

令和 2 年 4 月 30 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K16456

研究課題名（和文）臨床応用をめざした科学的なオピオイドレスキュー投与量マネジメントのシステム構築

研究課題名（英文）Construction of scientific opioid rescue dose management system

研究代表者

杉山 洋介 (sugiyama, yosuke)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・研究員

研究者番号：10773054

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：オピオイドを使用している患者を対象に疼痛と血中濃度の変動との関連性を調査した。オピオイドの血中濃度を高速液体クロマトグラフィーにて測定するための内部標準物質を同定し、測定した。オピオイドの投与量とオピオイドの血中濃度とは相関するが、疼痛スコアとオピオイドの血中濃度との間には相関関係が確認できなかった。

がん性疼痛患者の血中濃度の変動は疼痛が軽度の時と比べて中等度以上（NRS4以上）の時ではオピオイドの血中濃度が半分程度までに低下していることが確認された。オピオイドの血中濃度を測定し、シミュレーションすることはより適切なオピオイド投与量を設定し、患者の疼痛コントロールに貢献することが期待できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん性疼痛に医療用麻薬を使用する場合には副作用と有効性のバランスをとることが重要である。これまで、痛みは患者自身でしか評価ができなかったため、鎮痛に必要な量は患者の主観的評価にのみ基づいて調整していた。今回の我々の研究では医療用麻薬の血中濃度を測定することで疼痛を緩和するための必要量を客観的に評価できる可能性を見いだした。今後、血中濃度を測定することで目的とする鎮痛効果を得るための投与量をシミュレーションし、早期の鎮痛および、過剰な投与に伴う副作用を予防することに貢献できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：We investigated the association between pain and changes in blood levels in patients using opioids. We identified an internal standard substance and measured the blood levels of opioids by high performance liquid chromatography. There was a correlation between opioid dose and blood opioid concentration. However, no correlation could be confirmed between the pain score and the blood level of opioid. It was confirmed that the blood level fluctuations in patients with cancer pain decreased to about half of the blood level of opioid when the pain was moderate or higher than when the pain was mild. It is expected that measuring and simulating the blood level of opioid will set a more appropriate opioid dose and contribute to the pain control of the patient.

研究分野：臨床薬剤

キーワード：オピオイド 血中濃度

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がんの痛みが人体に与える影響は複合的である¹⁾。現在考えられているがんの痛みはがんそのものの痛みに加えて、痛みの伝達経路や不安などの情動が総合的な痛みとなる。がん自体の痛みのコントロールは程度に応じてオピオイド性鎮痛薬(オピオイド)を中心とした薬物療法が推奨されている¹⁾。

しかし、痛みの治療は患者の訴えのみに応じて用いられるため、効果も投与量も客観的に評価ができない。そのため、がん患者の疼痛の質に応じたオピオイドの種類やその必要量に明確な根拠は存在せず、過去の手法を踏襲し、投与量が設定されている。このような理由から過小投与によって鎮痛効果が不十分な場合や、過量投与による副作用の問題も生じている。

現在は、痛みの伝達や閾値の影響をブラックボックスとしてオピオイドの用量のみでコントロールを行っている。マウスを使った動物実験では鎮痛効果と副作用と血中濃度を検証した報告²⁾³⁾がなされているが、人を対象としたものは少なく確立したエビデンスはない。がんの痛みを科学的にマネジメントするために、現在のがん性疼痛の治療でブラックボックスにしている患者要因を可能なかぎり明らかにすることが必要である。

2. 研究の目的

本研究では、毎回の採血時に患者の疼痛スコア(NRS: Numeric Rating Scale)を確認し、その時のオピオイドの血中濃度を測定することで、オピオイドの血中濃度の変動推移と疼痛スコアの変動の相関関係を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

(方法1) サンプルの抽出

2019年1月~2020年4月までの間に名古屋市立大学病院泌尿器科においてがん性疼痛に対してオキシコドンを使用した患者を対象とした。調査期間は2週間とし、患者の同意を得たのちに、調査期間内に通常採血を行う際に疼痛スコアを確認した。オキシコドンの血中濃度測定は通常採血時の残検体を用いて行った。実施にあたっては当院の医学系研究倫理審査委員会の承認を得た。

(方法2) オキシコドンの濃度測定条件設定

方法1で得られた残検体の血しょう成分を-80℃で一時保管をした後、研究施設にて常温に戻し、メタノールでタンパク除去を行い、超高速液体クロマトグラフィー・タンデム型質量分析装置(UPLC-MS/MS)にてオキシコドンのピークを測定した。内部標準物質の選定候補としてチミン(d4)、テオフィリン、ペンタゾシンを用いて同定を行った。

(方法3) 解析

疼痛スコアとオキシコドンの血中濃度との関連性を明らかにするためにスピアマンの順位相関係数分析を用いて相関分析を行った。

血中濃度の変化割合と疼痛スコアとの変動の検証は、NRSが0の時に得られたオキシコドンの血中濃度を1として、疼痛が中等度以上に増悪した時(疼痛中等度以上は緩和医療学会の「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン」で提示されているNRS4以上を疼痛のカットオフとした)のオピオイド血中濃度の変化割合をMann-Whitney U検定を用いて統計処理を行った。

4. 研究成果

(結果1)

男性4人 女性1人の計5人、延べ26回の残検体からオキシコドンの血中濃度を測定した。年齢は72才(範囲:63-82)であった。原発巣は膀胱がん2人、前立腺がん3人であった。胸椎転移が2例、腰椎転移が3例、大腿骨転移1例、肺転移は1例であった(重複あり)。疼痛の責任病変は5例とも骨病変によるものであった。オキシコドンの一日の使用量は20mg(範囲:2.5-40)で、オキシコドン濃度は84.29ng/mL(範囲0.5-238.1)であった。

(結果2)

オキシコドンの血中濃度測定はチミン(d4)を内部標準物質として行うことで、UPLC-MS/MSでの測定において安定した検量線を作成することで、オキシコドンの血中濃度測定が可能となった。

(結果3)

オピオイドの投与量に比例してオピオイドの血中濃度が上昇することが確認された。(図1: Spearman $\rho=0.482$ $P=0.0126$)

オピオイドの血中濃度と疼痛スコアとの間には相関関係は確認できなかった。(図2: Spearman $\rho = -0.225$ $p = 0.268$)

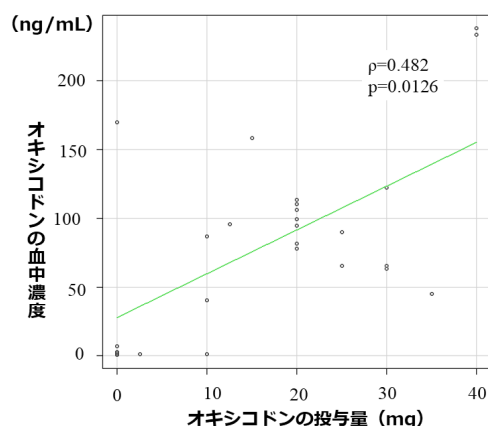


図1: オピオイド投与量と血中濃度の相関

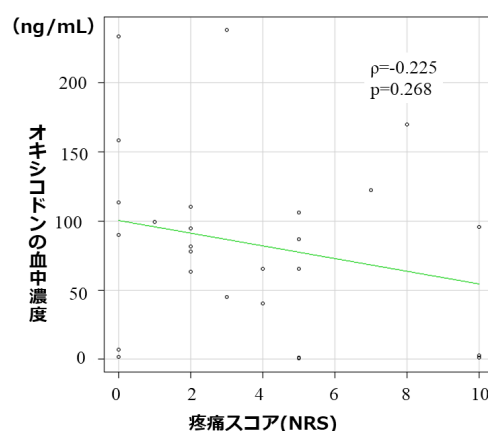


図2: オピオイド血中濃度と疼痛スコアの相関

疼痛が軽度の時と中等度以上の時のオピオイドの血中濃度の変化割合を比較したところ、疼痛が軽度の時(中央値 0.92、範囲 0.2-1.0)は疼痛が中等度以上の時(中央値 0.48、範囲 0.006-1.17)よりもオピオイド血中濃度の変動が少ない傾向にあった(図3: Mann-Whitney U test $P = 0.053$)

以上の結果から、オキシコドンの投与量と血中濃度は比例している一方で、がん性疼痛に対してオキシコドンを使用している患者のオキシコドンの血中濃度と疼痛スコアの間には相関関係は認められなかった。がん性疼痛が中等度以上の時には疼痛が軽度と感じる時の状態と比べてオピオイドの血中濃度が5割程度になることで疼痛が増悪している可能性が示唆された。これらのことから、オピオイドの血中濃度をシミュレーションして投与することで科学的な根拠に基づいたオピオイドレスキュー量によるがん性疼痛マネジメントの可能性が示された。

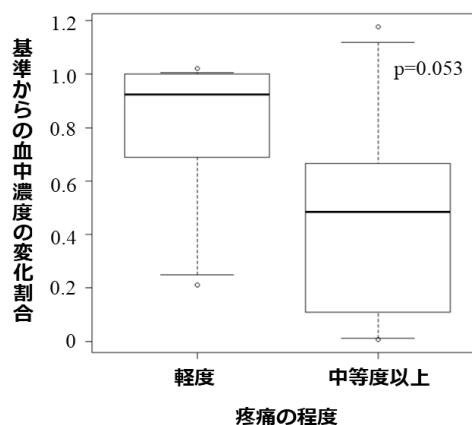


図3: 疼痛と血中濃度変化割合の比較

参考

- 1) 医療用麻薬によるがん疼痛緩和の基本方針(厚生労働省)
- 2) 鈴木 勉:ペインクリニック, 2004, 25 (2), 186
- 3) Nakamura A et al; Distinct relations among plasma concentrations required for different pharmacological effects in oxycodone, morphine, and fentanyl. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2011;25(4):318-34.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	片岡 智哉 (kataoka tomoya)		
研究協力者	田崎 慶彦 (tasaki yosihiko)		
研究協力者	三村 佳久 (mimura yosihisa)		
研究協力者	近藤 祐樹 (kondo yuki)		
研究協力者	内木 拓 (naiki taku)		
研究協力者	恵谷 俊紀 (etani toshiki)		

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	安井 孝周 (yasui takahiro)		
研究協力者	木村 和哲 (kimura kazunori)		