



Title	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
Author(s)	竹村, 美穂
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://doi.org/10.18910/96148">https://doi.org/10.18910/96148</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

## 論文内容の要旨

氏 名 （ 竹 村 美 穂 ）

論文題名 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

## 論文内容の要旨

痛みは、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痛みを経験している。中等度から高度のがん疼痛治療において、十分量のオピオイドを使用しても一部の患者では鎮痛効果が得られない場合がある。痛みを難治化させる原因として、がん疼痛の一種である神経障害性疼痛や骨転移痛、さらに、オピオイドの標的受容体である $\mu$ 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が、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。そのような中、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十年間に上市されたものの、適応となる患者の基準や、副作用対策に関するコンセンサスが得られていない。そこで本検討では、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。

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、 $\mu$ オピオイド受容体がdown-regulationするため、 $\mu$ 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。一方、オピオイドの中で唯一N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体阻害作用を併せ持つメサドンが、神経障害性疼痛に対し強力な鎮痛効果を示すことが報告された。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明らかにされていない。そこで第1章では、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、 $\mu$ 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、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。安全性に関して、タペンタドールを使用した患者では、有害事象のために減量や投与中止となった症例はなかった。一方、メサドンを使用した患者では、日中の過度な眠気が発生し身体活動度が低下したため、メサドンの減量もしくは中止に至った症例を複数認めた。メサドンは、他のオピオイドを用いても効果が得られない疼痛に適応があり、その開始量は先行オピオイドの経口モルヒネ換算一日量 (MEDD) に基づいた換算表を目安に決められる。しかし、換算表には幅があるため、先行オピオイドからメサドンへ変更する際にメサドンが過量になり、過度な眠気の発生率が上昇する可能性が考えられる。そこで、がん疼痛緩和目的でメサドンを開始した患者を対象として、後ろ向きコホート研究を実施した。まず、メサドン開始後の過度な眠気の要因を明らかにするために、多変量ロジスティック回帰分析を実施した。その結果、先行オピオイドのMEDD (オッズ比: 0.941,  $p < 0.001$ ) とメサドン開始量 (オッズ比: 1.395,  $p < 0.001$ ) が過度な眠気の要因として特定され、先行オピオイドのMEDDに対してメサドン開始量が多い場合に過度な眠気が発生することが明らかとなった。さらに、過度な眠気を誘発せず先行オピオイドからメサドンへ変更するための換算比を算出するためにreceiver operator characteristic (ROC) 曲線を作成した結果、カットオフ値は0.240であった (ROC曲線下面積: 0.909,  $p < 0.001$ )。したがって、先行オピオイドのMEDDに対するメサドン開始量の比率を0.240以下にすることで、メサドン開始後の過度な眠気の発生を抑え、安全にメサドンを導入できる可能性が示された。

次に、がん疼痛の中で最も発生頻度が高く、難治化しやすい骨転移痛に着目し、オピオイド選択基準の創出を目的とした後ろ向き観察研究を実施した。骨転移痛には侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛の要素が混在しており、第1章の結果から、神経障害性疼痛を含んだ骨転移痛にはタペンタドールとメサドンの効果が期待される。そこで第2章では、神経障害性疼痛の代表的な症状であるしびれの有無で患者を分けた上で、疼痛強度減少量をオピオイド間で比較した。その結果、しびれがない患者では、いずれのオピオイド間でも疼痛強度減少量に有意差はなかった一方で、しびれがある患者では、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に比べて、タペンタドールやメサドンを使用した患者の疼痛強度減少量が有意に大きかった。したがって、タペンタドールおよびメサドンは、しびれを伴った骨転移痛に対し、他のオピオイドよりも有効性が高い可能性が示された。

さらに、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向き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、 $\mu$ 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ことが様々な先行研究で報告されている。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、 $\mu$ 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 $\mu$ オピオイド受容体刺激作用薬の効果が減少する。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、第1章および第2章の結果から考えると、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、A118G多型がタペンタドールの効果発現に及ぼす影響は明らかにされていない。そこで第3章では、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及ぼす影響を比較した。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用した患者ではAA、AG、GGキャリア間で有意差はなかった。したがって、ヒドロモルフォン、オキシコドン、フェンタニルはA118G多型の影響を受けやすい一方で、タペンタドールとメサドンはA118G多型の影響を受けにくいいため、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。

以上、本研究では、がん疼痛の中でも特に治療抵抗性を示す原因になり得る、神経障害性疼痛やしびれを伴った骨転移痛、OPRM1 A118G多型を有する患者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を検討した。本研究が、難治性がん疼痛に対する治療法確立の一助となることを期待する。

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 ( 竹 村 美 穂 )			
論文審査担当者	(職)		氏 名
	主 査	教授	池田 賢二
	副 査	教授	橋本 均
	副 査	教授	近藤 昌夫

## 論文審査の結果の要旨

がん患者の痛みは、生命活動としての根幹たる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%が大きなQOL低下を伴う疼痛を経験している。中等度から高度のがん疼痛治療において、十分量のオピオイドを使用しても一部の患者では鎮痛効果が得られない場合がある。このような難治性がん疼痛の代表例として神経障害性疼痛や骨転移痛が挙げられ、本研究は、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て、主に次の3点について取り組んでいる。神経障害性疼痛を含む痛みへの新規オピオイドの有効性を確認するための、メサドン・タペンタドールと他のオピオイドの有効性比較、がん疼痛の中で最も発生頻度が高く難治化する傾向のある骨転移痛に着目した、神経障害性疼痛の代表的な症状であるしびれの有無によるオピオイド間の疼痛緩和効果の比較、および $\mu$ オピオイド受容体の遺伝子多型に基づいたオピオイド選択指標としての可能性検証である。これらの取り組みから以下の結論を得た。

- 1) 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、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。
- 2) 先行オピオイド使用量に対するメサドン開始量の比率を適正とすることで、メサドン開始後の過度な眠気の発現を抑え、安全にメサドンを導入できる可能性が示された。
- 3) しびれは骨転移痛の治療薬を選択する際の重要な指標であり、しびれを伴った骨転移痛を有する症例には、 $\mu$ オピオイド受容体刺激作用のみを有するオピオイドよりもタペンタドールもしくはメサドンの使用を積極的に検討すべきであると考えられた。
- 4) A118G多型について、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用した患者ではAA、AG、GGキャリア間で有意差はなかった。したがって、タペンタドールとメサドンは、OPRM1 A118G多型の影響を受けないため、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。

これらの結論から、疼痛緩和に向けたオピオイド選択基準を新規に創出することを可能とした。

以上、疼痛緩和に使用される作用機序を異にするオピオイドが複数存在するものの、未だ治療アルゴリズムが確定していないために治療方針の標準化が成されておらず、結果、疼痛緩和の最適化が成されていない現状において、ひとつ疼痛緩和におけるオピオイド使用の最適化アルゴリズムを創出したことより、博士（薬学）の学位論文に値するものと認める。