

200924050A

厚生労働科学研究費補助金
第3次対がん総合戦略研究事業

がん性疼痛患者のQOL向上のための橋渡し研究連携拠点の構築

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山田 芳嗣

平成 22 (2010) 年 4 月

目 次

I. 総括研究報告		
がん性疼痛患者のQOL向上のための橋渡し研究連携拠点の構築	1
山田 芳嗣		
(資料)		
a) 東京大学大学院医学系研究科ヒトゲノム倫理委員会提出資料		
b) がん性疼痛患者の遺伝子多型に基づいた麻薬性鎮痛薬の効果発現に おける個人差調査実施計画書		
c) 厚生労働省「医療上の必要性が高い未承認薬または適応の開発の要望」へ 提出した16薬剤についてのエビデンスレポート		
II. 分担研究報告		
1. 「がん性疼痛の橋渡し研究連携拠点」の総括	15
山田 芳嗣		
2. 臨床研究計画の作成と実施	20
小川 節郎		
3. 難治性疼痛の基礎研究と臨床研究の実施	23
眞下 節		
4. 臨床研究計画の作成と実施	25
細川 豊史		
5. オピオイド受容体に関する基礎研究の実施	29
植田 弘師		
6. 新規鎮痛物質の基礎的研究	33
廣瀬 宗孝		
7. 臨床研究計画の作成と臨床研究の総括	34
池田 和隆		
8. 臨床研究の実施と考察	42
服部 政治		
9. 臨床研究の実施とデータ整理	44
住谷 昌彦		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	48
IV. 研究成果の刊行物・別冊	59

がん性疼痛患者のQOL向上のための橋渡し研究連携拠点の構築

研究代表者 山田 芳嗣 東京大学大学院医学系研究科 麻酔学 教授

研究要旨

がん性疼痛に対する標準的治療法である麻薬性鎮痛薬は、一般臨床では使用される機会があまり多くなく、嘔気や便秘等の副作用に加え中毒症状の長期的副作用の問題からも本邦で適正に使用されているとは言えない。また、麻薬性鎮痛薬抵抗性のがん性疼痛も存在し、がん性疼痛に苦しむ患者は多い。このような臨床背景を元にがん性疼痛患者のQOL向上のために新規治療seedsの探索と開発、患者の遺伝的素因に基づいた鎮痛薬の処方量決定等のオーダーメイド医療プログラムを開発することを目的に基礎医学と臨床医師の橋渡し研究連携拠点を構築する。

分担研究者

- | | | |
|---------|---------------------|-----|
| 1. 小川節郎 | 日本大学医学部 | 教授 |
| 2. 眞下 節 | 大阪大学大学院 | 教授 |
| 3. 細川豊史 | 京都府立医科大学 | 准教授 |
| 4. 植田弘師 | 長崎大学大学院 | 教授 |
| 5. 藤原康弘 | 国立がんセンター中央病院 | 部長 |
| 6. 廣瀬宗孝 | 福井大学医学部 | 准教授 |
| 7. 池田和隆 | 都医学研究機構精神研 研究ディレクター | |
| 8. 服部政治 | 癌研有明病院 | 医長 |
| 9. 住谷昌彦 | 東京大学医学部附属病院 | 助教 |

A. 研究目的

がん性疼痛の罹患数は25万人/年と推計される。がん性疼痛の標準治療は麻薬性鎮痛薬であるが、未だ日本全国の医療機関で十分に適正に使用されているとは言えず、さらに、がんによって神経系が侵された場合に発症するがん関連神経障害性疼痛cancer-related neuropathic painは麻薬性鎮痛薬に抵抗性であることが多く臨床現場で大きな問題となっている。このようながん性疼痛の制圧を目指す橋渡し研究連携拠点を構築し、新規治療法の開発研究seedsの探索に加え、がん性疼痛患者の病態に応じたオーダーメイド医療を展開し麻薬性鎮痛薬の適正使用を普及することを目的としている。

B. 研究方法

1. 臨床現場のニーズに応える基礎研究シーズの探索

と開発

1-a) Cancer-related neuropathic painの原因分子の同定：がん性神経障害性疼痛モデルとして神経結紮モデルラットを用い、脊髄内でのリゾフォスファチジン酸の発現とそれに付随する解剖的、薬理的变化を同定する。

1-b) NMDA受容体欠損マウスを用いて麻薬性鎮痛薬の慢性投与に伴う鎮痛耐性形成の病態メカニズム解析と、耐性形成を抑制する鎮痛補助薬の探索を薬理的、遺伝学的手法によって行う。

2. 新たな橋渡し研究に向けた臨床試験プロトコールの作成

麻薬性鎮痛薬抵抗性のがん性疼痛に対して用いられている鎮痛補助薬（抗うつ薬、抗癌薬など）の臨床適応拡大を目的とした医師主導型治験や、基礎的研究から得られた新規鎮痛薬の橋渡し研究を行う際に利用できる頑強な多施設臨床試験プロトコールの作成を行う。目的に、がん患者の生命予後を加味した倫理的問題から偽薬を用いた二重盲検試験ではなく麻薬性鎮痛薬に試験薬物を追加した群と追加しない群間で比較するWith/Without試験を基本としたプロトコールを作成する。

3. がん性疼痛に対する橋渡し研究の実践：遺伝子多型に基づく麻薬性鎮痛薬感受性に応じたオーダーメイド医療プログラム開発

がん性疼痛と同様のメカニズムである侵害受容性疼痛（術後創部痛）をもつ日本人を対象に、疼痛に対す

る感受性調査および鎮痛に必要な麻薬性鎮痛薬の使用量を、 μ オピオイド受容体OPRM1遺伝子に着目した遺伝子多型(SNPs)に関連付けて解析する。

さらに、新たながん性疼痛発症メカニズムに関連した遺伝的背景の探索および新規治療法探索のためにアジア人のゲノム情報90%以上を網羅する100万SNPsについての検討を行う。

4. がん性疼痛緩和ケアの臨床ニーズに即した臨床研究

4-1 がん性疼痛に含まれるcancer-related neuropathic painを非疼痛専門医が簡便にスクリーニングできる調査用紙を疼痛の性質に着眼して作成し、侵害受容性疼痛および神経障害性疼痛の患者を対象に行い、スクリーニング調査用紙の妥当性を検証する。

4-2 がん性疼痛の治療の主幹は麻薬性鎮痛薬である。しかし、これら以外にも鎮痛補助薬として抗うつ薬や抗けいれん薬を用いられ、海外のがん性疼痛治療指針等にも明確に記載されている。しかし、これら薬剤は本邦ではがん性疼痛に対する保険適応が認められていない。このことが一般がん治療医が処方しない障壁となっている。そこで、がん性疼痛に対して保険適応を持たない薬物について臨床的有用性を鑑み厚生労働省に対して意見申請を行った。

(倫理面への配慮)

各施設の動物倫理委員会、ヒト倫理委員会で承認を得て研究を開始した。

C. 研究結果

1. 臨床現場のニーズに応える基礎研究シーズの探索と開発

1-a) Cancer-related neuropathic painの原因分子の同定：リゾフォスファチジン酸の脱髄作用、神経伝達物質分泌促進作用、神経軸索発芽の増加作用を明らかにし、フィードフォワード疼痛調節機構を明らかにした。

1-b) NMDA受容体NR2Aサブユニットが麻薬性鎮痛薬に対する耐性形成に関与していることを明らかにし、NMDA受容体NR2A発現を調節するBDNFのトランスクリプトーム解析からBDNF遺伝子転写調節因子とコアクチベーターの阻害剤によって耐性形成が抑制できることを明らかにした。

2. 新たな橋渡し研究に向けた臨床試験プロトコルの作成

がん患者の生命予後を加味した倫理的問題から偽薬

を用いた二重盲検試験ではなく、麻薬性鎮痛薬に試験薬物を追加した群と追加しない群間で比較するWith/Without試験を基本としたプロトコルを作成準備中である。With/Without試験の有用性・問題点を検証するとともに他の臨床試験モデルと比較する。

3. がん性疼痛に対する橋渡し研究の実践：遺伝子多型に基づく麻薬性鎮痛薬感受性に応じたオーダーメイド医療プログラム開発

日本人術後創部痛(侵害受容性疼痛)患者を対象にOPRM1遺伝子のwild type群とvariant群では麻薬性鎮痛薬に対する感受性が異なることを明らかにした。また、日本人がん性疼痛患者の遺伝的素因と麻薬性鎮痛薬の必要量、副作用発現についての関連を調査する実験プロトコルを作成し、各施設での倫理委員会での承認を得た後に現在、データ収集中である。

4. がん性疼痛緩和ケアの臨床ニーズに即した臨床研究

4-a) がん性疼痛に含まれるcancer-related neuropathic painを非疼痛専門医が簡便にスクリーニングできる調査用紙を作成し、慢性疼痛患者238例を対象に妥当性の検証を行った。

4-b) 本邦でがん性疼痛に保険適応を持たない鎮痛薬(鎮痛補助薬)16薬剤についてその有用性、海外での承認状況、海外での治療指針等への記載について評価し、厚生労働省「医療上の必要性が高い未承認薬または適応の開発の要望書」に意見申請を行った。

D. 考察

1. 臨床現場のニーズに応える基礎研究シーズの探索と開発

1-a) Cancer-related neuropathic painの原因分子としてリゾフォスファチジン酸を同定し、今後、リゾフォスファチジン酸に対する阻害作用をRhoA阻害薬Biotinylated TXC3やLP1受容体遺伝子AS-ODNによるcancer-related neuropathic painの発症抑制効果を検討する。

1-b) BDNF遺伝子の転写抑制によって麻薬性鎮痛薬に対する耐性形成の抑制作用を明らかにした。このような阻害薬はミノサイクリン等の既存の医薬品であるため毒性試験をすることなく臨床展開が出来る。麻薬性鎮痛薬の鎮痛補助薬としての有用性を評価する臨床研究の実施準備中である。

2. 新たな橋渡し研究に向けた臨床試験プロトコル作成

臨床試験デザインだけでなく、非薬物療法(化学療法、

放射線治療等)について考慮するとともに副作用の評価方法についても文献的考察を行い頑強性のある臨床試験プロトコールを作成する。

3. がん性疼痛に対する橋渡し研究の実践：遺伝子多型に基づく麻薬性鎮痛薬感受性に応じたオーダーメイド医療プログラム開発

患者個々の遺伝的素因を調査することによる麻薬性鎮痛薬の導入を円滑にし、至適投与量決定までの期間を短縮すると共に予防的副作用対策の重点化が期待できる。

4. がん性疼痛緩和ケアの臨床ニーズに即した臨床研究

4-a) 非疼痛専門医にとって診断に難渋することがあるcancer-related neuropathic painの罹患率を調査するだけでなく、がん性疼痛の訴えの中にそのようなメカニズムの疼痛が含まれる可能性を議論できるようなスクリーニング調査用紙を開発することに成功した。このことにより、非疼痛専門医でもcancer-related neuropathic painの可能性を考慮することが容易になり、それに応じた麻薬性鎮痛薬以外の治療薬の導入がスムーズになることが期待できる。

4-b) 抗うつ薬や抗けいれん薬ががん性疼痛に対する保険適応を持つことによって、一般的な医療機関でも保険査定に臆することなく治療導入されることが期待できる。

E. 結論

がん性疼痛の征圧に向けて基礎研究の観点と臨床ニーズの観点の両方が相互作用的に研究展開している。基礎研究シーズの開発を実臨床に展開することを目標とするとともに、実臨床の現在の問題点を解決すべく行政への働きかけや臨床研究にも重点を置いている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

01) Uchida K, Nakata K, Suzuki T, Luisetti M, Watanabe M, Koch DE, Stevens CA, Beck DC, Denson LA, Carey BC, Keicho N, Krischer JP, Yamada Y, Trapnell BC. Granulocyte/Macrophage Colony-Stimulating Factor Autoantibodies and Myeloid Cell

Immune Functions in Healthy Subjects. Blood. 2009 Mar 12, 113(11):2547-56

02) Kitamura T, Ogawa M, Yamada Y. The Individual and Combined Effects of U50,488, and Flurbiprofen Axetil on Visceral Pain in Conscious Rats. Anesth Analg 108(6):1964-6, 2009

03) Kitamura T, Ogawa M, Kawamura G, Sato K, Yamada Y. The Effects of Sevoflurane and Propofol on Glucose Metabolism Under Aerobic Conditions in Fed Rats. Anesth Analg 109(5):1479-85, 2009

04) Chiba S, Nishiyama T, Yoshikawa M, Yamada Y. The antinociceptive effects of midazolam on three different types of nociception in mice. Journal of Pharmacol Sci 109:71-7, 2009

05) Chiba S, Nishiyama T, Yamada Y. Antinociceptive Effects and Pharmacological Properties of JM-1232(-): a Novel Isoindoline Derivative. Anesthesia & Analgesia 108:1008-14, 2009

06) Chiba S, Hayashida M, Yoshikawa M, Haifua Shu, Nishiyama T, Yamada Y. Inhibitory effect of low-dose pentazocine on the development of antinociceptive tolerance to morphine. J Anesthesia 23:99-107, 2009

07) 北村享之、星本弘之、山田芳嗣. 東京大学医学部附属病院における自動麻酔記録装置の導入と包括的手術医療情報ネットワークの構築. 麻酔 58(10):1316-22, 2009

08) 浅原美保、北村 享之、山田芳嗣. 食道気管支瘻合併進行食道癌患者に対する食道バイパス手術の全身麻酔管理経験. 麻酔 58(9):1175-8, 2009

09) 朝元雅明、北村享之、大野長良、室屋充明、森芳映、佐藤可奈子、山田芳嗣. 成人アイゼンメンゲル症候群患者に対する緊急開腹手術の麻酔経験. 麻酔 58(8):1021-4, 2009

10) 北村享之、今井 洋介、大野長良、室屋充明、小川 真、山田芳嗣. 臨床経験 ケタミンとレミフェンタニルを用いた全身麻酔は回復術後痛を軽減するか. 麻酔 58(6):739-44, 2009

11) 河村岳、伊藤伸子、花岡一雄、山田芳嗣. 重症卵巣過剰刺激症候群患者の緊急手術の麻酔経験. 麻酔 58(3):360-2, 2009

12) 北村享之、河村岳、小川 真、山田芳嗣. 全身麻

- 酔薬が手術麻酔管理中の血糖値変動に与える影響--セボフルランとプロポフォールと比較. 麻酔 58(1):81-4, 2009
- 13) 山田芳嗣, 眞下節, 小川節郎, 細川豊史, 植田弘師, 池田和隆, 藤原康弘, 廣瀬宗孝, 服部政治, 住谷昌彦. 「医療上の必要性が高い未承認薬または適応の開発の要望書」 (16薬剤についてエビデンスレポートを提出)
- 14) 小川節郎. 慢性疼痛と交感神経活動. ペインクリニック 30 : S50-s56, 2009
- 15) 小川節郎. 急性痛と慢性痛. 日本医師会雑誌 138 : 320-321, 2009
- 16) 小川節郎. Management of neuropathic pain in the pain clinic practice. 日本疼痛学会誌 24 : 179-189, 2009
- 17) 小川節郎. 日本人慢性疼痛患者における神経障害性疼痛スクリーニング質問票の開発. 日本ペインクリニック学会誌 (印刷準備中)
- 18) Nakai K, Nakae A, Oba S, Mashimo T, Ueda K. P2X4 receptor expression in a rat model of trigeminal neuropathic pain. Neuroreport 2010; 21: 559-63
- 19) Chang C, Uchiyama A, Ma L, Mashimo T, Fujino Y. A Comparison of the effects on respiratory carbon dioxide response, arterial blood pressure, and heart rate of dexmedetomidine, propofol, and midazolam in sevoflurane-anesthetized rabbits. Anesth Analg 109:84-9, 2009
- 20) Shibuta S, Mashimo T, et al. Small temperature variations alter edaravone-induced neuroprotection on cortical cultures exposed to prolonged hypoxicepisodes. Brit J Anesth, 104(1): 52-8, 2010
- 21) 眞下節, 柴田政彦編集. 複合性局所疼痛症候群 CRPS(complex regional pain syndrome)、真興交易医書出版部、東京、2009
- 22) 柴田政彦, 住谷昌彦, 眞下節. 神経障害性疼痛 CRPS. Clinical Neuroscience 27:528-9、2009
- 23) Y. Kanbayashi, A Okamoto, T. Ohkaru, T. Hosokawa, T. Takagi. Statistical validation of the relationships of cancer pain relief with various factors using ordered logistic regression analysis. Clinical Journal of Pain 25(1):65-72, 2009
- 24) Izumi Y, Amaya F, Hosokawa K, Ueno H, Hosokawa T, Hashimoto S, Tanaka F. Five-day pain management regimen using patient-controlled analgesia facilitates early ambulation after cardiac surgery. Japanese Society of Anesthesiologists Accepted:26, 2010.
- 25) 細川豊史. CRPSの疫学. 複合性局所疼痛症群; CRPS. 編集; 眞下節, 柴田政彦. 真興交易医書出版部. 28-32, 2009.9.25
- 26) 細川豊史. 特集「神経障害性疼痛」、疼痛(痛み)の概念. 臨床神経科学 27 (5) :488-489、2009
- 27) 上野博司, 細川豊史. 4.がん疼痛緩和のポイント、薬物による除痛の進め方. 臨床腫瘍プラクティス 5 (2) : 122-128, 2009.
- 28) 深澤圭太, 細川豊史. 腰椎後枝内側枝高周波熱凝固法、透視下神経ブロック法. 編集; 大瀬戸清茂、医学書院、123-126、2009. 6.15
- 29) 上野博司, 細川豊史. 仙骨部神経根ブロック、透視下神経ブロック法. 編集; 大瀬戸清茂、医学書院、134-137、2009. 6.15
- 30) 細川豊史. Q 19 「非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)について教えてください」、一般病棟でできる緩和ケアQ&A 改訂版、編集; 堀夏樹、小澤桂子. 総合医学社、40-41、2010.2.13
- 31) 細川康二, 細川豊史. 6. 術後疼痛、NSAIDsの選び方・使い方ハンドブック. 佐野統、編集、羊土社. 237-243、2010.4.5
- 32) 細川豊史. 第1章 概論 1. 定義と臨床的特徴、2. 分類 3. 疫学. 神経障害性疼痛診療ガイドブック : 2-12、編集; 小川節郎、南山堂、2010.4.10
- 33) 細川豊史. 第3章 治療 2. 抗うつ薬. 神経障害性疼痛診療ガイドブック : 57-63、編集; 小川節郎、南山堂、2010.4.10
- 34) 細川豊史. 5 脊髄刺激療法. 神経障害性疼痛診療ガイドブック : 99-103、編集; 小川節郎、南山堂、2010.4.10
- 35) 上野博司, 原田秋穂, 細川豊史. 自己免疫能を向上させるためにさまざまな手段を用いて疼痛コントロールを. Lisa 16 (9) : 894-899, 2009.
- 36) 細川豊史. VII.幻肢痛, B.治療法, 5)幻肢痛、断端痛に対する神経ブロックの効果. ペインクリニック 30(10)別冊秋号 : S579-S582, 2009.
- 37) 細川豊史. VI.帯状疱疹後神経痛, C.インターベンショナル治療, 4)帯状疱疹の痛みと帯状疱疹後神経痛に対する低反応レベルレーザー照射療法.

- ペインクリニック 30(10)別冊秋号 : S511-S519, 2009.
- 38) 深澤圭太、細川豊史. 特集「疼痛治療に用いられる話題の診断機器と治療機器」、硬膜外脊髄刺激療法、麻酔 58 (11) : 1393-1400、2009
- 39) 柿原 健、細川豊史、原田秋穂. 特集「神経刺激療法の最近の展開」、経皮的電氣的神経刺激療法 (TENS). ペインクリニック 30(12) : 1649-1656, 2009
- 40) 上野博司、深澤圭太、原田秋穂、細川豊史. エピドラスコピーの合併症・偶発症、日本臨床麻酔学会誌 30 (2) : 297-303、2010
- 41) Matsushita Y, Ueda H. Curcumin blocks chronic morphine analgesic tolerance and brain-derived neurotrophic factor upregulation. Neuroreport 20:63-68, 2009
- 42) Uchida H, Matsumoto M, Ueda H. Profiling of BoNT/C3-reversible gene expression induced by lysophosphatidic acid: ephrinB1 gene up-regulation underlying neuropathic hyperalgesia and allodynia. Neurochem Int. 54:215-221, 2009
- 43) Ma L, Matsumoto M, Xie W, Inoue M, Ueda H. Evidence for lysophosphatidic acid 1 receptor signaling in the early phase of neuropathic pain mechanisms in experiments using Ki-16425, a lysophosphatidic acid 1. J Neurochem. 109:603-610, 2009
- 44) Ma L, Uchida H, Nagai J, Inoue M, Chun J, Aoki J, Ueda H. Lysophosphatidic acid-3 receptor-mediated feed-forward production of lysophosphatidic acid: an initiator of nerve injury-induced neuropathic pain. Mol Pain. 5:64, 2009
- 45) Matsumoto M, Kondo S, Usdin TB, Ueda H. Parathyroid hormone 2 receptor is a functional marker of nociceptive myelinated fibers responsible for neuropathic pain. J Neurochem. 112:521-530, 2010
- 46) Ma L, Uchida H, Nagai J, Inoue M, Aoki J, Ueda H. Evidence for *De Novo* Synthesis of Lysophosphatidic Acid in the Spinal Cord through Phospholipase A2 and Autotaxin in Nerve Injury-induced Neuropathic Pain. J Pharmacol Exp Ther. 2010, in press.
- 47) Nishiyori M, Nagai J, Nakazawa T, Ueda H. Absence of morphine analgesia and its underlying descending serotonergic activation in an experimental mouse model of fibromyalgia. Neurosci Lett. 472:184-187, 2010
- 48) Uchida H, Sasaki K, Ma L, Ueda H. Neuron-restrictive silencer factor causes epigenetic silencing of Kv4.3 gene after peripheral nerve injury. Neuroscience. 166: 1-4, 2010
- 49) Xie W, Uchida H, Nagai J, Ueda M, Chun J, Ueda H. Calpain-mediated down-regulation of myelin-associated glycoprotein in lysophosphatidic acid-induced neuropathic pain. J Neurochem. 2010, in press.
- 50) Ueda H, Ueda M. Mechanisms underlying Morphine analgesic tolerance and dependence-plasticity in opioid receptor signaling, trafficking and neural networks. Frontiers in Bioscience, 14:5260-72, 2009
- 51) Ueda H. Anti-opioid glutamate-NMDA receptor system underlying morphine analgesic tolerance. Editor: Dr. Jianren Mao, Book, Opioid-Induced Hyperalgesia, 2009
- 52) 植田弘師、松下洋輔. オピオイド耐性機構に関与するグルタミン酸-NMDA受容体アンチオピオイド機構. 麻酔 58(9): 1136-1142, 2009
- 53) 植田弘師、永井潤. II 神経障害性疼痛に関する基礎研究、9) リゾフォスファチジン酸誘発性神経障害性疼痛、ペインクリニック 30 (別冊春号) : s81-86、2009
- 54) 植田弘師、内田仁司. 神経障害性疼痛を担うフィードフォワード増幅機構、ペインクリニック 30: 1539-1544, 2009
- 55) 植田弘師、関野有紀. 神経傷害性疼痛におけるリズリン脂質の産生と病態生理機構、生体の科学 60:490-491, 2009
- 56) 植田弘師、松本みさき. 化学療法に伴う神経因性疼痛メカニズム、日本整形外科学会雑誌 84:24-30, 2010
- 57) 植田弘師、戸田一雄. 「わかる痛み学」 (著書) pp1-177、ブレーン出版、東京、2009
- 58) Kato M, Abe M, Kuroda Y, Hirose M, Nakano M, Handa T. Synthetic pentapeptides inhibiting autophosphorylation of insulin

- receptor in a non-ATP-competitive mechanism. *J Pept Sci* 15:327-36, 2009
- 59) Ueda K, Hirose M, Murata E, Takatori M, Ueda M, Ikeda H, Shigemi K. Local administration of a synthetic cell-penetrating peptide antagonizing TrkA function suppresses inflammatory pain in rats. *J Pharmacol Sci*, 2010, in press
- 60) Watanabe T, Ogai Y, Koga T, Senoo E, Nakamura K, Mori N, Ikeda K. Assessment of Japanese stimulant control law offenders using the Addiction Severity Index-Japanese version: comparison with patients in treatment settings. *Int J Environ Res Public Health* 6:3056-3069, 2009
- 61) Koide T, Catanesi CI, Nishi A, Shiroishi T, Kasai S, Ikeda K, Takahashi A. Systematic mapping of pain-related QTL using consomic mouse strains: Advantage of using wild-derived strains. *Brain Res J* 2(4):231-250, 2009
- 62) Fukuda K, Hayashida M, Ide S, Saita N, Kokita Y, Kasai S, Nishizawa D, Ogai Y, Hasegawa J, Nagashima M, Tagami M, Komatsu H, Sora I, Koga H, Kaneko Y, Ikeda K. Association between OPRM1 gene polymorphisms and fentanyl sensitivity in patients undergoing painful cosmetic surgery. *Pain* 147:194-201, 2009
- 63) Nishizawa D, Nagashima M, Katoh R, Satoh Y, Tagami M, Kasai S, Ogai Y, Han W, Hasegawa J, Shimoyama N, Sora I, Hayashida M, Ikeda K. Association between KCNJ6 (GIRK2) gene polymorphisms and postoperative analgesic requirements after major abdominal surgery. *PLoS ONE* 4:e7060, 2009
- 64) Haraguchi A, Ogai Y, Senoo E, Saito S, Suzuki Y, Yoshino A, Ino A, Yanbe K, Hasegawa M, Murakami M, Murayama M, Ishikawa T, Higuchi S, Ikeda K. Verification of the addiction severity index Japanese version (ASI-J) as a treatment-customization, prediction, and comparison tool for alcohol-dependent individuals. *Int J Environ Res Public Health* 6:2205-2225, 2009
- 65) Kobayashi T, Washiyama K, Ikeda K. Pregnenolone sulfate potentiates the inwardly rectifying K⁺ channel Kir2.3. *PLoS ONE* 4:e6311, 2009
- 66) Yasumoto S, Tamura K, Karasawa J, Hasegawa R, Ikeda K, Yamamoto T, Yamamoto H. Inhibitory effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the vesicular monoamine transporter 2. *Neurosci Lett* 454:229-232, 2009
- 67) Ogai Y, Yamashita M, Endo K, Haraguchi A, Ishibashi Y, Kurokawa T, Muratake T, Suga R, Hori T, Umeno M, Asukai N, Senoo E, Ikeda K. Application of the relapse risk scale to alcohol-dependent individuals in Japan: comparison with stimulant abusers. *Drug Alcohol Depend* 101:20-26, 2009
- 68) Kobayashi T, Hirai H, Iino M, Fuse I, Mitsumura K, Washiyama K, Kasai S, Ikeda K. Inhibitory effects of the antiepileptic drug ethosuximide on G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels. *Neuropharmacology* 56:499-506, 2009
- 69) Sora I, Li B, Fukushima S, Fukui A, Arime Y, Kasahara Y, Tomita H, Ikeda K. Monoamine transporter as a target molecule for psychostimulants. *Int Rev Neurobiol* 85:29-33, 2009
- 70) Nishizawa D, Kobayashi T, Ikeda K. Potassium channels. In: *Peripheral receptor targets for analgesia: Novel approaches to pain treatment* (Brian E. Cairns, ed), pp93-110. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc., 2009
- 71) Ide S, Sora I, Ikeda K, Minami M, Uhl GR, Ishihara K. Reduced emotional and corticosterone responses to stress in mu-opioid receptor knockout mice. *Neuropharmacol* 58:241-247, 2010
- 72) Nishizawa D, Hayashida M, Nagashima M, Koga H, Ikeda K. Genetic polymorphisms and human sensitivity to opioid analgesics. In: *Methods in Molecular Biology* (Arpad Szallasi, ed), 395-420. Totowa: The humana press Inc., 2010
- 73) Ide S, Minami M, Sora I, Ikeda K.

- Combination of cell culture assays and knockout mouse analyses for the study of opioid partial agonism. In: *Methods in Molecular Biology* (Arpad Szallasi, ed), 363-374. Totowa: The humana press Inc., 2010
- 74) Koide T, Catanesi CI, Nishi A, Shiroishi T, Kasai S, Ikeda K, Takahashi A. Advantage of using wild-derived mouse strains for a variety of pain-related studies: Genetic diversity and new genetic tools. In: *Acute Pain* (Sam D'Alonso, Katherine L. Grasso, ed), pp79-99. New York: Nova Science Publishers, 2010
- 75) Kobayashi D, Nishizawa D, Kasai S, Hasegawa J, Nagashima M, Katoh R, Satoh Y, Tagami M, Hayashida M, Fukuda K, Ikeda K. Association between analgesic requirements after major abdominal surgery and polymorphisms of the opioid metabolism-related gene *ABCB1*. In: *Acute Pain* (Sam D'Alonso, Katherine L. Grasso, ed), pp101-110. New York: Nova Science Publishers, 2010
- 76) Shiotsuki H, Yoshimi K, Shimo Y, Funayama M, Takamatsu Y, Ikeda K, Takahashi R, Kitazawa S, Hattori N. A rotarod test for evaluation of motor skill learning. *J Neurosci Methods*. in press.
- 77) Kobayashi T, Washiyama K, Ikeda K. Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels by the selective norepinephrine reuptake inhibitors atomoxetine and reboxetine. *Europsychopharmacology*. in press.
- 78) Sora I, Li B, Igari M, Hall FS, Ikeda K. Transgenic mice in the study of drug addiction and the effects of psychostimulant drugs. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, in press.
- 79) 青木淳, 林田眞和, 田上恵, 長島誠, 福田謙一, 西澤大輔, 大谷保和, 笠井慎也, 池田和隆, 岩橋和彦. 開腹手術の術後鎮痛における鎮痛薬必要量と 5-HT_{2A} 受容体遺伝子多型との関連研究. *臨床精神薬理* 12:1159-1164, 2009
- 80) 森山彩子, 西澤大輔, 池田和隆. 痛みや鎮痛における個人差の遺伝的要因. *日本緩和医療薬学雑誌* 2:99-110, 2009
- 81) 池田和隆. 痛みと鎮痛における個人差の遺伝子メカニズム. *医学のあゆみ* 232(1):38-42, 2009
- 82) 井手聡一郎, 南雅文, 池田和隆. ブトルファノールの鎮痛効果とオピオイド受容体. *生体の科学* 60:456-457, 2009
- 83) 青木淳, 池田和隆, 岩橋和彦. セロトニン受容体遺伝子多型と鎮痛薬感受性. *麻酔* 58:1130-1135, 2009
- 84) 井手聡一郎, 南雅文, 池田和隆. ATP 受容体遺伝子多型と疼痛感受性. *麻酔* 58:1122-1129, 2009
- 85) 曾良一郎, 小松浩, 猪狩もえ, 池田和隆, 下山直人. 遺伝子多型とオピオイドの副作用. *麻酔* 58:1109-1111, 2009
- 86) 福田謙一, 林田眞和, 池田和隆. 口腔外科手術の術後痛管理におけるオピオイド必要量の多様性—ミューオピオイド受容体の多型は影響を与えるか—. *麻酔* 58:1102-1108, 2009
- 87) 西澤大輔, 長島誠, 佐藤泰雄, 田上恵, 池田和隆. 遺伝子多型と疼痛感受性, オピオイド感受性—基礎および臨床のデータから—. *麻酔* 58:1093-1101, 2009
- 88) 曾良一郎, 福井麻美, 池田和隆, 笠原好之. Atomoxetine のプロフィールと薬理作用. *臨床精神薬理* 12:1951-1956, 2009
- 89) 池田和隆, 高松幸雄, 萩野洋子, 曾良一郎. メチルフェニデートの精神神経系に及ぼす影響. *日本神経精神薬理学雑誌* 29:121-123, 2009
- 90) 山本秀子, 高松幸雄, 池田和隆. 依存治療薬とマーカーの探索. *Medical Bio* 6:42-47, 2009
- 91) 池田和隆. 総論 依存症の生物学:最近の新展開—特集にあたって. *Medical Bio* 6:14-17, 2009
- 92) 曾良一郎, 笠原好之, 内海修, 久保有美子, 富田博秋, 池田和隆. AD/HD の遺伝要因解明の現状. *分子精神医学* 9:262-267, 2009
- 93) 高松幸雄, 池田和隆. 分子精神医学からみた覚せい剤依存症の治療薬に関する展望. *最新精神医学* 14:113-120, 2009
- 94) 曾良一郎, 石原佳奈, 笠原好之, 山本秀子, 池田和隆. 中枢刺激薬の分子標的としてのモノアミントランスポーター. In: *実験薬理学 実践行動薬理学* (社団法人日本薬理学会編), pp263-271. 京都: 株式会社金芳堂, 2010
- 95) 池田和隆. 心の分子メカニズムの探索: 気持ちよさの生まれ方. In: *こころの働きと病・覚醒剤* (NPO 法人脳の世紀推進会議編), pp7-44. 東京: 株式会社クバプロ, 2010

- 96) 林田眞和, 池田和隆. ミューオピオイド受容体遺伝子とオピオイド感受性—癌性疼痛オピオイド治療の将来へ向けて. In: 癌性疼痛(花岡一雄編), 東京: 克誠堂出版, in press.
- 97) 服部政治, 佐野博美, 他. 日本における慢性疼痛を保有する患者に関する大規模調査、ペインクリニック Vol.30、別冊春号: S3-S14、2009
- 98) 服部政治. がん性疼痛の基礎、ナーシング・トゥデイ 24(2):19-21、2009
- 99) 服部政治. 外科医にとっての緩和医療の在り方、Medicament News 1992号: 16-17、2009
- 100) 服部政治, 佐野博美, 田中清高, 横田美幸. 脊髄くも膜下モルヒネ投与方法. 麻酔 58(11): 1384-1392, 2009
- 101) 服部政治, 佐野博美. 脊髄手術後疼痛症候群: Epiduroscopyで効果のないFBSSについて. ペインクリニック 30 Suppl: S603-S604, 2009
- 102) 服部政治. がん性疼痛治療の最前線: 在宅への導入. Medical Asahi 38(11):38-40, 2009
- 103) 服部政治, 佐野博美. 脊髄くも膜下モルヒネ投与用微量注入装置. ペインクリニック 30(4): 440-446, 2009
- 104) 服部政治, 佐野博美, 金澤雅, 横田美幸. がん性疼痛の脊髄鎮痛法について. 日本医事新報 4477号:94-95, 2010
- 105) Sumitani M, Miyauchi S, Misaki M, Yozu A, Yamada Y. Number representation in the hand: Pathologic pain distorts visuospatial perception and mental number line. IEICE Technical Report. 109:85-8, 2009
- 106) Uematsu H, Sumitani M, Yozu A, Otake Y, Shibata M, Mashimo T, Miyauchi S. CRPS impairs visuospatial perception, whereas post-herpetic neuralgia does not: Possible implications for supraspinal mechanism of CRPS. Annals, Academy of Medicine, Singapore, 38:931-6, 2009
- 107) Sumitani M, Yozu A, Tomioka T, Yamada Y, Miyauchi S. Using the intact hand for objective assessment of phantom hand perception. Eur J Pain 14:261-5, 2010
- 108) Kishima H, Saitoh Y, Oshino S, Hosomi K, Mohamed A, Hirata M, Goto T, Maruo T, Yanagisawa T, Sumitani M, Osaki Y, Hatazawa J, Yoshimine T. Modulation of neuronal activity after spinal cord stimulation for neuropathic pain: H2O15 PET study. NeuroImage 49: 2564-9, 2010
- 109) Sumitani M, Miyauchi S, Yozu A, Otake Y, Saitoh Y, Yamada Y. Phantom limb pain in the primary motor cortex. J Anesthesia 24:337-41, 2010
- 110) Sumitani M, Shibata M, Sakaue G, Mashimo T, Japanese CRPS Research Group. Development of comprehensive diagnostic criteria of complex regional pain syndrome in the Japanese population. PAIN 2010, in press
- 111) 住谷昌彦, 宮内哲, 山田芳嗣. CRPSの運動障害の脳内機序と新規治療戦略、ペインクリニック、30(7):922-8, 2009
- 112) 住谷昌彦. CRPS最新の知識: 診断・病態・治療、LiSA、16:S94-102, 2009
- 113) 住谷昌彦, 宮内哲, 四津有人, 藤本弘道, 石橋和也, 本郷由希, 喜多伸一, 山田芳嗣. 高次神経機能に視点をのいた神経リハビリテーション. 理学療法 26(5):649-54, 2009
- 114) 住谷昌彦, 柴田政彦, 山田芳嗣. 疼痛の分類・疫学. 臨床神経科学 27(5):490-3, 2009
- 115) 住谷昌彦, 宮内哲, 山田芳嗣. VII 幻肢痛-治療法 幻肢痛の鏡療法-幻肢痛の性質と中枢性機序-ペインクリニック 30:s571-8, 2009
- 116) 花岡一雄, 小川節郎, 堀田饒, 佐藤譲, 菊地臣一, 棚橋紀夫, 住谷昌彦. わが国における神経障害性疼痛治療の現状と今後の展望-専門家によるコンセンサス会議からの提言-. ペインクリニック 30(10):1395-408, 2009
- 117) 住谷昌彦, 山田芳嗣. 4. CRPS病態と症候 A. 感覚と認知機能. 編集: 眞下節, 柴田政彦. 複合性局所疼痛症候群 CRPS. p33-7, 真興交易, 2009
- 118) 住谷昌彦, 柴田政彦, 眞下節, 山田芳嗣, 厚生労働省 CRPS 研究班. 5. CRPS の診断 (判定指標) B. 本邦の判定指標. 編集: 眞下節, 柴田政彦. 複合性局所疼痛症候群 CRPS. p70-8, 真興交易, 2009
- 119) 住谷昌彦, 山田芳嗣. 10. 各科からみた CRPS A. 麻酔科. 編集: 眞下節, 柴田政彦. 複合性局所疼痛症候群 CRPS. p217-21, 真興交易, 2009
- 120) 住谷昌彦. Q&A 幻肢痛に対するミラー療法について. ペインクリニック 31:383-5, 2010

- 121) 住谷昌彦、宮内哲、前田倫、四津有人、大竹祐子、山田芳嗣。【総説】幻肢痛の脳内メカニズム。日本ペインクリニック学会誌 17:1-10, 2010
- 122) 住谷昌彦、宮内哲、四津有人、山田芳嗣。腫瘍幻肢痛のメカニズムと治療。日本整形外科学会雑誌 84:34-7, 2010
- 123) 住谷昌彦、宮内哲、山田芳嗣。神経障害性疼痛の高次認知機能障害と視野偏位プリズム順応療法。Anesthesia 21 Century 12(1):2266-70, 2010
- 124) 住谷昌彦、眞下節、山田芳嗣。神経障害性疼痛の発症機序。神経障害性疼痛診療ガイドブック。編集：小川節郎, 13-17, 南山堂, 2010
- 125) 住谷昌彦、眞下節、山田芳嗣。薬物療法。神経障害性疼痛診療ガイドブック。編集：小川節郎, 44-48, 南山堂, 2010
- 126) 住谷昌彦、齋藤洋一。外科的療法。神経障害性疼痛診療ガイドブック。編集：小川節郎, 86-90, 南山堂, 2010
- 127) 住谷昌彦、柴田政彦。心理療法 - 心理面への配慮。神経障害性疼痛診療ガイドブック。編集：小川節郎, 110-4, 南山堂, 2010
- 128) 住谷昌彦、柴田政彦。CRPS。神経障害性疼痛診療ガイドブック。編集：小川節郎, 146-54, 南山堂, 2010
- 129) 住谷昌彦、宮内哲、山田芳嗣。幻肢痛治療における最新の話。総合臨床 59(5):1287-8, 2010
- 130) 住谷昌彦、宮内哲、植松弘進、四津有人、大竹祐子、山田芳嗣。幻肢痛の発症における大脳運動野の関与。麻酔 (印刷準備中)
- 131) 住谷昌彦、山田芳嗣。トリプタン系薬物。麻酔薬および麻酔薬関連薬使用ガイドライン改訂第3版 (印刷準備中)
- 2.学会発表
- 01) Uchida K, Muroya M, Trapnell BC, Yamada K, Mori K, Seto Y and Yamada Y. Reduced Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor(GM-CSF) Bioactivity with Surgical Stress Associated with Early Postoperative Complications. American Thoracic Society International Conference (San Diego, USA), May 19, 2009
- 02) Uchida K, Nakata K, Koch DE, Carey BC, Suzuki T, Stevens CA, Yamada Y and Trapnell BC. Serologic Diagnosis of Pulmonary Alveolar Proteinosis (PAP) American Thoracic Society International Conference (San Diego, USA), May 18, 2009
- 03) M Obuchi, M Sumitani, A Hirai, M Shin, H Sekiyama, Y Yamada. Spinal cord stimulation ameliorates neuropathic pain-related sleep disorders. IARS (International Anesthesia Research Society) Annual Meeting, Honolulu, 2010.3.20~23
- 04) Hirai A, Sumitani M, Obuchi M, Satoh K, Tomioka T, Yamada Y. Similarities of neuropathic pain descriptions in the McGill pain questionnaire between patients with 'classic' neuropathic pain and those with radiculopathy. IARS (International Anesthesia Research Society) Annual Meeting, Honolulu, 2010.3.20~23
- 05) 内田寛治、室屋充明、張京浩、森和彦、山田和彦、瀬戸泰之、伊藤伸子、山田芳嗣。食道癌手術患者の侵襲に応じた好中球機能低下は術後早期回復に影響する。日本麻酔科学会第56回学術集会。神戸市, 2009.8.17
- 06) 桑島謙、山田芳嗣、他。ポストポリオ症候群に伴う疼痛に対するガバペンチンの使用経験。第43回日本ペインクリニック学会。名古屋, 2009.7.16~18
- 07) 佐藤可奈子、山田芳嗣、他。眼窩先端症候群による顔面痛にガバペンチンが有効であった1症例。第43回日本ペインクリニック学会。名古屋, 2009.7.16~18
- 08) 庄田三希、山田芳嗣、他。Lipid Therapy シートの考案・普及とその評価。第43回日本ペインクリニック学会。名古屋, 2009.7.16~18
- 09) 大淵麻衣子、山田芳嗣、他。神経障害性疼痛患者の客観的睡眠障害の評価と脊髄電気刺激療法の睡眠効率に対する効果。第43回日本ペインクリニック学会。名古屋, 2009.7.16~18
- 10) 平井絢子、山田芳嗣、他。Neuropathic pain inventory 日本語版を用いた脊髄損傷後疼痛に対する治療効果の評価 (症例報告)。第43回日本ペインクリニック学会。名古屋, 2009.7.16~18
- 11) 齋藤勇一郎、山田芳嗣、他。透視下、第1肋骨上背側部への針先固定後の薬液注入による肩、上

- 腕の鎮痛法. 第43回日本ペインクリニック学会. 名古屋, 2009.7.16~18
- 12) 関山裕詩、山田芳嗣、他. スルメイカ触腕腕神経叢モデル(Squid phantom)の超音波所見と穿刺感覚についての検討. 第43回日本ペインクリニック学会. 名古屋, 2009.7.16~18
- 13) 荒川一男、小川節郎、他. がん化学療法に伴う末梢神経障害に直線偏光近赤外線照射を試みた1症例. 第43回日本ペインクリニック学会. 名古屋, 2009.7.16~18
- 14) 後閑大、小川節郎、他. 小児の難治性疼痛疾患患児6例の治療経験. 第43回日本ペインクリニック学会. 名古屋, 2009.7.16~18
- 15) 柏崎美保、小川節郎、他. 帯状疱疹後痛に対するリン酸コデインの治療効果の検討. 第43回日本ペインクリニック学会. 名古屋, 2009.7.16~18
- 16) 小川節郎、NePスクリーニングツール研究会. 慢性疼痛患者における神経障害性疼痛をスクリーニングするための質問票の開発. 第43回日本ペインクリニック学会. 名古屋, 2009.7.16~18
- 17) 上田要、小川節郎、他. CRPSの経過中に解離性障害によるものと推察される四肢の脱力を伴う意識障害を呈した1症例. 第43回日本ペインクリニック学会. 名古屋, 2009.7.16~18
- 18) 深野直子、小川節郎、他. 長期治療中にABC症候群を呈した複合性局所疼痛症候群症例. 第43回日本ペインクリニック学会. 名古屋, 2009.7.16~18
- 19) 中村卓、小川節郎、他. 難治性の肩こりに対する、トリガーポイント注射と葛根湯の治療経験. 第43回日本ペインクリニック学会. 名古屋, 2009.7.16~18
- 20) 水谷仁、小川節郎、他. 非がん性慢性疼痛患者に対する医療用麻薬の使用状況. 第43回日本ペインクリニック学会. 名古屋, 2009.7.16~18
- 21) 渡部愛子、小川節郎、他. 周術期のケタミン持続静脈内投与により幻肢痛がコントロールできた1例. 第43回日本ペインクリニック学会. 名古屋, 2009.7.16~18
- 22) 加藤実、小川節郎、他. 携帯式超音波探触子固定装置の開発経験. 第43回日本ペインクリニック学会. 名古屋, 2009.7.16~18
- 23) A. Nakae, K. Nakai, T. Mashimo, et al. The snoRNA RBII-52 regulates alternative splicing of the serotonin 2C receptor in the rat orofacial neuropathic pain model. Neuroscience Annual Meeting 2009
- 24) Matsuda Y, Tsuneto S, Mashimo T, et al. The cancer pain syndromes associated with refractory pain required high dose opioid use or multiple drug therapy. EAPC Congress 2009
- 25) 柴田政彦、齊藤洋一、眞下 節、他. 難治性求心路遮断痛に対する脊髄後根進入部破壊術(DREZ-lesion) 11例の治療成績. 日本ペインクリニック学会 2009
- 26) 井上隆弥、安部剛志、眞下 節、他. ガッセル神経節ブロック高周波熱凝固法(GGB) : ブロックの効果と閾値に関する研究. 日本ペインクリニック学会 2009
- 27) 柚木圭子、柴田政彦、眞下 節、他. 脊髄硬膜外電気刺激法が有効であった化学療法後の末梢神経損傷後の抹消神経障害性疼痛. 日本ペインクリニック学会 2009
- 28) 植松弘進、柴田政彦、眞下 節、他. 脳機能画像による痛覚認知機構の解析—筋由来の痛みと皮膚由来の痛みの比較検討—. 日本慢性疼痛学会 2009
- 29) 上野博司、細川豊史. 典型的群発頭痛の1症例—群発頭痛の効果的療法についての検討—. 日本慢性疼痛学会. 2009.2.28
- 30) 小西洋子、神林祐子、岡田耕二、藤本早和子、細川豊史. 「京都府がん診療に携わる医師に対する緩和ケア研修会」成果の評価について. 第14回日本緩和医療学会学術大会, 大阪, 2009.6.19
- 31) 深澤圭太、細川豊史, 上野博司, 大西佳子, 須藤由香里, 原田秋穂, 清水文浩, 深澤まどか, 柿原健. 頭頸部がん患者の疼痛管理. 日本ペインクリニック学会第43回大会, 名古屋, 2009.7.1
- 32) 石井祥代, 上野博司, 大西佳子, 深澤圭太, 細川豊史. 慢性疼痛におけるピットフォール. 日本ペインクリニック学会第43回大会, 名古屋, 2009.7.17
- 33) 原田秋穂, 細川豊史, 大森美佐子, 山下智充, 柿原健, 上野博司, 深澤圭太, 清水文浩, 須藤由香里, 大西佳子. 診断困難であった仙腸関節症. 日本ペインクリニック学会第43回大会, 名古屋, 2009.7.17
- 34) 大西佳子, 深澤圭太, 上野博司, 須藤由香里, 牧野朝子, 細川豊史. 慢性会陰部痛・肛門部痛患者の治療経験. 日本ペインクリニック学会第43回大会, 名古屋, 2009.7.17

- 35) 牧野朝子, 大西佳子, 原田秋穂, 大森美佐子, 小西千陽, 細川豊史. 糖尿病性神経障害による痛みで当外来を受診した患者15例の検討. 日本ペインクリニック学会第43回大会, 名古屋, 2009.7.17
- 36) 上野博司, 深澤圭太, 大西佳子, 須藤由香里, 原田秋穂, 山下智充, 大森美佐子, 柿原健, 梅内貴子, 細川豊史. 超音波ガイド下ブロック施行時に局所麻酔薬中毒症状を来した症例についての検討. 日本ペインクリニック学会第43回大会, 名古屋, 2009.7.18
- 37) 深澤まどか, 細川豊史, 深澤圭太, 上野博司, 大西佳子, 須藤由香里, 原田秋穂, 清水文浩, 柿原健. 小児悪性腫瘍患者の疼痛管理. 日本ペインクリニック学会第43回大会, 名古屋, 2009.7.18
- 38) 藤原昭宏, 藤本蓮風, 細川豊史. 中医学的鍼灸治療によって治癒できた難治性膝痛の症例. 日本ペインクリニック学会第43回大会, 名古屋, 2009.7.18
- 39) 須藤由香里, 上野博司, 深澤圭太, 大西佳子, 原田秋穂, 細川豊史. 当院における非定型顔面痛症例の検討. 日本ペインクリニック学会第43回大会, 名古屋, 2009.7.18
- 40) 清水文浩, 深澤圭太, 大西佳子, 原田秋穂, 須藤由香里, 細川豊史. 当院における大後頭三叉神経症候群について. 日本ペインクリニック学会第43回大会, 名古屋, 2009. 7.18
- 41) 深澤圭太, 細川豊史. エコーガイド下仙腸関節ブロックの有用性. 39回日本慢性疼痛学会, 東京, 2010/02/26
- 42) 上野博司, 細川豊史. 急性脳血管障害との鑑別を要した特発性脳脊髄液減少症の1症例. 39回日本慢性疼痛学会, 東京, 2010/02/26
- 43) 植田弘師. 神経の可塑性について—慢性疼痛機構におけるフィードフォワード増幅機構, 第23回日本ニューロモジュレーション学会, 2009年6月, 東京
- 44) 植田弘師. 神経因性疼痛とリゾホスファチジン酸生合成, 第31回日本疼痛学会, 2009年7月, 名古屋
- 45) 植田弘師. 慢性痛における神経可塑性を担うエピジェネティクス異常, 第32回日本神経科学大会, 2009年9月, 名古屋
- 46) 植田弘師. 慢性痛における神経可塑性を担うエピジェネティクス異常, 第32回日本神経科学大会, 2009年9月, 名古屋
- 47) 澤智華, 山野嘉久, 藤井亮爾, 岡寛, 清野研一郎, 植田弘師, 青木淳賢, 西岡久寿樹. 線維筋痛症患者における血清中リゾホスファチジルコリン濃度の上昇, 第1回日本線維筋痛症学会, 2009年10月, 大阪
- 48) 永井潤, 植田弘師. リゾホスファチジン酸と神経因性疼痛と視床痛—ミクログリア関与の相違, 第82回日本生化学大会, 2009年10月, 神戸
- 49) 小川智世, Sebok Kumar Halder, 永井潤, 植田弘師. リゾホスファチジン酸と神経因性疼痛—ミクログリアの関与の有無, 第82回日本生化学大会, 2009年10月, 神戸
- 50) 馬琳, 井上誠, 永井潤, 矢野亮, Jerold Chun, 青木淳賢, 植田弘師. リゾホスファチジン酸と神経因性疼痛—オートタキシンを介する生合成機構と病態発現における関与, 第82回日本生化学大会, 2009年10月, 神戸
- 51) 謝維嬌, 小川智世, 永井潤, 矢野亮, 植田弘師. リゾホスファチジン酸と神経因性疼痛—脱髄の関与と分子機構, 第82回日本生化学大会, 2009年10月, 神戸
- 52) 植村朋香, 藤田亮介, 黒須洋, 植田弘師. リゾホスファチジン酸によるミクログリア活性化とATP遊離を介する間接的BDNF産生機構, 第82回日本生化学大会, 2009年10月, 神戸
- 53) 内田仁司, 植田弘師. 慢性痛における神経可塑性を担うエピジェネティクス異常, 第26回日本薬学会九州支部総会, 2009年12月, 福岡
- 54) 永井潤, 植田弘師. 神経障害によるリゾホスファチジン酸依存的な後根神経特異的脱髄に関する研究, 第26回日本薬学会九州支部総会, 2009年12月, 福岡
- 55) 三浦 裕, 松下洋輔, 植田弘師. エピジェネティクス制御物質クルクミンによるモルヒネ鎮痛耐性の抑制とBDNF発現調節, 第26回日本薬学会九州支部総会, 2009年12月, 福岡
- 56) 植田弘師. 慢性疼痛時の神経可塑性を担うリゾホスファチジン酸, 第39回日本慢性疼痛学会, 2010年2月, 東京
- 57) 植田弘師, 西依倫子. 線維筋痛症治療へのシーズ創出, 第83回日本薬理学会年会, 2010年3月, 大阪
- 58) 西依倫子, 植田弘師. 繰り返し低温ストレス(ICS)によるマウス線維筋痛症モデルの作成と

- 正当性の薬理学的検証、第83回日本薬理学会年会、2010年3月、大阪
- 59) 西依倫子、小川智世、植田弘師。線維筋痛症モデルとしての繰り返し低温ストレス (ICS) マウスにおける塩酸ピロカルピンの鎮痛効果、第83回日本薬理学会年会、2010年3月、大阪
- 60) 佐々木恵太、植田弘師。In vivo electroporation法を用いたmuオピオイド受容体遺伝子の脳局所導入とモルヒネ鎮痛の特異性、第83回日本薬理学会年会、2010年3月、大阪
- 61) 内田仁司、植田弘師。神経因性疼痛を担う疼痛関連遺伝子のエピジェネティクス異常、第83回日本薬理学会年会、2010年3月、大阪
- 62) 永井潤、植田弘師。神経因性疼痛を担うリゾホスファチジン酸特異的脱髄、第83回日本薬理学会年会、2010年3月、大阪
- 63) 永井潤、馬琳、植田弘師。神経因性疼痛の初発分子機構を担うリゾホスファチジン酸(LPA)ミクログリア活性化における関与、第83回日本薬理学会年会、2010年3月、大阪
- 64) Ogai Y, Kakibuchi Y, Senoo E, Ikeda K. Influences of medicines, stress events, and narcissistic personality on relapse risk in Japanese alcohol-dependent inpatients. The College on Problems of Drug Dependence 71st Annual Meeting, Reno, USA [2009/06/23]
- 65) Hagino Y, Takamatsu Y, Yamamoto H, Iwamura T, Murphy DL, Uhl GR, Sora I, Ikeda K. Effect of MDMA on extracellular dopamine and serotonin levels in mice lacking dopamine and/or serotonin transporters. The Second Annual International Drug Abuse Research Society and International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Seoul, Korea [2009/08/18-19]
- 66) Yamamoto H, Takamatsu Y, Imai K, Kamegaya E, Hagino Y, Watanabe M, Yamamoto T, Sora I, Koga H, Ikeda K. Reduced expression of MOP in the frontal cortex after long-term methamphetamine withdrawal was restored by chronic post-treatment with fluoxetine. The Second Annual International Drug Abuse Research Society and International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Seoul, Korea [2009/08/18-19]
- 67) Kasai S, Yamamoto H, Kamegaya E, Uhl GR, Sora I, Watanabe M, Ikeda K. Mu-opioid peptide receptors (MOPs) are detected as broad bands around 65 kDa in western blotting: analyses using MOP knockout mice. The Second Annual International Drug Abuse Research Society and International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Seoul, Korea [2009/08/18-19]
- 68) Kobayashi T, Nishizawa D, Ikeda K. Inhibition of GIRK channels by phencyclidine. The Second Annual International Drug Abuse Research Society and International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Seoul, Korea [2009/08/18-19]
- 69) Takamatsu Y, Yamamoto H, Hagino Y, Markou A, Ikeda K. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine, but not fluvoxamine, decreases methamphetamine conditioned place preference in mice. The Second Annual International Drug Abuse Research Society and International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Seoul, Korea [2009/08/18-19]
- 70) Takamatsu Y, Shiotsuki H, Kasai S, Sato S, Hattori N, Ikeda K. Enhanced hyperthermia induced by MDMA in parkin knockout mice. The Second Annual International Drug Abuse Research Society and International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Seoul, Korea [2009/08/18-19]
- 71) Nishizawa D, Gajya N, Ikeda K. Identification of selective agonists and antagonists to G protein-activated inwardly rectifying potassium channels: candidate medicines for drug dependence and pain. The Second Annual International Drug Abuse Research Society and International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Seoul, Korea [2009/08/18-19]
- 72) Nishizawa D, Fukuda K, Kasai S, Han W, Hasegawa J, Nishi A, Koga M, Arinami T, Hayashida M, Ikeda K. A genome-wide association study on opioid analgesic

- sensitivity in patients undergoing painful cosmetic surgery. The American Society of Human Genetics 59th Annual Meeting, Honolulu, USA [2009/10/22]
- 73) Takamatsu Y, Shiotsuki H, Kasai S, Sato S, Hattori N, Ikeda K. Parkin knockout mice show enhanced MDMA-induced hyperthermia. The 1st Meeting of Asian College of Neuropsychopharmacology, 京都 [2009/11/13]
- 74) Han W, Takamatsu Y, Yamamoto H, Endo S, Shirao T, Kojima N, Ikeda K. Involvement of the inducible cAMP early repressor (ICER) gene in behavioral sensitization to methamphetamine. The 1st Meeting of Asian College of Neuropsychopharmacology, 京都 [2009/11/13]
- 75) Nishizawa D, Nagashima M, Katoh R, Satoh Y, Tagami M, Kasai S, Ogai Y, Han W, Hasegawa J, Shimoyama N, Sora I, Hayashida M, Ikeda K. Association between *GIRK2* gene polymorphisms and postoperative analgesic requirements after major abdominal surgery. The 1st Meeting of Asian College of Neuropsychopharmacology, 京都 [2009/11/14]
- 76) 池田和隆, 高松幸雄, 萩野洋子, 曾良一郎. AD/HDモデル動物における報酬系機能障害. 第51回日本小児神経学会総会 夜間集会, 米子 [2009/05/29]
- 77) 池田和隆. 動物モデルを用いた発達障害病態の解明: ADHDの報酬系機能障害と治療. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 19指-8 神経学的基盤に基づく発達障害の診断・治療ガイドライン策定に関する総合的研究班(稲垣班)平成21年度 第1回班会議, 小平 [2009/06/28]
- 78) 池田和隆, 高松幸雄, 曾良一郎. 発達期における依存性物質の中樞作用と注意欠如多動性障害: ドパミントランスポーター欠損マウスの知見を中心に. 第36回日本トキシコロジー学会, 盛岡 [2009/07/07]
- 79) 池田和隆. 覚せい剤及びメチルフェニデートの乱用. 日本健康科学学会第25回学術大会, 東京 [2009/08/30]
- 80) 曾良一郎, 池田和隆. ニコチン依存とその他の薬物依存における遺伝要因の共通点と相違点. 第12回ニコチン・薬物依存研究フォーラム, 平成21年度合同学術総会, 横浜 [2009/09/08]
- 81) 西澤大輔, 福田謙一, 笠井慎也, 韓文華, 長谷川準子, 西明紀, 古賀農人, 有波忠雄, 林田眞和, 池田和隆. ゲノムワイド関連解析によるオピオイド鎮痛薬感受性関連遺伝子多型の網羅的探索. 日本人類遺伝学会第54回大会, 東京 [2009/09/24]
- 82) 池田和隆. 痛み感受性および鎮痛薬感受性における個人差の遺伝子メカニズム. 「感覚刺激・薬物による快・不快情動生成機構とその破綻」平成21年度生理学研究所研究会, 岡崎 [2009/10/02]
- 83) Han W, Takamatsu Y, Yamamoto H, Endo S, Shirao T, Kojima N, Ikeda K. Regulation of methamphetamine-induced locomotor sensitization and gene expression by ICER. 研究交流会 首都大バイオコンファレンス 2009, 八王子 [2009/11/06]
- 84) 池田和隆, 萩野洋子, 高松幸雄, 佐藤敦志, 曾良一郎. AD/HD動物モデルとしてのドーパミントランスポーター欠損マウスにおける脳内モノアミン系の異常. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 19指-8 神経学的基盤に基づく発達障害の診断・治療ガイドライン策定に関する総合的研究班(稲垣班)平成21年度 第2回班会議, 小平 [2009/11/29]
- 85) 堀達, 池田和隆, 大谷保和, 原口彩子, 小宮山徳太郎. アルコール依存症の薬物療法に関する研究 - Relapse Risk Indexを用いた薬効評価と治療候補薬の検討 -. 厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費 アルコール依存症の病態と治療法の開発に関する研究(19指-3)平成21年度研究成果報告会, 東京 [2009/12/02]
- 86) 池田和隆, 西澤大輔. 喫煙および肺がんに関連する遺伝子多型の網羅的探索とオピオイド系遺伝子の重点解析. 特定研究「遺伝子多型と喫煙 - 肺がんを中心として」検討会, 東京 [2009/12/08]
- 87) 曾良一郎, 小林秀昭, 石原佳奈, 有銘預世布, 笠原好之, 池田和隆, 糸川昌成, 岩田伸生, 稲田俊也, 山田光彦, 関根吉純, 内村直尚, 伊豫雅臣, 尾崎紀夫, 氏家寛. メタンフェタミン依存へのセロトニン1B、アデノシン2A受容体の関与. 厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究推進事業)「乱用薬物による神経毒性・依存症に対する診断・予防及び治療法に関する研究」平成21年度研究成果

- 報告会, 名古屋 [2010/03/05]
- 88) 池田和隆, 高松幸雄, 大谷保和, 原口彩子, 西澤大輔, 笠井慎也, 小林徹, 妹尾栄一, 堀達, 氏家寛, 曾良一郎. 依存における薬物再使用危険度評価尺度の開発と候補治療薬の探索. 厚生労働科学研究費補助金 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究推進事業)「乱用薬物による神経毒性・依存症に対する診断・予防及び治療法に関する研究」平成21年度研究成果報告会, 名古屋 [2010/03/05]
- 89) 高松幸雄, 山本秀子, 萩野洋子, Markou A, 池田和隆. 覚せい剤依存治療薬としての Paroxetine の可能性. 第83回日本薬理学会年会, 大阪 [2010/03/18]
- 90) 服部政治. がん性疼痛管理におけるモルヒネ注射薬の使用法—PCAの有効利用と硬膜外モルヒネ鎮痛法—. 第43回日本ペインクリニック学会. 名古屋, 2009.7.16~18
- 91) Sumitani M, Uematsu H, Yozu A, Tomioka T, Yamada Y, Miyauchi S. One intact hand is the window on the other phantom hand. American Academy of Pain Medicine. Honolulu, Jan. 2009.1.28
- 92) Sumitani M, Misaki M, Uematsu H, Yozu A, Tomioka T, Miyauchi S, Yamada Y. Dissociation between space and number representations in patients with pathologic pain (CRPS). World Institute of Pain. New York, 2009.3.14
- 93) Sumitani M, Yozu A, Sumitani YM, Tomioka T, Yamada Y, Miyauchi S. Using the intact hand for objective assessment of phantom hand perception. International Association for Study of Pain, Neuropathic Pain Special Interest Group. Lisbon, 2009.9.10
- 94) M Sumitani, M Shibata, H Uematsu, T Mashimo, Y Yamada. Development of comprehensive diagnostic criteria for complex regional pain syndrome in the Japanese population. IARS (International Anesthesia Research Society) Annual Meeting, Honolulu, 2010.3.20~23
- 95) 住谷昌彦, 宮内哲, 山田芳嗣. 難治性疼痛に対する神経リハビリテーション. ハンドセラピー学会. 東京, 2009.4月
- 96) 住谷昌彦, 山田芳嗣, 他. 脊髄刺激療法の効果発現における後索深部知覚伝達経路の関与 (single-case study). 第31回日本疼痛学会. 名古屋, 2009.7.16~18
- 97) 住谷昌彦, 宮内哲, 山田芳嗣. CRPSに対する神経リハビリテーションとそのメカニズム. 第43回日本ペインクリニック学会. 名古屋, 2009.7.16~18
- 98) 住谷昌彦, 宮内哲, 山田芳嗣. CRPSに対する神経リハビリテーションの可能性. 日本ペインクリニック学会北関東地方会群馬支部会. 前橋, 2009.11月
- 99) 住谷昌彦, 宮内哲, 山田芳嗣. complex regional pain syndrome の中枢神経機能異常と新規治療. 日本臨床神経生理学会.北九州市, 2009.11月
- 100) 住谷昌彦. 幻肢痛と大脳運動野. 第56回日本麻酔科学会. 神戸, 2009.8.16~18
- 101) 住谷昌彦, 宮内哲, 四津有人, 大竹祐子, 山田芳嗣. 運動イメージを用いた脊髄損傷後疼痛の治療. 中部日本整形外科災害外科学会, 名古屋, 2010.4.10
- H. 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
 - a) 東京大学大学院医学系研究科ヒトゲノム倫理委員会提出資料
 - b) がん性疼痛患者の遺伝子多型に基づいた麻薬性鎮痛薬の効果発現における個人差調査実施計画書
 - c) 厚生労働省「医療上の必要性が高い未承認薬または適応の開発の要望」へ提出した16薬剤についてのエビデンスレポート

「がん性疼痛の橋渡し研究連携拠点」の総括

分担研究者 山田 芳嗣 東京大学大学院医学系研究科 麻酔学 教授

研究要旨

がん性疼痛患者の鎮痛薬として麻薬性鎮痛薬を用いることが一般的であるが、麻薬性鎮痛薬に抵抗性を示すことも少なくない。このような観点から従来の麻薬性鎮痛薬とは異なる作用機序を持つ鎮痛薬の開発を目的として1-a) カッパーオピオイド受容体作動薬U50488、1-b) ベンゾジアゼピン系鎮静薬ミダゾラム、1-c) 鎮静薬インドリン誘導体JM-1232(-)の鎮痛効果の評価し、それぞれの鎮痛効果の特徴について明らかにした。さらに、麻薬性鎮痛薬の連続使用によって耐性が形成されることも臨床上の問題として挙げられる。このような耐性形成を抑制する因子として弱麻薬性鎮痛薬であるペンタゾシンに着目し、その耐性抑制作用を明らかにした。

これらの薬剤はこれまでがん性疼痛に対して用いられていなかったため、新規疼痛治療薬としてがん性疼痛患者のQOL向上に寄与する可能性が考えられる。

A. 研究目的

がん性疼痛に対しては一般的に麻薬性鎮痛薬が用いられることが多い。世界保健機構が提唱するWHO薬物療法ステップラダー方式に則ればNSAIDsから開始した疼痛治療は、ペンタゾシン等の弱麻薬性鎮痛薬に次いで強麻薬性鎮痛薬へと段階的に治療を進める。しかし、強麻薬性鎮痛薬にも抵抗性のがん性疼痛は存在し臨床的に問題となる。

そこで我々は、1)がん性疼痛を中心とする難治性疼痛に対する新規薬物療法の開発としてa)カッパーオピオイド受容体作動薬U50488、b)ベンゾジアゼピン系鎮静薬ミダゾラム、c)鎮静薬イソインドリンの誘導体JM-1232(-)の3種について鎮痛作用を複数の疼痛刺激を用いて検討した。2)さらに、強麻薬性鎮痛薬の臨床使用にあたっては薬物耐性が問題となる。これは、がんによって障害された内臓の状況に画像検査上、変化が無くても疼痛が増強し麻薬性鎮痛薬の必要量が増加することとして観察される。このような麻薬性鎮痛薬に対する耐性形成を予防する因子として弱麻薬性鎮痛薬であるペンタゾシンの作用について検討した。

B. 研究方法

1-a) カッパーオピオイド受容体作動薬U50488

がん性疼痛/内臓痛モデルとして腸管内バルーンによる腸管拡張疼痛刺激を与え、腹筋収縮回数を疼痛行動として評価した。U50488 0.15-3mg/kg、NSAIDsフルビプロフェン 20-80mg/kgを腹腔内投与し用量効果曲線を解析した。

1-b) ベンゾジアゼピン系鎮静薬ミダゾラム

ミダゾラムは鎮静剤としてがん周術期管理や終末期がん治療の際に用いられている。既に我々はミダゾラムに鎮痛作用があることを報告しており、異なる疼痛モダリティーに対するミダゾラム1-30mg/kgの鎮痛効果を検証した。実験的侵害刺激として熱刺激・機械的的刺激・炎症性疼痛刺激を用いた。さらにミダゾラムの鎮痛効果が鎮静作用に伴うものではないことを確認するためにWheel runningによって運動量の評価を行った。

1-c) 鎮静薬インドリン誘導体JM-1232(-)

新規鎮痛薬の開発基盤として鎮静作用を有するインドリン誘導体の鎮痛作用について検証した。JM-1232(-)1-10mg/kgを腹腔内投与し鎮痛効果をhot plate testを用いて評価した。さらに、 μ オピオイド受容体拮抗薬のナロキソンとベンゾジアゼピン受容体拮抗薬のフルマゼニルで鎮痛効果が拮抗されるか否かを評価した。

2)ペンタゾシンの麻薬性鎮痛薬の耐性抑制作用

モルヒネ10mg/kgの連日投与によって麻薬性鎮痛薬の耐性を形成した後にペンタゾシン0.1-1mg/kgを投与した際の鎮痛作用について評価した。

(倫理面への配慮)

実施した全ての研究は、東京大学医学部動物倫理審査会で承認を得た後に行われた。

C. 研究結果

1-a) カッパーオピオイド受容体作動薬U50488

U50488は用量依存性に鎮痛効果が増強した。フルピプロフェンも鎮痛効果を認めたが投与量を増加させても鎮痛効果に天井効果が認められた。さらに、U50488とフルピプロフェンの併用は相乗的に鎮痛効果が増強した。 μ オピオイド受容体拮抗薬ナロキソンを投与してもU50488の鎮痛効果は維持されたことから非 μ オピオイド受容体作動薬として今後、新たな鎮痛機序を介した鎮痛薬として臨床展開する意義があるものと考えられた。

1-b) ベンゾジアゼピン系鎮静薬ミダゾラム

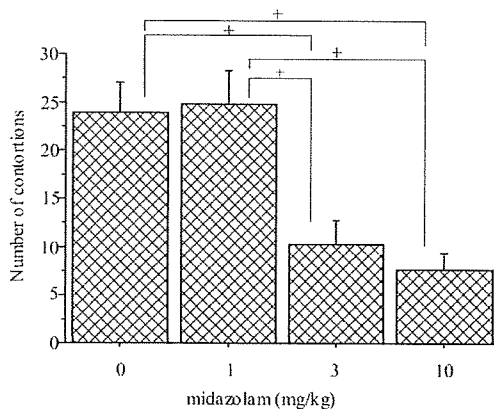
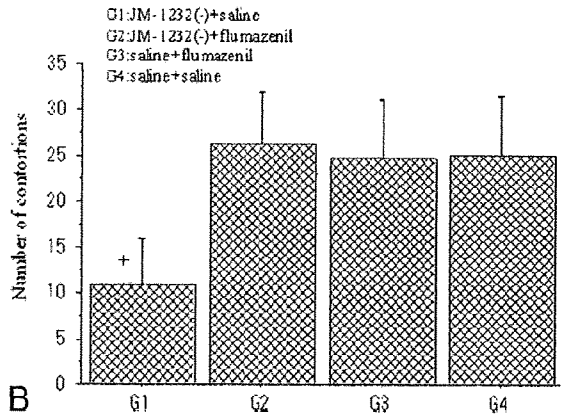
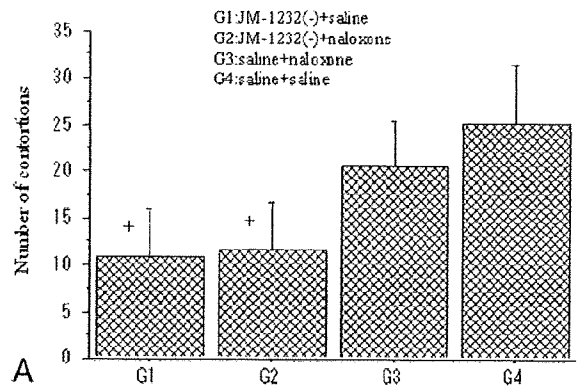


Fig. 3. Acetic acid writhing test. Antinociceptive effect of midazolam in the acetic acid writhing test. Data are presented as the mean \pm S.E.M. (8 mice for each dose). * $P < 0.05$.

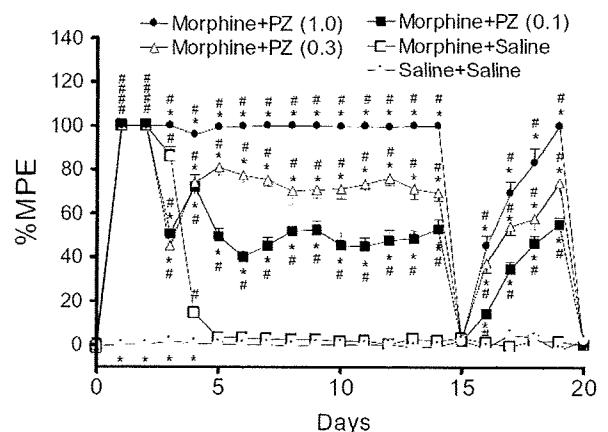
ミダゾラム30mg/kg投与では鎮静作用のため鎮痛効果が困難であったが、1-10mg/kg投与では鎮静効果が認められなかった。ミダゾラムは、熱刺激・機械的刺激・炎症性疼痛刺激のいずれに対しても鎮痛効果があった。

1-c) 鎮静薬インドリン誘導体JM-1232(-)

JM-1232(-)の腹腔内投与ではWheel running testでも鎮静作用を認めず、用量依存性に鎮痛効果が増強した。JM-1232(-)の鎮痛作用は μ オピオイド受容体拮抗薬では減弱せず、ベンゾジアゼピン拮抗薬フルマゼニルで減弱したことから、ベンゾジアゼピンGABA typeA受容体を介した鎮痛メカニズムであると考えられた。



2) ペンタゾシンの麻薬性鎮痛薬の耐性抑制作用
強麻薬性鎮痛薬の連日投与によって形成された耐性はペンタゾシン投与によって正常化し、鎮痛効果が再確認された。



D. 考察

1-a) カッパーオピオイド受容体作動薬U50488、1-b) ベンゾジアゼピン系鎮静薬ミダゾラム、1-c) 鎮静薬インドリン誘導体JM-1232(-)のいずれの薬剤にも用量依存性に効果が増強する鎮痛作用が認められた。今後は毒性試験等や投与方法による効果確認を追試しなければいけないが、鎮痛薬として現在、臨床使用されておらず新規疼痛治療薬としての可能性が期待できる。

また、2) 弱麻薬性鎮痛薬のペンタゾシンに強麻薬性鎮痛薬に対する耐性を抑制する作用が認められたことからペンタゾシンの併用はがん性疼痛に対する強麻薬性鎮痛薬の必要量の増加を抑制することによって医療費削減や患者負担の抑制に繋がる可能性がある。

E. 結論

新規疼痛治療薬の開発を目的に1-a) カッパーオピオイド受容体作動薬U50488、1-b) ベンゾジアゼピン系鎮静薬ミダゾラム、1-c) 鎮静薬インドリン誘導体JM-1232(-)の鎮痛作用および鎮痛機序を検討した。さらに、ペンタゾシンによる強麻薬性鎮痛薬による耐性形成抑制作用を明らかにした。

いずれもがん性疼痛患者の臨床的問題点に根ざした研究開発であり、今後、がん性疼痛患者のQOL向上に対する効果が期待できる。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

- 01) Uchida K, Nakata K, Suzuki T, Luisetti M, Watanabe M, Koch DE, Stevens CA, Beck DC, Denson LA, Carey BC, Keicho N, Krischer JP, Yamada Y, Trapnell BC. Granulocyte/Macrophage Colony-Stimulating Factor Autoantibodies and Myeloid Cell Immune Functions in Healthy Subjects. *Blood*. 2009 Mar 12, 113(11): 2547-56
- 02) Kitamura T, Ogawa M, Yamada Y. The Individual and Combined Effects of U50,488, and Flurbiprofen Axetil on Visceral Pain in Conscious Rats. *Anesth Analg* 108(6):1964-6, 2009
- 03) Kitamura T, Ogawa M, Kawamura G, Sato K, Yamada Y. The Effects of Sevoflurane and Propofol on Glucose Metabolism Under Aerobic Conditions in Fed Rats. *Anesth Analg* 109(5):1479-85, 2009
- 04) Chiba S, Nishiyama T, Yoshikawa M, Yamada Y. The antinociceptive effects of midazolam on three different types of nociception in mice. *Journal of Pharmacol Sci* 109:71-7, 2009
- 05) Chiba S, Nishiyama T, Yamada Y. Antinociceptive Effects and Pharmacological Properties of JM-1232(-): a Novel Isoindoline Derivative. *Anesthesia & Analgesia* 108:1008-14, 2009
- 06) Chiba S, Hayashida M, Yoshikawa M, Haifua Shu, Nishiyama T, Yamada Y. Inhibitory effect of low-dose pentazocine on the development of antinociceptive tolerance to morphine. *J Anesthesia* 23:99-107, 2009
- 07) Sumitani M, Miyauchi S, Misaki M, Yozu A, Yamada Y. Number representation in the hand: Pathologic pain distorts visuospatial perception and mental number line. *IEICE Technical Report*. 109:85-8, 2009
- 08) Sumitani M, Yozu A, Tomioka T, Yamada Y, Miyauchi S. Using the intact hand for objective assessment of phantom hand perception. *Eur J Pain* 14:261-5, 2010
- 09) Sumitani M, Miyauchi S, Yozu A, Otake Y, Saitoh Y, Yamada Y. Phantom limb pain in the primary motor cortex. *J Anesthesia* 24:337-41, 2010
- 10) 北村享之、星本弘之、山田芳嗣. 東京大学医学部附属病院における自動麻酔記録装置の導入と包括的手術医療情報ネットワークの構築. *麻酔* 58(10):1316-22, 2009
- 11) 浅原美保、北村 享之、山田芳嗣. 食道気管支瘻合併進行食道癌患者に対する食道バイパス手術の全身麻酔管理経験. *麻酔* 58(9):1175-8, 2009
- 12) 朝元雅明、北村享之、大野長良、室屋充明、森芳映、佐藤可奈子、山田芳嗣. 成人アイゼンメンゲル症候群患者に対する緊急開腹手術の麻酔経験. *麻酔* 58(8):1021-4, 2009
- 13) 北村享之、今井 洋介、大野長良、室屋充明、小川 真、山田芳嗣. 臨床経験 ケタミンとレミフェンタニルを用いた全身麻酔は回復術後痛を軽減するか. *麻酔* 58(6):739-44, 2009
- 14) 河村岳、伊藤伸子、花岡一雄、山田芳嗣. 重症卵巣過剰刺激症候群患者の緊急手術の麻酔経験. *麻酔* 58(3):360-2, 2009
- 15) 北村享之、河村岳、小川 真、山田芳嗣. 臨床経験 全身麻酔薬が手術麻酔管理中の血糖値変

- 動に与える影響--セボフルランとプロポフォールの比較. 麻酔 58(1):81-4, 2009
- 16) 住谷昌彦、宮内哲、山田芳嗣. CRPSの運動障害の脳内機序と新規治療戦略、ペインクリニック 30(7):922-8, 2009
- 17) 住谷昌彦、宮内哲、四津有人、藤本弘道、石橋和也、本郷由希、喜多伸一、山田芳嗣. 高次神経機能に視点をおいた神経リハビリテーション. 理学療法 26(5):649-54, 2009
- 18) 住谷昌彦、柴田政彦、山田芳嗣. 疼痛の分類・疫学. 臨床神経科学 27(5):490-3, 2009
- 19) 住谷昌彦、宮内哲、山田芳嗣. VII幻肢痛-治療法 幻肢痛の鏡療法-幻肢痛の性質と中枢性機序-ペインクリニック 30:s571-8, 2009
- 20) 住谷昌彦、山田芳嗣. 4. CRPS病態と症候 A. 感覚と認知機能. 編集：眞下節、柴田政彦. 複合性局所疼痛症候群 CRPS. p33-7, 真興交易, 2009
- 21) 住谷昌彦、柴田政彦、眞下節、山田芳嗣、厚生労働省 CRPS 研究班. 5. CRPS の診断 (判定指標) B.本邦の判定指標. 編集：眞下節、柴田政彦. 複合性局所疼痛症候群 CRPS. p70-8, 真興交易, 2009
- 22) 住谷昌彦、山田芳嗣. 10.各科からみた CRPS A. 麻酔科. 編集：眞下節、柴田政彦. 複合性局所疼痛症候群 CRPS. p217-21,真興交易, 2009
- 23) 住谷昌彦、宮内哲、前田倫、四津有人、大竹祐子、山田芳嗣. 【総説】幻肢痛の脳内メカニズム. 日本ペインクリニック学会誌 17(1):1-10, 2010
- 24) 住谷昌彦、宮内哲、四津有人、山田芳嗣. 腫瘍幻肢痛のメカニズムと治療. 日本整形外科学会雑誌 84:34-7, 2010
- 25) 住谷昌彦、宮内哲、山田芳嗣. 神経障害性疼痛の高次認知機能障害と視野偏位プリズム順応療法. Anesthesia 21 Century 12(1): 2267-70, 2010
- 26) 住谷昌彦、眞下節、山田芳嗣. 神経障害性疼痛の発症機序. 神経障害性疼痛診療ガイドブック. 編集：小川節郎, 13-17, 南山堂, 2010
- 27) 住谷昌彦、眞下節、山田芳嗣. 薬物療法. 神経障害性疼痛診療ガイドブック. 編集：小川節郎, 44-48, 南山堂, 2010
- 28) 住谷昌彦、宮内哲、植松弘進、四津有人、大竹祐子、山田芳嗣. 幻肢痛の発症における大脳運動野の関与. 麻酔 (印刷準備中)
- 29) 住谷昌彦、山田芳嗣. トリプタン系薬物. 麻酔薬および麻酔薬関連薬使用ガイドライン改訂第3版 (印刷準備中)
2. 学会発表
- 01) Uchida K, Muroya M, Trapnell BC, Yamada K, Mori K, Seto Y and Yamada Y. Reduced Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF) Bioactivity with Surgical Stress Associated with Early Postoperative Complications. American Thoracic Society International Conference (San Diego, USA), May 19, 2009
- 02) Uchida K, Nakata K, Koch DE, Carey BC, Suzuki T, Stevens CA, Yamada Y and Trapnell BC. Serologic Diagnosis of Pulmonary Alveolar Proteinosis (PAP) American Thoracic Society International Conference (San Diego, USA), May 18, 2009
- 03) Sumitani M, Uematsu H, Yozu A, Tomioka T, Yamada Y, Miyauchi S. One intact hand is the window on the other phantom hand. American Academy of Pain Medicine. Honolulu, Jan. 2009.1.28
- 04) Sumitani M, Misaki M, Uematsu H, Yozu A, Tomioka T, Miyauchi S, Yamada Y. Dissociation between space and number representations in patients with pathologic pain (CRPS). World Institute of Pain. New York, 2009.3.14
- 05) Sumitani M, Yozu A, Sumitani YM, Tomioka T, Yamada Y, Miyauchi S. Using the intact hand for objective assessment of phantom hand perception. International Association for Study of Pain, Neuropathic Pain Special Interest Group. Lisbon, 2009.9.10
- 06) M Sumitani, M Shibata, H Uematsu, T Mashimo, Y Yamada. Development of comprehensive diagnostic criteria for complex regional pain syndrome in the Japanese population. IARS (International Anesthesia Research Society) Annual Meeting, Honolulu, 2010.3.20~23
- 07) M Obuchi, M Sumitani, A Hirai, M Shin, H