

Title	Effects of morphine and its metabolites on immune function in advanced cancer patients
Sub Title	末期がん患者におけるモルヒネとその代謝産物の免疫機能に及ぼす影響
Author	橋口, さおり
Publisher	慶應医学会
Publication year	2006
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.83, No.2 (2006. 6) ,p.27-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20060602-0027

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Effects of morphine and its metabolites on immune function in advanced cancer patients

(末期がん患者におけるモルヒネとその代謝産物の免疫機能に及ぼす影響)

橋 口 さ お り

内容の要旨

モルヒネはがんによって代表される激しい疼痛の治療に広く使用される一方で、その副作用として免疫抑制作用があることが注目されている。しかし、これまでの研究のほとんどは基礎的な生体外分析や動物実験のデータであり、ヒトの末期がん患者を対象に、その免疫機構に対してモルヒネ及びその活性代謝産物がどのような影響を及ぼすかは不明であった。そこで本研究では末期がん患者を対象とし、モルヒネとその活性代謝産物であるMorphine-3-glucuronide (M-3-G) 及びMorphine-6-glucuronide (M-6-G) が免疫機構に及ぼす影響について検討した。

【対象】慶應義塾大学病院ペインクリニックを受診した癌性疼痛を有する末期がん患者15名。

【方法】初回受診時またはモルヒネ投与量、投与経路など治療方針変更前、変更1週間後、変更3週間後に静脈血採血を行った。血漿モルヒネ濃度、血漿M-3-G濃度、血漿M-6-G濃度と、細胞性免疫の指標としてCD4⁺、CD8⁺、NK細胞活性、PHA刺激リンパ球幼若化試験、液性免疫の指標としてIgG、IgMを測定した。

【結果】本研究への参加の時点で、それまでモルヒネを投与された既往がない患者6名をI群とし、既に1ヶ月以上モルヒネを投与されていた患者9名をII群とし、両群の血漿モルヒネ及び活性代謝産物濃度と免疫機能の関連を比較した。研究期間中、両群ともに疼痛は平均4/10 (visual analogue scale) であったものが2/10にコントロールされていた。I群はII群と比較してM-3-GおよびM-6-Gは有意に低値であったが、免疫学的指標は両群とも有意な差が認められなかった。I群においては活性代謝産物と免疫グロブリンおよびPHA刺激リンパ球幼若化試験において負の相関関係が認められたが、II群では認められなかった。

【考察】末期がん患者において、モルヒネ投与初期にモルヒネの活性代謝産物によって液性免疫、細胞性免疫の両方に抑制作用を持つ可能性が示唆されたが、一ヶ月以上の長期にわたってモルヒネを投与された患者では免疫抑制作用は認められなかった。これは、慢性的にモルヒネを投与された場合、免疫抑制作用に対しても耐性が形成されるといふ動物実験による結果を支持するものである。本研究において負の相関を示したいずれの免疫指標もほぼ正常値の範囲内での変動となっており、疼痛を適切に治療することによる免疫抑制の回避と、モルヒネやその活性代謝産物による免疫抑制作用のバランスにおいて、末期がん患者へのモルヒネの投与は許容され得るものと考えられる。

論文審査の要旨

末期癌患者を対象とし、モルヒネとその活性代謝産物であるorphine-3-glucuronide (M-3-G) 及びmorphine-6-glucuronide (M-6-G) が免疫機構に及ぼす影響について検討した。初回受診時、モルヒネ投与量変更1週間後、変更2週間後に採血を行い、モルヒネ、M-3-G、M-6-Gの血中濃度と、CD4⁺、CD8⁺、IL産生能、NK細胞活性、phytohemagglutinin (PHA) リンパ球幼若化反応、IgG、IgMを測定した。モルヒネ投与の既往がない患者をI群、モルヒネを投与されていた患者をII群とし、モルヒネ及び活性代謝産物濃度と免疫機能の関連を比較した。I群では活性代謝産物とIgMおよびPHA刺激リンパ球幼若化反応に負の相関関係が認められたがII群では認められなかった。末期癌患者においてモルヒネ投与初期に活性代謝産物によって液性免疫、細胞性免疫の両方に抑制作用を持つ可能性が示唆されたが、免疫指標は正常値の範囲内での変動となっており、末期癌患者へのモルヒネの投与は許容され得るものと考えられた。

審査ではまず脱落症例の理由と結論への影響について明確にされるべきとの指摘があった。また放射線療法や化学療法を受けた患者が含まれており影響を検討すべきとの指摘があり、症例数が少なく多変量解析が困難であったと回答された。採血は服薬後一定の時間にすべきとの指摘があった。免疫指標の変化が正常範囲内であったことについての解釈が問われ、数値は下がっているが臨床的に問題のない変動であり、患者の背景は様々であるが免疫抑制作用は大きく影響を与えない旨の回答であった。次に代謝産物の血中濃度のばらつきについて、肝転移による代謝への影響が出ているのではないかと指摘があった。肝機能障害指標が軽度上昇し肝機能が転化した症例もあり、代謝に影響した可能性がある旨の回答があった。進行癌患者の免疫状態について、個々の癌については検討されているので、考察に加えるべきであったとの指摘があった。また坐薬の投与方法について、挿入の深さによって薬物の吸収に差が出るので、今後は投与方法を十分指導すべきとの助言があった。モルヒネが判別分析で有意ではなくなった点についての解釈について質問には、生体ではモルヒネとその代謝産物が単独で存在することはなく、其々の影響の程度を解析する必要があるために判別分析を行い、モルヒネより代謝産物の影響が大きいと解釈できると回答された。また、IgMは抑制されたがIgGは抑制されなかったことについて、IgMに続きIgGが誘導される過程でT細胞の関与があり興味深いとのコメントがあった。

以上、本研究は様々な課題を残しているが、これまで主に基礎研究で指摘されていたモルヒネの免疫抑制作用について、臨床的に最も使用されている末期癌患者で検討されたものであり、有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 麻酔学 武田 純三
微生物学・免疫学 小安 重夫 薬剤学 谷川原 祐介
外科学 北島 政樹

学力確認担当者: 池田 康夫、小安 重夫
審査委員長: 小安 重夫

試問日: 平成18年2月27日