピオイドの至適量を決めるべきである。

③可能なら多剤投与を避けるべきである。

オピオイドローテーションの考えが広まった背景には、Brueraのような考え方、すなわち、「鎮痛補助薬を使用する前に、オピオイドを増量、変更していく」という考え方があるかと思われる。実際、オピオイドローテーションを多数症例で検



表7 10 mg のモルヒネ筋注に対する換算表<sup>1)</sup>

	換算量
morphine	10 mg 筋注
	30 mg 経口
hydromorphone	1.5 mg 筋注
	7.5 mg 経口
oxycodone	20 mg 経口
methadone	10 mg 筋注
	20 mg 経口

討した文献中には、鎮痛補助薬に関する検討がなされていないものが多い。しかし、オピオイドローテーションに関する、この考え方が成り立つためには、使用できる強オピオイドの選択肢が多数あること、中でもメサドンが使用できることが必要不可欠である。すなわち、神経因性疼痛に対して NMDA 受容体を介して効果を示すとされる、メサドンという「切り札」を使用できることがオピオイドローテーションを成り立たせているという要素がある。

Kloke ら<sup>4)</sup>は、鎮痛補助薬を考察に加えて 273 症例の検討を行っている。全体の 37.5% (103 人) が、オピオイドローテーションを行っており、その原因として、副作用 42.96%、疼痛 15.49%、両者が原因となったもの 15.8%、18.31% が患者の選択となっている。副作用のうち最も頻度が高かったものは、便秘が 36 人、嘔気・嘔吐が 33 人、せん妄が 20 人であった。この検討では、オピオイドローテーションの必要性は 37.7%、効果は 65% とそれまでの鎮痛補助薬を考慮に入れない報告とほぼ同じ結果となった。また、神経因性疼痛を含む、疼痛の原因においても有意な差は生じなかった。

オピオイドローテーションを行ったグループ 103 人中、鎮痛補助薬なしが 39 人、単剤投与が 26 人、複数投与が 38 人で、このうちコルチコステロイドは 10 人に投与されていた。また、ローテーションを行わなかったグループ 170 人では、補助薬なしが 60 人、単剤投与が 77 人、複数投与が 33 人で、このうちコルチコステロイド投与が 32 人とな

表8 換算のガイドライン<sup>1)</sup>

- ・換算表に基づいて計算する
- ・メサドン、フェンタニル以外のオピオイドに変更する時は、換算量から 25~50% 減量する
- ・メサドンに変更する時は 75~90% 減量する
- ・フェンタニルパッチに変更する時は換算量から減量しない
- ・状況と疼痛によって換算量をさらに調整する  
高齢だったり、心肺異常、肝、腎機能障害があればさらに減量する  
疼痛が強い場合、減量分を少なくする
- ・1 日量の 5~15% のレスキュー量を設定する
- ・新しいオピオイドの再評価と、量の調整を行う

っている。鎮痛補助薬の有無は、オピオイドローテーションを行ったグループと、行わなかったグループ間で明らかな差を認めなかった。唯一、ステロイドを使用したグループでは、オピオイドの変更は有意に減少した。

この文献のデータからは、実際われわれの施設で疼痛治療を行ってきた症例に比べ、補助薬の使用頻度が少ないように思われ、オピオイドローテーションにおける補助薬の有用性がないのか否かは検討を要すると思われる。しかし、コルチコステロイドの併用がオピオイドローテーションの頻度を下げる可能性は示唆するものと思われた。

## わが国における オピオイドローテーション

わが国ではがん疼痛治療に使用できる強オピオイドがモルヒネのみであるという時期が長く、モルヒネの効果が少ないと思われる疼痛には、NSAIDs (非ステロイド性消炎鎮痛剤) の併用から始まり、抗けいれん薬、抗うつ剤などの鎮痛補助薬をコルチコステロイドも併用して使う、多剤併用の傾向がある。鎮痛補助薬の使用の仕方は、施設間格差がある。鎮痛補助薬が適切に使われれば、疼痛がコントロールされる前に、オピオイドの副作用のみが強く前面に出ることも少ない可能性が考えられる。強オピオイドの選択肢が少ないわが国では、選択肢の多い国と同じ概念からなる「オ

ピオイドローテーション」が成り立つとはいえない。

今後、わが国で使用可能な強オピオイドとしては、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニルが挙げられる。オピオイドの投与を開始する際、オキシコドンで開始し、注射剤が必要な時にモルヒネに変更する、腎不全患者でモルヒネによるせん妄、呼吸抑制が出たらフェンタニルに変更する、あるいは経口摂取が困難な患者にフェンタニールパッチを使用するといった選択肢は考えられる。しかし、メサドンのような「切り札」となるオピオイドがない現状では、いずれのオピオイドを使用するにしても、複数の鎮痛補助薬と併用する多剤併用の形を取らざるをえない。強オピオイドの副作用を避け、よりよい鎮痛を得るという「オピオイドローテーション」の基本的な考え方は同じであるが、多数の強オピオイドの選択肢をもつ欧米の「オピオイドローテーション」とは異なったものにならざるをえないであろう。

今後、オピオイドローテーションという言葉が、わが国でも多用されると思うが、現在欧米で提唱されている「オピオイドローテーション」とはその内容においてかなり異なることを念頭において使う必要があると考える。

## 文 献

- 1) Indelicato RA, Portenoy RK : Opioid rotation in the management of refractory cancer pain. *J Clin Oncol* 20 : 348-352, 2002
- 2) Portenoy RK : Management cancer pain poorly responsive to systemic opioid therapy. *Oncol* 2(suppl) : 25-29, 1999
- 3) Mercadante S : Opioid rotation for cancer pain—rationale and clinical aspects. *Cancer* 86 : 1856-66, 1999
- 4) Kloke M, Rapp M, Bosse B, et al : Toxicity and /or insufficient analgesia by opioid therapy : risk factors and the impact of changing the opioid. A retrospective analysis of 273 patients observed at a single center. *Support Care Cancer* 8 : 479-486, 2000
- 5) Morley JS : Opioid rotation : does it have a role? *Palliat Med* 12 : 464-466, 1998
- 6) De Stoutz ND, Bruera E, Suarez-Almanzor M : Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 10 : 378-84, 1995
- 7) Bruera E, Neumann CM : Role of methadone in the management of pain in cancer patients. *Oncol* 13 : 1275-1286, 1288, 1291, 1999
- 8) Morley JS, Makin MK : The use of methadone in cancer pain poorly responsive to other opioids. *Pain Reviews* 5 : 51-58, 1998
- 9) Fainsinger R, Schoeller T, Bruera E : Methadone in the management of cancer pain : a review. *Pain* 52 : 137-147, 1993
- 10) Bruera E, Sweeney C : Methadone use in cancer patients with pain : A review. *J Palliat Med* 5 : 127-138, 2002
- 11) Moryl N, Santiago-Palma J, Kornick C, et al : Pitfalls of opioid rotation : substituting another opioid for methadone in patients with cancer pain. *Pain* 96 : 325-328, 2002
- 12) Pereira J, Bruera E : The Edmonton aid to palliative care (1st ed) (石谷邦彦 監訳 : エドモントン緩和ケアマニュアル, 先端医学社, 1999)

# がん患者と対症療法

Symptom Management in Cancer Patients

vol.14 no.2 2003

別刷

**メディカルレビュー社**

〒541-0046 大阪府中央区平野町1-7-3 吉田ビル TEL06-6223-1468  
〒113-0034 東京都文京区湯島3-19-11イトーピア湯島ビル TEL03-3835-3041

## がんの痛み治療におけるオピオイド鎮痛薬 使用の現状と改善への提案

### Key Words

WHO 方式  
副作用,  
精神依存,  
説明,  
教育

志真泰夫 国立がんセンター東病院 緩和ケア病棟医長

わが国に WHO 方式がん疼痛治療法が導入されて15年以上経過した。WHO 方式の普及によって改善がみられた面は多い。しかし、モルヒネ使用時の副作用対策、依存性への理解、患者への情報提供は現在でも不十分である。また、がん疼痛治療の成績は国際的にみて良好とはいえない。今後、がん疼痛治療に関する卒前・卒後教育を充実させる必要がある。さらに、わが国における緩和ケアの専門性の確立と教育体制の整備が必要である。

### はじめに

わが国に WHO 方式がん疼痛治療法が紹介され、15年以上が経過した。WHO 方式が導入される前と後で、わが国のがん疼痛治療法は大きな変化を遂げた。その変化の特徴は、次の5つにまとめられる。

- ①WHO 方式「3段階鎮痛療法」により、痛み治療は場当たりのでなく、段階的、系統的に進めることができるようになった。
- ②がん疼痛治療のための WHO 方式「基本薬リスト」が示されたことにより、治療に必要

な薬剤が選択しやすくなった。

- ③モルヒネ使用の「5原則 (by mouth, by the ladder, by the clock, for the individual, attention to detail)」が示され、モルヒネの使用が安全で効果的になった。
- ④WHO 方式がん疼痛治療法の基本原則を習得すれば、どの診療科の医師でも治療が可能となった。
- ⑤がん疼痛の大部分（およそ80%）はモルヒネをはじめ、オピオイドが有効であるが、オピオイドが有効でない痛みもあることが明らかとなった。

Present issues and proposals on usage of opioid analgesics for cancer pain  
Yasuo Shima