

201019014A

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
がん性疼痛などの緩和のための病態生理に基づいた
新たな治療法の開発
(H21-3次がん-一般-012)
平成22年度 総活・分担研究報告書

研究代表者 的場 元弘

平成23(2011)年 3月

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）
分担研究報告書

リドカインのがん性腹膜炎に伴う疼痛に対する臨床試験

的場 元弘 国立がん研究センター中央病院
緩和医療科・精神腫瘍科 科長

研究要旨： がん性疼痛は腫瘍の増大や組織への浸潤、圧迫など、複合的なメカニズムが関与していることが多く、オピオイドなどの鎮痛薬単独では十分な鎮痛効果が得られない場合がある。本研究では、臨床での有効性が強く示唆されているリドカインの腹膜播種に伴う腹痛の鎮痛効果についてのメカニズムや効果を明らかにするため、基礎グループとのトランスレーショナルリサーチとして行った。先行した基礎研究においては、腹膜播種の疼痛に対しては高用量（5 mg/kg）のモルヒネで有意な疼痛反応の減少が認められたものの鎮痛効果は完全ではなかった。一方モルヒネとリドカイン0.4 mg/kgの併用によってほぼ完全な鎮痛が得られることも確認されたため、臨床試験実施要領にオピオイドとリドカインの併用を反映させた。リドカインの投与方法についての検討では、臨時的な除痛効果の維持が臨床的なエンドポイントであること、副作用は血中濃度依存的と考えられるため本試験のプロトコールでは24時間持続投与を採用することとした。

A. 研究目的

がん性疼痛は腫瘍の増大や組織への浸潤、圧迫など、複合的なメカニズムが関与していることが多く、オピオイドなどの鎮痛薬単独では十分な鎮痛効果が得られない場合がある。今年度は、研究班の基礎研究グループで確立した、腹膜播種疼痛モデルにおいて、モルヒネなどのオピオイドによっても十分な鎮痛効果が得られにくいこと、また、これらの腹痛に対して低用量のリドカインを併用することで高い鎮痛効果が得られることが明らかになった。

本研究の特徴として、臨床での有効性が強く示唆されている一方でメカニズムや効果が明らかになっていない疼痛治療などに対して、基礎グループとのトランスレーショナルリサーチとして、基礎研究による鎮痛メカニズムや鎮痛効果の検討を行い、さらにその成果を臨床研究に反映させることによって再確認することを一体として進めるため、次年度に実施される臨床試験の最終的なプロトコールに基礎研究の成果

を反映させることを目的とした。

B. 研究方法

本研究班基礎研究グループの白石らの研究成果を、昨年度より臨床試験グループで作成した「がん性腹膜炎に伴う腹痛に対するリドカインの効果」のプロトコールに反映させるため基礎 - 臨床の合同検討及びプロトコールの修正作業を実施した。

（倫理面への配慮）

臨床試験については、研究計画について研究支援組織の運営委員会と臨床試験審査会、および効果安全性評価委員会での承認後、参加各施設の倫理審査委員会の承認の手続きを必須とした。また臨床試験の実施に際しては、患者に対するインフォームドコンセントを重視し、データの匿名化、個人情報機関外持ち出しの禁止、文書による研究の目的及び方法を十分に説明し了承を得た後、提供者の自由意思に基づき書面によるインフォームドコンセントを

得る、研究状況の定期報告・実施調査などの対策を行うこととした。

C. 研究結果

基礎研究グループの成果から、腹膜播種ラットでは、急性膵炎モデルの腹痛を優位に抑制するモルヒネ量 (3 mg/kg) では十分な鎮痛効果が得られず、さらに高用量 (5 mg/kg) が必要であったことを踏まえ、「がん性腹膜炎に伴う腹痛に対するリドカインの効果」を確認する臨床試験のプロトコールでは、対象患者として、十分なオピオイドが投与されているにもかかわらず、適切な鎮痛効果が認められないものに限定した。リドカインの投与量の設定については、腹膜播種ラットの腹痛に対して、高用量モルヒネ 5 mg/kg では疼痛スコアの有意な減少が認められたものの完全ではなく、モルヒネ 5 mg/kg にリドカイン 0.4 mg/kg を併用すると、残存していた痛みはほぼ完全に抑制されたことから、リドカインの投与量を最大 0.4 mg/kg/h に設定した。

D. 考察

リドカインは、C線維からの刺激により活性化する脊髄後角のニューロンの活動性を抑え、脊髄後根神経節の発火を抑えることにより、過剰な活動電位を抑制する。神経障害性疼痛に対しては WHO においても推奨され、その有効性が報告されている。また、オピオイド抵抗性のがん性疼痛に対しても、リドカインの静注が有効であると報告されている。

近年、腹膜播種に対して、十分なエビデンスはないものの鎮痛効果を発揮するとの報告も散見されている。本研究では臨床疑問→基礎的検討→臨床試験での確認を通じて、リドカインの腹膜播種に伴う腹痛の緩和効果を検証しようとするものである。

本研究に先だって行われた基礎研究においては、大量のモルヒネでも十分な鎮痛効果が得られにくいとされている臨床像と同じく、強度の疼痛を抑制することが期待されるモルヒネ量 (ラットの急性膵炎の腹痛を抑制する量) によっても十分な鎮痛

効果が得られず、さらに高用量 (5 mg/kg) のモルヒネで有意な疼痛反応の減少が認められたものの鎮痛効果は完全ではなかった。同様にリドカイン 0.4 mg/kg の bolus 投与では有意な疼痛反応の減少が認められたものの鎮痛効果は完全ではなかった。一方モルヒネ 5 mg/kg とリドカイン 0.4 mg/kg の併用が有効であったことから、腹膜播種の腹痛に対して、モルヒネ、リドカインとも一定の効果は認められるもののそれぞれの単独では十分な鎮痛効果が得られないことが示唆された。そのため論証試験のプロトコール上も、十分量のオピオイドが投与され、オピオイドの一層の増量が効果的でないとは判断された症例を対象にリドカインを併用することとした。

また、リドカインの投与方法についての検討では、臨床的ながん疼痛治療のエンドポイントは持続的な除痛効果の維持であるが、本臨床試験においてリドカインは 24 時間持続投与と bolus 投与のどちらがよいかは明確になっていない。腹膜播種に対しては、24 時間持続投与で有用であった報告があり、また副作用は血中濃度依存的と考えられるため、副作用を最低限にするため、本試験のプロトコールでは 24 時間持続投与を採用した。

E. 結論

リドカインの鎮痛メカニズムについては基礎的な検討が進められているが、腹膜播種に特徴的な病態生理学的あるいは薬理学的な結論は得られていない。「がん性腹膜炎に伴う腹痛に対するリドカインの効果」を確認する臨床試験においては、引き続き基礎研究の成果を臨床と共有することで、臨床試験の結果の解析に反映させることで対象症例の絞り込みと治療精度の向上に生かすことができる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Y. Takemura, A. Yamashita, H. Horiuchi, M. Furuya, M. Yanase, K. Niikura, S. Imai, N. Hatakeyama, H. Kinoshita, Y. Tsukiyama, E. Senba, M. Matoba, N. Kuzumaki, M. Yamazaki, T. Suzuki, M. Narita, : Effects of gabapentin on brain hyperactivity related to pain and sleep disturbance under a neuropathic pain-like state using fMRI and brain wave analysis. Synapse, 65 : 668-676, 2011
 2. 宮崎 東洋, 並木 昭義, 小川 節郎, 北島 敏光, 増田 豊, 巖 康秀, 内田 英二, 井関 雅子, 的場 元弘, 橋爪 隆弘, : がん疼痛に対する HFT-290 の第Ⅲ相臨床試験, 臨床医薬, 26 巻 9 号, 2010, 649-660
 3. 吉本 鉄介, 久田 純生, 余宮 きのみ, 富安 志郎, 長谷川 徹, 村上 敏史, 的場 元弘, : がん性疼痛に対する治療を目的とした複方オキシコドン注射液の有効性と安全性—多施設での処方調査—: 癌と化学療法 第 37 巻 5 号, 2010, 871-878
 4. 宮崎 東洋, 並木 昭義, 小川 節郎, 北島 敏光, 増田 豊, 巖 康秀, 内田 英二, 井関 雅子, 的場 元弘, 橋爪 隆弘 : がん疼痛に対する 1 日 1 回貼付のフェンタニルクエン酸塩経皮吸収型製剤の第Ⅱ相臨床試験 : 癌と化学療法 第 37 巻 9 号, 2010, 1748-1752
 5. 奥坂 拓志, 的場 元弘, 他, : 肺癌診療ポケットガイド, 2010, 東京, 医学書院
 6. 的場 元弘, 他 : がん患者のための体と心の緩和ケア, 2010, 東京, 社会福祉法人 NHK 厚生文化事業団
 7. 国分 秀也, 的場 元弘, 山田 安彦, 矢後 和夫 : わが国のがん疼痛治療薬における問題点とその解決方法, YAKUGAKU ZASSHI, 131 (1), 113-127, 2011
 8. 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塩含有経皮吸収型製剤の臨床的有用性 : Pharma Medica, 28 (8), 126-131, 2010
 9. 内田 英二, 宮崎 東洋, 並木 和義, 小川 節郎, 北島 敏光, 増田 豊, 巖 康秀, 井関 雅子, 的場 元弘, 橋爪 隆弘, 鈴木克己 : フェンタニルクエン酸塩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, : 臨床医学, 第 26 巻 第 5 号 2010
 10. 的場 元弘, 志真 泰夫, 森田 達也, 戸谷 美紀, 他, : がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン, 特定非営利法人日本緩和医療学会, 2010, 東京, 金原出版
2. 学会発表
 1. 第 110 回日本外科学会定期学術集会, 卒後外科教育における緩和医療科研修必修化の経験, 2010. 4. 10, 名古屋, 大屋 久晴, 村上 敏史, 的場 元弘
 2. 第 4 回日本緩和医療薬学会, フェンタニルパッチのリザーバーおよびマトリクスタイプにおける薬物血中濃度の比較, 2010. 9. 25, 鹿児島, 三浦 百合香, 国分 秀也, 的場 元弘, 金井 昭文, 益田 典幸, 尾鳥 勝也, 矢後 和夫
 3. 第 4 回日本緩和医療薬学会, フェンタニルパッチによる呼吸抑制の実態調査および要因探索, 2010. 9. 25, 鹿児島, 国分 秀也, 三浦 百合香, 的場 元弘, 新井 万理子, 松原 肇, 矢後 和夫
 4. 第 48 回日本癌治療学会学術集会, 日本癌治療学会, 頭頸部癌に対する緩和医

療, 2010.10.28, 京都, 松永 夏来,
的場 元弘

5. 6th Research Congress of the EAPC,
Population pharmacokinetic analysis
of transdermal fentanyl in Japanese
patients with cancer pain, 2010.6.12,
Glasgow UK, Hideya kokubun, Keniti
Ebinuma, Motohiro Matoba, Misako
Fukawa, Hajime Mastubara, Kazuo Yago

6. 13th WORLD CONGRESS ON PAIN(IASP),
DEVELOPMENT OF A RAT MODEL FOR
CANCEROUS PERITONITIS PAIN ,
2010.8.31, MONTREAL M.Suzuki,
M. Matoba, H.Sasaki, K.Terawaki,
S.Ahiraishi, Y.Uezono

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

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）
分担研究報告書

新規緩和治療薬の作用機序検証：カナビノイド製剤のがん病態への効果
研究ならびにリドカインのがん性腹膜炎に対する鎮痛メカニズムと脊椎
骨転移動作時痛モデルによるケタミンの鎮痛効果およびメカニズムの
解明についての研究

白石 成二 国立がん研究センター研究所
がん患者病態生理研究分野がん疼痛研究ユニット ユニット長

研究要旨：本研究においては、1. がん性腹膜炎疼痛評価モデルを作製し、リドカインの鎮痛効果のメカニズムを分子細胞レベルで解明する。2. 脊椎骨転移動作時痛モデルによるケタミンの鎮痛効果およびメカニズムを解明する。3. カナビノイド製剤の制吐・食思増進・鎮痛作用の分子細胞メカニズムを解明する。以上の目的の下、研究を行った。1. 胃がん細胞をマウスに植え付けがん性腹膜炎ラットを作成した。これを用いて疼痛評価を行った。同モデルにおいてはモルヒネ高濃度でも鎮痛効果を示しにくいこと、またリドカインは単独で鎮痛効果を有すること、さらにモルヒネ+リドカインではほぼ完全に鎮痛効果を示すことを証明した。現在そのターゲットとなる分子の解析を行っている。2. 乳がん細胞をラットの第6腰椎に植え付け乳がん脊椎骨転移モデルを作製し行動薬理学的に疼痛評価を行った。モデル作製10日以後有意に痛覚閾値の低下と allodynia 症状が見られた。ケタミンの鎮痛効果は認められたが、同じ NMDA 受容体阻害薬の MK-801 には有意な鎮痛効果が認められなかった。このモデルは、両側の障害であり、Limb-use abnormality では鎮痛効果の評価は困難と考えられ、定量的な痛みの評価法が必要と思われた。3. 米国で用いられているカナビノイド製剤ドロナビノールの細胞シグナルについての検討を行った。ドロナビノールは研究で用いられているカナビノイド試薬と同等の作用を示し、カナビノイド受容体を介した反応を引き起こすことがわかった。さらにメカニズムの詳細な解明を行い、次年度行われるドロナビノール Phase I 試験に向けての基礎データを蓄積する。

A. 研究目的

本研究は、

1. がん性腹膜炎疼痛評価モデルを作製し、オピオイドの効きにくいがんの腹膜播種に伴う痛みの発現メカニズムを明らかにし、病態生理に基づいた治療薬の開発を目的とする。また、このような痛みに対して臨床現場で経験的に用いられている低用量のリドカイン全身投与の抑制効果について考察する。
2. 脊椎骨転移動作時痛評価モデルを作製し、オピオイドの効きにくい脊椎骨転移

に伴う動作時痛のメカニズムを明らかにし、動作時痛に奏効すると言われていたケタミンの鎮痛効果およびその作用メカニズムを明らかにする。

3. カナビノイド製剤の制吐・食思増進・鎮痛作用の分子細胞メカニズムを解明する。特に米国で用いられているカナビノイド製剤、ドロナビノールの作用メカニズムを検討し、当研究班にて実施予定のドロナビノール Phase I 臨床試験に向けての基盤データを構築することにある。

B. 研究方法

本年度は、

1. がん性腹膜炎疼痛評価モデルの作製にあたり、60As6Lm 低分化型胃がん細胞をヌードマウスの腹腔内に移植し、モルヒネならびにリドカインの疼痛軽減に至る痛み評価を行った。

2. 脊椎骨転移動作時痛モデルは、Fischer 344 female rat を麻酔下に開腹し、第6腰椎の前面を剥離して約 2mm の深さの骨孔を作製し、ラット乳がん細胞 CRL-1666 を注入し作製した。行動薬理的に痛みを評価した。評価項目は、BBB locomotor rating scale、Limb-use abnormality、Guarding behavior、von Frey test と paintbrush touch test (allodynia score) を行った。ケタミンを腹腔内投与し鎮痛効果を調べた。

3. カナビノイド製剤ドロナビノールの制吐・食思増進・鎮痛作用を惹起する細胞レベルでのシグナル解析にあたり、Baby Hamster Kidney (BHK) 細胞にカナビノイド CB1 受容体を発現させたもの、 μ オピオイド受容体を発現させたものを用いて、それぞれの細胞内シグナルについての評価を行った。

(倫理面への配慮)

本研究では動物モデルの構築と、鎮痛薬のメカニズムの解明などの基礎研究を実施する。従って基礎研究における実験動物については、独立行政法人国立がん研究センター研究所の動物実験倫理審査委員会の承認を得、並びに遺伝子組み換え実験安全管理規定を遵守し、研究を遂行する。また、研究状況の定期報告・実施調査などの対策を行う。

C. 研究結果

本年度の研究成果

1. がん性腹膜炎：未分化型胃がん細胞である 60As6Luc 細胞 (ルシフェラーゼ遺伝子導入済) を C.B17/Icr-scid マウスの腹腔内に移植し、臓側および壁側腹膜に腫瘍結節を形成する胃癌腹膜播種モデルを作製した。移植後

4 週目で 100 % の確率でマウス腹膜に腫瘍形成が認められた。そこで移植 4 週後のマウスの腹部を von Frey フィラメントを用い、Kawabata らの方法に従い疼痛評価を行った。その結果がん移植群では機械的刺激に対する有意な疼痛スコアの増加 (疼痛行動) が認められた。次に急性膵炎モデルマウスの腹痛を有意に抑制するモルヒネ 3 mg/kg をがん移植マウスに皮下投与し疼痛評価を行ったところ、疼痛行動の抑制が認められなかった。高用量モルヒネ 5 mg/kg では疼痛スコアの有意な減少が認められたものの完全ではなかった。モルヒネ 5 mg/kg にリドカイン 0.4 mg/kg を併用すると、残存していた痛みはほぼ完全に抑制された。

2. 乳がん細胞をラット第6腰椎に注入後、14 日目から BBB locomotor rating scale は低下し 18 日目には麻痺が出現した。Limb-use abnormality は、注入後 7 日目より見られ 10 日目には score が 3 であった。Guarding behavior は症状が両側のため評価は困難であった。von Frey test と paintbrush touch test (allodynia score) は注入後 10 日目より有意に痛覚閾値の低下と allodynia 症状が見られた。注入後 10 日目にケタミンの鎮痛効果を調べた。von Frey test と paintbrush touch test ではケタミン (10mg/kg) により改善が見られたが、NMDA 受容体阻害薬の MK-801 (0.1mg/kg) では鎮痛効果が有意ではなかった。ケタミンの Limb-use abnormality に対する効果は、症状が両側のため評価が困難であった。

3. カナビノイド CB1 受容体発現細胞において、ドロナビノールは、いわゆる CB1 アゴニスト試薬と同様の細胞内シグナルを示した。

D. 考察

1. がん性腹膜炎患者の疼痛にはオピオイドが効かずリドカインの奏功する例が少なからずある。そのメカニズム

は明らかになっておらず、さらに効果的なリドカイン使用、あるいはリドカインを超える臨床効果を持つ薬剤の開発等への道は現段階では困難である。今回、リドカインの奏効するがん性腹膜炎マウスモデルを構築し、また、モルヒネが効きにくいことも合わせて証明した。このモデルにおける痛みに関与する諸因子の変動がどうなっているのか？について本年度より解析を行っている。このモデルでは、痛みを伝えるレベルの脊髄神経の μ 受容体発現が少ないこと、また、リドカインのターゲットと考えられている電位依存性Naチャンネルの発現がコントロールと比較しかなり異なっていることなどがpreliminaryではあるが確認できている。今後はさらに詳細な解析を行い、リドカインを含めたがん性腹膜炎に奏効する薬物の検索を順次行っていく予定である。

2. 乳がん脊椎骨転移モデルラットを用いて脊椎転移による痛みの評価を行動薬理学的に行い、痛覚過敏やallodyniaは評価できたが、動作時の痛みの評価はLimb-use abnormalityのみ可能であった。このモデルは、両側の障害であり、Limb-use abnormalityでは鎮痛効果の評価は困難と考えられる。定量的な痛みの評価法が必要と思われ、次年度はラットの運動量と疼痛時に発声する超音波の測定を行う予定である。ケタミンの鎮痛効果は認められたが、MK-801では有意な効果が認められなかったため、NMDA受容体以外の作用も考えられる。
3. カナビノイド製剤ドロナビノールは、米国においては末期がん患者の制吐作用、食思増進作用を目的に使用されている。本邦においても、化学療法時の嘔吐作用、末期がんの食思不振に対してその使用を考慮していきたいと考えている。細胞レベルでのシグナルについては、ドロナビノールはカナビ

ノイド受容体に働き細胞反応を、カナビノイドアゴニスト試薬とほぼ同等の効力で引き起こした。さらに細胞レベル、動物レベルでのデータを集積し、次年度のドロナビノールPhase I臨床試験に至る基礎データを蓄積していく予定である。

E. 結論

脊椎骨転移疼痛モデルマウスの痛みはケタミンで、がん性腹膜炎疼痛モデルラットの痛みはリドカインにより軽減した。これらのモデルは臨床での知見に合致するものであり、これらのモデルを用いて疼痛発生機序、薬物作用機序の解明を行う。米国で用いられているカナビノイド製剤ドロナビノールの細胞シグナルについての検討を行った。ドロナビノールは研究で用いられているカナビノイド試薬と同等の作用を示し、確かにカナビノイド受容体を介した反応を引き起こすことがわかった。さらにメカニズム解明を行い、次年度行われるドロナビノールPhase I試験に向けての基礎データを蓄積する。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Minami K, Sudo Y, Shiraishi S, Seo M, Uezono Y. The analysis of the effects of anesthetics and ethanol on m-opioid receptors. J Pharmacol. Sci, 112:424-431, 2010
2. Miyano K, Morioka N, Sugimoto T, Shiraishi S, Uezono Y, Nakata Y. Activation of the neurokinin-1 receptor in rat spinal astrocytes induces Ca^{2+} release from IP_3 -sensitive Ca^{2+} stores and extracellular Ca^{2+} influx through TRPC3. Neurochem. Int, 57 : 923-934, 2010

3. Ando Y, Hojo M, Kanaide M, Takada M, Sudo Y, Shiraishi S, Sumikawa K, Uezono Y. S(+)-Ketaminesuppresses desensitization of γ -aminobutyric acid type B receptor-mediated signaling by inhibition of the interaction of γ -aminobutyric acid type B receptors with G protein-coupled receptor kinase 4 or 5. *Anesthesiology*, 114:401-411, 2011
 4. 白石成二, : ストレスと副腎髄質と麻酔, : *Anesthesia Century* 21, 12:4-10, 2010
2. 学会発表
1. 白石成二, : 疼痛治療の新しいターゲットとしての TRPV1 社団法人日本麻酔科学会, : 第 57 回学術集会 2010 福岡
 2. 白石成二, : アセトアミノフェン : 古い薬の新たな展望 社団法人日本麻酔科学会, : 第 57 回学術集会 2010 福岡
 3. 白石成二, 南浩一郎, 他 : アセトアミノフェンとプロポフォールの鎮静鎮痛効果の相互作用, : 日本ペインクリニック学会第 44 回大会 2010 京都
 4. 寺脇潔, 白石成二, 他 : がん性悪液質の治療を目指した薬理的アプローチによる研究 (シンポジウム), : 第 84 回日本薬理学会年会 2011 横浜
- 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

疼痛下におけるドロナビノールの精神依存と耐性形成抑制の解明

鈴木 勉 星薬科大学薬品毒性学教室 教授

研究要旨:本研究では、カンナビノイド受容体作動薬である WIN-55, 212-2 あるいは米国で臨床使用されているドロナビノールを用いて、非疼痛下および疼痛下における依存形成能について基礎的検討を行った。非疼痛下あるいは疼痛下において、ドロナビノールは側坐核領域における dopamine 遊離促進作用を示さなかった。さらに、非疼痛下あるいは疼痛下において、ドロナビノールを併用することにより、morphine 誘発 dopamine 遊離促進作用をほぼ完全に抑制した。これらの結果は、カンナビノイド受容体作動薬である WIN55, 212-2 における先行実験の結果と相関していることから、ドロナビノールも精神依存形成能をほとんど有していないことが予想される。

A. 研究目的

日本では大麻草及びその成分は大麻取締法、大麻の合成化学成分は麻薬及び向精神薬取締法により規制され、大麻草とその成分は医療目的であっても使用、輸入ならびに所持は禁止されている。一方、米国では合成大麻成分のドロナビノール(合成テトラヒドロカンナビノール: THC)はマリノールという商品名で販売され、末期エイズ患者の食欲増進、がんの化学療法に伴う吐き気の緩和のために処方されている。また、morphine などの麻薬性鎮痛薬や非ステロイド性抗炎症薬により十分な効果が見られない疼痛に対してマリノールが有効であるとも言われており、鎮痛薬としても有用性が期待されている。臨床において疼痛治療薬あるいは鎮痛補助薬としてカンナビノイド製剤を使用するためには、カンナビノイドが有する依存形成能について明らかにすることが急務である。そこで、本研究ではカンナビノイド受容体作動薬の依存形成能に関する基礎的検討を行った。

B. 研究方法

実験には SD 系雄性ラット (250~300 g) および ICR 系雄性マウス (25~30 g) を

使用した。また、カンナビノイド (CB) 受容体作動薬として、WIN-55, 212-2 (WIN) あるいはドロナビノールを使用した。神経障害性疼痛モデルは、右側後肢大腿部坐骨神経を半周結紮することにより作製した。CB 受容体作動薬の処置による報酬効果は、conditioned place preference (CPP) 法に従い測定した。側坐核領域における morphine あるいは WIN 誘発 dopamine 遊離促進作用は in vivo microdialysis 法に準じて検討した。In vivo microdialysis 法は、pentobarbital (50 mg/kg, i. p.) にて麻酔を施した後、ラットを脳定位固定装置に固定し、ガイドカニューレをラット脳アトラス図に基づき目的とする脳部位に挿入した。カニューレ挿入後、HPLC-ECD システムを用いて薬物処置後の側坐核領域における dopamine およびその代謝物の分離定量を行った。

(倫理面への配慮)

すべての実験は星薬科大学内で行ない、その際の実験は学内の動物委員会規定に準じて行なう。現在までの段階で、本研究を遂行するにあたり、動物の飼育、使用に関して上述した学内委員会の承認はすでに得ている。

C. 研究結果

まず、WIN の疼痛下および非疼痛下における精神依存形成能について評価を行った。非疼痛下では WIN の慢性腹腔内投与により報酬効果が認められたが、坐骨神経結紮による神経障害性疼痛下ではほとんど認められなかった。次に、WIN の morphine 誘発報酬効果に対する影響について検討を行った。まず、側坐核領域における morphine 誘発 dopamine 遊離促進作用に対する WIN 前処置の影響を検討した結果、morphine 誘発 dopamine 遊離促進作用は WIN により有意に抑制された。これと相関して、morphine 誘発報酬効果は WIN 前処置により有意に抑制された。一方、非疼痛下あるいは疼痛下において、ドロナビノールは側坐核領域における dopamine 遊離促進作用を示さなかった。さらに、非疼痛下あるいは疼痛下において、ドロナビノールを併用することにより、morphine 誘発 dopamine 遊離促進作用はほぼ完全に抑制された。

D. 考察

以上の結果より、カンナビノイド受容体作動薬であるドロナビノールは疼痛下において有意な精神依存性形成能を示さず、さらに非疼痛下あるいは疼痛下において、ドロナビノールを併用することにより、morphine 誘発 dopamine 遊離促進作用をほぼ完全に抑制することから、ドロナビノールは有効な鎮痛補助薬である可能性が示唆された。今後、鎮痛効果についても詳細に検討することにより、従来の医療用麻薬の欠点を補うような鎮痛薬になりうる可能性もある。

E. 結論

本研究から、神経障害性疼痛モデル動物を用いて米国の臨床で使用される合成大麻成分のドロナビノールが疼痛治療薬として有用である可能性が示唆された。本研究のように、疼痛発現機構を基軸として新たな薬物選択アルゴリズムを確立しようという試みは独創的であると考えられる。今後、

鎮痛作用をも併せ持つカンナビノイド受容体作動薬とモルヒネとの併用による多面的な有用性をさらに詳細に検討していきたい。

F. 健康危険情報

本研究においては、カンナビノイド受容体作動薬であるドロナビノールの危険性を示すような結果は認められなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ikegami, D., Narita, M., Imai, S., Miyashita, K., Tamura, R., Narita, M., Takagi, S., Yokomizo, A., Takeshima, H., Ando, T., Igarashi, K., Kanno, J., Kuzumaki, N., Ushijima, T., Suzuki, T. : Epigenetic modulation at the CCR2 gene correlates with the maintenance of behavioral sensitization to methamphetamine. *Addict. Biol.*, (2010) 15, 358-361
2. Niikura, K., Narita, M., Butelman, ER., Kreek, MJ., Suzuki, T. : Neuropathic and chronic pain stimuli downregulate central μ -opioid and dopaminergic transmission. *Trends Pharmacol. Sci.*, (2010) 31, 299-305
3. 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 μ -opioid-induced place preference. *Addict. Biol.*, (2010) 15, 434-447

2. 学会発表

1. 今井哲司、成田 年、池上大悟、成田道子、田村理絵、鈴木 翔、宮下和彦、

- 葛巻直子、牛島俊和、鈴木 勉：薬物依存の研究（第 440 報）：Ethanol あるいは methamphetamine の投与によるエピジェネティック修飾を伴った脳内遺伝子発現変動の網羅的解析。日本エピジェネティクス研究会，第 4 回年会（2010）
2. K. Nakahara, M. Narita, Y. Matsushima, M. Narita, S. Takagi, K. Niikura, S. Imai, N. Kuzumaki and T. Suzuki: Is dopaminergic neuron projecting from the ventral tegmental area to the cingulate cortex critical for the morphine-induced rewarding effect? The College on Problems of Drug Dependence (CPDD) 72th Annual Scientific meeting (2010)
 3. S. Imai, M. Narita, K. Niikura, M. Saeki, M. T-Narita, N. Kuzumaki, T. Suzuki. Molecular mechanism unders underlying the reduced opioid reward associated with alteration of micro-RNA expression and epigenetic modulation under the neuropathic pain. The International Narcotics Research Conference (2010)
 4. T Suzuki, S Imai, M Narita, K Niikura, N Kuzumaki, M Narita: Molecular mechanisms underlying the lack of μ -opioids-induced rewarding effects associated with the downregulation of central dopaminergic transmission under the neuropathic pain-like state. World Pharma (2010)
 5. 今井哲司、成田 年、新倉慶一、堀内浩、佐伯麻衣、古谷雅治、成田道子、葛巻直子、鈴木 勉：薬物依存の研究（第 441 報）：慢性疼痛下での中脳辺縁系 dopamine 神経系における microRNA の発現プロファイリング：Opioid 精神依存不形成に関する分子機構の解析，第 20 回日本臨床精神神経薬理学会、第 40 回日本精神神経薬理学会年会（2010）
 6. 田村理絵、成田 年、今井哲司、池上大悟、成田道子、鈴木 翔、宮下和彦、葛巻直子、五十嵐勝秀、菅野 純、牛島俊和、鈴木 勉：薬物依存の研究（第 442 報）：Ethanol あるいは methamphetamine 処置による依存形成時のエピジェネティック修飾を伴った脳内遺伝子発現変動の解析，第 20 回日本臨床精神神経薬理学会、第 40 回日本精神神経薬理学会年会（2010）
 7. マハルディアン ラハマディ、成田年、今井哲司、葛巻直子、鈴木 勉：薬物依存の研究（第 443 報）：Selective Serotonin Reuptake Inhibitor ならびに serotonin noradrenaline reuptake inhibitor 反復投与による睡眠障害および発現機構の解析，第 20 回日本臨床精神神経薬理学会、第 40 回日本精神神経薬理学会年会（2010）
 8. 吉澤一巳、成田 年、磯谷香奈、葛巻直子、長瀬 博、鈴木 勉：薬物依存の研究（第 444 報）： κ オピオイド受容体作動薬 U-50,488H の弁別刺激効果に関する行動薬理学的解析，第 20 回日本臨床精神神経薬理学会、第 40 回日本精神神経薬理学会年会（2010）
 9. 鈴木智子、成田 年、今井哲司、吉澤一巳、鳥越一宏、佐伯麻衣、武田弘太郎、阿部美奈子、磯谷香奈、葛巻直子、鈴木 勉：新規鎮痛補助薬として期待されるカンナビノイド製剤の依存性形成能に関する基礎的検討，第 4 回日本緩和医療薬学会年会（2010）

10. 葛巻直子、成田 年、今井哲司、成田道子、田村理絵、池上大悟、牛島俊和、鈴木 勉、：依存性薬物の細胞記憶ならびに細胞分化に対する影響，第 45 回日本アルコール・薬物医学会，第 22 回日本アルコール精神医学会，第 13 回ニコチン・薬物依存研究フォーラム，アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会（2010）
11. 中原加恵、成田 年、松島勇紀、成田道子、高木茂実、今井哲司、葛巻直子、鈴木 勉、：モルヒネ誘発報酬効果の維持における腹側被蓋野 - 前帯状回 dopamine 神経の役割，マイクロダイアリシス研究会（2010）
12. 鈴木智子、成田 年、今井哲司、吉澤一巳、佐伯麻衣、磯谷香奈、葛巻直子、上園保仁、鈴木 勉、：薬物依存の研究：第 445 報 カンナビノイド受容体作動薬の依存形成能およびオピオイドとの併用効果，第 131 回日本薬学会（2011）

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

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）
分担研究報告書

脊椎転移に伴う突出痛に対するケタミンの疼痛改善効果の検討

山口重樹 獨協医科大学 准教授

研究要旨：文献的考察により、A δ 神経線維を介した脊髄後角のグルタミン酸の放出が脊椎転移に伴う突出痛の病態であることを推測した。そして、NMDA受容体遮断薬であるケタミンの突出痛の予防投与の医学的意義について検討するために、倫理的配慮された臨床研究概要（脊椎転移に伴う突出痛に対するケタミンの疼痛改善効果の検討）を作成した。

A. 研究目的

オピオイドを中心とした優れた鎮痛薬の開発、普及により、多くのがん患者が痛みから解放されるようになった。しかし、脊椎を有する患者では、鎮痛薬の規則正しい服用によって良好な除痛が得られているにもかかわらず、体動時に出現する「突然、短い時間、間歇的に出現または増強する強い痛み」と表現される突出痛に悩まされていることが多い。この突出痛は、患者の日常生活を著しく低下させる。また、睡眠中の無意識の寝返りの際にも発生し、しばしば睡眠断片化、睡眠時間の減少を引き起こす。そして、度重なる突出痛の出現は不安やうつなどの精神症状の原因となり、患者のQOLが著しく低下することもある。神経障害性疼痛と同様、骨転移由来の痛みは鋭く速く伝わる痛みであり、A δ 神経線維を介した痛みと考えられている。A δ 神経線維は脊髄後角のシナプスにおいてグルタミン酸を介して侵害受容伝達を行う。そのため、グルタミン酸受容体の一つであるNMDA受容体拮抗薬が脊椎転移の動作時の突出痛を軽減する可能性が考えられる。本研究は、「強オピオイドの投与にもかかわらず出現する脊椎転移の伴う動作時の突出痛に対するケタミンの予防効果」について、文献的考察による医学的意義の検討し、その有用性および安全性を検討するための臨床研究の要綱作成、臨床研究の実施を行うものである。

B. 研究方法

A) 本臨床研究の医学的意義の検討：

「強オピオイドの投与にもかかわらず出現する脊椎転移の伴う動作時の突出痛に対するケタミンの予防効果」の医学的意義について、文献的考察を行う。

B) 実施要領の作成：

本臨床研究の開始にあたって、慢性疼痛（がん性あるいは非がん性）に対するケタミンの投与について国内外で報告された文献的考察を行い、研究追行に十分な実施要綱を作成する。臨床研究実施要領では、対象患者の適格基準、必要症例数、ケタミンの投与方法、投与量、効果判定方法、倫理的配慮などが含まれる。

C) 臨床研究の実施：

作成した実施要綱に基づいて、臨床研究に国内で参加可能な施設（20施設程度）で1年間の実施期間内に研究を行う。必要症例数での臨床治験が終了した後、研究の成果について統計学的処理を行い、医学的考察を行う。

（倫理面への配慮）

本研究の実施にあたっては、ヘルシンキ宣言に基づいた臨床試験のための実施要綱を作成し、各施設での倫理委員会の審査、許可を得る。実施要綱を作成するにあたって配慮することを下記に示す。

- 1) 臨床治験追行にあたって、対象者の人権擁護を最優先する。

- 2) 患者のデータの秘密を保持する。
- 3) 研究参加中に予測不能の事態が発生した場合は、速やかに患者の回復のための処置を行い、家族に説明・理解を得ると同時に倫理委員会へ報告し、指示を仰ぐ。
- 4) 研究の協力を拒否したことによる患者やその家族に不利益を生じさせない。
- 5) 臨床試験への同意取得では、臨床試験参加者ががん療養中の患者であることを十分に配慮し、試験参加者と共にその家族に対して、必要な書類を用いて説明した上で、文章にて同意を得る。
- 6) 臨床試験への参加により不利益として、本試験が静脈内投与によること、試験中の入院が必要であることを十分に説明する。
- 7) 臨床試験薬のケタミンが本来麻酔薬であることを十分に説明する。
- 8) 医学的に予測される有効性および副作用について臨床試験参加者の理解を得た後に、本臨床試験の医学上の貢献の予測を十分に説明する。

C. 研究結果

A) 本臨床研究の医学的意義の検討：

ケタミンは視床や新皮質などを抑制し、大脳辺縁系を賦活する解離性麻酔薬として古くから使用されている。一方、多くの基礎研究においてケタミンがグルタミン酸受容体の一つである N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体への拮抗作用を有することが判明してからは、様々な疼痛疾患の治療に応用されている。さらに、ケタミンは麻酔作用を示さないほどの少量で鎮痛効果を発揮することで知られている。

ケタミンががん疼痛治療においてオピオイド以外の有用な鎮痛薬もしくは鎮痛補助薬の一つであることに疑う余地はない。

がん疼痛治療におけるケタミンの臨床では、神経障害性疼痛などのオピオイド抵抗性疼痛への有効性、オピオイドの鎮痛耐性の抑制、突出痛への有効性などが報告されている。これらの基礎、臨床の多くの報告から、本臨床研究を行う医学的意義が明らかになった。

B) 実施要領の作成：

作成した実施要領を下記に示す。

(1) 臨床研究参加への患者適格基準：

下記の全てを満たす患者対象とする。

- 1) 本人による文書同意が得られている患者。
- 2) 同意取得時の年齢が満 20 歳以上、65 歳未満の患者。
- 3) 組織学的又は細胞学的に診断された悪性の固形腫瘍（血液腫瘍は除く）に起因するがん疼痛を有する患者。
- 4) がんが告知されている患者。
- 5) 3 ヶ月以上の生存が期待される患者。
- 6) がん疼痛に対して、経口モルヒネ換算量 30mg/日以上、600mg/日以下の投与を受け、安静時の痛みが良好（Numerical Rating Scale (NRS) スコアで 3 以下）にコントロールされている患者。オピオイドの種類、投与経路を問わない。
- 7) 脊椎転移による痛み（画像診断に一致した痛み）を訴える患者。
- 8) 明らかな神経障害性疼痛の存在のない患者。
- 9) 下記の理由で強い突出痛（NRS スコアで 6 以上）が残存し、活動性に支障をきたしている患者。
 - ①オピオイド鎮痛薬の増量に伴い認容できない副作用の出現
 - ②非ステロイド性消炎鎮痛薬やアセトアミノフェンの併用にもかかわらず、

突出痛が出現。

③鎮痛補助薬の併用投与にもかかわらず、突出痛が出現。

10) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)における Performance Status が Grade1~3に相当する患者

11) 試験薬投与開始 72 時間前から鎮痛薬（定時薬とレスキュー薬を含む）あるいは鎮痛補助薬（上記）の処方、投与方法に変更が行われていない患者。

12) 試験薬投与開始 2 日間において、NRS スコア 6 以上の突出痛を 1 回/日以上訴えた患者。

13) 静脈ルートが確保できる患者。

14) 入院中もしくは入院可能な患者。

(2) 臨床試験参加患者数の決定:

被験者の実薬または偽薬投与前の Numeric Rating Scale (NRS) 得点の平均値を 6 点、投与前後の NRS 得点の変化（個人内での前後差）に関する群間での平均値の差を 1 点、得点の変化の標準偏差を群間で共通で 1.5 点と見積もると、第一種の過誤を 5%（片側）、検出力 80%とした場合、各群で 28 人程度の被験者数が必要となり、試験途中での脱落等を考慮して、1 群 30 人、全体で 60 人を目標参加患者数とした。

(3) 投与薬剤:

ケタミンは厚生労働省から認可された市販品（ケタラール®静注用 200mg、10mg/mL、第一三共株式会社）を用いる。尚、偽薬には生理食塩水（生理食塩水、50mL、大塚製薬工場）を用いる。

(4) 薬剤の投与方法:

実薬群：ケタミンを 3 日間持続投与する。

1) 2mg/kg/日で持続投与開始する。

2) ケタミンの投与開始後 24 時間以内に観察された突出痛の NRS スコアに改善が

みられず（観察された全ての突出痛が NRS スコアで 6 以上）、患者がその増量を望み、かつ副作用が認容されている場合、投与開始 24 時間後にその投与量を 4mg/kg/日に増量できる。

3) ケタミンの投与開始後 48 時間にケタミンの増量はできない。（ケタミンの最高投与量は 4mg/kg/日である）

4) ケタミンの投与開始後 24 時間以降、48 時間に認容されない副作用が出現した場合、ケタミンの投与開始後 48 時間に本人の希望により試験薬の中止もしくはその投与量を 2mg/kg/日へ減量できる。

5) ケタミンの投与開始後 48 時間以降、ケタミンの投与量の変更はできない。ただし、認容されない副作用が出現した場合、本人の希望により試験薬の中止できる。

6) ケタミンは体重あたりで算出された量を生理食塩水で希釈・混合し、総量を 24mL とし、1.0mL/時間、で持続投与する。偽薬群:生理食塩水を 3 日間持続投与する。

1) 生理食塩水のみで総量を 24mL とし、1mL/時間で持続投与する。

尚、実薬、偽薬ともに電動式精密持続注入器を用いて 72 時間持続投与する。

(5) 薬剤の評価:

1) 主評価指標として、患者日誌を用いて、被験者に突出痛が出現した際の NRS スコアを記載してもらい、試験薬投与前後の突出痛（0~10）の NRS スコアを比較する。

2) 副評価項目を下記に示す。

① 試験薬投与前後の突出痛の頻度（回/日）の変化。

② 通常のレスキュー薬の使用状況の変化。

③ 試験薬投与中の全体的な症状評価。

④ 除痛に対する満足感。

⑤ 試験薬の全体的評価

3) 安全性に関する観察・検査項目を下記に示す。

① 有害事象の調査。

② 検査（バイタルサイン、血液・生化学的

検査)。

C) 実施要領の作成：

作成した実施要領，調査票，同意書等を獨協医科大学病院倫理委員会に提出，説明を行い，同委員会の許可を得ることができた。今後は臨床試験参加施設の倫理委員会でも順次許可を得ていく予定である。

D) 臨床研究の実施：

各施設での倫理委員会での許可を得た後に，順次上記の研究実施要綱を用いて平成 23 年度に多施設での無作為振り分けの phase 2 臨床研究を行う予定である。

D. 考察

脊椎転移を有する患者では，動作時に出現する突出痛が患者の QOL を障害する。そのため，何らかの手段でこの突出痛の頻度を減少させ，程度を減じる手段を施さなければならない。しかし，これまでに脊椎転移に起因する動作時痛の予防についての研究はほとんど見当たらない。

骨転移の由来の痛みの伝達には A δ 神経線維が関与しており，その伝達には脊髄後角のシナプスでのグルタミン酸が重要で，グルタミン酸受容体拮抗薬であるケタミン有用である可能性が考えられている。

国内外の文献調査を行った結果，ケタミンを用いた脊椎転に起因する動作時痛の予防効果についての医学的貢献の高さが明白となった。

脊椎転に起因する動作時痛の予防効果に必要なケタミンの投与量について文献的調査を続けたところ，麻酔効果を示さない程度の少量のケタミンの持続静注で十分であることが判明し，本臨床研究での投与量を 2.0~4.0mg/kg/日と設定することになった。

この文献的考察を元に作成した本研究の実施要領は獨協医科大学病院の倫理委員会でも承認され，ケタミンを用いた臨床研究の実施，またその手法が医学的，倫理的配慮がなされているとの結論を得ることができた。さらに，このケタミンの投与量設定で，脊椎転に起因する動作時痛の予防効果に

おけるケタミンの有効性および副作用の認容性を証明できるものと考えている。

そして，本臨床試験でのケタミンの有効性を証明するために必要な症例数は，統計学的検討により 60 例との設定にいたった。必要な症例数を 1 年間で集積するには，研究参加施設は 30 程度であると考えている。

E. 結論

文献的考察を行った結果，年齢が満 20 歳以上，65 歳未満の患者で，組織学的又は細胞学的に診断された悪性の固形腫瘍（血液腫瘍は除く）に起因するがん疼痛を有する患者で，一定量のオピオイドの投与にもかかわらず，脊椎転移に起因する動作時痛を訴える患者へのケタミンの臨床試験の実施要綱の作成を行うことができた。そして，脊椎転移に起因する動作時痛を予防するための安全かつ有効なケタミンの持続投与量を，2~4mg/kg/日と設定するに至った。そして，実施要綱が獨協医科大学病院倫理委員会の承認が得られたため，本研究の実行が可能との判断に至った。

F. 健康危険情報

文献的考察の結果，脊椎転移に起因する動作時痛を予防するための安全かつ有効なケタミンの持続投与量では，投与量の増加に伴って認容できない副作用の出現する可能性が示唆されたが，われわれが設定した投与量（2~4mg/kg/日）での精神症状の発現は少ないと考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hashimoto T, Iwasaki T, Takahashi Y, Kimura Y, Nagao M, Yamaguchi S, Hamaguchi S, Kitajima T. Comparison of bupivacaine, ropivacaine, and levobupivacaine in an equal dose and concentration for sympathetic block in dogs. Reg Anesth Pain Med 2010; 35: 409-4011.

2. Tezuka N, Egawa H, Fukagawa D, Yamaguchi S, Hamaguchi S, Kitajima T, Minami J. Assessment of QT interval and QT dispersion during electroconvulsive therapy using computerized measurements. : J ECT 2010: 26: 41-46.
 3. Otani T, Shinozaki M, Takahashi Y, Ikeda T, Kimura Y, Nagao M, Yamaguchi S, Kitajima T. : Reg Anesth and Pain Med 2010: 35: 525-528.
 4. 山口重樹, 北島敏光, : がん患者さんにおけるオピオイド製剤の使い方. 実験治療 2010: 697: 15-27.
 5. 山口重樹, 北島敏光, : Donald R. Taylor. 非がん性の慢性疼痛患者へのオピオイド処方についての注意点. ペインクリニック 2010: 31: 657-660.
 6. 山口重樹, 北島敏光, : アセトアミノフェンの新たな展開. ペインクリニック 2010: 31: S255-270.
 7. 山口重樹, 北島敏光, : よくある関連痛とその診断. がん患者と対症療法 2010: 21: 28-35.
 8. 山口重樹, 北島敏光, : Donald R. Taylor. オピオイドの乱用と依存の予防と治療. ペインクリニック 2010: 31: 1459-1475.
 9. 山口重樹, 北島敏光, : Donald R. Taylor. 非がん性慢性疼痛へのオピオイド使用. 麻酔科学レクチャー 2010: 2: 658-667.
 10. 山口重樹, 北島敏光, : Donald R. Taylor. 非がん性慢性疼痛オピオイドを用いた慢性疼痛治療の光と影—患者の生活改善をめざして—. Mebio 2010: 28: 4-9.
2. 学会発表
 - 1) 橋本智貴, 山口重樹, 白川賢宗, 北島敏光, : ミルタザピンが有効であった抑うつ、不安を伴ったがん性疼痛の一例. 第39回日本慢性疼痛学会, 東京, 2010年2月
 - 2) 山口重樹, 橋本智貴, 白川賢宗, 濱口眞輔, 北島敏光, : 脊椎転移に伴う動作時の突出痛に対するストロンチウム治療の有用性. 日本ペインクリニック学会 第13回北関東地方会, 栃木, 2010年3月
 - 3) Terashima T, Yamaguchi S, Kitajima T, Hori Y. : Single-cell PT-PCR analysis of expression of serotonin type 3 receptors in superficial dorsal horn neurons in peripheral nerve-injured mice. The Third International Congress on Neuropathic Pain, Athens, 2010年5月
 - 4) 白川賢宗, 山口重樹, 橋本智貴, 北島敏光, 江島泰生, 玉置幸久, 楫 靖, 恵川宏敏, 植木敬介, : ストロンチウム-89 の疼痛緩和治療成績向上のためのガイドラインの作成: ペインクリニック医と放射線科医の役割について. 第15回日本緩和医療学会, 東京, 2010年6月
 - 5) 山口重樹, 橋本智貴, 木村嘉之, 北島敏光, 佐伯吉規, 下田和孝, 岸田さな江, 恵川宏敏, 植木敬介, 古市照人, 志真泰夫, : 研修医を対象とした緩和ケア研修会(日本緩和医療学会 PEACE プロジェクト)の試み. 第15回日本緩和医療学会, 東京, 2010年6月
 - 6) 恵川宏敏, 山口重樹, 橋本智貴, 白川賢宗, 木村嘉之, 北島敏光, : がん性疼痛患者へのミルタザピンの使用経験. 第15回日本緩和医療学会, 東京, 2010年6月
 - 7) 橋本智貴, 山口重樹, 白川賢宗, 岸田さな江, 北島敏光, : 突出痛に対するオピ

オイドレスキュー薬のタイトレーション.
第 15 回日本緩和医療学会, 東京, 2010
年 6 月

- 8) 山口重樹, : モルヒネを語る : 誕生から
200 年を超えた鎮痛薬. 第 15 回日本緩
和医療学会, 東京, 2010 年 6 月
- 9) 山口重樹, : 一味違う麻酔科医/ペインク
リニック医のがん疼痛治療. 日本ペイン
クリニック学会第 44 回大会, 京都, 2010
年 7 月
- 10) 白川賢宗, 山口重樹, 橋本智貴, 恵川
宏敏, 北島敏光, 江島泰生, 玉置幸久, :
ストロンチウム-89 の疼痛緩和治療に
おけるペインクリニック医と放射線科医
の役割について. 日本ペインクリニック
学会第 44 回大会, 京都, 2010 年 7 月
- 11) 橋本智貴, 山口重樹, 白川賢宗, 恵川
宏敏, 北島敏光, : がん性疼痛を訴える
患者に認められたオピオイドの乱用と
依存. 日本ペインクリニック学会第 44
回大会, 京都, 2010 年 7 月
- 12) 國分伸一, 山口重樹, 渡辺正嗣, 岩崎
忠臣, 白川賢宗, 北島敏光, : 突出痛に
対するオピオイドレスキュー薬のタイト
レーションについての試み. 日本ペイン
クリニック学会第 44 回大会, 京都, 2010
年 7 月
- 13) Kitajima T, Hashimoto T, Iwasaki T,
Takahashi Y, Kimura Y, Nagao M,
Yamaguchi S, Hamaguchi S. : Local
anesthetics for sympathetic block.
13th world congress on pain, Montreal,
2010 年, 8 月
- 14) Katol Y, Higashi Y, Yamaguchi S,
Minami J, Kitajima T, Nakagawara M,
Sawada Y, : A Long-Term Accuracy of
Noninvasive Beat-by-Beat Blood
Pressure Measurement under Anesthesia.
American Society of Anesthesiologists

annual meeting 2010, San Diego, 2010
年 10 月

- 15) Yamaguchi S, Higashi N, Ishikawa K,
Nagao M, Kitajima T, : Attempting to
attenuate neuroendocrine stress and
maintain normoglycemia by
remifentanyl. American Society of
Anesthesiologists annual meeting 2010,
San Diego, 2010 年 10 月
 - 16) Kokubu S, Fukuda S, Shirakawa M,
Fukushima T, Yamaguchi S, Fujiwara T,
Akagawa K, Hori Y, : Effects of
HPC1/Syntaxin 1A gene Knockout on
General anesthetic actions of
sevoflurane. 40th Society for
Neuroscience annual meeting, San Diego,
2010 年 11 月
- 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

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）
分担研究報告書

呼吸困難に対するラシックスの吸入療法の臨床試験および
トロメタモール静注による呼吸困難治療の臨床試験

西野 卓 千葉大学大学院医学研究院 教授

研究要旨：吸入フロセミドおよびトロメタモール(THAM)点滴静注の臨床試験のための研究プロトコールの洗練化を行った。研究プロトコールの修正はほぼ終了し、プロトコール審査委員会に審査依頼を提出した。

A. 研究目的

がん患者の呼吸困難に対する新しい治療法を呼吸困難発生機序に基づいた観点から開発する。その一環として、呼吸困難を有するがん患者を対象として吸入フロセミドおよびトロメタモール(THAM)点滴静注の臨床試験を行う。吸入フロセミドに関してはその呼吸困難への有効性を検討する第Ⅱ相試験であり、トロメタモールに関しては安全性と用量の検討を行う第Ⅰ相試験である。

B. 研究方法

的場班研究会での討論、的場班データセンターとの協議を重ね、吸入フロセミドおよびトロメタモール臨床試験のプロトコールの洗練化を行った。

(倫理面への配慮)

本研究では全般にわたり、世界医師会による1964年採択(2002年修正)の「ヘルシンキ宣言」および厚生労働省による平成15年7月30日施行(平成16年12月28日改定)の「臨床研究に関する倫理指針」を遵守する。

C. 研究結果

的場班データセンターよりのプロトコール修正意見を含めた研究プロトコールの検討がほぼ終了し、的場班プロトコール審査委員会へ審査依頼書を提出する段階となった。

D. 考察

プロトコール作成における問題点として、がん患者の呼吸困難に確立した治療法は存在せず、本研究班で標準治療を定義する必要があった。また、がん患者における呼吸困難はがん病態の進行と共に出現するケースが多く、予めがん性呼吸困難の発現を予測することが困難である。さらに、中等度以上の呼吸困難が存在する場合、患者自身が試験に参加するかどうかの正確な判断ができなる可能性がある。そこで、臨床試験の登録は2段階登録とし、第一次登録はがん性呼吸困難を対象を限り、試験参加への説明と同意を得ることとし、第二次登録では試験参加への条件を規定し、その条件に適合した場合のみ試験を施行するようにプロトコールに規定した。的場班プロトコール審査委員会に修正プロトコールの審査依頼をし、審査委員会からの承認が得られ次第、各臨床試験施設での倫理委員会の研究プロトコールの承認を得て、臨床試験を開始する予定である。

E. 結論

吸入フロセミドおよびトロメタモール点滴静注の研究プロトコールの修正がほぼ終了し、プロトコール審査委員会に審査依頼を提出した。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし