

モルヒネのPK・PDに及ぼす炎症およびNSAIDs併用に関する研究

著者	木村 嘉明
著者別表示	Kimura Yoshiaki
雑誌名	博士論文要旨Abstract
学位授与番号	13301甲第4608号
学位名	博士（薬学）
学位授与年月日	2017-09-26
URL	http://hdl.handle.net/2297/00049718



学位論文要旨

近年、人口の高齢化とともに、日本における癌の罹患患者数、癌による死亡者数が増加しており、我が国にとって癌への対応は重要な問題といえる。癌患者の70%が経験するといわれている癌性疼痛は身体的苦痛だけでなく、心理的、社会的、精神的にも影響を及ぼし患者のQOLを低下させる。すなわち、癌性疼痛に対して鎮痛薬を適正に使用し、痛みをコントロールすることは、患者のQOLを維持、向上させる上で重要である。

モルヒネ (Morphine: Mor) は、WHO方式3段階除痛ラダーでは、第3段階に位置付けられている強オピオイドであり、臨床では、疼痛治療に繁用され重要な役割を果たしている。

癌性疼痛の主な原因としては神経障害性疼痛、骨転移痛、消化管閉塞、腹部膨満、炎症などがある。癌性疼痛の初期段階では、癌の進展、転移、浸潤に伴い患部に集積したマクロファージ、好中球、その部位の血管内皮細胞から放出されるプロスタグランジンにより生じる炎症性の痛みがほとんどであり、進行した癌性疼痛においても炎症は持続する。この炎症により、①血液 - 脳関門 (BBB) のP糖タンパク質の発現量増加によるモルヒネの脳への取り込み減少、②種々のトランスポーターの発現や機能の変化、③肝臓ではUGT活性の低下、④Mor胆汁中排泄を担うP糖タンパク質活性の低下、⑤血漿中 α 1-酸性糖タンパク質 (α 1-acid glycoprotein; AAG)が増加することが報告されており、Mor体内動態 (PK) が変化によりMor鎮痛効果 (PD) にも影響を与える可能性が考えられる。一方、癌性疼痛緩和の際にMorと併用されるジクロフェナック (Dic) はWHO方式3段階除痛ラダーでは、すべての段階で併用されるNSAIDSであり、ヒト *in vitro* でMorの主要代謝酵素であるUGTを阻害することから、併用によりMorのPKが変動してMorのPDに影響を与える可能性がある。今回は、MorのPKおよびPDについて、がんで生じると考えられる病態である炎症と抗炎症剤Dicの併用が及ぼす影響をラットモデルにて検討した。

PKについては、ラット炎症モデルにおいて、PK変動に関与する生理的要因に変化が認められたが、Mor投与後のPKには大きな変動はなかった。一方、通常ラットにおいてDic併用 (5 mg/kg) によりMor血中濃度の上昇が認められた。そのメカニズムはUGT活性阻害ではなく、腎排泄速度の抑制が考えられた。また、Dic量を5 mg/kgから30 mg/kgに増量してもMorのPKは大きな差は認められなかった。さらに、Mor投与後のPKに性差が認められ、雌性ラットは、Morの代謝、すなわち、M3G生成能が雄性ラットに比べ高い結果となった。さらに、雌性ラットではDic併用によるMorのPKに関する性差への影響は認められなかった。

PDについては、Dic併用時にMor血中濃度が上昇した雄性ラットは、鎮痛効果の増強が認められた。一方、PKに変化が認められなかった「ラット炎症モデル」において鎮痛効果の増強、「Dic併用時 (30 mg/kg) の雌性ラット」では、同時併用では影響が認められなかったが、3時間分離併用による鎮痛効果の減弱が認められた。これらのMorのPD変動要因は、Mor感受性の増強やP-gp量の増加による脳内取り込みの減少を考えている。Morに関するPDは、Mor血中濃度に関連することは明らかであるが、今回の結果は、Mor血中濃度以外による様々な要因によっても影響することを示唆している。本研究結果は、がん疼痛治療を実践するうえで貴重な基礎データと考える。

審査結果の要旨

がん疼痛治療において頻繁に使用されているモルヒネについては、様々なエビデンスが蓄積されてきた。しかしながら、いまだに不明な点も多い。今回は、モルヒネのPKおよびPDについて、がんで生じると考えられる病態である炎症と除痛のために併用されるNSAIDs(ジクロフェナック)が及ぼす影響をラットで検討した。ラット炎症モデルのアジュバント関節炎モデルにおいて肝UDP-グルクロン酸転移酵素(UGT)活性の低下、P-糖たんぱく質の発現低下、さらにモルヒネの血漿タンパク質結合率が上昇することを見出した、しかし、モルヒネおよび代謝産物モルヒネ-3-グルクロニド(M3G)の血中濃度の変動は見られなかった。一方、正常ラットにおいてジクロフェナックは強いUGT阻害作用を示し、併用(5 mg/kg)によりモルヒネ投与後の血中濃度は上昇することを見つけた。しかし、その機構はUGT活性阻害ではなく、腎排泄速度の抑制によると考えられた。また、モルヒネの除痛効果はジクロフェナック併用によりモルヒネの血中濃度の上昇に対応し鎮痛効果の増強が認められた。一方、ラット炎症モデルではモルヒネの血中濃度が変化しないにも係らずモルヒネの鎮痛効果が増大した。このPD変動要因としてオピオイド受容体の発現増大が推測された。以上、UGT活性を低下させる炎症の病態変化やUGT阻害活性をもつ併用薬でも通常使用される濃度ではラットのモルヒネ代謝はほとんど影響を受けないことを明らかにした。このことから臨床で経験するモルヒネで除痛できる至適投与量の個人差はモルヒネ代謝を変化させる炎症や併用薬以外の要因で起こることが示唆された。本研究結果は、臨床でがん疼痛治療をすすめるうえで貴重な基礎データと考えられる。以上のことから、本審査委員会は、審査員全員一致で、木村嘉明氏に対して博士(薬学)の学位を授与することが適当であるという判断に至った。