

令和 4 年 9 月 1 日現在

機関番号：15201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2021

課題番号：16K10937

研究課題名(和文) がん疼痛モデルにおけるオピオイド交差耐性の解明

研究課題名(英文) Elucidation of Opioid Cross-Tolerance in Cancer Pain Models

研究代表者

齊藤 洋司 (Saito, Yoji)

島根大学・学術研究院医学・看護学系・教授

研究者番号：50162243

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：モルヒネに対する鎮痛耐性を形成したSDラットに対し、レミフェンタニルを持続尾静注し、モルヒネとレミフェンタニルの交差耐性に関する研究を行った。その結果、モルヒネに耐性を形成したラットでは、体性痛と内臓痛のどちらにおいてもレミフェンタニルへの交差耐性が生じており、交差耐性は内臓痛に対してよりも体性痛に対してより強く生じることが示された。また、オキシコドンとレミフェンタニルについても同様の研究を行った。その結果、オキシコドンに鎮痛耐性を形成したラットでは体性痛においてレミフェンタニルへの交差耐性が生じることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

オピオイドはがん性疼痛管理で最も広く使用されている薬剤であるが、長期使用により鎮痛耐性や交差耐性を生じる。一方、オピオイドは手術麻酔においても重要な鎮痛薬であり、主に超短時間作用型のレミフェンタニルが用いられる。しかし、手術中に用いられるレミフェンタニルとがん性疼痛に対して長期間用いられるオピオイドとの交差耐性については明らかにされていない。今回の我々の研究結果から、モルヒネまたはオキシコドン服用患者の周術期管理においては、レミフェンタニルへの鎮痛耐性を考慮する必要があることが示された。この結果は今後のオピオイドの長期使用患者の周術期管理の一助となりうる。

研究成果の概要(英文)：We investigated the cross-tolerance between morphine and remifentanyl by continuous intravenous administration of remifentanyl to SD rats that developed analgesic tolerance to morphine. The results showed that rats that developed tolerance to morphine developed cross-tolerance to remifentanyl for both somatic and visceral pain, and that cross-tolerance occurred more strongly for somatic pain than for visceral pain. Cross-tolerance between oxycodone and remifentanyl was also studied in SD rats that had formed analgesic tolerance to oxycodone. The results showed that oxycodone-tolerant rats developed cross-tolerance to remifentanyl in somatic pain.

研究分野：麻酔学、ペインクリニック・緩和ケア学

キーワード：交差耐性 モルヒネ オキシコドン レミフェンタニル オピオイド

1. 研究開始当初の背景

オピオイドはがん疼痛緩和の基本となる薬物であり、最も汎用される重要な薬物である。しかしながら、長期間のオピオイド使用では耐性形成による鎮痛効果の減弱が問題となり、鎮痛効果を長く維持することが課題となる。一方、オピオイドは手術麻酔においても重要な鎮痛薬である。麻酔には主にレミフェンタニルが用いられ、がん疼痛緩和にはモルヒネ、オキシコドン、フェンタニル、タペンタドールが用いられる。レミフェンタニルは超短時間作用性のオピオイドであり、その他のオピオイドと全く異なる特徴を有するが、臨床においてはがん患者がモルヒネ等のオピオイドを長期使用し、レミフェンタニルによる麻酔を受け、術後には術前までのオピオイドによる疼痛管理に戻ることが多い。このような場合、異なった特徴、使用目的によるオピオイド間の移行に、交差耐性が優れた疼痛緩和の維持に大きな影響を与える。しかしながら、レミフェンタニルとがん疼痛緩和で長期用いられるオピオイドとの交差耐性については明らかにされていない。がん疼痛緩和の目的は、単にがんの痛みを緩和するだけでなく、疼痛緩和によりいかに生活の質を維持、改善できるかにある。近年、肺がん患者の早期からの適切な緩和ケア介入によって、生存期間が延長することが報告され、生活の質の改善に加えて、がん医療の向上にも寄与することが期待されている。一方、鎮痛法によってもがん患者の予後が影響されることが報告されている。具体的には、局所麻酔を術中、術後鎮痛に応用することで、がん患者の生存率、転移率などが改善されることが示されている。これらの臨床研究は、多様な因子を含むがん患者を対象としていることから、結論を得るには至っていない。以上の背景から本研究課題の着想に至った。

2. 研究の目的

本研究課題は、麻酔で使用されるレミフェンタニルとがん疼痛緩和に長期使用されるモルヒネ、オキシコドン、フェンタニル、タペンタドールのオピオイドにおいて、組み合わせ薬物、用量依存性、時間依存性などの視点から鎮痛効果に対する交差耐性形成の特徴を明らかにするものである。第二に、痛みのない動物モデルと強い痛みを有する骨がん疼痛モデルにおける交差耐性について比較、検討する。第三に、オピオイド交差耐性への抑制効果を鎮痛効果のみならず、鎮痛効果と生活の質、予後との関係を解明する。

3. 研究の方法

対象：

体重 200-250 g の雄の Sprague-Dawley ラットを使用した。各群 6 匹ずつとした。

測定試験：

体性侵害刺激試験および内臓侵害刺激試験には、それぞれ、尾に輻射熱を当てて逃避行動を起こすまでの潜時を測定する Tail-flick (TF) test (カットオフ値：10 秒)、直腸内挿入したバルーンを膨らませていき、腹壁の筋肉の収縮がみられる閾値を測定する Colorectal distention (CD) test (カットオフ値：60mmHg) を用いた。

(1) モルヒネとレミフェンタニルの交差耐性について

モルヒネ耐性モデルの作製

モルヒネ群と、対照群として生理食塩水群を作製した。

1 日目および 10 日目に、モルヒネ群および生理食塩水群のラットにそれぞれ 5mg/kg モルヒネまたは生理食塩水を皮下投与し、投与前と投与 30 分、60 分、90 分後に TF test および CD test を実施しモルヒネ耐性の発現を検討した。1 日目のテスト後および 2 日目から 9 日目までは 1 日 2 回、モルヒネ群には 10mg/kg モルヒネを、生理食塩水群には生理食塩水をラットに皮下投与し、モルヒネの抗侵害受容作用に対する耐性を誘発させた。

モルヒネとレミフェンタニルの交差耐性の検討

11 日目にレミフェンタニル 10 μ g/kg/min を 120 分間持続尾静脈内投与し、モルヒネとレミフェンタニルの交差耐性を評価した。

レミフェンタニル投与前とレミフェンタニル投与中および投与終了後 30 分間、30 分ごと TF test および CD test を実施した。

(2) オキシコドンとレミフェンタニルの交差耐性について

オキシコドン耐性モデルの作製

オキシコドン群と、対照群として生理食塩水群を作製した。

オキシコドン群および生理食塩水群のラットにそれぞれ 1.5mg/kg オキシコドンまたは生理食塩水を 1日2回6日間皮下投与し、オキシコドンの抗侵害受容作用に対する耐性を誘発させた。1日目、5日目の1回目投与時および7日目に、オキシコドンまたは生理食塩水を投与前と投与15分、30分、60分、90分、120分後に TF test および CD test を実施しオキシコドン耐性の発現を検討した。

オキシコドンとレミフェンタニルの交差耐性の検討

8日目にレミフェンタニル 10 μg/kg/min を 120分間持続尾静脈内投与し、オキシコドンとレミフェンタニルの交差耐性を評価した。

レミフェンタニル投与前とレミフェンタニル投与中および投与終了後90分間、30分ごとに TF test および CD test を実施した。

4. 研究成果

モルヒネ連日投与の結果、10日目の抗侵害受容効果は、1日目と比較して、TF test および CD test のすべての時点において有意に低下した。一方、生理食塩水群は、TF test および CD test において、1日目および10日目ともに抗侵害受容効果を示さなかった(図1)。これらの結果より、モルヒネ連日投与10日目には、モルヒネ耐性形成されたことが示された。

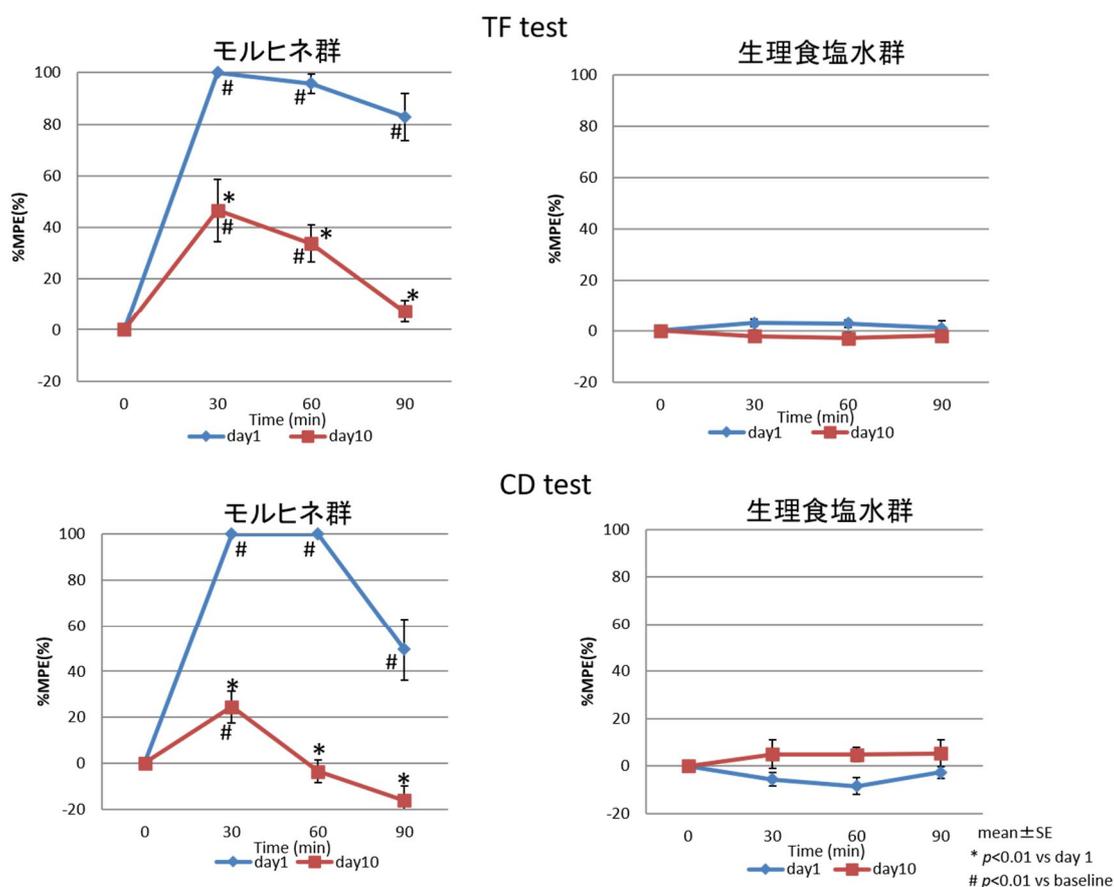


図1 モルヒネ耐性形成

TF test を用いた体性痛に対するレミフェンタニルの抗侵害受容効果はモルヒネ群では生理食塩水群と比較して、60分後、90分後、120分後で有意に低下した。また、CD test を用いた内臓痛に対するレミフェンタニルの抗侵害受容効果はモルヒネ群では生理食塩水群と比較して、90分後、120分後で有意に低下した(図2)。これらの結果より、モルヒネ耐性形成したラットでは、体性痛と内臓痛どちらにおいてもレミフェンタニルへの交差耐性が生じており、交差耐性は内臓痛に対してよりも体性痛に対してより強く生じることが示された。

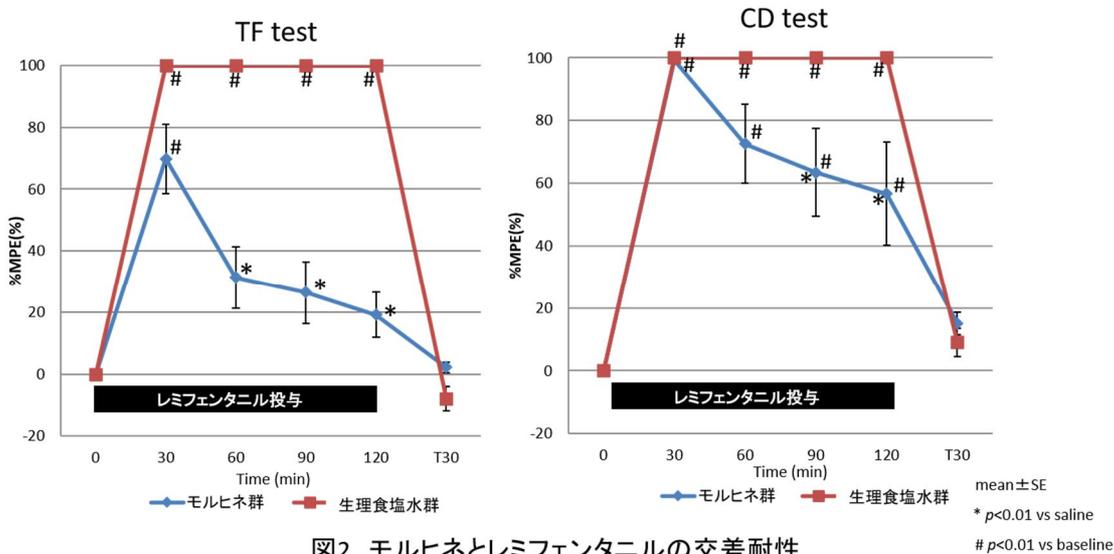


図2 モルヒネとレミフェンタニルの交差耐性

次に、オキシコドン連日投与の結果、7日目の抗侵害受容効果は、1日目と比較して、TF testでは、15分後、30分後、60分後において有意に低下し、CD testでは、15分後において有意に低下した。一方、生理食塩水群は、TF testおよびCD testにおいて、1日目、5日目および7日目ともに抗侵害受容効果を示さなかった(図3)。これらの結果より、オキシコドン連日投与7日目には、オキシコドン耐性形成されたことが示された。

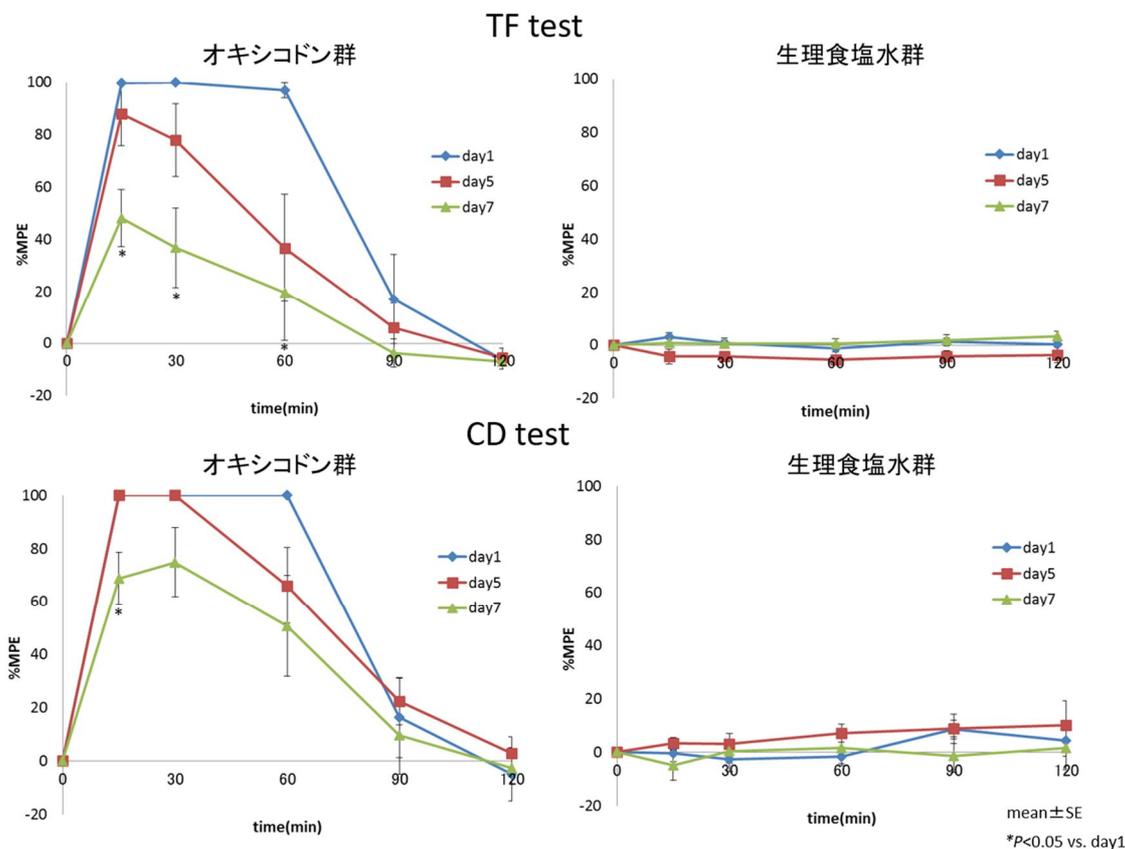


図3 オキシコドン耐性形成

TF test を用いた体性痛に対するレミフェンタニルの抗侵害受容効果は、オキシコドン群では生理食塩水群と比較して90分後で有意に低下した。また、CD test を用いた内臓痛に対するレミフェンタニルの抗侵害受容効果は、オキシコドン群では生理食塩水群と比較して有意な差は認められなかった(図4)。これらの結果より、オキシコドン耐性形成したラットでは、体性痛においてレミフェンタニルへの交差耐性が生じており、内臓痛においてはレミフェンタニルへの交差耐性が生じないことが示された。

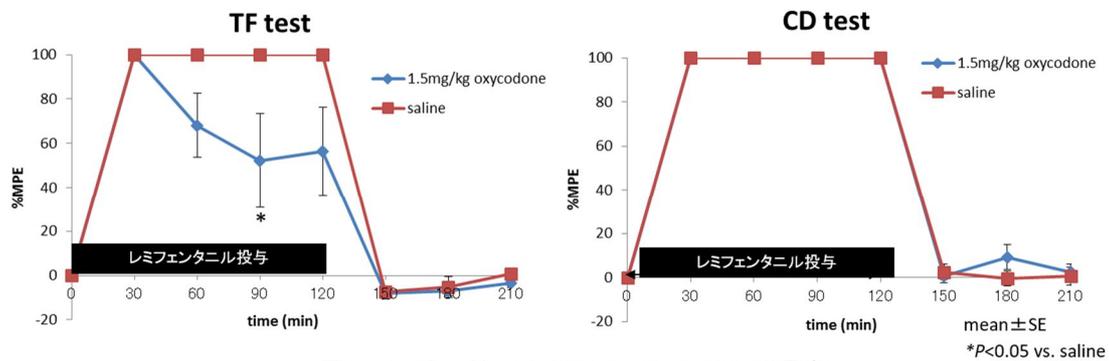


図4 オキシコドンとレミフェンタニルの交差耐性

臨床での麻酔ではオピオイド交差耐性が懸念されるが、がん疼痛管理によく用いられるオピオイドであるモルヒネやオキシコドンと、手術麻酔においてよく使用されるレミフェンタニルの交差耐性については、これまであまり研究されてこなかった。今回の研究結果から、モルヒネおよびオキシコドン耐性ラットでは、レミフェンタニルの抗侵害受容作用に対して交差耐性を示し、また体性刺激と内臓刺激で交差耐性の形成に違いがあることも明らかとなった。これらの結果は、がん疼痛管理で長期的にモルヒネやオキシコドンを服用している患者では、術中のレミフェンタニルの抗侵害作用が低下することを示唆する。したがってモルヒネやオキシコドン服用患者の周術期管理においては、レミフェンタニル耐性を考慮する必要があることが示され、このことは、今後のオピオイド長期服用患者の周術期管理の一助になると考えられる。

今回、強い痛みを有する骨がん疼痛モデルにおける交差耐性についての実験はできなかったが、疼痛モデルを使用することによって、より臨床に近いモデルでの検討が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 79) Hideaki Mori, Tetsuro Nikai, Tatsuya Hashimoto, Motohide Furuya, Mai Hattori, Yukiko Katsube, Yoji Saito
2. 発表標題 Systemic Morphine Induces Cross-Tolerance to Remifentanyl Analgesic Effect on Both Somatic and Visceral Stimuli in Rats.
3. 学会等名 American society of Anesthesiologists, Annual Meeting 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔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
研究分担者	橋本 龍也 (Hashimoto Tatsuya) (00372681)	島根大学・学術研究院医学・看護学系・講師 (15201)	
研究分担者	森 英明 (Mori Hideaki) (40713764)	島根大学・学術研究院医学・看護学系・助教 (15201)	
研究分担者	桐原 由美子 (Kirihara Yumiko) (90234400)	島根大学・学術研究院医学・看護学系・助手 (15201)	
研究分担者	中谷 俊彦 (Nakatani Toshihiko) (90237305)	島根大学・学術研究院医学・看護学系・教授 (15201)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------