

厚生科学研究費補助金

がん克服戦略研究事業

第7分野 がん患者のQOLに関する研究

がん患者のQOL向上を目指す支持療法に関する研究

平成12年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 内富 庸介

平成13(2001)年4月

目 次

I. 総括研究報告書	
がん患者のQOL向上を目指す支持療法に関する研究	1
内富庸介	
II. 分担研究報告書	
1. 難治性疼痛及びその他の身体的苦痛の緩和に関する研究	11
下山直人	
2. 呼吸困難の緩和に関する研究	14
西野 卓	
3. がん患者の口腔ケアに関する研究	17
大田洋二郎	
4. がん患者のリハビリテーションに関する研究	20
岡村 仁	
5. 無力感、不快な体験、呼吸困難及び全身倦怠感に対する支持療法に関する研究	24
内富庸介	
6. がん患者の家族に対する支持療法に関する研究	28
山脇成人	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	31

厚生科学研究費補助金（がん克服戦略研究事業）
総括研究報告書

がん患者の QOL 向上を目指す支持療法に関する研究

主任研究者 内富庸介 国立がんセンター研究所支所精神腫瘍学研究部長

研究要旨 がん患者の QOL 低下に関連する身体的・精神的負担に対する支持療法の開発を目的に研究を行い、以下の結果を得た。1) 難治性疼痛の代表である神経障害性疼痛の病態を解明するための動物モデルを作成した。2) 中心気道閉塞による呼吸困難のモデルとして慢性気道抵抗負荷ラットを作成し、モデルラットにおいては高度の気流抵抗負荷に対して迅速に血液ガスを代償すると同時に、徐々に換気量を増大させる順応過程が存在することを明らかにした。3) 造血幹細胞移植治療を受ける患者に口腔ケアプログラムを導入することにより、激しい苦痛をもたらす死に至らしめる菌性感染症を減少させ得ることを明らかにした。4) わずかな痛みであってもがん患者の QOL を阻害する要因となることを明らかにした。5) 術後乳がん患者の 42% に不快な体験の想起が認められ、不快な想起を有する群で左海馬体積が小さく、視覚性記憶が低下していることを見出した。6) 患者のがんに対する悲観的な取り組み方には、患者の教育経験及び家族機能（家族内の意思疎通の悪さ）が関連していることを明らかにした。

分担研究者氏名及び所属施設

研究者氏名	所属施設名及び職名
内富 庸介	国立がんセンター研究所支所 部長
下山 直人	国立がんセンター中央病院 医長
西野 卓	千葉大学医学部 教授
大田洋二郎	国立がんセンター中央病院 医員
岡村 仁	広島大学医学部 教授
山脇 成人	広島大学医学部 教授

A. 研究目的

終末期がん患者の疼痛対策は一応の成果を見た。しかしながら近年、難治性疼痛の存在が明らかになり、更に呼吸困難、倦怠感、不快な口腔症状、身体活動度の低下などが、終末期に限らずあらゆるがん治療の経過において患者の QOL に関連することが明らかになってきた。またインフォームド・コンセントが前提となるがん医療が推進される中、がんという生命を脅かす危機的な情報を伝えられたり、がんやがん治療などの不快な外傷的体験を経験した患者にはしばしばハビリテーション中に、無力感、絶望感、不快な体験の想

起が生じ、大きな負担を強いている。これら不快な症状の実態も把握されておらず対策が立てられていない。早急に科学的に実証された支持療法が導入される必要がある。更ながん患者を抱える家族の身体的・精神的負担もがん患者の QOL 低下の原因となっている。そこで、がん患者とその家族に生じる身体的・精神的負担の出現頻度及びその背景要因の解析を第一の目的とし、その苦痛発生の病態機序を科学的に解明し、病態機序に基づいた支持療法の開発・改良を第二の目的とした。

B. 研究方法

1) 難治性疼痛およびその他の身体的苦痛に関する研究

基礎研究 1：タキソールを BALB/c mice に静注、熱刺激を利用した paw withdrawal latency を計測し、熱に対する過敏感を中心とした神経障害性疼痛を評価した。

基礎研究 2：BALB/c mice の座骨神経に Meth A sarcoma cell を移植し、腫瘍による神経圧迫モデル (Tumor model: TM) を作成し、神経障害性疼痛を評価した。神経障害性疼痛の比較は、座骨神経の系による拘厄モデル (partial ligation model: PLM) で行った。

臨床研究 1：パンコースト型肺がんなどの腫瘍の圧迫による上肢の神経障害性疼痛に対

して、神経学的な検査を行った。刺激は通常の機械的な刺激の他に熱刺激を行い、それによる神経障害性疼痛の分類を試みた。

(倫理面への配慮) 基礎研究においては、動物の痛みさらされる期間を最小限にし、使用後は可及的速やかに安楽死させた。臨床研究においては、通常の臨床的な神経学的な検査の中でやっているが、プライバシーの保護につとめ、苦痛を避けるため熱刺激の温度は摂氏50度以下の刺激とし、通常のピンプリックテストより低い温度で行った。

2) 呼吸困難研究のための慢性呼吸負荷ラットモデルにおける呼吸性および行動性代償に関する研究

生後10週のSDラットの気管内に内径1mm、外径2mmのシリコンチューブを慢性的に気管内に留置し、慢性的気道抵抗負荷ラットを作製した。呼吸量の変化や呼吸パターンの変化はbody plethysmograph chamberにより測定した。慢性的に留置した動脈カテーテルより、動脈血液ガス分析を行った。体重測定や摂食、摂水量を経時的に測定した。また、赤外線運動量解析装置(SUPERMEX)を用い、昼夜の行動量を測定した。

3) がん患者の口腔ケアに関する研究

国立がんセンター中央病院で1988年から2000年6月までに造血幹細胞移植が施行された232例を対象とした。データは診療録から集積した。1988年から1998年までの120名においては、治療前に簡単な歯性感染症の検索(視診と必要な場合にエックス線検査)だけ施行していた。1999年から2000年6月までの112例においては、移植病棟医師、看護婦の協力を得て、上下顎エックス線検査をルーチンに施行、徹底的な歯性感染症の検索と辺縁性歯周炎(歯槽膿漏)に対する歯周精密検査、プラーク染め出し、個別のブラッシング指導、移植中の口腔ケア指導を行った。

1988年から1998年の移植治療群は、A群(口腔ケアプログラムなし群)、1999年から2000年の治療群はB群(口腔ケアプログラムあり群)と定義した。移植治療中、特に移植前治療から移植後100日までの口腔内の不快な症状として口内炎(口腔粘膜潰瘍を含む)、歯性感染症(根尖性歯周炎、辺縁性歯周炎、智歯周炎)、真菌感染症、歯肉出血、ウイルス感染症、味覚異常、知覚過敏症を調査した。

(倫理面への配慮) 造血幹細胞移植治療患者

の診療記録からデータ収集を行う際、患者個人のデータは厳重に管理され、プライバシーを侵すような調査、検査等は一切行われていない。

4) がん患者のリハビリテーションに関する研究

国立がんセンターで実施されたプロトコール研究に参加した対象者のうち、痛みの評価とProfile of Mood States (POMS) およびMental Adjustment to Cancer (MAC) scaleが施行されている432例を対象とし、痛みと感情状態およびコーピングとの関連について検討を行った。評価方法は以下に示す通りである。

①痛み: 1. 全く痛みがない、2. わずかに痛みを感じる、3. 耐えられる程度の痛みを感じる、4. 耐えられない痛みがある、の4件法で評価した。

②POMS: 感情状態を測定する自己評価式質問紙法で、65の質問項目からなる。本質問紙を用いて、緊張-不安、抑うつ-落ち込み、怒り-敵意、活気、疲労、混乱、および、および総合的心理負担(Total Mood Disturbance: TMD) という7つの感情状態を評価した。

③MAC scale: がんに対する心理的態度の自己記入式測定法で、40の質問項目からなる。がんの診断に対して心理的にどのように反応したか、およびがんをどのように認識し、その脅威を軽減するためにどのように考え行動したか、という2つの側面から調査し、fighting spirit (前向き)、helplessness / hopelessness (悲観)、anxious preoccupation (不安)、fatalism (あきらめ)、avoidance (逃避) の5種類のコーピングを評価した。

(倫理面への配慮) 本研究のデータとして使用したプロトコールはすべて、国立がんセンター倫理審査委員会に倫理審査申請書を提出し、承認を受けて行われたものである。研究の説明に関しては、研究の目的、方法、本研究をいつでも拒否できること、またそのことにより治療上の差別を受けないこと、プライバシーは厳重に保護されることなどについて文書を用いて行われ、研究の参加について書面による同意が得られている。

5) 無力感、不快な体験、呼吸困難及び倦怠感に対する支持療法に関する研究

対象の適格条件は、国立がんセンター東病院にて初発乳がんの手術を受け、術後3年以

上経過した女性患者のうち、55歳以下で文書による同意が得られるものとした。除外条件は残遺がんやがん再発、がん以外に重篤な身体疾患を有する、現在精神疾患に罹患し治療中、向精神薬服用中、物質依存の既往、がん罹患以前に大うつ病または外傷後ストレス障害(PTSD)の既往があるものとした。サンプリングは連続的に行った。がんに関連する不快な体験の想起はDSM-IVに基づく半構造化診断面接により評価した。海馬体積はGE Signa scanner(1.5テスラ)による頭部3D-MRI検査施行後、画像解析ソフトAnalyzeを用いて測定し、記憶機能はWechsler Memory Scale改訂版(WMS-R)で評価した。不快な体験の想起を有した群と有しなかった群において、海馬体積、WMS-Rの視覚性記憶と言語性記憶についての比較を行った。

(倫理面への配慮) 研究参加はあくまでも個人の自由意思によるものとし、研究への同意参加後も随時撤回可能であり、不参加による不利益は生じないこと、個人のプライバシーは厳密に守られることを開示文書を用いて十分に説明した。また本研究により速やかに患者に直接還元できる利益がないことを説明し、調査中に生じる身体的・精神的負担に対しては、可能な限りその負担軽減に努めた。なお、研究は施設の倫理委員会で研究実施計画が承認された後、開示文書を用いて研究の目的を十分に説明し、参加者本人から文書による同意を得た後に行われた。

6) がん患者の家族に対する支持療法に関する研究

広島大学医学部附属病院乳腺外来に通院中で、乳がんの告知がなされた20歳以上の早期乳がん患者(stage IIまで)とその配偶者(夫)計46組を対象とし、患者には、がんに対する心理的態度(コーピング)を評価する自己記入式質問紙Mental Adjustment to Cancer(MAC) Scaleと患者からみた家族機能を評価する自己記入式質問紙Family Assessment Device(FAD)を、配偶者にはFADを、それぞれ施行した。

(倫理面への配慮) 本研究の遂行にあたっては、研究の目的、方法、本研究をいつでも拒否できること、プライバシーは厳重に保護されることについて文書を用いて患者に説明した後、患者本人およびその配偶者の双方から書面による同意を得た。

C. 研究結果

1) 難治性疼痛およびその他の身体的苦痛に関する研究

基礎研究1: タキソールによって形成される熱刺激への過敏性は、11日以内に形成された。そして、その神経障害性疼痛は、45日以内に回復した。機械的な過敏性は、出現しなかった。

基礎研究2: TM、PLMモデルともに第4病日より後肢の熱に対する過敏性が出現し第14病日まで進行した。機械的な刺激に対する反応は第4病日から10日まで継続し、14日目でTMにおいて過敏性は消失し、麻痺症状を呈した。

臨床研究1: 腫瘍圧迫例では機械、熱刺激ともに反応する過敏性が見られることが多く、化学療法に反応する過敏性は熱に対する反応のみであることが多かった。

2) 呼吸困難研究のための慢性呼吸負荷ラットモデルにおける呼吸性および行動性代償に関する研究

本モデルでは、気道抵抗負荷直後より低酸素血症を伴う呼吸性アシドーシスの状態が発現したが、負荷後1日で顕著な血液ガスの改善が認められた。分時換気努力量は負荷直後より徐々に増大し、気道抵抗負荷後7日でプラトー状態となった(図1)。また、行動量は気道抵抗負荷直後より顕著に減少したが、やがて徐々に回復し、気道抵抗負荷後7日ではほぼプラトー状態となった。この行動量の変化は摂食・摂水量の変化と平行した。酸素投与は呼吸活動を低下させ、行動量の増加をもたらした。

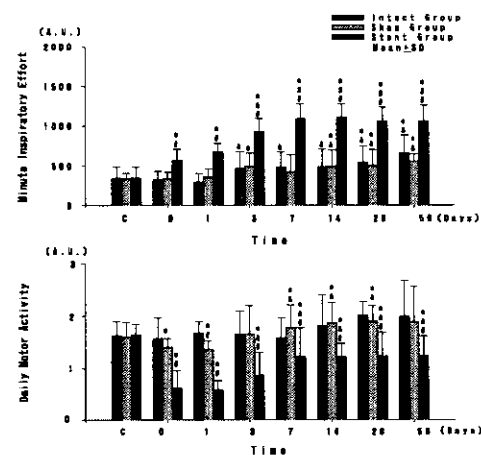


図1. 分時呼吸努力量と行動量の経時的変化

3) がん患者の口腔ケアに関する研究

口腔内の不快な症状は表 1 に示す通りであるが、A・B 両群をあわせて検討すると、口内炎 194 例(84%)、歯性感染症 40 例(16%)、真菌感染症 19 例(8%)、歯肉出血 16 例(7%)、ウイルス性感染症 14 例(6%)、味覚異常 11 例(5%)、知覚過敏症 7 例(3%) の順であった。両群間における不快な症状の出現頻度を比較すると、B 群(口腔ケアプログラムあり)で歯性感染症が有意に低いことが示された($P<0.05$)。特に注目すべき点は、歯性感染症による敗血症が A 群では 8 例に認めただのに対し、B 群では抜歯後 2 週間未満で、移植治療を開始せざるを得なかったもののうち、1 例のみに敗血症を認めたに過ぎなかったことであった。

表 1. 口腔内の不快な症状の頻度

	A群 N=120(%)	B群 N=112(%)
口内炎	110(92)	84(70)
歯性感染症	36(30)	4(3)
真菌感染症	12(10)	7(6)
歯肉出血	8(7)	8(7)
ウイルス性感染症	8(7)	6(5)
味覚異常	5(4)	6(5)
知覚過敏症	2(2)	5(4)

4) がん患者のリハビリテーションに関する研究

解析対象となった 432 例のうち、男性/女性は 282 例(65%) / 150 例(35%)、平均年齢は 60(SD=10)歳(範囲:30-91 歳)であった。痛みの程度は、1/2/3/4=204 例(47%) / 140 例(33%) / 83 例(19%) / 5 例(1%) であり、PS は 0/1/2/3/4=157 例(36%) / 243 例(56%) / 26 例(6%) / 3 例(1%) / 3 例(1%) であった。がんの部位は、肺が最も多く 249 例(58%) であり、次いで頭頸部 112 例(26%)、乳腺 57 例(13%) の順であった。

痛みの有無による POMS、MAC scale の得点を比較したところ、POMS における不安、抑うつ、疲労感、混乱、総合的心理負担(TMD)の 5 項目において、痛みを有している群が有していない群よりも有意に高得点を示した($P<0.01$)。また、MAC scale においては、痛みを有している群は有していない群よりも、悲観的なコーピングにおいて高得点を、前向きなコーピングにおいて有意に低得点を示し

た($P<0.05$)。

また、痛みの強さと POMS、MAC scale の得点との関連をみたところ、POMS における抑うつ、疲労感、混乱、総合的心理負担(TMD)において有意な関連が認められた(表 1)。

さらに、痛みの全くない群と、わずかに痛みを感じると答えた群との間で POMS、MAC scale の得点を比較したところ、POMS の抑うつ、混乱、総合的心理負担(TMD)、MAC scale における前向きなコーピングにおいて、両群の間に有意な差を認めた。

表 1. 痛みの強さと POMS、MAC scale の得点との関連

	相関係数	*P
POMS		
不安	0.12	0.01
抑うつ	0.14	<0.01
怒り	0.08	0.07
活気	-0.09	0.06
疲労感	0.14	<0.01
混乱	0.14	<0.01
TMD	0.15	<0.01
MAC scale		
前向き	-0.10	0.06
悲観	0.11	0.04
不安	0.04	0.45
あきらめ	0.02	0.68
逃避	-0.03	0.54

*P: Spearman's rank correlation coefficient

5) 無力感、不快な体験、呼吸困難及び倦怠感に対する支持療法に関する研究

67 例から有用なデータが得られた。対象の背景は平均年齢 48.3 歳(SD=5.3)、平均身長 156.3cm(SD=5.6)、平均体重 56.3kg(SD=7.3)、平均教育年数 12.7 年(SD=1.9)であった。病期は I 期 16 例(24%)、II 期 45 例(67%)、III 期 5 例(7%)、術式は非定型乳房切除術 48 例(72%)、平均術後期間 1568.5 日(SD=311.2)、化学療法施行は 67 例(100%)、ホルモン療法施行は 40 例(60%)、平均アルコール摂取量 31.8g/週(SD=57.7)、がん体験後に大うつ病が認められたもの 15 例(22%)であった。28 例(42%)にがんに関連する不快な体験の想起を認めたが、前述した背景要因との間には有意な関連は認められなかった。

不快な体験の想起有り群の海馬体積は左 2534.5mm³(SD=249.3)、右 2670.2 mm³(SD=278.4)、無し群は左 2667.2 mm³

(SD=241.7)、右 2710.9 mm³ (SD=258.6) であり、右海馬体積には有意差を認めなかったが、がんに関連する想起有り群は無し群に比して、左海馬体積が 5.1%有意に小さいことが示された (t=2.2, df=65, P=0.03)。

不快な体験の想起有り群の言語性記憶指数は 92.6 (SD=15.2)、無し群は 96.2 (SD=16.2) であり、有意差は認めなかった。一方、不快な体験の想起有り群の視覚性記憶指数は 109.9 (SD=12.7)、無し群は 119.2 (SD=12.3) であり、がんに関連する想起有り群で視覚性記憶指数が 8%有意に低いことが示された (t=3.0, df=65, P=0.004)。

交絡要因となる可能性のある年齢、身長、教育年数、大うつ病の既往の有無を共変量として多変量解析を行ったが、海馬体積、記憶機能ともに同様の結果を得た。

6) がん患者の家族に対する支持療法に関する研究

単変量解析の結果、患者の前向きなコーピングには、高年齢(p=0.009)、低学歴(p=0.023)、18歳以下の子供がいること(p=0.036)が有意に関連し、悲観的なコーピングには、低学歴(p=0.048)、患者からみた家族内の「意志疎通」の低下(p=0.003)および「情緒的反応」の低下(p=0.004)、痛みがあること(p=0.038)が有意に関連していた。

これらの因子を用いた多変量解析の結果、患者の前向きなコーピングには低学歴が、悲観的なコーピングには患者からみた家族内の「意志疎通」の低下が有意に関連していた(それぞれ p=0.022, p=0.005)。

D. 考察

1) 難治性疼痛およびその他の身体的苦痛に関する研究

PLM では物理的な圧迫は変化しないが、TM では物理的な圧迫が確実に進行し、麻痺に至るといった臨床に即した結果が得られた。TM では初期の頃にも Nerve trunk に対する浸潤もみられ、神経障害性疼痛が Nerve trunk への浸潤によって起こるといふ、これまでの仮説を裏付ける結果が見られた。

本研究で、臨床に即した動物モデルを作ること成功したが、これによって疼痛機序を細胞レベル、遺伝子レベルで研究することが可能になると考えられた。まずは、NMDA 受容体の細胞レベルでの関わり、分子生物学的には NMDA 受容体の定量化などに焦点を当てていく必要があり、NMDA 受容体の knock out

mouse の研究もすでに着手した。神経障害性疼痛は一つのカテゴリーとして考えられているが、今回の臨床研究の結果からは異種性が存在することが示唆された。以上のことから、今後、神経障害性疼痛を細かく分類し、鎮痛補助薬の適応もより細やかに決めていく必要があると考えられた。

2) 呼吸困難研究のための慢性呼吸負荷ラットモデルにおける呼吸性および行動性代償に関する研究

今回の実験モデルは肺がんなど増大による中心気道閉塞状態を想定したものである。気道閉塞状態では生体の呼吸負荷代償作用が働き、呼吸努力を増強し、換気量を増大することで血液ガスを正常に保とうとする。

本実験の結果から、ラットモデルにおいては高度の気道抵抗負荷に対して、極めて迅速に血液ガスを代償すると同時に徐々に換気量を増大させることが明らかになった。呼吸努力の増大は呼吸困難発生の最も大きな因子であることを考慮すると、気道閉塞に伴う血液ガス異常を血液内にそなわる緩衝作用により迅速に対処し、呼吸による代償を緩徐に働かせる作用は極めて合理的と言える。換気努力量の増大が行動量の増大、摂食・摂水量の増大と平行して変化するという結果は、気道抵抗負荷に対してエネルギー消費を最少にするような順応が存在することを示唆するものであるが、同時に気道閉塞によって生じる呼吸困難の増大を最小のものにする機序に関与することが示唆される。酸素投与が呼吸活動を低下させ、行動量の増加をもたらした結果も、呼吸困難増悪因子である低酸素が酸素投与によって改善し、同時に呼吸困難緩和が得られ、行動量の増進に結びついたと考えると理解できる。今後、本モデルを用いて呼吸困難の病態解明を更に進める予定である。

3) がん患者の口腔ケアに関する研究

今回の結果から口腔ケアプログラムを徹底して施行すれば、移植治療に関連する菌性感染症の発生を予防できることが示唆された。なお、口内炎の出現頻度は両群で有意な差を認めなかった。その理由として、内科医師による口腔内所見の診療録記載、看護記録中の口腔内評価表は記述が完全ではなかったこと、口内炎の判定基準が一定していなかったため、重症度を詳細に評価することができなかったことなどが考えられた。今後は移植方法(骨髄移植、末梢血幹細胞移植、ミニ移植)やド

ナーの種類、治療前薬剤の種類、治療前全身照射の有無など細かな背景因子の違いを考慮に入れた解析を行う予定である。

4) がん患者のリハビリテーションに関する研究

痛みの存在および強さの程度が、がん患者の感情状態やコーピングに影響を与えていることが示された。同時に、痛みをわずかにしか感じていない患者においても同様の結果が示されたことから、痛みがわずかにでも存在していれば、がん患者の QOL、特に心理的状态に影響を及ぼす可能性が示唆された。しかし先行研究において、軽度の痛みでは QOL には影響を与えないという報告もあることから今後はリハビリテーションの観点から、痛みを有しているがん患者が日常生活の中でどのような障害を感じているかを詳細に検討することにより、痛みに伴う障害に対する効果的な作業療法的アプローチの必要性を明らかにしていく予定である。

5) 無力感、不快な体験、呼吸困難及び倦怠感に対する支持療法に関する研究

本結果から、乳がん生存患者における不快な体験の想起がまれではないことが示された。欧米の先行研究によると、がん患者における不快な体験の想起の頻度は約 20~44%と報告されており、我が国のがん患者でも同等であることが示唆された。

更に不快な体験の想起の発生機序に海馬が形態的にも機能的にも関連することが示唆された。不快な体験の想起と海馬体積との関連に左右差が認められたことに関しては、不快な体験の想起は PTSD の部分症状であり、幼年期に虐待を受けた女性の PTSD 患者では左の海馬のみが小さい、ベトナム戦争帰還兵の男性 PTSD 患者では右海馬のみが小さいという先行研究の結果を考えると、神経発達障害の影響や性差の影響が一つの可能性として推測された。視覚性記憶が低下していた理由は現時点では不明であり、今後の検討を要する。

今後の課題として、1) 脳の形態的变化は海馬のみに見られる変化なのか、2) 海馬の形態的变化はがん体験以前から存在していたのか、それとも以後生じたのか、3) 不快な体験の想起を有した群で海馬体積が小さいのかそれとも有しなかった群で海馬体積が大きいのかどうか不明である、という点があげられる。そこで、これら疑問点を解明するため、平成 13 年度以降は、全脳体積の測定、また情動と

の関係が示唆されている扁桃体体積の測定、対照群として非がんの健常者における海馬体積と記憶機能の検討を行う予定である。

更に、不快な体験の想起の発生と海馬の変化との因果関係を解明するため、今後縦断研究を行う予定である。また、無力感、呼吸困難、絶望感、倦怠感などの不快な症状の発生機序解明のために、脳の形態(頭部 3D-MRI)のみならず、脳代謝(¹⁸F-DG-PET)及び脳血流(functional-MRI)をも検討する予定である。

6) がん患者の家族に対する支持療法に関する研究

早期乳がん患者 46 例とその配偶者を対象として、コーピングに関連する因子を横断的に調査し、多変量解析の結果、前向きなコーピングには患者の低学歴が、悲観的なコーピングには患者からみた家族内の意志疎通の悪さが関連していた。

本研究の結果から、患者とその家族を含めた視点から患者-家族間の良好な意志疎通を促すような介入を行うことにより、早期乳がん患者のコーピングを改善させうる可能性が示唆された。

E. 結論

1) 難治性疼痛およびその他の身体的苦痛に関する研究

臨床所見により近い神経障害性疼痛の動物モデルを作製した。今後、このモデルを用いて疼痛の機序を解明していくことが期待される。

2) 呼吸困難研究のための慢性呼吸負荷ラットモデルにおける呼吸性および行動性代償に関する研究

呼吸困難研究のための慢性呼吸負荷ラットモデルを作成した。気道抵抗負荷に対して行動反応変化に見合った呼吸変化が認められた。気道抵抗負荷によって生じる呼吸困難や血液ガス変化に対して、緩やかに対応する順応過程の存在が示唆された。本モデルは動物実験が不可能とされていた呼吸困難の研究に有用となる可能性が示唆された。

3) がん患者の口腔ケアに関する研究

造血幹細胞移植患者において、不快な口腔症状は、口内炎の頻度が最も高かった。口腔ケアプログラムを徹底して施行すれば、菌性感染症の発生を予防できることが示唆された。

4) がん患者のリハビリテーションに関する研究

痛みがわずかでも存在していれば、がん患者のQOLに影響を及ぼし、リハビリテーションの対象となる可能性が示唆された。

5) 無力感、不快な体験、呼吸困難及び倦怠感に対する支持療法に関する研究

がんに関連する不快な体験の想起は、高頻度に認められ、その発生機序に海馬が形態的にも機能的にも関連することが示唆された。

6) がん患者の家族に対する支持療法に関する研究

乳がん患者に対するグループ療法が患者のコーピングを改善することが欧米のみならずわが国でも明らかにされてきているが、今後は、家族をも対象とした適切な心理社会的介入によって、患者のコーピングをより改善していくための技法開発が必要である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

①外国語論文

1) Okuyama T, Okamura H, Uchitomi Y, et al: Development and validation of the Cancer Fatigue Scale: a brief, three-dimensional, self-rating scale for assessment of fatigue in cancer patients. J Pain Symptom Manage 2000 19:5-14.

2) Okuyama T, Okamura H, Uchitomi Y, et al: Factors correlated with fatigue in disease-free breast cancer patients: application of the cancer fatigue scale. Support Care Cancer 2000 8:215-222.

3) Tanaka K, Uchitomi Y, et al: Development and validation of the cancer dyspnea scale: a multidimensional, brief, self-rating scale. Br J Cancer 2000 82:800-805.

4) Fukui S, Okamura H, Uchitomi Y, et al: Applicability of a Western-developed psychosocial group intervention for Japanese patients with primary breast cancer. Psycho-Oncology 2000 9:169-177.

5) Akechi T, Okamura H, Yamawaki S, Uchitomi Y, et al: Suicidal ideation in cancer patients with major depression. Jpn J Clin Oncol, 2000 30:221-224.

6) Kugaya A, Okamura H, Uchitomi Y, et al: Prevalence, predictive factors, and screening of psychological distress in patients with newly diagnosed head and neck cancer. Cancer, 2000 88:2817-2823.

7) Okamura H, Uchitomi Y, et al: Psychological distress following first recurrence of disease in patients with breast cancer: prevalence and risk factors. Breast Cancer Res Tr 2000 1728:1-7.

8) Okamura H, Uchitomi Y, et al: Patients' understanding of their own disease and survival potential in patients with metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Tr 2000 1728:145-150.

9) Fukui S, Okamura H, Uchitomi Y, et al: A psychosocial group intervention for Japanese women with primary breast cancer -a randomized controlled trial- Cancer 2000 89:1026-1036.

10) Uchitomi Y, Okamura H, et al: Depression after successful treatment for non-small cell lung cancer -A 3-month follow-up study- Cancer 2000 89:1172-1179.

11) Akechi T, Okamura H, Yamawaki S, Uchitomi Y, et al: Psychometric properties of the Japanese version of the Mental Adjustment to Cancer (MAC) scale. Psycho-Oncology 2000 9:395-401.

12) Kijima M, Nishino T, et al: Modulation of swallowing reflex by lung volume changes. Am J Respir Crit Care Med. 2000 162:1855-8.

13) Sudo T, Nishino T, et al: Responses of tracheobronchial receptors to inhaled furosemide in anesthetized rats. Am J Respir Crit Care Med. 2000 162:971-5.

14) Isono S, Nishino T, et al: Developmental changes in collapsibility of the passive pharynx during infancy. Am J Respir Crit Care Med. 2000 162:832-6.

15) Nishino T: Physiological and pathophysiological implications of upper airway reflexes in humans. Jpn J Physiol. 2000 50:3-14.

16) Nishino T, et al: Inhaled furosemide greatly alleviates the sensation of experimentally induced dyspnea. Am J Respir Crit Care Med. 2000 161:1963-7.

17) Kato J, Nishino T, et al: Dose-dependent effects of mandibular advancement on pharyngeal mechanics and

nocturnal oxygenation in patients with sleep-disordered breathing. Chest. 2000 117:1065-72.

18) Okazaki J, Nishino T, et al Usefulness of continuous oxygen insufflation into trachea for management of upper airway obstruction during anesthesia. Anesthesiology 2000 93: 62-68.

19) Shimoyama M, Shimoyama N, et al: Gabapentin affects glutamatergic excitatory neurotransmission in the rat dorsal horn. Pain 85(2000): 405-414

20) Shimoyama N, et al: Nebulized furosemide as a novel treatment for dyspnea in terminal cancer patients. J Pain Symptom Manage (in press)

21) Shimoyama M, Shimoyama N: Antinociceptive and respiratory effects of intrathecal DALDA and DALDA analog. J Pharmacol Exp Ther (in press)

22) Kagaya A, Uchitomi Y, Yamawaki S, et al: Lithium chloride inhibits thrombin-induced intracellular calcium mobilization in C6 rat glioma cells. Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat 24:85-95, 2000.

23) Jitsuiki H, Yamawaki S, et al: Effect of lithium carbonate on the enhancement of serotonin 2A receptor elicited by dexamethasone. Neuropsychobiology 41:55-61, 2000.

24) Kozuru T, Yamawaki S, et al: Chronic electroconvulsive shock decreases (\pm)-1-(4-iodo-2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminopropane hydrochloride (DOI)-induced wet-dog shake behaviors of dexamethasone-treated rats. Life Sci 66:1271-1279, 2000.

25) Kagaya A, Yamawaki S, et al: Effect of heat stress on serotonin-2A receptor-mediated intracellular calcium mobilization in rat C6 glioma cells. J Neural Transm 107:919-929, 2000

26) Takebayashi M, Yamawaki S, et al: Effects of antidepressants on γ -aminobutyric acid- and N-methyl-D-aspartate-induced intracellular Ca^{2+} concentration increases in primary cultured rat cortical neurons. Neuropsychobiology 42:120-126, 2000.

②日本語論文

1) 奥山徹, 内富庸介, 他:がん患者の倦怠感. 緩和医療 2:22-33, 2000

2) 内富庸介:サイコオンコロジー. がん看護 5:60, 2000

3) 久賀谷亮, 内富庸介:頭頸部がん患者の精神的問題とその対応. ターミナルケア 10:29-34, 2000

4) 明智龍男, 岡村仁, 内富庸介, 他:痛みと抑うつ. 今月の治療 8:62-66, 2000

5) 奥山徹, 内富庸介, 他:終末期がん患者の倦怠感に関する研究. 総合病院精神医学 12:40-49, 2000

6) 内富庸介:サイコオンコロジーの歴史、現状、課題. 臨床精神薬理 3:623-630, 2000

7) 中野智仁, 岡村仁, 内富庸介, 他:がん患者の不安とうつの薬物療法. 臨床精神薬理 3:643-651, 2000

8) 三上一郎, 内富庸介, 他:抗がん剤による精神症状とその対策. 臨床精神薬理 3:669-675, 2000

9) 秋月伸哉, 岡村仁, 内富庸介, 他:がん患者の精神科診断における adjustment disorder with depressed mood の意義と問題点. 精神科学治療学 15:747-754, 2000

10) 明智龍男, 岡村仁, 内富庸介, 他:終末期がん患者が死を望むとき-サイコオンコロジーの視点から-. ターミナルケア 10:189-193, 2000

11) 明智龍男, 内富庸介, 他:緩和医療の実際-精神的ケア. 臨床外科 55:1101-1105, 2000

12) 岡村仁, 内富庸介, 他:よりよいコミュニケーションのための医師へのアドバイス (in press)

13) 西野 卓:呼吸中枢と呼吸感覚、日本臨床麻酔学会誌 20:12-20, 2000

14) 下山直人, 下山恵美:がん性疼痛. ペインクリニック 21:172-180, 2000

15) 下山直人, 下山恵美:痛みの起こり方. 緩和医療 2(1):12-13, 2000

16) 下山直人, 下山恵美:鎮痛補助薬の特徴と使い方. 今月の治療 8:56-61, 2000

17) 下山直人, 下山恵美:頭頸部がんの痛みの特徴と治療. ターミナルケア 10:11-16, 2000

18) 下山直人, 下山恵美:がん疼痛に使用される向精神薬. 臨床精神薬理 3:653-659, 2000

19) 下山直人, 高橋美奈:21世紀のオピオイドの発展. がん患者と対症療法 (in press)

20) 下山直人, 下山恵美:肺がんにおけるがん性疼痛のケア. 日本臨床 (in press)

21) 下山直人, 下山恵美:がん性疼痛. 医学の歩み (in press)

- 22) 下山直人, 下山恵美: 告知後のアフターケア. 胃癌の診断と治療. 日本臨床 (in press)
- 23) 下山直人, 垣添忠生: オピオイド系鎮痛薬の臨床使用と乱用の傾向. JAMA 日本語版 (in press)
- 24) 下山直人, 下山恵美: 小児がん性疼痛治療. 日本小児麻酔学会誌 (in press)
- 25) 山脇成人: 脳科学の進歩と感情障害の研究. 精神医学 42: 179-183, 2000
- 26) 山脇成人, 他: ペインクリニックにおけるがん患者の疼痛治療と現状の問題点. 麻酔 49: 680-685, 2000
- 27) 山脇成人: サイコオンコロジー: がん患者の心の医学. 死の臨床 23: 16-17, 2000

2. 学会発表

①国際学会

- 1) Tanaka K, Uchitomi Y, et al: Cancer dyspnea scale-Validation of a multidimensional, brief, self-rating scale. 12th International Symposium Supportive Care in Cancer, March, 2000, Washington, DC, USA
- 2) Uchitomi Y, et al: Hippocampal Volumes, Memory Functions and Reexperience Symptoms among Cancer Survivors. The 13th International Congress of Neuropsychiatry, April 2000, Kyoto
- 3) Tanaka K, Okamura H, Uchitomi Y et al: Development of the cancer dyspnea scale: is dyspnea only physical? Fifth World Congress of Psycho-Oncology, September 2000, Melbourne
- 4) Mikami I, Okamura H, Uchitomi Y et al: Continued smoking after successful treatment in patients with resectable non-small cell lung cancer: a 3-months follow-up study. Fifth World Congress of Psycho-Oncology, September 2000, Melbourne
- 5) Nakano T, Okamura H, Uchitomi Y et al: Intrusive thoughts among breast cancer survivors were associated with memory deficit and reduced hippocampal volume. Fifth World Congress of Psycho-Oncology, September 2000, Melbourne
- 6) Shimoyama N, et al: A mouse model of Neuropathic cancer pain, 19th Annual Scientific Meeting American Pain Society, November, 2000, Atlanta
- 7) Yamawaki S, et al: The effects of family

functioning on psychological well-being of cancer patients. The 13th International Congress of Neuropsychiatry, April 2000, Kyoto

8) Yamawaki S, et al: The relationship between family functioning and emotional distress in breast cancer patients and their family members. The 5th World Congress of Psycho-Oncology, September 2000, Melbourne

9) Yamawaki S, et al: The relationship of alexithymia with emotional distress and family functioning in breast cancer patients. The 5th World Congress of Psycho-Oncology, 2000, Melbourne

10) Okamura H: Psychosocial aspects of genetic counseling. The 14th International Symposium of Foundation for Promotion of Cancer Research, January 2001, Tokyo

②国内学会

- 1) 内富庸介: がん患者の心の反応とその変調への対応-緩和医療学へのサイコオンコロジーの貢献-. 第5回日本緩和医療学会総会 教育講演, 2000年6月, 熊本
- 2) 岡村仁, 内富庸介: 乳がん患者に対する心理教育的介入(グループ療法)の有効性の検討. 第41回日本心身医学会総会 シンポジウム, 2000年6月, 東京
- 3) 内富庸介: サイコオンコロジーを支える精神神経科学. 第13回日本サイコオンコロジー学会総会 ワークショップ, 2000年7月, 大阪
- 4) 田中桂子, 内富庸介, 他: がん患者の呼吸困難感緩和へのアプローチ-評価方法の開発と関連因子の検討-. 第59回日本癌学会総会 ミニシンポジウム, 2000年10月, 横浜
- 5) 内富庸介, 他: 術後乳がん患者に対する心理社会的グループ療法-無作為比較試験-. 第38回日本癌治療学会総会 ワークショップ, 2000年10月, 仙台
- 6) 内富庸介: がん患者の抑うつと不安-情報開示を前提としたがん医療を迎えて-. 第38回日本癌治療学会総会 サテライトシンポジウム, 2000年10月, 仙台
- 7) 内富庸介, 他: 緩和医療の現場におけるがん患者およびスタッフの心的外傷. 第13回日本総合病院精神医学会総会 シンポジウム, 2000年11月, 東京
- 8) 明智龍男, 内富庸介, 他: 緩和ケアにおける人格障害-抗がん治療を拒否し続けた若年の男性がん患者-. 第13回日本総合病院精神医学会総会 ケースマネージメント, 2000年12

月,東京

9) 興津由美, 西野 卓, 他: Respiratory Distress に対する酸素投与の効果-慢性粘性抵抗負荷ラットモデルを用いて-. 第 47 回日本麻酔学会総会, 2000 年 4 月, 東京

10) 根橋紫乃, 西野 卓, 他: 吸入フロセミドによる Respiratory Distress の緩和効果. 第 47 回日本麻酔学会総会, 2000 年 4 月, 東京

11) 井出 徹, 西野 卓, 他: 吸入フロセミドの MAC Airway Occlusion Response (MAC AOR) におよぼす影響. 第 47 回日本麻酔学会総会, 2000 年 4 月, 東京

12) 須藤知子, 西野 卓, 他: 吸入フロセミドの気管・気管支受容器に及ぼす効果. 第 47 回日本麻酔学会総会, 2000 年 4 月, 東京

13) 下山直人: 新世紀に臨む疼痛管理. 第 47 回日本麻酔学会総会シンポジウム, 2000 年 4 月, 東京

14) 下山直人: がん性神経因性疼痛の治療. 第 47 回日本麻酔学会総会, 2000 年 4 月, 東京

15) 下山直人: 当院における緩和医療の現状. 第 5 回日本緩和医療学会総会, 2000 年 6 月, 熊本

16) 下山直人: 患者の権利と緩和ケア. 第 5 回日本緩和医療学会総会, 2000 年 6 月, 熊本

17) 下山直人: モルヒネ耐性について. 第 21 回オピオイドペプチド研究会シンポジウム, 2000 年 8 月, 長崎

18) 下山直人: モルヒネによるがん疼痛治療の実際と問題点. 第 38 回日本がん治療学会総会, 2000 年 10 月, 仙台

19) 下山直人: がん治療に伴う副作用対策. 第 38 回日本がん治療学会総会シンポジウム, 2000 年 10 月, 仙台

20) 山脇成人, 他: 乳がん患者の心理状態におよぼす家族機能の影響. 第 13 回日本サイコオンコロジー学会総会, 2000 年 7 月, 大阪

21) 山脇成人, 他: 乳癌患者におけるアレキシサイミア-不安・抑うつ及び家族機能との関連-. 第 13 回日本サイコオンコロジー学会総会, 2000 年 7 月, 大阪

22) 山脇成人, 他: 早期乳がん患者のコーピングにおよぼす家族機能の影響. 第 13 回日本総合病院精神医学会総会, 2000 年 12 月, 東京

23) 岡村 仁: 各診療施設におけるがん患者への心理社会的グループ療法の実際とこれから. 3. 国立がんセンター東病院における初発早期乳がん患者への認知行動的グループ療法: 無作為比較対照試験. 第 13 回日本サイコオンコロジー学会総会, 2000 年 7 月, 大阪

E. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

特記すべきことなし。

厚生科学研究費補助金 (がん克服戦略研究事業)
分担研究報告書

難治性疼痛およびその他の身体的苦痛に関する研究

分担研究者 下山直人 国立がんセンター中央病院精神科緩和ケア医長

研究要旨 難治性疼痛の原因を探り、それに対する治療法を確立するために、1) 基礎研究: 実際の臨床と同様の機序をもつマウスの神経障害性疼痛モデルの作成、2) 臨床研究: パンコースと型肺がんなどの腫瘍圧迫による神経障害性疼痛、手術後の開胸後痛、化学療法後の末梢神経障害性疼痛における神経学的な分類、以上の研究を行った。マウスの神経障害性疼痛モデルは、a) 座骨神経への腫瘍の移植によるもの、b) タキソール静注による末梢神経障害性疼痛モデルを作成した。まず、a のモデルでは臨床経過とほぼ同様の神経障害性疼痛が発現し、その他の神経障害性疼痛モデルに比べ有用性が見られた。また、b のモデルでも良好な神経障害性疼痛を示した。これらのモデルを使用することにより、神経障害性疼痛に対する薬物療法の効果判定に関して、より臨床的に近い有効性の判定が可能となると考えられた。2) の臨床研究に関しては、これまでの機械刺激による神経学的な分類だけでなく、熱刺激に対する反応の評価を加え、神経障害性疼痛の細かい分類が可能となることを目的とした。まだ、症例が少ないが、腫瘍圧迫による神経障害性疼痛例では、熱と機械刺激に対する過敏例が見られるが、タキソール例では熱のみに対する過敏例しか見られない。このことから、今後神経障害性疼痛の末梢機序と中枢機序を探る上で有用な手がかりとなることが期待される。

A. 研究目的

臨床で多くの患者が苦しんでいる神経障害性疼痛の原因を探り、それに対する有効な治療法を見つけるために、基礎研究と臨床研究の両側面から取り組む。基礎研究では、臨床における神経障害性疼痛と同じ発生要因の動物疼痛モデルの作成に取り組み、臨床研究では、これまで神経障害性疼痛を各刺激(熱、機械刺激)に対する反応性で要因別に分類することを目的とする。

B. 研究方法

基礎研究1: タキソールを BALB/c mice に静注し、熱刺激を利用した paw withdrawal latency を計測し、熱に対する過敏感を中心とした神経障害性疼痛を評価した。基礎研究2: BALB/c mice の座骨神経に Meth A sarcoma cell を移植し、腫瘍による神経圧迫モデル (Tumor model: TM) を作成し神経障害性疼痛を評価した。神経障害性疼痛の比較は、座骨神経の系による拘厄モデル (partial ligation model: PLM) で行った。
臨床研究1: パンコースト型肺がんなどの腫

瘍の圧迫による上肢の神経障害性疼痛に対して、神経学的な検査を行った。刺激は通常の機械的な刺激の他に熱刺激を行い、それによる神経障害性疼痛の分類を試みた。

(倫理面への配慮) 基礎研究においては、動物の痛みさらされる期間を最小限にし、使用後は可及的に速やかに安楽死させた。臨床研究においては、通常の臨床的な神経学的な検査の中で行っているが、プライバシーの養護につとめ、熱刺激の温度は摂氏50度以下の刺激であり、通常のピンプリックテストよりも苦痛は低い温度で行っている。

C. 研究結果

基礎研究1: タキソールによって形成される熱刺激への過敏感は、1日以内に形成された。そして、その神経障害性疼痛は、45日以内に回復した。機械的な過敏感は、出現しなかった。基礎研究2: TM、PLM モデルともに第4病日より後肢の熱に対する過敏が出現し第14病日まで進行した。機械的な刺激に対する反応は第4病日から10日まで継

続し、14日目でTMにおいて過敏性は消失し、麻痺症状を呈した。このことはPTMでは物理的な圧迫は変化しないが、TMでは物理的な圧迫が確実に進行し、麻痺に至るといふ臨床に即した結果が得られた。TMでは初期の頃にもNerve trunkに対する浸潤もみられ、神経障害性疼痛がNerve trunkへの浸潤によって起こるといふ、これまでの仮説を裏付ける結果が見られた。

臨床研究1：腫瘍圧迫例では機械、熱刺激ともに反応する過敏性が見られることが多く、化学療法に反応する過敏性は熱に対する反応のみであることが多かった。今後、症例を増やし検討していく必要がある。

D. 考察

基礎研究では、臨床に即した動物モデルを作ること成功しているが、これによって疼痛機序を細胞レベル、遺伝子レベルで研究することができるようになって考えられた。さしあたっては、NMDA受容体の細胞レベルでの関わり、分子生物学的にはNMDA受容体の定量化などに焦点を当てていく必要がある。NMDA受容体のknock out mouseでの研究もすでに我々は行っているが、このTMの成功によって、これまでの人工的な神経障害性疼痛モデルでの結果を覆す結果がでる可能性がある。臨床研究において、神経障害性疼痛は一つのカテゴリーとして考えられているが、今回の研究結果からも実は成因によって異なる可能性が示唆されている。さらなる研究によって、神経障害性疼痛を細かく分類し、鎮痛補助薬の適応も決めていく必要がある。

E. 結論

今回の基礎研究によって、臨床により近い神経障害性疼痛を作ることができた。これによって疼痛の機序を明確にしていくことができる手がかりができる。

臨床研究では、神経障害性疼痛を細かく分類し、鎮痛補助薬の適応を決定することができるようになると思われる。

G. 研究発表

論文発表

「著書・分担執筆」

1. 下山直人、他：がんの疼痛対策. 研修医診療マニュアル(阿部薫監修). 医療研修推進財団 (in press)

2. 下山直人、他：緩和医療. 研修医診療マニュアル(阿部薫監修). 医療研修推進財団 (in press)

3. 下山直人、他：モルヒネ耐性における臨床上の問題点. オピオイドの基礎と臨床. ミクス社, 2000

4. 下山恵美、下山直人

GABA. ペインクリニックのための用語集(小川節郎 編集)、真興交易医書出版、2000 「総説・解説」

1. 下山直人、他：21世紀のオピオイドの発展. がん患者と対症療法 (in press)

2. 下山直人、他：肺がんにおけるがん性疼痛のケア. 日本臨床 (in press)

3. 下山直人、他：がん性疼痛. 医学の歩み (in press)

4. 下山直人、他：告知後のアフターケア. 胃癌の診断と治療. 日本臨床 (in press)

5. 下山直人、他：オピオイド系鎮痛薬の臨床使用と乱用の傾向. JAMA 日本語版 (in press)

6. 下山直人、他：がん疼痛に使用される向精神薬. 臨床精神薬理 3: 653-659, 2000

7. 下山直人、他：小児がん性疼痛治療. 日本小児麻酔学会誌 (in press)

8. 下山直人、他：がん性疼痛. ペインクリニック 21: 172-180, 2000

9. 下山直人、他：痛みの起こり方. 緩和医療 2(1): 12-13, 2000

10. 下山直人、他：鎮痛補助薬の特徴と使い方. 今月の治療 8(3): 56-61, 2000

11. 下山直人、他：頭頸部がんの痛みの特徴と治療. ターミナルケア 10(1): 11-16, 2000 「原著」

1. Shimoyama N, et al: Nebulized Furosemide as a novel treatment for dyspnea in terminal cancer patients. J Pain and Symptom Management (in press)

2. Shimoyama M, Shimoyama N: Antinociceptive and respiratory effects of intrathecal DALDA and DALDA analog. Journal of Pharmacological Experimental Therapeutics (in press)

3. Shimoyama M, Shimoyama N and Hori Y: Gabapentin affects glutamatergic excitatory neurotransmission in the rat dorsal horn, Pain 85(2000): 405-414

学会発表

1. 下山直人：新世紀に臨む疼痛管理. 第47回日本麻酔学会総会シンポジウム、2000年4月、東京

2. 下山直人：がん性神経因性疼痛の治療. 第47回日本麻酔学会総会、2000年4月、東京

3. 下山直人：当院における緩和医療の現状、第5回日本緩和医療学会総会、2000年6月、熊本
4. 下山直人：患者の権利と緩和ケア、第5回日本緩和医療学会総会、2000年6月、熊本
5. 下山直人：モルヒネ耐性について、第21回オピオイドペプチド研究会シンポジウム、2000年8月、長崎
6. 下山直人：モルヒネによるがん疼痛治療の実際と問題点.第38回日本がん治療学会総会、2000年10月、仙台
7. 下山直人：がん治療に伴う副作用対策.第38回日本がん治療学会総会シンポジウム、2000年10月、仙台
8. Shimoyama N. et al: A mouse model of Neuropathic cancer pain、19th Annual Scientific Meeting American Pain Society, 2000. Nov, Atlanta

厚生科学研究費補助金（がん克服戦略研究事業）
分担研究報告書

呼吸困難感研究のための慢性呼吸負荷ラットモデルにおける呼吸性および
行動性代償に関する研究

分担研究者 西野 卓 千葉大学医学部麻酔科教授

研究要旨 呼吸困難感発生のメカニズムを詳細に検討する目的で、慢性気流抵抗負荷ラットモデルを作製し、このモデルを用いて高度な気流抵抗の増大に対して動物がどのような呼吸性および行動性代償を示すかを観察した。慢性気流抵抗負荷はラットの気管内に内径1 mm、外径2 mmのシリコンチューブを留置し、呼吸変化はbody plethysmograph法によって測定した。同時に動脈血液ガス分析、体重変化、摂食・摂水量、昼夜の行動量についても経時的に測定的した。気道抵抗負荷直後より低酸素血症を伴う呼吸性アシドーシスの状態が発現したが、負荷後1日で顕著な血液ガスの改善が認められた。分時換気努力量は負荷直後より徐々に増大し、気道抵抗負荷後7日でプラットーの状態となった。行動量は気道抵抗負荷直後より顕著に減少したが、やがて徐々に回復し、気道抵抗負荷後7日ではほぼプラットーの状態となった。この行動量に変化は摂食・摂水量の変化と平衡した。酸素投与は呼吸活動を低下させ、行動量の増加をもたらした。

A. 研究目的

呼吸困難感呼吸器系に加えられた様々な負荷に対して呼吸調節系で生じる代償過程の中から生まれる感覚である。呼吸困難感発生のメカニズムに関しての基礎的動物実験研究はこれまでの所極めて限られている。今回我々は慢性気流抵抗負荷ラットを作製し、このモデルを用いて高度な気流抵抗の増大に対して動物がどのような呼吸性および行動性代償を示すかを観察した。

B. 研究方法

生後10週のSDラットの気管内に内径1 mm、外径2 mmのシリコンチューブを慢性的に気管内に留置し慢性的気道抵抗負荷ラットを作製した。呼吸量の変化や呼吸パターンの変化はbody plethysmograph chamberにより測定した。慢性的に留置した動脈カテーテルより、動脈血液ガス分析を行った。体重測定や摂食、摂水量を経時的に測定した。また、赤外線運動量解析装置(SUPERMEX)を用い昼夜の行動量を測定した。

C. 研究結果

本モデルで気道抵抗負荷直後より低酸素血症を伴う呼吸性アシドーシスの状態が発現したが、負荷後1日で顕著な血液ガスの改善

が認められた。分時換気努力量は負荷直後より徐々に増大し、気道抵抗負荷後7日でプラットーの状態となった。また、行動量は気道抵抗負荷直後より顕著に減少したが、やがて徐々に回復し、気道抵抗負荷後7日ではほぼプラットーの状態となった(図1)。この行動量に変化は摂食・摂水量の変化と平衡した(図2)。酸素投与は呼吸活動を低下させ、行動量の増加をもたらした(図3)。

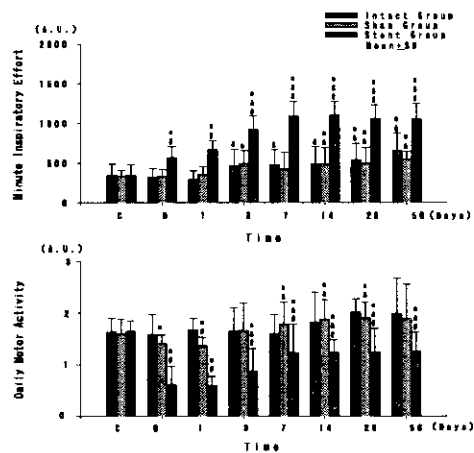


図1. 分時呼吸努力量と行動量の経時的変化

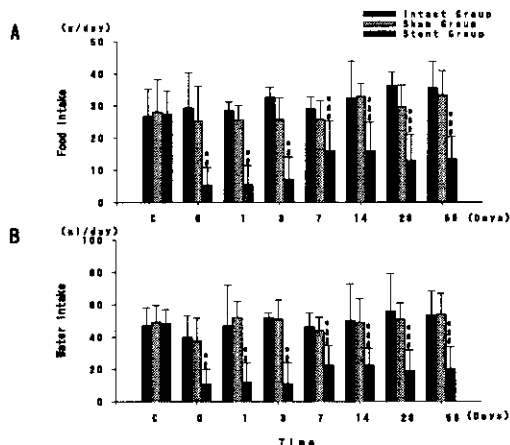


図2. 摂食および摂水量の経時変化

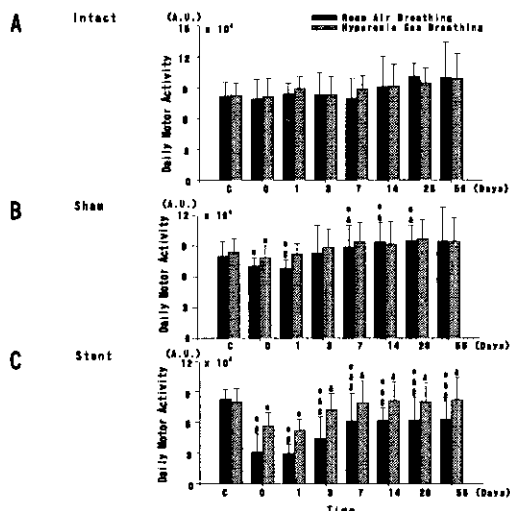


図3. 酸素投与の行動量への影響

D. 考察

今回の実験モデルは肺がんなど増大による中心気道閉塞状態を想定したものである。気道閉塞状態では生体の呼吸負荷代償作用が働き、呼吸努力を増強し、換気量を増大することで血液ガスを正常に保とうとする。本実験の結果から、ラットモデルにおいては高度の気道抵抗負荷に対して、極めて迅速に血液ガスを代償すると同時に徐々に換気量を増大させることが明らかになった。呼吸努力の増大は呼吸困難感発生の最も大きな因子であることを考慮すると、気道閉塞に伴う血液ガス異常を血液内にそなわる緩衝作用により迅速に対処し、呼吸による代償を緩徐に働かせる作用は極めて合理的と言える。換気努力量の増大が行動量の増大、摂食・摂水量の増大と平行変化する結果は、気道抵抗負荷に対してエネルギー消費を最少にするような順応

が存在することを示唆するものであるが、同時に気道閉塞によって生じる呼吸困難感の増大を最小のものにする機序に関与することが示唆される。酸素投与が呼吸活動を低下させ、行動量の増加をもたらした結果も、呼吸困難感増悪因子である低酸素が酸素投与によって改善し、同時に呼吸困難感緩和が得られ、行動量の増進に結びついたと考えられると理解できる。

E. 結論

呼吸困難感研究のための慢性呼吸負荷ラットモデルを作成した。気道抵抗負荷に対して行動反応変化に見合った呼吸変化が認められた。気道抵抗負荷によって生じる呼吸困難や血液ガス変化に対して、緩やかに対応する順応過程の存在が示唆された。本モデルは動物実験が不可能とされていた呼吸困難感の研究に有用となる可能性が示唆された。

G. 研究発表

論文発表

1. NISHINO T: Physiological and pathophysiological implications of upper airway reflexes in humans. *Jpn J Physiol*, 50: 3-14, 2000
2. KATO J., NISHINO T, et al: Dose-dependent effects of mandibular advancement on pharyngeal mechanics and nocturnal oxygenation in patients with sleep-disordered breathing. *Chest* 117: 1065-1072, 2000
3. NISHINO T, et al: Inhaled furosemide greatly alleviates the sensation of experimentally-induced dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 1963-1967, 2000
4. OKAZAKI J, NISHINO T, et al: Usefulness of continuous oxygen insufflation into trachea for management of upper airway obstruction during anesthesia. *Anesthesiology*. 93: 62-68, 2000
5. SUDO T, NISHINO T, et al: Responses of tracheobronchial receptors to inhaled furosemide in anesthetized rats. *Am J Respir Crit Care Med*, 162: 971-975, 2000.
6. ISONO S, NISHINO T, et al: Developmental changes in collapsibility of the passive pharynx during infancy. *Am Respir Crit Care Med* 162:

832-836, 2000

7. KIJIMA M, NISHINO T, et al: Modulation of swallowing reflex by lung volume changes. Am J Respir Crit Care Med 162:1855-8, 2000
8. 西野 卓、呼吸中枢と呼吸感覚、日本臨床麻酔学会誌 2000 20: 12-20.

学会発表

1. 興津由美、西野 卓、他：Respiratory Distress に対する酸素投与の効果-慢性粘性抵抗負荷ラットモデルを用いて-。第 47 回日本麻酔学会総会、2000 年 4 月、東京
2. 根橋紫乃、西野 卓、他：吸入フロセミドによる Respiratory Distress の緩和効果。第 47 回日本麻酔学会総会、2000 年 4 月、東京
3. 井出 徹、西野 卓、他：吸入フロセミドの MAC Airway Occlusion Response (MAC AOR) におよぼす影響。第 47 回日本麻酔学会総会、2000 年 4 月、東京
4. 須藤知子、西野 卓、他：吸入フロセミドの気管・気管支受容器に及ぼす効果。第 47 回日本麻酔学会総会、2000 年 4 月、東京

厚生科学研究費補助金 (がん克服戦略研究事業)
分担研究報告書

がん患者の口腔ケアに関する研究

分担研究者 大田 洋二郎 国立がんセンター中央病院歯科口腔外科医員

研究要旨 造血幹細胞移植患者232例を対象に、口腔内の苦痛因子と、その発生頻度を retrospective study に調査した。口内炎は84%に出現し、歯性感染症が16%、真菌感染症8%、歯肉出血7%、ウイルス性感染症6%、味覚異常5%、知覚過敏症3%であった。口腔ケアプログラム（歯性感染症の検索、除去処置、口腔衛生指導）を行なった群と行なわなかった群では、口内炎の発症に有意な差は認めなかった。しかし歯性感染症の発症は、口腔ケアプログラムを行なった群の方が、有意に発症率が減少した。このことは、大量化学療法、造血幹細胞移植を受ける患者に対し、歯科医が移植医と協力して積極的に口腔ケアをおこない介入していくことが重要であることが示唆された。

A. 研究目的

がん治療の中で、化学療法の進歩は著しく、各臓器で化学療法の果たす役割は確実に増し、それにあわせ様々なプロトコルが開発されている。過去に化学療法は延命的な治療との認識も有ったが、近年、白血病、リンパ腫等の造血器関連のがんに対しては、強力な大量化学療法の開発と免疫抑制による感染回避の為の治療体制が整えられ、根治的治療としての地位を確立している。

化学療法の普及、進歩のなかで、化学療法の代表的副作用のひとつである口内炎は、患者の経口摂取を困難にし、重症な場合には時には Dose Limiting Factor となり、治療中断を余儀なくされる場合もある。また副作用による免疫抑制期の口内炎の発症、歯性感染症の発症は重篤な敗血症に移行する可能性もある。こうした口腔内に発症する炎症を、いかにケアしていくかが、治療の成否、または患者の QOL に深く関係している。

そこで本研究の目的は、治療中の口内炎、歯性感染症が、致命的になる造血幹細胞移植患者を対象に、口腔内に発現する苦痛の分析を行い、化学療法の口腔内に発現する副作用の現状を把握することとした。また、歯科医師が、移植患者の治療前に口腔内精査（感染症検索）、感染巣除去治療、そして徹底的な口腔ケア指導をおこなうことで、口腔内の苦痛頻度の減少、程度の改善があるかどうかを検証した。

B. 研究方法

研究は、国立がんセンター中央病院で1988

年から2000年6月までに造血幹細胞移植を行った232例を対象とした。データは患者カルテ、看護記録、歯科診療録から集積し解析した。

1988年から1998年までの移植対象患者120名に対し、治療前は簡単な歯性感染症の検索（視診と必要な場合にエックス線検査）だけしか行わなかった。一方1999年から2000年6月までの112例に対しては、移植病棟医師、看護婦との協力で、上下顎エックス線検査（オルソパントモ）をルーチンに施行し、徹底的な歯性感染症の検索と辺縁性歯周炎（歯槽膿漏）に対する歯周精密検査、そしてブラーク染め出し法を行い、患者に対し個別にブラッシング指導、移植中の口腔ケア指導をおこなった。

治療対象232例の疾患別内訳は以下の通りである。

	1988-1999	1999-2000
悪性リンパ腫	19	21
急性骨髄性白血病	5	30
急性リンパ性白血病	16	10
慢性骨髄性白血病	18	20
骨髄異形成症候群	4	8
胚細胞腫瘍	8	1
再発乳がん	38	2
軟部組織腫瘍	2	15
その他	10	5
合計	120	112

以下では1988-1998年の移植治療群は、簡単

な口腔感染巣検索をおこなってはいるが、口腔ケア指導のなされなかった群すなわち A 群とし、一方 1999-2000 年の徹底的な口腔感染検索と共に口腔ケアを含む口腔ケアプログラムをおこなった群を B 群と定義する。また口腔内の苦痛として調査したのは、口内炎（口腔粘膜潰瘍含む）、歯性感染症（根尖性歯周炎、辺縁性歯周炎、智歯周囲炎）、真菌感染症、歯肉出血、ウイルス性感染症、味覚異常、知覚過敏症の 7 項目である。これらは移植前治療開始時から骨髄移植後 100 日までの期間を調査対象期間とした。

（倫理面への配慮）

本研究は、1998 年から 2000 年の間に国立がんセンター中央病院で行われた造血幹細胞移植治療患者の診療記録、看護記録、歯科診療記録からデータ収集をおこなっているが、その際、患者個人のデータは厳重管理され、プライバシーを侵すような調査、検査等は一切行われていない。

C. 研究結果

	A群	B群
口内炎	110	84
歯性感染症	36	4
真菌感染症	12	7
歯肉出血	8	8
ウイルス性感染症	8	6
味覚異常	5	6
知覚過敏症	2	5

口腔内に発現した苦痛因子 7 項目について A, B 両群で検討すると、口内炎 194 例 (84%) に発症し最も高率に認められた。続いて歯性感染症 40 例 (16%)、真菌感染症 19 例 (8%)、歯肉出血 16 例 (7%)、ウイルス性感染症 14 例 (6%)、味覚異常 11 例 (5%)、知覚過敏症 7 例 (3%) に認められた。A 群と B 群において各苦痛因子で χ^2 乗検定をおこなうと、歯性感染症の発症のみが有意な差を認め、移植治療前の口腔感染巣検索、除去治療、そして口腔ケア指導が、感染発症の抑制に効果があることが示唆された。口内炎の発症、その他の苦痛因子は、有意な差は認められなかった。

D. 考察

本研究では、移植治療中、特に移植前治療から移植後 100 日までの口腔内に発現する苦痛因子を検討した。この調査で、口腔内の所

見が内科医師による簡便な図、看護記録中の口腔内評価表を参考にデータを収集したが、記載が完全ではなく、口内炎の判定基準がまちまちで、口内炎の部位、広がり、程度などの詳細を検討できなかった。今回は口内炎が軽度のものから重症のものまですべてを口内炎発症の対象とした。そのため口内炎の苦痛発現頻度としては、A 群、B 群で有意な差は認められなかった。また、今回移植方法（骨髄移植、末梢血幹細胞移植、ミニ移植）やドナーの種類等、前治療に使われる薬剤の種類、治療前全身照射の有無など細かな背景因子の違いを考慮に入れていない。こうした細かな治療因子を考慮し、より正確な口腔内評価を行えば、口内炎に対するケア有効性が正しく評価できるかもしれない。2000 年秋の国立がんセンター中央病院の移植病棟看護婦らによる看護研究では、ミニ移植（非骨髄破壊的移植治療）では、口内炎の重症度において、末梢血幹細胞移植と骨髄移植のグループとのあいだに、有意な差が認められたとの報告がなされた。これらは口内炎に移植方法が関与することを示唆するもので、口内炎の評価方法確立も含めより詳細な検討が必要であろう。

我々歯科医は、移植治療の前に、必ず感染症の検索依頼を受ける。これは、耳鼻科、婦人科、外科等の全身感染巣検索の一環としてルーチンにおこなわれるものである。歯科における感染源は、齶歯、歯槽膿漏が原因となるが、この歯科における 2 大疾患は、成人において罹患率が 80% から 90% とされ、移植治療前に何らかの感染症対策処置がとられる頻度が最も高いとされる。今回治療開始前の感染の検索、治療を確実にを行うために、移植病棟医師、看護婦と協力し口腔ケアプログラムを作成し 1999 年から開始してきた。この中で、移植治療決定後の、早期の歯科受診、ブラッシング指導、免疫抑制期の口腔ケア説明と指導、移植 2 週間前までの感染巣除去処置の完了を徹底してきた。その結果、移植中の口腔感染発症は、有意に減少して、非常に満足できる結果であった。特に注目すべき点は、歯性感染巣による敗血症が A 群では 8 例に認めただのに対し、B 群では抜歯後 2 週間未満で、移植治療を開始せざるを得なかった 1 例に敗血症を認めただけであった。このことから、移植治療に対する歯性の感染症対策は、口腔ケアプログラムを徹底されれば、口腔感染症回避が可能であることが示唆された。

E. 結論