

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Dobashi T, Tanabe S, Jin H, Nishino T, Aoe T, : Valproate attenuates the development of morphine antinociceptive tolerance. *Neurosci Lett* 485:125-8, 2010.
2. Tagaito Y, Isono S, Tanaka A, Ishikawa T, Nishino T, : Sitting posture decreases collapsibility of the passive pharynx in anesthetized paralyzed patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 113:812-8, 2010
3. Nishino T, : Dyspnea and its interaction with pain. *J Anesth* 25: 157-161, 2011.
4. Nishino T, : Dyspnoea: Underlying mechanisms and treatment. *Brit J Anaesth*, in press
5. 西野 卓, : 麻酔管理に役立つ呼吸生理。麻酔 59 増刊:S147-S156, 2010.

2. 学会発表

1. Yashiro E, Nishino T, et al. : Effects of different forms of dyspnea on pain perception induced by cold-pressor test.
2. ISARP-2010 meeting, New York.
3. 西野 卓, 八代英子, 他 : 疼痛感受性が高い人は呼吸困難感受性も高いか? 第 57 回日本麻酔科学会、福岡
4. 西野 卓 : 緩和医療における呼吸困難 : 痛みとの相互作用、第 57 回日本麻酔科学会 JA シンポジウム、福岡

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

進行頭頸部がんの症状と機能に関する観察

海老原充 国立がん研究センター東病院 頭頸部腫瘍科形成外科医長

研究要旨： 進行頭頸部がん終末期における観察研究である。進行頭頸部がんにおける全身状態につき EORTC-QLQ-C15-PAL を用いて評価を行い、それと同時に頭頸部がん特有な症状・現象を観察評価することにより、各因子の関連性を解析する。研究結果を基に系統だった頭頸部終末期緩和医療の指針の確立を目指す。

A. 研究目的

頭頸部がん終末期医療では、一定の指針が存在せず、各施設間で異なる方針に基づきケア及び診療がなされている。また、いまだその評価・検討が十分になされているとは言い難く、国内外を通して当領域の QOL についての研究はほとんど行われていないのが実状である。今後、適切な指針が作成されれば、頭頸部専門科を有していない施設・一般診療科における終末期医療がより容易となり、終末期管理が自宅もしくは近辺の医療施設で行われることにより、患者本人の選択肢の拡大や家族の負担軽減にも繋がることが期待される。本研究の主たる目的は進行頭頸部がん患者における終末期に至る QOL 変化に関与している症状を明らかにすることである。また、secondary endpoint として QOL に大きな影響を及ぼす頭頸部がん特有の症状について評価を行う。さらにインフォームドドロップアウトの実態の調査も secondary endpoint とする。進行頭頸部がんの全身状態の変化や局所症状を観察評価することにより、各々の因子の関連性の解析を行い系統だった緩和医療の確立を目指すことを目的とする。

B. 研究方法

本研究は多施設共同・前向き観察研究である。東京大学医学部付属病院緩和ケア診療部による患者 100 人に対する EORTC-QLQ-C15-PAL（質問表）による研究

結果から、必要サンプルサイズを算出した結果 56 例となり、脱落症例数も考慮した上で 65 例を必要登録被験者数とした。前述の研究結果を参考とし、全身的な QOL 評価として EORTC-QLQ-C15-PAL（質問表）を用いることとした。客観的な観察項目は頭頸部がん特有な症状・現象として、気道の形態（気管切開、永久気管孔の有無など）・気道確保の要否（カフ付きチューブでの気道確保の要否）・気道口腔内の病変の有無・腫瘍の自壊および出血の有無・肺転移/胸水の有無・栄養経路（経鼻胃管や胃瘻の有無）・発声の可否・頭頸部の浮腫の有無、を挙げた。同時に動脈血酸素飽和度・意識障害の評価・せん妄の有無の評価も行うこととした。また Secondary endpoint に関連する症状の評価項目として、気道分泌の程度を 4 段階で評価することとした。これらの観察を観察開始日から 4 週間後までは週 1 回（計 5 回）、それ以後は隔週に 1 回観察記録する。観察結果は Web 上で登録を行い、質問表などの記録用紙は観察終了後 2 週間以内にデータセンターへ郵送する。

（倫理面への配慮）

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言および「疫学研究に関する倫理指針」に従って本試験を実施する。本プロトコルでの「医療機関」は、上記指針における「臨床研究機関」に対応する。本研究は観察研究である。研究内容は通常

診療で行われるものであり、患者に与える治療上の不利益は生じない。研究参加に先だつての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと、特に治療を行わないことを前提とする本研究においては、同意を撤回し、治療を受けることに躊躇する必要はないことを明記する。またプライバシーを保護するために患者を特定できる情報は各施設以外に持ち出さず、結果は個人が特定できないかたちで解析・公表する。

C. 研究結果

現在までの進行状況として、国立がん研究センター内の倫理審査委員会の承認を得、データセンターの設置が完了した。既に東病院において症例登録が開始されている。また、各共同研究参加施設（大阪府立成人病センター・愛知県立がんセンター・がん研究会有明病院・埼玉県立がんセンター・千葉県立がんセンター・静岡県立静岡がんセンター・東京大学医学部付属病院・要町病院）においても随時倫理審査委員会の承認を得ている段階である。

D. 考察

頭頸部癌患者の終末期医療については質の高いエビデンスが無く、コンセンサスもはっきりしていない状況である。今回の研究は頭頸部癌終末期に対する初めての前向き研究であり、その手法および結果は今後の研究に大きく役立つものと期待される。

現在症例集積中であるが、登録適格基準などを修正し、より質の高い研究にする予定である。さらに、今回の結果を待ちながら頭頸部癌終末期に対する栄養・薬剤経路の検討などを計画中である。

E. 結論

今後症例の蓄積を重ね、終末期における全身状態の変化と頭頸部がん特有の局所症状との関連性の解析を行う予定である。症例登録後の解析方法の詳細については

別途解析報告書を作成する予定である。

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. Nibu K, Ebihara Y, Ebihara M, et al. Quality of life after neck dissection: a multicenter longitudinal study by the Japanese Clinical Study Group on Standardization of Treatment for Lymph Node Metastasis of Head and Neck Cancer. *Int J Clin Oncol*. 15(1):33-38, 2010.
2. Diko H, Nagai K, Ebihara M, et al. The Role of pulmonary resection in metastatic tumors from head and neck carcinomas. *JJCO*. 40(7):639-644, 2010.
3. Ebihara M, Kishimoto S, Hayashi R, et al. Window resection of the trachea and secondary reconstruction for invasion by differentiated thyroid carcinoma. *Auris Nasus Larynx*. 38:271-275, 2011.
4. Miyamoto S, Sakuraba M, Ebihara M, et al. Free jejunal patch graft for reconstruction after partial hypopharyngectomy with laryngeal preservation. *Arch otolaryngol Head Neck Surg*. 137(2):181-186, 2011.

2. 学会発表

1. 喉頭癌放射線治療後再発に対する救済治療としての喉頭垂直部分切除術について、第3回喉頭機能温存治療研究会、H22年9月18日

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

分担研究課題名：臨床試験ネットワーク、およびデータセンターの構築

山口拓洋 東北大学病院医学系研究科医学統計学分野 教授
岩瀬 哲 東京大学医学部付属病院緩和ケア診療部 副部長

研究要旨：医師主導型臨床試験では、時間が割けない、プロトコル審査委員会や効果安全評価委員会の設置ができない、登録業務や進捗管理業務が困難、CRF（症例報告書）作成やデータ入力システムの構築ができない、データマネジメントの難しさ、Protocol Violenceが多い、データ入力、回収の不良（モニター・CRCがいない）などの問題点が指摘されており、とくに多施設共同の臨床試験の実施は困難とされている。そこで本研究班では、企画された緩和医療の介入試験を効率的に管理するシステムを構築して、質の高いエビデンスを創出することを目指した。

A. 研究目的

緩和医療における医師主導型臨床試験を効率的に管理し、質の高いエビデンスが創出できるシステムの構築を目標とした。

B. 研究方法

緩和医療の医師主導型臨床試験を下記の6つのフェーズに分け、それぞれのフェーズで必要となる業務を設定して、臨床試験の全過程（開始から終了まで）を管理するシステムを考案。実際に臨床試験を開始して、本研究班に参加している研究者、研究協力者、生物統計家、データマネージャで構成される運営委員会が、臨床試験の進捗報告をもとに管理システムを再検討し、修正を加えた。

1) プロトコル作成(臨床試験開始)

主任研究者をグループ長とするプロトコル作成ワーキンググループ(WG)を結成。本研究班で作成したプロトコル・フォーマットに従ってプロトコルの完成を目指す。また、主任研究者は臨床試験に参加する施設を募って、とりまとめを行う。また同時に、運営委員会は第三者で構成されるプロトコル審査委員会と効果安全評価委員会を設置した。両委員会のメンバーには臨床試験の経験者を5名以上選出して、メンバーには両委員会委員の

兼任を依頼した。

緩和医療の臨床試験は他の領域の臨床試験とは異なり、有害事象の発生頻度が高くなる可能性があるため、効果安全評価委員会の債務と審査手順は厳しく検討していく。

2) データセンターの設置

プロトコルの説明・同意文書、CRF、データベースを作成。インターネットでデータを取得し、欠損チェック、整合性チェックなどのデータチェックを自動で、管理できるシステムを構築。また、データ欠損等に対するリマインダー機能、つまり登録もれがあった場合にメールで催促されるシステムを構築し、業務の効率化を図る。

3) 倫理委員会申請・承認

WGで完成されたプロトコルは、第三者で構成されるプロトコル審査委員会にプロトコルの審査を依頼。プロトコル審査委員会がプロトコルを承認したら、主任研究者は臨床試験参加施設の代表研究者に指示して、各施設の倫理委員会にプロトコルの倫理審査を申請して承認を得る。

4) 研究(登録)開始

臨床試験参加施設の代表研究者は、本研究

班が構築したインターネット上のデータセンターを利用して症例をエントリーする。

5) データの固定

データのクリーニングを行う。有害事象を手順に従って処理し、報告する。

6) エントリー終了 (臨床試験終了)

データセットを作成。統計責任者が結果解析して、主任研究者が研究をまとめて結果を報告し、論文化する。

(倫理面への配慮)

本班研究に関係する全ての研究者はヘルシンキ宣言および関係する指針(「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床試験に関する倫理指針」など)に従って本研究を実施する。また、本班研究は、プロトコル審査委員会、臨床試験参加施設の倫理委員会(IRB)の承認が得られた場合のみ対象者の登録を可能とする。研究計画書には、対象者の安全やプライバシーの保護、説明文書を用いた自由意思による同意の取得を必須としており、登録に先立って患者より同意を得、同意文章を保管する。

C. 研究結果

1. プロトコル作成

1) がん性呼吸困難に対するトロメタモール(THAM)静注の安全性と用量の検討 P-I study, 主任研究者: 西野 卓 千葉大学医学部附属病院

2) フロセミド吸入によるがん性呼吸困難改善効果の検討 Randomized P-II study, 主任研究者: 西野 卓 千葉大学医学部附属病院

3) 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 Randomized P-II study, 主任研究者: 山口 重樹 獨協医科大学附属病院

4) がん性腹膜炎に対するリドカインの疼痛改善効果の検討 Randomized P-II study, 主任研究者: 的場 元弘 国立がん

研究センター

2. プロトコル審査

下記2プロトコルにおけるプロトコル審査委員会の第一次審査終了。本年度中に2次審査終了の見込み。

1) がん性呼吸困難に対するトロメタモール(THAM)静注の安全性と用量の検討 P-I study, 主任研究者: 西野 卓 千葉大学 医学部附属病院

2) フロセミド吸入によるがん性呼吸困難改善効果の検討 Randomized P-II study, 主任研究者: 西野 卓 千葉大学医学部附属病院

3. 臨床試験キックオフミーティング下記2プロトコルにおける参加施設への説明会を平成23年度4月に開催予定

1) がん性呼吸困難に対するトロメタモール(THAM)静注の安全性と用量の検討 P-I study, 主任研究者: 西野 卓 千葉大学医学部附属病院

2) フロセミド吸入によるがん性呼吸困難改善効果の検討 Randomized P-II study, 主任研究者: 西野 卓 千葉大学医学部附属病院

4. データセンター

インターネットに接続されたサーバーコンピュータ上でプログラムとホームページからなるデータセンターを開発。インターネットでデータを取得し、欠損チェック、整合性チェックなどのデータチェックを自動で、管理できるシステムを構築した。また、データ欠損等に対するリマインダー機能も備えた。

5. プロトコル審査委員会/効果安全評価委員会

プロトコル委員/効果安全評価委員は腫瘍内科医、緩和ケア医、生物統計家など

8名の委員を選出。本班研究の臨床試験が終了するまで両委員会の委員を兼任。

D. 考察

千葉大学プロトコル（第1相試験および第2相試験）は、平成23年度4月から症例エントリーを開始する予定である。次年度には、データセンターによるデータ管理や臨床試験支援機能を果たすのはもちろんのこと、効果安全性評価委員会によるモニタリングを十分に機能させることで、より科学性・安全性の高い試験の実施を目指す。

今後わが国では、多施設共同臨床研究を行なうために、緩和医療の領域でもデータセンターの機能をIT（情報通信技術）で担うという動きが活発になることが予想される。実際、わが国ではNRN（Neonatal Research Network 新生児臨床研究ネットワーク）がインターネットを利用した独自の多施設共同臨床研究支援システムを開発し、1998年から活動を開始している。また、2000年3月よりUMIN（大学病院医療情報ネットワーク）がインターネット医学研究データセンターのサービスをはじめた。1999年、FDA（Food and Drug Administration）は臨床試験のコンピュータシステムに関する要件をガイダンスとして詳しく提示しているが、今後はこのガイダンスに準拠してインターネット利用システムを実装していく必要があると考えられる。インターネットを利用したデータセンターでは、データのsecurityの問題が最重要課題となる。データの作成時点から受け取り時点まで真正性と秘密性を保証するためには文書の暗号化が必要であり、通信の暗号化には、日本ベリサイン社の128ビットSSL暗号化対応サービスを用いる予定。また、症例登録や登録患者の情報を閲覧する際には、厳格な個人認証が必要となるので、個人認証の方法は、ユーザー名とパスワードを組み合わせる。そして、電子記録（データ）がオリジナルから変更されていないことを保証するために、すべてのデータ操作はシステムソフトウェアの監視下に置き、監査証跡を残さず

データを操作することができないシステムを設計する予定である。

E. 結論

本研究班では緩和医療における医師主導型臨床試験を効率的に管理し、質の高いエビデンスが創出できるシステムの構築ができつつある。

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

なし

2. 学会発表

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

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

骨転移疼痛モデルの作成と新たな鎮痛法開発に関する研究

分担研究者 川股知之 信州大学医学部麻酔蘇生学講座 准教授

研究要旨：本研究は骨転移痛の機序とそれに基づいた治療法を開発することを目的とした。以上を明らかにするために骨髄に投射する知覚神経の神経化学的特性を明らかにするとともに、骨転移疼痛モデル動物を作成・解析した。骨髄に投射する知覚神経の神経化学的特性を明らかにするために逆行性神経トレーサーを用いて、トレーサーを取り込んだ神経細胞体と神経マーカーの共存を検討した。その結果、骨髄にはペプチド含有神経と有髄神経が投射し、ペプチド非含有神経は投射しないことが明らかとなった。また、骨髄に投射する知覚神経は TRPV1 および TRPV2 を発現することが明らかとなった。また、大腿骨転移性疼痛モデルマウスを作成し、疼痛関連行動評価が可能であることを確認した。大腿骨転移性疼痛モデルマウスでは TRPV1 陽性神経が自発痛関連行動を選択的に伝達していることが明らかとなり、正に電荷した局所麻酔薬が選択的に自発痛関連行動を減弱させることが明らかとなった。さらに、脊椎転移性疼痛モデルを作成し、単位時間当たりの自発運動量を指標に疼痛を評価したが、移植前と比べ自発運動量の変化は観察できなかった。今後、超音波測定など他の方法による疼痛評価を試みる予定である。

A. 研究目的

本研究は、悪性腫瘍の骨転移痛の機序、特に脊椎転移による痛みの機序を明らかにし、機序に基づいた新たな鎮痛法を開発することを目的とする。具体的には、1. 骨髄に投射する知覚神経の神経化学的特性の解明、2. 大腿骨転移性疼痛モデルの作成と評価法の確立、3. 脊椎転移性疼痛モデルの作成と評価法の確立、4. 機序に基づいた治療法の開発、を行う。

B. 研究方法

本年度は、1. 逆行性神経トレーサー fluoro-gold (F-G) を骨髄内に投与後、後根神経節を採取し、F-G により標識された神経細胞体の神経化学的特性を調べた。2. マウス大腿骨に NCTC2472 を移植し、大腿骨転移痛モデルを作成し、疼痛関連行動の評価を行った。さらに、TRPV1 に注目し疼痛発現機序を調べた。3. マウス

第4腰椎椎体に Lewis lung carcinoma 細胞を移植し、脊椎転移性疼痛モデルの作成と疼痛関連行動評価を行った。

(倫理面への配慮)

本研究計画に当たり、信州大学動物実験倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

本年度の研究成果

1. 骨髄に投射する知覚神経の神経化学的特性

雄性 C57BL/6J 系統マウスの左大腿骨骨髄内および第4腰椎骨髄内に F-G5 μ L 投与し、2 日後に左第2, 3, 4 腰椎後根神経節を採取し、各種神経マーカーとの免疫染色を行った。F-G 陽性後根神経節細胞体はペプチド含有神経のマーカーである calcitonin gene-related peptide (CGRP) や有髄神経のマーカーである neurofilament 200kD

(NF200) に対して免疫陽性を示したが、ペプチド非含有神経マーカーである isolectin B4 (IB4) に対しては陰性であった。足底皮膚には CGRP, IB4 および NF200 陽性神経が投射することが明らかになっている。したがって、骨髄にはペプチド含有神経および有髄神経が投射するが、ペプチド非含有神経は投射せず、皮膚とは異なった神経化学的特性を持った知覚神経が投射することが明らかとなった。また、知覚神経に発現する温度感受性分子である TRPV1 と TRPV2 と F-G 陽性細胞との共存について調べた。F-G 陽性細胞のおよそ 20% が TRPV1 もしくは TRPV2 陽性であることが明らかとなった。また、大腿骨と第 4 腰椎に投射する知覚神経の神経化学特性は同様であった。

2. 大腿骨転移痛モデル作製と疼痛関連行動評価および TRPV1 に注目した疼痛発現機序

Mantyh らの方法に応じて、C3H/HeJ マウスの大腿骨骨髄内に NCTC2472 細胞を移植することにより作製した。移植後、2 週間ほどで大腿骨遠位部の骨髄はほぼ腫瘍に置き換わった。また、行動学的には患肢を振り回す (flinching) 自発痛関連行動、歩行時に患肢をかばう歩行異常 (abnormal ambulation), 立位時に患肢に体重をかけない (abnormal weight bearing), といった骨がん患者で観察されると同様な疼痛関連行動を示した。これらの行動は移植後 1 週間で明らかとなり、2 週間でピークとなり 3 週間で持続した。3 週以後はしばしば大腿骨骨折を引き起こしたため、疼痛関連行動の評価は困難であった。

次に TRPV1 陽性神経が骨髄に投射していることから、TRPV1 陽性神経はどのような疼痛関連行動に寄与しているか検討した。カプサイシンをマウスくも膜下投与し、TRPV1 陽性神経欠損マウスを作製した。カプサイシンを腰部くも膜下投与することにより少なくとも投与 4 週間は胸・腰椎レベルでの骨髄へ投射する TRPV1 陽性神経の欠損が得られた。TRPV1 陽性神経欠損マウスで大腿骨転移痛モデルを作成したと

ころ、対照マウスと比べ abnormal ambulation および abnormal weight bearing は同様であったが、ほとんど flinching を認めなかった。したがって、TRPV1 陽性神経は体動時痛ではなく自発痛を伝達していることが明らかになった。

研究分担者はこれまでの研究で大腿骨転移痛モデルでは TRPV1 が tonic に活性化していることを明らかにした。また、最近の研究で通常は細胞膜を透過しない正に電荷した局所麻酔薬 QX-314 が活性し TRPV1 のポアを通して細胞内に侵入し、局所麻酔薬効果を発揮することがあきらかとなった。そこで、大腿骨転移痛モデルに QX-314 を全身投与したところ用量依存性に flinching のみが減少したが、abnormal ambulation および abnormal weight bearing には変化なかった。

3. 脊椎転移性疼痛モデルの作成

临床上、オピオイド抵抗性難治性疼痛の 1 つと考えられる脊椎転移性疼痛の機序を新たな治療法を開発するために、脊椎転移性疼痛モデルの作成を行った。C57BL/6J マウスを用いた。全身麻酔下に、経後腹膜に第 4 腰椎椎体を露出した。椎体前面を微小ドリルで小孔を開け、30 ゲージ針を装着したハミルトンシリンジで Lewis lung carcinoma 細胞 10^7 個移植した。SMART ビデオ画像解析装置を用いて経時的に単位時間当たりの自発運動量を測定した。しかしながら、移植前、1 週間後、2 週間後で明らかな自発運動量の変化はなかった。

また、移植前と比べて、異常な行動も観察されなかった。現在、小動物用 MRI 装置を用いて移植した腫瘍の生育を経時的に観察するとともに、疼痛関連行動の新たな測定方法を検討している。

D. 考察

1 について

これまで骨髄に対してどのような知覚神経が投射するのか、は不明であった。本研究で逆行性神経トレーサーを用いることにより、骨髄にはペプチド含有神経および有髄神経が投射するが、ペプチド非含有神経は

投射しないことが明らかとなった。また、感覚受容分子として TRPV1 および TRPV2 が骨髄内投射知覚神経に発現することが明らかとなった。したがって、TRPV1 および TRPV2 が骨髄内の異常をセンスしている可能性がある。TRPV1 は様々な生理活性物質によって機能亢進することから骨髄内の炎症性変化を感知することが推測される。また、TRPV2 は細胞膜伸展を感知することが報告されており腫瘍増殖や体動に伴う骨髄内変化を感知している可能性がある。今後さらに、各種疼痛関連分子の骨髄内投射知覚神経での発現・分布について検討する予定である。これらに結果から、骨転移痛責任分子および治療標的分子を推測し、機能研究に導入することによって、骨転移性疼痛の機序およびそれに基づいた治療法開発が可能になると思われる。

2について

Mantyh らの方法に応じた大腿骨転移性疼痛モデルを作成し、3 つの特徴的な疼痛関連行動を経時的に評価できた。Flinching は自発痛関連行動を、abnormal ambulation および abnormal weight bearing は体動に伴う疼痛を表現するものと考えられた。また、移植 3 週間以降では骨折が生じるため、疼痛関連行動評価は難しく、行動評価は移植後 2~3 週間で行うべきと考えられた。

骨髄に TRPV1 陽性神経が投射していることから TRPV1 陽性神経の寄与を検討するために、カプサイシンも膜下投与による TRPV1 陽性神経欠損マウスを作製した。TRPV1 陽性神経欠損マウスでは、TRPV1 陽性神経のみが欠損し、IB4 陽性神経・NF200 陽性神経および脊髄 2 次神経は影響受けない。大腿骨転移性疼痛モデルにおいて TRPV1 陽性神経は体動時痛ではなく自発痛を伝達していることが明らかになった。骨転移病巣では骨細胞が活性化し、その周囲環境は pH4-5 に低下している。また、種々の生理活性物質によって感作された TRPV1 は体温レベルの熱で活性化することができる。したがって、酸および体温によって TRPV1 が活性化し、自発痛を惹起していることが推測された。また、QX-314 の

全身投与により TRPV1 ablation と同様の結果が得られた。QX-314 は tonic に活性化した TRPV1 を介して細胞に流入し、活性化 TRPV1 陽性神経の伝達のみを遮断したと推測された。

3について

脊椎転移性疼痛モデルの作成と行動評価を試みた。現在のところ、移植された腫瘍の増殖について評価していないので、今後、小動物用 MRI 装置を用いて経時的な評価を行う予定である。また、疼痛関連行動評価として SMART ビデオ画像解析装置を用いて経時的に単位時間当たりの自発運動量を測定した。しかし、移植前と比べて変化を見いだせなかった。マウスは 4 肢歩行であるため、脊椎転移による疼痛関連行動の評価は難しい。最近、感覚性疼痛および情動性疼痛を超音波測定により解析する方法が報告されている。次年度では超音波測定装置を購入し、疼痛関連超音波測定を行う予定である。

E. 結論

1. 骨髄に投射する知覚神経の神経化学的特性を明らかにした。
2. 大腿骨転移痛モデルを作成し行動評価に成功した。さらに、自発痛は TRPV1 陽性神経によって伝達されること、また、QX-314 によって自発痛選択的に疼痛緩和できることが明らかとなった。
3. 脊椎転移性疼痛モデルを作成したが行動評価についてさらなる検討が必要である。

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. Yanagisawa Y, Furue H, Kawamata T, Uta D, Yamamoto J, Furuse S, Katafuchi T, Imoto K, Iwamoto Y, Yoshimura M: Bone cancer induces a unique central sensitization through synaptic changes in a wide area of the spinal cord. *Mol Pain* 2010; 6: 38

2. Liang J, Kawamata T, Ji W: Molecular signaling of pruritus induced by endothelin-1 in mice. *Exp Biol Med* 2010; 235: 1300-5
 3. Narimatsu E, Niiya T, Kawamata T, Kawamata M, Yamakage M: Effects of atropine and pralidoxime on neuronal actions of paraoxon in rat hippocampal slices. *Neurosci Res* 2010; 68: 276-84
 4. Kiya T, Kawamata T, Namiki A, Yamakage M: Role of satellite cell-derived L-serine in the dorsal root ganglion in paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy. *Neuroscience* 2011;174:190-199
 5. Kawamata T, Niiyama Y, Yamamoto J, Furuse S: Reduction of bone cancer pain by CBI activation and TRPV1 inhibition. *J Anesth* 2010;24:328-332.
 6. 川股知之: 痛みのメカニズムー末梢で感じて脊髄に伝えるー. *Practice of Pain Management* 2010;1:26-31.
 7. 川股知之. ケタミン. *Anesthesia* 21 2011;13:29-36
 8. 川股知之: 抗不整脈薬. For Professional Anesthesiologists 癌性疼痛. 花岡一雄編. 東京, 2010, pp. 174-7.
 9. 高橋稔之, 川股知之: オピオイドローテーションとは. がん看護別冊 今日からできる緩和ケア. 小山富美子, 山下めぐみ, 服部政治編. 東京, 南江堂, 2010, pp170-3.
 10. 川股知之: がん性疼痛. ペインクリニック別冊 がん疼痛管理に必要な知識. 小川節郎編. 東京, 真興交易(株)医書出版部, 東京, 2010, pps14-s25
 11. 川股知之: 8 節 脊髄腔内 i. t. PGF2 投与モデル. 慢性疼痛治療における有効な薬剤選定と治療薬開発のパラダイム. 東京, 技術情報協会, 2010.
 12. 川股知之: 9 節 腰部脊柱管狭窄モデル. 慢性疼痛治療における有効な薬剤選定と治療薬開発のパラダイム. 東京, 技術情報協会, 2010.
 13. 川股知之: 第1部 術前. IX章 中枢・末梢神経系. 非ステロイド性抗炎症薬を長期に内服している. 麻酔科トラブルシューティング A to Z. 高崎真弓, 河本昌志, 川真田樹人, 岡本浩嗣編. 東京, 文光堂, 2010, pp264-5.
 14. 川股知之: 第1部 術前. IX章 中枢・末梢神経系. 長期に opioid を内服している. 麻酔科トラブルシューティング A to Z. 高崎真弓, 河本昌志, 川真田樹人, 岡本浩嗣編. 東京, 文光堂, 2010, pp266-7.
 15. 川股知之. 悪心・嘔吐. 支持・緩和薬物療法マスター がん治療の副作用対策. 江口研二, 相羽恵介, 門田和気, 高野利実編. 株式会社メディカルビュー社, 東京. Pp127-130, 2011
2. 学会発表
 1. Kawamata T, Ide S, Shimizu F, Fuseya S, Kawamata M: Gq-Coupled Receptors Sensitize TRPV1 through PLCβ3 Activation in Peripheral Nociceptive Neurons. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, San Diego, USA, 2010. 10. 16-20
 2. Narimatsu E, Niiya T, Kawamata T, Kawamata M, Yamakage M: Effects of Atropine and Pralidoxime on Neuronal Actions of Paraoxon in Rat Hippocampal Slices. Annual Meeting of American Society of

- Anesthesiologists, San Diego, USA, 2010.10.16-20
- 2010.10.30
- 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
国内特許出願(2010.3.10出願)
L-セリンを含有する末梢神経障害の予防・治療剤 (2010-053328)
 - 国際特許出願(2011.3.4出願)
L-セリンを含有する末梢神経障害の予防・治療剤 (PCT/JP2011/001303)
3. Kiya T, Kawamata T, Yamakage M: Role of L-Serine in the Dorsal Root Ganglion in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, San Diego, USA, 2010.10.16-20
 4. Kawamata T, Mochizuki N, Furuse S, Tanaka H, Kawamata M: Analgesic Tolerance by Repeated Activation of Spinal Cannabinoid Receptor 1 in Bone Cancer Pain. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, San Diego, USA, 2010.10.16-20
 5. Kawamata T, Fuseya S, Furuse S, Yamamoto K, Kawamata M: Spinal NMDA Receptor Is Involved in Bone Cancer-Induced Ongoing Pain but Not Movement-Evoked Pain. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, San Diego, USA, 2010.10.16-20
 6. Yanagisawa Y, Furue H, Kawamata T, Uta D, Imoto K, Iwamoto Y, Yoshimura M: The plastic changes of spinal excitatory synaptic transmission in a murine model of cancer-induced bone pain. 40th Annual Meeting Neuroscience 2010, San Diego, USA, 2010.11.13-17
 7. 川股知之, : 骨がん疼痛を科学する。(シンポジウム「基礎研究のエビデンスを臨床に生かす」). 第4回日本緩和医療薬学会年会(鹿児島) 2010.9.25
 8. 川股知之. 鎮痛補助薬. (ワークショップ「一歩上を行くがん疼痛治療」). 第48回日本癌治療学会(京都)

研 究 成 果

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
奥坂 拓志, 的場元弘, 他,	疼痛に対する治療	奥坂 拓志 / 羽鳥 隆	膵癌 診療ポケットガイド	医学書院	東京	2010	248-253
的場元弘, 他	がん患者のための体と心の緩和ケア 痛みと悩みをやわらげて自分らしい療養生活を送るために	的場 元弘	がん患者のための体と心の緩和ケア 痛みと悩みをやわらげて自分らしい療養生活を送るために	社会福祉法人NHK厚生文化事業団	東京	2010	1-40
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, 緩和医療ガイドライン作成委員会	がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン,	金原出版	東京	2010	

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Y. Takemura, A. Yamashita, H. Horiuchi, M. Furuya, M. Yanase, K. Niikura, S. Imaida, 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
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	649-660	2010

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	第37巻5号	871-878	2010
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	第37巻9号	1748-1752	2010
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
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
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	335-351	2010

肺癌診療 ポケットガイド

編集 奥坂拓志 / 羽鳥 隆

医学書院

6 疼痛に対する治療

A ペインコントロール

1. 癌性疼痛とは

癌性疼痛とは、癌患者が療養経過中に体験する痛みのすべてを指し、癌自体による痛み(腫瘍の浸潤や増大、転移)、癌治療による痛み(術後痛、化学療法による末梢神経障害や口内炎など)、癌に関連した痛み(筋の攣縮、リンパ浮腫、便秘、褥瘡など)、癌患者に併発した癌以外の疾患による痛み(変形性脊椎症、骨関節炎など)の4種の原因を含んでいる。日常の臨床では、癌自体により引き起こされた疼痛のみを指すこともあるが、癌患者が療養中に経験する苦痛としてとらえ、それぞれの

MEMO 関連痛

関連痛は痛みを訴える周辺に病変を認めず、離れた場所に位置する内臓などの病変が原因となる疼痛である。胆石に伴う右肩痛や心筋梗塞に伴う左肩や上肢への放散痛がよく知られているが、膵臓が原因となる疼痛では、膵臓の神経支配領域の第5～第11胸髄の高さの範囲に関連痛として認められる。疼痛の原因診断が問題になることは少ないが、関連痛の随伴症状として認められる筋収縮などによって呼吸困難が生じるなど症状が修飾されやすい。

第5～第11胸髄からの支配を受ける胸壁や腹壁の筋群の収縮によって吸気の抵抗感が増し、呼吸困難を生じたり、外腹斜筋などの収縮による疼痛や圧痛を認める場合もある。また、同じレベルに限局した交感神経の緊張に伴い、局所の冷感や発汗、立毛筋収縮(鳥肌)が認められる場合もある。これらの随伴症状からこの神経支配領域の内臓(肝臓、膵臓など)の病変の診断につながる場合もあり、重要な概念である。

表3-28 癌性疼痛のメカニズムと治療への反応

	痛みの性質	原因	治療への反応
体性痛	部位が明確 動作時の痛み	胸壁や腹壁などの転移・浸潤、骨転移など	NSAIDs、オピオイドなどの鎮痛薬に反応する
内臓痛	疼痛の所在が不明瞭 鈍痛が多い	内臓などの胸膜・腹膜への転移・浸潤	NSAIDs、オピオイドなどの鎮痛薬に反応する
神経障害性疼痛	独特の性質 しびれ、焼ける、灼る、刺す、ビリビリなど	神経の損傷、麻痺や感覚異常を伴うことが多い	鎮痛薬への反応が悪い 鎮痛補助薬を必要とすることが多い

原因に合わせた治療が行われるべきである¹⁾。

癌自体による痛みのメカニズムは、体性神経などを介した「体性痛」、内臓神経を介した「内臓痛」、神経損傷に伴って生じる「神経障害性疼痛」に分類される。癌性疼痛ではこれらの三つの原因の複数が原因となることがある。特に神経障害性疼痛では、鎮痛薬や、鎮痛補助薬を組み合わせた治療が必要な場合が多く、メカニズムの理解は重要なポイントである(表3-28)。

本項においては、膵臓癌による疼痛とその治療を中心に解説する。

2. 膵臓癌の疼痛

膵臓癌は、診断後の手術あるいは化学療法前の時点では、37%の患者には疼痛はない、34%の患者が中等度未満、29%が中等度以上～高度あるいは激しい疼痛を訴える²⁾。また、疼痛の頻度や発生パターンなどは腫瘍の発生部位によって異なり、膵頭部では約7割、体尾部では約9割に疼痛が発生する。体尾部での疼痛発生は胃や後腹膜へ浸潤に伴って生じると考えられる。腹膜や肝などの腹腔内への転移では、癌性腹膜炎による広範囲な腹痛、腹水貯留に伴う腹膜や腹壁の過進展による腹満感や疼痛を生じやすい。

後腹膜リンパ節への転移では大血管への浸潤や圧迫に伴うリンパ浮腫の原因となったり、神経根の圧迫や炎症による疼痛の

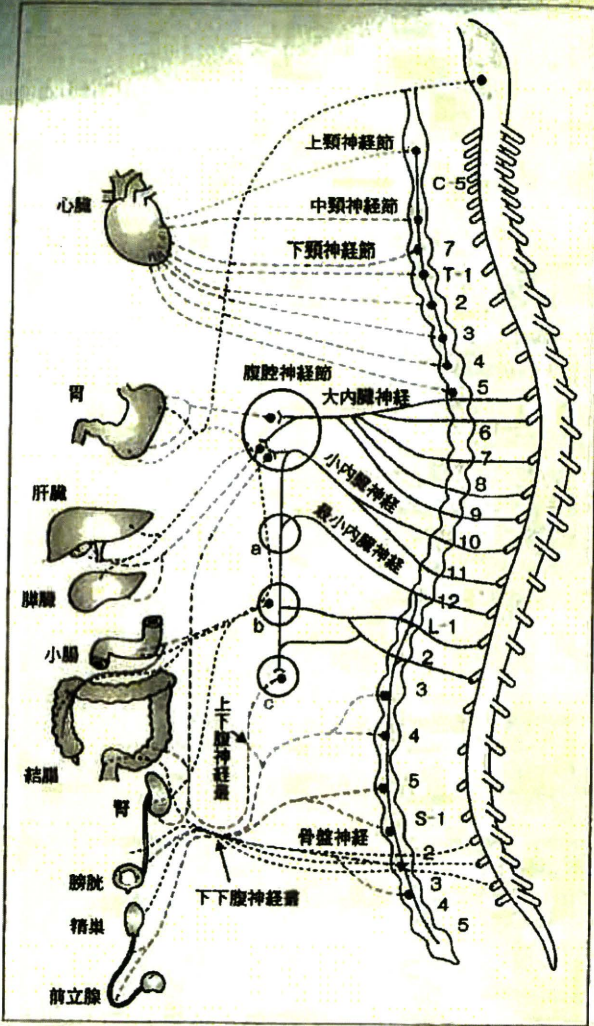


図 3-92 内臓感覚の脊髄への入力

a: 大動脈腎動脈神経節。
b: 上腸間膜動脈神経節。
c: 下腸間膜動脈神経節。

原因となる。また脊椎骨への浸潤が認められる場合には脊柱管内への浸潤を生じ、神経圧迫によって神経障害性疼痛などの原因となる場合もある。

3. 臓腑の関連痛と随伴症状

脾臓や肝臓、胆道の疼痛の信号は、大・小内臓神経を經由してT5~T11の脊髄レベルに入る(図3-92)。疼痛としては比較的上腹部や背部にある程度の広さをもった(漠然とした)疼痛として感じられる。疼痛の程度が強くなると、このレベルの皮膚の感覚異常(痛覚過敏など)や前側壁筋群や後壁筋群の収縮を伴うようになる(表3-29)。この筋収縮によって、胸郭の拡張が制限を受け呼吸困難を訴える場合もある。脾臓の浸潤が広範囲に及び横隔膜の中心部に及ぶようになると、菱形筋(第4頸髄神経の支配)などの肩の筋群の圧痛などを生じる場合もある⁵⁾。

また、神経支配の領域の交感神経の緊張によって、血管収縮(局所の冷感として認める)や発汗、立毛筋収縮(鳥肌)などが認められる場合がある。これらの随伴症状は内臓痛の発生後、一

表 3-29 内臓痛に関する神経支配

筋	神経支配	脊髄レベル
前側壁筋群		
外腹斜筋	肋間神経、腸骨下腹神経	T5~L1
内腹斜筋	肋間神経、腸骨下腹、鼠径神経	T10~L2
腹横筋	肋間神経、腸骨下腹、鼠径神経	T5~L2
腹直筋	腸骨鼠径神経	腸骨鼠径神経
精巣挙筋	肋間神経、腸骨下腹神経	T2~L1
陰部大腸神経	陰部大腸神経	L1~L2
錐体筋	肋間神経、腸骨下腹神経	T12~L2
後壁筋群(胸部)		
肋骨挙筋	脊髄神経後枝内側枝	C8~T11
内外肋間筋	肋間神経	T1~T11
多裂筋	脊髄神経後枝内側枝	T1~T12
後壁筋群(腹部)		
腰方形筋	腰神経叢	T12~L3
大・小腰筋	腰神経叢、大腿神経	T12~L4
腸骨筋	腰神経叢、大腿神経	T12~L4

(尚元弘、富安志郎：見つけよう！ がんの痛みと関連痛。pp2-4. 春秋社。2004より)

6

定の持続期間を経て発生すると考えられ、長期間の疼痛の存在を示唆する。

4. 膵臓癌の疼痛治療

1) 薬物療法

神経などへの浸潤を伴っていない膵臓癌の基本的な疼痛は NSAIDs やオピオイドに反応性のある内臓痛である場合が多く、WHO 方式がん疼痛治療法に従った治療が基本になる。

膵臓癌では疼痛の程度が高度である場合が多く、できる限り早期から十分な鎮痛を行うべきである。

一般的に内臓痛の発生から、痛覚過敏や筋収縮、血管収縮などが認められる場合には、強い疼痛の持続によって、脊髄後角の活性化(NMDA 受容体の活性化)が関与していると考えられ、本来の刺激以上に疼痛が強く伝達されている可能性が高い。このような状況では、通常以上のオピオイドの投与が必要となったり、大量投与でも十分な鎮痛が得られにくい場合がある。したがって、できる限り早期からオピオイド鎮痛薬などによって十分な疼痛治療を行い、脊髄後角の活性化などによる疼痛の増強や随伴症状の発生の予防に努めるべきである。

膵臓癌等の疼痛に対して、モルヒネなどのオピオイドを用いる場合には、Oddi 括約筋の収縮作用が問題になる場合がある。このような場合には、持続硬膜外ブロックや、下記の腹腔神経叢などのブロックも検討されるべきである。

オキシコドンやフェンタニルなどの比較を行った報告はなく、いずれのオピオイドを使用する場合においても Oddi 括約筋の収縮作用については念頭に置く必要がある。

2) 腹腔神経叢、内臓神経ブロック

膵臓を含む上腹部内臓(胃、小腸、肝臓、胆嚢、胆道、膵臓、脾臓、腎臓、副腎)の痛覚は、腹腔神経叢から大・小内臓神経を経由するため、この部分での神経ブロックによって鎮痛を行う方法である(図 3-93)。横隔膜脚を越えて腹腔神経叢まで針を進める腹腔神経叢ブロックと、横隔膜脚、椎体、大動脈で囲まれるコンパートメント内で内臓神経をブロックする内臓神経ブロックがある。いずれの場合でも神経破壊薬を注入する解剖学的な構造が保たれている必要があり、この部分への腫瘍の浸

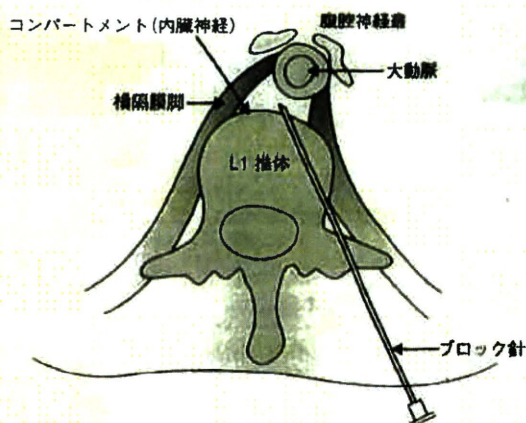


図 3-93 腹腔神経叢ブロック。内臓神経ブロックの際の解剖学的構造(経椎間板法)

潤が高度になると実施が困難になる。

有効率は高く、約 90% の患者で部分的な改善を含めて 3 カ月あるいはそれ以上の効果が認められている。短期的には 89% に有効であり、59% では完全な除痛が 2 週間認められている。また、73~92% の症例では死亡までの期間で一定の効果が継続したと報告されている⁵⁾。

(的場元弘)

■文献

- 1) 世界保健機関編。武田文和訳：がんの痛みからの解放とパリアティブ・ケア—がん患者の生命へのよき支援のために。金原出版、1993。
- 2) Kelsen DP, Portenoy RK, Thaler HT, et al: Pain and depression in patients with newly diagnosed pancreas cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 748-755.
- 3) 的場元弘、富安志郎 見つけよう！ がんの痛みと関連痛。pp2-4. 春秋社、2004。
- 4) Bonica JJ: Cancer Pain: Current Status and Future Needs. Bonica JJ (ed): *Management of Pain*. 2nd ed. pp400-455. Lea & Febiger, Philadelphia, 1990.
- 5) Eisenberg E, Carr DB, Chalmers TC: Neurolytic celiac plexus block for treatment of cancer pain: a meta-analysis. *Anesth Analg* 1995; 80: 290-295.

執筆者一覧 (執筆順)

- 池永 直樹 九州大学大学院院生
- 水元 一博 九州大学病院がんセンター長
- 柳澤 昭夫 京都府立医科大学大学院医学研究科教授・人体病理学
- 江川 新一 東北大学医学部准教授・肝胆膵外科
- 吉田 輝彦 国立がんセンター研究所腫瘍ゲノム解析・情報研究部部長
- 山田 哲司 国立がんセンター研究所化学療法部部長
- 中泉 明彦 京都大学大学院医学研究科教授・内科系
- 高山 敬子 東京女子医科大学医学部消化器内科
- 白鳥 敬子 東京女子医科大学医学部教授・消化器内科
- 田原 純子 東京女子医科大学医学部消化器内科
- 坪井 順哉 松阪市民病院内科
- 山雄 健次 愛知県がんセンター中央病院消化器内科部長
- 田中 幸子 大阪府立成人病センター検診部部長
- 蒲田 敏文 金沢大学大学院医学系研究科経血管診療学(放射線科)
- 糸井 隆夫 東京医科大学講師・消化器内科
- 祖父尼 淳 東京医科大学消化器内科
- 森安 史典 東京医科大学教授・消化器内科
- 松原 淳一 国立がんセンター研究所化学療法部
- 松本 和也 鳥取大学附属病院第二内科
- 光永 修一 国立がんセンター東病院肝胆膵内科
- 古瀬 純司 杏林大学医学部教授・腫瘍内科
- 鈴木英一郎 杏林大学医学部腫瘍内科
- 長島 文夫 杏林大学医学部准教授・腫瘍内科
- 羽鳥 隆 東京女子医科大学医学部講師・消化器外科
- 上坂 克彦 静岡県立静岡がんセンター肝胆膵外科部長
- 大東 弘明 大阪府立成人病センター消化器外科部長

贈呈

膵癌診療ポケットガイド
 発行 2010年3月15日 第1版第1刷©
 編者 奥坂 拓志・羽鳥 隆
 発行者 株式会社 医学書院
 代表取締役 金原 優
 〒113-8719 東京都文京区本郷 1-28-23
 電話 03-3817-5600(社内案内)
 印刷・製本 大日本法令印刷
 本書の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は附随学書院が保有します。
 ISBN978-4-260-00951-5 Y5000

JCOPY (社)出版者著作権管理機構 委託出版物
 本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。