

# オピオイド併用硬膜外バルーン式持続注入器の 術後使用中止症例の検討

関山裕詩<sup>1)</sup>、角田俊信<sup>2)</sup>、鎮西美栄子<sup>1)</sup>、有田英子<sup>1)</sup>、花岡一雄<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 東京大学医学部付属病院麻酔科・痛みセンター

<sup>2)</sup> 虎の門病院麻酔科

【要旨】オピオイド併用硬膜外バルーン式持続注入器の術中からの使用はほぼルーチンといえる。しかし覚醒後、種々の理由によりその注入器の使用を中止せざるを得ない症例がある。その場合麻酔処理の煩雑さや術後鎮痛手段の喪失に悩むことになる。そこで術後使用中止症例を retrospective に検討し、中止理由や患者背景について考察する。これらの情報は術後使用中止回避に役立つと考えられる。

## 演題取り消し

# μオピオイド受容体遺伝子多型と覚醒剤依存との相関

井手 聡一郎<sup>1),2)</sup>、小林 秀昭<sup>1)</sup>、田中 慶子<sup>1)</sup>、沈 昊偉<sup>1)</sup>、氏家 寛<sup>3)</sup>、関根 良統<sup>3)</sup>、  
尾崎 紀夫<sup>3)</sup>、稲田 俊也<sup>3)</sup>、原野 睦生<sup>3)</sup>、小宮山 徳太郎<sup>3)</sup>、山田 光彦<sup>3)</sup>、伊豫 雅臣<sup>3)</sup>、  
糸川 昌成<sup>3)</sup>、池田 和隆<sup>1)</sup>、曾良 一郎<sup>1),3),4)</sup>

<sup>1)</sup> (財) 東京都医学研究機構 東京都精神医学総合研究所 分子精神医学研究部門

<sup>2)</sup> 京都大学大学院薬学研究科 生体機能解析学分野

<sup>3)</sup> 薬物依存ゲノム解析研究グループ (JGIDA)

<sup>4)</sup> 東北大学大学院医学系研究科 神経科学講座精神神経生物学分野

## Polymorphisms in the human $\mu$ opioid receptor gene associated with addiction to methamphetamine

Soichiro Ide<sup>1),2)</sup>, Hideaki Kobayashi<sup>1)</sup>, Keiko Tanaka<sup>1)</sup>, Haowei Shen<sup>1)</sup>, Hiroshi Ujike<sup>3)</sup>, Yoshimoto Sekine<sup>3)</sup>,  
Norio Ozaki<sup>3)</sup>, Toshiya Inada<sup>3)</sup>, Mutsuo Harano<sup>3)</sup>, Tokutaro Komiyama<sup>3)</sup>, Mitsuhiko Yamada<sup>3)</sup>,  
Masaomi Iyo<sup>3)</sup>, Masanari Itokawa<sup>3)</sup>, Kazutaka Ikeda<sup>1)</sup>, Ichiro Sora<sup>1),3),4)</sup>,

<sup>1)</sup> Department of Molecular Psychiatry, Tokyo Institute of Psychiatry,  
Tokyo Metropolitan Organization for Medical Research, Tokyo, JAPAN

<sup>2)</sup> Department of Molecular Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences,  
Kyoto University, Kyoto, Japan

<sup>3)</sup> Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse (JGIDA)

<sup>4)</sup> Division of Psychobiology, Department of Neuroscience,

Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, JAPAN

Summary: We have identified new polymorphisms in  $\mu$ -opioid receptor gene (OPRM) and investigated the associations with polymorphisms in OPRM and methamphetamine (METH) abuse in Japanese subjects. There were differences in allelic frequencies between of Japanese subjects and of previously reported Caucasian and African American subjects. We found a significant difference in allele frequency of single nucleotide polymorphism (SNP), IVS (intervening sequence)2+G691C between Japanese control and METH abusers. Further analysis using detail clinical data revealed that several SNPs are also associated with METH psychosis. These data suggested that alleles of OPRM may provide information about vulnerability of METH abuse and prognosis for METH psychosis.

## 緒言

$\mu$  オピオイド受容体はモルヒネなどの麻薬性鎮痛薬の主たる作用部位であり、鎮痛のみならず、依存・耐性や様々な副作用にもその関与が知られている。さらに、オピオイド系の薬物のみならず、アルコールやコカインなどの物質に対する依存においても、 $\mu$  オピオイド受容体の関与が示唆されている<sup>1-5)</sup>。 $\mu$  オピオイド受容体の遺伝子多型を解析することで、これらの $\mu$  オピオイド受容体を介した鎮痛・依存などの作用に個人差が生じる機構を解明する有用な知見が得られることが期待される。本研究では、近年日本国内で深刻化している覚醒剤（メタンフェタミン：METH）依存と日本人における $\mu$  オピオイド受容体遺伝子多型との相関性を検討した。

## 実験方法

ゲノムサンプルは日本人の健常人並びに METH 依存患者より採取した血液よりフェノール抽出法を用いて精製した。血液を採取する際に、全ての対象者に文書による同意を得て、東京都精神医学総合研究所及び関連施設の倫理指針に沿って実験を行った。集めたサンプルの平均年齢（35.9 ± 1.0）、性別（男：女=3：1）、並びに居住地域分布は健常人と METH 依存患者群で差が見られなかった。まず、健常人 44 サンプルを用いて全エクソン領域（exon 1-4）開始コドンより 5'上流側 5.5 kbp、終止コドンより 3'下流側 14 kbp、及び intron 2 全領域と intron 1, 3 の繰り返し配列を含む一部の領域に関して PCR-sequence 法を用いて解析を行った。見いだした 98 の遺伝子

多型の中から、頻度の高い遺伝子多型を含む領域を、健常人 179 サンプル及び METH 依存患者 128 サンプルに関して遺伝子多型の解析を行った。また、A118G 並びに IVS2+G691C の二つの SNP に関しては、これまでの多くの報告と異なる多型頻度が見られたため、さらに健常人の例数を増やして解析を行った。

## 結果

健常人 44 サンプルを用いた解析により、既に報告のあった 3 つの一塩基多型（SNP）を含め 98 の遺伝子多型を見いだした。日本人においては、翻訳領域の存在する多型は A118G（Asn40Asp）のみであり、これまで欧米人で報告されていた他の翻訳領域に存在する多型（e.g. C17T）<sup>6-10)</sup>は見られなかった。また、さらに高頻度の多型に関しサンプル数を増やして検討したところ、日本人でも見られた多型の頻度も欧米人と比較して有意に異なるものであった（日本人の多型頻度、A118G 45.6%、IVS2+G691C 81.9%。欧米人の多型頻度<sup>6-10)</sup>、A118G 7.5 - 25.8%、IVS2+G691C 42.5 - 53.3%）。また、intron 3 内の一部多型と 3'非翻訳領域内に存在する一部多型で、ほぼその発生が一致する SNP 群が見いだされ、約 55kbp にわたって存在する 32 の多型が完全に同時に見られた。さらに、それら SNP 群と他の多型に関しても、ハプロタイプ解析、並びに連鎖不平衡解析を行った結果、一部の多型を除き、 $\mu$  オピオイド受容体遺伝子の全域にわたり広範囲で有意な連鎖不平衡が存在することが明らかとなった。

この解析から、その多型頻度が高い 10 箇所の SNPs 及び 3 つの塩基繰り返し配列に関して

METH 依存患者のサンプルを用い解析を行ったところ、intron 2 内に存在する SNP、IVS2+G691C に関して、その genotype 及び allele 頻度が健常人 (GG 3%, GC 31%, CC 66% : allelic frequency = 81.9%) と METH 依存患者群 (GG 9%, GC 33%, CC 58% : allelic frequency = 74.8%) で有意に異なっていた (Chi-square test,  $P=0.023$  and  $P=0.021$ )。

さらに、これら METH 依存患者を臨床情報を基に覚醒剤精神病の発生時期・持続期間・再燃性、さらに多剤乱用に関して分類して、解析を行った。まず覚醒剤使用から妄想・幻覚を生じるようになるまでの期間 (三年以内 ( $n=54$ )、それ以上 ( $n=53$ )) で分類したところ、その期間が三年以内の群において健常人と比較し 3 つの SNP (A118G, IVS2+G691C and IVS3+A6151G) においてその多型頻度に有意な差が見られた。次に覚醒剤の使用を止めてからも妄想・幻覚が続いた期間 (一週間以内 ( $n=72$ )、一週間から一ヶ月 ( $n=17$ )、一ヶ月以上 ( $n=26$ )) で分類したところ、その一週間以内に妄想・幻覚が起こらなくなった群において健常人と比較して IVS2+G691C において多型頻度に有意な差が見られた。さらに、再燃性の有無 (有 ( $n=86$ )、無 ( $n=42$ )) に関して分類したところ、再燃性が存在する群で健常人と比較して SNP IVS2+G691C において多型頻度に有意な差が見られた。これらの分類で有意であった群は、いずれも健常人と比較して多型頻度が少なかった。最後に、多剤乱用を指標として分類した。モルヒネ、ヘロイン、大麻など、他の薬物の乱用歴がある群 ( $n=43$ ) 並びにアルコールやシンナーなどに対して乱用歴を有する群 ( $n=49$ ) と比較して、METH のみ乱用歴がある患者群 ( $n=36$ ) において、健常人と比較して 2 つの SNP (IVS2+G691C and

IVS3+C8497T) の多型頻度は有意に異なっていた。

## 考察

$\mu$  オピオイド受容体は薬物依存を始めとして様々な作用に関与しており、また、それらの  $\mu$  オピオイド受容体を介した作用には個人差が多く存在する。 $\mu$  オピオイド受容体遺伝子多型の研究を行うことで、薬物依存治療に繋がる知見が得られることが期待される。

今回の実験において、これまで報告されてきた欧米人の OPRM1 内に存在する遺伝子多型頻度と比較し、日本人の多型頻度は大きく異なっており、あらためてそれぞれの人種を用いた多型解析の重要性を示唆する結果となった。また、OPRM1 内には強い連鎖不平衡が存在することが新たに明らかとなり、今後、この連鎖が何らかの疾患・症状に影響を与えているのか、さらなる検討が必要である。

METH 依存患者を臨床情報により分類し解析したところ、妄想・幻覚の発現時期、持続期間並びに再燃性の有無において、いくつかの SNP で有意な群が見られ、これらはいずれも健常人と比較して多型頻度が少なかった。このことは、メジャーアレルを持つ群の方が METH に対して脆弱性を有することを示唆している。また、多剤乱用を形成している群は、遺伝子多型との相関性を検討したところ、METH のみ乱用歴がある患者において有意な差が見られた。多剤乱用を形成している群は、METH 依存形成にいたる要因として、遺伝要因よりもむしろ環境要因の寄与が大きいのではないかと考えられる。

METH は主にドパミン神経系を介してその作

用を発現すると考えられており、これまで行われてきた METH 依存の遺伝子多型研究の多くは D2、D4 受容体に焦点をあてていた<sup>11-12)</sup>。μ オピオイド受容体は、アルコールやコカイン依存の形成に関与していることが近年の遺伝子改変マウスを用いた研究を中心として明らかにされてきており、さらにこれまでの様々な薬理学的研究からドパミン神経を介した薬物依存形成のメカニズムとオピオイド神経系の相互作用の存在が示唆されてきた<sup>13-15)</sup>。本研究は、μ オピオイド受容体の遺伝子多型がドパミン神経を介した覚醒剤依存形成に対し何らかの影響を与えることを示唆し、遺伝子多型の研究として初めて、両神経系の相互作用の存在を示唆している。

9) Gelernter J, Kranzler H, Cubells J: *Mol Psychiatry*. 4(5) 476-83 (1999)

10) Franke P, et al.: *Am J Med Genet*. 105(1) 114-9. (2001)

11) Sery O, et al.: *Physiol Res*. 50(1) 43-50. (2001)

12) Tsai SJ, et al.: *Psychiatr Genet*. 12(1) 29-33 (2002)

13) King MA, et al.: *J Neurosci* 21(19) 7788-7792. (2001).

14) Rouge-Pont F, et al.: *J Neurosci* 22(8) 3293-3301. (2002).

15) Smith JW, et al.: *Neuroscience* 113(4) 755-765. (2002).

## 引用文献

- 1) Becker A, et al.: *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 365(4) 296-302 (2002)
- 2) Contarino A, et al.: *Eur J Pharmacol*. 446(1-3) 103-9 (2002)
- 3) Reid LD, Hunter GA: *Alcohol*. 1(1) 33-7 (1984)
- 4) Roberts AJ, et al.: *J Pharmacol Exp Ther*. 293(3) 1002-8 (2000)
- 5) Hall FS, Sora I, Uhl GR: *Psychopharmacology (Berl)*. 154(1) 43-9 (2001)
- 6) Bond C, al.: *Proc Natl Acad Sci USA*. 95(16) 9608-13 (1998)
- 7) Bergen AW, et al.: *Mol Psychiatry*. 2(6) 490-4 (1997)
- 8) Sander T, et al.: *Alcohol Clin Exp Res*. 22(9) 2108-10 (1998)

# モルヒネの至適投薬時刻の設定を指向した研究

松尾綾香、吉田都、大戸茂弘、

藤秀人、樋口駿

九州大学薬学府薬物動態学講座

## The influence of dosing time on morphine analgesic effect

Ayaka Matsuo, Miyako Yoshida, Shigehiro Ohdo,

Hideto To, Shun Higuti

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University, Fukuoka Japan

Summary: In ICR mice, there was a significant 24-hr rhythm in the latency of thermal response at 30 min after morphine (15 mg/kg, i.p.) injection. The rhythmic pattern resembled overall the rhythm occurring in the latency of thermal response under nondrugged state. The  $\mu$ -opioid receptor expression was significantly greater at the dark phase than the light phase. The present study suggests that 24-hr rhythm of morphine analgesic effect is consistent with 24-hr rhythm of  $\mu$ -opioid receptor expression.

## 緒言

多くの生体機能や疾患症状には約 24 時間を周期とする日周リズムが認められ、薬物の効果や副作用の発現が投薬時刻により変化することが報告されており、モルヒネもその一つである。このため、モルヒネの鎮痛効果の日周リズムを考慮した薬物治療（時間治療）により、より有効かつ効率の良いペインコントロールが可能になると考えられる。

一方、生体リズムは明暗周期、摂食、睡眠などの影響を受けて変化し、中でも摂食時間帯（食事を摂る時間帯）は、薬物活性の日周リズムに大きな影響を及ぼすことが報告されている。本研究では、まずモルヒネの鎮痛効果に及ぼす投薬時刻の影響を検討し、さらにモルヒネの鎮痛効果に及ぼす時間制限摂食の影響を薬力学的側面から検討した。

## 実験方法

**実験動物：**明暗周期（明期：7:00~19:00）自由摂食条件下もしくは時間制限摂食条件下（摂食：9:00~17:00）で 2 週間飼育した 6 週齢 ICR 雄性マウスを使用した。

**鎮痛効果の日周リズム：**モルヒネ（15mg/kg, i.p.）を 09:00, 13:00, 17:00, 21:00, 01:00, 05:00 の 6 時点いずれかに投薬後 30 分目に Hot-plate 法で測定した。

**脳内モルヒネ濃度：**上記 6 時点のうち 2 時点を選択して、モルヒネ（15mg/kg, i.p.）を投薬後 30 分目に脳を採取し、HPLC 法で測定した。

**μ-opioid receptor の mRNA 発現量:** 上記 6 時点のうち 2 時点を選択して、脳幹を採取し総 RNA を抽出後、RT-PCR 法で測定した。

**μ-opioid receptor の特異的結合量:** 上記 6 時点のうち 2 時点を選択して、脳幹を採取し【<sup>3</sup>H】-DAMGO を用いた binding assay 法で測定した。

**血漿中コルチコステロン濃度:** 上記 6 時点のいずれかにマウス眼窩静脈から採血後 Radio-Immuno-sorbent assay 法で測定した。

## 結果及び考察

自由摂食条件下において、モルヒネの鎮痛効果は、休息期である明期に低値、活動期である暗期に高値を示す有意な日周リズムが認められた。その機序として薬物動態学的側面から検討したところ、モルヒネの脳内濃度には投薬時刻による差は認められなかった。一方、薬力学的側面から検討したところ、作用部位である脳幹の μ-opioid receptor 発現に日周リズムが認められた。以上の結果から、モルヒネの鎮痛効果の日周リズムの成因として、作用部位である μ-opioid receptor 発現の日周リズムが関与していることが示唆された。さらに、摂食時間帯を自由摂食時の暗期から明期にシフトさせる時間制限摂食条件下において、モルヒネの鎮痛効果及び作用部位である脳幹の μ-opioid receptor 発現の日周リズムについて検討をした。その結果、鎮痛効果の日周リズムは、自由摂食群に比較して位相(ピークを示す時刻)が逆転していた。さらに、μ-opioid receptor 発現の日周リズムについて検討したところ、鎮痛効果と同様に、自由摂食群と比較して μ-opioid receptor 発現の日周リズムの位相は逆転していた。

そこで、時間制限摂食による μ-opioid receptor 発現の日周リズム位相変化の機序について検討を行なった。その結果、時間制限摂食条件下では、多くの生体内物質の転写制御と関連している内因性ステロイドであるコルチコステロンの分泌リズムが変容していた。このため、μ-opioid receptor 発現の日周リズム変容機序としてコルチコステロンの関与が示唆された。

以上の結果から、作用部位である μ-opioid receptor 発現の日周リズムを把握することでモルヒネの至適投薬時刻の設定が可能となることが示唆された。

## 引用文献

- 1) Yoshida M, Ohdo S, Takane H, Tomiyoshi Y, Matuo A, Yukawa E and Higuti S (2003) Chronopharmacology of analgesic effect and its tolerance induced by morphine in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 305: 1200-1205.
- 2) Ohdo S, Koyanagi S, Suyama H, Higuti S, Aramaki H (2001) Changing the dosing schedule minimizes the disruptive effects of interferon on clock function. *Nat Med* 7: 356-360.

# Antishivering action のための塩酸ペチジン術後使用の 季節性変動についての検討

関山裕詩<sup>1)</sup>、角田俊信<sup>2)</sup>、鎮西美栄子<sup>1)</sup>、林田真和<sup>1)</sup>、有田英子<sup>1)</sup>、花岡一雄<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 東京大学医学部付属病院麻酔科・痛みセンター

<sup>2)</sup> 虎の門病院麻酔科

【要旨】術後シバリングの治療薬として塩酸ペチジンが知られており、その機序としては、モノアミン再取り込み抑制作用、脊髄 NMDA 受容体拮抗作用、そして k レセプタを介した作用等が挙げられている。しかし、その季節性変動についての報告は少ない。そこで当院における過去3年間の Antishivering action のための塩酸ペチジン使用の季節性変動を retrospective に検討し報告する。

## 演題取り消し