

開腹術を受けた患者の中で、研究協力に同意するものを対象とし、後ろ向き研究を行う。まず、研究への協力の可能性を打診する。研究に協力する意志のある患者のみが、本人の自由意思に基づいて研究協力の意志、住所、氏名の3情報を提供する。研究協力の意志を伝えた患者には、研究の趣旨説明を行い、自由意思によって研究協力に文書同意したものを被験者とする。被験者は、口腔粘膜あるいは血液によって、遺伝子解析用の試料を提供する。個人情報管理者が連結可能匿名化した上で、試料からゲノムDNAの精製を行う。匿名化されたゲノムDNAサンプルを用いて、遺伝子型の解析を行い（ミューオピオイド受容体遺伝子における約100ヶ所の多型を解析するが、その他の鎮痛に関わる重要な遺伝子についても適宜解析する）、厳重に保管する。しかる後に、年齢、性別、体格、手術術式、硬膜外モルヒネの使用有無、術後24時間の補助鎮痛薬必要量あるいは回数（術後痛の強さの指標）、および硬膜外モルヒネの副作用などの診療情報を収集し、遺伝子解析結果と対応させる。その上で、遺伝子型と診療情報との相関関係を統計学的に解析する。本研究は、研究承認から5年間、500例のサンプル収集の予定で行う。

### C. 研究結果

約100例のサンプルを収集し、ゲノムDNAの精製、鎮痛関連遺伝子群の遺伝子多型の解析が終了した。遺伝子解析結果と様々な診療情報を対応させ、相関関係の統計学的な解析を行っている。その結果、オピオイドの鎮痛効果と相関するミューオピオイド受容体遺伝子多型の存在が示唆されている。

### D. 考察

本研究の遂行により、個々人におけるモルヒネ作用強度を遺伝子解析のみで迅速かつ効率的に予測する方法が見出され、オーダーメイド疼痛治療法の実現に向けて道が開かれると期待される。具体的には、モルヒネ作用強度予測用遺伝子キットの開発準備が整うと考えられる。また、本研究の成果はゲノム研究を応用した革新的オーダーメイド医療の先駆けとなることも見込まれる。類似の研究開発手法により他の治療薬においてもオーダーメイド治療が可能となることが考えられ、医療技術の進歩につながると期待される。

### E. 結論

今後さらにサンプル数を増やし、解析を継続していく必要がある。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Remy Pedeux, Sagar Sengupta, Jiang Cheng Shen, Oleg N. Demidov, Shin'ichi Saito, Hitoshi Onogi, Kensuke Kumamoto, Stephen Wincovitch, Susan H. Garfield, Mary McMenamin, Makoto Nagashima, Steven R. Grossman, Ettore Appella, Curtis C. Harris. ING2 regulates the onset of replicative senescence by induction of p300-dependent p53 acetylation. *Molecular and Cellular Biology* 25: 6639-6648, 2005

2. Tetsuya Okano, Akihiko Gemma, Yoko Hosoya, Yukio Hosomi, Michiya Nara, Yutaka Kokubo, Akinobu Yoshimura, Masahiko Shibuya, Makoto Nagashima, Curtis C. Harris, Shoji Kudoh. Alterations in novel candidate tumor suppressor genes, ING1 and ING2 in human lung cancer.

3.柳平博文、山口晶、野口雅裕、若林巳代次、大城充、小出一樹、長島誠、田中宏、二本柳康博、加藤良二、山口宗之： 転移性肝癌の早期診断治療に対する Angio-CT (CTAP and CTHA) の有用性 東邦医学会雑誌 52: 127-133, 2005

## 2. 学会発表

1.Qiang Du, Perwez Hussain, Kyung Soo Park, Zhong Guo, Lifang Shao, Peijun He, Makoto Nagashima, Curtis C Harris, David A Geller Human iNoS expression is induced by Wnt  $\beta$ -catenin signaling Experimental Biology 2005 San Diego, CA, U.S.A. April 2-6, 2005

2.Ryoji Katoh, Mitsuru Ohshiro, Makoto Nagashima, Tasuku Urita, Yutaka Yoshida, Hiroshi Tanaka, Yu-i, Sugishita, Yasuhiro Nihonyanagi, Kazuki Koide, Miyoji Wakabayashi, Muneyuki Yamaguchi Evaluation of extended lymph nodes dissection by VATS (counter approach method) 1st Asian Pacific Congress on Bronchology and Interventional Pulmonology Chiba, Japan November 26-27, 2005

3.長島誠 モルヒネ鎮痛効果に関連するミューオピオイド受容体遺伝子多型の解析—テーラーメイド疼痛治療法の開発に向けて— 第9回東邦大学佐倉病院共同研究推進談話会 平成17年9月2日 佐倉

4.長島誠、加藤良二、隈元謙介、ハリスカーティス ING Family 遺伝子群の多彩な生理機能 第64回日本癌学会学術集会 平成17年9月14-16日 札幌

5.長島誠、加藤良二、吉田豊、杉下雄為、田中宏、二本柳康博、小出一樹、大城充、若林巳代次、朴英進、山口宗之、佐藤泰雄、田上恵、林田眞和、大谷保和、池田和隆 モルヒネ鎮痛効果に関連するミューオピオイド受容体遺伝子多型の解析 第43回日本癌治療学会総会 (シンポジウム7 がん疼痛対策の科学—現場で活かす基礎と臨床の進歩—) 平成17年10月25-27日 名古屋

6.長島誠、加藤良二、吉田豊、杉下雄為、田中宏、二本柳康博、小出一樹、大城充、若林巳代次、朴英進、山口宗之 ミューオピオイド受容体遺伝子多型とモルヒネ鎮痛効果個人差の検討 第67回日本臨床外科学会総会 (パネルディスカッション1 術後鎮痛法としての硬膜外麻酔の有用性と問題点) 平成17年11月9-11日 東京

7.長島誠 ING ファミリー遺伝子の機能および変異の解析 第59回東邦医学会総会 (平成16年度東邦大学医学研究科・研究科推進研究報告) 平成17年11月10-11日 東京

8.長島誠、加藤良二、吉田豊、杉下雄為、田中宏、二本柳康博、小出一樹、大城充、若林巳代次、朴英進、山口宗之、黒田敏久、後藤東、川島さやか、吉川恭子、松澤康雄、川島辰男、白井厚治、蛭田啓之、亀田典章 ティッシュマイクロアレイ法を用いた非小細胞肺癌手術症例における癌関連遺伝子産物の免疫組織学的検討 第46回日本肺癌学会総会 平成17年11月25-26日 千葉

9. 長島誠、加藤良二、吉田豊、田中宏、杉下雄為、二本柳康博、小出一樹、大城充、若林巳代次、山口宗之 特発性食道粘膜下血腫の1例 第18回日本内視鏡外科学会総会 平成17年12月7-9日 東京
10. 長島誠 オピオイド鎮痛効果に関連するミューオピオイド受容体遺伝子多型の解析ーオーダーメイド疼痛治療法の開発に向けて Forum2005「肺・癌・治療の動向」学術講演会 平成17年12月9日 千葉
11. 長島誠、杉下雄為、山口宗之、加藤良二、村野武義、川島辰男、松澤康雄、後藤東、川島さやか、吉川恭子、黒田敏久、北村真、寺井謙介、山崎利城、蛭田啓之、亀田典章、土井啓員 肺癌分子標的治療薬 Gefitinib (Iressa) と EGFR 遺伝子変異 第4回東邦薬物治療研究会 平成18年3月3日 千葉
12. 川島さやか、黒田敏久、吉川恭子、田邊雅章、西由美子、後藤東、松澤康雄、川島辰男、白井厚治、長島誠、加藤良二、蛭田啓之、亀田典章 ゲフィチニブの有効性と癌関連遺伝子産物発現の検討 第45回日本呼吸器学会学術講演会 平成17年4月14-16日 千葉
13. 吉川恭子、黒田敏久、川島さやか、田邊雅幸、西由美子、後藤東、松澤康雄、川島辰男、白井厚治、長島誠、加藤良二 小細胞肺癌における抗癌剤治療時のクレスチン併用によるストレス抑制効果の検討 第45回日本呼吸器学会学術講演会 平成17年4月14-16日 千葉
14. 後藤東、黒田敏久、川島さやか、吉川恭子、田邊雅章、西由美子、松澤康雄、川島辰男、白井厚治、長島誠、加藤良二、蛭田啓之、亀田典章 ティッシュアレイを用いた免疫組織化学染色での肺癌と COX-2, VEGF-C との関連 第45回日本呼吸器学会学術講演会 平成17年4月14-16日 千葉
15. 杉下雄為、長島誠、加藤良二、大城充、吉田豊、田中宏、二本柳康博、小出一樹、若林巳代次、朴英進、蛭田啓之、亀田典章、山口宗之 ティッシュアレイを用いた非小細胞肺癌における細胞周期関連遺伝子産物の免疫組織学的検討 第105回日本外科学会定期学術集会 平成17年5月11-13日 名古屋
16. 吉田豊、長島誠、加藤良二、桑野博行、竹之下誠一、杉下雄為、田中宏、二本柳康博、小出一樹、大城充、若林巳代次、朴英進、山口宗之 CADの早期肺癌補助診断への応用 第105回日本外科学会定期学術集会 平成17年5月11-13日 名古屋
17. 吉田豊、小出一樹、田中宏、杉下雄為、二本柳康博、長島誠、大城充、若林巳代次、朴英進、加藤良二、山口宗之、蛭田啓之、亀田典章 直腸に直接浸潤した前立腺癌の1例 第30回日本外科系連合学会学術集会 平成17年6月24-25日 東京
18. 山田哲弘、後藤東、黒田敏久、吉川恭子、川島さやか、田邊雅章、西由美子、松澤康雄、川島辰男、白井厚治、長島誠、加藤良二、蛭田啓之、亀田典章 手術療法を行った肺アスペルギ

ローマの2例 第10回千葉真菌症研究会学術講演会 平成17年6月25日 千葉

19.吉田豊、小出一樹、田中宏、杉下雄為、二本柳康博、長島誠、大城充、若林巳代次、加藤良二、山口宗之、福田勝之、鈴木康夫、蛭田啓之、亀田典章 大腸癌を併発した大腸型クローン病と思われる1例 第12回千葉IBDフォーラム 平成17年7月2日 千葉

20.山田哲弘、後藤東、黒田敏久、吉川恭子、川島さやか、田辺雅章、西由美子、松澤康雄、川島辰男、白井厚治、長島誠、加藤良二、蛭田啓之、亀田典章 手術療法を行った肺アスペルギローマの2例 第165回日本呼吸器学会関東地方会 平成17年7月9日 東京

21.露崎洋平、加藤良二、長島誠、齋藤麻由美、美甘周史、吉田豊、田中宏、杉下雄為、二本柳康博、小出一樹、大城充、若林巳代次、朴英進、山口宗之 特発性食道粘膜下血腫の1例 第48回千葉県外科医会 平成17年10月1日 千葉

22.大城充、加藤良二、吉田豊、二本柳康博、杉下雄為、田中宏、長島誠、小出一樹、若林巳代次、朴英進、山口宗之 左下葉肺癌に対する胸腔鏡補助下右胸腔経路縦隔郭清(VATS counter approach)の併用 第43回日本癌治療学会総会 平成17年10月25-27日 名古屋

23.朴英進、二本柳康博、吉田豊、田中宏、杉下雄為、長島誠、小出一樹、大城充、若林巳代次、加藤良二、山口宗之 Real-time Tissue Elastographyによる乳房腫瘍の良悪性診断 第

67回日本臨床外科学会総会 平成17年11月9-11日 東京

24.小出一樹、加藤良二、吉田豊、二本柳康博、田中宏、杉下雄為、長島誠、大城充、若林巳代次、朴英進、山口宗之、蛭田啓之、亀田典章 小腸多発GISTを合併したvon Recklinghausen病の1例 第67回日本臨床外科学会総会 平成17年11月9-11日 東京

25.田中宏、若林巳代次、吉田豊、杉下雄為、二本柳康博、小出一樹、大城充、長島誠、朴英進、加藤良二、山口宗之、蛭田啓之、亀田典章 サルモネラ感染症によりDIC、敗血症、ARDSを発症した1症例 第67回日本臨床外科学会総会 平成17年11月9-11日 東京

26.瓜田祐、小出一樹、加藤良二、吉田豊、二本柳康博、田中宏、杉下雄為、長島誠、大城充若林巳代次、朴英進、山口宗之、蛭田啓之、亀田典章 多発性大腸穿孔をきたしたアメーバ赤痢の一例 第67回日本臨床外科学会総会 平成17年11月9-11日 東京

27.重田英由子、小出一樹、加藤良二、吉田豊、二本柳康博、田中宏、杉下雄為、長島誠、大城充、若林巳代次、朴英進、山口宗之、蛭田啓之、亀田典章 腹部腫瘍を契機に発見された胃癌の一例 第67回日本臨床外科学会総会 平成17年11月9-11日 東京

28.大城充、加藤良二、吉田豊、二本柳康博、杉下雄為、田中宏、長島誠、小出一樹、若林巳代次、朴英進、蛭田啓之、亀田典章、山口宗之 左

下葉肺癌に対する胸腔鏡補助下右胸腔経路縦隔郭清 (VATS counter approach) の併用 第 46 回日本肺癌学会総会 平成 17 年 11 月 25-26 日 千葉

29. 吉田豊、加藤良二、長島誠、杉下雄為、田中宏、二本柳康博、小出一樹、大城充、若林巳代次、朴英進、山口宗之、黒田敏久、後藤東、川島さやか、吉川恭子、松澤康雄、川島辰男、白井厚治、蛭田啓之、亀田典章 FDG-PET にて発見し得た盲腸癌と肺カルチノイドを合併した 1 例 第 46 回日本肺癌学会総会 平成 17 年 11 月 25-26 日 千葉

30. 石田洋昭、加藤良二、長島誠、大城充、吉田豊、杉下雄為、田中宏、二本柳康博、小出一樹、朴英進、山口宗之、黒田敏久、後藤東、川島さやか、吉川恭子、松澤康雄、川島辰男、白井厚治、蛭田啓之、亀田典章 左肺上葉気管支と交通し喀毛症を合併した縦隔奇形腫瘍の 1 手術例 第 46 回日本肺癌学会総会 平成 17 年 11 月 25-26 日 千葉

31. 川島辰男、後藤東、黒田敏久、川島さやか、吉川恭子、田邊雅章、松澤康雄、長島誠、加藤良二、蛭田啓之、亀田典章、白井厚治 当院における胸膜中皮腫 5 例の検討 第 46 回日本肺癌学会総会 平成 17 年 11 月 25-26 日 千葉

32. 吉川恭子、川島辰男、黒田敏久、川島さやか、田邊雅章、後藤東、松澤康雄、長島誠、加藤良二、白井厚治 小細胞肺癌における抗癌剤治療

時のクレスチン併用によるストレス抑制効果の検討 第 46 回日本肺癌学会総会 平成 17 年 11 月 25-26 日 千葉

33. 大城充、吉田豊、二本柳康博、田中宏、杉下雄為、長島誠、小出一樹、若林巳代次、加藤良二、山口宗之 局所進行肺癌に対する導入化学療法後胸腔鏡補助下手術 第 18 回日本内視鏡外科学会総会 平成 17 年 12 月 7-9 日 東京

34. 吉田豊、杉下雄為、田中宏、二本柳康博、長島誠、小出一樹、大城充、若林巳代次、加藤良二、山口宗之 心不全での入院を契機に発見された肺癌の 1 手術例 第 17 回千葉 Critical Care Medicine 研究会 平成 17 年 12 月 10 日 千葉

35. 小川恵美奈、長島誠、杉下雄為、山口崇、吉田豊、田中宏、二本柳康博、小出一樹、大城充、若林巳代次、朴英進、山口宗之、黒田敏久、吉川恭子、川島さやか、田邊雅章、後藤東、松澤康雄、川島辰男、白井厚治、蛭田啓之、亀田典章、加藤良二 喀血のため緊急手術を施行した肺放線菌症の 1 例 第 49 回千葉県外科医会 平成 18 年 3 月 4 日 千葉

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

## 遺伝子多型が外科開腹術または腹腔鏡下胆嚢摘出術後のオピオイドによる疼痛治療効果に及ぼす影響に関する前向き研究

分担研究者： 田上恵（東邦大学医学部附属佐倉病院麻酔科）

研究協力者： 井手康雄、佐藤泰雄、菅野敬之、原田雅樹、長谷川琢、芝間さやか、甲田賢一郎  
（東邦大学医学部附属佐倉病院麻酔科）

長島誠、吉田豊、田中宏、杉下雄為、二本柳康博、小出一樹、大城充、若林巳代次  
加藤良二、山口宗之（東邦大学医学部附属佐倉病院外科）

大谷保和、池田和隆（財団法人東京都医学研究機構・東京都精神医学総合研究所  
分子精神医学研究チーム）

---

### [研究要旨]

本研究は、鎮痛に関連する遺伝子群の多型を解析し、オピオイドの鎮痛効果、副作用出現と遺伝子多型との相関を明らかにすることを目的としている。遺伝子多型の解析を行うことによって、オピオイドの鎮痛効果、副作用出現を前もって予測できれば、個々人に合った適切なオーダーメイド疼痛治療を施行することが可能になると考えられる。

---

### A. 研究目的

術後疼痛に対するオピオイド(麻薬または麻薬拮抗性鎮痛薬)の鎮痛効果は個人差が大きく、オピオイドが鎮痛効果を発揮し始める最低有効血中濃度は個人間で4-10倍の開きがあるとされる。したがって、従来のように一律の鎮痛薬投与を行えば、鎮痛不足に陥ったり、逆に過剰投与から副作用に悩まされる症例が必ず出現する。マウスにおいてもヒトにおいても、遺伝子多型が存在することが報告されており、マウスにおいてはその遺伝子型とオピオイドの鎮痛効果の間

に一定の相関が認められている。ヒトにおいても、同様の相関を明らかにすることができれば、術前の遺伝子型の解析からオピオイドの鎮痛効果を予測でき、薬物感受性の個人差に応じた適切な鎮痛薬処方が可能になると考えられる。本研究は、外科開腹術後または腹腔鏡下胆嚢摘出術後の、疼痛の強さあるいはオピオイド鎮痛薬の必要量と、患者の遺伝子型との相関を検討し、オーダーメイドの疼痛治療への道を拓くことを目的とする。

なお、本研究の実施にあたっては、科学技術

会議生命倫理委員会の「ヒトゲノム研究に関する基本原則」、厚生労働・文部科学・経済産業省合同の「ヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守する。

## B. 研究方法

これから東邦大学医学部附属佐倉病院において外科開腹術または腹腔鏡下胆嚢摘出術を受ける患者のうち、研究協力に同意するものを対象として、前向き研究を行う。まず、東邦大学医学部附属佐倉病院の研究者が、同病院にて外科開腹術または腹腔鏡下胆嚢摘出術を受ける患者を術前訪問し、口頭および文書で研究の趣旨説明を行い、自由意思によって研究協力に文書同意したものを被験者とする。被験者は、他の患者と同様の方法による全身・硬膜外併用麻酔下の外科開腹術、または他の患者と同様の方法による全身麻酔下の腹腔鏡下胆嚢摘出術を受ける。ただし全身麻酔導入直前に、オピオイドのフェンタニルの鎮痛効果と呼吸効果を検討する簡単な検査を施行する。すなわち、全身麻酔の導入時に使用するフェンタニルの投与前と後に、冷水刺激を用いたフェンタニル鎮痛効果の評価（冷水に片手の手指を浸漬し何秒で痛みを感じ始めるかを報告、痛みを感じた時点で冷水刺激中止、1分程でカットオフ）、および呼吸終末炭酸ガス濃度、呼吸数、経皮酸素飽和度測定によるフェンタニル呼吸効果の判定を行い（以上5分程度で終了）、しかる後に全身麻酔を導入する。術中に遺伝子解析用の試料として末梢血(20ml)を採血する。末梢血の試料は、東邦大学の個人情報管理者が連結匿名化した上で、ゲノムDNAの精製を行う。匿名化されたゲノムDNAサンプルは、東京都精神医学総合研究所に

において遺伝子型の解析（ミューオピオイド受容体遺伝子における約100カ所の多型を解析するが、その他鎮痛に関わる重要な遺伝子についても適宜解析する）および保管を行う。術後、外科開腹術を受けた被験者は、他患者と同様、一定のオピオイド鎮痛薬による持続硬膜外鎮痛に併せて、必要に応じて専用PCAポンプを使用したオピオイドPCA法（Patient-controlled analgesia：痛みを感じる度に患者が自分でボタンを押すことによって鎮痛薬を自己投与する方法）を使用して疼痛管理を行う。また腹腔鏡下胆嚢摘出術を受けた患者に対しては、従来は非ステロイド性抗炎症薬の坐薬を用いていたが、除痛不十分の患者が多いため、今回は従来法に代えてより鎮痛効果の高いオピオイドPCA法による疼痛管理を行う。また術後、東邦大学医学部附属佐倉病院の研究者が、年齢、性別、体格、手術術式、術後疼痛の強さ（例えば術後2時間、6時間、手術翌朝と術後24時間の4回測定）や術後24時間のオピオイド鎮痛薬必要量などの、術後痛の強さ・オピオイドの鎮痛効果・オピオイドの副作用などの指標となる診療情報を調査・収集する。東邦大学医学部の個人情報管理者は、遺伝子解析結果と診療情報を対応させ、連結可能匿名化した上で、東京都精神医学総合研究所および東邦大学医学部附属佐倉病院の研究者に情報を提供する。連結匿名化された遺伝子情報と臨床情報を用いて、東京都精神医学総合研究所において遺伝子型と診療情報との相関関係を統計学的に解析する。本研究は、研究承認から5年間の予定で行う。

## C. 研究結果

本研究は、東邦大学医学部ヒトゲノム・遺伝

子解析倫理委員会において、すでに承認されている。専用 PCA ポンプを購入し、平成 18 年 4 月からの本研究実施に向けて、実施要綱の細部について検討を行っている。

#### D. 考察

本研究の遂行により、個々人におけるオピオイド鎮痛薬作用強度を遺伝子解析のみで迅速かつ効率的に予測する方法が見出され、オーダーメイド疼痛治療法の実現に向けて道が開かれると期待される。具体的には、オピオイド鎮痛薬作用強度予測用遺伝子キットの開発準備が整うと考えられる。また、本研究の成果はゲノム研究を応用した革新的オーダーメイド医療の先駆けとなることも見込まれる。類似の研究開発手法により他の治療薬においてもオーダーメイド治療が可能となることが考えられ、医療技術の進歩につながると期待される。

#### E. 結論

すでに実施されている後ろ向き研究と、本研究の前向き研究を統合的に行うことによって、オピオイドの鎮痛効果、副作用の出現と、遺伝子多型の相関がより詳細に明らかにされるものと期待される。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 田上恵 慢性疼痛に麻薬処方を可能に！！  
治療学 vol.39 no.8: 16, 2005
2. 井手康雄、田上恵、角田俊信、花岡一雄 亜酸化窒素麻酔下の脊髄後角 WDR 単一細胞活動への過換気の影響 麻酔 54 : 747-751, 2005

3. 井手康雄、田上恵 四肢・体表の術後鎮痛 ペインクリニック 26 : S37-S41, 2005

4. 佐藤泰雄、田上恵 術後痛の現状と展望—四肢・体表の術後鎮痛 Anesthesia 21 Century vol.8 no.1-24: 19-23, 2006

5. 田上恵 師弟交歓 医学会編 論座 169-172 東京 平成 17 年

6. 菅野敬之、田上恵 合併症患者の麻酔の新しい流れ—高血圧 先端医療シリーズ 33 : 麻酔科の新しい流れ (後藤文夫、並木昭義、島田康弘) 248-251 東京 平成 17 年

7. 菅野敬之、佐藤泰雄、田上恵 術中のトラブルシューティング—導入時および神経ブロック施行時のトラブル 麻酔科診療プラクティス : 麻酔科トラブルシューティング (弓削孟文) 202-205 東京 平成 17 年

##### 2. 学会発表

1. 井手康雄、佐藤泰雄、菅野敬之、長谷川奈美、芝間さやか、田上恵 慢性心不全患者 2 症例の肺切除術の麻酔経験 日本麻酔科学会第 52 回学術集会 神戸 平成 17 年 6 月
2. 菅野敬之、長谷川奈美、佐藤泰雄、井手康雄、田上恵、花岡一雄 心電図低電位から診断された無症候性甲状腺機能低下症の 2 例 日本麻酔科学会第 52 回学術集会 神戸 平成 17 年 6 月
3. 芝間さやか、関山裕詩、北村享之、花岡一雄、



角田俊信、田上恵 視野共有システムで捉えた  
気管挿管操作各ステップの時間的解析 日本麻  
酔科学会第 52 回学術集会 神戸 平成 17 年 6  
月

4.井手康雄、浅原美保、佐藤泰雄、田上恵 安静  
後の腰部交感神経節領域への直線偏光近赤外線  
照射の皮膚温への影 日本ペインクリニック学  
会第 39 回大会 栃木 平成 17 年 7 月

5.原田雅樹、田上恵、阿久根透、金井洋、井手康  
雄、佐藤泰雄、小川真、花岡一雄 腰部脊柱管  
狭窄症におけるカルバマゼピン投与の有用性及  
び作用機序の考察 日本ペインクリニック学会  
第 39 回大会 栃木 平成 17 年 7 月

6.井手康雄、田上恵 治療薬に重篤なアレルギー  
を持つ三叉神経痛患者の治療 第 35 回日本慢性  
疼痛学会 東京 平成 18 年 2 月

7. Sayaka Shibama, Hiroshi Sekiyama, Toshinobu  
Sumida, Megumi Tagami, Kazuo Hanaoka  
Influence of Training Duration on Intubation  
Procedure Time: What Parts of Intubation Procedure  
Become Shorter by Advance in Ski ASA 2006  
Annual Meeting Chicago.Illinois, U.S.A.  
October 14-18, 2006

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

## 鎮痛関連物質受容体の遺伝子多型が下顎形成術後の疼痛治療に 及ぼす影響に関する研究

分担研究者：福田 謙一

研究協力者：高北 義彦、金子 譲

東京歯科大学水道橋病院歯科麻酔科・口腔顔面痛みセンター

---

### [研究要旨]

下顎骨切り術を受ける患者を対象として、術前の示指氷水浸漬による疼痛感知潜時の測定（フェンタニール 2 $\mu$ g/kg 投与前後）と術後においては患者が痛みを感じたときにポンプのボタンを押すことによって一定量のフェンタニールを静脈内自己投与する Patient-controlled analgesia (PCA) 法によるフェンタニール摂取量及び患者の自発痛を Visual Analogue Scale (VAS) によって記録し、これまでに 56 名調査した。今後、術中に採取された血液から遺伝子型の解析が行われる予定である。

---

#### A. 研究目的

下顎骨形成術は術後痛の強い手術であり、十分な術後鎮痛のためには通常フェンタニール等の麻薬性鎮痛薬(オピオイド)の投与を要する。しかしその必要量は個人差が大きく、オピオイドの効き方には個人差が大きいと考えられる。マウスにおいては、 $\mu$ -オピオイド受容体の遺伝子型とオピオイドの鎮痛効果の間に一定の相関が認められている。ヒトにおいても $\mu$ -オピオイド受容体遺伝子の多型性が 100 箇所ほど認められるが、遺伝子型がフェンタニールなどのオピオイドの鎮痛効果に影響するかどうか、これから下顎形成術を受ける患者において検討する。

#### B. 研究方法

東京歯科大学水道橋病院において下顎骨切り術を受ける 15-60 歳の患者のうち、重篤な合併症を有さず、かつ研究趣旨の説明を受けそれに対して文書同意を与えた患者を対象とした。患者入室後、心電図(ECC)、心拍数(HR)、血圧(BP)、経皮的酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)、呼気終末炭酸ガス分圧(ETCO<sub>2</sub>)、呼吸数(RR)など、通常全身麻酔時のモニターを開始する。また前腕に輸液ルートを確保する(術中、術後の採血のための三方活栓を静脈カニューレ接続部につけておく)。全身麻酔導入時には、気管内挿管刺激に対する頻脈・高血圧を予防するために、麻酔導入薬(プロポフォール：鎮痛効果を有しない)の投与に先立ち、通常、麻薬( $\mu$ -オピオ

イド受容体刺激薬)のフェンタニルを2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与するが、今回の研究においては、その鎮痛効果を定量する。すなわちフェンタニル2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の投与の前と投与3-5分後に、示指氷水浸漬による疼痛感知潜時(何秒で痛みを感じ始めるか、150秒でカットオフ)を測定することにより、一定量の麻薬フェンタニルの鎮痛効果を定量する。また、フェンタニル投与5分間HR, BP, SpO<sub>2</sub>, ETCO<sub>2</sub>, RRの変化をモニターする。嘔気・搔痒などの副作用も検討する。約5分で試験終了後、通常と同様、プロポフォール+フェンタニルによる静脈麻酔で全身麻酔を導入・維持する。

手術中に末梢血(10ml)を採血する。末梢血のサンプルは、東京歯科大学水道橋病院の個人情報管理者による連結可能匿名化後、三菱化学ビーシーエルに提出し同社での遺伝子DNA精製を経て、東京都精神医学総合研究所の研究担当者に引き渡される。同研究所において、遺伝子型の解析( $\mu$ -オピオイド受容体遺伝子における約100カ所の多型を解析するが、その他鎮痛に関わる重要な遺伝子についても適宜解析する)を行う。

術後鎮痛法は、PCA法(Patient-controlled analgesia: 患者が痛みを感じたときに専用のPCAポンプのボタンを押すことによって予めプログラムされた一定量のフェンタニルを静脈内自己投与する静脈内フェンタニル自己投与法)にて行う。患者は痛みを感じるたびにフェンタニルを自己投与でき、かつ一回投与量を少なめに設定するので過量投与による副作用も生じにくい優れた鎮痛方法である。術後24時間で痛みを抑えるためにどれだけ多くフェンタニルを自己投与したかを記録する

ことによって、術後痛に対するフェンタニルの鎮痛効果を測定する。また手術終了3時間後と24時間後の痛みの強さを疼痛尺度で尋ねることによってもフェンタニルの鎮痛効果を測定する。また、嘔気、嘔吐、搔痒、呼吸抑制などのフェンタニルの副作用発生有無と程度に関しても調査する。

## C. 研究結果

これまでに56名調査した。今後、術中に採取された血液から遺伝子型の解析が行われる予定である。

## D. 考察

遺伝子型の解析は、未だ行われていないが、示指氷水浸漬による疼痛感知潜時、フェンタニルの使用量に、個人差は認められている。また、特に実験の中断が必要なフェンタニル投与による副作用は見られず順調にサンプルは蓄積しており、実験方法に問題はないと思われる。

## E. 結論

遺伝子型がフェンタニルなどのオピオイドの鎮痛効果に影響するかどうかという結論はまだ出ていないが、現在のところ実験方法に問題はない。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

原著

1. 谷田部純子、福田謙二、半田俊之、齋田菜緒子、綱川和美、西條みのり、笠原正貴、宮地建次、高北義彦、一戸達也、金子 謙

全身麻酔の不安に対する麻酔情報提供の効果、  
日歯麻誌、33：705—708、2005.

2. 半田俊之、高北義彦、谷田部純子、齋田菜緒子、綱川和美、福田謙一、一戸達也、金子 讓  
下顎枝矢状分割術の術後痛に対するフルルビプロフェン静注の先制鎮痛効果について、日歯麻誌、33：709—713、2005.

#### 臨床

1. 福田謙一、平山 明、杉山あや子、塚越完子、高北義彦、一戸達也、金子 讓  
歯科治療前の SpO<sub>2</sub> 測定により誤嚥性肺炎の早期発見につながった脊髄小脳変性症の 2 症例、日歯麻誌、33：287—288、2005.

2. 谷田部純子、福田謙一、高北義彦、大野建州、間宮秀樹、半田俊之、西條みのり、笠原正貴、服部 清、一戸達也、金子 讓  
プロポフォールを使用した肥満患者の全身麻酔 3 症例、日歯麻誌、33：289—290、2005.

3. 齋田菜緒子、福田謙一、長束智晴、金子完子、高北義彦、一戸達也、金子 讓  
Williams 症候群患者の歯科治療時の全身麻酔経験、日歯麻誌、33：734—735、2005.

4. 福永敦翁、林田眞和、福田謙一、櫻井 学  
麻酔領域におけるアデノシン化合物の応用、  
Pharmacoaesthesiology、17：9-11、2005.

5. 福田謙一、笠原正貴、西條みのり、林田眞和、一戸達也、金子 讓  
歯科治療後知覚神経障害による医事紛争、日臨麻会誌、25：696-701、2005.

#### 総説、解説

1. 福田謙一、林田眞和

顎骨の痛み

ペインクリニック、26：1074-1079、2005.

2. Hayashida M., Fukuda K., Fukunaga A.

Clinical application of adenosine and ATP for pain control.

J Anesth, 19:225-235, 2005.

3. 福田謙一

ヘルペス、上顎洞炎による歯痛

デンタルダイヤモンド、30：50-53、2005.

4. 福田謙一、金子 讓

感じていますか？患者さんの痛み

デンタルハイジーン、25：875-891、2005.

#### 2. 学会発表

1. 福田謙一

第 5 回歯科医のためのモニタリング講座

「障害者歯科センターの立場から」

第 16 回日本臨床モニター学会、平成 17 年 4 月 23 日、東京都、第 16 回日本臨床モニター学会抄録集：50、2005

2. 田村洋平、綱川和美、谷田部純子、齋田菜緒子、半田俊之、西條みのり、笠原正貴、福田謙一、高北義彦、一戸達也、金子 讓

東京歯科大学水道橋病院歯科麻酔科外来の動向

一特にリラックス歯科治療外来について一

第 279 回東京歯科大学学会、平成 17 年 6 月 4 日、千葉市、第 279 回東京歯科大学学会プロ

グラム：5、2005

3. 福田謙一、笠原正貴、西條みのり、半田俊之、松木由起子、村松 淳、高北義彦、一戸達也、金子 譲

抜髄後異常痛を再考する

第6回口腔顔面痛懇談会、平成17年6月11日、岡山市、第6回口腔顔面痛懇談会抄録集：36、2005

4. 西條みのり、福田謙一、高北義彦、一戸達也、金子 譲

疼痛コントロールに難渋している幻歯痛の一症例

第22回関東臨床歯科麻酔懇話会、平成17年6月25日、東京都、第22回関東臨床歯科麻酔懇話会プログラム：7、2005

5. 福田謙一、谷田部純子、齋田菜緒子、西條みのり、綱川和美、高北義彦、一戸達也、金子 譲

下顎孔伝達麻酔施行直後に局所麻酔薬中毒発症が疑われた1症例、

第22回関東臨床歯科麻酔懇話会、平成17年6月25日、東京都、第22回関東臨床歯科麻酔懇話会プログラム：7、2005

6. 福田謙一

歯科麻酔科診療の医療経済とリスクマネジメント

第20回北海道臨床歯科麻酔研究会、平成17年7月2日、札幌市、第20回北海道臨床歯科麻酔研究会講演抄録：18-19、2005

7. 半田俊之、松木由起子、福田謙一、一戸達也、金子 譲

妊娠中の不安定な精神状態が歯痛を増悪させたと考えられる一症例

第39回日本ペインクリニック学会、平成17年7月28日、宇都宮市、日本ペインクリニック学会誌、第39回大会号：267、2005

8. 稲川元明、福田謙一、一戸達也、金子 譲  
QOLを著しく低下させるほどの開口障害を主訴に来院した悪性関節リウマチ患者の治療経験

第39回日本ペインクリニック学会、平成17年7月29日、宇都宮市、日本ペインクリニック学会誌、第39回大会号：292、2005

9. 平山 明、斎藤 浩、村田洋之、小川育宏、吉田眞有美、川村正樹、上野博康、鏡 宣昭、花澤康雄、斉藤浩司、三浦和成、菊池章宏、倉沢良典、奥仲伸弥、前川達雄、宍倉邦明、出川博美、福田謙一、一戸達也、金子 譲

当施設における障害者日帰り全身麻酔下歯科治療に対する保護者アンケート調査

第22回日本障害者歯科学会、平成17年10月15日、甲府市、第22回日本障害者歯科学会プログラム・抄録：426、2005

10. 谷田部純子、福田謙一、辻野啓一郎、塚越完子、一戸達也、金子 譲

精神発達遅滞を伴うPierre Robin 症候群の全身麻酔下歯科治療経験

第22回日本障害者歯科学会、平成17年10月16日、甲府市、第22回日本障害者歯科学会プログラム・抄録：561、2005

11. 田村洋平、半田俊之、福田謙一、綱川和美、谷田部純子、齋田菜緒子、西條みのり、高北義彦、一戸達也、金子 譲  
 歯科治療に対する不安および恐怖を有する患者の背景因子の検討  
 一Corah Dental Anxiety Scale を用いて一  
 第 33 回日本歯科麻酔学会、平成 17 年 10 月 26 日、鹿児島市、日歯麻誌、33 : 99、2005
12. 齋田菜緒子、福田謙一、金子完子、高北義彦、一戸達也、金子 譲  
 Williams 症候群患者の歯科治療時の全身麻酔経験  
 第 33 回日本歯科麻酔学会、平成 17 年 10 月 26 日、鹿児島市、日歯麻誌、33 : 596、2005.
13. 平山 明、福田謙一、杉山あや子、高北義彦、一戸達也、金子 譲  
 歯科治療前に自律神経症状を呈した脊髄小脳変性症の 2 症例  
 第 33 回日本歯科麻酔学会、平成 17 年 10 月 26 日、鹿児島市、日歯麻誌、33 : 610、2005.
14. 谷田部純子、福田謙一、櫻井 誠、綱川和美、齋田菜緒子、西條みのり、笠原正貴、高北義彦、一戸達也、金子 譲  
 ミダゾラム至適鎮静量事前予測に関する検討  
 一アルコール感受性、処置前の不安、ベンゾジアゼピン系薬剤常用はミダゾラム至適鎮静量に影響するか一  
 第 33 回日本歯科麻酔学会、平成 17 年 10 月 27 日、鹿児島市、日歯麻誌、33 : 625、2005.
15. 福田謙一、谷田部純子、櫻井 誠、綱川和美、齋田菜緒子、西條みのり、笠原正貴、高北義彦、一戸達也、金子 譲  
 長期ベンゾジアゼピン系薬剤服用によるはミダゾラム至適鎮静量の変化  
 第 33 回日本歯科麻酔学会、平成 17 年 10 月 27 日、鹿児島市、日歯麻誌、33 : 625、2005.
16. 半田俊之、高北義彦、西條みのり、笠原正貴、福田謙一、一戸達也、金子 譲  
 アデノシン三リン酸の術後 3 時間持続静注は術後痛に有効である  
 第 33 回日本歯科麻酔学会、平成 17 年 10 月 27 日、鹿児島市、日歯麻誌、33 : 629、2005.
17. 綱川和美、福田謙一、谷田部純子、齋田菜緒子、西條みのり、高北義彦、杉山あや子、一戸達也、金子 譲  
 フェンタニールに一回静脈内投与は量依存性に咳を発現させる  
 第 33 回日本歯科麻酔学会、平成 17 年 10 月 27 日、鹿児島市、日歯麻誌、33 : 632、2005.
18. 久保浩太郎、福永敦翁、櫻井 学、笠原正貴、福田謙一、高北義彦、一戸達也、金子 譲  
 新しい麻酔ガス節約システム一F-Conomy System一の検討  
 日本医療ガス学会第 9 回学術大会、平成 17 年 11 月 26 日、東京、日本医療ガス学会第 9 回学術大会プログラム/抄録集 : 29、2005.
- G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)  
 1. 特許取得  
 なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

## 疼痛感受性および神経伝達速度と心理要因

分担研究者：岩橋和彦

研究協力者：和賀央子、吉原英児、村山洋、川勝寛子\*

（麻布大学健康管理センター／同大大学院、\*三船病院）

---

### 【本研究要旨】

本研究では、特性不安と状態不安および性格が疼痛およびその伝達速度に影響する可能性が低いことが示された。

---

#### A. 研究目的

今回我々は疼痛治療法の一助として、疼痛感受性や神経伝達速度と心理要因との因果関係を調べ、心理要因が疼痛に及ぼす影響の有無を解析した。

#### B. 対象と方法

健常大学生 92 人（男性 31 人、女性 61 人）を対象とした。冷覚・痛み感覚は、被検者の人差し指あるいは中指の第二関節までを氷水に浸け、冷たさが痛みに変わるまでの時間を、被検者の自己申告により測定した。運動神経伝達速度（MCV）は尺骨神経の伝達速度を筋電図検査装置（Neuropack  $\mu$ ：日本光電社）を用いて測定した。心理テストには STAI および NEO FFI を用いた。各心理テストによりグループ分けした被検者の各群間に、冷覚・痛み感覚および MCV の測定値に差があるかどうかの有意差検定には Kruskal-Wallis 検定を用いた。

#### C. 研究結果

STAI および NEO FFI でグループ分けした各群の冷覚・痛み感覚および MCV の測定結果（平均値）をそれぞれ表 1 および表 2 に示した。2 つの心理テストによりグループ分けした各群間には、いずれも冷覚・痛み感覚および MCV の測定値に有意な差はなかった。

#### D. 考察

冷覚・痛み感覚および MCV の測定値に有意な差はなかったことから特性不安と状態不安が疼痛に影響する可能性が低いことが示された。なお、表 3 に示したように STAI の特性不安および状態不安によりグループ分けした各群と NEO FFI の神経症傾向（N）のスコアとの間には男女ともに有意な関係がみられた。また男性の状態不安による各群および女性の特性不安による各群と NEO FFI の誠実性（C）にも有意な関係がみられた。

#### E. 結論



特性不安と状態不安および性格が疼痛やその神経伝達速度に影響する可能性が低いことが示された。

#### 【参考文献】

- 1) 上里一郎.;心理アセスメントハンドブック.  
(上里一郎監修). Pp339-359. 西村書店, 東京,1998
- 2) 融道男、渡辺修二、渋谷治男:精神分裂病の  
成員に関する神経伝達物質異常説をめぐって.  
精神医学. 18:340-369, 1976.

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

渡辺全朗、内藤智道、岩橋和彦 : Olanzapine  
が体重、糖脂質代謝に与える影響. 精神医学  
48:29-35.2006

##### 2. 学会発表

和賀央子、村山洋、三田明弘、吉原英児、池  
田和隆、岩橋和彦 : 喫煙行動とCYP2D6  
遺伝子多型とSTAIによる不安との関連  
について. 第15回日本臨床精神神経薬理.  
東京, 2005年10月

#### G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

表1. STAIによるグループ分けと運動神経伝導速度および冷覚・痛み感覚

グループ	男性						女性					
	S(人)	M	P	T(人)	M	P	S(人)	M	P	T(人)	M	P
非常に高い	12	62.0	30.8	11	62.1	31.4	34	62.9	24.6	30	62.8	24.3
高い	15	61.8	22.1	14	61.7	19.8	17	61.4	27.6	18	61.6	26.8
普通	3	64.6	23.0	4	63.6	30.8	10	61.1	22.2	13	61.6	24.3
低い	1	61.7	43.0	2	62.7	34.0	0	—	—	0	—	—
非常に低い	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—

S : 特性不安、T : 状態不安

M : 尺骨神経伝導速度グループ平均値 (m/s)、P : 冷覚・痛み感覚グループ平均値 (s)

表2. NEO FFIによるグループ分けと運動神経伝導速度および冷覚・痛み感覚

グループ (男性)	N (人)	NEO FFIスコア (平均値)			E (人)	NEO FFIスコア (平均値)			O (人)	NEO FFIスコア (平均値)			A (人)	NEO FFIスコア (平均値)		
		M	P			M	P			M	P			M	P	
かなり高い	7	60.0	27.7	4	61.5	29.0	1	60.6	12.0	0	—	—	1	63.8	25.0	
高い	16	61.8	24.6	9	63.5	22.6	3	62.5	28.3	8	64.1	26.1	3	61.2	24.7	
平均	6	65.4	22.3	11	61.2	29.1	18	61.9	23.8	12	61.5	26.3	8	63.8	25.0	
低い	2	62.3	45.5	3	62.3	27.7	3	62.6	34.1	8	60.6	28.3	13	61.5	21.0	
かなり低い	0	—	—	4	62.2	22.8	1	62.9	15.0	3	63.7	20.7	6	61.5	40.2	

  

グループ (女性)	N (人)	NEO FFIスコア (平均値)			E (人)	NEO FFIスコア (平均値)			O (人)	NEO FFIスコア (平均値)			A (人)	NEO FFIスコア (平均値)		
		M	P			M	P			M	P			M	P	
かなり高い	35	62.8	27.4	3	60.4	26.0	1	56.5	40.0	1	63.3	20.0	0	—	—	
高い	13	61.6	17.9	25	63.0	27.6	21	62.3	22.9	6	62.6	21.8	3	60.5	28.0	
平均	10	61.6	26.8	18	60.9	24.7	27	62.0	26.3	18	60.7	24.3	29	61.8	29.7	
低い	3	59.7	22.3	12	63.0	21.5	11	62.4	24.2	23	62.4	28.0	23	62.4	20.6	
かなり低い	0	—	—	3	60.9	19.3	1	67.5	31.0	13	63.4	22.8	6	63.7	18.3	

N : 神経症傾向、E : 外向性、O : 開放性、A : 調和性、C : 誠実性

M : 尺骨神経伝導速度グループ平均値 (m/s)、P : 冷覚・痛み感覚グループ平均値 (s)

表3. STAIによるグループ分けとNEO FFIスコア

グループ (男性)	S (人)	NEO FFIスコア (平均値)					T(人)	NEO FFIスコア (平均値)				
		N* <sup>1</sup>	E	O	A	C		N* <sup>2</sup>	E	O	A	C <sup>3</sup> <sup>1</sup>
非常に高い	12	33.5	22.8	27.5	28.0	23.1	11	33.5	24.5	28.6	28.4	22.2
高い	15	28.1	27.5	27.9	28.7	25.9	14	28.4	25.9	28.2	28.0	26.2
平均	3	23.3	27.0	32.0	31.0	21.7	4	25.8	26.5	27.8	30.3	20.0
低い	1	14.0	37.0	34.0	37.0	33.0	2	19.5	33.0	29.0	36.0	36.0
非常に低い	0	—	—	—	—	—	0	—	—	—	—	—

  

グループ (女性)	S (人)	NEO FFIスコア (平均値)					T(人)	NEO FFIスコア (平均値)				
		N* <sup>3</sup>	E	O	A	C <sup>#2</sup>		N* <sup>4</sup>	E	O	A	C
非常に高い	34	36.9	25.3	25.3	27.6	23.2	30	35.5	25.6	28.9	28.1	24.1
高い	17	30.1	28.5	29.2	28.1	26.4	18	31.8	27.5	28.8	28.9	25.8
平均	10	23.6	26.8	28.2	32.0	26.4	13	28.2	26.8	30.0	28.8	24.1
低い	0	—	—	—	—	—	0	—	—	—	—	—
非常に低い	0	—	—	—	—	—	0	—	—	—	—	—

S : 特性不安、T : 状態不安

N : 神経症傾向、E : 外向性、O : 開放性、A : 調和性、C : 誠実性

\*1 : P=0.0133、\*2 : P=0.0295、\*3 : P<0.0001、\*4 : P=0.0094、#1 : P=0.0448、#2 : P=0.0366

## がん性疼痛治療個人差に関する研究

分担研究者：下山直人（国立がんセンター中央病院 麻酔・緩和ケア科）

---

### 【研究要旨】

本研究では、モルヒネの副作用が強く、オピオイドを変更した乳がん患者に対して、遺伝子解析をおこなう。認容できない副作用として、便秘、嘔気・嘔吐、眠気、掻痒感を対象とし、それぞれに対して十分な副作用対策がなされていることが前提となる。検体数が少なくても遺伝子多型による相関を調査することを目的としている。

---

### A. 研究目的

モルヒネの認容できない副作用患者の要因をカテゴリースケールで定量化し、その種類、程度と遺伝子多型との相関を検討する研究計画を作成する。

### B. 研究方法

2005.1-2005.12にかけて、乳腺内科で治療を受けている患者で、当科で疼痛マネジメントをおこなう際に、副作用対策のためにオピオイドローテーションをおこなった患者を対象とし遺伝子解析をおこなう。対象は、2006.4-5において生存しており、本研究を理解し、研究の施行を承諾してもらえる患者である。オピオイドローテーションは、以下に示すモルヒネの認容できない

副作用によるものに限定した。容認できない副作用の基準を示す。

1. 便秘：緩下剤による適切な処置を行ったにもかかわらず、認容できない便秘が存在する
  2. 嘔気・嘔吐：適切な処置によっても残存
  3. 眠気：適切な処置、モルヒネの減量を行っても残存
  4. 掻痒感：抗ヒスタミン薬でも残存
  5. 投与初期で補助薬にて改善可能な症例は除く
- 定量化は Verbal Rating Scale(VRS)、Visual Analogue Scale(VAS)でおこなわれ、6/10以上で変更した症例を対象とする。  
(倫理面への配慮)

人間に関する研究は施設内の倫理委員会の承認のもとに行う。遺伝子に関する研究は施設内の遺伝子倫理委員会の承認のもとに行う。

#### C. 研究結果

研究計画を作成し、遺伝子倫理委員会へ提出する予定である。

#### D. 考察

モルヒネによる副作用の種類、程度は患者によって異なり、個人差が強いことが臨床的に示唆されている。これまでの我々が行っている研究は、オピオイド投与患者に対して無作為に副作用、オピオイドの鎮痛効果などを検討し、遺伝子多型との関連を多変量解析で行ってきた。今回は、モルヒネによって通常の副作用対策を行ったにもかかわらずオピオイドを変更せざるを得ない患者を選択し、遺伝子多型との相関を見る研究であり、副作用が遺伝子多型との関係が存在すれば、検体数が多くなくても有意な結果が出やすいと考えた。

#### E. 結論

モルヒネの副作用が調節しにくい群の遺伝子多型との相関を調べる研究計画を作成し、実施の予定である。

#### 【参考文献】

なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Shimoyama M, Yamada H, Shimoyama N, Sora I :Morphine can produce analgesia via spinal kappa opioid receptors in the absence of mu opioid receptors, Brain Research (in press)
- 2) Shimoyama, M., Shimoyama, N. : Differential respiratory effects of [Dmt<sup>1</sup>]DALDA and morphine in mice, European Journal of Pharmacology 511:199-206, 2005
- 3) Shimoyama, M., and Shimoyama, N., Change of dorsal horn neurochemistry in a mouse model of neuropathic cancer pain, Pain114:221-230,2005
- 4) Shimoyama N, Shimoyama M, Antonia M. Davis, Daniel T. Monaghan, Charles E. Inturrisi : An antisense oligonucleotide to the N-Methyl-D- Aspartate (NMDA) subunit, NMDAR1, attenuates NMDA-induced nociception, hyperalgesia and morphine tolerance, Journal of Pharmacological Experimental Therapeutics 312(2):834-840,2005
- 5) 下山直人 : 痛みのコントロール、がんを生きるガイド(日経メディカル編)、日経B P社、p168-169,2005
- 6) 中山理加、下山直人 : 痛みのケアについて教えて?、全科に必要な精神的ケアQ&A(上島国利、平島奈津子編)、総合医学社、p16-17,2005
- 7) 下山直人、下山恵美 : 疼痛対策、緩和ケア、癌治療の新たな試み新編Ⅲ(西條長宏編)、医薬ジャーナル社、p664-679,2005