

Morphine, Oxycodone, and Fentanyl Exhibit Different Analgesic Profiles in Mouse Pain Models

Kazuhisa Minami et al.: J Pharmacol Sci, vol111, p.60-72, 2009

マウス疼痛モデルにおけるモルヒネ、オキシコドン、フェンタニルの鎮痛プロファイルの相違

【諸言】

モルヒネ、オキシコドン、フェンタニルは临床上において重度の痛みの管理に使用されている。これらのオピオイドは身体的な異常に伴って起こる様々なタイプの痛みにたいして強い鎮痛作用を示しているが、オピオイドでは十分にコントロールできない痛みも存在している。例えば、神経の損傷によって起こる神経障害性疼痛はオピオイドに抵抗性であることが多く、三環系抗うつ薬や SSRI などが使用される場合がある。骨がん性疼痛もオピオイド単独では難しい痛みの一つである。

オキシコドンは、がん性疼痛及び非がん性疼痛の治療に広く使用されている。骨がん性疼痛、帯状疱疹後神経痛や糖尿病性ニューロパシーに対してオキシコドンが有効であった報告がある。

例 がん性骨疼痛に有効 高用量（平均 231 mg/日） Bercovitch, Adunsky より

帯状疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロパシーに有効 Watson より

オキシコドン、モルヒネ、フェンタニルの鎮痛作用については、複数の実験で検討されている。これらの検討により各種オピオイドが様々なタイプの痛みにも有効を示唆するものであるが、動物疼痛モデルを対象に直接比較した報告は少ない。

この研究は、オキシコドン、モルヒネ、フェンタニルの鎮痛作用について、健常マウスにおけるテイル・フリック試験、骨がん性疼痛（以下、FBC）モデル、坐骨神経を部分的に結紮したマウス（以下、SNL）モデルで検討を行った。

【対象・方法】

- ・ FBC モデルにおける疼痛関連行動の解析

腫瘍移植後 14 日目に薬物投与（疼痛評価の 30 分前に皮下注）

後肢防御行動⇒安静時痛（防御時間：2 分間の観察時に腫瘍移植の肢を持ち上げている時間を測定）

後肢歩行異常⇒体動時痛（後肢歩行異常スコア：歩行状態を肉眼的に観察しスコア化）

フォン・フライ・モノフィラメント試験⇒アロディニア様行動

（閾値：特定の反応を起こさせるために必要な最小

の刺激）

- ・ SNL モデルを用いた試験

術後 7 日目に薬物の有効性を評価

【結果】

- FBC モデルにおけるオキシコドン、モルヒネ、フェンタニルの鎮痛作用

＜後肢防御行動＞

各オピオイドは偽処置群に影響を及ぼすことなく、後肢防御時間を同程度に短縮した。

＜後肢歩行異常＞

オキシコドン：偽処置群に影響を与えない範囲内用量では、5mg/kg 投与で有意な鎮痛作用を示した。

モルヒネ：最大投与量（50 mg/kg）の投与でも改善しなかった。

フェンタニル：0.2 mg/kg で有意に効果を示した。しかし、偽処置群にも影響を及ぼした。

＜アロディニア様行動＞

オキシコドン：5~20 mg/kg で閾値の低下を有意に改善した。

偽処置群に影響のない用量で改善された。

モルヒネ：50 mg/kg で閾値の低下を有意に改善した。しかし、偽処置群にも影響を及ぼした。

フェンタニル：0.075~0.2 mg/kg で閾値の低下を有意に改善した。

しかし、0.1,0.2 mg/kg で偽処置群に影響した。

- SNL モデルの神経障害性疼痛様症状に対する、オキシコドン、モルヒネ、フェンタニルの鎮痛作用

オキシコドン：2,5 mg/kg で逃避閾値を有意に低下した。

5 mg/kg の投与で、最大鎮痛作用（約 80%改善）。

モルヒネ：20 mg/kg で逃避閾値の低下を有意に改善した。しかし、偽処置群にも影響を及ぼした。

フェンタニル：0.1,0.2 mg/kg で閾値の低下を有意に改善した。

しかし、0.2 mg/kg で偽処置群に影響した。

- マウスにおける熱侵害受容刺激に対するオキシコドン、モルヒネ、フェンタニルの作用

熱侵害受容刺激に対する各薬剤の抗侵害受容作用の評価を行った。

オキシコドン：1~3 mg/kg、モルヒネ：2.5~7.5 mg/kg、フェンタニル：0.025~0.075 mg/kg は用量依存的にテイル・フリック潜時を有意に延長させた。

- 数種の疼痛に対するオキシコドン、モルヒネ、フェンタニルの ED₅₀ 値の比較

＜テイル・フリックモデル（熱侵害受容刺激）＞

オキシコドン：0.91mg/kg、モルヒネ：3.00 mg/kg、フェンタニル：0.031mg/kg

各オピオイドの当鎮痛用量比はこれまでの報告と一致していた。

＜FBC モデルにおける 3 種疼痛に対する ED₅₀＞

各データは熱侵害受容刺激に対する ED₅₀ との比較

	後肢防御行動	後肢歩行異常	アロディニア様行動
オキシコドン	約 6 倍		
モルヒネ	約 8~10 倍	データなし*1	約 8~10 倍
フェンタニル	約 2~4 倍	データなし*1	約 2~4 倍

*1：は 50%の鎮痛作用が得られる前に偽処置群での影響が認められたため算出できず。

【考察】

- ・ 各薬剤とも μ 受容体作動薬であるが、SNL モデル、FBC モデルにおいて鎮痛作用に差異が認められた。
- ・ SNL モデルの神経障害性疼痛様症状と FBC モデルのアロディニア様行動に対して、オキシコドンのみが偽処置群の影響しない用量で鎮痛作用を示した。また、糖尿病性ニューロパチーや帯状疱疹後神経痛に対するオキシコドンの有効性を示唆する臨床成績も公表されている。このことから、神経障害性疼痛に対し、モルヒネやフェンタニルと異なる可能性が示唆された。
- ・ 熱侵害受容刺激に対する ED₅₀ 値から算出したオキシコドン、モルヒネ、フェンタニルの等薬効用量比は、1:3:0.03 であった。これはこれまでと同様の結果である。
- ・ 今回の試験で使用したマウスにモルヒネ 5mg/kg、オキシコドン 2mg/kg を皮下投与した血漿中の濃度は、それぞれモルヒネ 300mg/日、オキシコドン 120mg/日をヒトに経口投与したときの血漿中濃度に近似している。臨床用量と大きく乖離していないと考えられるが、このように分析するのは妥当ではなく、臨床に応用する場合には細心の注意が必要である。
- ・ これまでのところ、3 剤の薬学的プロファイルの違いを説明できるデータは報告されていない。いくつかの仮説は報告されているが、まだ実証されていない。鎮痛作用の違いはどのような機序に基づいているのかを解明することは重要である。