

がん性疼痛治療 オピオイドローテーションとは？

高橋 稔之*1, 川股 知之*2

*1 誠和会和田病院麻酔科・緩和ケアチーム, *2 札幌医科大学医学部麻酔学教室



Check!

- オピオイドローテーションとは？
- どんなどきに行うのか
- オピオイドローテーション開始にあたっての注意点
- 換算比は？
- 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とは？

モルヒネなどの強オピオイド製剤はがん性疼痛管理の柱である。しかしながら、がん性疼痛治療中にオピオイド自体の副作用が強く患者に強い苦痛を与えてしまう場合や、オピオイドを増量しても十分な鎮痛効果を得られない、といった場面にしばしば遭遇する。モルヒネによる疼痛管理を受けている患者の10~30%が副作用のために十分な鎮痛が得られていないという報告¹⁾もあり、このような際には投与しているオピオイド量の減量や、各種副作用に対する対症療法、オピオイドの投与経路の変更、そして投与しているオピオイドの種類の変更を考慮しなければならない²⁾。

「あるオピオイドで十分な鎮痛が得られない、あるいはコントロールできない副作用が出現した場合にほかのオピオイドに変更する」ことをオピオイドローテーション (opioid rotation: OR) という³⁾。ローテーション (rotation) にはもともと「回転」や「交代」、すなわち変更するという意味がある。また、オピオイドの投与経路を変更するだけで鎮痛効果が改善したり、副作用が軽減したりすることもあり、この投与経路の変更もオピオイドローテーションに含めることもある⁴⁾。

どんなどきに行うのか

オピオイドの副作用(認知低下、鎮静、幻覚、嘔気、嘔吐、便秘、ミオクローヌス)のために増量が困難な場合や、あるオピオイドで十分な鎮痛効果が得られない場合に、副作用の軽減と鎮痛効果の増強目的でオピオイドローテーションが考慮される。また、モルヒネ投与患者の腎機能が悪化した場合もモルヒネからフェンタニル製剤、オキシコドン製剤へのオピオイドローテーションの適応である。オピオイド内服患者が内服困難になった場合も貼付剤、静注薬へのオピオイドローテーションの適応である。

オピオイドローテーション開始にあたっての注意点

①副作用コントロール目的でオピオイドローテーションを行う前に、十分に副作用対策が行われているか、また、鎮痛目的でオピオイドローテーションを行う場合には十分なオピオイド量が投与されているか、非オピオイドは併用されているか、を検討する。その上でオピオイドローテーションの導入を決定する。

②オピオイドローテーションは各種オピオイド間の換算比をもとに行うが、あくまでも机上の計算から導かれた換算比であり、個々人に適した換算であるとは限らないため十分な注意が必要である。換算が適切でない場合にはオピオイドローテーションにより思わぬ副作用が出現する可能性もある。オピオイドローテーション施行にあたっては患者に副作用が出現することを十分に説明した上で、オピオイド変更量を換算比よりも少なめに設定し、レスキュードーズで補うことも検討する。

経口・坐薬・経皮	モルヒネ経口 (mg/日)	30	60	120	240	360
	モルヒネ坐薬 (mg/日)		40	80	160	240
	オキシコドン (mg/日)		40	80	160	240
	フェンタニルパッチ (mg/3日)		2.5	5	10	15
	フェンタニル MT パッチ (mg/3日)	2.1	4.2	8.4	16.8	25.2
	コデインリン酸塩 (mg/日)	180				
	ブプレノルフィン坐薬 (mg/日)	0.6	1.2			
経皮下	モルヒネ (mg/日)		30	60	120	180
	フェンタニル (mg/日)		0.6	1.2	2.4	3.6

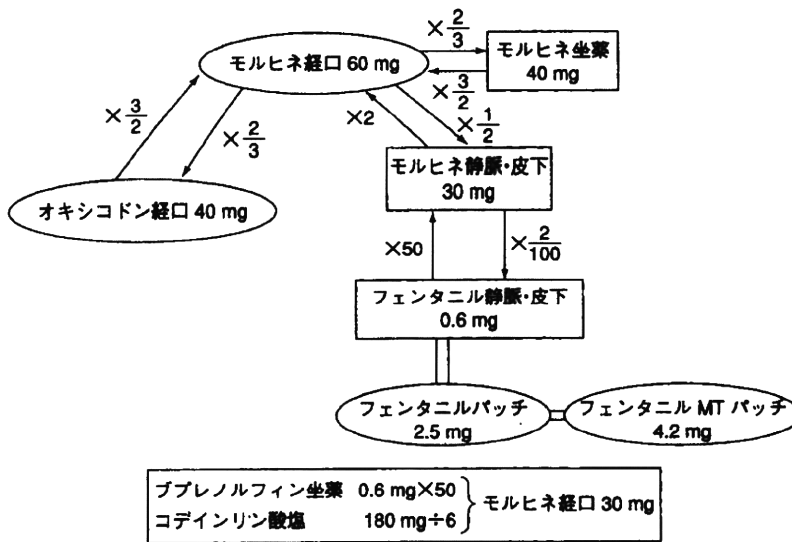


図1 オピオイド力価表とモルヒネ換算式

(日本医師会：(5)疼痛マネジメントのスキル，2008年版がん緩和ケアガイドブック(日本医師会監)，52頁，日本医師会，東京，2008より改題)

換算比は？

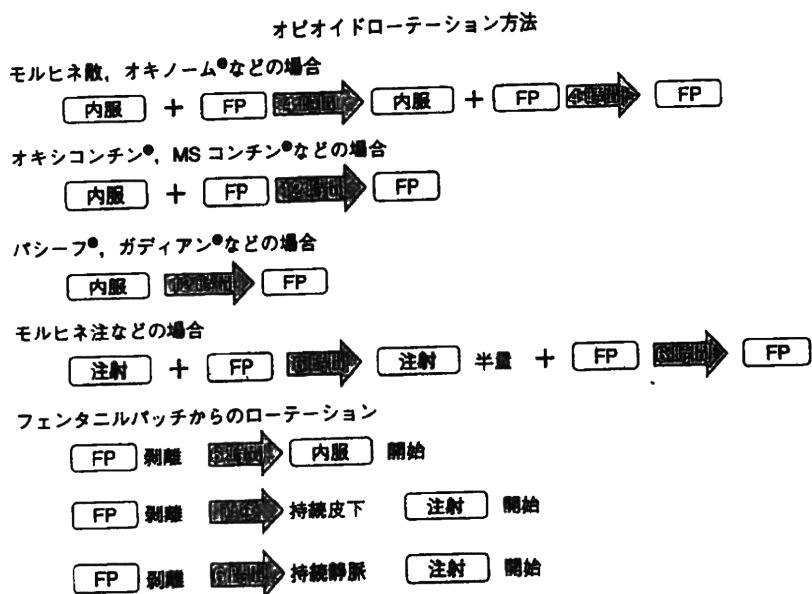
オピオイドの力価表およびモルヒネ経口 60 mg/日と等価のオピオイド換算式を示す⁷⁾(図1)。力価表では縦の列が等力価であることを示している。たとえば経口モルヒネ 60 mg の変更であればオキシコドンは 40 mg となる。また、経口モルヒネ 60 mg/日 (=180 mg/3日) をデュロテップ®MT パッチに変更する場合には 4.2 mg/3日となる。

モルヒネ経口 60 mg をモルヒネ坐薬に換算する場合、図1下段のオピオイド換算式に従って 60 mg × 2/3 となり、モルヒネ坐薬 40 mg に相当する。

オピオイドローテーションの実際

次の手順に従って行うが、高齢者や全身状態の悪化した患者に行う場合は、用量設定を慎重にする必要がある。

- ①オピオイド力価表と換算式を参考にし、先行薬剤と等価の新しいオピオイド投与量を求め、オピオイドを変更する。
- ②新しく定期投与する薬剤に合わせ、レスキュー薬剤の指示も変更する。
- ③変更後は鎮痛効果とともに副作用発現に注意する。
- ④高用量のオピオイドをローテーションする場合は、一度に全量変更すると疼痛や副作用が強くなる可能性がある。こ



具体例：MS コンチン® 120 mg からデュロテップ® MT パッチ 8.4 mg へ段階的に変更する場合

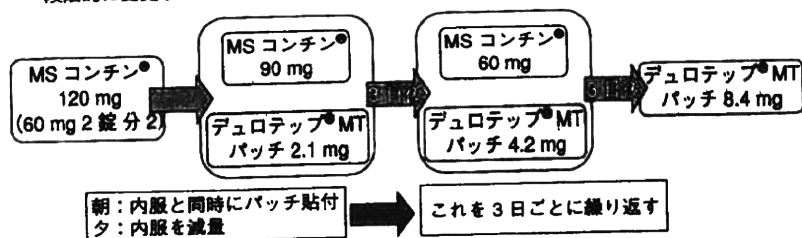


図2 フェンタニル貼付剤(FP)とのオピオイドローテーション方法とその具体例

のため4分の1~2分の1ずつ徐々に変更していく。この過程の途中で鎮痛と副作用の緩和が達成されたら、2種類のオピオイドを併用しても構わないが、原則として1種類で行うのが望ましい。

ただし、フェンタニル貼付剤との変更の場合には、臨床使用上効果が出始めるのが貼付後12~18時間であることや、24~48時間で最高血中濃度に達し72時間は持続することや、フェンタニル貼付剤剥離後に血中濃度が半減するのに17時間程度要する^{5,6)}ことから、以下のような点^{4,5,7)}を考慮しなければならない(図2)。

①ほかのオピオイドからフェンタニル貼付剤に変更の場合

- ①先行投与しているオピオイドの持続時間が4時間程度の場合(速放製剤)、先行薬剤の投与と同時にフェンタニル貼付剤を貼付し、その後もう一度先行薬剤を定時に投与し、中止・減量とする。
- ②先行薬剤の持続時間が12時間程度の場合(徐放製剤)、先行薬剤の最終投与と同時に貼付し、先行薬剤は次回より中止・減量する。
- ③先行薬剤の持続時間が24時間程度の場合(徐放製剤)、先行薬剤投与12時間後にフェンタニル貼付剤を貼付する。

その後必要に応じて先行薬剤は漸減ないし中止する。

⑨ 先行薬剤を持続皮下注、もしくは持続静注している場合から、フェンタニル貼付剤に変更する場合

フェンタニル貼付剤を貼付後、6時間後までは同じ投与量で投与し、その後12時間後までは半量投与、それ以降は先行薬剤を中止する。

⑩ フェンタニル貼付剤からほかのオピオイドに変更する場合

① 徐放性経口製剤への変更

フェンタニル貼付剤剥離6時間後に投与開始する。

② 持続皮下注射に変更

フェンタニル貼付剤剥離直後に投与を開始する。

③ 持続静脈内注射に変更

フェンタニル貼付剤剥離16時間後に開始する。

なお、いずれの場合にもオピオイドの投与量が多い場合には一度に変更するのではなく、上記の方法を変更総量の4分の1～2分の1ずつ試行し、効果を見るのが望ましい。また、オピオイドローテーション中は薬剤の血中濃度が安定しないため、疼痛が悪化したら血中濃度が安定するまでレスキュードーズを随時使用すべきである。

おわりに

オピオイドローテーションにより多くの患者で症状の改善が得られるが、一部の患者では症状の不変、増悪が認められる。約20%の患者では1回のローテーションでは症状改善せず、2回以上のローテーションを必要とする⁸⁾。オピオイドローテーション施行中は鎮痛効果、副作用の軽

減の度合いなどを細かく観察し、必要に応じて即座に投与量を調節できるようにしておかなければならない。

ワンポイントアドバイス

- オピオイドローテーションはオピオイドの副作用軽減と鎮痛効果増強のために行う。
- オピオイドの換算比には個人差がある。
- 薬剤の種類によってローテーションの手順が異なる。

● 文献

- 1) Cherny N, Ripamonti C, Pereira J et al: Expert Working Group of the European Association of Palliative Care Network: Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *Journal of Clinical Oncology* 19(9): 2542-2554, 2001
- 2) Hanks G, Cherny N, Doyle D et al: Symptom management; Opioid analgesic therapy. *Oxford Textbook of Palliative Medicine* (Doyle D, Hanks G, Cherny N, Calman K eds), third edition, pp.316-341, Oxford University Press Inc., New York, 2005
- 3) De Stoutz ND, Breura E, Suarez-Almazor M: Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *Journal of Pain Symptom Management* 10(5): 378-384, 1995
- 4) 渡辺昭彦: オピオイド。すぐに役立つがん患者症状コントロールに用いる薬の使い方と注意点(並木昭義監, 川股知之編), 21-39頁, 真興交易医書出版部, 東京, 2008.
- 5) 下山恵美, 下山直人: フェンタニルパッチのがん性疼痛治療における有用性と問題点. *緩和医療学* 4(2): 2-13, 2002
- 6) Varvel JR, Shafer SL, Hwang SS et al: Absorption characteristics of transdermally administered fentanyl. *Anesthesiology* 70(6): 928-934, 1989
- 7) 日本医師会: 疼痛マネジメントのスキル. 2008年版がん緩和ケアガイドブック(日本医師会監), 50-55頁, 日本医師会, 東京, 2008.
- 8) Cherny NJ, Chang V, Frager G et al: Opioid pharmacotherapy in the management of cancer pain: a survey of strategies used by pain physicians for the selection of analgesic drugs and routes of administration. *Cancer* 76: 1283-1293, 1995

Ⅱ. がん疼痛の種類と発生機序

川股知之

信州大学医学部麻酔蘇生学講座

要 旨

痛みは時間経過から急性痛と慢性痛に、病態生理から侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛および心因性疼痛に分類される。がん疼痛はこれらの疼痛が混在した疼痛であることが多い。非がん疼痛と比較して、がん疼痛の特徴は原疾患の進行とともに痛みを引き起こす病態生理が刻々と変化することである。これまで、がん疼痛の発生機序は非がん侵害受容性疼痛・非がん神経障害性疼痛から得られた臨床知見および基礎研究知見から説明されてきたが、近年、がん疼痛動物モデルが開発され解析が進められている。その結果、がん疼痛特異的な病態生理が次第に明らかになってきている。特に、骨がん疼痛でその病態生理解明が大きく進むとともに、機序に基づく新たな治療法が提示されている。

(ペインクリニック 31: S14-S25, 2010)

キーワード: 侵害受容性疼痛, 神経障害性疼痛, 骨がん疼痛

はじめに: がん疼痛の定義

がん患者の痛みは、i) がん自体が原因となる痛み、ii) がん治療(外科治療、化学療法、放射線療法など)に関連して起こる痛み、iii) がん患者に併発したがん以外の疾患による痛み、に分類される(表1)。がん患者の痛みの

70%はがん自体が原因となる痛みであり、残り30%は、治療に関連した痛み、併発したがん以外の痛みである。進行がんではこれらの痛みの原因が混在する。がん患者の痛み治療というとがん自体の痛みに対して注目が集まるが、治療に関連した痛みも意外に多い。「がん疼痛」という言葉がこれら3つのカテゴリーのどれを示すかははっきりと定義されていないようである。

表1 がん患者に生じる痛み

<ul style="list-style-type: none"> ・がん自体による痛み <ul style="list-style-type: none"> 侵害受容性疼痛 <ul style="list-style-type: none"> 体性痛: 骨がんおよび骨転移による痛み、リンパ浮腫による痛み、など 内臓痛: 腹膜・胸膜への浸潤・炎症の波及、腹膜・胸膜の進展、消化管閉塞、など 神経障害性疼痛 <ul style="list-style-type: none"> 腫瘍による末梢神経・中枢神経浸潤・圧迫、など ・がん治療による痛み <ul style="list-style-type: none"> 化学療法による末梢神経障害、化学療法・放射線治療による粘膜炎、放射線治療による神経炎、手術後痛、など ・がん以外の疾患による痛み <ul style="list-style-type: none"> 帯状疱疹、腰椎ヘルニア、褥瘡などの痛み

Classification of cancer pain and its mechanisms

Tomoyuki Kawamata

Department of Anesthesiology and Resuscitology, Shinshu University School of Medicine

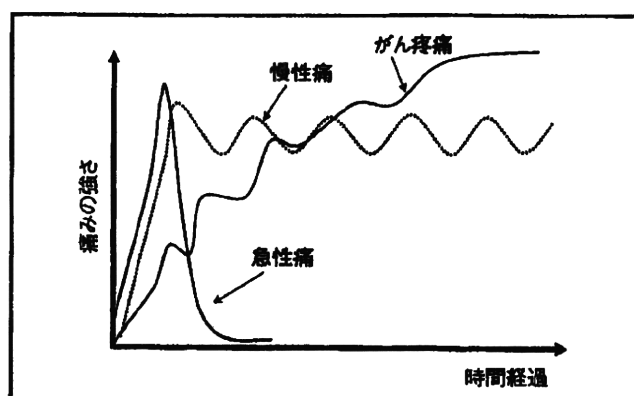


図1 急性痛・慢性痛・がん疼痛の痛みの強さと時間経過

る。"Oxford Textbook of Palliative Medicine 第3版"¹⁾では、これら3つの痛みを総称して "cancer pain syndromes" として表現している。ここでは "cancer pain syndromes" の中でも「がん自体による痛み」について解説する。

1. がん疼痛の特徴

1) 急性痛・慢性痛とがん疼痛 (図1)

一般的に、痛みは、その時間経過により急性痛および慢性痛に分類される。急性痛は組織損傷や生理的な痛覚刺激によって引き起こされ、損傷の治癒、刺激の中断によって消失する時間経過の短い痛みである。急性痛は、侵害受容器が興奮して発生する痛みであり、生体の警告システムとしての機能を有する。慢性痛は疼痛システムが慢性的に駆動されている、もしくは疼痛システム自体の異常によって引き起こされる痛みである。慢性痛は、痛みを惹起する病態の予想される治癒期間を超えて持続する時間経過の長い痛みであり、痛みの存在およびその広がりをも定された疾患・病変からは説明することが困難な痛みである。慢性痛は、その経過中、痛みを惹起すると考えられる病態が、治癒もしくはあまり変化しないにもかかわらず、その他の様々な要因によりその痛みの強度が変動す

る。いわゆる“波のある痛み”である。急性痛が生体警告システムであるのに対し、慢性痛は、抑うつ、睡眠障害、社会参加不能などを引き起こし、生体警告システムというよりは、生活の質を著しく低下させる痛みである。一方、がん疼痛は時間経過で分類することが難しく、急性痛と慢性痛の両者の特徴を有することが多い。米国疼痛学会では、痛みを、急性痛、非がん慢性痛、がん疼痛と3つに分類している²⁾。がん疾患は、近年のがん治療の飛躍的な進歩にもかかわらず、治癒が見込まれるものは多くない。したがって、痛みの経過時間は長く、痛みの原因となる病態が経時的に悪化することが多い。また、病変の悪化や新たな病変の出現とともに新たな痛みが加味され、痛みは経時的に増強するとともに、breakthrough painといった時間経過の短い一過性の強い痛みを伴う。すなわち、がん疼痛は長い時間経過をたどり、一過性の強い痛みを伴いながら、痛みは徐々に増強し、生活の質を低下させる。したがって、がん疼痛は“急性痛を伴いながら徐々に増強する慢性的な痛み”であると考えることができる。

2) 痛みの病態生理とがん疼痛

痛みは、その病態生理によって、侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、および心因性疼痛に分

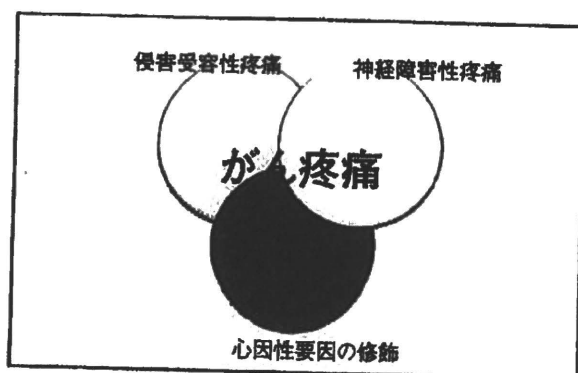


図2 がん疼痛の病態生理

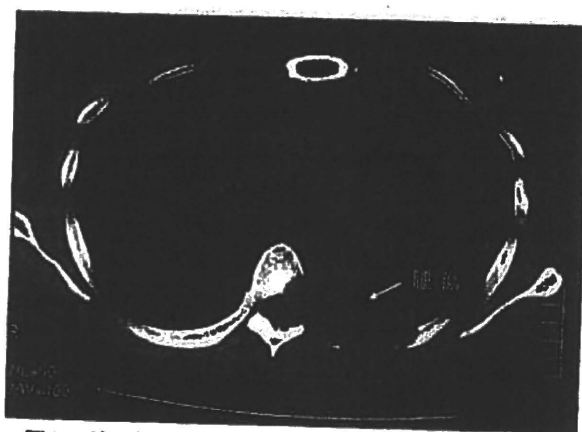


図3 肋骨転移した腫瘍の脊髄管内浸潤による脊髄圧迫

類される。がん疼痛は、侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛が混在していることが多い(図2)。図3に、腫瘍の肋骨転移から脊髄管破壊に至り脊髄神経を圧迫した症例を示す。肋骨転移による侵害受容性疼痛から腫瘍の増大により脊髄神経圧迫による神経障害性疼痛を伴った症例である。がん疼痛の病態が非がん疼痛と異なる点の一つは、がん疼痛では経時的に原因病巣(腫瘍)が増大することである。したがって、がん疼痛では、初期は侵害受容器活性化によって痛みが惹起される侵害受容性疼痛が主であっても、時間とともに腫瘍が増大し神経圧迫をきたし、神経障害性疼痛を併発することが多い。また、が

ん疼痛は心因性要因により修飾される。加えて、がんに対する恐怖などから生じたうつ病などの症状として痛みを訴えることもある(身体表現性疼痛)。したがって、がん疼痛を引き起こす病態生理は時間の経過とともに、また疾患の進行とともに変化し、複合化し複雑となる。

2. がん疼痛の発生機序

これまでがん疼痛動物モデルが開発されていなかったため、がん疼痛の機序研究は進んでおらず、非がん侵害受容性疼痛、非がん神経障害性疼痛から得られた臨床知見・基礎研究知見を

Ⅱ. がん疼痛の種類と発生機序

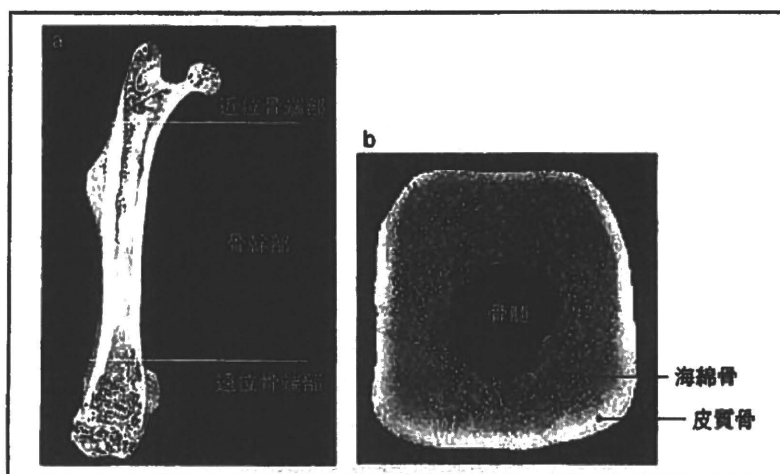


図4 大腿骨の解剖
a: 縦断面, b: 横断面

基にがん疼痛の発生機序が説明されてきた。しかしながら、近年、がん疼痛モデルや化学療法誘起末梢神経障害モデルが開発され、がん疼痛の発生機序が徐々に解明され、がん疼痛特異的な病態・機序も明らかになってきている³⁾。ここでは、主に病態・機序解明が比較的進んでいる骨がん疼痛について基礎研究結果を基に解説する。

1) 骨の構造と神経支配

長管骨では、骨端、骨幹部、骨幹から構成される(図4a)。骨幹部で輪切りにした場合には、外側から内側へ外骨膜→皮質骨→海綿骨→内骨膜→骨髄により構成される(図4b)。一般に、皮質骨に比べ海綿骨の比率が高い骨で骨折が多く、腰椎では66%以上、大腿骨頸部では50%以上が海綿骨である。

一般に、骨が痛いのは骨膜刺激が原因であり、骨がん疼痛も骨膜への腫瘍浸潤や骨折による痛みが原因と考えられがちである。しかしながら、骨膜・骨皮質だけでなく、骨髄にも多くの知覚神経が投射している(図5)。骨では単位体積あたりの神経線維数は骨膜が最も多いが、全体

積中に投射する神経線維数は骨髄が最も多いこと、また、皮質骨にも知覚神経が投射することが明らかとなっている⁴⁾。知覚神経は、髄鞘の有無により有髄神経と無髄神経に分類される。また、無髄神経は大まかにペプチド含有神経と非ペプチド含有神経に分類される。組織化学的マーカーとして、有髄神経に対して neurofilament 200kD (NF200)、ペプチド含有神経に対して calcitonin gene related peptide (CGRP)、および非ペプチド含有神経に対しては isolectin B4 (IB4) が用いられる。骨膜・皮質骨・骨髄にはNF200陽性神経およびCGRP陽性神経が投射する。したがって、骨の痛みは骨膜・皮質骨だけでなく、骨髄内でも感知されと考えられる。実際、ヒトや骨がん疼痛動物モデルにおいても、明らかな皮質骨・骨膜の破壊がなく、腫瘍が骨髄内に限局している状態でも疼痛もしくは疼痛関連行動を示すことから、骨髄でも病的変化による痛みを感知すると考えられる。皮膚にはNF200陽性神経、CGRP陽性神経およびIB4陽性神経のすべてが投射するが、骨膜・皮質骨・骨髄にはIB4陽性神経の投射はほとんど認められない⁴⁾。皮膚と骨では投射する知

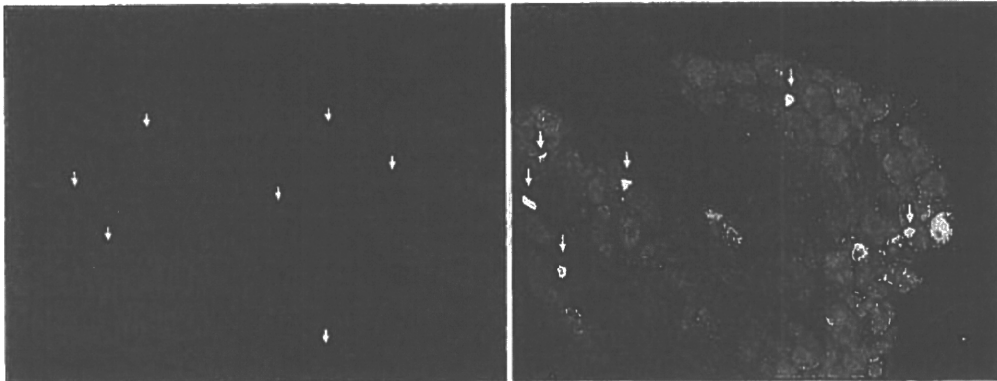


図5 骨髄への知覚神経の投射

- a: 骨髄内に投射する神経線維. 矢印は神経線維を示す.
 b: 逆行性に標識された骨髄に投射する知覚神経細胞体. 矢印は標識された細胞体を示す

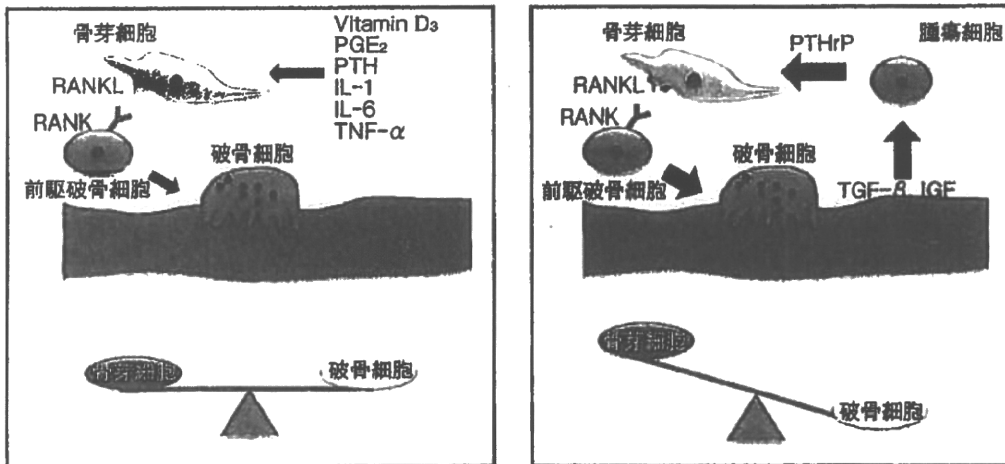


図6 骨リモデリング

- a: 正常状態, b: 腫瘍細胞による破骨細胞の活性化

覚神経の種類が一部異なっていることから、骨膜・皮質骨・骨髄内では皮膚での痛み発生機序と異なる可能性がある。

2) 骨のリモデリング

成人では骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨破壊（骨吸収）を常に繰り返し（リモデリング）、骨量を一定に保っている。この生理的な意義は生体内カルシウム恒常性の維持であ

る。前駆破骨細胞が破骨細胞に成熟するためには、前駆破骨細胞に発現する receptor activator $\text{NF-}\kappa\text{B}$ (RANK) に膜結合性サイトカインである RANK ligand (RANKL) が結合する必要がある。RANKL は活性型ビタミン D_3 、 PGE_2 、副甲状腺ホルモン (PTH)、IL-6 などによって骨芽細胞などの破骨細胞形成支持細胞により誘導される⁵⁾(図6a)。

Ⅱ. がん疼痛の種類と発生機序

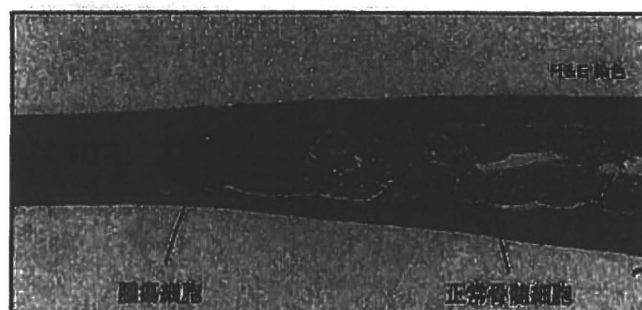


図7 骨髄内に移植された溶骨性 2472 細胞の進展

3) 溶骨性骨がん疼痛

① 溶骨性骨がん疼痛モデル動物

骨がん疼痛はがん疼痛の中でも治療に難渋する病態の一つである。近年、骨がん疼痛のメカニズムの解明と機序に基づいた新たな治療法開発を目指して、いくつかのがん疼痛モデルが作製され、解析が進められている。がん疼痛モデルの中で最も解析が進められているのが、1999年に、初めて Mantyh ら⁶⁾によって報告された骨がん疼痛モデルである。本モデルは、マウスの大腿骨骨髄内に溶骨性 2472 肉腫細胞を注入することにより作製される。肉腫細胞注入後、2週間ほどで大腿骨遠位部の骨髄はほぼ腫瘍に置き換わり、X線写真では明らかな骨折はないものの骨破壊像が確認される。経時的に骨破壊が進行する溶骨性骨がんモデルである。行動学的には、患肢を振り回す自発痛関連行動、歩行時に患肢をかばう歩行異常、立位時に患肢に体重をかけない、といった骨がん患者で観察されると同様な疼痛関連行動を示す。また、本モデルで観察される疼痛関連行動は、NSAIDs⁷⁾、ビスホスホネート剤⁸⁾、および放射線治療⁹⁾によって軽減される。これらは、われわれ臨床医が持つ骨がん疼痛に対する臨床的印象と同様であり、疼痛関連行動と合わせて、本モデルは非常によく臨床における骨がん疼痛を反映する。

② 大腿骨の病理組織変化

溶骨性 2472 肉腫細胞注入後、X線写真所見

では徐々に大腿骨の透過性が充進し、大腿骨遠位端（肉腫細胞注入部位）から近位端へ骨破壊所見が拡大する。組織学的には、骨髄内での腫瘍細胞の増殖とともに破骨細胞数と活性化破骨細胞数の増加が観察される⁶⁾。腫瘍細胞は骨髄内に散在するのではなく、一塊となって増大し骨髄組織を圧排する（図7）。腫瘍増殖部位では神経線維は観察されない¹⁰⁾。後根神経節神経細胞体でも、末梢神経損傷のマーカである activated transcription factor 3 (ATF3) が発現する¹⁰⁾ことから、腫瘍浸潤により神経圧迫・損傷および破壊が生じていると考えられる。したがって、病初期は炎症性要因が主であるが、病期が進行するに従い神経障害性要因が加わり、さらに破骨細胞の活性化に伴い皮質骨を破壊して腫瘍は増大する（図6a、図8）。

③ 溶骨性骨がん疼痛での末梢神経・脊髄神経系における疼痛関連分子発現変化

病的な痛みは、末梢神経・脊髄神経系において疼痛関連分子の発現変化を引き起こす。これまでの神経障害性疼痛・炎症性疼痛モデルでは、受容体、イオンチャネル、神経伝達物質などの疼痛関連分子の発現が変化することが明らかとなっており、骨がん疼痛モデルにおいてもその発現変化が解析されている。

a) 末梢神経での変化（表2）

末梢神経損傷に伴い、後根神経節（DRG）では各種疼痛関連分子のダイナミックな発現変

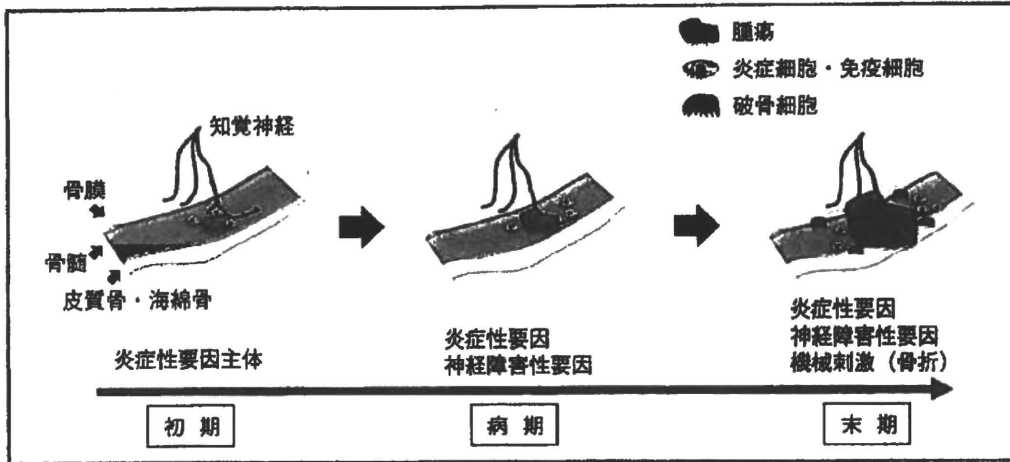


図8 がん細胞、炎症・免疫細胞および破骨細胞の経時的関与

表2 末梢神経（後根神経節）における疼痛関連分子の発現変化（文献10～13から引用改変）

	炎症性疼痛モデル (CFA)	神経障害性疼痛モデル		骨がん疼痛モデル
		第5背髄神経結さつ	坐骨神経切断	
Substance P	→	↓	↓	→
IB4	→	↓	↓	→
CGRP	→	↓	↓	↑
Galanin	→	↑	↑	→
Neuropeptide Y	→	↑	↑	→
TRPV1	↑	↓	↓	↑
μ opioid receptor 1	↑	↓	↓	↓

→：変化なし，↑：増加，↓：減少

化が起きる。末梢神経損傷による神経障害性疼痛モデルのDRGでは、substance P (SP), CGRP 陽性神経細胞体数の減少および galanin, neuropeptide Y (NPY) 陽性神経細胞体数の増加が認められる¹¹⁾。さらに、DRG内でグリア細胞繊維性酸性蛋白質 (glial fibrillary acidic protein: GFAP)¹¹⁾ および活性化マクロファージ¹⁰⁾ といった非神経細胞の発現増加も生じる。炎症性疼痛モデルのDRGでは、SP, CGRP 陽性神経細胞体数が増加する¹¹⁾。一方、骨がん疼痛モデルDRGではSP, CGRP, NPY 発現の変化は起こらないが、galanin 陽性神経細胞体数が増加

する¹¹⁾。また、DRG神経細胞体でATF3発現が認められる。また、カプサイシン受容体 (TRPV1) 陽性細胞が増加し¹²⁾、μオピオイド受容体 (MOR) 陽性細胞は減少する¹³⁾。MOR発現減少は末梢神経損傷によって惹起される変化であり、腫瘍浸潤による神経損傷が原因であると考えられる。

b) 脊髄での変化 (表3)

脊髄後角においても、様々な疼痛状態に応じて疼痛関連分子の発現が特徴的に変化する。骨がん疼痛モデルにおいて特徴的な変化は、神経細胞でのダイノルフィンの発現と脊髄グリアの

I. がん疼痛の種類と発生機序

表3 脊髄における疼痛関連分子の発現変化 (文献 111, 14, 15 より引用改変)

	炎症性疼痛モデル (CFA)	神経障害性疼痛モデル		骨がん疼痛モデル
		第5脊髄神経結さつ	坐骨神経切断	
脊髄後角神経				
Substance P	↑	↓	↓	→
CGRP	↑	↓	↓	→
IB4	→	↓	↓	→
Galanin	→	↑	↑	→
Somatostatin	→	→	→	→
Neuropeptide Y	→	↑	↑	→
PKC	↑	↑	↑	→
GAP43	→	↑	↑	→
Dynorphin lam I - II	→	→	↑	→
lam III - IV	↑	→	→	↑
μ opioid receptor 1	↑	↓	↓	↓
CB1				→
グリア				
GFAP	→	↑	↑	↑
OX42	→	↑	↑	→
運動神経				
Galanin	→	↑	↑	→
Neuropeptide Y	→	↑	↑	→

→, 変化なし; ↑, 増加; ↓, 減少

変化である。ダイノルフィン陽性神経細胞は正⁴常ではほとんど観察されないが、骨がん疼痛モデルでは陽性細胞数が増加する。ダイノルフィン陽性神経細胞数の変化は炎症性疼痛モデルでも観察される。また、骨がん疼痛モデルではアストロサイト（星状膠細胞）数が増加し、さらに増殖性アストロサイト数が増加する。しかし、ミクログリア（小膠細胞）数は変わらない。炎症性疼痛モデルでは脊髄グリア発現に変化はないが、神経障害性疼痛モデルではアストロサイトとともにミクログリアおよび活性型ミクログリア数が増加する¹³⁾。末梢神経-脊髄神経系での疼痛伝達効率の変化が推測される。特に、活性型ミクログリアは神経障害性疼痛発現の機序の一つとして注目されている¹⁴⁾。また、最近注

目されているカンナビノイド受容体 CB1 は、末梢神経損傷により脊髄での発現が増加するが、骨がん疼痛では発現に変化ない¹⁵⁾。

④ 溶骨性骨がんでの疼痛責任分子

a) 破骨細胞関連分子^{16,17)}

骨は硬い石灰化組織であり、骨転移が増大、進展するためには石灰組織を破壊し、そのスペースを作る必要がある。がん細胞は、副甲状腺ホルモン関連蛋白質 (PTHrP) などのサイトカインを産生し、破骨細胞形成を促進する。その結果、骨吸収と形成のバランスは崩れ、骨吸収・破壊が進み、骨転移は増大・進展する。さらに、破壊された骨からは IGF, TGF-β などのサイトカインが放出され、転移がん細胞の増殖を促すサイクルが形成される (図 8)。破

骨細胞の形成・生存・骨吸収作用は、可溶性 TNF 受容体ファミリーの一つである osteoprotegerin (OPG) で抑制される。骨がん疼痛モデルでは局所的な破骨細胞数の増加が認められる。しかしながら、OPG の投与により破骨細胞数の減少、骨破壊の改善、疼痛関連行動の改善が認められるとともに、疼痛関連分子発現も正常化する。臨床使用されている骨吸収抑制剤であるビスホスホネートも、破骨細胞数を減少させないものの、活性化破骨細胞数を減少させ、骨破壊・疼痛関連行動を改善させる。したがって、活性化破骨細胞数の増加は骨がん疼痛発生機序の一つである。

b) Cyclooxygenase-2 (COX-2)⁷⁾

骨がん疼痛モデルで使用される溶骨性 2472 肉腫細胞は COX-2 を発現しており、骨がん疼痛モデルにおいて COX-2 阻害薬の慢性投与により疼痛関連行動が改善され、腫瘍の浸潤の進展・破骨細胞数の増加、活性化・骨破壊を抑制する。NSAIDs による疼痛の改善は、プロスタグランジンによる侵害受容神経の感作・活性化の抑制だけでなく、腫瘍の浸潤の進展・破骨細胞の抑制も関与している。

c) 神経成長因子 (nerve growth factor : NGF)¹⁸⁾

NGF は神経障害性疼痛および炎症性疼痛において炎症細胞や免疫細胞から産生され、知覚神経に作用し痛みの原因となる。骨がん疼痛モデルにおいて使用される溶骨性 2472 肉腫細胞が NGF を産生する。骨がん疼痛モデルに対して NGF 中和抗体を投与することにより、疼痛関連行動の改善と疼痛関連分子発現の正常化が観察される。NGF 中和抗体も新しい鎮痛薬として米国で治験が行われているようである。

d) ブラジキニン 1 受容体 (B₁ 受容体)¹⁹⁾

ブラジキニン、およびその関連キニンは B₁、B₂ 受容体に作用する。B₂ 受容体は知覚神経に恒常的に発現しているが、B₁ 受容体は炎症および神経損傷で発現が誘導される。骨がん疼痛

モデルでは、B₁ 受容体拮抗薬で疼痛関連行動が軽減される。したがって、病変部位で何らかの機転により B₁ 受容体発現誘導され、腫瘍細胞・炎症細胞から放出されるブラジキニンおよびその関連キニンによって活性化されると推測される。

e) カプサイシン受容体 (TRPV1) と エンドセリン-1 (ET-1)

TRPV1 は、ヒトが痛みとして感じる 43℃ 以上の熱、酸および赤唐辛子の主成分であるカプサイシンによって活性化される受容体である。これら 3 つの刺激は痛みを惹起する刺激であることから、TRPV1 は多刺激痛み受容体として考えられている。これまでに、TRPV1 は少なくとも炎症性の痛みに関与していることが明らかになっている²⁰⁾。骨がん疼痛モデルでの疼痛関連行動は、選択的 TRPV1 拮抗薬で抑制され、さらに TRPV1 遺伝子欠損マウスでも抑制される²¹⁾。また、TRPV1 発現は転写レベルで増加し CGRP 陽性および NF200 陽性神経でその発現が増加すること、および、細胞体から末梢終末への輸送が増加する。すなわち、病変部からの何らかの情報により病変部での TRPV1 発現が増加する¹²⁾。

ET-1 は、末梢での痛み伝達に関与する生理活性物質であり、ET-1 の受容体であるエンドセリン A 受容体 (ETA) の遮断により炎症性疼痛および神経障害性疼痛が軽減する。ET-1 は様々な腫瘍細胞から分泌され、骨がん疼痛モデルで使用される溶骨性 2472 肉腫細胞からも産生される。ETA は痛覚神経に発現しており、ETA 拮抗薬によって骨がん疼痛関連行動は抑制される²²⁾。ところで、がん病変で腫瘍細胞・炎症細胞から放出される ET-1、PGE₂、NGF、TNF- α 、ブラジキニンなどの生理活性物質は、それぞれの Gq 蛋白質結合代謝型受容体を活性化し、その下流の PKC を活性化する。TRPV1 は PKC により活性調節を受けており、PKC 活性化により TRPV1 は感作され、反応性が増大

I. がん疼痛の種類と発生機序

するとともに有効刺激（カプサイシン、酸、温度）の活性化閾値が低下する²⁹⁾。骨がん疼痛発生の機序の一つとして腫瘍細胞や炎症細胞から放出される生理活性物質による TRPV1 の感作が想定される。また、活性化破骨細胞周辺では pH が低下しており²⁹⁾、TRPV1 活性化因子となりうる。また、感作された TRPV1 は、活性化温度閾値が低下し体温でも活性化される。TRPV1 は骨がん疼痛状態では発現の増加とともに機能亢進するため TRPV1 は重要な骨がん疼痛責任分子の一つであると考えられる。

以上、溶骨性骨がん疼痛モデルでは、末梢神経-脊髄神経系で疼痛関連分子の発現がダイナミックに変化しており、これらの変化が痛みの機序に寄与していると考えられる。溶骨性骨がん疼痛モデルでは、神経障害性疼痛および炎症性疼痛モデルとは異なった疼痛関連分子の発現パターンが観察される。がん疼痛は、炎症性疼痛と神経障害性疼痛が混在している状態として説明されることがあるが、疼痛関連分子発現パターンは、炎症性疼痛と神経障害性疼痛の単純な加算的なものでないことが示唆される。末梢神経レベルでは、これまで明らかとなっている炎症性疼痛機序に加え、破骨細胞（骨破壊・周囲環境の酸性化）が疼痛形成に寄与している。また、さらに、腫瘍による末梢神経の圧迫・損傷が生じ、神経障害性機序が加わるが、腫瘍は増大するため、障害の程度は進行性に悪化する。したがって、溶骨性骨がん疼痛では、炎症性要因、神経障害性要因に加え、腫瘍関連要因が寄与し、病期によって変化する疼痛機序が推測される（図8）。

4) その他の骨がん疼痛モデル

最近では、骨硬化性 ACE-1 前立腺がん細胞を用いた硬化性骨がん疼痛モデルも開発され²⁹⁾、溶骨性骨がん疼痛モデルと比較検討されている。硬化性骨がん疼痛モデルでは、溶骨性骨がん疼痛モデルと異なり骨髄内で破骨細胞と

骨芽細胞数が増加し、骨形成と骨破壊が混在する。しかしながら、硬化性骨がん疼痛モデルでも、溶骨性骨がん疼痛モデルと同程度の自発痛疼痛関連行動を示す。また、溶骨性骨がん疼痛モデルと同様に、NGF 中和抗体により鎮痛が得られる。硬化性骨がん疼痛モデルで、破骨細胞と骨芽細胞とそれに伴う骨形成と骨破壊が疼痛にどのように関与しているのか、疼痛関連分子の発現変化、および、溶骨性骨がん疼痛モデルで鎮痛作用を有する薬物の効果など、今後の研究が待たれる。

また、骨転移のがん種による疼痛・骨リモデリングの違いも検討されている²⁹⁾。骨溶解性 2472 肉腫細胞、B16 メラノーマ細胞および C26 大腸腺がん細胞を大腿骨内に注入し比較検討したところ、C26 大腸がん細胞では骨溶解性 2472 肉腫細胞と同程度の骨破壊を示すが、破骨細胞の明らかな増加はなく、歩行に伴う疼痛関連行動は認めるが自発痛疼痛関連行動は認めない。B16 メラノーマ細胞では、骨破壊は軽度であり、破骨細胞の増加も認めない。また、自発痛疼痛関連行動は認めないものの動作時疼痛関連行動を認める。骨溶解性 2472 肉腫細胞で特徴的であった脊髄でのアストロサイトと増殖性アストロサイト数の増加は、C26 大腸腺がん細胞では観察されるが B16 メラノーマ細胞では観察されない。これらの結果に対する整合性のある説明は難しいが、骨がん疼痛は単一要因ではなく、いろいろな要因がからみあって、がん種による特徴的な病態を形成していると考えられる。

おわりに

骨がん疼痛についての現在まで解明されている疼痛機序を概説した。がん疼痛発生機序については、これまで、非がん性炎症性疼痛・神経障害性疼痛の機序から説明されてきたが、骨がん疼痛特異的な疼痛機序が明らかとなってきている。骨では、皮膚と異なった知覚神経の分布

を有するとともに、骨がん疼痛では非がん疼痛と異なり、腫瘍細胞、破骨細胞など新たなプレイヤーが疼痛形成に寄与する。また、疾患によってがん疼痛病態生理が異なる。これらの結果は、オピオイドとNSAIDsが中心であったがん疼痛治療に、病態・病期に応じた新たな治療法を提示するであろう。その結果、がん患者のQOL改善が期待される。今後、他のがん疾患に伴う疼痛の機序解明が待たれる。

文 献

- 1) Foley KM: Acute and chronic cancer pain syndromes, (Doyle D, Hanks G, Cherny N, eds: Oxford textbook of palliative medicine, 3rd ed.) New York, Oxford University Press, 2005, 298-316
- 2) American Pain Society Home page. <http://www.ampainsoc.org/ce/enduring.htm>
- 3) Mantyh PW: Cancer pain and its impact on diagnosis, survival and quality of life. *Nat Rev Neurosci* 7 : 797-809, 2006
- 4) Mach DB, Rogers SD, Sabino MC, et al: Origins of skeletal pain: Sensory and sympathetic innervation of the mouse femur. *Neuroscience* 113 : 155-166, 2002
- 5) Theill LE, Boyle WJ, Penninger JM: RANK-L and RANK: T cell, bone loss, and mammalian evolution. *Ann Rev Immunol* 20 : 795-823, 2002
- 6) Schwei MJ, Honore P, Rogers SD, et al: Neurochemical and cellular reorganization of the spinal cord in a murine model of bone cancer pain. *J Neurosci* 19 : 10886-10897, 1999
- 7) Sabino MA, Ghilardi JR, Jongen JL, et al: Simultaneous reduction in cancer pain, bone destruction, and tumor growth by selective inhibition of cyclooxygenase-2. *Cancer Res* 62 : 7343-7349, 2002
- 8) Sevcik MA, Luger NM, Mach DB, et al: Bone cancer pain: The effects of the bisphosphonate alendronate on pain, skeletal remodeling, tumor growth and tumor necrosis. *Pain* 111 : 169-180, 2004
- 9) Goblirsch M, Mathews W, Lynch C, et al: Radiation treatment decreases bone cancer pain, osteolysis and tumor size. *Radiat Res* 161 : 228-234, 2004
- 10) Peters CM, Ghilardi JR, Keyser CP, et al: Tumor-induced injury of primary afferent sensory nerve fibers in bone cancer pain. *Exp Neurol* 193 : 85-100, 2005
- 11) Honore P, Rogers SD, Schwei MJ, et al: Murine models of inflammatory, neuropathic and cancer pain each generates a unique set of neurochemical changes in the spinal cord and sensory neurons. *Neuroscience* 98 : 585-598, 2000
- 12) Niiyama Y, Kawamata T, Yamamoto J, et al: Bone cancer increases transient receptor potential vanilloid subfamily 1 expression within distinct subpopulations of dorsal root ganglion neurons. *Neuroscience* 148 : 560-572, 2007
- 13) Yamamoto J, Kawamata T, Niiyama Y, et al: Change in μ opioid receptor expression in DRG and spinal cord in a murine model of bone cancer pain. *Neuroscience* 151 : 65-72, 2008
- 14) Tsuda M, Shigemoto-Mogami Y, Koizumi S, et al: P2X4 receptors induced in spinal microglia gate tactile allodynia after nerve injury. *Nature* 424 : 778-783, 2003
- 15) Furuse S, Kawamata T, Yamamoto J, et al: Reduction of bone cancer pain by activation of spinal cannabinoid receptor 1 and its expression in the superficial dorsal horn of the spinal cord in a murine model of bone cancer pain. *Anesthesiology* 111 : 173-186, 2009
- 16) Honore P, Luger NM, Sabino MA, et al: Osteoprotegerin blocks bone cancer-induced skeletal destruction, skeletal pain and pain-related neurochemical reorganization of the spinal cord. *Nat Med* 6 : 521-528, 2000
- 17) Luger NM, Honore P, Sabino MA, et al: Osteoprotegerin diminishes advanced bone cancer pain. *Cancer Res* 61 : 4038-4047, 2001
- 18) Sevcik MA, Ghilardi JR, Peters CM, et al: Anti-NGF therapy profoundly reduces bone cancer pain and the accompanying increase in markers of peripheral and central sensitization. *Pain* 115 : 128-141, 2005
- 19) Sevcik MA, Ghilardi JR, Halvorson RG, et al: Analgesic efficacy of bradykinin B₁ antagonists in a murine bone cancer pain model. *J Pain* 6 : 771-775, 2005
- 20) Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB, et al: The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron* 21 : 531-543, 1998

I. がん疼痛の種類と発生機序

- 21) Ghilardi JR, Rohrich H, Lindsay TH, et al: Selective blockade of the capsaicin receptor TRPV1 attenuates bone cancer pain. *J Neurosci* 25 : 3126-3131, 2005
- 22) Peters CM, Lindsay TH, Pomonis JD, et al: Endothelin and the tumorigenic component of bone cancer pain. *Neuroscience* 126 : 1043-1052, 2004
- 23) Tominaga M, Tominaga T: Structure and function of TRPV1. *Pflugers Arch* 451 : 143-150, 2005
- 24) Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL: Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 423 : 337-342, 2003
- 25) LHalvorson KG, Kubota K, Sevcik MA, et al: A blocking antibody to nerve growth factor attenuates skeletal pain induced by prostate tumor cells growing in bone. *Cancer Res* 65 : 9426-9435, 2005
- 26) Sabino MA, Luger NM, Mach DB, et al: Different tumors in bone each give rise to a distinct pattern of skeletal destruction, bone cancer-related pain behaviors and neurochemical changes in the central nervous system. *Int J Cancer* 104 : 550-558, 2003

* * *

慢性疼痛における薬剤選定と治療薬開発

技 術 情 報 協 会

目 次

第1部 慢性疼痛の発現機序と薬物療法

第1章 炎症性疼痛

第1節 腰痛	4
[1] 発現機序と薬物治療	4
はじめに	4
1. 腰椎の構造からみた疼痛の発現機序	4
2. 慢性腰痛の治療手段における薬物療法の位置づけ	6
第1節 [2] 症例検討で見る腰痛	8
はじめに	8
1. 症例検討で見る薬剤選択基準	8
2. 有効な鎮痛効果をもたらすアルゴリズム	9
第2節 肩痛	12
[1] 発現機序と薬物治療	12
はじめに	12
1. 肩の痛みの要因分類	12
2. 各要因の病態と治療	13
2.1 侵害受容性疼痛	13
2.1.1 圧上昇	13
2.1.2 関節拘縮	17
2.1.3 滑膜炎	21
2.1.4 衝突・摩擦・牽引・引き込みなどの機械的刺激	23
2.2 神経障害性疼痛（末梢神経の牽引・絞扼）	23
2.2.1 腋窩神経	23
2.2.2 肩甲上神経	25
2.2.3 脊髄反射による筋持続性収縮・筋肉痛	26
2.2.4 関連痛	27

3.6 分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ (mitogen-activated protein kinase : MAPK).....	268
4. 自然発症型モデルからみた1型と2型糖尿病のニューロパシーの比較	269
5. 疼痛治療への活用	269
第6節 帯状疱疹後神経痛モデル	272
1. 帯状疱疹と帯状疱疹後神経痛	272
2. 帯状疱疹痛と帯状疱疹後神経痛のマウスモデル	272
2.1 作製法	272
2.2 鎮痛薬と鎮痛補助薬に対する反応性	272
2.3 帯状疱疹後神経痛の要因	273
3. 疼痛治療への活用	275
第7節 抗腫瘍薬による疼痛モデル	277
1. 抗腫瘍薬により生じる疼痛過敏の特徴	277
2. 末梢神経病理	278
3. 疼痛発現に関わる要因	278
4. ガバペンチンの効果	278
5. 疼痛治療への活用	279
おわりに	279
第8節 脊髄腔内 i.t.PGF ₂ 投与モデル	281
1. PGF ₂ _α 髄腔内投与アロディニアモデル	281
2. PGF ₂ _α 髄腔内投与モデルから明らかになったアロディニアのメカニズム	281
3. 治療への応用	282
第9節 腰部脊柱管狭窄モデル	284
1. 腰部脊柱管狭窄モデル	284
2. 腰部脊柱管狭窄モデルから明らかになった疼痛のメカニズム	285
3. 治療への応用	286

- 野口 隆之 大分大学 医学部 麻酔科学講座 教授 博士・・・・・・(1部5章3節)
- 高谷 純司 大分大学 医学部 麻酔科学講座 助教・・・・・・(1部5章3節)
- 表 圭一 社会医療法人慎心会病院 ペインクリニックセンター 副院長 医学博士
 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・(1部5章4節)
- 橋口 さおり 慶應義塾大学 医学部 麻酔学教室 専任講師 博士(医学)
 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・(1部5章5節)
- 野坂 修一 滋賀医科大学 麻酔科 教授 医学博士・・・・・・(1部6章1節)
- 新田 一仁 滋賀医科大学 麻酔科 助教・・・・・・(1部6章1節)
- 井出 康雄 東邦大学医療センター佐倉病院 麻酔科 准教授 医学博士
 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・(1部6章2節)
- 山口 重樹 獨協医科大学 医学部 麻酔科学教室 准教授・・・・・・(2部1章)
- 倉石 泰 富山大学大学院 医学薬学研究部(薬学) 応用薬理学 研究室 教授
 薬学博士・・・・・・(2部2章1節～7節)
- 佐々木 淳 富山大学大学院 医学薬学研究部(薬学) 応用薬理学 研究室 助教
 博士(薬学)・・・・・・(2部2章1節～7節)
- 川股 知之 信州大学 医学部 麻酔蘇生学講座 准教授 医学博士
 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・(2部2章8節～9節)
- 矢吹 省二 福島県立医科大学附属病院 リハビリテーションセンター 病院教授
 医学博士・・・・・・(2部2章10節)
- 砥出 勝雄 持田製薬株式会社 創薬研究所 生物研究室 主席 薬学博士
 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・(2部3章, 3部2章)
- 岸岡 史郎 和歌山県立医科大学 医学部 薬理学教室 教授 医学博士
 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・(3部1章1節)
- 前田 武彦 和歌山県立医科大学 医学部 薬理学教室 准教授 薬学博士
 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・(3部1章1節)
- 長瀬 博 北里大学 薬学部生命薬化学研究室 教授 理学博士
 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・(3部1章2節)
- 水村 和枝 名古屋大学 環境医学研究所 ストレス受容・応答研究部門 教授
 医学博士・・・・・・(3部1章3節)
- 鶴方 哲也 弘前大学 医学部附属病院 麻酔科 講師 博士(医学)
 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・(3部1章5節)