

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年06月10日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2012

課題番号：22591750

研究課題名（和文） 癌性疼痛におけるモルヒネ長期髄腔内投与の副作用の研究

研究課題名（英文） Study of long-term side effects of morphine intrathecal administration in cancer pain model

研究代表者

近藤 一郎 (KONDO ICHIRO)

東京慈恵会医科大学・医学部・准教授

研究者番号：50266623

研究成果の概要（和文）：

2週間のモルヒネ髄腔内長期投与をラットに対して行うと、鎮痛耐性と脊髄肉芽組織による圧迫にて運動神経障害を起こした。鎮痛効果をほとんど示さない低用量の α 2アゴニストのデクスメトミジン（DEX）をモルヒネと併用することで、モルヒネの鎮痛耐性と肉芽形成を抑制し、運動神経障害をも抑制した。乳腺腫瘍細胞を脛骨に移植した癌性疼痛モデルではモルヒネ、DEXの髄腔内持続投与によりアロデニア（自発痛）の抑制は一部にしかみられなかった。DEXの併用はモルヒネの髄腔内長期投与副作用に対する抑制効果があると考えられ、癌性疼痛患者の治療に貢献できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：

Analgesic doses of IT morphine and IT DEX infusion produce tolerance. Co-administration of low doses of IT DEX with IT morphine has significant analgesia without tolerance. Severe impression of the spinal cord along the course of the catheter indicating granuloma formation could be seen in morphine infusion animals. Addition of low dose of IT DEX inhibits IT morphine infusion-induced granuloma formation followed by motor impairment. However, IT DEX and morphine provided a little analgesic effects in a rat model of cancer induced bone pain. Development of tolerance and granuloma formation followed by motor impairment induced by chronic IT morphine were inhibited by addition of DEX. Combination of IT morphine and DEX may contribute to patients with chronic cancer pain to avoid side effects.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,900,000	870,000	3,770,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
2012年度	200,000	60,000	260,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔科学

キーワード：癌性疼痛、モルヒネ、髄腔内投与

1. 研究開始当初の背景

(1) 慢性疼痛であるアロデニアや痛覚過敏は組織の障害や強い疼痛侵害刺激が原因で引き起こされている。その機序は複雑であり、いまだその確立した治療法は存在していない。現在多くの慢性疼痛や末期癌の疼痛で苦しむ患者、特に乳癌、前立腺癌、肺癌患者は現在増加しておりこれらの癌からの骨転移は多く、その患者の生命予後や痛みによるQOLを低下させることが問題となっている。これらの患者においてはオピオイドの脊髄髄腔内持続ポンプを使用している。しかし、これらの慢性疼痛患者においてはオピオイドの長期投与によって鎮痛作用の耐性や肉芽組織の形成が問題となっている。特にこの肉芽反応は脊髄神経を圧迫するため運動神経、知覚神経の障害を起こすことが知られている。このことは癌疼痛で苦しむ患者にとっては脊髄髄腔内持続ポンプの使用を躊躇させる事実となっている。

これら慢性疼痛に対するオピオイド耐性の抑制と副作用の少ない治療法を確立していくのが研究の大きな目的である。

(2) 選択的 $\alpha 2$ アゴニスト（デクスメデトミジン）は、本来オピオイドと同様の疼痛抑制の作用機序を持つと同時に、下行性疼痛抑制路が存在するといわれている。実際、臨床においてデクスメデトミジンは鎮静効果と鎮痛効果を合わせもっている。特に動物実験において選択的 $\alpha 2$ アゴニストの髄腔内投与では強力な鎮痛作用を発揮する。そして、デクスメデトミジンには神経保護作用があることが最近話題になっている。

(3) 癌性疼痛モデルの動物に対して選択的 $\alpha 2$ アゴニストを用い、オピオイド長期髄腔内投与の副作用軽減の可能性を調べ、その機序の解明しようと考えた。オピオイド長期髄腔内投与の一連の副作用に対するDEXの抑制

効果があれば、マイクログリアなどからの神経細胞修飾や神経伝達物質放出を抑制する役割をになっている可能性も有ると予想している。

2. 研究の目的

(1) ラットを用いてオピオイド髄腔内長期投与を行い、脊髄肉芽組織の作成、鎮痛耐性が発現することを示す。そして、デキサメデトミジン（DEX）を併用することでオピオイド鎮痛耐性と肉芽形成を抑制することを示す。

(2) 慢性疼痛のモデル（癌性疼痛モデル）を作成し、痛覚過敏やアロデニア状態に対するオピオイドとDEXの長期髄腔内併用投与における耐性発現や肉芽組織形成の抑制効果について調べる。

(3) オピオイド長期髄腔内投与の一連の副作用に対するDEXの抑制効果が神経組織におけるマイクログリア発現やMAPKリン酸化における抑制によるものかを免疫蛍光染色法を用いて調べる。

3. 研究の方法

(1) オピオイド髄腔内長期投与の副作用研究

モルヒネ投与群、デクスメデトミジン投与群、モルヒネ+デクスメデトミジン投与群に分け、各々の群は皮下埋込み用浸透圧マイクロポンプを用いて、ラット髄腔内に14日間の持続投与を行う。投与開始後隔日で、von Frey式痛覚刺激装置でアロデニア、熱刺激装置で逃避時間の短縮（耐性）を調べ、鎮痛耐性の発現する日数を調べる。同時に神経障害（薬剤または肉芽腫による）をみるため動物の行動と運動障害を隔日で観察、スコア評価する。14日間の髄腔内投与を終えた動物に対し、ペントバルビタールで麻酔した後にホルマリン固定して各群における肉芽組織の形成と

脊髄神経の変化をHE染色、特殊染色などで組織学的検討を行う。

(2) 癌性疼痛モデルを用いた研究

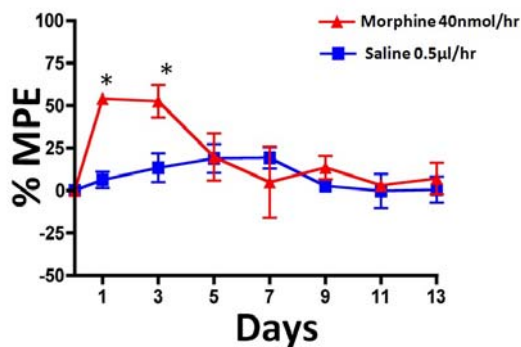
乳腺腫瘍細胞をラット脛骨髄内に注入して作成した癌性疼痛モデルに対して髄腔内カテーテルより(1)と同様の群で各種薬剤をラット髄腔内に14日間の持続投与を行い、行動実験を行い鎮痛耐性の発現期間、行動学的変化や脊髄神経の組織学的変化を調べる。

(3) 癌性疼痛の機序に関与するマイクログリア細胞の発現数やMAPK活性におけるDEXによる抑制の有無を脊髄神経より免疫蛍光染色(二重染色)を用いて検討する。

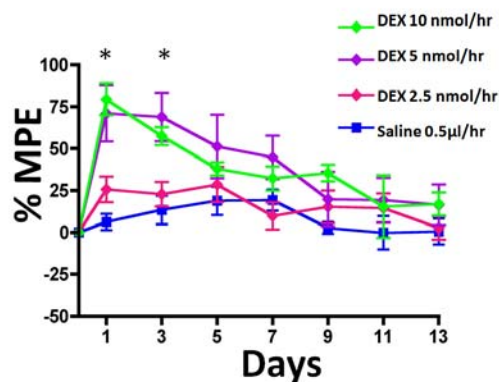
4. 研究成果

(1) ラットを用いて2週間のモルヒネ髄腔内長期投与(40 nmol/hr)を行うと、投与5日目より鎮痛耐性が認められた(図1)。これは α 2アゴニストであるDEXの髄腔内長期投与(5, 10 nmol/hr)でも容量依存性に鎮痛効果があるがモルヒネと同様に鎮痛耐性があることがしめされた(図2)。

(図1)



(図2)



(図3)

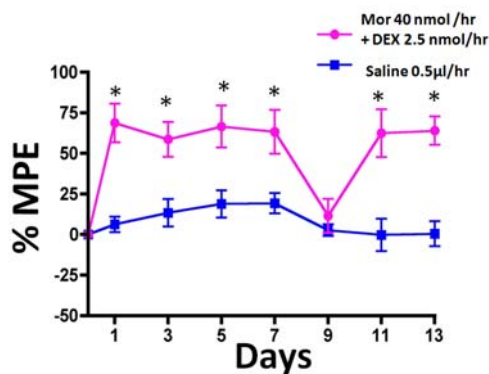


図1、図2、図3:

熱刺激逃避反応: 相対的鎮痛効力(MPE%)として表記。* P<0.05は、生理食塩水群と比較して、データは平均±SEM n=4-6

(2) モルヒネ髄腔内投与9日目より運動神経障害を認めた。これは脊髄肉芽組織による圧迫にて運動神経障害を起こすことが分かった。組織学的には肉芽は炎症細胞の強い浸潤が認められ、カテーテルの周囲に存在し脊髄神経組織自体を圧迫していた(図5)。ただ、デクスメデトミジンには脊髄肉芽反応はなく、運動神経障害も起こらなかった(図4)。このことより、鎮痛耐性効果は脊髄肉芽反応とは関連性がないことが示唆された。

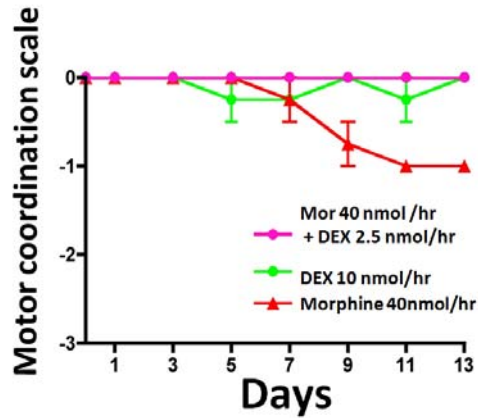


図 4 : 運動障害スケール (0~-3)

(3) 鎮痛効果をほとんど示さない低用量の DEX (2.5 nmol/hr) をモルヒネ (40 nmol/hr) と併用することで、モルヒネの鎮痛耐性と肉芽形成を抑制し、運動神経障害をも抑制した (図 3、図 4)。組織学的にもその肉芽の発生はほとんど見られなかった (図 6)。これらの一連の結果は有意な差を持って示された。

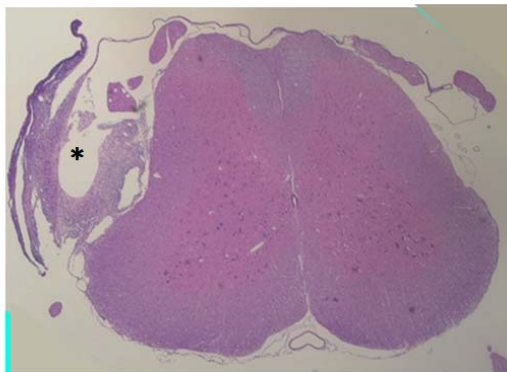


図 5 : モルヒネ投与脊髓断面、髄腔内カテーテル (*) の周囲に炎症細胞を伴った肉芽浸潤がみられる

(図 6)

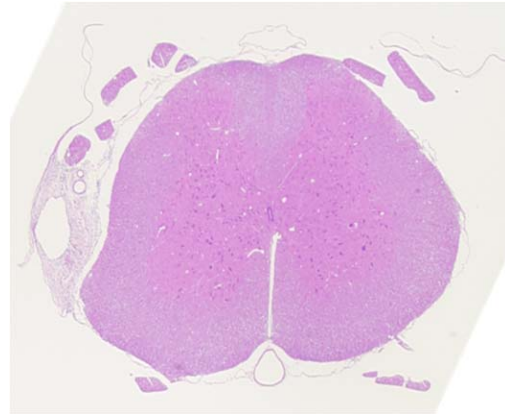


図 6 : モルヒネ+DEX 投与脊髓断面、髄腔内カテーテルの周囲の肉芽反応がほとんどない

(4) 継代培養の乳腺腫瘍細胞を脛骨に移植した癌性疼痛モデルは 10 日頃より骨破壊と腫瘍増殖によるアロデニア (自発痛) がみられた (図 7)。14 日目よりモルヒネ、DEX の髄腔内持続投与を始めたが、アロデニアの抑制は一部にはあるものの、有意差は認められなかった。そのためモルヒネ、DEX における鎮痛耐性も得られることはできなかった。このことより、癌性疼痛モデルにおけるアロデニアと急性痛における痛みのメカニズムに関しては違いがある可能性がある。または腫瘍細胞の移植による癌性疼痛には個体差が大きくモルヒネに対する反応が個々に異なっていた可能性もある。肉芽形成に関しては急性疼痛モデルと同様に癌性疼痛モデルにおいても DEX によりモルヒネの肉芽形成は抑制されていた。



図7：乳腺腫瘍移植後の脛骨レントゲン写真、
明らかな骨破壊がみられる

(5) 脊髄後角部の免疫染色によるマイクロ
グリアの有意な増加や MAPK 活性の有意な
増加は認められなかった。

本研究より

癌性疼痛によるアロデニアに対してモルヒ
ネや DEX の長期髄腔内投与は急性痛に比べ
効果は十分ではなかった。しかし、DEX の併
用によるモルヒネの肉芽形成抑制があるこ
とや鎮痛耐性に何らかの抑制効果があるこ
とは明らかである。

DEX は神経保護作用だけでなく、神経におけ
る抗炎症作用がある可能性がある。そして、
モルヒネと併用することで鎮痛耐性や肉芽
形成という副作用を発現せずに慢性疼痛患
者に貢献すると予想される。今後は臨床現場
において、癌性疼痛患者への髄腔内モルヒネ
長期投与の副作用軽減する方法として DEX
併用投与を検討する予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者に
は下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

近藤一郎 (以下1名)、
脊髄への薬物投与の現況と将来 (総説)、
ペインクリニック、32:217-27, 2011

[学会発表] (計 1 件)

Ichiro Kondo, Addition of low dose
dexmedetomidine inhibits
intrathecal morphine
infusion-induced tolerance
and granuloma formation in rats,
The European Anaesthesiology
Congress, 10.06.2012

Paris, France

[図書] (計 0)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

近藤 一郎 (KONDO ICHIRO)
東京慈恵会医科大学・医学部・准教授
研究者番号：50266623

(2) 研究分担者

長沼 恵子 (NAGANUMA KEIKO)
東京慈恵会医科大学・医学部・助教
研究者番号：70277086

藤ヶ崎 純子

(FUJIGASAKI JYUNKO)
東京慈恵会医科大学・医学部・講師
研究者番号：60312021

(3) 連携研究者

なし