

2010/90/3A

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22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山田 芳嗣

平成 23 (2011) 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		
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	14
山田 芳嗣		
2. 臨床研究計画の作成と実施	17
小川 節郎		
3. 難治性疼痛の基礎研究と臨床研究の実施	20
眞下 節		
4. 臨床研究計画の作成と実施	23
細川 豊史		
5. オピオイド受容体に関する基礎研究の実施	26
植田 弘師		
6. 新規鎮痛物質の基礎的研究	30
廣瀬 宗孝		
7. 臨床研究計画の作成と臨床研究の総括	32
池田 和隆		
8. 臨床研究の実施と考察	39
服部 政治		
9. 臨床研究の実施とデータ整理	41
住谷 昌彦		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	46
IV. 研究成果の刊行物・別冊	56

総括研究報告書

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 | 国立がん研究センター中央病院 | 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 |

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を中心としたfeedforward機構の解明とそれに対する臨床応用の可能性を探索する。

1-b) 麻薬性鎮痛薬に対する耐性形成機構の解明：麻薬性鎮痛薬に対する抵抗性を示す間欠的寒冷ストレス刺激誘発性疼痛モデルを用いて、麻薬性鎮痛薬の抵抗性と耐性形成機構を解明し、それに対する臨床応用の可能性を探索する。

1-c) がん性疼痛に対する新規薬物療法の開発：疼痛伝達機構に重要な役割を果たし、尚かつ腫瘍細胞にも多く発現するNGFとその受容体 (trkA) に着目し、抗NGF受容体ペプチドの鎮痛効果を検証し、新規がん治療/がん性疼痛治療薬の開発に繋げる。

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、抗痙攣薬など）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seeds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。

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/炎症性疼痛（がん開腹手術後創部痛）をもつ日本人患者

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

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、1. 基礎研究seeds探索研究から得られた分子に関連した遺伝子多型(SNPs)について解析。

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についてのゲノムワイド関連解析を行う。

4. がん性疼痛緩和ケアの臨床ニーズに即した臨床研究化学療法の発達に伴いがん患者の生存率や生存期間は増加している。その一方で、化学療法の普及により化学療法誘発性神経障害性疼痛を罹患する患者の数も増加している。神経障害性疼痛は化学療法の中止とともに寛解する症例が少ないが、その治療期の痛みによって化学療法レジメンの完遂率を低下させるほか、化学療法終了後も永続的に神経障害性疼痛が残存する患者も多く、cancer survivorにとって大きなQOLの阻害因子となっている。日本人患者を対象に、化学療法誘発性神経障害性疼痛の危険因子を明らかにし、極早期からの治療介入を可能とする。

(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：神経損傷時にはリゾフォスファチジン酸が産生され、それが脱髄を引き起こし新たな神経損傷を形成したり、神経シナプス前終末にCaチャンネル $\alpha 2 \delta$ サブユニットを発現増加させ神経伝達物質の分泌を増加させる。これを受けて脊髄後角レベルではミクログリアが活性化し、疼痛伝達を促進するように修飾する。このミクログリアの活性化をミノサイクリンが抑制することによって、神経障害性疼痛の発症を抑制することを明らかにした。

1-b) 麻薬性鎮痛薬に対する耐性形成機構の解明：間欠的寒冷ストレス刺激を加えたラットが麻薬性鎮痛薬(モルヒネ)に対して抵抗性を示すことを明らかにし、組織傷害を伴わない疼痛モデルの開発を行った。さらに、この麻薬性鎮痛薬抵抗性のメカニズムとして、脊髄後角レベルでのセロトニン代謝が低下していることを明らかにし、生理的に生体に備わっている鎮痛

機構である疼痛下行性抑制系の作用が減弱していることを明らかにした。

1-c) がん性疼痛に対する新規薬物療法の開発：がん性疼痛の病態には侵害受容性/炎症性疼痛だけでなく神経障害性疼痛も含まれる。抗NGF受容体(trkA)ペプチドが両病態に対して鎮痛効果を示す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

がん性疼痛をはじめとする疼痛は、患者の主観的な訴えでしか評価できず1990年代後半以降の臨床試験の多くはプラセボ群に比した優位性を証明出来ずnegative studyとなっている。この結果は試験薬に鎮痛効果が無いことを短絡的に示しているのではなく、プラセボ鎮痛機構が生理的に生体に備わっているためプラセボ対照試験が実薬とのhead-to-head比較試験となってしまうことに起因している。このような問題点を科学的に解決する為に国際疼痛学会にIMMPACT(Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials)委員会が結成され、臨床試験プロトコル作成の問題点の洗い出しと適切に薬剤の鎮痛効果を示すことが出来るプロトコルの基盤が報告された。我々の研究班ではIMMPACTが推奨する臨床試験プロトコルを基にがん性疼痛患者に特有の問題点を組み込んだプロトコルを開発している。具体的には、実薬投与期間を設けた後に実薬とプラセボ条件に無作為化割り付けを行うことや痛みの評価にはnumerical rating scaleを用いること、併用薬として用いられることが多いであろう麻薬性鎮痛薬との相乗効果としての副作用発現などに注目している。

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

3-a) 日本人がん開腹術後疼痛患者を対象に、セロトニン受容体2Aサブユニット遺伝子多型(一塩基多型SNP)が麻薬性鎮痛薬の必要量と関連していることを明らかにした。

3-b) 日本人がん開腹術後疼痛患者を対象に、100万SNPsのゲノムワイド関連解析を実施した結果、疼痛強度と関連する遺伝子多型20個とSNPs144カ所が見つかった。これらの中にはpro-inflammatory cytokineであるレジスチン遺伝子を含み、炎症性疼痛の発現に対するレジスチンの新たな関連を示唆する。

4. がん性疼痛緩和ケアの臨床ニーズに即した臨床研究

化学療法誘発性神経障害性疼痛はがん治療期に発症する疼痛の中では最も重症度が高く治療抵抗性であり、予防的対応や極早期からの治療介入が必要である。極早期からの治療介入を可能とする為に、化学療法誘発性神経障害性疼痛の危険因子として化学療法の累積量、治療サイクルの回数、女性が挙げられることを統計学的に明らかにし、さらに予防因子としてデキサメサゾンの使用、NSAIDsの使用が挙げられた。これらのことから、化学療法のレジメンに応じてデキサメサゾンやNSAIDsを化学療法開始時から併用することによって予防でき、NSAIDs以上の治療を必要とする重症患者の減弱に繋がると期待している。

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の原因分子の同定：ミノサイクリンはミクログリアの活性化を抑制し神経機能に影響を与える。抗菌薬として既に臨床使用されており、その安全性も確立している。近年では、blood-brain barrierを容易に通過する特性から神経疾患、具体的には統合失調症や多発性硬化症に対する臨床応用が実践され、良好な成績が得られている。今年度明らかにしたミノサイクリンの神経障害性疼痛の発現抑制作用だけでなく、昨年度はミノサイクリンがNMDA受容体NR2Aサブユニットを介したメカニズムで麻薬性鎮痛薬に対する耐性形成機構を阻害することも明らかにしてきた。そこで、がん性疼痛を代表とする慢性疼痛疾患患者を対象に、ミノサイクリンのopen label研究を計画中であり、新規治療開発に繋がりたい。

1-b) 麻薬性鎮痛薬に対する耐性形成機構の解明：これまで疼痛の下行性抑制機構にセロトニンが関連していることは広く知られていたが、その機構を介してセロトニンが麻薬性鎮痛薬の抵抗性発現に関連していることを明らかにしたのは世界初である。セロトニンに関連する薬剤はセロトニン再取り込み阻害薬（高越薬）とセロトニン受容体遮断薬（制吐剤）が既に広く臨床使用されているので、これら薬剤のうち、いずれのものががん性疼痛発症および麻薬性鎮痛薬耐性に関連しているのかを明らかにすることで、迅速に臨床患者に利することが出来るようになると考えている。

1-c) がん性疼痛患者に対して用いられる麻薬性鎮痛

薬は血管内皮細胞を刺激しVEGF分泌を促す結果、腫瘍の血管増生に繋がる可能性が指摘されている。このことは腫瘍細胞の成長促進作用とも言える副作用である。したがって、麻薬性鎮痛薬とは異なる機序で鎮痛効果を発揮する新規鎮痛薬の開発が期待される。我々が明らかにした抗NGF受容体ペプチドはがん性疼痛の病態である侵害受容性/炎症性疼痛および神経障害性疼痛のいずれに対しても鎮痛効果があり、尚かつ、抗腫瘍効果を併せ持つ鎮痛薬として期待できる。今後の毒性試験等の検証を経た後に、早期に実証試験を開始できるようにしなければいけない。

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

IMPACTプロトコールを基にして我々が開発したプロトコールを、インターネット等を通じて公開することによって医師主導型治験などの臨床試験を促進出来ると考えている。また、がん性疼痛患者の遺伝子多型調査では麻薬性鎮痛薬を使用開始あるいは用量変更した前後での疼痛および副作用評価を行っている為、臨床試験プロトコール中で評価している項目の妥当性をがん性疼痛患者を対象に検証する。

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

これまで疼痛下行性抑制系に関連していることが明確であったセロトニンが、麻薬性鎮痛薬の必要量に関連することを明らかにし、昨年度に明らかにした μ オピオイド受容体とともに麻薬性鎮痛薬のオーダーメイド医療に展開できる可能性が考えられる。

さらには、pro-inflammatory cytokineであるレジスチンが疼痛閾値と関連していることは新規の知見である。レジスチンは脂肪細胞から分泌される炎症促進性サイトカインの一つであり、血管内皮細胞の炎症から動脈硬化症や心筋梗塞を誘発するとされている。また、肥満者の変形性膝関節症の発症や増悪作用の可能性も考えられている。このようなレジスチンによる炎症励起状態があれば術後炎症性疼痛も増強されることは不思議ではない。今後は、がん性疼痛患者との関連性を示すことで、レジスチンと疼痛の関連の妥当性を検証していく必要がある。また、その他の遺伝子多型、SNPsについても同様にその関連を検討していく。

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) Hozumi J, Sumitani M, Yozu A, Tomioka T, Sekiyama H, Miyauchi S, Yamada Y. Oral local anesthesia successfully ameliorated neuropathic pain in an upper limb, suggesting pain alleviation through neural plasticity within the central nervous system: A case report. *Anesthesiology Research and Practice* 2011 in press
- 02) 石川慧介、住谷昌彦、辛正廣、市原剛央、佐藤可奈子、関山裕詩、山田芳嗣. 閉塞性動脈硬化症に対する脊髄刺激療法の実施に術中末梢組織経皮的酸素分圧測定が有用であった一例. *日本ペインクリニック学会誌* 18: 15-8, 2011
- 03) 平井絢子、住谷昌彦、富岡俊也、関山裕詩、山田芳嗣. Neuropathic pain symptom inventory 日本語版を用いて脊髄損傷後疼痛の治療効果を評価した一例. *日本臨床麻酔学会誌 (印刷準備中)*
- 04) 大淵麻衣子、住谷昌彦、平井絢子、佐藤可奈子、富岡俊也、小川真、辛正廣、関山裕詩、山田芳嗣. 脊髄電気刺激療法による神経障害性疼痛に併発した睡眠障害の改善を客観的に評価した2症例. *日本ペインクリニック学会誌 (印刷準備中)*
- 05) Ogawa Y, Iwasaki K, Aoki K, Gokan D, Hirose N, Kato J, Ogawa S. The different effects of midazolam and propofol sedation on dynamic cerebral autoregulation. *Anesth Analg* 111(5):1279-84, 2010
- 06) 小川節郎. 神経障害性疼痛診療ガイドブック. 編集: 小川節郎、南山堂、東京、2010
- 07) 小川節郎. オピオイドの使い方. 癌性疼痛. 編集: 花岡一雄、p95-110, 克誠堂出版、東京、2010
- 08) 小川節郎. 痛みの生理学. 麻酔科学レビュー2010. 編集: 天羽敬祐、p196-200, 総合医学社、2010
- 09) 小川節郎. 整形外科ペインクリニック. 編集: 小川節郎、克誠堂出版、東京、2010
- 10) 小川節郎. 緩和医療 痛みの理解から心のケアまで. 編集: 小川節郎、鈴木勉、池田和隆、ほか、p1-39, 東京大学出版会、東京、2010
- 11) 小川節郎. 神経障害性疼痛に対する神経ブロックの意義. *Anesthesia 21 Century* 12(1-36):22-26, 2010
- 12) 小川節郎. 耐え難い痛みが続く時. *NHK きょうの健康* 268:78-81, 2010
- 13) 小川節郎. 各種疼痛についての総論. *日大医学雑誌*69(3):154-158, 2010
- 14) 小川節郎、鈴木実、荒川明雄、吉山保、鈴木美咲. 帯状疱疹後神経痛に対するプレガバリン長期投与の有効性の検討-第III相重盲比較試験からの継続投与試験-. *麻酔* 59:961-970, 2010
- 15) 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. *ペインクリニック*31(9):1187-1194, 2010
- 16) 小川節郎. 急性疼痛と慢性疼痛-その診断から治療まで-. *産婦人科治療*101(2):111-117,2010
- 17) 内田英二、宮崎東洋、並木昭義、小川節郎、北島敏光、他. フェンタニルクエン酸含有経皮吸収型製剤 (HFT-290) のがん疼痛患者における薬物動態の検討. *臨床医薬*26(5):335-351, 2010
- 18) 的場元弘、小川節郎、井関雅子. 新しいフェンタニルクエン酸含有経皮吸収型製剤の臨床的有用性. *Pharma Medica* 28(8):126-131, 2010
- 19) Murray KC, Nakae A, Mashimo T, et al. Recovery of motoneuron and locomotor function after spinal cord injury depends on constitutive activity in 5-HT_{2C} receptors. *Nat Med* 16:694-700, 2010
- 20) Ueyama H, Hagihira S, Takashina M, Nakae A, Mashimo T. Pregnancy does not enhance volatile anesthetic sensitivity on the brain: an electroencephalographic analysis study. *Anesthesiology* 113:577-84, 2010
- 21) Tamagaki S, Suzuki T, Hagihira T, Hayashi I, Mashimo T. Systemic daily morphine enhances the analgesic effect of intrathecal dexmedetomidine via up-regulation of alpha 2 adrenergic receptor subtypes A, B and C in dorsal root ganglion and dorsal horn. *J Pharm Pharmacol* 62:1760-7, 2010
- 22) Shibuta S, Mashimo T, et al. Small temperature variations alter edaravone-induced neuroprotection on cortical cultures exposed to prolonged hypoxic episodes. *Brit J Anesth*, 104(1):52-8, 2010
- 23) Nakai K, Nakae A, Oba S, Mashimo T, Ueda K. P2X₄ receptor expression in a rat model of trigem

- inal neuropathic pain. *Neuroreport* 21:559-63, 2010
- 24) 斎藤洋司、小川節郎、眞下 節、増田 豊、紺野慎一、山下敏彦. 慢性疼痛に対する薬物療法を中心とした治療実態調査—日本、米国、ドイツの比較—. *Pharma Midica* 28:137-48, 2010
- 25) 阪上 学、眞下 節. CRPSの診断とその対処法. *日本医師会雑誌* 138:2540-1, 2010
- 26) 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(株)医書出版部、東京、2010
- 27) 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
- 28) 細川豊史. Q19「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
- 29) 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
- 30) 細川豊史. 第1章概論 1.定義と臨床的特徴, 2.分類, 3.疫学. p2-12、神経障害性疼痛診療ガイドブック、編集；小川節郎、南山堂、2010.4.10
- 31) 細川豊史. 第3章 治療 2.抗うつ薬. p57-63、神経障害性疼痛診療ガイドブック、編集；小川節郎、南山堂、2010.4.10
- 32) 細川豊史. 第3章 治療 5.脊髄刺激療法. p99-103、神経障害性疼痛診療ガイドブック、編集；小川節郎、南山堂、2010.4.10
- 33) 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
- 34) 細川豊史. がんの痛み緩和のための医療用麻薬の上手な使い方、厚生労働省がん疼痛緩和と医療用麻薬適正使用推進のための講習会」テキスト：2-23、(高知) 2010.2.20
- 35) Nagai J, Uchida H, Matsushita Y, Yano R, Ueda M, Niwa M, Aoki J, Chun J, Ueda H. Autotaxin and lysophosphatidic acid1 receptor-mediated demyelination of dorsal root fibers by sciatic nerve injury and intrathecal lysophosphatidylcholine. *Mol Pain* 6:78, 2010
- 36) Ma L, Nagai J, Ueda H. Microglial activation mediates de novo lysophosphatidic acid production in a model of neuropathic pain. *J Neurochem* 115:643-653, 2010
- 37) Uchida H, Ma L, Ueda H. Epigenetic gene silencing underlies C-fiber dysfunctions in neuropathic pain. *J Neurosci* 30:4806-4814, 2010
- 38) 植田睦美、植田弘師. 動物実験からみたパクリタキセル誘発性末梢神経障害、*ペインクリニック* 31 : 885-892、2010
- 39) Mari Tabata, Eri Murata, Koyo Ueda, Yoshihiro Kuroda, Nahoko Kato-Kogoe, and Munetaka Hirose. Effects of cell-penetrating peptides on cell proliferation in mouse melanoma cells, and on cancer pain and tumor growth in a mouse model of skin cancer. in press
- 40) Kobayashi T, Washiyama K, Ikeda K. Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels by the selective norepinephrine reuptake inhibitors atomoxetine and reboxetine. *Neuropsychopharmacology* 35:1560-1569, 2010
- 41) Aoki J, Hayashida M, Tagami M, Nagashima M, Fukuda K, Nishizawa D, Ogai Y, Kasai S, Ikeda K, Iwahashi K. Association between 5-hydroxytryptamine 2A receptor gene polymorphism and postoperative analgesic requirements after major abdominal surgery. *Neurosci Lett* 479:40-43, 2010
- 42) 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* 189:180-185, 2010
- 43) Aoki J, Ikeda K, Murayama O, Yoshihara E, Ogai Y, Iwahashi K. The association between personality, pain threshold and a single nucleotide polymorphism (rs3813034) in the 3'-untranslated region of the serotonin transporter gene (SLC6A4). *J Clin Neurosci* 17:574-578, 2010
- 44) Narita M, Matsushima Y, Niikura K, Narita M, Takagi S, Nakahara K, Kurahashi K, Abe M, Saeki M, Asato M, Imai S, Ikeda K, Kuzumaki N, Suzuki T. Implication of dopaminergic projection from the ventral tegmental area to the anterior cingulate cortex in mu-opioid-induced place preference. *Addict Biol* 15:434-447, 2010

- 45) Ide S, Fujiwara S, Fujiwara M, Sora I, Ikeda K, Minami M, Uhl GR, Ishihara K. Antidepressant-Like effect of venlafaxine is abolished in mu-opioid receptor-knockout mice. *J Pharmacol Sci* 114:107-110, 2010
- 46) Hagino Y, Kasai S, Han W, Yamamoto H, Nabeshima T, Mishina M, Ikeda K. Essential role of NMDA receptor channel epsilon4 subunit (GluN2D) in the effects of phencyclidine, but not methamphetamine. *PLoS ONE* 5:e13722, 2010
- 47) 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.* 1187:218-246, 2010
- 48) Kobayashi T, Nishizawa D, Ikeda K. Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels by phencyclidine. *Curr Neuropharmacol* 9(1):244-246, 2011
- 49) 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. *Curr Neuropharmacol* 9(1):68-72, 2011
- 50) Hagino Y, Takamatsu Y, Yamamoto H, Iwamura T, Murphy DL, Uhl GR, Sora I, Ikeda K. Effects of MDMA on extracellular dopamine and serotonin levels in mice lacking dopamine and/or serotonin transporters. *Curr Neuropharmacol* 9(1):91-95, 2011
- 51) Takamatsu Y, Shiotsuki H, Kasai S, Iwamura T, Hattori N, Ikeda K. Enhanced hyperthermia induced by MDMA in parkin knockout mice. *Curr Neuropharmacol* 9(1):96-99, 2011
- 52) 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. *Curr Neuropharmacol* 9(1):113-117, 2011
- 53) Kasai S, Yamamoto H, Kamegaya E, Uhl GR, Sora I, Watanabe M, Ikeda K. Quantitative detection of mu opioid receptor: Western blot analyses using mu opioid receptor knockout mice. *Curr Neuropharmacol* 9(1):219-222, 2011
- 54) Yamamoto H, Takamatsu Y, Imai K, Kamegaya E, Hagino Y, Watanabe M, Yamamoto T, Sora I, Koga H, Ikeda K. MOP reduction during long-term methamphetamine withdrawal was restored by chronic post-treatment with fluoxetine. *Curr Neuropharmacol* 9(1):73-78, 2011
- 55) Aoki J, Iwahashi K, Ishigooka J, Ikeda K. Association study on catechol-O-methyltransferase (COMT) Val158Met gene polymorphism and NEO-FFI. *Psychiatry Res* in press.
- 56) Ide S, Minami M, Uhl GR, Satoh M, Sora I, Ikeda K. (-)-Pentazocine induces visceral chemical antinociception, but not thermal, mechanical, or somatic chemical antinociception, in mu-opioid receptor knockout mice. *Molecular Pain* in press.
- 57) 山本秀子, 萩野洋子, 池田和隆. MDMA などの違法薬物の依存形成機序. *医薬ジャーナル* 46(7):95-98, 2010
- 58) 小林徹, 池田和隆. GIRK チャネル. *生体の科学* 61(5):416-417, 2010
- 59) 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), pp90-93. 東京: 克誠堂出版, 2010
- 60) 池田和隆. 人によって違う痛みと鎮痛. In: 緩和医療: 痛みの理解から心のケアまで(小川節郎, 鈴木勉, 池田和隆, 下山直人, 松島英介, 笠井慎也, eds), pp83-120. 東京: 東京大学出版会, 2010
- 61) 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. In: 別冊・医学のあゆみ 原始感覚と情動-生体防御系としての情動機構とその破綻(福土審編), pp38-42. 東京: 医歯薬出版株式会社, 2010
- 62) 池田和隆. 薬物療法. In: 脳とこころのプライマリケア 8 依存(福居顯二編), pp464-475. 東京: 株式会社シナジー, 2011
- 63) 服部政治, 佐野博美, 大里彰二郎, 他. 難治性がん性疼痛の治療: 脊髄鎮痛法. *整形外科* 61(8):949-954, 2010
- 64) 服部政治, 吉澤一巳, 益田律子, 他. がん性疼痛に対するくも膜下鎮痛法. *日本緩和医療薬学雑誌* 13(2):31-36, 2010
- 65) 服部政治, 佐野博美, 横田美幸, 白澤円. 麻酔科的鎮痛法. *Mebio* 27(8):107-114, 2010
- 66) 服部政治, 佐野博美, 田中清高, 他. 骨盤腔内悪性腫瘍による疼痛に対する鎮痛法. *ペインクリニック* Vol.31別冊春号:S179-189, 2010
- 67) 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 No.44 77:94-95, 2010
- 68) 服部政治, 佐野博美, 田中清高, 横田美幸. オピオイドローテーション; モルヒネ, オキシコドン, フェンタニルの臨床的使い分け. ペインクリニック Vol.31別冊秋号:S337-348, 2010
- 69) 服部政治. 神経ブロック療法:硬膜外鎮痛法, くも膜下鎮痛法. For Professional Anesthesiologists: がん性疼痛. p227-244, 編集: 花岡一雄, 克誠堂出版, 2010
- 70) 服部政治. がん性疼痛の治療: 神経ブロック. がん性疼痛ケア完全ガイド. p230-235, 編集: 林章敏, 中村めぐみ, 高橋美賀子. 照林社, 2010
- 71) 服部政治. 肝障害, 腎障害, 胸腹水がある患者のオピオイドの使用法. 今日からできる疼痛ケア. p196-198, 編集: 小山富美子, 山下めぐみ, 服部政治. 南江堂, 2010
- 72) 服部政治. オピオイド以外の疼痛治療法: 脊髄鎮痛法. 今日からできる疼痛ケア. p225-229, 編集: 小山富美子, 山下めぐみ, 服部政治, 南江堂, 2010
- 73) 服部政治. 今後導入予定の鎮痛薬. 難治性疼痛薬物療法. p203-209, 編集: 樋口比登実. 南山堂, 2010
- 74) 服部政治. オピオイド. 難治性疼痛薬物療法. p138-144, 編集: 樋口比登実. 南山堂, 2010
- 75) 服部政治. 骨転移痛. 難治性疼痛薬物療法. p73-75, 編集: 樋口比登実. 南山堂, 2010
- 76) 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 150:243-9, 2010
- 77) 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
- 78) 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
- 79) 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
- 80) Sumitani M, Uchida K, Yasunaga H, Horiguchi H, Kusakabe Y, Matsuda S, Yamada Y. Prevalence of malignant hyperthermia and relationship with an esthetics in Japan: Data from the Diagnosis Procedure Combination Database. Anesthesiology 114:84-90, 2011
- 81) Sumitani M, Yozu A, Tomioka T, Miyauchi S, Yamada Y. Complex regional pain syndrome revived by epileptic seizure then disappeared soon, during treatment with regional intravenous nerveblockade: A case report. Anesthesiology Research and Practice 2011 in press
- 82) 住谷昌彦. Q&A ミラーニューロンとは何ですか? ペインクリニックと関連はありますか? ペインクリニック 31: 1095-7, 2010
- 83) 住谷昌彦, 山田芳嗣. 痛みのマネジメント - 痛みの分類と神経障害性疼痛の定義・診断・治療について - (書籍) 編集: エルゼビア・ジャパン社, Excerpta Medica, p1-28, 2010
- 84) 住谷昌彦, 山田芳嗣. 複合性局所疼痛症候群の疫学と本邦における判定指標. 慢性疼痛における薬剤選定と治療薬開発 技術情報協会編. 76-85, 2010
- 85) 住谷昌彦. ペインクリニックから見た国内外における慢性疼痛疾患の疫学と薬物療法の現況. 様々な領域と立場から見た慢性疼痛 (炎症性/神経因性) における治療の現状と求められる薬剤プロフィール・セミナーテキスト 技術情報協会. e1-46, 2010
- 86) 住谷昌彦. 有痛性糖尿病性ニューロパチーの臨床 (ペインクリニックの立場から). 疼痛における医師が期待する新規治療薬・セミナーテキスト. 技術情報協会. e1-60, 2010
- 87) 住谷昌彦, 宮内哲, 四津有人, 大竹祐子, 山田芳嗣. 難治性疼痛に対する神経リハビリテーション - 幻肢痛の発症と治療 -. 日本ハンドセラピー学会誌 3:7-15, 2010
- 88) 住谷昌彦, 山田芳嗣. プレガバリンの臨床. ペインクリニック 31: s271-7, 2010
- 89) 住谷昌彦, 柴田政彦, 眞下節, 山田芳嗣, 厚生労働省CRPS研究班. 本邦におけるCRPSの判定指標. 日本臨床麻酔学会誌 30:420-9, 2010
- 90) 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
- 91) 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 59:1287-8, 2010
- 92) 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
- 93) 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
- 94) 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 12:2267-70, 2010
- 95) 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，南山堂，13-17, 2010
- 96) 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，南山堂，44-48, 2010
- 97) 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，南山堂，86-90, 2010
- 98) 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，南山堂，110-4, 2010
- 99) 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，南山堂，146-54, 2010
- 100) 住谷昌彦. 痛み治療の薬理学. 痛み学：臨床のためのテキスト(翻訳本) 監修：熊澤孝朗 p357-77, 2010
- 101) 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 59: 1364-9, 2011
- 102) 住谷昌彦、宮内哲、四津有人、大竹祐子、山田芳嗣. 【最新学際情報】幻肢痛の脳内メカニズム. 関節外科 30: 108-11, 2011
- 103) 住谷昌彦、四津有人、山田芳嗣.Q&A 幻肢痛に対する鏡を用いたリハビリテーション(ミラー療法)について教えてください. Clinical Neuroscience 臨床神経科学 29: 122-3, 2011
- 104) 住谷昌彦、山田芳嗣. 神経障害性疼痛の治療 麻酔科学レクチャー第2巻4号「ペインクリニックQ&A」編集：小川節郎 総合医学社p.741-9, 2011
- 105) 柴田政彦、住谷昌彦、眞下節. CRPSの診断と病態,治療. 麻酔科学レクチャー第2巻4号「ペインクリニックQ&A」編集：小川節郎 総合医学社 p.757-62, 2011
- 106) 住谷昌彦、竹下克志、原慶宏、山田芳嗣. 痛みの質的評価. Practice of Pain Management (印刷準備中)
- 107) 住谷昌彦、竹下克志、原慶宏、山田芳嗣. 痛みの量的・質的評価. 脊椎脊髄ジャーナル(印刷準備中)
- 108) 住谷昌彦、山田芳嗣. 多様な病態を示すがん性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬の有用性 -オキシコドンの鎮痛プロファイルを中心に-. 癌と化学療法 (印刷準備中)
- 109) 住谷昌彦、宮内哲、山田芳嗣. 上肢パワーアシストシステムを用いたリハビリテーション訓練. 福祉介護機器テクノプラス (印刷準備中)
- 110) 住谷昌彦、宮内哲、眞下節、吉川雅博、松本吉央、山田芳嗣. 講座：ミラーニューロンの基礎と疼痛治療への応用：鏡療法と認知神経科学ロボティクス. ペインクリニック (印刷準備中)
- 111) 住谷昌彦、山田芳嗣、宮内哲. 幻肢,幻肢痛と鏡像治療. Clin Neurosci (印刷準備中)
- 112) 住谷昌彦、山田芳嗣. 薬物療法の問題点とその対策. 整形・災害外科 (印刷準備中)
- 113) 住谷昌彦、山田芳嗣. 慢性疼痛症候群の標準的治療. 理学療法 (印刷準備中)
- 114) 住谷昌彦、宮内哲、植松弘進、四津有人、大竹祐子、山田芳嗣. 難治性神経障害性疼痛と幻肢痛. Monthly Book Orthopaedics (印刷準備中)
- 115) 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)
- 116) 住谷昌彦. 慢性疼痛疾患. 改訂第3版 整形外科学テキスト編集：高橋邦泰，芳賀信彦. p350-355, 南江堂，2011
- 117) 住谷昌彦、山田芳嗣. 運動器のペインマネジメント. 運動器の痛み治療 A 薬物療法 3)新しい疼痛治療薬. 整形外科臨床パサージュ 編集：中村耕三，山下敏彦 他, p193-202, 中山書店，2011
- 118) 住谷昌彦、山田芳嗣. 集学的治療 Multidisciplinary approach to neuropathic pain. 神経障害性疼痛編集：眞下節，克誠堂出版 (印刷準備中)
- 119) 住谷昌彦、宮内哲、山田芳嗣. 神経リハビリテーション. 神経障害性疼痛 編集：眞下節，克誠堂出版 (印刷準備中)

2.学会発表

- 01) Obuchi M, Sumitani M, Hirai A, Shin M, Sekiyama H, Yamada Y. Spinal cord stimulation ameliorates neuropathic pain-related sleep disorders. IARS

- (International Anesthesia Research Society) Annual Meeting, Honolulu, 2010.3
- 02) 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
 - 03) 平井絢子、住谷昌彦、小倉信、相川和之、関山裕詩、山田芳嗣. McGill Pain Questionnaireによる神経障害性疼痛の比較-古典的neuropathic painとradiculopathyはよく似た性質の疼痛を訴える. 第57回日本麻酔科学会. 福岡, 2010.6
 - 04) 鈴木彩、住谷昌彦、植松弘進、小暮孝道、東賢志、関山裕詩、山田芳嗣. McGill Pain Questionnaire (MPQ)での疼痛性質評価を用いた神経障害性疼痛と侵害受容性疼痛の分類法の検討. 第30回日本臨床麻酔学会. 徳島, 2010.11
 - 05) 小暮孝道、住谷昌彦、植松弘進、鈴木彩、東賢志、関山裕詩、山田芳嗣. 潰瘍性疼痛には神経障害性疼痛の要素が含まれている-McGill Pain Questionnaire(MPQ)での疼痛性質評価からの要素分析. 第30回日本臨床麻酔学会. 徳島, 2010.11
 - 06) 小川節郎. 神経障害性疼痛の診断と治療. 第30回日本臨床麻酔学会. 徳島, 2010.11
 - 07) 有田英子、花岡一雄、小川節郎、他. 新しい痛みの強さの測定法を用いた疼痛治療における痛みの変化の検討. 第44回日本ペインクリニック学会. 京都, 2010.7
 - 08) Nakae A, Mashimo T, et al. Serotonin 2C receptor RNA editing and alternative splicing in the rat oro-facial neuropathic pain model. NeuPSIG (Neuropathic Pain Congress) 2010
 - 09) Nakae A, Mashimo T, et al. Pain sensitivity changes in patients with schizophrenia. 40th Neuroscience 2010
 - 10) 眞下 節. 臨床からみたCRPSの新しい展開. 第32回日本疼痛学会 2010
 - 11) 植松弘進、眞下 節、他5名. 脳機能画像におけ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-. 第32回日本疼痛学会2010
 - 12) 植松弘進、眞下 節、他5名. 錯視を用いた疼痛に対する注意の定量化(第1報: 基本的発見). 第32回日本疼痛学会 2010
 - 13) 中江 文、眞下 節、他5名. 眼窩下神経絞扼モデルにおけるセロトニン2C受容体の関与. 第32回日本疼痛学会 2010
 - 14) 安部剛志、眞下 節、他7名. 三叉神経痛に対する漢方薬の治療効果について. 日本ペインクリニック学会第44回大会 2010
 - 15) 松田陽一、眞下 節、他8名. 高用量オピオイド投与または多剤併用の薬物治療を必要とした難治性がん性疼痛患者の特徴. 日本ペインクリニック学会第44回大会 2010
 - 16) 井上隆弥、眞下 節、他6名. 痛みの漢方治療. 日本ペインクリニック学会第44回大会 2010
 - 17) 中江 文、眞下 節、他6名. HIV感染により進行性多巣性白質脳症による痛みをきたした一例. 日本ペインクリニック学会第44回大会 2010
 - 18) 花田留美、眞下 節、他7名. ハンセン病による神経障害性疼痛に対してオピオイドが有効であった1症例. 日本ペインクリニック学会第44回大会 2010
 - 19) 阪上 学、眞下 節、他7名. 経過観察中に過剰な訴えが詐病によるものと判明したCRPSの一症例. 日本ペインクリニック学会第44回大会 2010
 - 20) 住谷昌彦、眞下 節、他2名. 大阪大学医学部付属病院におけるヒト型ロボットを陪席させた難治性疼痛患者の診療経験. 第30回日本臨床麻酔学会誌 2010
 - 21) 石田葉子、眞下 節、他8名. 脊髄坐減モデルにおけるセロトニン2C受容体選択的スプライシングの関与. 第33回日本分子生物学会 2010
 - 22) 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. 第39回日本慢性疼痛学会, 東京, 2010.2.26
 - 23) 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. 日本慢性疼痛学会, 東京, 2010.2.26
 - 24) 植田弘師. 慢性疼痛の初発原因分子としてのリゾホスファチジン酸-フィードフォワード性 de novo LPA合成. 第52回脂質生化学会, 2010年6月、群馬県渋川市
 - 25) 植田弘師. 神経障害性疼痛における de novo リゾホスファチジン酸の生合成を介するフィードフォワード機構. 第32回日本疼痛学会, 2010年7月、京都
 - 26) 植田弘師. Epigenetic control of opioid receptor gene expression in neuropathic pain model, INRC20

- 10、2010年7月、スウェーデン
- 27) 植田弘師. 神経因性疼痛におけるオピオイド受容体遺伝子のエピジェネティクス転写制御機構の解明、第31回鎮痛薬・オピオイドペプチド研究会、2010年8月、名古屋
- 28) 三浦 裕、西建也、荒木康平、内田仁司、黒須洋、植田弘師. 特定脳領域へのMOP遺伝子レスキューマウスにおけるモルヒネ鎮痛耐性とアンチオピオイド性グルタミン酸-NMDA受容体仮説の証明、第31回鎮痛薬・オピオイドペプチド研究会、2010年8月、名古屋
- 29) 西 建也、三浦裕、荒木康平、内田仁司、黒須洋、植田弘師. モルヒネ鎮痛における疼痛モダリティー特異的な脳領域の同定、第31回鎮痛薬・オピオイドペプチド研究会、2010年8月、名古屋
- 30) 西依倫子、植田弘師. INTERMITTENT COLD STRESS-INDUCED EXPERIMENTAL FIBROMYALGIA MODEL IN MICE - PHARMACOLOGY AND NEUROBIOLOGY、2010年8月、IASP The 13th World Congress on Pain、モントリオール
- 31) 植田弘師. Rescue of specific promotor-regulated mu-opioid and nmda receptor gene into pag of k/o mice - pain species-specific brain loci for morphine analgesia and tolerance、2010年8月、IASP The 13th World Congress on Pain、モントリオール
- 32) 西依倫子、小川智世、荒木康平、植田弘師. PILOCARPINE SUPPRESSES HYPERALGESIA INDUCED BY INTERMITTENT COLD STRESS AS AN EXPERIMENTAL FIBROMYALGIA MODEL IN MICE、2010年9月、IASP The 13th World Congress on Pain、モントリオール
- 33) 内田仁司、植田弘師. 難治性神経因性疼痛における疼痛関連遺伝子群のサイレンシング制御機構、Neuro2010、2010年9月、神戸
- 34) 植田弘師. リゾホスファチジン酸を介した末梢性および中枢性の慢性痛のフィードフォワード性増幅機構、Neuro2010、2010年9月、神戸
- 35) 植田弘師. モルヒネによる痒み誘発と末梢性鎮痛効果に関する最近の話題、第20回国際痒みシンポジウム、2010年10月、東京
- 36) 内田仁司、植田弘師. Epigenetic gene silencing via a NRSF in chronic neuropathic pain、Neuroscience 2010、2010年11月、サンディエゴ
- 37) 永井潤、馬琳、植田弘師. Lysophosphatidic acid and Neuropathic pain - involvement of microglia activation、Neuroscience 2010、2010年11月、サンディエゴ
- 38) 植田弘師、永井潤、馬琳、謝維嬌. Initiating mechanisms for neuropathic pain through lysophosphatidic acid -feed-forward biosynthesis and demyelination、第20回日韓薬理学合同セミナー、2010年11月、鹿児島
- 39) 馬琳、植田弘師. 神経障害性神経因性疼痛の発症機序の解明：リゾホスファチジン酸産生を介する脊髄ミクログリアの活性化、第63回西南部会、2010年11月、鹿児島
- 40) 内田仁司、荒木康平、植田弘師. 慢性疼痛におけるエピジェネティクス：疼痛関連遺伝子群のサイレンシング制御機構の解明、平成22年度生理学研究所研究会、2010年12月、名古屋
- 41) 三浦裕、西建也、荒木康平、内田仁司、黒須洋、植田弘師. モルヒネ鎮痛耐性を制御するアンチオピオイド機構の解明、平成22年度生理学研究所研究会、2010年12月、名古屋
- 42) 永井潤、馬琳、植田弘師. リゾホスファチジン酸誘発性神経因性疼痛における脊髄ミクログリアの機能的関与、平成22年度生理学研究所研究会、2010年12月、名古屋
- 43) 植田弘師. 末梢神経性の神経障害性疼痛発生機序、平成22年度生理学研究所研究会、2010年12月、名古屋
- 44) 西建也、三浦裕、荒木康平、内田仁司、黒須洋、植田弘師. オピオイド受容体欠損マウスへの脳領域特異的遺伝子レスキューと疼痛モダリティーとの関連、第27回日本薬学会九州支部大会、2010年12月、長崎
- 45) 三浦裕、西建也、荒木康平、内田仁司、黒須洋、植田弘師. 恒常的活性化オピオイド受容体レスキューによる鎮痛耐性とアンチオピオイド性グルタミン酸-NMDA受容体仮説、第27回日本薬学会九州支部大会、2010年12月、長崎
- 46) 荒木康平、内田仁司、植田弘師. 慢性疼痛とエピジェノミクス創薬：新しい分子標的としてのヒストン脱アセチル化酵素、第27回日本薬学会九州支部大会、2010年12月、長崎
- 47) 馬琳、植田弘師. 神経障害性神経因性疼痛の発症機序の解明：リゾホスファチジン酸産生を介する脊髄ミクログリアの活性化、第27回日本薬学会九州支部大会、2010年12月、長崎
- 48) 迎武紘、平佳代、荒木康平、西依倫子、植田弘師.

- 線維筋痛症と種々の抗アロディニア薬：臨床治療効果との比較、第27回日本薬学会九州支部大会、2010年12月、長崎
- 49) 内田仁司、荒木康平、植田弘師. 慢性疼痛におけるヒストン脱アセチル化酵素を標的とした新たな治療戦略、第84回日本薬理学会年会、2011年3月、横浜
- 50) 植田弘師、松永隼人. 虚血性疾患に対する新規神経保護性ポリペプチド：プロサイモシン α 、第84回日本薬理学会年会、2011年3月、横浜
- 51) Ogai Y, Hori T, Haraguchi A, Asukai N, Senoo E, Ikeda K. Influences of GIRK channel inhibition on alcohol abstinence and relapse risk in Japanese alcohol-dependent outpatients. CINP 2010, Hong kong [2010/06/07].
- 52) Han W, Takamatsu Y, Kasai S, Endo S, Shirao T, Kojima N, Ikeda K. Reduced locomotor sensitization induced by methamphetamine and altered gene expressions in ICER over-expressing mice. CINP 2010, Hong kong [2010/06/07].
- 53) Kasai S, Shigeta Y, Han W, Hata H, Takamatsu Y, Hagino Y, Shiroishi T, Koide T, Ikeda K. Associations between nucleotide sequence differences in the Oprm1 gene and sensitivity to morphine in wild-derived inbred mouse strains. CINP 2010, Hong kong [2010/06/07].
- 54) Ikeda K, Nishizawa D, Kasai S, Fukuda K, Hayashida M. Polymorphisms of the genes encoding the mu-opioid receptor and GIRK2 (KCNJ6) are associated with postoperative opioid requirements. CINP 2010, Hong kong [2010/06/08].
- 55) Nishizawa D, Nagashima M, Kato R, Sato Y, Tagami M, Kasai S, Ogai Y, Hasegawa J, Hayashida M, Ikeda K. Association between GIRK3 gene polymorphisms and postoperative analgesic requirements after major abdominal surgery. The American Society of Human Genetics 60th Annual Meeting, Washington DC [2010/11/03].
- 56) Yamamoto H, Kamegaya E, Sawada W, Yamamoto T, Han W, Sora I, Yanagawa Y, Ikeda K. The dopaminergic modulation of mu-opioid receptor in the primary cultured brain stem cells. The Society for Neuroscience 2010, San Diego, USA [2010/11/16].
- 57) 池田和隆. オピオイド作用個人差の遺伝子メカニズム. 第16回 PharmaScience フォーラム, 札幌 [2010/05/14].
- 58) 池田和隆, 笠井慎也, 西澤大輔, 韓文華, 森本彩子. 喫煙及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7「遺伝子多型と喫煙一肺がんを中心として」財団法人喫煙科学研究財団第25回平成21年度助成研究発表会, 東京 [2010/07/28].
- 59) 池田和隆, 高松幸雄. ADHDの中枢神経病態解明に関する基盤研究. 精神・神経疾患研究開発費22-6 発達障害の神経科学的基盤の解明と治療法開発に関する研究. 平成22年度第1回班会議, 小平 [2010/06/26].
- 60) 笠井慎也, 西澤大輔, 井手聡一郎, 長島誠, 福田謙一, 林田眞和, 池田和隆. オピオイド感受性に及ぼすミューオピオイド受容体遺伝子配列の影響. 第31回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム, 名古屋 [2010/08/26].
- 61) 井手聡一郎, 南雅文, 佐藤公道, 曾良一郎, 池田和隆. 痛み・情動におけるミューオピオイド受容体の役割. 第40回日本神経精神薬理学会, 仙台 [2010/09/15].
- 62) 池田和隆, 西澤大輔, 福田謙一, 林田眞和. オピオイド感受性個人差と遺伝子多型. 第40回日本神経精神薬理学会, 仙台 [2010/09/15].
- 63) 青木淳, 岩橋和彦, 石郷岡純, 吉原英児, 大谷保和, 西澤大輔, 笠井慎也, 池田和隆. OPRM1 118A/G 遺伝子多型と Temperament and Character Inventory の関連研究. 第40回日本神経精神薬理学会, 仙台 [2010/09/16].
- 64) 山本秀子, 亀ヶ谷悦子, 澤田和可子, 山本敏文, 韓文華, 曾良一郎, 柳川右千夫, 池田和隆. メタンフェタミン処理による初代培養脳幹由来神経細胞ミューオピオイド受容体の発現低下. 第40回日本神経精神薬理学会, 仙台 [2010/09/16].
- 65) 西澤大輔, 長島誠, 加藤良二, 佐藤泰雄, 田上恵, 笠井慎也, 大谷保和, 長谷川準子, 林田眞和, 池田和隆. GIRK チャネルサブユニット GIRK3 の遺伝子多型と開腹術後鎮痛との関連. 第40回日本神経精神薬理学会, 仙台 [2010/09/17].
- 66) 佐藤敦志, 高松幸雄, 曾良一郎, 水口雅, 池田和隆. アリピプラゾールがドーパミントランスporter欠損マウスの多動および協調運動障害に与える効果. 第40回日本神経精神薬理学会, 仙台 [2010/09/17].
- 67) 高松幸雄, 佐藤敦志, 曾良一郎, 池田和隆. 幼若

- 期 DAT 遺伝子欠損マウスの多動とメチルフェニデートによる多動亢進. 第 40 回日本神経精神薬理学会, 仙台 [2010/09/17].
- 68) 西澤大輔, 池田和隆. 遺伝子解析による術後疼痛、がん性疼痛マネジメントへの貢献. 第 4 回日本緩和医療薬学会年会, 鹿児島 [2010/09/25].
- 69) 池田和隆, 西澤大輔, 笠井慎也. 痛覚感受性個人差の遺伝要因. 第 4 回日本緩和医療薬学会年会, 鹿児島 [2010/09/25].
- 70) 森山彩子, 西澤大輔, 笠井慎也, 長谷川準子, 福田謙一, 長島誠, 加藤良二, 池田和隆. 痛みや鎮痛薬に対する感受性とベータ 1 アドレナリン受容体遺伝子(*ADRB1*)多型との関連解析. 第 4 回日本緩和医療薬学会年会, 鹿児島 [2010/09/25].
- 71) 栗原晃平, 青木淳, 池田和隆, 和賀央子, 村山洋, 吉原英児, 岩橋和彦. GSK-3beta-50T/C および DBI+529A/T 遺伝子多型とアルコール依存症との関連. 第 13 回ニコチン・薬物依存研究フォーラム, 北九州 [2010/10/07].
- 72) 堀達, 小宮山徳太郎, 池田和隆, 鈴木勉. 渴望に関してイフェンプロジルが有効と考えられた 2 症例. 第 13 回ニコチン・薬物依存研究フォーラム, 北九州 [2010/10/07].
- 73) 原口彩子, 池田和隆, 大谷保和, 梅野充, 合川勇三, 樋口進, 妹尾栄一. ASI(Addiction Severity Index: 嗜癮重症度指標)の臨床応用の検討: 家族・人間関係をめぐる考察を中心に. 第 13 回ニコチン・薬物依存研究フォーラム, 北九州 [2010/10/08].
- 74) 小林大輔, 西澤大輔, 福田謙一, 大畠仁, 高崎義人, 笠井慎也, 韓文華, 長谷川準子, 有波忠雄, 柿澤卓, 林田眞和, 池田和隆. 口腔外科手術後の下歯槽神経知覚障害と関連する遺伝子多型の網羅的探索. 日本人類遺伝学会 第 55 回大会, さいたま [2010/10/28].
- 75) 池田和隆, 高松幸雄, 佐藤敦志, 萩野洋子, 曾良一郎. ADHD の中枢神経病態解明に関する基盤研究: ドーパミントランスポーター欠損マウスにおける脳内報酬系の異常. 精神・神経疾患研究開発費 22 指-6 発達障害の神経科学的基盤の解明と治療法開発に関する研究 平成 22 年度 第 2 回班会議, 小平 [2010/11/20].
- 76) 佐藤敦志, 池田和隆, 高松幸雄, 大澤麻記, 小林敏之, 樋野興夫, 水口雅. 結節性硬化症モデルマウスの自閉症様行動. 平成 22 年度厚生労働省科学研究費「神経皮膚症候群に関する調査研究班」班会議, 東京 [2010/12/17].
- 77) 池田和隆, 西澤大輔, 大谷保和, 高松幸雄, 曾良一郎. 薬物依存の再発防止に関する研究. 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 22 年度研究成果報告会, 名古屋 [2011/02/28].
- 78) 曾良一郎, 森屋由紀, 小林秀昭, 萩野洋子, 有銘預世布, 笠原好之, 糸川昌成, 岩田仲生, 稲田俊也, 山田光彦, 関根吉統, 内村直尚, 伊豫雅臣, 尾崎紀夫, 氏家寛, 池田和隆. 覚せい剤精神病の分子遺伝学的機序. 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 22 年度研究成果報告会, 名古屋 [2011/02/28].
- 79) 服部政治. 骨転移の疼痛管理とビスホスホネート. 第44回日本ペインクリニック学会. 京都, 2010.7
- 80) 服部政治. シンポジウム1「褥瘡対策—緩和ケアはキュアからケアそしてQOLの向上へ—. 第12回日本褥瘡学会学術集会. 千葉市, 2010.8
- 81) 服部政治, 佐野博美, 横田美幸. ペインクリニックの関わりによる一歩上を行くがん疼痛治療. 第48回日本癌治療学会. 京都, 2010.10
- 82) Sumitani M, Shibata M, Uematsu H, Mashimo T, Yamada Y. Development of comprehensive diagnostic criteria for complex regional pain syndrome in the Japanese population. IARS (International Anesthesia Research Society) Annual Meeting. Honolulu, 2010.3
- 83) Sumitani M, Shibata M, Uematsu H, Mashimo T, Yamada Y. Japanese CRPS Research Group. Development of comprehensive diagnostic criteria for complex regional pain syndrome in the Japanese population. IASP-Neuropathic pain special interest group. Athens, 2010.5
- 84) Sumitani M. New Insight in Spatial and Number Representations from Pathologic Pain Patients: Possible Implications for Hemispatial Neglect. BIT's 1st Annual World Congress of Neuro Talk. Singapore, 2010.6

- 85) Sumitani M, Miyauchi S, Uematsu H, Shibata M, Tomioka T, Yamada Y. Complex regional pain syndrome distorts eye-hand coordination in the affected hand. 13th World Congress of Pain. Montreal, 2010.9
- 86) Sumitani M, Miyauchi S, Yozu A, Uematsu H, Sumitani Mz, Yamada Y. Targeted NeuroRehabilitation of Pain Descriptions in Neuropathic Pain: Possible Implications for Future Development of the Visuomotor Imagery Training Device. Musculoskeletal Disorders and Chronic Pain. Los Angeles, 2011.2
- 87) 住谷昌彦, 植松弘進, 辛正廣, 関山裕詩, 山田芳嗣. 錯視を用いた疼痛に対する注意の定量化 (第二報: 脊髄刺激療法の効果: case-series study). 第32回日本疼痛学会. 京都, 2010.7
- 88) 住谷昌彦. オピオイド鎮痛薬は、がんの痛みをどこまで緩和できるか? - 痛みの原因論からのアプローチ. 第44回日本ペインクリニック学会. 京都, 2010.7
- 89) 住谷昌彦, 関山裕詩, 山田芳嗣. 定電流式脊髄電気刺激療法の使用経験. 第44回日本ペインクリニック学会. 京都, 2010.7
- 90) 住谷昌彦, 山田芳嗣. Neuropathic pain in Japan: Are we now on the road to understanding neuropathic pain rightly?. 第44回日本ペインクリニック学会. 京都, 2010.7
- 91) 住谷昌彦. 神経障害性疼痛の一般診療 - 日本におけるこれからの治療 -. 第40回日本臨床神経生理学学会・学術大会. 神戸, 2010.10
- 92) 住谷昌彦. 幻肢痛に対する鏡療法の有用性: 痛みの性質から検討する難治性疼痛の発症機序. 第30回日本臨床麻酔学会. 徳島, 2010.11
- 93) 住谷昌彦, 宮内哲, 山田芳嗣. 幻肢痛の脳内機序. 第37回日本マイクロサージャリー学会学術集会. 名古屋, 2010.11
- the GIRK channel genes. [成立] European Patent Office, 1895016 [2010/07/14]
- 03) Ikeda K, Hayashida M, Nishizawa D, Sora I (2010) Method of evaluating drug-sensitivity by analyzing the GIRK channel genes. [成立] France Part of the European Patent Office, E1895016 [2010/07/14]
- 04) Ikeda K, Hayashida M, Nishizawa D, Sora I (2010) Method of evaluating drug-sensitivity by analyzing the GIRK channel genes. [成立] German Part of the European Patent Office, 602007007697.8-08. [2010/07/28]
- 05) Ikeda K, Hayashida M, Nishizawa D, Sora I (2010) Method of evaluating drug-sensitivity by analyzing the GIRK channel genes. [成立] Britain Part of the European Patent Office, EP(UK)No.1895016 [2010/09/06]
- 06) Ikeda K, Hayashida M, Nishizawa D, Sora I (2010) Method of evaluating drug-sensitivity by analyzing the GIRK channel genes. [成立] United States Patent and Trademark Office, 7,858,313 [2010/12/28]
- 07) 池田和隆, 西澤大輔, 福田謙一 (2010) アドレナリン受容体遺伝子解析による薬物感受性の評価方法 [出願] 特許庁, 特願 2010-198319 [2010/09/03]
- 08) 池田和隆, 井手聡一郎, 曾良一郎 (2010) ミューオピオイド受容体遺伝子解析による薬物感受性の評価方法 [成立] 特許庁, 特許登録第 4580924号 [2010/09/03]
- 09) 池田和隆, 韓文華, 西澤大輔, 福田謙一 (2010) 電位依存性カルシウムチャンネル遺伝子解析による薬物感受性の評価方法 [出願] 特許庁, 特願 2010-270630 [2010/12/03]
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
1. 特許取得
- 01) (出願予定) 【発明の名称】 TrkA を阻害するペプチド化合物及びその用途
【出願者】 福井大学
【発明者】 廣瀬宗孝、田畑麻里、村田恵理
- 02) Ikeda K, Hayashida M, Nishizawa D, Sora I (2010) Method of evaluating drug-sensitivity by analyzing

「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

がん性疼痛に対して用いられる麻薬性鎮痛薬の必要量は患者によって2倍以上異なることが知られている。このような差異の基盤として遺伝子レベルでの多型が知られている。我々の研究班では、がん治療期の疼痛および終末期がん性疼痛に対して、オーダーメイド医療を展開することを目的にがん患者の遺伝的素因と疼痛、麻薬性鎮痛薬の効果の関連解析を行った。その結果、麻薬性鎮痛薬の効果に対する遺伝的素因は検出出来なかったが、侵襲（開腹手術）に対して起こる疼痛の強弱には、pro-inflammatory cytokineであるレジスチンの遺伝子および一塩基多型を明らかにした。レジスチンは脂肪細胞から分泌されるアディポカインの一つで炎症を惹起することから動脈硬化やインスリン抵抗性への関与が知られていたが、炎症性疼痛にも関与する可能性を示唆した。

A. 研究目的

がん性疼痛は終末期だけでなく治療初期からも患者を苦しめることがあり、がん性疼痛の罹患数は25万人/年と推計される。がん性疼痛の治療には麻薬性鎮痛薬が最も有効であるが、未だ日本全国の医療機関で麻薬性鎮痛薬が適切に十分使用されているとは言えず、さらに、がんによって神経叢が侵された場合などに現れる麻薬性鎮痛薬抵抗性がん性疼痛も臨床現場では大きな問題となっている。モルヒネを代表とする麻薬性鎮痛薬はがん性疼痛に対する最も有効な治療薬であるが、眠気や悪心・嘔吐、便秘など副作用も多く、その必要量も個人差が極めて大きい。これらのことが一般臨床医にとって麻薬性鎮痛薬の使用を躊躇させる理由となっている。これまで我々の分担研究者である池田らは、 μ オピオイド受容体の遺伝子多型であるA118GとIVS3+A8449GやK+チャンネルの遺伝子多型、さらにはセロトニン関連の遺伝子多型が開腹術後疼痛やがん性疼痛の麻薬性鎮痛薬の必要量に影響を与えることを明らかにしてきた。

これらの知見を元にして、さらに詳細な遺伝子多型の関連を解析することと、新規治療標的となる遺伝子多型を検出することを目的にがん開腹手術後疼痛患者の疼痛強度と麻薬性鎮痛薬の必要量についてのゲノムワイド関連解析を行った。

B. 研究方法

がん開腹手術を受けた患者66人を対象に、術後の疼痛強度、麻薬性鎮痛薬フェンタニル必要量とその効

果を調査した。

実験1: 分担研究者の植田らが基礎研究を実施しがん性疼痛を代表とする病的疼痛の発症に関連している分子や神経障害性疼痛の発症に関連した分子、麻薬性鎮痛薬に対する抵抗性発現に関連した分子を規定する220の遺伝子とその一塩基多型（13361カ所）を調査した。

実験2: 100万一塩基多型を疼痛強度と麻薬性鎮痛薬の必要量に関連づけて網羅的に解析（ゲノムワイド関連解析）し、新規疼痛治療の標的となる遺伝子およびそれに関連した分子を抽出した。

解析手法: 解析対象はすべて量的形質であるため、遺伝継承様式の下で遺伝型ごとの分布の違いについて検討した。また個体の背景情報の形質への影響を考慮するために、統計モデルを導入し、遺伝的要因の探索を行った。本解析では個体の背景情報として年齢、性別、身長、体重を選択した。ただし形質3の場合は年齢、性別、身長を背景情報として選択する。

個体の背景情報を考慮した解析では、量的形質を目的変数とした。線形モデルを導入する。このとき、個体の背景情報の形質への影響を各SNPについておのおの評価する方法を用いて関連解析を行った。観測形質を y 、個体の背景情報である年齢、性別、身長、体重をそれぞれAge, Sex, Height, Weight と書くと、線形モデルは $y = \beta_0 + \beta_1 \times \text{Age} + \beta_2 \times \text{Sex} + \beta_3 \times \text{Height} + \beta_4 \times \text{Weight} + \beta_5 \times \text{SNP} + \varepsilon$ と表せた。ここで

SNPはマイナーアレルの個数として数値へコーディングしたものを与えた。そして、SNPに対する係数 β_5 について注目し、最小2乗法によって推定された $\hat{\beta}_5$ の(上式の左辺と右辺との誤差が最小となるときの β_5)値について評価した。個体の品質管理(個体あたりのcall rate、同一個体の混在の評価)、解析対象座位の選択、形質との関連解析(優性様式・劣性様式・遺伝型様式・傾向性様式)を行い、関連解析結果の評価はマンハッタンプロットとQQプロットを用い、関連解析の客観的評価はボンフェローニの不等式に基づいた補正法とBH法を用いた。

(倫理面への配慮)

東京大学医学部附属病院を代表として、生体資料を収集した各施設で倫理委員会で方法について承認を得た後に、患者から紙面によるインフォームドコンセントを得て研究を実施した。

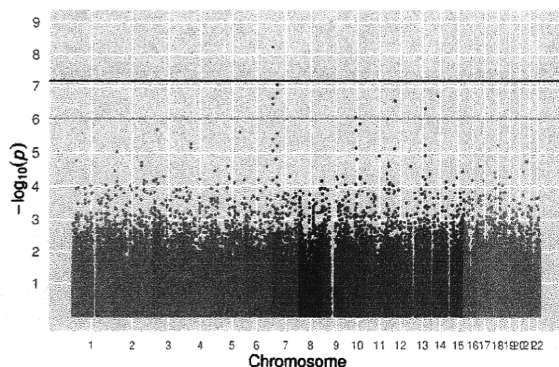
C. 研究結果

①個体に対する品質評価

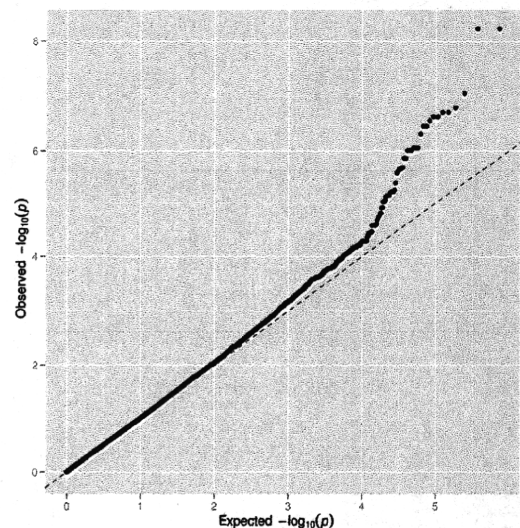
個体あたりのcall rate(CR)を算出し、CRが0.99を下回る個体が無かった為、全観測個体を解析対象とした。同一個体の混在の評価を実施し、全個体のIBD値が0.8以下であったため同一個体は存在しないと判定し全患側個体を解析対象とした。

②個体の品質評価はcall rate, minor allele frequencyのヒストグラムおよびHWE法則への適合度に対するQQプロットを用いて行い、全SNP17931から解析対象となったSNPは13361であった。
 実験1: 220候補遺伝子についての関連解析では、痛み強度と候補遺伝子座位、全総量麻薬性鎮痛薬(フェンタニル)と候補遺伝子座位、体重当りの麻薬性鎮痛薬量と候補遺伝子座位の間に統計学的有意差を持つSNPは存在しなかった。これらは同様に、QQプロットを用いても有意なSNPを検出できなかった。

実験2: 100万SNPsについてのゲノムワイド関連解



析では、全総量麻薬性鎮痛薬(フェンタニル)と候補遺伝子座位、体重当りの麻薬性鎮痛薬量と候補遺伝子座位の間に統計学的有意差を持つSNPは存在しなかったが、疼痛強度に関連する遺伝子20個および144SNPsが見つかった。連鎖不平衡状態にある座位も同様の統計学的有意差を示すような領域も見つかった(マンハッタンプロット図)。これら遺伝子およびSNPsはQQプロットでも0.0001より小さいp値付近で直線から上側に解離しているため関連性があることが示唆された(QQプロット図)。



D. 考察

今回ゲノムワイド関連解析から明らかになった疼痛強度に関連する遺伝子およびSNPsのうち、6番染色体上の遺伝子LOC728275領域にある座位が関連性を示し、特にSNPs rs4709802-rs12215299領域で高い関連性を示した。しかし、これらの遺伝子およびSNPs領域は疼痛をはじめとしてその機能がまだ十分に明らかにされておらず、今後の検証および基礎的知見の蓄積が期待される。その他の遺伝子は神経系に関連しているが疼痛との関連についてはまだ十分に明らかにされていない領域がほとんどである。中でも、今回明らかになった遺伝子領域のうちRETN(レジスチン)遺伝子に我々は着目している。レジスチンは肥満細胞から分泌されるサイトカイン(アディポカイン)の一つで、pro-inflammatory cytokineとしてIL-6などの炎症性サイトカインの分泌を促進し、全身炎症を引き起こすトリガーとなることが知られており、肥満者の動脈硬化や心筋梗塞発症との関連が報告されている。今回我々が研究対象として用いたがん回復術後疼痛は、組織傷害

およびその炎症に伴う疼痛であるため、レジスチンのように炎症関連サイトカインと疼痛強度の間に相関が認められたことは妥当である。現在、生体試料収集を継続しているがん性疼痛患者からの遺伝的情報を用いてレジスチンの関連性を検証する予定である。

E. 結論

がん治療期の疼痛（開腹手術後疼痛）の強度に関連する遺伝子多型としてpro-inflammatory cytokineの一つであるレジスチンとの関連が示唆された。今後はレジスチンおよび他の関連性が明らかになった遺伝子多型に注目し、その関連性の妥当性を検証する必要がある。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

- 01) Hozumi J, Sumitani M, Yozu A, Tomioka T, Sekiyama H, Miyauchi S, Yamada Y. Oral local anesthesia successfully ameliorated neuropathic pain in an upper limb, suggesting pain alleviation through neural plasticity within the central nervous system: A case report. *Anesthesiology Research and Practice* 2011 in press
- 02) 石川慧介、住谷昌彦、辛正廣、市原剛央、佐藤可奈子、関山裕詩、山田芳嗣. 閉塞性動脈硬化症に対する脊髄刺激療法の実施に術中末梢組織経皮的酸素分圧測定が有用であった一例. *日本ペインクリニック学会誌* 18: 15-8, 2011
- 03) 平井絢子、住谷昌彦、富岡俊也、関山裕詩、山田芳嗣. Neuropathic pain symptom inventory 日本語版を用いて脊髄損傷後疼痛の治療効果を評価した一例. *日本臨床麻酔学会誌* (印刷準備中)
- 04) 大淵麻衣子、住谷昌彦、平井絢子、佐藤可奈子、富岡俊也、小川真、辛正廣、関山裕詩、山田芳嗣. 脊髄電気刺激療法による神経障害性疼痛に併発した睡眠障害の改善を客観的に評価した2症例. *日本ペインクリニック学会誌* (印刷準備中)

2. 学会発表

- 01) Obuchi M, Sumitani M, Hirai A, Shin M, Sekiyama H, Yamada Y. Spinal cord stimulation

ameliorates neuropathic pain-related sleep disorders. IARS (International Anesthesia Research Society) Annual Meeting, Honolulu, 2010.3

- 02) 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
- 03) 平井絢子、住谷昌彦、小倉信、相川和之、関山裕詩、山田芳嗣. McGill Pain Questionnaireによる神経障害性疼痛の比較-古典的neuropathic painとradiculopathyはよく似た性質の疼痛を訴える. 第57回日本麻酔科学会. 福岡, 2010.6
- 04) 鈴木彩、住谷昌彦、植松弘進、小暮孝道、東賢志、関山裕詩、山田芳嗣. McGill Pain Questionnaire (MPQ)での疼痛性質評価を用いた神経障害性疼痛と侵害受容性疼痛の分類法の検討. 第30回日本臨床麻酔学会. 徳島, 2010.11
- 05) 小暮孝道、住谷昌彦、植松弘進、鈴木彩、東賢志、関山裕詩、山田芳嗣. 潰瘍性疼痛には神経障害性疼痛の要素が含まれている-McGill Pain Questionnaire(MPQ)での疼痛性質評価からの要素分析. 第30回日本臨床麻酔学会. 徳島, 2010.11

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
なし

臨床研究計画の作成と実施

分担研究者 小川節郎 日本大学医学部 麻酔科学講座 教授

研究要旨

がん終末期に現れる身体の諸症状のなかでもがん性疼痛や倦怠感によって睡眠障害を引き起こし、さらに睡眠障害によってがん性疼痛や倦怠感が増悪するという悪循環を引き起こす。この睡眠障害に関連した悪循環を断ち切るためには静脈麻酔薬を用いた夜間鎮静を実施することがあるが、それら薬剤による大脳への影響は十分に明らかにされていない。臨床的に終末期がん患者の夜間鎮静に頻用されるプロポフォールとミダゾラムの大脳への影響を検討することを目的に、健常者の大脳動脈自動調節能に着目して評価した。その結果、プロポフォール、ミダゾラムともに中大脳動脈流速を減少させたが、ミダゾラムは自動調節能が維持されていた。プロポフォールによる鎮静に比して、ミダゾラムによる鎮静の方がより生理的な状態を維持しており、がん終末期のように生体が危機的状況での鎮静にはミダゾラムの方が望ましいことが示唆された。

A. 研究目的

がん終末期に現れる身体の諸症状のなかでもがん性疼痛や倦怠感は患者の睡眠を阻害する。睡眠障害や疼痛を直接的に悪化させる増悪因子であるとともに、間接的には不安や抑うつ等の情動面の障害からも疼痛を増悪させることが明らかになっている。夜間の睡眠障害は、日中の眠気や倦怠感を引き起こし、担がん状態によるIL-6等のサイトカインを介した倦怠感を相乗的に悪化させる。このような場合、患者のQOLは大きく損なわれる為、臨床現場では静脈麻酔薬を用いて夜間に鎮静を行い、睡眠障害の治療を行うことがある。静脈麻酔薬では短時間作用性で調節性が高いことからプロポフォールを用いることが多いが、その一方で、プロポフォールが市販される前から用いていたミダゾラムも依然として用いられている。調節性の高さからはプロポフォールの方が優れてはいるものの、起床後の患者の睡眠に対する満足度はミダゾラムの方が高い患者が臨床的に多いことから、ミダゾラムを選択する場合があると考えられる。このようなプロポフォールとミダゾラムの相違点のメカニズムは明らかにされておらず、大脳機能への影響の観点からその違いを検討した。

B. 研究方法

対象：10人の健常男子（平均22歳）。

計測：経頭蓋ドップラー超音波式中大脳動脈血流速度（CBF velocity）、呼気終末二酸化炭素分圧と呼吸数、麻酔深度モニター（Bi-spectral index monitor (BIS)、非観血的連続橈骨動脈平均圧（トノメトリー）、心電図、経皮的酸素飽和度（SpO₂）

方法：ミダゾラム（2分ごとに0.5mgずつ静脈注入）とプロポフォール（2mg/kg/hで5分間静脈注入後、0.5mg/kg/hrずつ5分おきに増量する）と生理食塩水の3条件について、被験者を盲検化し、無作為な順番で実施した。ミダゾラムおよびプロポフォールの維持量は、Observer's Assessment of Alertness / Sedation (OAA/S) scale=3（名前を何度も大きな声で呼ばれた際にだけ返答する）の鎮静度に設定した。BISは鎮静状態が維持されていることの指標として用いた。プロポフォール条件あるいはミダゾラム条件ではOAA/S=3を確認してから、あるいは生理食塩水注入後15分後に計測を開始し、計測は6分間行った。

CBF velocityと動脈平均圧の位相を同期させ、それらの変動性、伝達関数、位相干渉を極低（0.02-0.07Hz）/低（0.07-0.20Hz）/高（0.20-0.30Hz）ごとに解析した。

統計解析は2-way repeated ANOVA（stage×drug）を用い、交絡性を評価対象とした。

Table 2. Spectral and Transfer Function Analysis of Arterial Blood Pressure and Cerebral Blood Flow Velocity

	Placebo		Midazolam		Propofol	
	Baseline	Drug administration	Baseline	Drug administration	Baseline	Drug administration
VLF _{MAP} (mm Hg ²)	3.36 ± 2.80	4.33 ± 3.56	3.06 ± 1.89	4.89 ± 2.56	3.24 ± 1.82	3.61 ± 4.15
VLF _{VEI} (cm ² /s ²)	2.20 ± 0.77	4.36 ± 3.97	3.54 ± 1.93	2.97 ± 1.96	3.12 ± 2.98	3.08 ± 1.78
CohVLF (U)	0.43 ± 0.17	0.46 ± 0.19	0.41 ± 0.20	0.47 ± 0.16	0.45 ± 0.16	0.49 ± 0.16
PhaseVLF (radians)	1.63 ± 0.75	1.60 ± 0.54	1.55 ± 0.59	1.25 ± 0.50	1.90 ± 0.74	1.56 ± 0.51
GainVLF (cm/s/mm Hg)	0.59 ± 0.18	0.70 ± 0.31	0.66 ± 0.19	0.54 ± 0.20	0.66 ± 0.31	0.71 ± 0.25
LF _{MAP} (mm Hg ²)	1.73 ± 1.40	2.10 ± 2.30	1.73 ± 1.88	1.27 ± 0.82	2.50 ± 2.28	1.42 ± 1.55
LF _{VEI} (cm ² /s ²)	2.24 ± 2.76	1.99 ± 2.72	2.11 ± 2.32	1.11 ± 0.84*	2.74 ± 2.38	1.42 ± 1.30*
CohLF (U)	0.63 ± 0.14	0.59 ± 0.15	0.67 ± 0.16	0.56 ± 0.17*	0.66 ± 0.13	0.62 ± 0.13
PhaseLF (radians)	0.60 ± 0.18	0.50 ± 0.23	0.52 ± 0.25	0.49 ± 0.37	0.57 ± 0.18	0.43 ± 0.31
GainLF (cm/s/mm Hg)	0.98 ± 0.30	0.90 ± 0.24	1.02 ± 0.21	0.75 ± 0.22*†	0.94 ± 0.22	0.94 ± 0.24
HF _{MAP} (mm Hg ²)	0.11 ± 0.11	0.17 ± 0.15	0.22 ± 0.37	0.32 ± 0.31	0.22 ± 0.26	0.30 ± 0.24
HF _{VEI} (cm ² /s ²)	0.25 ± 0.26	0.34 ± 0.26	0.34 ± 0.38	0.57 ± 0.95	0.51 ± 0.98	0.48 ± 0.53
CohHF (U)	0.61 ± 0.15	0.69 ± 0.14	0.66 ± 0.16	0.71 ± 0.16	0.60 ± 0.10	0.70 ± 0.16
PhaseHF (radians)	0.01 ± 0.17	-0.06 ± 0.17	-0.01 ± 0.17	0.02 ± 0.18	0.06 ± 0.36	0.13 ± 0.14
GainHF (cm/s/mm Hg)	1.22 ± 0.39	1.25 ± 0.37	1.30 ± 0.35	1.11 ± 0.35	1.17 ± 0.44	1.13 ± 0.41

Values are means ± SD.

VLF_{MAP} = very-low-frequency component of the mean arterial blood pressure variability; VLF_{VEI} = very-low-frequency component of cerebral blood flow (CBF) velocity variability; CohVLF = coherence in the very-low-frequency range; PhaseVLF = phase in the very-low-frequency range; GainVLF = transfer function gain in the very-low-frequency range; LF_{MAP} = low-frequency component of the mean arterial blood pressure variability; LF_{VEI} = low-frequency component of the CBF velocity variability; CohLF = coherence in the low-frequency range; PhaseLF = phase in the low-frequency range; GainLF = transfer function gain in the low-frequency range; HF_{MAP} = high-frequency component of the mean arterial blood pressure variability; HF_{VEI} = high-frequency component of the CBF velocity variability; CohHF = coherence in the high-frequency range; PhaseHF = phase in the high-frequency range; GainHF = transfer function gain in the high-frequency range.

* $P < 0.05$ (versus each baseline).

† $P < 0.05$ (versus placebo and propofol in drug administration).

(倫理面への配慮)

研究方法について日本大学倫理委員会の承認を得た後に、被験者から書面によるインフォームドコンセントを得て試験を実施した。

C. 研究結果

ミダゾラムとプロポフォールはともに中大脳動脈血流速度を低下させた。ミダゾラム条件のみ相

干渉 ($p=0.042$) と伝達関数 ($p=0.015$) を有意に低下させ、生理食塩水条件とプロポフォール条件では低下しなかった (図)。

D. 考察

プロポフォール、ミダゾラムともに中大脳動脈血流速度を低下させたが、これは大脳皮質の鎮静による酸素需要が低下することによる代償効果である。ミダゾラムは低頻度の伝達関数が減少しており、これは生理的な大脳動脈血流速度の自動調節能が維持されていることを意味する。

本研究からはミダゾラムおよびプロポフォールの終末期がん患者の睡眠障害治療としての鎮静や、これら薬剤の大脳認知機能に対する影響を直接的に明らかにすることは出来ないが、がん終末期患者のように危機的状態の生体に対しては生理的状態の維持が保たれるミダゾラムを用いた鎮静の利点が示唆される。

E. 結論

がん終末期患者に対して行われる夜間鎮静ではプロポフォールとミダゾラムが用いられているが、これら薬剤のうちミダゾラムは大脳血流速度の自動調節能が生理的条件で維持されることを明らかにした。直接的には認知機能や睡眠 (鎮静) に対する影響を明らかにしていないが、がん終末期患者の鎮静ではミダゾラムの方が望ましいことが示唆された。

F. 健康危険情報

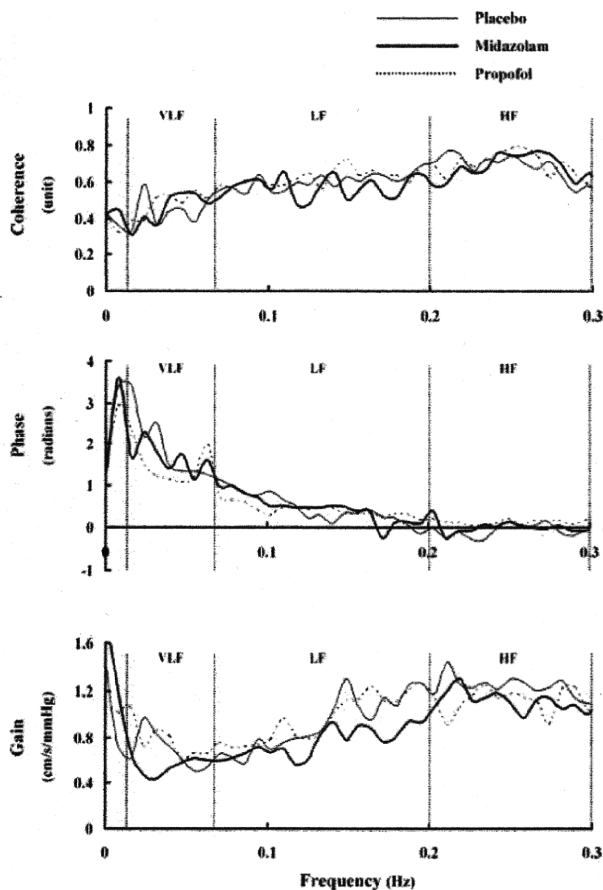


Figure 1. Group-averaged transfer function analysis between mean arterial blood pressure (MAP) and cerebral blood flow (CBF) velocity during placebo, midazolam, and propofol administration. Coherence = coherence function; phase = phase relationship between MAP and CBF velocity; gain = transfer function gain between MAP and CBF velocity; VLF = very-low-frequency range (0.02–0.07 Hz); LF = low-frequency range (0.07–0.20 Hz); HF = high-frequency range (0.20–0.30 Hz). Solid line = placebo; thick line = midazolam sedation; dotted line = propofol sedation.