

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 26 日現在

機関番号：32676

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2011～2014

課題番号：23590651

研究課題名(和文) 緩和医療における医療用麻薬使用による副作用対策の包括的薬学研究

研究課題名(英文) Comprehensive study regarding adverse effects of opioid under palliative care

研究代表者

鈴木 勉 (Suzuki, Tsutomu)

星薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：90130757

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：オピオイドによる悪心・嘔吐に対するより有効な制吐薬のスクリーニングにおいて、オランザピンがこれまで使われてきたD2遮断薬と比べて副作用が少なく有用性が高い制吐薬となることを見出し、日本の緩和医療における制吐剤となりつつある。これにより患者のQOLを上げる一助となった。また、これらの知見を応用してピレンゼピンが制吐薬となりうることも見出し、臨床で検討するに至っている。

強オピオイド間で便秘の機序が明らかにことなることを見出した。また、新たな疼痛下におけるオピオイド依存不形成機構を見出した。一方、抗がん剤による神経障害性疼痛下では、オピオイドの依存が形成されることも見出し、危険性の情報を発信した。

研究成果の概要(英文)：We found that olanzapine has beneficial profile to suppress opioid-induced emesis. This finding changes the strategy how opioid-induced emesis could be managed, and this change improve the patient's QOL. We also demonstrated that pirenzepine also suppressd opioid-induced emesis. Pirenzepine has much lessor adverse effects than those of olanzapine. Therefore, trials to investigate the effects of pirenzepine on opioid-induced emesis could be accepted in the Yokohana City University hospital.

We also demonstrated that morphine, oxycodone, and fentanyl induce constipation through different mechanisms, and these findings may help us to understand the characteristics of the constipation induced by each  $\mu$ -opioid receptor agonist and improve the quality of life by reducing constipation in patients being treated for pain. In addition, we gave some information that opioid-induced psychic dependence could be established under chemotherapy-induced pain conditions.

研究分野：緩和医療

キーワード：モルヒネ 緩和医療 吐気 便秘 精神依存

### 1. 研究開始当初の背景

オピオイドは、緩和医療における薬物治療の主要な薬物である。一方で、オピオイドは、便秘、嘔気・嘔吐などの消化器症状を誘発する。また、脳内の $\mu$ オピオイド受容体は前脳および中脳部に高濃度に分布しているため、内因性の脳内 $\mu$ オピオイド神経系は、情動コントロールに深く寄与している。こうした背景から、患者に除痛用量を大きく超えてオピオイドを使用した場合、脳内報酬系の過活動に起因したオピオイド依存やせん妄の発現などが懸念される一方、疼痛治療目的で適正使用のオピオイドが処方されている場合には、オピオイド依存が問題になることはほとんどない。事実、申請者らは慢性疼痛動物モデルでは、医療用麻薬による精神依存が形成されないことを世界で初めて明らかにしている。このように、緩和薬物療法においては、オピオイド製剤を含めそれらの使用方法に対する正しい知識を管理が必要となる。がん対策基本法の施行により、今後は緩和医療が長期に渡るケースが増えてくることから、科学的根拠に基づいた包括的なオピオイドに対する副作用対策が必要となってくる。こうした背景から、本研究の着想に至った。

### 2. 研究の目的

医療用麻薬として用いられている鎮痛薬（オピオイド）は、緩和医療における薬物治療の主要な薬物である。しかし、依然としてオピオイド投与によって誘発される精神依存および便秘、悪心・嘔吐などの副作用に対する懸念から、オピオイドの利用が制限されるケースがある。そこで、本研究では、オピオイドを用いた疼痛治療の優れたアルゴリズム確立のため、1)オピオイドによる悪心・嘔吐に対するより有効な制吐薬のスクリーニング、2)オピオイドによる便秘のメカニズムを明らかにするとともに、オピオイドの便秘に対し有効で、かつ副作用が少ない薬物の網羅的探索、3)疼痛下におけるオピオイド依存不形成機構について、神経科学的な解析を行なう。

### 3. 研究の方法

オピオイドによる悪心・嘔吐、便秘作用ならびに精神依存については、まず動物（フェレット、マウス、ラット）を用いた行動学的手法に基づき検討を行なう。その後、各作用の詳細な分子機構について、組織標本作製し、生化学的、組織学的ならびに神経科学的研究を複数併行して多角的に評価する。これらの所見を基に、悪心・嘔吐および便秘作用をより有効かつ安全に抑制する薬物をスクリーニングする。一方、疼痛下では、オピオイド

鎮痛薬の精神依存が形成されないことを確認しているため、その依存不形成機構について検討する。最終的に、研究から得られた知見を基に、がん疼痛治療における鎮痛薬の優れたアルゴリズム確立を目指す。

### 4. 研究成果

オピオイド鎮痛薬による便秘は、主に、小腸においては末梢性 naloxonazine 感受性部位を介して発現し、大腸における便秘は中枢性 naloxonazine 感受性部位を介して発現していることが明らかとなった。また、大腸輸送能阻害作用は、モルヒネ、オキシコドンおよびフェンタニル間で異なる脳部位が関与していることが明らかとなった。

フェレットにおけるモルヒネ誘発悪心・嘔吐回数は、トリヘキシフェニジルおよびピレンゼピンにより有意に抑制された。また、トリヘキシフェニジルは、マウスにおけるモルヒネ誘発腸管輸送能抑制作用を狭い用量範囲で減弱させた。一方、ピレンゼピンは、広い用量範囲でモルヒネ誘発腸管輸送能抑制作用を改善させた。本研究の結果より、ピレンゼピンはモルヒネによる悪心・嘔吐、便秘に対して有用な薬剤となる可能性が示唆された。

近年、唾液中アミラーゼ活性と抗がん剤誘発悪心・嘔吐に相関性があることが報告されている。そこで本研究では、唾液中アミラーゼ活性と opioid 鎮痛薬誘発悪心・嘔吐に相関性があるか否かの検討を行った。ラットに morphine, oxycodone を投与したところ、有意な唾液中アミラーゼ活性の上昇がみられ、fentanyl においては唾液中アミラーゼ活性の上昇傾向がみられた。Prochlorperazine は opioid 鎮痛薬誘発悪心・嘔吐に対して臨床現場で広く使用されていることから、次に prochlorperazine を用いて opioid 鎮痛薬誘発唾液中アミラーゼ活性に対する影響について同様に検討を行った。その結果、prochlorperazine の処置により、morphine によって上昇したラット唾液中アミラーゼ活性は有意に抑制された。したがって、ラット唾液中アミラーゼ活性と opioid 鎮痛薬誘発悪心・嘔吐に相関性があること、更には、ラット唾液中アミラーゼ活性を指標に悪心・嘔吐の評価を行うことが可能であることが示唆された。

パクリタキセルおよびオキサリプラチン誘発疼痛モデルを用いて、モルヒネ、オキシコドンおよびフェンタニルの報酬効果を条件付け場所嗜好性試験で検討した。その結果、抗がん剤誘発疼痛下において $\mu$ オピオイド受容体アゴニストは精神依存を引き起こす可能性が示唆された。一方、これまで、モルヒネの精神依存には、ドパミン神経系の活性化と精神依存の不形成には、ドパミン神経系の不活性化が重要とされてきたが、ペンタゾシンの精神依存は、疼痛下

で依存が非形成になるにも関わらず、ドパミン神経を介さない機序によるものであることが明らかとなった。

#### 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 24 件)

1. Kanbara, T., Nakamura, A., Shibasaki, M., Mori, T., Suzuki, T., Sakaguchi, G. and Kanemasa, T.: Morphine and oxycodone, but not fentanyl, exhibit antinociceptive effects mediated by G-protein inwardly rectifying potassium (GIRK) channels in an oxaliplatin-induced neuropathy rat model. *Neurosci Lett* 580, 119-24 (2014) 査読有り
2. Kanbara, T., Nakamura, A., Takasu, K., Ogawa, K., Shibasaki, M., Mori, T., Suzuki, T., Hasegawa, M., Sakaguchi, G. and Kanemasa, T.: The Contribution of Gi/o Protein to Opioid Antinociception in an Oxaliplatin-Induced Neuropathy Rat Model. *J Pharmacol Sci* 126, 264-73 (2014) 査読有り
3. Mori, T., Kanbara, T., Harumiya, M., Iwase, Y., Masumoto, A., Komiya, S., Nakamura, A., Shibasaki, M., Kanemasa, T., Sakaguchi, G. and Suzuki, T.: Establishment of Opioid-Induced Rewarding Effects Under Oxaliplatin- and Paclitaxel-Induced Neuropathy in Rats. *J Pharmacol Sci* 126, 47-55 (2014) 査読有り
4. Mori, T., Komiya, S., Ohya, J., Uzawa, N., Sugiyama, K., Saitoh, Y., Shibasaki, M. and Suzuki, T.: Involvement of 5-HT<sub>2</sub> receptors in the expression of withdrawal diarrhea in morphine-dependent mice. *Eur J Pharmacol* 740, 160-7 (2014) 査読有り
5. Nakamura, A., Fujita, M., Ono, H., Hongo, Y., Kanbara, T., Ogawa, K., Morioka, Y., Nishiyori, A., Shibasaki, M., Mori, T., Suzuki, T., Sakaguchi, G., Kato, A. and Hasegawa, M.: G protein-gated inwardly rectifying potassium (KIR3) channels play a primary role in the antinociceptive effect of oxycodone, but not morphine, at supraspinal sites. *British Journal of Pharmacology* 171, 253-64 (2014) 査読有り
6. Mori, T., Itoh, T., Yoshizawa, K., Ise, Y., Mizuo, K., Saeki, T., Komiya, S., Masukawa, D., Shibasaki, M. and Suzuki, T.: Involvement of  $\mu$ - and  $\delta$ -opioid receptor function in the rewarding effect of (+/-)-pentazocine. *Addict Biol*, (in press) 査読有り
7. Imai, S., Narita, M., Ikegami, D., Yamashita, A., Shimizu, T., Niikura, K., Furuya, M., Kobayashi, Y., Miyashita, K., Okutsu, D., Kato, A., Nakamura, A., Araki, A., Omi, K., Nakamura, M., James Okano, H., Okano, H., Ando, T., Takeshima, H., Ushijima, T., Kuzumaki, N. and Suzuki, T.: Epigenetic transcriptional activation of monocyte chemoattractant protein 3 contributes to long-lasting neuropathic pain. *Brain* 136, 828-43 (2013) 査読有り
8. Mori, T., Shibasaki, Y., Matsumoto, K., Shibasaki, M., Hasegawa, M., Wang, E., Masukawa, D., Yoshizawa, K., Horie, S. and Suzuki, T.: Mechanisms that underlie  $\mu$ -opioid receptor agonist-induced constipation: Differential involvement of  $\mu$ -opioid receptor sites and responsible regions. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 347, 91-9 (2013) 査読有り
9. Nakamura, A., Hasegawa, M., Minami, K., Kanbara, T., Tomii, T., Nishiyori, A., Narita, M., Suzuki, T. and Kato, A.: Differential activation of the  $\mu$ -opioid receptor by oxycodone and morphine in pain-related brain regions in a bone cancer pain model. *British Journal of Pharmacology* 168, 375-88

- (2013) 査読有り
10. Enomoto, T., Yamashita, A., Torigoe, K., Horiuchi, H., Hirayama, S., Nakahara, K., Yanase, M., Sakai, H., Ikegami, D., Nagase, H., Suzuki, T., Iseki, M., Inada, E. and Narita, M.: Effects of mirtazapine on sleep disturbance under neuropathic pain-like state. *Synapse* 66, 483-8 (2012) 査読有り
  11. Furuta, S., Watanabe, L., Doi, S., Horiuchi, H., Matsumoto, K., Kuzumaki, N., Suzuki, T. and Narita, M.: Subdiaphragmatic vagotomy increases the sensitivity of lumbar A primary afferent neurons along with voltage-dependent potassium channels in rats. *Synapse* 66, 95-105 (2012) 査読有り
  12. Mori, T., Shibasaki, M., Abe, M., Udagawa, Y. and Suzuki, T.: Effects of dronabinol on morphine-induced dopamine-related behavioral effects in animals. *Synapse* 66, 931-7 (2012) 査読有り
  13. Suzuki, M., Narita, M., Hasegawa, M., Furuta, S., Kawamata, T., Ashikawa, M., Miyano, K., Yanagihara, K., Chiwaki, F., Ochiya, T., Suzuki, T., Matoba, M., Sasaki, H. and Uezono, Y.: Sensation of abdominal pain induced by peritoneal carcinomatosis is accompanied by changes in the expression of substance p and  $\mu$ -opioid receptors in the spinal cord of mice. *Anesthesiology* 117, 847-56 (2012) 査読有り
  14. Torigoe, K., Mori, T., Shibasaki, M., Yoshizawa, K., Narita, M. and Suzuki, T.: Olanzapine suppresses the rewarding and discriminative stimulus effects induced by morphine. *Synapse* 66, 174-9 (2012) 査読有り
  15. Torigoe, K., Nakahara, K., Rahmadi, M., Yoshizawa, K., Horiuchi, H., Hirayama, S., Imai, S., Kuzumaki, N., Itoh, T., Yamashita, A., Shakunaga, K., Yamasaki, M., Nagase, H., Matoba, M., Suzuki, T. and Narita, M.: Usefulness of olanzapine as an adjunct to opioid treatment and for the treatment of neuropathic pain. *Anesthesiology* 116, 159-69 (2012) 査読有り
  16. Imai, S., Saeki, M., Yanase, M., Horiuchi, H., Abe, M., Narita, M., Kuzumaki, N., Suzuki, T. and Narita, M.: Change in microRNAs associated with neuronal adaptive responses in the nucleus accumbens under neuropathic pain. *Journal of Neuroscience* 31, 15294-9 (2011) 査読有り
  17. Imai, S., Sudo, Y., Nakamura, A., Ozeki, A., Asato, M., Hojo, M., Devi, L.A., Kuzumaki, N., Suzuki, T., Uezono, Y. and Narita, M.: Possible involvement of  $\delta$ -endorphin in a loss of the coordinated balance of  $\mu$ -opioid receptors trafficking processes by fentanyl. *Synapse* 65, 962-6 (2011) 査読有り
  18. Nakamura, A., Hasegawa, M., Ito, H., Minami, K., Koike, K., Habu-Tomita, N., Nanba, K., Hamaguchi, K., Noshi, E., Hashimoto, H., Nishino, I., Okabayashi, Y., Koyabu, K., Kihara, T., Iwamoto, Y., Inoue, Y., Narita, M., Suzuki, T. and Kato, A.: Distinct relations among plasma concentrations required for different pharmacological effects in oxycodone, morphine, and fentanyl. *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy* 25, 318-34 (2011) 査読有り
  19. Narita, M., Imai, S., Nakamura, A., Ozeki, A., Asato, M., Rahmadi, M., Sudo, Y., Hojo, M., Uezono, Y., Devi, L.A., Kuzumaki, N. and Suzuki, T.: Possible involvement of prolonging spinal  $\mu$ -opioid receptor desensitization in the development of antihyperalgesic tolerance to  $\mu$ -opioids under a neuropathic pain-like state. *Addict Biol* 18, 614-22 (2011) 査読有り

20. Narita, M., Niikura, K., Nanjo-Niikura, K., Furuya, M., Yamashita, A., Saeki, M., Matsushima, Y., Imai, S., Shimizu, T., Asato, M., Kuzumaki, N., Okutsu, D., Miyoshi, K., Suzuki, M., Tsukiyama, Y., Konno, M., Yomiya, K., Matoba, M. and Suzuki, T.: Sleep disturbances in a neuropathic pain-like condition in the mouse are associated with altered GABAergic transmission in the cingulate cortex. *Pain* 152, 1358-72 (2011) 査読有り
21. Niikura, K., Furuya, M., Narita, M., Torigoe, K., Kobayashi, Y., Takemura, Y., Yamazaki, M., Horiuchi, H., Enomoto, T., Iseki, M., Kinoshita, H., Tomiyasu, S., Imai, S., Kuzumaki, N. and Suzuki, T.: Enhancement of glutamatergic transmission in the cingulate cortex in response to mild noxious stimuli under a neuropathic pain-like state. *Synapse* 65, 424-32 (2011) 査読有り
22. Takemura, Y., Furuta, S., Hirayama, S., Miyashita, K., Imai, S., Narita, M., Kuzumaki, N., Tsukiyama, Y., Yamazaki, M. and Suzuki, T.: Upregulation of bradykinin receptors is implicated in the pain associated with caerulein-induced acute pancreatitis. *Synapse* 65, 608-16 (2011) 査読有り
23. Takemura, Y., Yamashita, A., Horiuchi, H., Furuya, M., Yanase, M., Niikura, K., Imai, S., Hatakeyama, N., Kinoshita, H., Tsukiyama, Y., Senba, E., Matoba, M., Kuzumaki, N., Yamazaki, M., Suzuki, T. and Narita, M.: Effects of gabapentin on brain hyperactivity related to pain and sleep disturbance under a neuropathic pain-like state using fMRI and brain wave analysis. *Synapse* 65, 668-76 (2011) 査読有り
24. Tsukahara-Ohsumi, Y., Tsuji, F., Niwa, M., Hata, T., Narita, M., Suzuki, T., Sasano, M. and Aono, H.: The kappa opioid receptor

agonist SA14867 has antinociceptive and weak sedative effects in models of acute and chronic pain. *European Journal of Pharmacology* 671, 53-60 (2011) 査読有り

〔学会発表〕(計 12 件)

1. 小林実奈代、森友久、大屋順平、三塚有莉、Teruo Hayashi、Tsong-Ping Su、鈴木勉、Staurosporine 誘発アポトーシスに対する Sigma-1 receptor の細胞保護作用における Bcl-2 と caspase-3 の関与、第 88 回日本薬理学会年会、平成 27 年 3 月 18 日、名古屋国際会議場（愛知県）
2. 鈴木勉、森友久、芝崎真裕、池上大悟、葛巻直子、成田年、薬物依存の研究（第 500 報）：2 系統の近交系ラットを使用したマイクロエンドフェノタイプ解析による覚せい剤の報酬効果獲得機構の探索：次世代型“依存研究”に寄せて、第 88 回日本薬理学会年会、平成 27 年 3 月 20 日、名古屋国際会議場（愛知県）
3. MDMA および methylphenidate 誘発弁別刺激効果の差異、鶴澤直生、森友久、渡辺京彦、加澤春世、望月綾乃、内田匡志、芝崎真裕、鈴木勉、**第 23 回 神経行動薬理若手研究者の集い**、平成 26 年 3 月 18 日、仙台
4. 薬物依存に関する研究（第 490 報）：ラットにおけるオキサリプラチンおよびパクリタキセル誘発神経障害性疼痛下に対する 1 受容体作動薬である SA4503 の効果 Aki Masumoto, Tomohisa Mori, Masato Harumiya, Oya Jumpei, Mika Fukase, Masahiro Shibasaki, Tsutomu Suzuki、**第 87 回 日本薬理学会**、平成 26 年 3 月 19-21 日、仙台
5. オピオイド鎮痛薬による  $\mu$  オピオイド受容体に対する分解機構、松田昌憲、森友久、杉山絃一、大屋順平、芝崎真裕、

- 鈴木勉、第 134 回 日本薬学会年会平成 26 年 3 月 27-30 日、(熊本)
6. Tramadol 誘発悪心・嘔吐の評価系確立と制吐薬の探索王 恵理佳, 森友久, 小宮幸子, 宇田川雄也, 芝崎真裕, 鈴木勉, 第 134 回 日本薬学会年会平成 26 年 3 月 27-30 日、(熊本)
  7. 村田麻美, 森友久, 佐伯朋哉, 岩田典之, 芝崎真裕, 鈴木勉、薬物依存に関する研究 : Methamphetamine および morphine 誘発行動変化における部位特異的なモノアミン神経系の関与、第 130 回日本薬理学会関東部会、平成 26 年 7 月 5 日、星薬科大学 (東京都)
  8. 岩瀬祥之、森友久、中村美聖、肥田野翔、芝崎真裕、増川太輝、東山公男、五嶋良郎、鈴木勉、DOPA の methamphetamine 誘発報酬効果形成における関与、アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会、平成 26 年 10 月 4 日、パシフィコ横浜 (神奈川県)
  9. 鶴澤直生、森友久、岩瀬祥之、平山重人、増川太輝、マハルディアン ラハマディ、外園真由奈、芝崎真裕、鈴木勉、オレキシン欠損マウスにおけるナルコレプシー様作用に対する 5-HT<sub>1A</sub> 受容体作動薬の効果、第 37 回日本神経科学大会、平成 26 年 9 月 12 日パシフィコ横浜 (神奈川県)
  10. 薬物依存の研究 (第 475 報) ; Morphine 退薬時の下痢発現における 5-HT<sub>2</sub> 受容体の関与、杉山紘一, 森友久, 鶴沢直生, 大家順平, 斎藤祐輔, 芝崎真裕, 鈴木勉、**第 128 回日本薬理学会春期関東部会**、平成 25 年 7 月 14 日、東京
  11. INVOLVEMENT OF  $\mu$ - AND  $\kappa$ -OPIOID RECEPTOR FUNCTION IN THE REWARDING EFFECT OF ( $\mu$ )-PENTAZOCINE. Tsutomu Suzuki, Toshimasa Itoh, Tomoya Saeki, Daiki

- Masukawa, Masahiro Shibasaki and Tomohisa Mori. **International narcotic research conference ( INRC ) 2013**, 平成 25 年 7 月 14-19 日, Australia
12. INVOLVEMENT OF SUPRASPINAL AND PERIPHERAL NALOXONAZINE-INSENSITIVE OPIOID RECEPTOR SITES IN THE EXPRESSION OF  $\mu$ -OPIOID RECEPTOR AGONIST-INDUCED PHYSICAL DEPENDENCE, Naoki Uzawa, Tomohisa Mori, Koichi Sugiyama, Yusuke Saitou, Masahiro Shibasaki, Tsutomu Suzuki. **International narcotic research conference ( INRC ) 2013**, 平成 25 年 7 月 14-19 日, Australia

〔図書〕(計 3 件)

1. 森 友久、鈴木 勉 (分担翻訳) : 21 世紀のオピオイド治療 “オピオイドへの序説”, “オピオイド薬理学”, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 1-14, 33-41, 2014
2. 芝崎真裕、鈴木 勉 (分担執筆) : 新しい診断と治療の ABC83 / 精神 9 アルコール依存症 2014 年最新医学 別冊, 最新医学社, 51-57, 2014
3. 鈴木 勉、芝崎真裕 (分担執筆) : 症例で身につくがん疼痛治療薬, “麻薬性鎮痛薬の依存・乱用”, 羊土社, 478-479, 2014

6. 研究組織

(1) 研究代表者  
鈴木 勉 (SUZUKI, Tsutomu)  
星薬科大学・薬学部・教授  
研究者番号 : 90130757

(2) 研究分担者  
成田 年 (NARITA, Minoru)  
星薬科大学・薬学部・教授  
研究者番号 : 40318613