

主 題 1

疼痛治療と麻薬の現状

1-1

オピオイドペプチドの *in vivo* での効果に及ぼすペプチダーゼ阻害剤の影響

○岡 哲雄、北村 憲、金井昌之、赤堀一仁、中林大、荒井美治、岩尾佳代子、吉川正信、小林広幸
東海大学医学部生体構造機能系薬理学部門

私達は先に、モルモットの脳の線条体、およびモルモットの回腸のアウエルバッハ神経叢付縦走筋などから作成した膜標本と、[Met⁵]-enkephalin (met-enk)¹⁾、[Leu⁵]-enkephalin (leu-enk)²⁾、met-enk-RF²⁾、met-enk-RGL³⁾、および dynorphin A-(1-8) [dyn-(1-8)]⁴⁾などの内在性オピオイドペプチド (各 5 nmol) を 50 mM Tris-HCl buffer (pH 7.4) 中で 37 °C で 60 分間 incubation 後、Y、YG、YGG、YGGF、YGGFM、YGGFL、YGGFMR、YGGFLR、YGGFMRG、および YGGFLRR などの、Y および Y 含有ペプチドフラグメント、ならびに内在性オピオイドペプチド (親ペプチド) などを電気化学検出付き高速液体クロマトグラフィーで分離・定量した。その結果、5 種の内在性オピオイドペプチドは、全て完全に加水分解され検出できなかつた。また、アミノペプチダーゼ阻害剤のアマスタチン、エンドペプチダーゼ-24.11 ("enkephalinase", EC3.4.24.11) 阻害剤のホスホラミドン、およびジペプチジルカルボキシペプチダーゼ I (angiotensin 1 converting enzyme, kininase II, EC3.4.15.1) 阻害剤のカプトプリルなど 3 種のペプチダーゼ阻害剤の中の、どの 1 種類、あるいは、どの 2 種類の組み合わせでも、内在性オピオイドペプチドの加水分解は完全に阻止できなかつた。しかし、3 種の阻害剤各 1 μM の共存下で、前記 5 種の内在性オピオイドペプチドの加水分解は、ほぼ完全に阻止できることが明らかにされた¹⁻⁴⁾。また、3 種の阻害剤各 1 μM を共存させたときの内在性オピオイドペプチドの *in vitro* での効力の大きさについても報告した⁵⁻⁸⁾。そこで今回は、内在性オピオイドペプチドの *in vivo* での効果に及ぼすペプチダーゼ阻害剤の影響について研究したので報告する。

〔実験方法〕 体重 180 - 220 g の Wistar 系雄性ラットを用いた。外径 0.30 mm の注射用ステレンススチールカニューレを第 3 脳室に植

込み、5 - 7日後に Harvard のシリンジポンプを用い、10 $\mu\text{l}/\text{min}$ の速度で薬を投与した。侵害刺激として 55 $^{\circ}\text{C}$ の温水を用い、tail-flick response で抗侵害効果を観察した。Cut-off time は5秒とし、%MPE (percent of maximal possible effect) を以下の式で求めた： $\%MPE = [(\text{test latency} - \text{baseline latency}) / (5 - \text{baseline latency})] \times 100$ 。また、実験により、AUC (area under the curve) 値も求めた。なお、ラットの四肢を 5 \times 5 \times 5 cm のスチロホームブロックの上に置き、15秒以上そのままの姿勢を保った時、ラットはカタレブシーの状態であると判定した。オピオイドアゴニストを投与後、5、10、15、30、45、および60分後に、抗侵害効果とカタレブシーの有無を判定した。

〔実験結果及び考察〕ラットの第3脳室にアマスタチン、カプトブリル、およびホスホラミドンなどを各1 nmol 投与後5分目に、enk 100 nmol を投与すると、有意な抗侵害効果が認められた。前投与する3種のペプチダーゼ阻害剤を各3 nmol、10 nmol と増量するにしたがって、enk 100 nmol による抗侵害効果は大きくなった。また、ペプチダーゼ阻害剤を増量するにしたがって、enk 100 nmol によるカタレブシーの持続時間も長くなった。なお、ペプチダーゼ阻害剤を投与していないラットの第3脳室に enk 500 nmol を投与した場合、小さな抗侵害効果が認められた。この場合の抗侵害効果は、3種のペプチダーゼ阻害剤各1 nmol を投与後に enk 100 nmol を投与した後にみられる効果より有意に小さかった。また、enk 500 nmol のみの投与ではカタレブシーは生じなかった。次に、enk 10 nmol による抗侵害効果の大きさを、3種のペプチダーゼ阻害剤各10 nmol 前処置群と、各20 nmol 前処置群とで比べた。その結果、両者間に有意の差は認められなかった。また、カタレブシーの持続時間も両者間に有意の差は認められなかった。すなわち、ラット脳のアマスタチン感受性アミノペプチダーゼ (AsA)、カプトブリル感受性ジペプチジルカルボキシペプチダーゼ (CsD)、およびホスホラミドン感受性エンドペプチダーゼ-24.11 (PsE) などは、各阻害剤10 nmol を第3脳室に投与することによりほぼ完全に阻害されることが示唆された。私達のこれ迄の *in vitro* の実験では、AsA、CsD、およびPsEなどはすべて、1 μM の阻害剤でほぼ完全に阻害されることが示された。ラットの脳の容量を2 ml と仮定すると、阻害剤2 nmol で1 μM になる。しかし、今回の実験では、3 nmol の阻害剤投与で、各ペプチダーゼは完全には阻害されないことが示唆された。この理由

は、in vitro の実験と今回の in vivo の実験とで、細胞外液と細胞内液の比が異なるからであると思われる。次に、3種の阻害剤を各 10 nmol 投与後、enk を 1、10 および 100 nmol 投与し、抗侵害効果とカタレブシー持続時間を観察した。その結果、enk の投与量を増すにしたがって、抗侵害効果は大きくなり、カタレブシー持続時間は長くなることが明らかにされた。そして、enk 1 および 10 nmol による抗侵害効果は、モルヒネ 10 および 100 nmol の抗侵害効果と、それぞれほぼ同じであった。つまり、enk の抗侵害効果は、モルヒネのほぼ 10 倍であることが示された。これは、これまでに報告されている 3 種の阻害剤で前処置した摘出標本での効力比に類似していた。このことから、enk の脳内での不活性化は 3 種のペプチダーゼ阻害剤各 10 nmol 投与でほぼ完全に阻害されることが示唆された。なお、阻害剤各 10 nmol + enk 10 nmol で生じる抗侵害効果とカタレブシーは、いずれも 10 nmol の naloxone で拮抗されたが、10 nmol の naltrindole では拮抗されなかった。このことから、enk により生じる抗侵害効果とカタレブシーは、enk が μ -オピオイド受容体と結合することにより現れることが示唆された。次にペプチダーゼ阻害剤の血液-脳関門通過性を確かめる目的で、2種の阻害剤を第 3 脳室に投与し、残りの 1 種を皮下投与 (10 μ mol/kg) し、enk 100 nmol を第 3 脳室に投与する実験を行った。その結果、カプトプリルとアマスタチンは関門を通るが、ホスホラミドンは通り難いことが示された。また、この実験から、阻害剤のどの 2 種の組み合わせでも、3 種に比べ、enk の効果を大きくする作用は著しく小さいことが明らかにされた。これまでもペプチダーゼ阻害剤の enk の効果増強作用は多数報告されているが、岸岡ら (1994) の報告以外はいずれも 1 ~ 2 種のペプチダーゼを阻害した場合の報告で、小さい enk の効果を観察していたと思われる。また、岸岡らの報告では、各 1.8 nmol の 3 種の阻害剤を用いているので、ペプチダーゼが不完全に阻害されていたと思われる。なお、met-enk 以外の leu-enk、met-enk-RF、met-enk-RGL、および dyn-(1-8) などの効果に及ぼすペプチダーゼ阻害剤の効果についても当日一部報告する。

文献

- 1) Hiranuma, T. and Oka, T.: Effects of peptidase inhibitors on the [Met⁵]-enkephalin hydrolysis in ileal and striatal preparations of guinea-pig:

- Almost complete protection of degradation by the combination of amastatin, captopril and thiorphan. *Jpn. J. Pharmacol.* 41: 437-446, 1986
- 2) Hiranuma, T., Kitamura, K., Taniguchi, T., Kobayashi, T., Tamaki, R., Kanai, M., Akahori, K., Iwao, K. and Oka, T.: Effects of three peptidase inhibitors, amastatin, captopril and phosphoramidon, on the hydrolysis of [Met⁵]-enkephalin-Arg⁶-Phe⁷ and other opioid peptides. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 357: 276-282, 1998
- 3) Hiranuma, T., Iwao, K., Kitamura, K., Matsumiya, T. and Oka, T.: Almost complete protection from [Met⁵]-enkephalin-Arg⁶-Gly⁷-Leu⁸ (met-enk-RGL) hydrolysis in membrane preparations by the combination of amastatin, captopril and phosphoramidon. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 281: 769-774, 1997
- 4) Hiranuma, T., Kitamura, K., Taniguchi, T., Kanai, M., Arai, Y., Iwao, K. and Oka, T.: Protection against dynorphin-(1-8) hydrolysis in membrane preparations by the combination of amastatin, captopril and phosphoramidon. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* in press
- 5) Aoki, K., Kajiwara, M. and Oka, T.: The role of bestatin-sensitive aminopeptidase, angiotensin converting enzyme and thiorphan-sensitive "enkephalinase" in the potency of enkephalins in the guinea-pig ileum. *Jpn. J. Pharmacol.* 36: 59-65, 1984
- 6) Aoki, K., Kajiwara, M. and Oka, T.: The inactivation of [Met⁵]-enkephalin by bestatin-sensitive aminopeptidase, captopril-sensitive peptidyl dipeptidase A and thiorphan-sensitive endopeptidase-24.11 in mouse vas deferens. *Jpn. J. Pharmacol.* 40 : 297-302, 1986
- 7) Cui, S., Kajiwara, M., Ishii, K., Aoki, K., Sakamoto, J., Matsumiya, T. and Oka, T.: The enhancing effects of amastatin, phosphoramidon and captopril on the potency of [Met⁵]-enkephalin in rat vas deferens. *Jpn. J. Pharmacol.* 42: 43-49, 1986
- 8) Oka, T., Aoki, K., Kajiwara, M., Ishii, K., Kuno, Y., Hiranuma, T. and Matsumiya, T.: Inactivation of [Leu⁵]-enkephalin in three isolated preparations: relative importance of aminopeptidase, endopeptidase-24.11 and peptidyl dipeptidase A. In: Holaday, J.W., Law, P.Y. and Herz, A. (eds) *NIDA Research Monograph 75: Progress in Opioid Research*. U.S. Government Printing Office, Washington, D.C., pp 259-262, 1986
- 9) Kishioka, S., Miyamoto, Y., Fukunaga, Y., Nishida, S. and Yamamoto,

H.: Effects of a mixture of peptidase inhibitors (amastatin, captopril and phosphoramidon) on met-enkephalin-, β -endorphin-, dynorphin-(1-13)- and electroacupuncture-induced antinociception in rats. *Jpn. J. Pharmacol.* 66: 337-345, 1994

1-2

モルヒネ禁断時の尾側中脳水道周囲灰白質
preproenkephalin mRNA 増加における c-Fos の関与

○福永優子、井上徳浩、宮本昌彦、前田武彦、
岸岡史郎、山本博之

和歌山県立医大・薬理学教室

緒言

モルヒネ依存ラットの中脳水道周囲灰白質 (PAG) にペプチダーゼ阻害薬を投与すると、ナロキソン誘発禁断症状が抑制される⁽¹⁾。一方、我々は、モルヒネ自然禁断およびナロキソン誘発禁断時、ラット尾側 PAG において、禁断症状出現のピークから回復期にかけて preproenkephalin (PPE) mRNA 量が増加することを報告した⁽²⁾。これらの結果より、モルヒネ禁断時に増加する尾側 PAG のエンケファリンが、モルヒネ禁断からの回復に関与すると考えてきた。しかし、このモルヒネ禁断時の尾側 PAG における PPE mRNA 増加のメカニズムは明らかにされていない。

モルヒネ禁断時に、中枢神経系において、cAMP response element (CRE) binding protein (CREB) のリン酸化レベルおよび c-Fos 蛋白量が増加することが知られている^(3,4)。また、PPE 遺伝子のプロモーター領域に CRE および Fos と Jun のダイマーである AP-1 の結合領域が存在する^(5,6)。そこで、モルヒネ禁断時の尾側 PAG における PPE mRNA 増加に対する cAMP 系および c-Fos 系の関与について、protein kinase A の阻害薬 (Rp-cAMPS) および CREB mRNA または c-fos mRNA に対するアンチセンスオリゴヌクレオチド (antisense-Oligo) を用いて検討した。

実験方法

実験には SD 系雄性ラットを使用した。実験 1 および 2 日目にモルヒネ 20mg/kg/day を、3 および 4 日目に 30mg/kg/day をそれぞれ 1 日 2 回に分割皮下投与し、5 日目にモルヒネ 30mg/kg を 1 回皮下投与した。モルヒネ最終投与 24 時間後、ナロキソン 5mg/kg 皮下投与により禁断を誘発した。Rp-cAMPS 100nmol はナロキソン投与直前に脳室内投与し、CREB mRNA の antisense-Oligo 5nmol および c-fos mRNA の antisense-Oligo 5nmol はナロキソン投与 4 時間前に脳室内投与した。antisense-Oligo の特異性を確認するために、各々の sense-Oligo 5nmol を脳室内投与した。ナロキソン投与 4 時間後に脳を摘出し、尾側 PAG の PPE mRNA 量を in situ hybridization 法により定量した。薬物処置後ナロキソン禁断を誘発した動物の PPE mRNA 量は、モルヒネの代わりに生理食塩水を連投し、Rp-cAMPS および Oligo の代わりに生理食塩水を脳室内投与したコントロール動物の PPE mRNA 量に対する変化率で示した。

結果および考察

モルヒネ禁断時の PPE mRNA 発現に及ぼす Rp-cAMPS 脳室内投与の影響を図 1 に示した。Rp-cAMPS の脳室内投与は、生理食塩水連投群の尾側 PAG PPE mRNA 量に影響を及ぼさなかった。モルヒネ禁断により、尾側 PAG PPE mRNA 量は有意に増加した。この増加が、Rp-cAMPS の脳室内投与により有意に抑制されたことから、モルヒネ禁断時の尾側 PAG における PPE mRNA 量の増加に protein kinase A の活性化が関与していることが示唆された。

次に、モルヒネ禁断時の PPE mRNA 発現に及ぼす CREB mRNA の antisense-Oligo の脳室内投与の影響を図 2 に示した。CREB mRNA

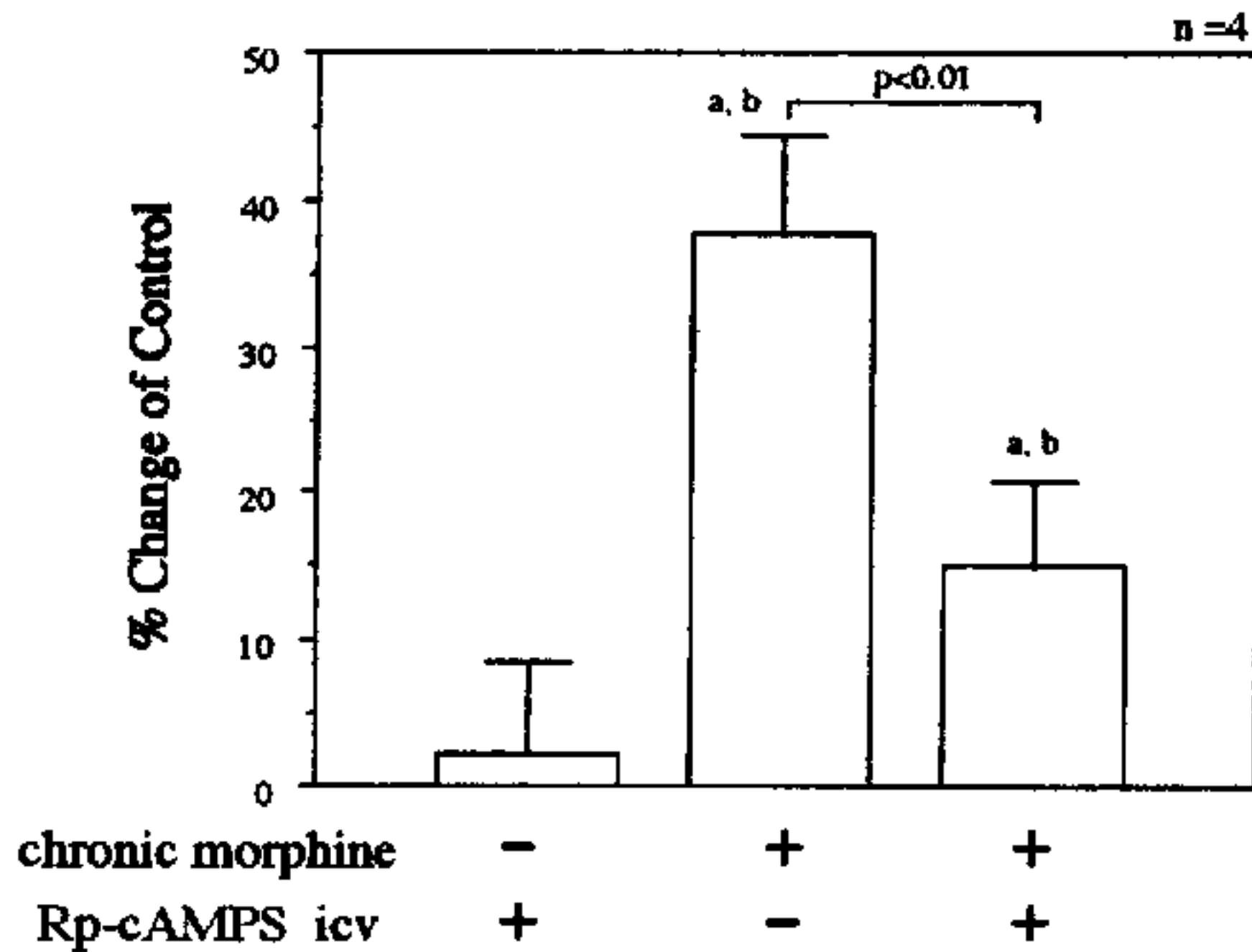


図 1 モルヒネ禁断時の尾側中脳水道周囲灰白質 preproenkephalin 増加に及ぼす Rp-cAMPS 脳室内投与の影響

a : $p < 0.01$ vs. control, b : $p < 0.01$ vs. chronic saline + Rp-cAMPS icv

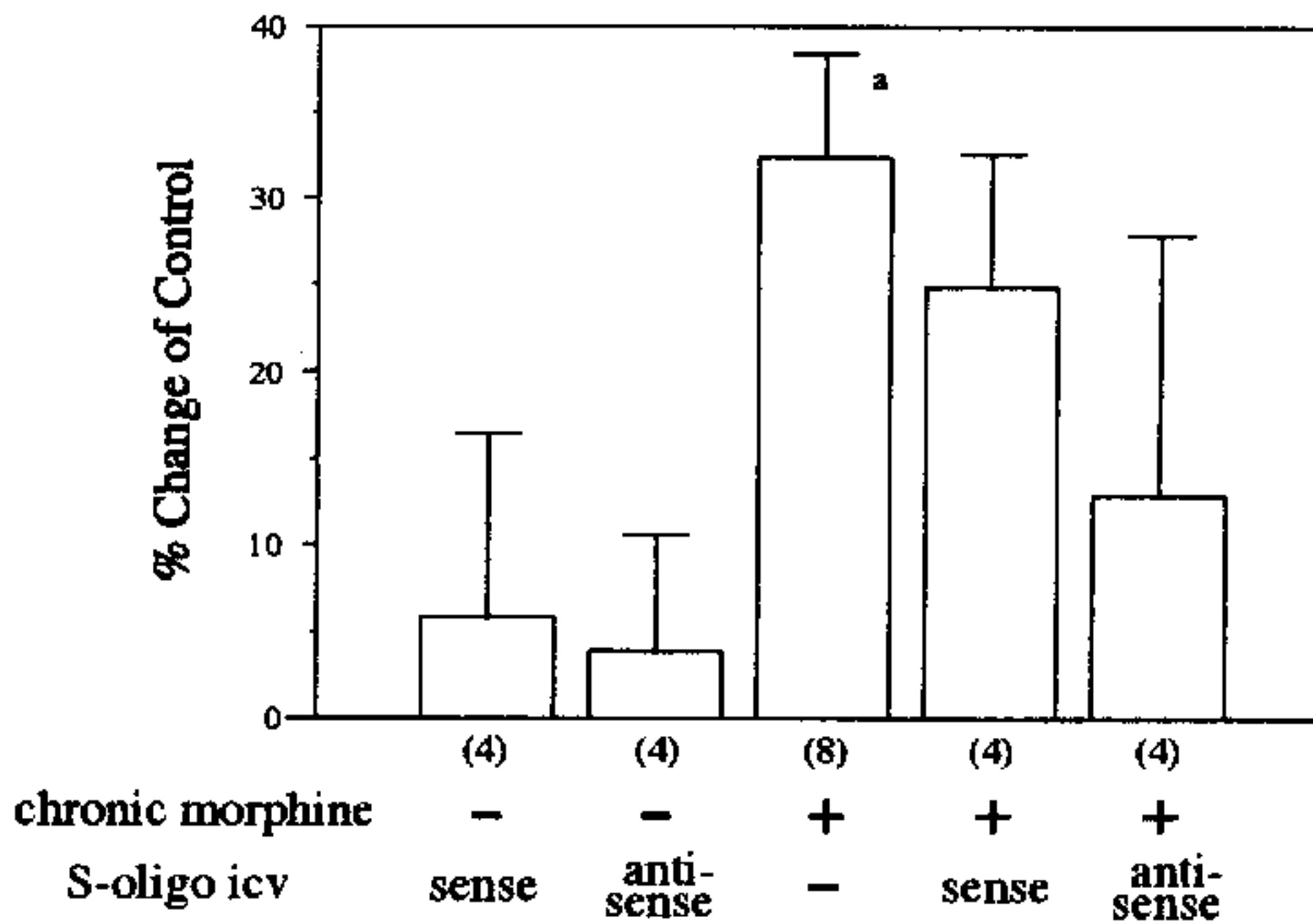


図 2 モルヒネ禁断時の尾側中脳水道周囲灰白質 preproenkephalin 増加に及ぼす CREB mRNA のアンチセンスオリゴヌクレオチド脳室内投与の影響

a : $p < 0.05$ vs. control

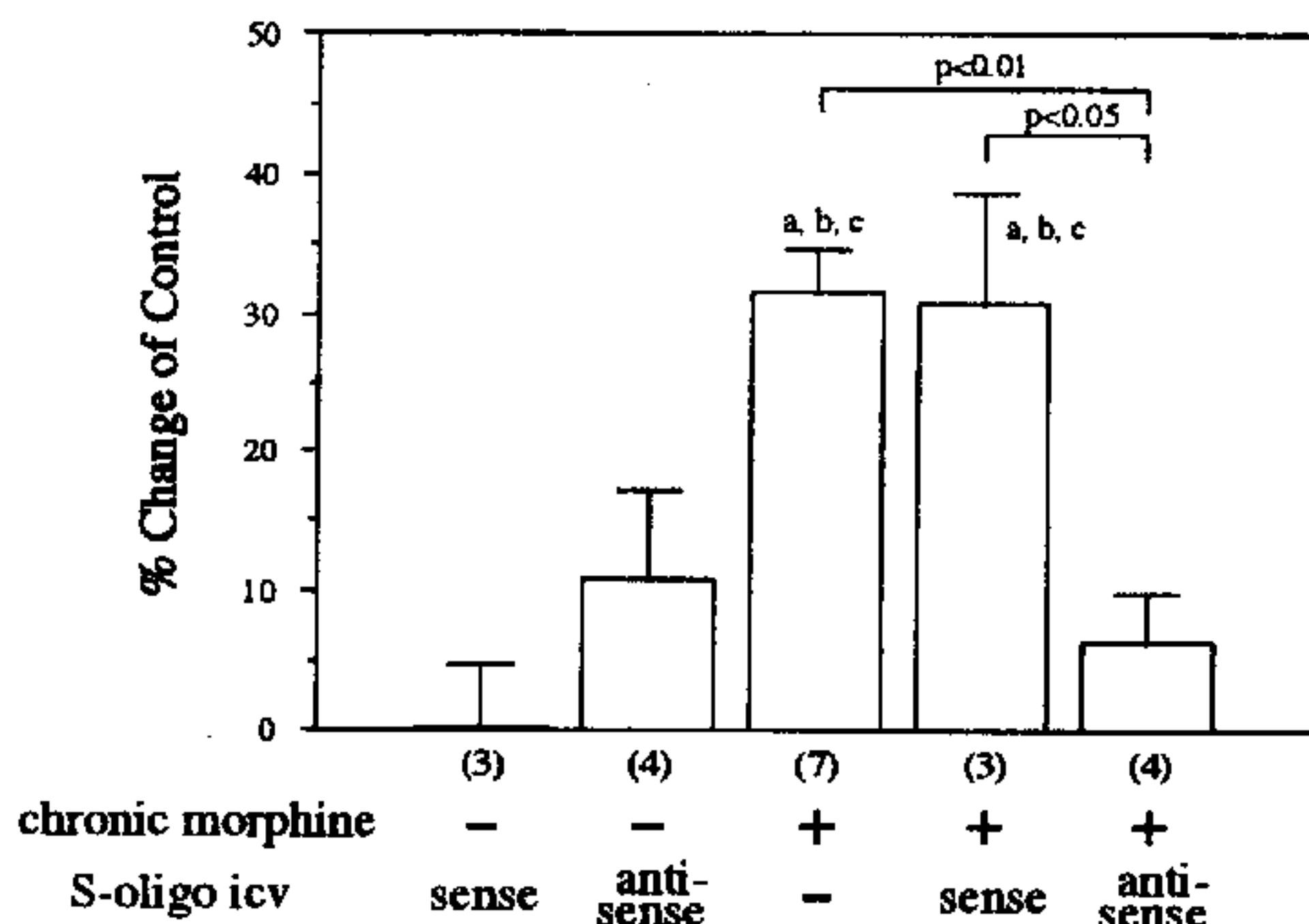


図3 モルヒネ禁断時の尾側中脳水道周囲灰白質 preproenkephalin 増加に及ぼす c-fos mRNA のアンチセンスオリゴヌクレオチド脳室内投与の影響

a : $p < 0.01$ vs. control, b : $p < 0.01$ vs. chronic saline + sense-Oligo icv, c : $p < 0.05$ vs. chronic saline + antisense-Oligo icv

の sense および antisense-Oligo の脳室内投与は、生理食塩水連投群の尾側 PAG PPE mRNA 量に影響を及ぼさなかった。モルヒネ禁断による尾側 PAG PPE mRNA 量の増加は、CREB mRNA の sense-Oligo の脳室内投与の影響を受けなかったが、CREB mRNA の antisense-Oligo の脳室内投与により抑制傾向を示した。すなわち、モルヒネ禁断時に活性化した protein kinase A が CREB をリン酸化し、尾側 PAG の PPE 遺伝子の転写を促進している可能性が示唆された。

モルヒネ禁断時の PPE mRNA 発現に及ぼす c-fos mRNA の antisense-Oligo の脳室内投与の影響について検討した(図3)。c-fos mRNA の sense および antisense-Oligo の脳室内投与は、生理食塩水連投群の尾側 PAG PPE mRNA 量に影響を及ぼさなかった。モルヒネ禁

断による尾側 PAG PPE mRNA 量の増加は、c-fos mRNA の sense-Oligo の脳室内投与の影響を受けなかったが、c-fos mRNA の antisense-Oligo の脳室内投与により有意に抑制された。

以上の結果より、モルヒネ禁断時の尾側 PAG における PPE mRNA 増加に、cAMP 系および c-Fos 系が関与していることが示唆された。

参考文献

- 1 Maldonado, R., et al., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 345 (1992) 466-472
- 2 Fukunaga, Y., et al., *Mol. Brain Res.*, 55 (1998) 221-231
- 3 Guitaret, X., et al., *J. Neurochem.*, 58 (1992) 1168-1171
- 4 Chieng, B., et al., *Neurosci. Lett.*, 183 (1995) 79-82
- 5 Folkesson, R., et al., *Mol. Brain Res.*, 5 (1989) 211-217
- 6 Curran, T., et al., *Cell*, 55 (1988) 395-397

1-3

慢性疼痛患者におけるドラッグチャレンジテストとその応用

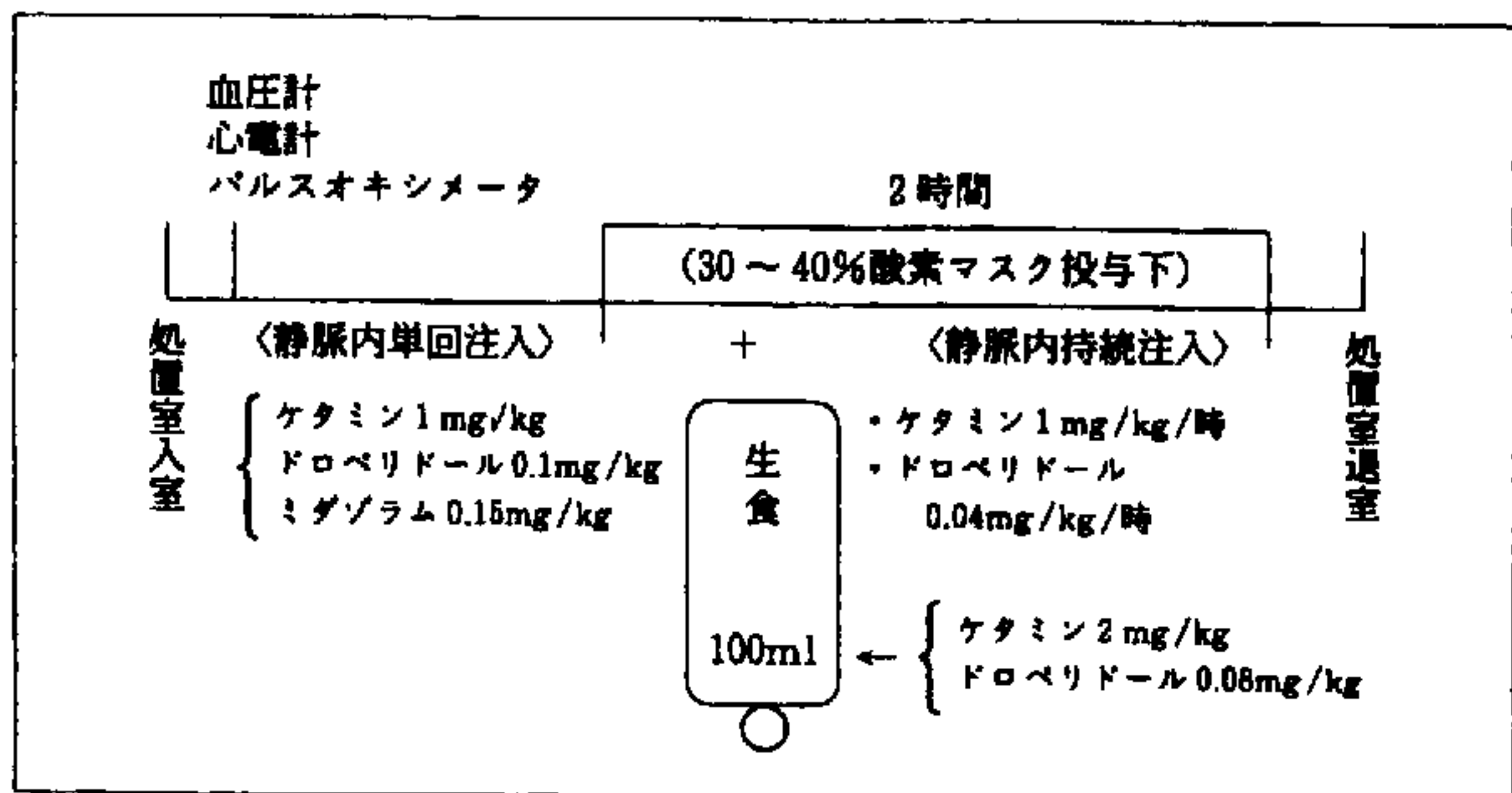
花岡一雄

東京大学医学部麻酔学教室

難治性の慢性疼痛患者においては、その原因や機序が判然としないことが多い。そのためにこのような慢性疼痛患者に対しては種々の薬物投与や治療法が次から次へと試みられることが多い。このような場合に時間と経費がかかるだけでなく、痛みの性質も変化し、より複雑な病態を示し、更に難治性を呈することになる。

近年、鎮痛作用機序の異なる薬物を少量静脈内に投与し、その反応を検討することで、疼痛機序を推測するとともにその治療方針にも役立てる試みがなされるようになってきた。これがドラッグチャレンジテスト(Drug Challenge Test:DCT)である(図1)。

図1 ケタミン持続点滴療法



対象疾患としては、帯状疱疹後神経痛、求心路遮断性疼痛、Complex Regional Pain Syndrome(CRPS)、原因不明の慢性痛、癌性疼痛、腰背部痛などがあげられる。また使用薬物としては、フェントラミン、バルピツレート、モルヒネ、ケタミン、リドカインが用いられている。

1. フェントラミンテスト

フェントラミンは短時間作用性の アドレナージックリセプタの拮抗薬である。交感神経依存性疼痛(Sympathetically Maintained Pain; SMP)に有効である。SMPでは交感神経の遠心性インパルスや体内循環カテコラミンが、損傷により知覚神経上に発現した異所性アドレナージックリセプタを興奮させることにより痛みを感じている。

ドラッグチャレンジテストにおいては、静脈内投与を行うためにカニューラを静脈内に留置し、適当な輸液剤を接続する。薬物の投与は点滴セットの3方活栓かゴム管から10秒程度で行う。プラセボ効果をみるために生理食塩水を同量投与し、1分後、5分後にVisual Analogue Scale(VAS)を記録する。これを2回繰り返した後、直ちにフェントラミン5mgを投与し同様にVASを測定する。VASが0にならない場合には5mgの追加投与を行い3回まで計15mgを用い、VASを測定する。効果がみられれば、交感神経ブロックや交感神経遮断薬を服用させる。

2. バルピツレートテスト

バルピツレートの作用としては、興奮性アミノ酸であるグルタミン酸受容体に作用してカルシウムの細胞内流入を妨げる、脊髄後角第5層型ニューロン活動を抑制する、GABA受容体の感受性を増強する、C線維の痛覚過敏と予防するなどの作用により、求心路遮断後に中枢神経側ニューロンにみられる過剰活動を抑制するなどがあげられる。従って、求心路遮断性疼痛に効果を示す。

フェントラミンテストと同様に準備し、2回のプラセボテスト後にバルピツレート(サイアミラール又はチオペンタール)を1回50mg静脈内投与し、1分後、5分後のVASを推定する。効果がみられない場合は同様に3回、計150mgまで使用する。効果がみられれば、バルピタール薬の服用や脊髄・脳電気刺激療法を行う。

3. モルヒネテスト

モルヒネは脊髄後角侵害受容細胞や下行性疼痛抑制機構に働いて鎮痛効果を発揮する。このことは侵害受容性疼痛に有効である。癌組織などが末梢神経を刺激して生じる痛みなどには有効である。前テストと同様にプラセボテスト後にモルヒネ1回3mgを静注し、VASが0にならないければ計5回、15mgまで行う。モルヒネテスト反応症例では、最終判定5分後に麻薬拮抗薬ナロキソンを投与してVAS7以上の再

上昇を確認する。効果がみられればオピオイドとしてブプレノルフィン（座薬又は舌下錠）を用いる。知覚神経ブロックの併用がよい。

4. リドカインテスト

ニューロパシックペイン（神経因性疼痛）に対して、リドカインの全身投与の有効性が認められている。特にA線維やC線維などの異所性自発発射なども低濃度で抑制できる。

前テストと同様にプラセボテスト後に、リドカイン1mg/kgを単回静脈内投与し、引き続き1mg/kgを30分間かけて点滴投与する。この間、同様のVASの測定を行う。効果があればメキシレチンを投与する。またリドカインテスト同様に点滴療法とする。リドカインパッチを貼付してもよい。

5. ケタミンテスト

ニューロパシックペインは、損傷や長期にわたる侵害刺激を受けている一次求心性知覚神経から放出される興奮性アミノ酸であるグルタミン酸がN-methyl-D-aspartic acid(NMDA)受容体と結合することで二次性神経細胞の過剰活動を引き起こすことにより生じると考えられている。ケタミンはこのNMDA受容体拮抗作用を有している。上述したwind up現象によりcentral sensitizationであるアロディア症状がみられる。この症状は通常では痛みを起こさない刺激により生じる痛みであり、軽いタッチや通常温度の入浴などでも痛みを生じる。

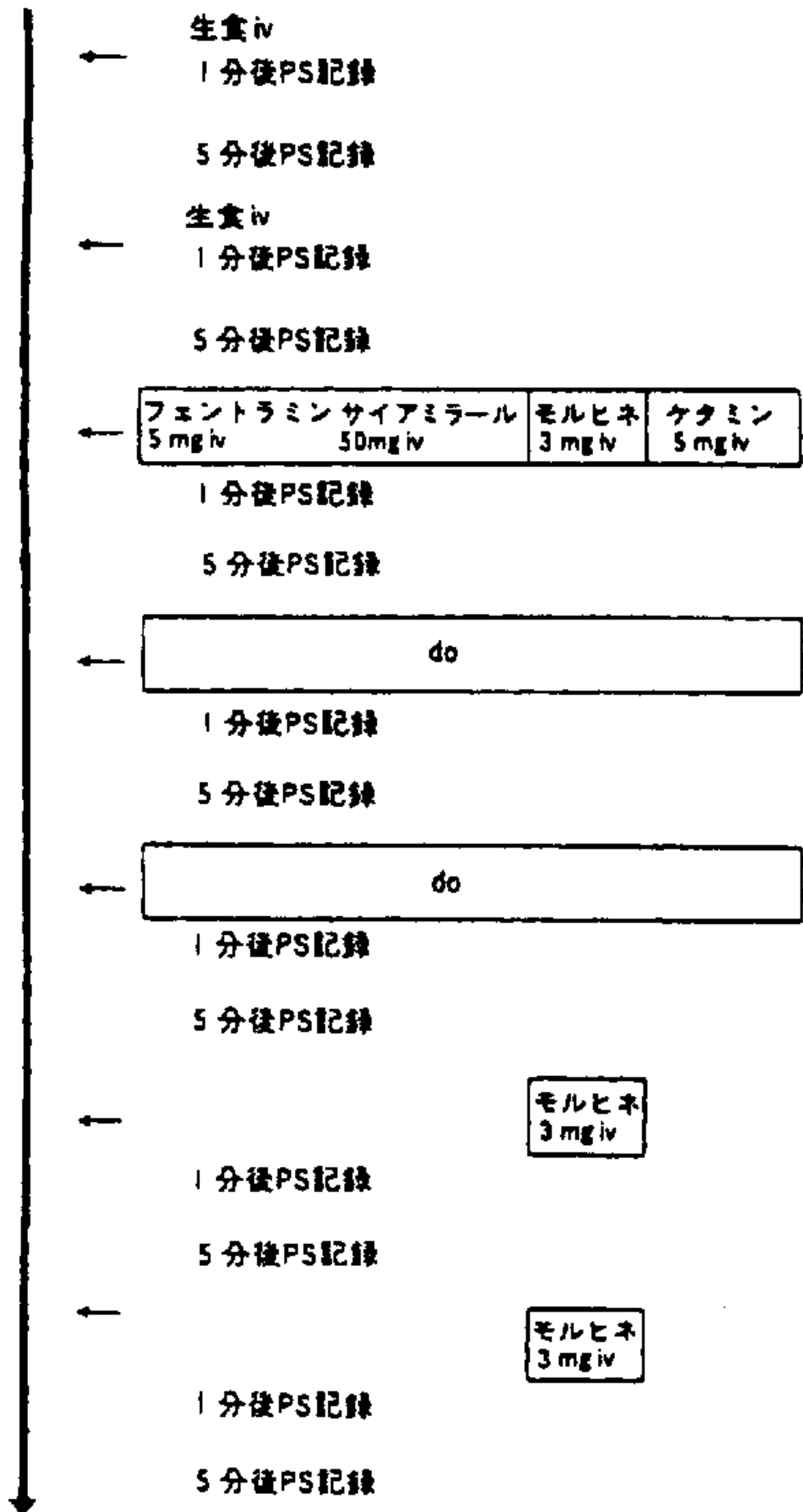
前テストと同様にプラセボテスト後にケタミン1回5mg静脈内投与し、VASが0にならなければ計3回15mgまで行う。効果がみられればケタミン持続点滴療法（図2別紙）、ケタミン服用（カプセル、水割りなど）療法を行う。

図3（別紙）にドラッグチャレンジテストの概要をまとめた。

近年、痛みの機序の解明とともに受容体レベルでの変化が明確となってきた。このことは、作用機序の異なる多種鎮痛薬を試行することにより、鎮痛効果から関連する受容体が解明されることにもつながり、鎮痛治療効果も上昇してきた。しかも単独薬物ではなく、効果のみられる薬物といくつか組み合わせ投与するバランス鎮痛療法の概念も普及しつつあり、今後の難活性鎮痛療法の見通しも明るくなってきた。

加えて実際の臨床症例を呈示して、具体的な投与方法についても述べる。

ドラッグチャレンジテストの方法 (図2) とその概要 (図3)



Drugs	Sympath	Central pain	Psychoe pain	Ectopic abnormal	NMDA	nociceptive	Guideline of treatments
Phentolamine	0						Sympath ggl block Regional i.v.
Barbiturate		0	0				Phenobarbital Pentobarbital Electrical stim
Morphine						0	Morphine NSAIDs Codeine Sensory n bl Bupre
Lidocaine				0			Lidocaine infusion Mexiletine
Ketamine					0		Ketamine inf therapy Dextromethorphan Electrical stim

参考論文

- 1)小川節郎：ドラッグチャレンジテストの意義と方法，
ペインクリニック，17:587-595,1996
- 2)有田英子，花岡一雄：疼痛機序判別試験
(drug challenge test:DCT)について，
ペインクリニック，18:108,1997
- 3)花岡一雄：難治性疼痛の治療法選択への新しい試み
ードラッグチャレンジテストー
東京都医師会雑誌，50:1321-1324,1997
- 4)花岡一雄：ペインクリニック領域における薬物療法のトピックス
難治性慢性疼痛患者への治療法選択への新しい試み
medical academy news,682:5,1998

1-4 麻薬による疼痛治療の現状と問題点

小川節郎

駿河台日本大学病院麻酔科

疼痛に対する薬物療法の内、麻薬による方法はNSAIDsによるそれと同様もっとも基本的な方法である。本シンポジウムでは臨床面における麻薬による疼痛治療の現状と問題点につき述べる。

I. 麻薬を用いる鎮痛法。

麻薬を用いる鎮痛法の対象疾患（疼痛）には以下のものがある。

- 1) がん疼痛
- 2) 手術の麻酔
- 3) 術後疼痛
- 4) 神経因性疼痛

II. がん疼痛治療における麻薬。

世界保健機構（WHO）が1986年に提唱したがん疼痛治療指針は本邦においても広く普及しつつある方法である。その中でWHOはいくつかの治療上の基本方針をあげ、麻薬の使用については以下の様な勧告をしている。すなわち、

- 1) 疼痛の程度により鎮痛薬を使い分け、NSAIDs, ついで弱オピオイドによっても痛みがコントロール出来ない場合は躊躇なく強オピオイドであるモルヒネを用いること（図1）。
- 2) モルヒネの使用は生命予後の長短によって決めるのではなく、痛みの強さのみによって決めること。
- 3) モルヒネの使用時は、その副作用対策を同時に行うこと。
- 4) モルヒネにはいわゆる天井効果（有効限界）がないので、その患者に必要な量まで徐々に増量すること、などである。

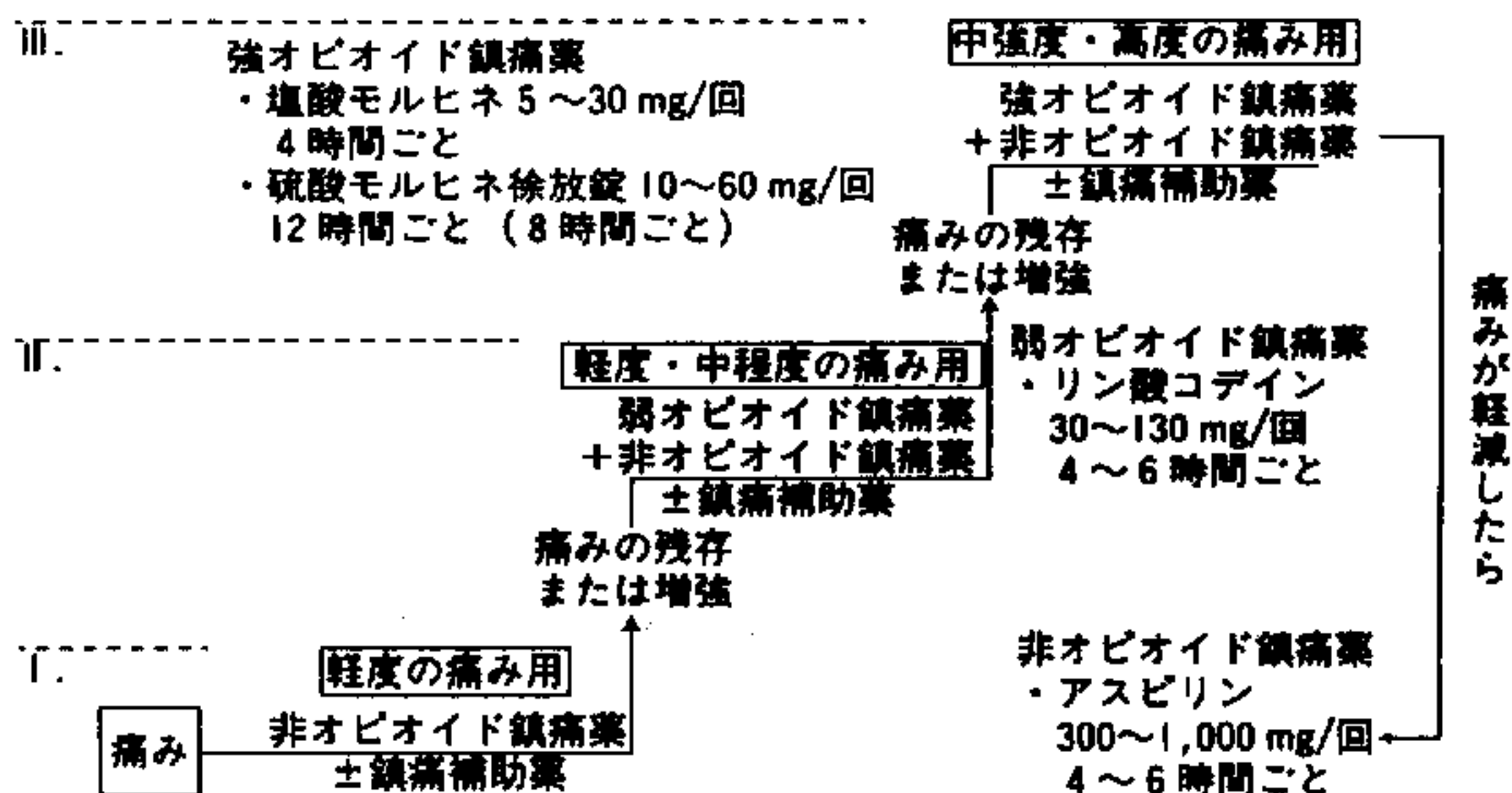


図 1 WHO 3 段階除痛ラダー。

がん疼痛治療において、必ずしもアスピリン、コデイン、モルヒネなどの鎮痛薬を段階的に選択するのではなく、疼痛が激しいときには最初からモルヒネを投与する。また、疼痛が減弱した場合にはモルヒネ投与から NSAIDs 投与に変更できる。

この指針にそってモルヒネを使用され、現在日本におけるモルヒネの年間使用量は約 600K g を越えるに至った。1986年、この指針は発表された年度のその量は約65Kgであるので、12年の間に約10倍に増加したことになる（しかしカナダの1/15-20）。

モルヒネによるがん疼痛治療が普及するにつれ、問題点もまた浮かび上がってきている。それらは、

- 1) 副作用（悪心、嘔吐、便秘、眠気、掻痒感など）に対する対処を怠るために有効なモルヒネ服用が不可能になってしまう。
- 2) 麻薬に使用にあたっては相変わらず複雑で面倒な規定にしばられ、使いにくい。
- 3) 製剤により異なる薬物速度論的性質を理解しないまま使用することにより、有効な鎮痛が得られないことがある。少なくともラグタイム（吸収を開始するまでの時間） T_{max} , C_{max} の考慮が必要である（表）。
- 4) 投与経路の変更時に投与量の変更が必要であり、その換算式を認識しておかないと効果が無くなったり、過量になったりする場合がある。

5) 実際には弱オピオイドのコデインで治療出来る場合でもモルヒネを用いるため、上記の様な失敗により治療を失敗することがある。コデインは結局体内で代謝されて、その1/10がモルヒネになるのでコデインは不必要との意見があるが、現場においてはコデインの百倍散は麻薬指定から外れていることから非常に用いやすい。WHOがん疼痛指針をさらに普及させるためにはコデインの使用法を徹底させるほうがはやいのではないかとの意見もある。

表 1 モルヒネ製剤の薬物速度論。

	ラグタイム (hr)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/ml)	AUC (ng·hr/ml)
モルヒネ水溶液 10 mg	0.12	0.5	19.5	54±15 ^{*1}
MSコンチン錠 [®] 10 mg×2 錠	1.2	3.0	18.7	125±81 ^{*2}
MSコンチン錠 [®] 10 mg×3 錠	1.46	2.7	29.9	166±78 ^{*2}
アンベック坐剤 [®] 10 mg	0.36	1.5	25.8	121±8 ^{*3}
アンベック坐剤 [®] 20 mg	0.34	1.3	35.4	170±33 ^{*3}

*1: AUC₀₋₄, *2: AUC₀₋₁₂, *3: AUC₀₋₈.

ラグタイム=吸収を開始するまでの時間, T_{max}=最高血漿中濃度に達するまでの時間, C_{max}=最高血漿中濃度, AUC=吸収されるモルヒネの量 (生物学的利用能).

各種モルヒネ製剤の薬物動態の知識の上に、モルヒネ製剤を選択したり、副作用や鎮痛効果を判定するのがよい。

III. 手術時の麻酔。

これまで最も多く用いられてきた吸入麻酔にとってかわり、現在では静脈麻酔による全身麻酔が普及してきた。吸入麻酔薬を全く用いない完全静脈麻酔は、術中の麻酔の安定性のよさ、麻酔深度の調節性のよさ、さらに術後の快適さ、合併症の少なさのため徐々に施行頻度が増えてきている。全身麻酔の3大要素 (意識消失、鎮痛、筋弛緩) のうち鎮痛を受け持つのが麻薬である。フェンタニル、モルヒネがよく用いられている。ナロキソンが市販され、麻薬がさらに用いやすくなった。

IV. 術後鎮痛における麻薬。

術後鎮痛に持続硬膜外麻酔を応用した硬膜外腔への麻薬の投与による鎮痛法がごくルチーンに行われている。例えば生理食塩水

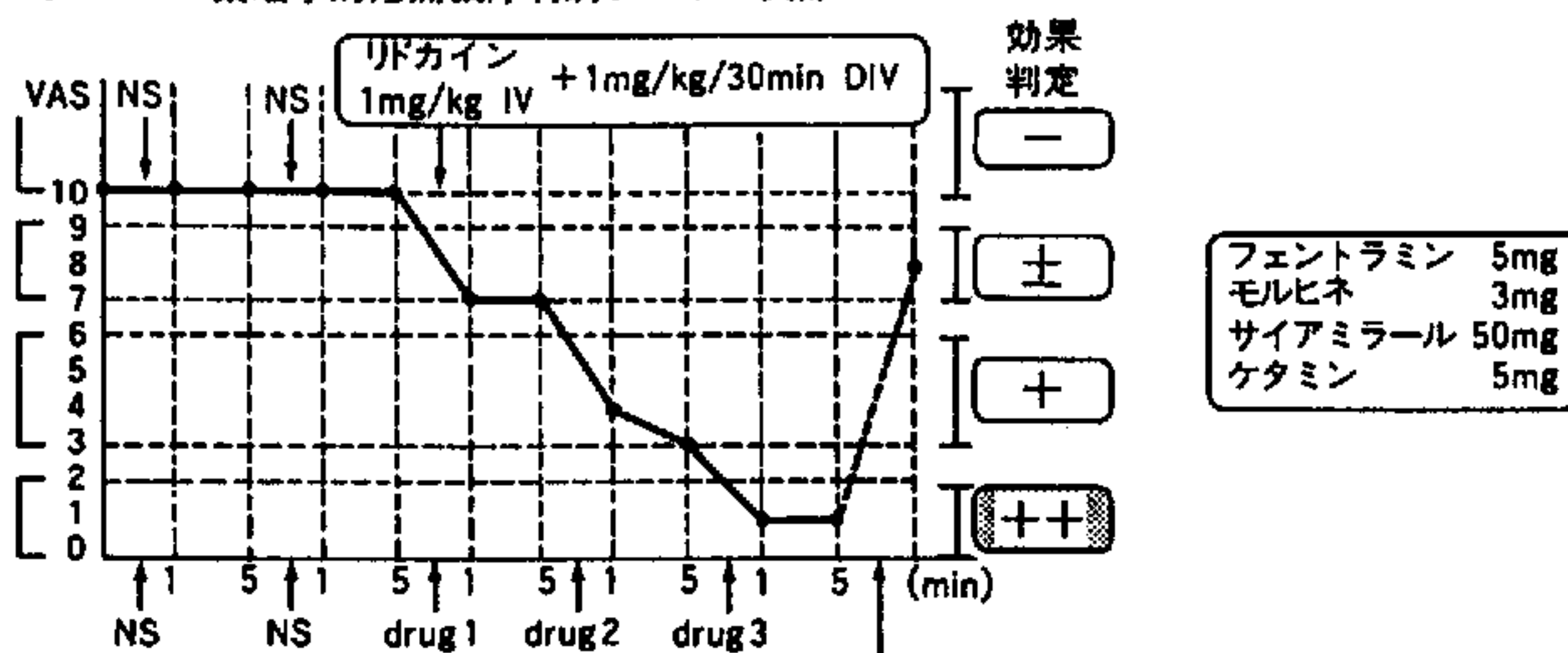
10ml に塩酸モルヒネを2mg (1/5アンプル) 混じた溶液を一日2-3回注入するとほぼ完全な鎮痛が得られる。フェンタニルもよく用いられている。

モルヒネによる尿閉、掻痒感、遅発性の呼吸抑制、腸管運動の抑制などが問題となる。生理食塩水の代わりに局所麻酔薬を用いることにより腸管運動を亢進させることができる。

V. 神経因性疼痛に対する麻薬の使用。

神経因性疼痛では内因性モルヒネ拮抗物質とされるコレシストキニン (CCK) の発現によりオピオイドの効果が減弱する。がん疼痛においてもその約30%は神経因性疼痛であるとされている。従って、神経因性疼痛の疑いを持った場合には、その疼痛機序を鑑別する必要がある。このために現在では薬理的疼痛機序鑑別試験 (Drug Challenge Test) が行われている (図2)。鎮痛に関与する薬物を少量静脈内投与し、痛みの消長を観察する方法である。モルヒネは1回に3mgを静注する。

図2. 薬理的疼痛機序判別テストの実際



神経因性疼痛と診断された症例においてもモルヒネに反応する例が希ではなく存在する。そのような例に対してはコデインの経口投与を行っている。慢性的な投与で耐性の獲得が起こるのではないかと考えられる。これに対してはNMDA受容体拮抗薬のケタ

ミンが耐性を予防したり、出来てしまった耐性をリバースすることから、ケタミンの経口投与、静脈内投与が行われている。なお、ケタミン自体による神経因性疼痛の治療も有効であり、「流行って」いる。

これらの点につき実際の症例を提示しつつのべる予定である。