

2007 日本免疫学会総会、東京、平成 19 年
11 月 20-22 日

30. 長島誠、杉下雄為、瓜田祐、森山彩子、吉田豊、田中宏、二本柳康博、大城充、木下敬弘、朴英進、加藤良二 オピオイド鎮痛作用と鎮痛関連遺伝子多型の相関 第 69 回日本臨床外科学会総会 (サージカルフォーラム)、横浜、平成 19 年 11 月 29 日-12 月 1 日
31. 朴英進、二本柳康博、森山彩子、瓜田祐、吉田豊、田中宏、杉下雄為、大城充、長島誠、加藤良二、蛭田啓之、亀田典章 4 列および 64 列 MD-CT で作製された 3 次元構築画像による乳癌浸潤範囲診断 第 69 回日本臨床外科学会総会 (ワークショップ)、横浜、平成 19 年 11 月 29 日-12 月 1 日
32. 大城充、森山彩子、瓜田祐、吉田豊、田中宏、杉下雄為、二本柳康博、長島誠、小出一樹、若林巳代次、木下敬弘、朴英進、加藤良二、蛭田啓之、亀田典章 イマニチブ耐性 GIST の治療戦略 第 69 回日本臨床外科学会総会 (サージカルフォーラム)、横浜、平成 19 年 11 月 29 日-12 月 1 日
33. 大城充、森山彩子、瓜田祐、吉田豊、田中宏、杉下雄為、二本柳康博、長島誠、小出一樹、若林巳代次、木下敬弘、朴英進、加藤良二、蛭田啓之、亀田典章 肝・大網・総腸骨動脈リンパ節・骨盤内再発に対して計 5 回の切除を行い 16 年生存中の小腸原発 GIST の 1 例 第 69 回日本臨床外科学会総会 (サージカルフォーラム)、横浜、平成 19 年 11 月 29 日-12 月 1 日
34. 二本柳康博、大城充、森山彩子、瓜田祐、吉田豊、田中宏、杉下雄為、長島誠、木下敬弘、朴英進、加藤良二、蛭田啓之、亀田典章 転移性肝腫瘍に対し腹腔鏡下肝外側区域部分切除を施行した 1 例 第 69 回日本臨床外科学会総会、横浜、平成 19 年 11 月 29 日-12 月 1 日
35. 二本柳康博、朴英進、森山彩子、瓜田祐、吉田豊、田中宏、杉下雄為、長島誠、大城充、木下敬弘、加藤良二、蛭田啓之、亀田典章 短期間に経験した同時性原発性両側乳癌の 4 例 第 69 回日本臨床外科学会総会、横浜、平成 19 年 11 月 29 日-12 月 1 日
36. 田中宏、大城充、森山彩子、瓜田祐、吉田豊、杉下雄為、二本柳康博、長島誠、若林巳代次、木下敬弘、朴英進、加藤良二、蛭田啓之、亀田典章 腓 solid pseudopapillary tumor の 1 例 第 69 回日本臨床外科学会総会、横浜、平成 19 年 11 月 29 日-12 月 1 日
37. 吉田豊、大城充、森山彩子、瓜田祐、田中宏、杉下雄為、二本柳康博、長島誠、若林巳代次、木下敬弘、朴英進、蛭田啓之、亀田典章、加藤良二 巨大後腹膜脂肪肉腫の 1 例 第 69 回日本臨床外科学会総会、横浜、平成 19 年 11 月 29 日-12 月 1 日
38. 瓜田祐、大城充、森山彩子、吉田豊、田中宏、杉下雄為、二本柳康博、長島誠、若林巳代次、木下敬弘、朴英進、加藤良二 虫垂瘻造設にて改善を認めた盲腸軸捻転症の 1 例 第 69 回日本臨床外科学会総会、横浜、平成 19 年 11 月 29 日-12 月 1 日
39. 森山彩子、大城充、瓜田祐、吉田豊、田中宏、杉下雄為、二本柳康博、長島誠、木下敬弘、朴英進、加藤良二、蛭田啓之、亀田典章 盲腸癌を先進部として発症した腸重積の 1 例

第 69 回日本臨床外科学会総会、横浜、平成
19 年 11 月 29 日-12 月 1 日

40. 二本柳康博、朴英進、森山彩子、瓜田祐、吉
田豊、田中宏、杉下雄為、大城充、木下敬弘、
長島誠、加藤良二 RT-PCR 法を用いた癌腫
における Toll-like receptor 4 の発現 第 131
回東邦医学会例会、東京、平成 20 年 2 月 8
日

41. 菊地秀昌、長島誠、森山彩子、瓜田祐、吉田
豊、杉下雄為、田中宏、二本柳康博、大城充、
木下敬弘、朴英進、蛭田啓之、亀田典章、加
藤良二 慢性膵炎経過中に偶然に発見され
た非機能性膵内分泌悪性腫瘍の 1 例 第 53
回千葉県外科医会、千葉、平成 20 年 3 月 1
日

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

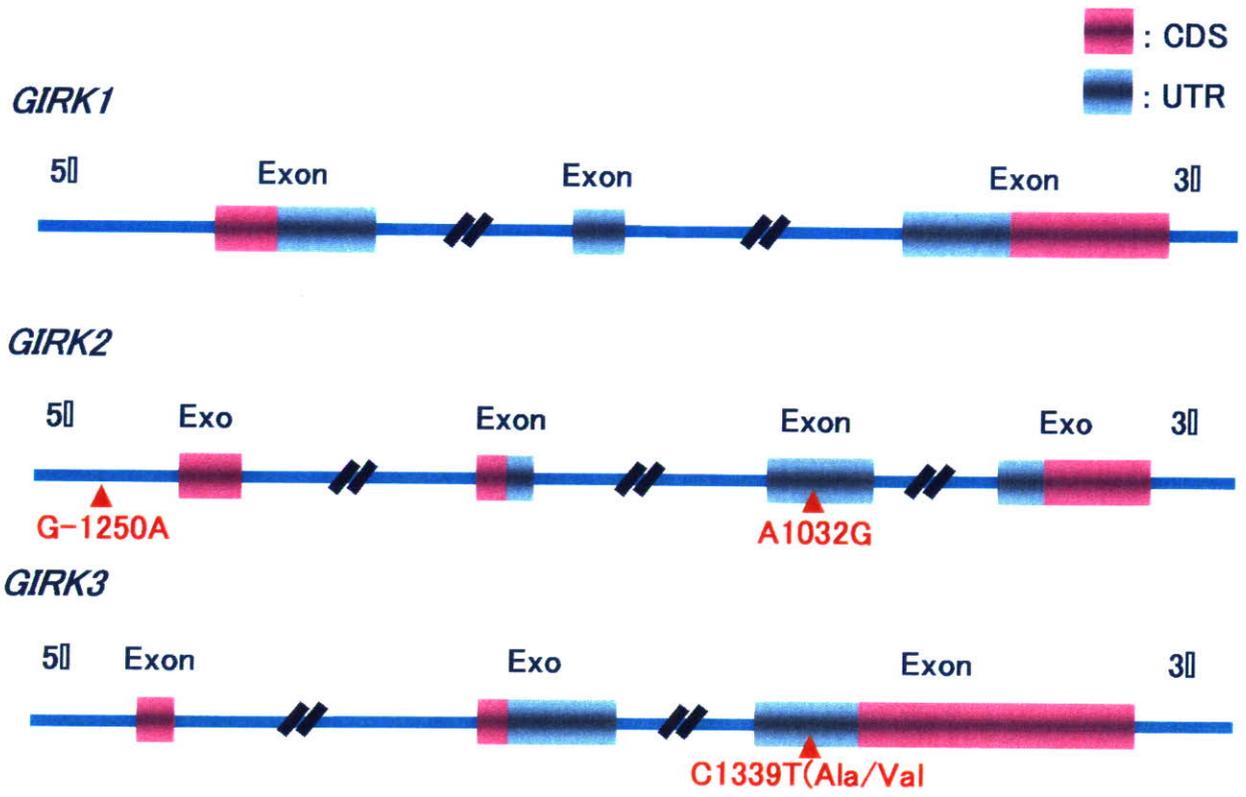
なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし



42.

GIRK チャネルの遺伝子構造と遺伝子多型

遺伝子多型が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（東邦大学医療センター佐倉病院麻酔科）

研究協力者： 井手康雄、佐藤泰雄、菅野敬之、原田雅樹、大高利人、甲田賢一郎（東邦大学医療センター佐倉病院麻酔科）

長島誠、森山彩子、杉下雄為、瓜田祐、吉田豊、田中宏、二本柳康博、大城充、木下敬弘、加藤良二（東邦大学医療センター佐倉病院外科）

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の発揮、および副作用の出現と、鎮痛関連遺伝子の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、術後や癌性の疼痛に対してオピオイドを用いる際に、オピオイドの鎮痛効果や副作用出現を、前もって予測することが可能となり、個々人に合った適切なテーラーメイド疼痛治療が実現されるものと期待される

A. 研究目的

術後の急性疼痛や癌性疼痛に対して、オピオイドが広く実地臨床の現場で用いられている。しかし、オピオイドの薬理作用は個人差が大きく、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倍の開きがあることが明らかになっている。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出現する。マウスにおいてもヒトにおいても、鎮痛に関連する遺伝子に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や副作用出現を予測することが可能となり、薬物感受性の個人差に応じた適切な鎮痛薬処方ができると考えられる。本研究は、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、テーラーメイドの疼痛治療への道を拓くことを目的とする。

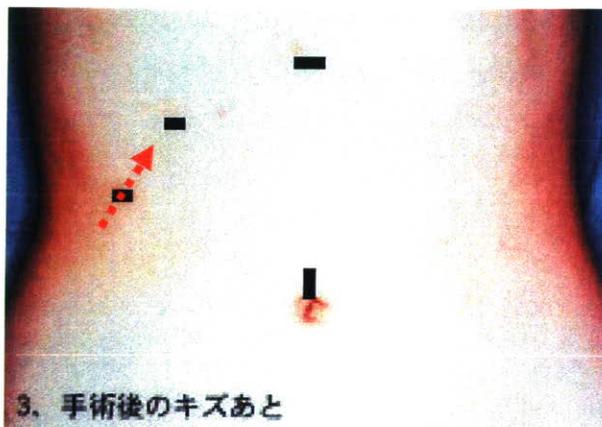
なお、本研究の実施にあたっては、科学技術会議生命倫理委員会の「ヒトゲノム研究に関する基本原則」、厚生労働・文部科学・経済産業省

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

東邦大学医療センター佐倉病院において腹腔鏡下胆嚢摘出術を受ける患者のうち、研究協力を同意するものを対象として、前向き研究を行う。

上腹部に11.5mm、11.5mm、5.5mm、5.5mmの計4ヶ所の皮膚切開を行い、臍部から腹腔鏡を挿入して胆嚢摘出術を行う。術後に1-2日間、右上腹部よりフィルムドレーンが挿入留置されるが、創部とドレーン留置の両方が、術後疼痛の主要な原因と考えられている。



まず、東邦大学医療センター佐倉病院の麻酔科あるいは外科医師が、同病院にて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を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麻酔下の腹腔鏡下胆嚢摘出術を受ける。遺伝子解析用の試料として末梢血(10ml)を採取する。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おいて遺伝子型の解析、および保管を行う。具体的には、ミューオピオイド受容体遺伝子の多型を解析するが、その他、GIRKチャンネル等、鎮痛に関連する重要な遺伝

子についても適宜解析を行う。腹腔鏡下胆嚢摘出術を受けた患者の術後疼痛に対しては、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、本研究では従来法に代えて、より鎮痛効果の高いオピオイドを用いた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)による疼痛管理を実施している。PCA法には専用のPCAポンプを使用する。



スミスメディカルジャパン社製 CADD-Legacy ポンプ

PCAポンプの設定は次の通りである。

- ・ 1回のフェンタニルの投与量は20ug
- ・ ロックアウトタイムは5分間
- ・ フェンタニルの持続投与は行わない
- ・ 術後24時間でモニターする

術後、東邦大学医療センター佐倉病院の麻酔科、あるいは外科医師が、年齢、性別、体格、手術術式、術後疼痛の強さや術後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。ニプロ社のPain Vision PS-2100を用いて、痛みの強さを数値化する。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

および東邦大学医療センター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。



Pain Vision PS-2100

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、すでに承認された。現在までに、専用 PCA ポンプを数台購入し、数例の解析が終了している。今後、100 例の症例数を目標に解析を継続していく。

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、テーラ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テーラ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テーラ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

すでに東邦大学医療センターで実施されている開腹手術後のオピオイド硬膜外麻酔による疼痛管理に対する後ろ向き研究と、本研究の腹腔鏡下胆嚢摘出術後のオピオイド PCA 鎮痛法を用いた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. Nagashima M, Katoh R, Sato Y, Tagami M, Kasai S, Ikeda K.: Is there genetic polymorphism evidence for individual human sensitivity to opiates? **Current Pain and Headache Reports** 11: 115-123, 2007.
2. 井手康雄、北村享之、関山裕詩、鎮西美栄子、矢島直、林田眞和、田上恵、花岡一雄 腰部交感神経節領域の直線偏光近赤外線照射の下肢皮膚温への効果 **麻酔** 56(6): 706-707, 2007.
3. 甲田賢一郎、菅野敬之、芝間さやか、原田雅樹、佐藤泰雄、井手康雄、田上恵 **Brugada** 症候群様心電図を呈する患者の術前評価と麻酔管理 **麻酔** 56 (12) : 1398-1403, 2007.
4. 甲田賢一郎、田上恵 (共著)、岡元和子 (編) 輸液管理とケア Q&A こんなとき、どうしたらよいの? 末梢静脈ルートとケア 点滴が皮下に大量に漏れたら、どうするの? ナーシングケア Q&A : 78-79, 総合医学社, 2007.

5. 花岡一雄、永村陽子、有田英子、長瀬真幸、井手康雄、田上恵 骨粗鬆症における疼痛管理 クリニカ 34(6):345-348, 2007.
 6. 花岡一雄、有田英子、長瀬真幸、井手康雄、田上恵 ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液 (ノイロトロピン[®]錠, ノイロトロピン[®]注射液 1.2 単位, 3.6 単位, ナプトピン[®]注, ノルポート[®]注, ローズモルゲン[®]注 3.6 単位) ペインクリニック 29(1): 125-126, 2008.
2. 学会発表
1. Tagami M, Satoh Y, Ohtaka R, Kohda K, Shibama S, Harada M, Sugano T, Ide Y, Nagashima M, Ikeda K.: Sequence variations in the mu-opioid receptor gene associated with sensitivity to opiates. 15th ASEAN Congress of Anesthesiologists. 2007. 12 PATAYA
 2. Satoh Y, Ide Y, Sugano T, Kohda K, Kimura M, Momose Y, Tagami M.: Effects of thiopental on Ca²⁺ channels and intracellular Ca²⁺ transient in single atrial myocytes from guine pig. 15th ASEAN Congress of Anesthesiologists. 2007. 12 PATAYA
 3. Satoh Y, Ide Y, Sugano T, Kohda K, Kurihara M, Momose Y, Tagami M.: Hypotensive and hypertensive effects of acetaldehyde on blood pressure in rats. 15th ASEAN Congress of Anesthesiologists. 2007. 12 PATAYA
 4. 甲田賢一郎、大高利人、原田雅樹、菅野敬之、佐藤泰雄、井手康雄、田上恵 高齢者に合併するパーキンソン病の麻酔経験 日本老年麻酔学会 栃木 2008. 1.
 5. 井手康雄、大高利人、甲田賢一郎、原田雅樹、菅野敬之、佐藤泰雄、田上恵 塩酸エルゴメトリンによると思われる帝王切開術中の呼吸困難に関する検討 第 27 回日本臨床麻酔学会総会 東京 2007. 11.
 6. 芝間さやか、大高利人、甲田賢一郎、原田雅樹、菅野敬之、佐藤泰雄、井手康雄、田上恵 脊髄小脳変性症 (spinocerebellar degeneration:SCD)患者の硬膜外麻酔による麻酔経験 日本臨床麻酔学会 東京 2007. 9.
 7. 菅野敬之、大高利人、甲田賢一郎、芝間さやか、原田雅樹、佐藤泰雄、井手康雄、田上恵 硬膜外麻酔併用全身麻酔管理による腹式単純子宮全摘術後に大腿神経麻痺を発症した 1 例 日本臨床麻酔学会 東京 2007. 9.
 8. 甲田賢一郎、大高利人、芝間さやか、原田雅樹、菅野敬之、佐藤泰雄、井手康雄、田上恵 周術期にパーキンソン病の悪化・合併症を認めた 2 症例 日本臨床麻酔学会 東京 2007. 9.
- 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：齋田 菜緒子、半田麻里子、高北 義彦

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 μ 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) によって記録した。一昨年、昨年に継続しての調査で、本年度で 203 名に達した。

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、 μ -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 μ -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(SpO₂)、呼気終末炭酸ガス分圧(ETCO₂)、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認する(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(μ -オピオ

イド受容体刺激薬)のフェンタニルを 2 μ g/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 μ g/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, SpO₂, ETCO₂, 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(μ -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ついても調査する。

C. 研究結果

これまでに 203 名調査した。

D. 考察

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かったと思われる。

E. 結論

実験方法に問題はなかった。当調査から得たサンプルをもとにした遺伝子解析から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可能性が、解析途中であるが、考えられている(他報告参照)。

F. 研究発表

1. 論文発表

原著

1. 宮尾真理子、高北義彦、笠原正貴、福田謙一、一戸達也、金子譲下顎前突症患者における術前不安の検討—下顎枝矢状分割術と金属固定板除去術との比較—、日歯麻誌、35:38—41、2008.

臨床

1. 笠原正貴、福田謙一、一戸達也、高北義彦、金子 讓
星状神経節ブロック施行後後頸部において著しい血腫をきたした1例、日歯麻誌、35：276—277、2007.
2. 齊田菜緒子、福田謙一、金子完子、高北義彦、一戸達也、金子 讓
喘息重積発作を繰り返していた歯科恐怖症患者の日帰り全身麻酔経験、日歯麻誌、34：221—222、2006.
3. 福田謙一、齊田菜緒子、谷田部純子、飯田和美、笠原正貴、高北義彦、一戸達也、金子 讓
下顎孔伝達麻酔施行直後に局所麻酔中毒発症が疑われた1症例、日歯麻誌、35：699—700、2007.
4. 平山 明、福田謙一、齊田菜緒子、杉山あや子、金子完子、高北義彦、一戸達也、金子 讓
認知症患者のプロポフォールによる反復全身麻酔経験、日歯麻誌、35：703—704、2007.
5. 笠原正貴、梅安理絵、高北義彦、福田謙一、一戸達也、金子 讓
星状神経節ブロック施行期間中に発見された全身麻酔後喉頭肉芽腫の1例、日歯麻誌、35：709—710、2007.

解説

1. 福田謙一
抜歯後に痛みが出ない鎮痛薬の飲み方について教えて下さい、デンタルダイヤモンド増刊：118—119、2007.
2. 林田眞和、福田謙一、池田和隆
ゲノムペインクリニック時代へ向けて—その2—、ペインクリニック、28：1451-1452、2007.

単行図書

1. 福田謙一著分担
シナリオで学ぶチュートリアル歯科麻酔：Unit13 口腔領域の神経疾患と治療（ペインクリニック）シナリオ 13-1「痛み止めが効かない痛み？」P193~196、口腔領域の神経疾患と治療（ペインクリニック）症例「帯状疱疹後神経痛」P212~213、医歯薬出版、東京、2007.

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

5-HT2A 受容体遺伝子多型と痛覚感受性との関連研究

分担研究者名：岩橋和彦

研究協力者名：青木淳、吉原英児、村山洋

（麻布大学環境保健学部、大学院環境保健学研究科）

[研究要旨]

我々はセロトニン 2A 受容体 (5-HT2A) 遺伝子多型と痛覚および鎮痛剤投与量との 3 つの要因の関連性について調査検討を行った。その結果、5-HT2A T102C 遺伝子多型は冷水痛み閾値およびフェンタニルの鎮痛効果に影響しなかった。また、フェンタニルの鎮痛効果に男女差がみられ、女性は男性と比べフェンタニルによる鎮痛効果が低かった。さらに、5-HT2A T102C 遺伝子多型は下顎骨切り術におけるフェンタニル投与量に影響を与えず、術後の患者の主観的な痛み (VAS) にも相関しなかった。外科開腹手術において男性では 5-HT2A T102C 遺伝子多型間で鎮痛薬必要量に差はみられなかった。しかし、女性では遺伝子型が T/T のひとは T/C、C/C のひとに比べて鎮痛薬を多く必要とする可能性があり、女性において 5-HT2A T102C 遺伝子多型が外科開腹手術後の鎮痛薬必要量に間接的に影響を与えることが示唆された。外科開腹手術において遺伝子型が T/T の女性は、男性および T/C、C/C の女性に比べて痛みを感じ易い可能性があり、その結果、T/T の女性で鎮痛薬がより多く必要であったと考えられた。

A. 研究目的

セロトニンは末梢では痛みを増強し、中枢において下行性抑制系により痛みを抑制することから、5-HT2A 受容体と痛覚に関連性がある可能性が考えられた。そこで今回 5-HT2A 受容体の遺伝子多型とフェンタニルの鎮痛効及び投与量との関連性などについて検討を行った。

B. 実験方法

5-HT2A 遺伝子多型の分析は、PCR-RFLP 法を用いた。

• 1. 前向き研究

東京歯科大病院において書面によるインフォームドコンセントが得られ、下顎骨切り術を受けた患者 108 名を対象とした。

• 2. 後ろ向き研究

東大医科研病院および東邦大佐倉病院において書面によるインフォームドコンセントが得られ、がんのため外科開腹手術を受

けて麻薬による術後硬膜外鎮痛を受けた138名を対象とした。

C. 研究結果

• 1. 前向き研究

5-HT_{2A} T102C 遺伝子多型は冷水痛み閾値およびフェンタニルの鎮痛効果に影響しなかった。フェンタニルの鎮痛効果に男女差がみられ、女性は男性と比べフェンタニルによる鎮痛効果が低いことが示された (Fig.1a,b)。下顎骨切り術におけるフェンタニル投与量は5-HT_{2A} T102C 遺伝子多型の影響を受けないということが示された。術後の患者の主観的な痛み (VAS) と5-HT_{2A} T102C 遺伝子多型との間に相関性はみられなかった。(各データは平均±標準誤差で表している : ***P* < 0.01)

• 2. 後ろ向き研究

男性では5-HT_{2A} T102C 遺伝子多型間で鎮痛薬必要量に差はみられなかった。

しかし、女性では遺伝子型が T/T のひとは T/C、C/C のひとに比べて鎮痛薬を多く必要とする可能性があった (Fig.2a,b,c)。女性において5-HT_{2A} T102C 遺伝子多型が外科開腹手術後の鎮痛薬必要量に間接的に影響を与えることが示唆された。外科開腹手術において遺伝子型が T/T の女性は、男性および T/C、C/C の女性に比べて痛みを感じ易いことが示唆された。(各データは平均±標準誤差で表している : **P* < 0.05, ***P* < 0.01)

D. 考察

今回われわれは5-HTは末梢では痛みを増強し、中枢において下行性抑制系により痛みを抑制することから、5-HT刺激伝達作

用に関与する5-HT_{2A}受容体が痛覚と関連する可能性に着目し、その遺伝子多型と痛みとの相関について検討を行った。

フェンタニルの鎮痛効果には男女差がみられ、女性は男性と比べフェンタニルによる鎮痛効果が低いことが示され、女性において5-HT_{2A} T102C 遺伝子多型が外科開腹手術後の鎮痛薬必要量に間接的に影響を与えることが示唆された。さらに、外科開腹手術において遺伝子型が T/T の女性は、男性および T/C、C/C の女性に比べて痛みを感じ易いことが示唆されたことから T/T の女性で鎮痛薬がより多く必要であったと考えられる。

このように5-HT_{2A} T102C 遺伝子多型は痛みに影響を与える可能性があるが、男女の性差も影響を及ぼす因子である可能性が示された。

E. 結論

今回の我々の調査ではフェンタニルの鎮痛効果には男女差がみられ、女性は男性と比べフェンタニルによる鎮痛効果が低いことが示され、女性において5-HT_{2A} T102C 遺伝子多型が外科開腹手術後の鎮痛薬必要量に間接的に影響を与えることが示唆された。さらに、外科開腹手術において遺伝子型が T/T の女性は、男性および T/C、C/C の女性に比べて痛みを感じ易いことが示唆された。

[参考文献]

- 1) Abbott,F.V., Hong,Y. and Blier,P. : Activation of 5-HT_{2A} receptors potentiates pain produced by inflammatory mediators. *Neuropharmacology*, 35 : 99-110, 1996.

- 2) Polesskaya,O.O., Sokolov,B.P. : Dfferential expression of the “C” and “T” alleles of the 5-HT2A receptor gene in the temporal cortex of normal individuals and schizophrenics. *J.Neurosci.Res.*, 67 : 812-822, 2002.
- 3) Tokunaga,A., Saika,M. and Senba,E. : 5-HT2A receptor subtype is involved in the thermal hyperalgesic mechanism of serotonin in the periphery. *Pain*, 76 : 349-355, 1998.

F.研究発表

1. 論文発表

1. Waga C, Iwahashi K.(Corresponding Author): CYP2A6 gene polymorphism and pesonality traits for NEO-FFI on the smoking behavior of youths. **Drug and Chemical Toxicology** 30:343-349, 2007.
2. Waga C, Ikeda K, Iwahashi K.(Corresponding Author): The relationship between alcoholism and DBI

gene polymorphism in Japanese. **Jpn J Alcohol & Drug Dependence** 42:629-634, 2007.

2. 学会発表

1. 岩橋和彦, 青木淳:セロトニントランスポーター(5-HTT)の遺伝子多型とパーソナリティおよび痛覚との相関について.第 17 回日本臨床精神神経薬理 (大阪), 2007.

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
「テラーメイドゲノスキャン」商標登録
済み

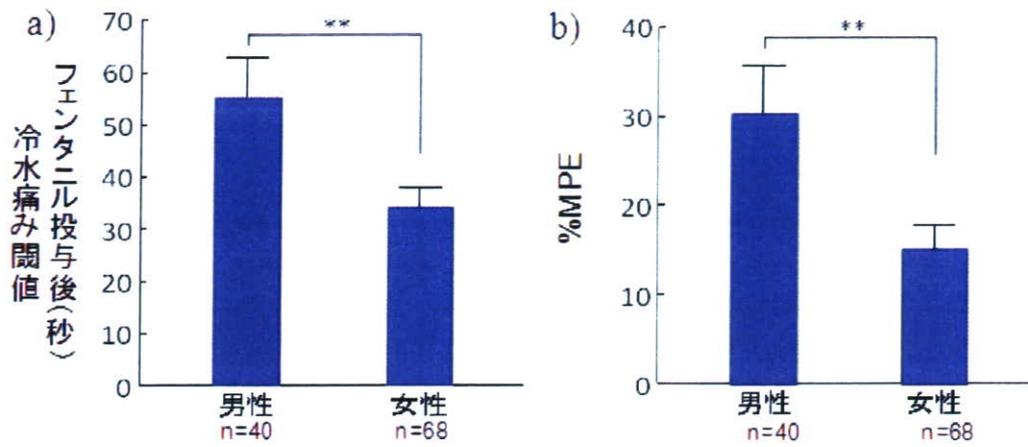


Fig.1 フェンタニル鎮痛効果と性別との相関性

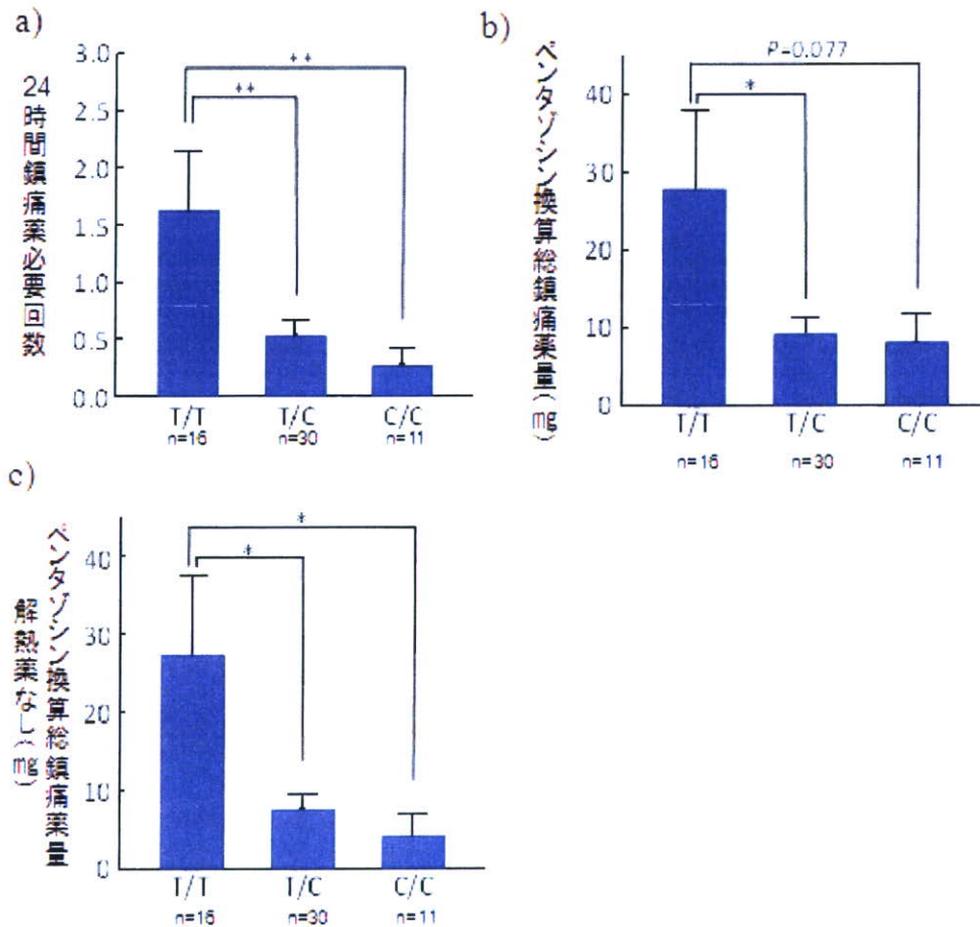


Fig.2 女性における 5-HT_{2A} T102C 多型ごとの鎮痛薬必要量

癌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 手術部 部長）

【研究要旨】

東北大学大学院医学系研究科曾良教授との共同で、疼痛を持ち、オピオイドを服用している患者の遺伝子解析を、またがんを持ち手術療法、化学療法を行っている患者をコントロールとして行った。役割分担として、患者への研究の説明、承諾の元に採血を行い、DNAを抽出したのちにそれを東北大学に送付し解析している。肺癌開胸後痛の出やすさに焦点を当てていたが、それぞれの採血数は解析するに当たっては数が少なく、今後の研究の継続の中で症例数の獲得をめざす必要がある。また、症例数の増加に当たっては専任のスタッフの設定などを検討している。

A. 研究目的

当院では肺癌の開胸後痛の起こりやすさに関する遺伝子解析

B. 研究方法

当院で肺癌に対して開胸術を予定している患者に対して、手術前までに文書による了解を得たのち、術中の動脈ラインより動脈血を採取し専用のスピッツに保管した。民間機関にDNAの抽出を依頼し、東北大学大学院医学系研究科 神経・感覚器病態学講座精神・神経生物学分野において遺伝子解析を行い、開胸後痛の出やすさを解析する。

（倫理面への配慮）

がん患者に対しては、研究の意義、副作用について十分に説明し、了承を得た後に研究に参加（遺伝子解析のために採血、疼痛、QOL評価への参加）していただく。遺伝子解析に関しては、当院での遺伝子倫理委員会の承認の元に十分な説明の上の同意に基づき研究に参加してもらう。

C. 研究結果

平成19年4月より、肺癌患者を対象

は26例に行われた。年度の終了を待つて関連性を検討する予定であるが、症例数がすくないため、今後も研究を継続し、研究制度をまましていきたいと考えている。

D. 考察

通常業務の中で説明、同意を取得し、採血をしていくことは症例数を増やしていくことの障害になっている。今後、説明、同意を取得し、術中採血を行っていく専従のスタッフを雇用する必要性もあると考えている（金銭的な問題があるが）。また、当センター内に肺癌患者のDNA抽出データが保存されていることもあり、それを転用し、開胸後痛患者におけるデータの連結化を行うことも検討している。

E. 結論

開胸後痛を起こす可能性が高い患者の遺伝子解析を行っているが、現状では症例も少なく、今後の研究の継続、方法の再検討

を行う必要がある。

【参考文献】

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

「英文原著」

- 1) Shimoyama M, Szeto H, Schiller P, Tagaito Y, Tokairin H, Ito H, Shimoyama N.: The mu-opioid peptide [Dmt1]DALDA acts predominantly in the spinal cord to produce analgesia in rats. Submitted to *Anesthesia & Analgesia*
- 2) Miyashita M, Sanjo M, Morita T, Hirai K, Kizawa Y, Shima Y, Shimoyama N, Tsuneto S, Hiraga K, Sano K, Uchitomi Y.: Barriers to Providing Palliative Care and Priorities for Future Actions to Advance Palliative Care in Japan: A Nationwide Expert Opinion Survey. *J Palliat Med* 10(2):390-399, 2007.

「著書・分担執筆」

- 1) 下山直人、鈴木正寛、下山恵美：疼痛のメカニズム、癌緩和ケア（東原正明編著）、振興医学出版社、p 6-9、2008.
- 2) 片山博文、下山直人：緩和療法の実際、がん看護実践シリーズ3 肺がん（田村友秀編）、メヂカルフレンド社、p 146-154、2007.
- 3) 大澤美佳、土岐なみ、戸谷美紀、下山直人：ターミナル期にある患者の支援、

がん看護実践シリーズ8 乳がん（藤原康弘編）、メヂカルフレンド社、p 197-212、2007.

- 4) 下山直人：緩和医療におけるインフォームド・コンセント、医をめぐる自己決定—倫理・看護・医療・法の視座—（五十子敬子編）、イウス出版、p 147-161、2007.
- 5) 下山恵美、下山直人：緩和医療1. オピオイドの使い方は？、EBM 呼吸器疾患の治療（永井厚志、吉澤靖之、大田健、江口研二編集）、中外医学社、p 405-408、2007.
- 6) 下山直人：医療用麻薬（オピオイド鎮痛薬）の種類と特徴、インフォームドコンセントのための図説シリーズ がん性疼痛（下山直人編）、医薬ジャーナル社、p 34-39、2007.
- 7) 高橋秀徳、下山直人：II. 緩和ケアにおけるコンサルテーション活動の専門性2. 緩和ケアチームで活躍する医師の役割と実際—1) 緩和ケア担当医の立場から、ホスピス緩和ケア白書2007（（財）日本ホスピス・緩和ケア研究振興財団「ホスピス緩和ケア白書」編集委員会編集）、（財）日本ホスピス・緩和ケア研究振興財団、p24-27、2007.
- 8) 下山直人：がん患者の苦痛に対する鍼灸の効果、統合医療 基礎と臨床（日本統合医療学会、渥美和彦編集）、株式会社ゾディアック、p66-73、2007.

「総説・解説」

- 1) 下山恵美、門田和気、下山直人：経口オピオイド鎮痛薬の重要性とオキシコドンが果たす臨床的役割、がん患者と対症療法 18(2):6-10, 2007.
 - 2) 下山直人：科学的知見に基づくオピオイドに関する知識の再確認、がん患者と対症療法 18(2):85-87, 2007.
 - 3) 中山理加、村上敏史、高橋秀徳、門田和気、服部政治、下山直人：疼痛コントロール、内科 100(6):1037-1045, 2007.
 - 4) 下山恵美、門田和気、下山直人：経口オピオイド鎮痛薬の重要性とオキシコドンが果たす臨床的役割、がん患者と対症療法 18(2):6-10, 2007.
 - 5) 片山博文、高橋秀徳、下山直人：腎障害を伴うがん患者の痛み治療におけるオキシコドンの有用性—モルヒネからの切り替え事例を経験して、がん患者と対症療法 18(2):40-42, 2007.
 - 6) 下山直人：緩和治療・痛みのケア、別冊暮らしの手帖 がん安心読本：76-81, 2007.
 - 7) 下山直人：緩和ケア療法における鎮痛薬の使い方、日本耳鼻咽喉科学会専門医通信 92:12-13, 2007.
 - 8) 中山理加、高橋秀徳、村上敏史、服部政治、下山直人：癌性疼痛、臨牀と研究 84(6):57-61, 2007.
 - 9) 下山直人：緩和医療はここまで進んだ、東京女子医科大学雑誌 77(4):182-186, 2007.
 - 10) 服部政治、村上敏史、高橋秀徳、下山直人：オピオイドローテーション、緩和医療学 9(2):79-85, 2007.
 - 11) 中山理加、高橋秀徳、下山直人：QOL維持のための疼痛管理、からだの科学、253:178-182, 2007.
 - 12) 木俣有美子、片山博文、高橋秀徳、村上敏史、服部政治、下山直人：肺がんの合併症対策 1) がん性疼痛の管理、呼吸器科、11(2):156-163, 2007.
 - 13) 門田和気、服部政治、下山直人：新しく導入される可能性の高いオピオイドとその意義、がん看護、12(2):180-183, 2007.
 - 14) 中山理加、高橋秀徳、下山直人：鎮痛補助薬、日本臨牀、65(1):57-62, 2007.
2. 学会発表
- 1) 下山直人：シンポジウム『関連領域で活躍している麻酔医』『麻酔科医にとつての緩和医療の意義』：日本麻酔科学会東京・関東甲信越支部合同学術集会、栃木、2007.9.22.
 - 2) 下山直人：パネルディスカッション（1）緩和医療と麻酔科「緩和医療卒後研修における麻酔科の役割」：日本臨床麻酔学会第27回大会、東京、2007.10.25.
 - 3) 下山直人：シンポジウム『疼痛治療による「前向き」医療の科学的根拠』「がん性疼痛の緩和による延命効果について」：第1回日本緩和医療薬学会年会、東京、2007.10.21.
 - 4) 下山直人：教育セッション15「がん治療 update：緩和医療」：第45回日本

癌治療学会総会、京都、2007.10.26.

- 5) 下山直人：シンポジウム『がん性疼痛 TDDS (フェンタニルパッチ) の臨床的意義』：
TDDS 世界シンポジウム、東京、
2007.12.1.
- 6) 下山直人：シンポジウム『がん性疼痛患者の心をさぐる』「がん性疼痛患者へのチームによる全人的緩和医療」：
第 37 回日本慢性疼痛学会、栃木、
2008.2.23.

G. 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。

テーラーメイド疼痛治療法開発のための ATP 受容体遺伝子多型と痛覚感受性の相関解析 (2)

分担研究者：井手 聡一郎
(広島国際大学薬学部 神経薬理学教室)

【研究要旨】

本研究では、ATP 受容体サブタイプの一つの受容体に注目し、この受容体遺伝子に存在する C または T の一塩基多型(SNP)に関して、術後疼痛治療を受けた患者のゲノムサンプルを用いて、遺伝子多型解析を行った。外科開腹手術後のオピオイド処置による疼痛治療時における、種々の痛覚関連因子に関する相関解析を行ったところ、術後 24 時間以内の鎮痛薬必要回数において有意な相関性を示し、CC allele の患者において、有意に必要回数が多いことが示され、さらに術後 24 時間以内の鎮痛薬総投与量に関しても CC allele の患者において必要量が多い傾向が見られた。一方、この遺伝子多型の各遺伝子型間で、下顎骨切り術後のオピオイド処置による疼痛治療時における、除痛に必要な鎮痛薬量や除痛時の痛みの程度に有意な差は見られなかった。このことは、この受容体はオピオイドによる痛覚情報伝達制御機構に関与するものの、痛みの種類（程度・場所）によって関与の程度が異なることを示唆している。なお、本研究の成果は知的財産の観点から情報を一部非公開とした。

-
- A. 研究目的
 - B. 研究方法
 - C. 研究結果
 - D. 考察
 - E. 結論

主任研究者の判断により、知的財産保護のために本研究成果は非公開とし、上記項目は削除することとした。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 井手聡一郎, 笠井慎也, 池田和隆 : 医療用麻薬の鎮痛薬の個人差. 日本神経精神薬理学雑誌 28: 43-48, 2008.

2. 学会発表

1) 井手聡一郎, 南雅文, 石原熊寿, George R Uhl, 佐藤公道, 曾良一郎, 池田和隆・ μ

オピオイド受容体遺伝子欠損マウスを用いた麻薬拮抗性鎮痛薬の抗侵害受容作用の評価・第28回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム・札幌・2007年8月

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし