

平成 30 年 6 月 11 日現在

機関番号：15201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26460697

研究課題名(和文) 脊髄レベルでの オピオイドの鎮痒と鎮痛の役割を解明する

研究課題名(英文) Antipruritic effect and antinociceptive effect of kappa opioid at the spinal level

研究代表者

今町 憲貴 (Imamachi, Noritaka)

島根大学・医学部・准教授

研究者番号：40325048

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)：鎮痛薬として使用されるモルヒネなどのオピオイドによる副作用として痒みが生じることがある。われわれは、マウスの脊髄くも膜下に選択的 オピオイド受容体(KOR)作動薬を投与したところ鎮静作用に影響することなくモルヒネによる痒みを抑制し、モルヒネ単独で得られるよりも鎮痛効果が増強することを明らかとした。われわれは、帝王切開術においてKOR作動性のあるペンタゾシンを胎児娩出後に投与すると術後24時間で高率に起こるオピオイドによる痒みの発生率及び重症度を軽減することを見出した。橋渡し研究として基礎研究での知見をもとに、臨床研究においてオピオイドによる痒みに対してKOR作動薬の有用性を明らかとした。

研究成果の概要(英文)：The μ -opioid receptor (MOR) agonist-induced-itch is a serious adverse effect. We demonstrated that intrathecal κ -opioid receptor agonists (KOR) exert antipruritic effects on morphine-induced itch without affecting sedation in mice. The combination of intrathecal morphine and intrathecal KOR agonists produces more potent antinociceptive effects against a thermal stimulus compared with morphine alone.

We evaluated the effect of intraoperative pentazocine on the incidence of opioid-induced pruritus within the first 24 hours after administration of neuraxial opioids after cesarean delivery. Pentazocine reduced the overall incidence of pruritus within the first 24 hours. Pentazocine also reduced the severity of pruritus. Pentazocine after delivery can reduce both the incidence and severity of pruritus in women who have received it opioids during cesarean delivery.

研究分野：麻酔科学

キーワード：オピオイド受容体 鎮痒 鎮痛

1. 研究開始当初の背景

(1) 脊髄くも膜下腔投与にモルヒネやフェンタニルなど μ オピオイド受容体 (MOR) 作動薬を投与することにより強力な鎮痛効果が得られるが、副作用として約 30-80%の患者に痒みを生じることが明らかとなっている。これまでの基礎研究において、マウスの脊髄くも膜下腔にモルヒネを投与すると痒み行動とされる引っ掻き行動が観察されるが、モルヒネを皮内に投与しても引っ掻き行動が見られないこのことから、MOR 作動薬による痒みの作用部位として中枢性の MOR の関与が重視されていた。近年、脊髄後角において、ガストリン放出ペプチド受容体 (GRPR) が生理的状态では痛みの伝達には関与しないが、痒みの伝達に重要な役割を担っていることが解明された。さらに、モルヒネは MOR のサブタイプバリエーションのうち MOR1D に結合し、GRPR の活性化を介して痒みを生じることが報告された。MOR 作動薬による引っ掻き行動は抗ヒスタミン薬では拮抗されず、オピオイド受容体拮抗薬で抑制される。しかし、オピオイド受容体拮抗薬を用いると鎮痛効果も同時に拮抗されるため、臨床上的有用性はない。サルにおいて、脊髄くも膜下腔に MOR 作動薬を投与することにより惹起される痒みが KOR 作動薬の全身投与で抑制され、生理的状态において鎮痛に関しては相加効果を示すことが報告されている。近年、オピオイド受容体 (KOR) 作動薬であるナルフラフィンの全身投与が血液透析患者の鎮痒薬として臨床応用されているが、約 40%の患者に不眠、便秘、眠気などの副作用を生じることが知られている。しかし、脊髄くも膜下腔への KOR 作動薬の投与が MOR 作動薬による痒みを抑制するかどうか、また、鎮痛や鎮静に関する相互作用は不明である。

(2) 帝王切開術での脊髄くも膜下麻酔法はオピオイドと局所麻酔薬の混合投与が主流

となっている。しかし、妊婦にオピオイドを用いた脊髄くも膜下麻酔を施行すると 50-80%に痒みが生じる。オピオイドによる痒みは難治性であり確立した治療法はない。KOR 作動性のあるペントゾシンがオピオイドによる痒みに対して有効であることが示されているが、予防的投与の効果は不明である。

2. 研究の目的

(1) 脊髄くも膜下腔に投与した少量の KOR 作動薬が MOR 作動薬により生ずる痒みを抑制することを解明すること。また、KOR 作動薬と MOR 作動薬の鎮痛と鎮静に及ぼす相互作用を明らかにすること。

(2) 脊髄レベルでの KOR 作動薬と MOR 作動薬のマウス足底術後痛モデルにおける鎮痛に及ぼす相互作用を明らかにすること。

(3) 帝王切開術患者に生じるオピオイドによる痒みに対するペントゾシンの予防的効果を明らかにすること。

3. 研究の方法

(1) C57BL/6系雄マウス各群6匹を対象にモルヒネ 0.1, 0.3, 1.0 nmol、TRK-820 100 pmol、モルヒネ0.3 nmol + TRK-820 10, 30, 100 pmol、または、生理食塩液 5 μ lを脊髄くも膜下腔投与し、また、KOR拮抗薬1.0 nmolを腹腔内投与1時間後、モルヒ0.3 nmol + TRK-820 100 pmolを脊髄くも膜下腔投与した。投与後60分間ビデオ撮影し、総引っ掻き回数を解析した。

モルヒネ 0.1, 0.3, 1.0 nmol、KOR作動薬であるTRK-820 10, 30, 100 pmol、モルヒネ 0.1 nmol + TRK-820 10 pmol、または、生理食塩液 5 μ lを薬液投与前、投与後150分間、マウスの尾が48 $^{\circ}$ の温水に反応するまでの潜時を測定した。

モルヒネ 0.1, 0.3, 1.0 nmol、TRK-820 100 pmol、モルヒネ 0.3 nmol + TRK-820 10, 30, 100 pmol、または、生理食塩液 5 μ lを脊髄くも膜下腔投与後、60分間ビデオ撮影し、鎮静レベルを3段階に分け経時的

な鎮静スコアを解析した。

(2) C57BL/6系雄マウス各群6匹を用いて足底術後モデルを作成2時間後、モルヒネ 0.1, 0.3, 1.0 nmol、TRK-820 100, 300, 1000 pmol、モルヒネ 0.1 nmol + TRK-820 100 pmol、または、生理食塩液 5 μ l を脊髄くも膜下腔投与した。手術直前、脊髄くも膜下腔投与前、投与後150分間 von Freyフィラメントによる痛み閾値を測定した。

実験と同様の薬剤を脊髄くも膜下腔投与した。手術直前、術後脊髄くも膜下腔投与前、術後1, 3, 5, 7日目の痛み閾値を同様に測定した。

(3) 予定帝王切開患者 122 人を無作為に対照群とペンタゾシン群に割り付けた。麻酔方法は脊髄くも膜下麻酔と硬膜外麻酔を行い、0.5%高比重ブピバカイン 10 mg、フェンタニル 10 μ g、モルヒネ 100 μ g を脊髄くも膜下腔に投与した。胎児及び胎盤を娩出後に対照群は生理食塩液 1 ml を、ペンタゾシン群ではペンタゾシン 15 mg をそれぞれ静脈内投与した。主要評価項目として術後 24 時間以内の痒みの発生率を調べた。副次評価項目として初めて痒みを生じるまでの時間、痒みの重症度、疼痛スコア、嘔気嘔吐、呼吸抑制について病棟入室時、3、6、12、24 時間後に評価した。

4. 研究成果

(1) モルヒネ 0.3, 1.0 nmol 群は生理食塩液群に比べ有意に痒み行動が増加したが、TRK-820 100 pmol では増加しなかった。モルヒネによる痒み行動はTRK-820により用量依存性に抑制され、KOR拮抗薬で減弱した。このことからTRK-820はモルヒネによる痒みを抑制したため、鎮痒薬として有用であることが示唆された。

生理食塩液群に比べモルヒネ、TRK-820 群ともに用量依存性に鎮痛効果が得られた。

生理食塩液群に比べモルヒネ + TRK-820 混合群はモルヒネ単独群より 2 倍以上、鎮痛効果時間が延長した。

モルヒネ群は生理食塩液群に比べ用量依存性に強く鎮静された。TRK-820群は鎮静状態が生じなかった。モルヒネ + TRK-820混合群はモルヒネ単独群と比較し鎮静レベルに変化はなかった。

これらのことからTRK-820の脊髄くも膜下投与はモルヒネによる鎮静作用を悪化せることなく痒みを抑制し、鎮痛効果を増強したため、鎮痒薬、鎮痛薬として有用であることが示唆された。

(2) 全群で術前に比べ、術後の痛み閾値は低下した。投与15, 90分後、生理食塩液群に比べモルヒネ+TRK-820群では有意に痛み閾値が高かったが、単独群では有意差を生じなかった。

生理食塩液群に比べモルヒネ+TRK-820 群では術後1日目において痛み閾値は有意に上昇した。術後3, 5, 7日目では群間で痛み閾値に有意差はなかった。

これらのことから術後痛モデルにおいてモルヒネとTRK-820ともに術当日に鎮痛効果を示し、混合群ではTRK-820はモルヒネによる鎮痛効果を術当日および術後1日目に増強したことから、KOR作動薬の脊髄くも膜下腔投与は、術後鎮痛薬として有用である可能性が示唆された。

(3) 術後 24 時間の痒みの発生率は対照群では 77%、ペンタゾシン群では 53%であり、ペンタゾシン群では相対危険度 0.69 で有意に低かった (95%信頼区間 52, 90 ; P=.007)。初めて痒みが生じるまでの時間は、対照群 392 分、ペンタゾシン群 1460 分で有意に延長していた (それぞれ中央値、P=.003)。中等度以上の痒みを生じた患者数は相対危険度 0.096 (95%CI, 2, 54; P=.004) で有意にペン

タゾシン群において少なかった。疼痛スコア、嘔気嘔吐、呼吸抑制の有無については両群間で有意差はなかった。これらのことからペンタゾシンの予防的投与は帝王切開術後のオピオイドによる痒みの発生頻度を低下させ重症度も軽減させ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6件)

1. 今町憲貴: 痒みの神経機構. 日本臨床麻酔学会誌、査読あり 38: 2018, 322-329
2. Hirabayashi M, Doi K, Imamachi N, Kishimoto T, Saito Y. Prophylactic Pentazocine Reduces the Incidence of Pruritus After Cesarean Delivery Under Spinal Anesthesia With Opioids: A Prospective Randomized Clinical Trial. Anesth Analg. 査読あり, 2017; 124(6): 1930-1934.
3. Imamachi N, Saito Y. : Reply to Dr Ruan. Reg Anesth Pain Med. 査読あり, 2016, 41(3): 414-5
4. Sakakihara M, Imamachi N, Saito Y: Effects of intrathecal kappa-opioid receptor agonist on morphine-induced itch and antinociception in mice. Reg Anesth Pain Med. 査読あり 2016; 41: 69-74.
5. 土井克史、柏木康江、今町憲貴、小林正幸、平林政人。脊髄くも膜下オピオイド投与が帝王切開術後の鎮痛および副作用に及ぼす影響: 後ろ向き検討。分娩と麻酔。査読あり, 2014, 96: 127-130
6. 平林政人、今町憲貴、榊原学、齋藤洋司: 脊髄くも膜下腔に投与したフェンタニルによる痒みにペンタゾシンが著効を示した1症例。麻酔。査読あり, 2014, 63(6): 696-699

[学会発表](計13件)

1. 稲場 聡、今町憲貴、平林政人、榊原賢司、

齋藤洋司: 帝王切開術中の低酸素血症の発生頻度と脊髄くも膜下オピオイドとの関連性。島根麻酔医学会第32回大会, 2017年12月、出雲市

2. 宇賀田圭、今町憲貴、榊原賢司、榊原学、土井克史、齋藤洋司: 帝王切開術中に脊髄くも膜下フェンタニルにより生じた痒みの治療に難渋した2症例。日本区域麻酔学会第4回学術集会, 2017年4月、名古屋市

3. 今町憲貴: (教育講演) 痒みの神経機構 日本臨床麻酔学会第36回大会, 2016年11月、高知市

4. 上田陽子、今町憲貴、青山由紀、榊原賢司、齋藤洋司: フェンタニルにより生じた痒みに少量のプロポフォルが著効した2症例。日本臨床麻酔学会第35回大会, 2015年11月、横浜市

5. 今町憲貴: 術後鎮痛～術後の痛みを我慢しないで～。島根大学医学部附属病院、ちょっと気になる健康講座, 2015年10月 出雲市

6. Sakakihara M, Imamachi N, Saito Y: Effects of intrathecal kappa opioid receptor agonist on intrathecal morphine-induced analgesia in a mouse model of the plantar incisional pain. American Society of Anesthesiologists 2015.10. San Diego

7. 榊原学、今町憲貴、角田尚紀、服部舞、勝部由貴子、齋藤洋司: マウス足底術後痛モデルにおけるモルヒネに対する脊髄くも膜下腔 オピオイド受容体作動薬の鎮痛効果の検討。日本麻酔科学会第62回学術集会, 2015年5月 神戸市

8. 平林政人、土井克史、今町憲貴、齋藤洋司: (優秀演題) 帝王切開術後の痒みに対する予防的ペンタゾシン投与の効果: 前向き二重盲検無作為化比較試験。日本麻酔科学会第62回学術集会, 2015年5月 神戸市

9. 榊原学、今町憲貴、角田尚紀、勝部由貴子、服部舞、齊藤洋司：脊髄レベルでのモルヒネによる鎮痛効果と痒みに対する オピオイド受容体作動薬の役割。島根麻酔医学会第 29 回大会,2014 年 12 月 出雲市

10. Sakakihara M, Imamachi N, Kakuta N, Saito Y: Effects of intrathecal kappa opioid receptor agonist on morphine-induced itch and antinociceptive effect in mice. American Society of Anesthesiologists, 2014.10 New Orleans

11. 今町憲貴：周術期における疼痛管理の意義～遷延性術後痛を理解する～.島根麻酔医学会第 1 回出雲縁結びセミナー，2014 年 6 月、出雲市

12. 榊原学、今町憲貴、齊藤洋司：脊髄レベルでのモルヒネによる鎮痛効果と痒みに対する オピオイド受容体作動薬の役割。日本麻酔科学会第 61 回学術集会,2014 年 5 月 横浜市

13. 榊原学、今町憲貴、齊藤洋司：(優秀演題)脊髄レベルでのモルヒネによる鎮痛・鎮静効果に対する オピオイド受容体作動薬の効果。日本区域麻酔学会第 1 回学術集会，2014 年 4 月、岡山市

〔図書〕(計 2 件)

1. 今町憲貴：今井出版，健康のはなし 8 術後鎮痛 島大病院 ちょっと気になる健康講座 2、2016；111-113.

2. 今町憲貴，齊藤洋司：南江堂，メカニズムから読み解く 痛みの臨床テキスト，鎮痛メカニズム(痛みの内因性機構) I 総論 C, 1. ゲートコントロール理論の今,2015；70-74.

6. 研究組織

(1)研究代表者

今町 憲貴 (Imamachi, Noritaka)
島根大学・医学部・准教授
研究者番号：40325048

(2)研究分担者

齊藤 洋司 (Saito, Yoji)
島根大学・医学部・教授
研究者番号：50162243

(3)研究協力者

榊原 学 (Sakakihara, Manabu)
松江赤十字病院・麻酔科

服部 舞 (hattori, Mai)
島根大学・医学部麻酔科学講座・技術職員