

難治性がん疼痛に対するオピオイド選択基準 ならびにその安全な使用法の提案

京都大学医学部附属病院 薬剤部

竹村美穂

Miho Takemura

はじめに

この度は、日本医療薬学会 2024 年度 Postdoctoral Award を受賞することができ、大変光栄に思うとともに、今後一層研究に真摯に取り組み、更なる成長を目指して参りたい。筆者は、十分量のオピオイドを使用しても鎮痛効果が得られにくい「難治性がん疼痛」に着目した研究を実施してきた。¹⁻⁵⁾ 本稿では、その成果の一部を概説する。

疼痛は、がん患者の Quality of Life を低下させる代表的な症状であり、進行がん患者の 75~90% が日常生活に大きな影響を与える疼痛を経験している。がん疼痛を難治化させる原因として、神経障害性疼痛や、オピオイドの標的受容体である μ オピオイド受容体の遺伝子多型が明らかになってきているものの、これらの難治性がん疼痛に有効な治療選択肢はほとんどない。そうした中で、新たな鎮痛効果を期待し、メサドンやタペンタドール、ヒドロモルフォンなどの新規オピオイドがこの約十年間に上市された。しかし、個々の病態と症状の特徴に応じたオピオイドの治療プロトコルは確立されていない。そこで筆者は、難治性がん疼痛に対するオピオイドの選択基準ならびにその安全な使用法の創出を目的とした臨床研究を実施した。

神経障害性疼痛を含むがん疼痛に対するタペンタドールの有効性検討²⁾

がん疼痛は、侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛

に分類される。神経障害性疼痛下では、 μ オピオイド受容体が down-regulation するため、⁶⁾ μ オピオイド受容体刺激作用薬のみを使用しても鎮痛効果が得られにくい。このような場合に、神経障害性疼痛治療ガイドラインでは、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有する抗うつ薬や、N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体拮抗薬などの鎮痛補助薬の追加投与が推奨されている。そのような中、オピオイドの中で唯一 NMDA 受容体拮抗作用を併せ持つメサドンが、神経障害性疼痛を含むがん疼痛に対し強力な鎮痛効果を示すことが報告された。⁷⁾ 薬理学的観点から考えると、ノルアドレナリン再取り込み阻害作用を併せ持つタペンタドールにも同様の効果が期待されるが、がん患者の神経障害性疼痛に対する有効性は報告されていない。そこで、神経障害性疼痛への有効性が報告されているメサドンと、 μ オピオイド受容体刺激作用のみを有するヒドロモルフォン、オキシコドン、フェンタニルを比較対照とし、神経障害性疼痛を含むがん疼痛に対するタペンタドールの有効性を検証した。その結果、タペンタドールを使用した患者の疼痛強度減少量は、メサドンを使用した患者と同等であり、さらに、ヒドロモルフォンやオキシコドン、フェンタニルを使用した患者より大きかったことから (図 1)、神経障害性疼痛を含むがん疼痛に対するタペンタドールの有効性が示唆された。

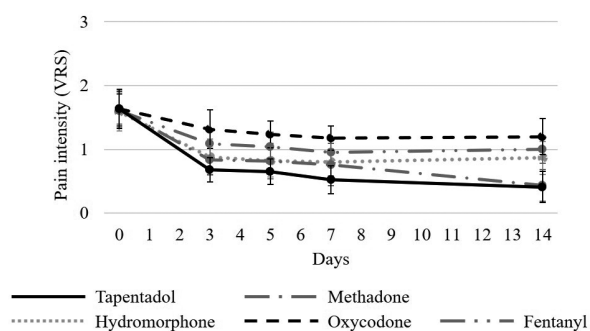


図1 各オピオイド開始前後における疼痛強度の経時変化

各オピオイド開始前後の疼痛強度をタペンタドール群、メサドン群、ヒドロモルフォン群、オキシコドン群、フェンタニル群の間で比較した。疼痛強度の評価スケールについて、一般的にはNRS（0：痛みなし～10：想像できる最大の痛み）が用いられるが、本検討は後方視的観察研究であり、カルテ上にNRSの記載がない症例が一定数存在したため、VRS（0：痛みなし～3：耐えられないほどの痛み）を用いた。

OPRM1 A118G多型によるオピオイド疼痛治療への影響の比較検討⁵⁾

遺伝学的観点から患者に最適なオピオイドを選択するための知見を得ることを目的とした前方視的観察研究を実施した。オピオイドの効果発現には個人差が存在し、その主な原因として、 μ オピ

オイド受容体遺伝子（*OPRM1*）のA118G多型（rs1799971）が大きく寄与している。⁸⁾ この変異では、*OPRM1*の翻訳領域における118番目の塩基がアデニン（A）からグアニン（G）に置換されることで、 μ オピオイド受容体細胞外ドメインの糖鎖付加部位が変化し、Gアレルキャリアでは μ オピオイド受容体刺激作用薬の効果が減弱する。一方、メサドンはA118G多型の影響を受けないことが報告されており、⁹⁾ 筆者らが実施してきた過去の研究結果^{2,4)}から考えると、タペンタドールもA118G多型の影響を受けにくいことが予想されるが、詳細は不明である。そこで、がん疼痛緩和目的でオピオイドを開始し、血液検査を実施した入院患者を対象として、A118G多型が各オピオイドの効果発現に影響を及ぼすか否かについて比較した。A118G多型は、全血からゲノムDNAを抽出し、TaqManプローブを用いたリアルタイムPCR法により解析した。その結果、ヒドロモルフォンやオキシコドン、フェンタニルを使用した患者では、AAキャリアに比べてAGキャリアとGGキャリアの疼痛強度減少量が有意に小さかった。一方、タペンタドールやメサドンを使

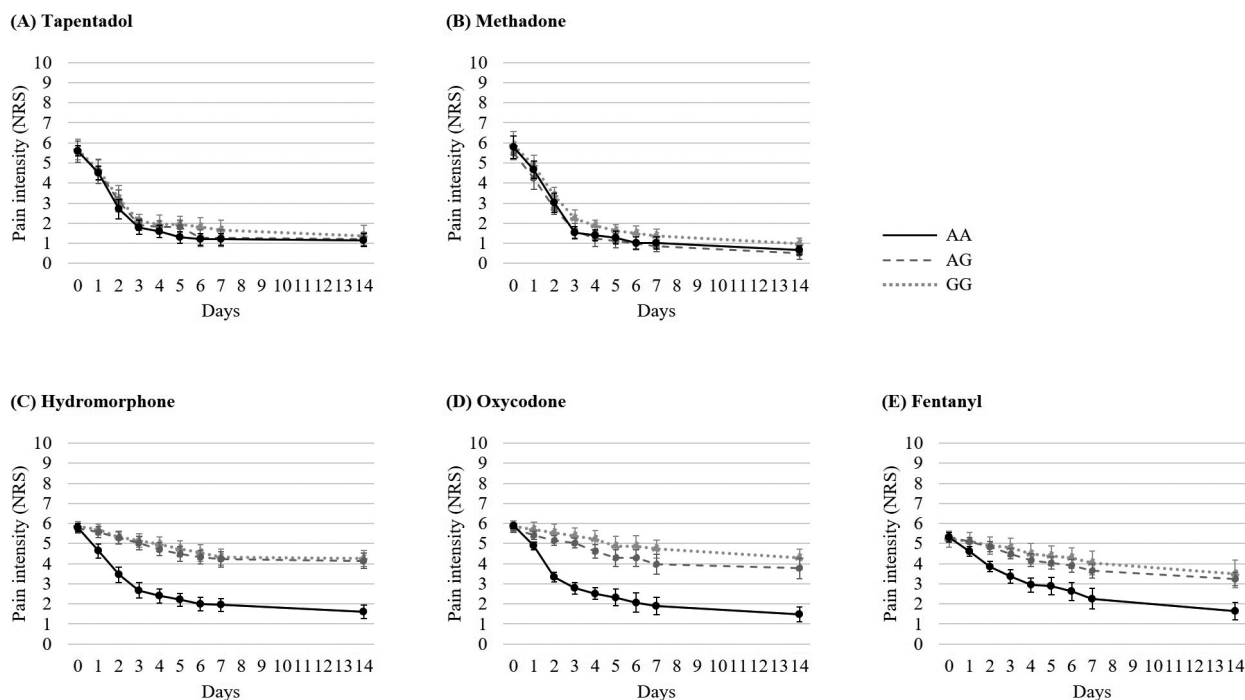


図2 AA, AG, GG群間での疼痛強度推移の比較

(A) タペンタドール、(B) メサドン、(C) ヒドロモルフォン、(D) オキシコドン、(E) フェンタニル使用患者における疼痛強度を、NRSにより評価し、A118G多型間で比較した。

用した患者では AA, AG, GG キャリア間で疼痛強度減少量に有意差はなかった (図 2)。したがって、ヒドロモルフォン、オキシコドン、フェンタニルが A118G 多型の影響を受けやすい一方で、タベンタドールとメサドンは A118G 多型の影響を受けにくいと、G アレルキャリアに対して有望な治療選択肢になり得ると考えられた。

謝辞

本研究の遂行にあたり多大なるご指導・ご鞭撻を賜りました大阪大学大学院薬学研究科 池田賢二先生、仁木一順先生、敦賀市立看護大学 岡本禎晃先生、市立芦屋病院緩和ケア内科 松田良信先生に厚く御礼申し上げます。また、種々のご助言・ご指導を賜りました大阪大学医学部附属病院薬剤部 奥田真弘先生、池村健治先生、京都大学医学部附属病院薬剤部 寺田智祐先生に衷心より感謝申し上げます。

引用文献

- 1) Takemura M, Niki K, Okamoto Y, Matsuda Y, Ueda M, Uejima E, The Adequateness of Methadone for Japanese Terminal Cancer Patients Can Be Determined Earlier than 7 Days: A Preliminary Retrospective Study, *JMA J*, 2020, **3**, 258-264.
- 2) Takemura M, Niki K, Okamoto Y, Matsuda Y, Omae T, Takagi T, Ueda M, Tapentadol in Cancer Patients with Neuropathic Pain: A Comparison of Methadone, Oxycodone, Fentanyl, and Hydromorphone, *Biol Pharm Bull*, 2021, **44**, 1286-1293.
- 3) Takemura M, Niki K, Okamoto Y, Matsuda Y, Kohno M, Ueda M, Identification of Factors Con-

tributing to Methadone-Induced Daytime Sleepiness in Cancer Patients and Proposal of the Conversion Ratio from Other Opioids to Oral Methadone: A Retrospective Cohort Study, *Palliat Med Rep*, 2023, **4**, 194-201.

- 4) Takemura M, Niki K, Okamoto Y, Tamura H, Kawamura T, Kohno M, Matsuda Y, Ikeda K, Differences in the Analgesic Effect of Opioids on Pain in Cancer Patients With Spinal Metastases, *Palliat Med Rep*, 2023, **4**, 220-230.
- 5) Takemura M, Niki K, Okamoto Y, Kawamura T, Kohno M, Matsuda Y, Ikeda K, Comparison of the Effects of *OPRM1* A118G Polymorphism Using Different Opioids: A Prospective Study, *J Pain Symptom Manage*, 2024, **67**, 39-49.
- 6) Kohno T, Ji RR, Ito N, Allchorne AJ, Befort K, Karchewski LA, Woolf CJ, Peripheral axonal injury results in reduced mu opioid receptor pre- and post-synaptic action in the spinal cord, *Pain*, 2005, **117**, 77-87.
- 7) Haumann J, Geurts JW, van Kuijk SM, Kremer B, Joosten EA, van den Beuken-van Everdingen MH, Methadone is superior to fentanyl in treating neuropathic pain in patients with head-and-neck cancer, *Eur J Cancer*, 2016, **65**, 121-129.
- 8) Vieira CMP, Fragoso RM, Pereira D, Medeiros R, Pain polymorphisms and opioids: An evidence based review, *Mol Med Rep*, 2019, **19**, 1423-1434.
- 9) Xie X, Gu J, Zhuang D, Zhou Y, Chen X, Shen W, Li L, Liu Y, Xu W, Hong Q, Xu Z, Chen W, Zhou W, Liu H, Association between rs1799971 in the mu opioid receptor gene and methadone maintenance treatment response, *J Clin Lab Anal*, 2022, **36**, e24750.