

令和 5 年 6 月 18 日現在

機関番号： 17501
研究種目： 奨励研究
研究期間： 2022～2022
課題番号： 22H04299
研究課題名 PGE2の挙動に焦点を当てたICI使用後に確認される疼痛増強の機序解明

研究代表者

中尾 優子 (Nakao, Yuko)

大分大学・医学部・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 410,000円

研究成果の概要： この研究では、近年開発された抗癌剤である免疫チェックポイント阻害薬（ICI）の投与が、オピオイド（痛み止め的一种）の痛みを抑える効果に与える影響を調べた。当院において、オピオイドを服用中に抗がん剤治療が始まった患者を対象に、治療開始前後におけるオピオイドの1日あたりの投与変化量を調査した。対象患者をICI投与群および非投与群に分類し、統計学的な解析を行い比較したところ、投与変化量はICI投与群25.0 mg、非投与群15.0 mgであり、ICI投与群において有意に大きかった。
以上より、ICIの投与がオピオイドによる痛みを抑える経路に影響を与え、痛みの悪化に関わっている可能性が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回、ICIの投与がオピオイドによる痛みを抑える経路に影響を与え、痛みの悪化に関わっている可能性が考えられた。このことはこれまではっきりと調べられていなかったことであり、新たな発見だと考えられる。また、今後はICIがどのようにしてオピオイドの効果を減らしているかを詳細に調べることにより、ICIを使ったがん患者の痛みの悪化に対する新たな対策を立てることができるようになると考えられる。

研究分野： 臨床薬学、生化学

キーワード： 免疫チェックポイント阻害薬 オピオイド

1. 研究の目的

癌の症状のなかでも疼痛は、生活の質（QOL）を著しく低下させる。そのため、疼痛コントロールを考える上で、その原因や機序を把握することは非常に重要である。免疫チェックポイント阻害剤（ICI）は多くの癌治療に用いられているが、従来の抗癌剤とは異なる有害事象が多数報告されている。当院では、最近 ICI 使用後にオピオイドによる疼痛コントロールが不良となる症例を複数例経験した。過去のマウスを用いた研究によると、抗 PD-L1 抗体投与後に血中プロスタグランジン E2（PGE2）濃度が上昇することが明らかとされている。PGE2 は痛みや炎症に関与するため、ICI 投与後に産生量が増大する PGE2 がオピオイドによる疼痛コントロール不良の一因となっている可能性が窺えた。以上より、本研究では ICI 使用後の疼痛コントロールの悪化の確認とその機序解明を目的に、以下の 2 つの検討課題を実施する。

2. 研究成果

検討課題：ICI の投与がオピオイドによる鎮痛効果に与える影響についての後方視的検討
当院において、2014 年 9 月から 2021 年 8 月までにオピオイド製剤を服用中に化学療法が開始となった患者を対象に、治療開始前後におけるオピオイド製剤の 1 日あたりの投与変化量（モルヒネ換算）を調査した。対象患者を ICI 投与群および非投与群に分類し、年齢、性別、ブリックマン係数等を共変量とした傾向スコアマッチング（PSM）前後における投与変化量を統計学的に評価した。調査期間内において、PSM 実施前では ICI 投与群 66 例、非投与群 85 例の患者が抽出された。PSM を実施した結果、ICI 投与群 47 例、非投与群 47 例の患者が抽出され、オピオイド製剤の投与変化量以外に有意な差は認められなかった。投与変化量は ICI 投与群 25.0 mg、非投与群 15.0 mg であり、ICI 投与群において有意に大きかった（ $p = 0.045$ ）。以上より、ICI の投与がオピオイド製剤による疼痛シグナル伝達系に影響を与え、疼痛悪化に寄与している可能性が示唆された。

検討課題：ICI 投与後のプロスタグランジン（PG）類濃度変化の確認と疼痛悪化との関連性の解明
検討課題の結果と過去の報告から、ICI による疼痛悪化について、PGE2 をはじめとした PG 類が関与している可能性を仮説とした。そこで、現在ヒト血中における PG 類の網羅的な定量系確立を検討中および患者検体の回収を開始予定である。

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〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
----	--------