

201118011A (別冊 1/2・2/2, 資料あり)

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23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山田 芳嗣

平成 24 (2012) 年 4 月

目 次

I. 総括研究報告		
がん性疼痛患者のQOL向上のための橋渡し研究連携拠点の構築	1
山田 芳嗣		
(資料)		
a) 試験実施計画書		
b) 統計解析報告書		
c) 付録－関連解析結果		
d) 質問回答書		
e) 翻訳		
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	18
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	22
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	29
廣瀬 宗孝		
7. 臨床研究計画の作成と臨床研究の総括	31
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	45
IV. 研究成果の刊行物・別冊	52

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 科長/副院長 | |
| 6. 廣瀬宗孝 | 福井大学医学部 | 特別研究員 |
| 7. 池田和隆 | 東京都医学総合研究所 プロジェクトリーダー | |
| 8. 服部政治 | 癌研有明病院 | 医長 |
| 9. 住谷昌彦 | 東京大学医学部附属病院 | 助教 |

A. 研究目的

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

B. 研究方法

1. 臨床現場のニーズに応える基礎研究シーズの探索と開発

1-a) Cancer-related neuropathic painの原因分子の同定：がん性神経障害性疼痛モデルとして神経結紮モデルラットを用い、脊髄内でのリゾフォスファチジン酸を中心とした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ルの作成と橋渡し研究の実践

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ルの作成を行い、その検証のための橋渡し研究を実施する。

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

がん性疼痛と同様のメカニズムである侵害受容性/炎

症性疼痛（がん開腹手術後創部痛）をもつ日本人患者を対象に、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)について解析する。さらに、新たながん性疼痛発症メカニズムに関連した遺伝的背景の探索および新規治療法探索のためにアジア人のゲノム情報90%以上を網羅する100万SNPsについての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と治療の提案

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。神経障害性疼痛の治療では、抗うつ薬や抗痙攣薬、不整脈薬などの鎮痛補助薬と麻薬性鎮痛薬の選択基準が曖昧である。これら薬剤の神経障害性疼痛に対する有効性について文献収集および解析することによって治療指針を提案する。さらに、麻薬性鎮痛薬が非がん性慢性疼痛に対しても適応拡大され、使用頻度が激増している。しかし、その使用にあたっては終末期がん性疼痛と非がん性慢性疼痛とでは異なる用量設定や使用方法が推奨される。これらの点を専門家の意見として集約した治療指針を提案する。

(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、神経障害性疼痛の原因分子となっている。モルヒネの脳室内投与による先制鎮痛によりリゾフォスファチジン酸の前駆体であるLPCの脊髄後角および末梢神経後根神経節において観察される増加がほぼ完全に抑制されることを明らかにした。この他、神経障害性疼痛の発現に5-HT受容体2CサブユニットのRNA編集が関連することを明らかにした。これらの研究は、神経障害性疼痛の予防法の開発に繋がるとともに、臨床的には早期治療（麻薬性鎮痛薬の導入）の必要性を提案する発見である。

1-b) 麻薬性鎮痛薬に対する耐性形成機構の解明：①BDNFトランスジェニックマウスに中脳水道周囲灰白質特異的にBDNFを欠損させると、モルヒネ鎮痛耐性が完全に形成されなかった。さらに、 μ オピオイド受容体ノックアウトマウスに中脳水道周囲灰白質特異的に μ オピオイド受容体を発現させると、野生型マウスと同等のオピオイド鎮痛が得られることから中脳水道周囲灰白質が麻薬性鎮痛薬発現の作用部位と特定できた。麻薬性鎮痛薬の慢性投与時に観察されるBDNFやNMDA受容体NR2Aサブユニット発現量増加の機序として、ミクログリア由来のBDNF産生が関連することを明らかにし、それらへの治療方法の検討を行っている。
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と橋渡し研究の実践

主観的な訴えである疼痛を科学的に評価するための臨床試験プロトコルを作成してきた。当研究班が明らかにしたミノサイクリンによる神経障害性疼痛の発症機序のミクログリアの活性化を抑制することによる疼痛治療を、我々が開発した臨床試験プロトコルに準じてopen label studyとしてヒト神経障害性疼痛患者を対象に展開した。16名の神経障害性疼痛患者にミノサイクリンを4週間内服させ、Numerical rating scaleを主要endpointとし、副評価としてマギル疼痛質問表短縮版(MPQ-SF)、7種類の痛みの性質を0-5段階評価、簡易疼痛質問表日本語版(BPI)を用いた。ミノサイクリンによりNRSは減少しなかったが、MPQ-SFは情動評価が有意に減少し、BPIによるQOL評価は改善した。

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) がん開腹術後疼痛患者 66例と終末期がん性疼痛患者 90例の計 156例の遺伝子解析を行った。新規のがん性疼痛関連遺伝子として、(1)ATP受容体P2Y12受容体の遺伝子多型が終末期がん性疼痛の疼痛強度および麻薬性鎮痛薬への低感受性に関連しているが、がん開腹術後疼痛には関連していなかった。メタボ

リック症候群に関連した肥満細胞から分泌される炎症性サイトカインががん開腹術後疼痛（レジスチンとアディポネクチン受容体1）と終末期侵害受容性がん疼痛（レプチンとSERPIN受容体）に関連することを明らかにした。関連解析の結果から関連性は低いと考えられるが、ABATとFREM1が麻薬性鎮痛薬に対する感受性と関連する可能性を示唆した。

4. がん性疼痛緩和ケアの臨床ニーズに即した臨床研究と治療の提案

神経障害性疼痛に用いられる鎮痛補助薬の有効性と副作用のバランスに基づく選択基準について、神経障害性疼痛薬物療法治療指針として日本ペインクリニック学会から発行し、日本麻酔科学会や日本疼痛学会などの疼痛関連学会に教育資料として配布した。さらに続いて、非がん性慢性疼痛に対する麻薬性鎮痛薬の適正使用について、一般臨床医を対象としてその選択方法や適応、用量設定、麻薬性鎮痛薬に対する依存形成の評価方法などを網羅的に含んだ治療指針を2012年に発行するために準備をすすめている。

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：脊髄および末梢神経後根神経節におけるリゾフォスファチジン酸の発現増加に続くミクログリアの活性化をミノサイクリンによって抑制することにより基礎研究では鎮痛効果が得られたが、本研究班で実施した橋渡し研究では有効性が確認できなかった。これを踏まえ、リゾフォスファチジン酸の発現増加の前段階での治療介入を検討し、その前駆体の発現増加を明らかに出来たので、この点での治療介入について今後の基礎研究を推進する。また、ミクログリアの活性化を抑制するミノサイクリンの投与時期の問題も考慮しなければならず、このような点から先制鎮痛についての基礎研究を行った。

1-b) 麻薬性鎮痛薬に対する耐性形成機構の解明：脊髄上位中枢を対象として、麻薬性鎮痛薬の鎮痛機序を解明するとともに同部位での麻薬性鎮痛薬への耐性が形成されていることを明らかにした。耐性形成にはBDNFとNMDA受容体NR2Aサブユニットが関連していることを明らかにし、がん化学療法で用いられるゲフィニティブがその耐性形成の抑制作用を有することを示した。ゲフィニティブは既に化学療法剤として臨床使用されており、ゲフィニティブ使用中の患者の麻薬性鎮痛薬の使用量調査などからがん性疼痛治療への

意義を検討しなければいけない。

1-c) 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基礎研究を継続している。この他、神経障害性疼痛の発症に5-HT_{2C}受容体のRNA編集が起きていることを明らかにし、今後のRNA干渉による遺伝子サイレンシング治療開発の基盤となる。

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と橋渡し研究の実践

ミノサイクリンについての橋渡し研究では、痛みに伴う情動障害を改善させ、患者QOLが改善した。この効果は、脊髄上位中枢（主に大脳）が作用部位として考えられ、脊髄上位での神経障害性疼痛の発症機序についての基礎研究とさらに強力な治療介入を検討しなければならない。このように“基礎研究シーズ→臨床展開→基礎研究へ課題提案”という基礎研究と臨床研究が有機的に連動する橋渡し研究連携拠点の構築に成功した。また、基礎研究シーズの臨床展開にあたっては、その臨床的有効性が基礎研究と同様に観察されないことも明確になり、終末期がん性疼痛患者に対する臨床試験では終末期がん性疼痛患者に対する前段階での有効性確認が倫理的問題から必要であることを示唆する。

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

cyclic AMP応答配列結合タンパクCREBの遺伝子多型が麻薬性鎮痛薬の感受性と関連していることを明らかにし、術後患者の麻薬性鎮痛薬の必要量予測と関連することを示した。

がん性疼痛という単語は、これまで終末期がん性疼痛にしか適応されていないことがほとんどであったが、我々の研究班ではがん性疼痛を「終末期がん性疼痛」と「がん治療期疼痛」に分類し、それぞれの疼痛に対する遺伝子多型の関連を明らかにした。

【P2Y₁₂受容体】P2Y₁₂受容体は、神経障害性疼痛の発症および侵害受容性疼痛の難治化において契機となるミクログリアの遊走および活性化の第一段階である。P2Y₁₂受容体の遺伝子多型の関与は、重症化した終末期がん性疼痛患者だけで観察され、通常の麻薬性鎮痛薬で治療可能ながん開腹術後疼痛患者には観察されなかったことから、P2Y₁₂受容体の遺伝子多型が

疼痛の慢性性に関連することを示唆し、基礎的研究治療に合致する。

【メタボリック症候群関連サイトカイン】メタボリック症候群は、肥満（脂肪細胞の増生と肥大）による全身性の炎症である。これまで肥満は術後疼痛や筋骨格系疼痛（腰痛や膝痛）の危険因子であることは明らかにされていたが、メタボリック症候群関連サイトカインの遺伝子多型とがん性疼痛の関連を明らかにできた。これらサイトカインの神経系における働きを解明する端緒となる。

【麻薬性鎮痛薬の感受性】ゲノムワイド関連解析では、ABATおよびFREM1の遺伝子多型の関連が示唆されたが近接遺伝子との交絡が観察されず、その関連性は極めて低いと評価されている。しかし、ABATは抑制性神経伝達物質GABAの代謝に関連し、自閉症などの精神運動発作との関連が明らかにされており、高次認知機能を介した鎮痛との関連も考えられる。同様にFREM1はto11-like receptorやIL-6を介した炎症と神経免疫応答と関連しており、麻薬性鎮痛薬感受性との関連も考えられる。したがって、これらについては今後の基礎研究による検証が必要である。

E. 結論

がん性疼痛の征圧に向けて基礎研究の観点と臨床ニーズの観点の両方が相互作用的に研究展開している。基礎研究シーズの開発を実臨床に展開することを目標とするとともに、実臨床の現在の問題点を解決するべく臨床研究にも重点を置き、ミノサイクリンについての橋渡し研究を実施し、基礎研究-臨床医が有機的に連携する橋渡し研究コンソーシアムの構築に成功した。

がん性疼痛に関連した遺伝子多型について、探索的研究を行い、これまでの基礎研究を支持する標的分子の他、新規疼痛治療の対象となる脂肪細胞から分泌されるサイトカインの関与を明らかとした。

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; 984281:3p

02) Uchida K, Yasunaga H, Miyata H, Sumitani M, Horiguchi H, Kuwajima K, Matsuda S, Yamada Y. Impact of remifentanyl introduction on practice patterns in general anesthesia. *J Anesth* 25:864-71, 2011

03) Kitamura T, Sato K, Kawamura G, Yamada Y. The Involvement of Adenosine Triphosphate-Sensitive Potassium Channels in the Different Effects of Sevoflurane and Propofol on Glucose Metabolism in Fed Rats. *Anesth Analg* 114(1):110-6, 2012

04) Uchida K, Yasunaga H, Miyata H, Sumitani M, Horiguchi H, Matsuda S, Yamada Y. Impact of remifentanyl use on early postoperative outcomes following brain tumor resection or rectal cancer surgery. *J Anesth*, 10p, 2012

05) 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(1):15-8, 2011

06) 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* 31(4):685-8, 2011

07) 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* 18(2):44-7, 2011

08) 牛尾倫子、住谷昌彦、辛正廣、四津有人、大竹祐子、戸島美智生、張雅素、関山裕詩、山田芳嗣. 三次元動作分析システムを用いた脊髄刺激療法前後の痛み関連運動障害の評価. *日本ペインクリニック学会誌* 19:44-7, 2012

09) R. Iida, K. Iwasaki, J. Kato and S. Ogawa. Bispectral index is related to the spread of spinal sensory block in patients with combined spinal and general anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 106(2):202-7, 2011

10) T. Suzuki, O. Kitajima, K. Ueda, Y. Kondo, J. Kato, S. Ogawa. Reversibility of rocuronium-induced profound neuromuscular block with sugammadex in younger and older patients. *British Jou*

- nal of Anaesthesia 106(6):823-6, 2011
- 11) N. Fukano, T.Suzuki, K.Ishikawa, H.Mizutani, S. Saeki, S.Ogawa. A randomized trial to identify optimal precurarizing dose of rocuronium to avoid precurarization-induced neuromuscularblock. J Anesth 25:200-204, 2011
 - 12) O.Kitajima, T.Suzuki, N.Fukano, S.Saeki, S.Ogawa, Y.Noda. Onset of rocuronium-induced neuromuscular block evaluated subjectively and accerelomyographically at the masseter muscle. J Anesth 25:376-379, 2011
 - 13) T. Furuya, T. Suzuki, A. Kashiwai, J. Konishi,M. Aono, N. Hirose, J. Kato and S. Ogawa. The effects of age on maintenance of intenseneuromuscular block with rocuronium. Acta Anaesthesiol Scand 56:236-239, 2012
 - 14) T.Ehara, Y.Ogawa, J.Kato, K.Aoki, S.Ogawa, K.Iwasaki. The effect of dexmedetomidine on arterial-cardiac baroreflex function assessed by spectral and transfer function analysis. J Anesth, 2012
 - 15) Nakai K, Nakae A, Oba S, Mashimo T, Ueda K. 5-HT_{2C} receptor agonists attenuate pain-related behavior in a rat model of trigeminal neuropathic pain. Eur J Pain 14:999-1006, 2011
 - 16) Nakae A, Nakai K, Yano K, Hosokawa K,Shibata M, Mashimo T. The animal model of spinal cord injury as an experimental pain model. J Biomed Biotech 2011:1-11, 2011
 - 17) Maeda L, Ono M, Koyama T, Oshiro Y, Sumitani M, Mashimo T, Shibata M. Human brain activity associated with painful mechanical stimulation to muscle and bone. J Anesth 25:523-530, 2011
 - 18) Uematsu H, Shibata M, Miyauchi S, Mashimo T. Brain imaging of mechanically induced muscle versus cutaneous pain. Neurosci Res 70:78-84, 2011
 - 19) Kanbayashi Y, Hosokawa T, Okamoto K, Fujimoto S, Konishi H, Otsuji E, Yoshikawa T, Takagi T, Miki T, Taniwaki M. Factors predicting requirement of high-dose transdermal fentanyl in opioid switching from oral morphine or oxycodone in patients with cancer pain. Clinical Journal of Pain, 27(8):664-667, 2011
 - 20) Kanbayashi Y, Hosokawa T. Predictors of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. Peripheral Neuropathy - Advances in Diagnostec & Therapeutic Approaches , Edit. Ghazala Hayat, Pulish with In Tech (Croatia):22-38, 2012.2
 - 21) Nagai J and Ueda H. Preemptive morphine treatment abolishes nerve injury-induced lysophospholipid synthesis in mass spectrometrical analysis. J Neurochem. 118(2):256-65, 2011
 - 22) Ueda H.Lysophosphatidic acid as the initiator of neuropathic pain.Biol Pharm Bull. 34(8):1154-8,2011
 - 23) Kakiuchi Y, Nagai J, Gotoh M, Hotta H, Murofushi H, Ogawa T, Ueda H, Murakami-Murofushi K. Antinociceptive effect of cyclic phosphatidic acid and its derivative on animal models of acute and chronic pain. Mol Pain.7:33, 2011
 - 24) Nishiyori M, Uchida H, Nagai J, Araki K, Mukae T, Kishioka S, Ueda H. Permanent relief from intermittent cold stress-induced fibromyalgia-like abnormal pain by repeated intrathecal administration of antidepressants. Mol Pain.7:69, 2011
 - 25) 植田弘師. 特集「臨床を裏づける神経障害性疼痛の本態」によせて. ペインクリニック 32(10):1455-1456, 2011
 - 26) 永井 潤、植田弘師. 特集：神経障害性疼痛に対するモルヒネ先制鎮痛. ペインクリニック32(10):1457-1463, 2011
 - 27) 西依倫子、植田弘師. 線維筋痛症の薬物療法. 難病と在宅ケア 17(6): 38-42, 2011
 - 28) Sugaya N, Ogai Y, Kakibuchi Y, Senoo E, Ikeda K. Influence of GIRK channel inhibition on relapse risk in Japanese alcohol-dependent inpatients. Jpn. J. Neuropsychopharmacol, in press.
 - 29) Berrocoso E, Ikeda K, Sora I, Uhl GR, Sánchez-Blázquez P, Mico JA. Active behaviours produced by antidepressants and opioids in the mouse tail suspension test. Int J Neuropsychopharmacol 5:1-12, 2012
 - 30) Kobayashi T, Washiyama K, Ikeda K. Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels by different classes of antidepressants. PLoS ONE 6:e28208, 2011
 - 31) Sugaya N, Haraguchi A, Ogai Y, Senoo E, Higuchi S, Umeno M, Aikawa Y, Ikeda K. Family dysfunction differentially affects alcohol dependence and drug dependence: a view from the Addiction Severity Index in Japan. Int J Environ Res Public Health 8: 3922-3937, 2011
 - 32) Fukuda K, Hayashida M, Ikeda K, Koukita Y, Ichinohe T, Kaneko Y. Diversity of opioid requirements for postoperative pain control following oral surgery - Is it

- affected by polymorphism of the mu-opioid receptor? *Anesth Prog* 57:145-149, 2011
- 33) Han W, Takamatsu Y, Yamamoto H, Kasai S, Endo S, Shirao T, Kojima N, Ikeda K. Inhibitory role of inducible cAMP early repressor (ICER) in methamphetamine-induced locomotor sensitization. *PLoS ONE* 6:e21637, 2011
- 34) 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* 7:23, 2011
- 35) Kasai S, Ikeda K. Pharmacogenomics of the human mu-opioid receptor. *Pharmacogenomics* 12:1305-1320, 2011
- 36) Ogai Y, Hori T, Haraguchi A, Asukai N, Senoo E, Ikeda K. Influence of GIRK channel inhibition on alcohol abstinence and relapse risk in Japanese alcohol-dependent outpatients. *日本神経精神薬理学雑誌* 31:95-96, 2011
- 37) Han W, Takamatsu Y, Kasai S, Endo S, Shirao T, Kojima N, Ikeda K. Reduced locomotor sensitization induced by methamphetamine and altered gene expression in ICER overexpressing mice. *日本神経精神薬理学雑誌* 31:79-80, 2011
- 38) 井手聡一郎, 南雅文, 池田和隆. 痛み感受性の遺伝的要因. *ペインクリニック* 33(1):67-74, 2012
- 39) 池田和隆. 脳内報酬系の分子メカニズム. *日本神経精神薬理学雑誌* 31:263-266, 2011
- 40) 菅谷渚, 池田和隆. 報酬系における GIRK チャネルの役割. *日本生物学的精神医学会誌* 22(4):263-268, 2011
- 41) 池田和隆. 依存性薬物作用の解明が拓く新しい精神医学. *精神医学* 53(12):1189-1194, 2011
- 42) 笠井慎也, 韓文華, 畑春美, 高松幸雄, 萩野洋子, 城石俊彦, 小出剛, 池田和隆. 野生由来近交系マウス系統における Oprm1 遺伝子多型とモルヒネ感受性の関連性. *日本神経精神薬理学雑誌* 31:87-88, 2011
- 43) Ogai Y, Chin F, Ikeda K. Assessment of craving to predict relapse in patients with substance abuse/dependence. In: *Advances in Psychology Research*. Vol. 88. New York: Nova Science Publishers, in press.
- 44) 服部政治, 五十嵐妙, 寶田潤子, 佐野博美, 大島勉, 横田美幸. 緩和ケアチームの中での麻酔科医の役割. *Anesthesia* 21 13(3):35-9, 2011
- 45) 服部政治. 緩和医療と麻酔科医. *Lisa* 18, Suppl:6 2-72, 2011
- 46) 服部政治. オキシコドンの特徴. *がんナーシング* 1(4):122-6, 2011
- 47) 服部政治, 佐野博美, 五十嵐妙, 寶田潤子, 七松恭子, 横田美幸. 突出痛の治療・対策. *Progress in Medicine* 31(5):77-81, 2011
- 48) 服部政治, 五十嵐妙, 寶田潤子, 佐野博美, 大島勉, 横田美幸. がん疼痛におけるオピオイド. *Drug Delivery System*. 通巻139号:461-7, 2011
- 49) 五十嵐妙, 服部政治, 寶田潤子, 佐野博美, 横田美幸. 下肢悪性軟部腫瘍切離断術後の幻肢痛に対してトラマドール塩酸塩が有効であった3症例. *ペインクリニック* 32(10):1527-32, 2011
- 50) 服部政治, 佐野博美, 大島勉, 横田美幸. 貼付用フェンタニル3製剤の比較と使い分け. *日本病院薬剤師会雑誌* 48(1):41-4, 2012
- 51) 服部政治, 五十嵐妙, 寶田潤子. 肺癌におけるがん疼痛管理. *医学のあゆみ* 240(13):1210-6, 2012
- 52) 服部政治, 金澤雅, 佐野博美. オピオイドが効かない痛みとその対策. *Modern Physician* 32(1):104-9, 2012
- 53) Sumitani M, Uchida K, Yasunaga H, Horiguchi H, Kusakabe Y, Matsuda S, Yamada Y. Prevalence of malignant hyperthermia and relationship with anesthetics in Japan: Data from the Diagnosis Procedure Combination Database. *Anesthesiology* 114:84-90, 2011
- 54) 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 nerve blockade: A case report. *Anesthesiology Research and Practice* 2011; 494975
- 55) Yoshikawa M, Matsumoto Y, Sumitani M, Ishiguro H. Development of an android robot for psychological support in medical and welfare fields. *Proceedings of 2011 IEEE International Conference on Robotics and Biomimetics (ROBIO 2011)* pp.2378-83
- 56) 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
- 57) 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
- 58) 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.741-9, 2011
- 59) 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.757-62, 2011
- 60) 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* 2(2):94-100, 2011
- 61) 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*24(5):354-60, 2011
- 62) 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* 38(6):977-82, 2011
- 63) 住谷昌彦、宮内哲、山田芳嗣. 難治性疼痛に対する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-幻肢痛に対する神経リハビリテーションの有用性とその応用開発. *福祉介護機器テクノプラス* 5:23-6, 2011
- 64) 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*32(4):575-82, 2011
- 65) 住谷昌彦、山田芳嗣、宮内哲. 幻肢,幻肢痛と鏡像治療. *Clin Neurosci* 29:925-9, 2011
- 66) 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* 54:1049-58, 2011
- 67) 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* 28(6):768-75, 2011
- 68) 住谷昌彦、四津有人、山田芳嗣. 難治性神経障害性疼痛と幻肢痛. *Monthly Book Orthopaedics*24:s159-67, 2011
- 69) 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. p350-5, 南江堂, 2011
- 70) 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
- 71) 住谷昌彦. 第12章ペインクリニック 第1節「神経障害性疼痛・侵害受容性疼痛・がん性疼痛」. 治療/診断技術のニーズとシーズ評価集 技術情報協会p.237-44, 2011
- 72) 住谷昌彦、山田芳嗣. がん性疼痛. *Medicament News* 2059号:1-3, 2011
- 73) 住谷昌彦、宮内哲、四津有人、山田芳嗣. 子どもの痛みを大脳生理から考える. *こども医療センター医学誌* 40:23-9, 2011
- 74) 住谷昌彦、竹下克志. 第3章 主な症候とその薬物療法の実例-神経障害性疼痛. 運動器編：長引く・頑固な・つらい痛みの薬物療法2011 編集：米延策雄, 菊地臣一, 柴田政彦. CBR社 p.38-54, 2011
- 75) 住谷昌彦. 第4章 運動器の痛みにおける薬物治療 ベストプラクティス-疼痛に伴う不眠治療のオプション：ミルタザピン（レメロン®・リフレックス®）錠. 運動器編:長引く・頑固な・つらい痛みの薬物療法2011 編集：米延策雄, 菊地臣一, 柴田政彦. CBR社 p.114-5, 2011
- 76) 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pp.388-92,2011
- 77) 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 pp.375-9, 2011
- 78) 柴田政彦、住谷昌彦、眞下節. CRPSをめぐる最新の話. *慢性疼痛* 30:15-20, 2011
- 79) 住谷昌彦. CRPSに対する神経リハビリテーションとそのメカニズム. *日本カイロプラクティック徒手医学会誌* 12:13-20, 2011
- 80) 住谷昌彦、宮内哲、四津有人、山田芳嗣. 慢性疼痛のメカニズムと最新治療-脳内機序の解明に向けて. *理学療法ジャーナル*46(2):111-6, 2012
- 81) 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, p556-8, 2012
- 82) 住谷昌彦、山田芳嗣. 神経障害性疼痛の治療におけるトラマドールとプレガバリンの位置付け. *臨床麻酔* 36:s389-98, 2012

2.学会発表

- 01) K.Azuma, M.Sumitani, T.Kogure, H.Sekiyama, Y. Yamada. A novel diagnostic examination of the lumbar adhesion arachnoiditis by MRI scanning in s

- upine and prone positions. PAIN WEEK. Las Vegas, 2011.9
- 02) J.Hozumi, M.Sumitani, A.Yozu, T.Tomioka, H.Sekiyama, S.Miyauchi, Y.Yamada. 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. PAIN WEEK. Las Vegas, 2011.9
- 03) K.Ikegami, M.Sumitani, T.Kogure, K.Azuma, H.Sekiyama, S.Miyauchi, Y.Yamada. Donepezil could reverse pregabalin/gabapentin-induced somnolence in patients with neuropathic pain. PAIN WEEK. Las Vegas, 2011.9
- 04) H.Sekiyama, K.Hanaoka, T.Kogure, K.Azuma, M.Sumitani, Y.Yamada. Concurrent quantification of itch sensation and pain in patients with postherpetic neuralgia by PainVision. PAIN WEEK. Las Vegas, 2011.9
- 05) T.Kogure, M.Sumitani, A.Yozu, H.Uematsu, S.Miyauchi, Y.Yamada. Ischemic ulcer pain includes not only nociceptive pain but neuropathic pain components, based on a discriminant function analysis using McGill Pain Questionnaire. PAIN WEEK. Las Vegas, 2011.9
- 06) J. Hozumi, H. Sekiyama, M. Sumitani, K. Azuma, S. Suzuki, Y. Yamada. Opioid switching from sublingual buprenorphine to transdermal fentanyl in patients with chronic nonmalignant pain: a dose-conversion and titration study. Anesthesiology. Chicago, 2011.10
- 07) 穂積淳、関山裕詩、住谷昌彦、小暮孝道、齋藤勇一郎、山田芳嗣。非がん性慢性疼痛におけるブプレノルフィンからフェンタニルへのオピオイドローテーションでの2剤併用法の検討。第58回日本麻酔科学会。神戸、2011.5
- 08) 穂積淳、住谷昌彦、東賢志、小暮孝道、関山裕詩、山田芳嗣。腕神経叢引き抜き損傷後疼痛が口腔内局所麻酔で寛解した1例。第45回ペインクリニック学会。松山、2011.7
- 09) 東賢志、住谷昌彦、小暮孝道、関山裕詩、山田芳嗣。MRIを用いた癒着性くも膜炎の診断方法の開発。第45回ペインクリニック学会。松山、2011.7
- 10) 小暮孝道、住谷昌彦、東賢志、関山裕詩、山田芳嗣。アクチグラフを用いた慢性疼痛患者の睡眠構築に対するフェンタニル経皮吸収型製剤の影響：1例報告。第45回ペインクリニック学会。松山、2011.7
- 11) 池上潔、住谷昌彦、東賢志、小暮孝道、関山裕詩、山田芳嗣。塩酸ドネペジルはプレガバリンとガバペンチン誘発性の眠気を改善する。第45回ペインクリニック学会。松山、2011.7
- 12) 鈴木彩、関山裕詩、住谷昌彦、東賢志、小暮孝道、山田芳嗣。非がん性疼痛患者におけるデュロテップRMTパッチのdose escalationに対する年齢の影響。第45回ペインクリニック学会。松山、2011.7
- 13) 荒木裕子、住谷昌彦、東賢志、小暮孝道、関山裕詩、山田芳嗣。脊髄刺激療法IPGの埋め込み位置（前腹壁と殿部）の予測的比較研究。第45回ペインクリニック学会。松山、2011.7
- 14) 朝元雅明、関山裕詩、住谷昌彦、鈴木愛枝、山田芳嗣。Pain Visionを用いたドライマウスにおける口腔乾燥感の定量評価の試み。第45回ペインクリニック学会。松山、2011.7
- 15) 水枝谷一仁、住谷昌彦、池上潔、牛尾倫子、関山裕詩、山田芳嗣。脊髄刺激療法8極リードにさらに8極リードを追加して脊髄障害性疼痛を良好に管理した1例。第45回ペインクリニック学会。松山、2011.7
- 16) 小暮孝道、住谷昌彦、東賢志、関山裕詩、山田芳嗣。抗精神病薬を併用して医療用麻薬大量投与から離脱した慢性疼痛患者の一例。第14回アルコール・薬物依存関連学会合同学術集会 ニコチン・薬物依存研究フォーラム。名古屋、2011.10
- 17) 阿部博昭、住谷昌彦、荒井裕子、東賢志、小暮孝道、関山裕詩、富山俊也、山田芳嗣。腫瘍脊椎骨全摘術後の神経障害性疼痛2症例の治療経験。第31回日本臨床麻酔学会。宜野湾市、2011.11
- 18) 小川節郎。これからのわが国の痛みの治療を考える：日本疼痛学会の立場から。第45回日本ペインクリニック学会。松山、2011.7
- 19) 中江 文、眞下 節。脊髄損傷モデル動物の疼痛研究への応用。第33回日本疼痛学会、2011年7月23日、愛媛県県民文化会館（松山市）
- 20) 中江 文、眞下 節。情動と痛み。第33回日本疼痛学会、2011年7月23日、愛媛県県民文化会館（松山市）
- 21) 安達友紀、中江 文、柴田政彦、眞下 節。催眠による認知的評価と痛みの変化に関する研究。第33回日本疼痛学会、2011年7月23日、愛媛県県民文化会館（松山市）
- 22) 上野博司、深澤圭太、大西佳子、高取真由美、原

- 田秋穂、深澤まどか、大森美佐子、山下智充、柿原健、細川豊史。非がん性疼痛に対する腹腔神経叢ブロックの有用性。日本ペインクリニック学会第45回大会（松山）2011.7.
- 23) 原田秋穂、細川豊史、深澤圭太、上野博司、大西佳子、高取真由美、深澤まどか。WHO第2段階としてのトラマドールの役割。日本ペインクリニック学会第45回大会（松山）2011.7.
- 24) 深澤まどか、深澤圭太、上野博司、大西佳子、高取真由美、原田秋穂、細川豊史。帯状疱疹・帯状疱疹後神経痛に対するエコーガイド下胸部傍脊椎神経ブロックの有効性。日本ペインクリニック学会第45回大会（松山）2011.7.
- 25) 大西佳子、細川豊史、深澤圭太、上野博司、高取真由美、原田秋穂、深澤まどか。神経障害性疼痛に対するプレガバリンの有効性と副作用。日本ペインクリニック学会第45回大会（松山）2011.7.22
- 26) 高取真由美、大西佳子、深澤圭太、上野博司、原田秋穂、深澤まどか、細川豊史。プレガバリン投与症例における副作用の検討。日本ペインクリニック学会第45回大会（松山）2011.7. 22
- 27) 深澤圭太、細川豊史、上野博司、権 哲、原田秋穂、大西佳子、深澤まどか。線維筋痛症と診断された器質的疾患の2症例。日本ペインクリニック学会第45回大会（松山）2011.7.
- 28) 田中萌生、細川豊史、深澤圭太、上野博司、大西佳子。緩和医療におけるドロペリドールの有効性、第57回日本麻酔科学会関西地方会、(大阪)2011.9.3
- 29) 神林祐子、小西洋子、藤本早和子、細川豊史。オピオイドローテーションにおいて、高用量のフェンタニルパッチを必要とする患者の要因解析—緩和ケアチームの活動を通して生じたクリニカルクエスチョンから—、第5回日本緩和医療学会年会（幕張）、2011.9. 24S
- 30) 神林祐子、羽多野裕、畑 譲、福居顕二、細川豊史。がん患者における終末期せん妄の要因—大学病院での解析から。第17回日本緩和医療学会学術大会（神戸）2012. 6.22
- 31) 藤本早和子、井沢知子、細川豊史。第1回京都府がん診療連携協議会緩和ケア部会主催ELNEC-J開催の評価。第17回日本緩和医療学会学術大会（神戸）2012. 6.22
- 32) 吉本祐子、細川豊史、深澤圭太、上野博司、田中萌生、権 哲。CRPSと誤診されていた有痛性脂肪症（Adipositis dolorosa）：Dercum's diseaseの1例。第41回日本慢性疼痛学会（東京）2012.2.19
- 33) Ueda H. Lysophosphatidic acid as initiator of neuropathic pain-biosynthesis and demyelination. The 4th Asian Pain Symposium, 2011年5月、上海
- 34) Ma L and Ueda H. Microglia-mediated lysophosphatidic acid production initiates neuropathic pain. The 4th Asian Pain Symposium, 2011年5月、上海
- 35) 植田弘師。慢性疼痛機構におけるフィードフォワード性LPA生合成増幅機構、日本分子生物学会第11回春季シンポジウム、2011年5月、石川
- 36) Ueda H, Uchida H, Araki K. HDAC inhibitors recover the epigenetically silenced mu-opioid receptor expression in neuropathic pain model. INRC2011, 2011年6月、フロリダ
- 37) Mukae T, Nishiyori M, Araki K, Ueda H. Morphine resistance and its underlying mechanisms in an experimental mouse model of fibromyalgia. INRC2011, 2011年6月、フロリダ
- 38) Ueda H, Nagai J, Ma L, Taira K. Feed-forward amplification of LPA3 receptor-mediated LPA production via microglia in the initiation of neuropathic pain. FASEB SUMMER RESEARCH CONFERENCE- Lysophospholipid Mediators in Health & Disease, 2011年8月、ルッカ
- 39) 植田弘師。線維筋痛症動物モデルにおける薬物治療、日本線維筋痛症学会 第3回学術集会、2011年9月、横浜
- 40) Ma L, Nagai J, Taira K, Ueda H. Lysophosphatidic acid 3 (LPA3) receptor-mediated LPA production via microglial activation underlies the initial mechanisms of nerve injury-induced neuropathic pain. 第34回日本神経科学大会、2011年9月、横浜
- 41) Ueda H, Nagai J, Lin Ma, Yano R, Shinohara K, Shinagawa A, Taira K. LPA receptor-mediated amplification of LPA biosynthesis and demyelination underlie the initiation mechanisms for neuropathic pain. The 9th IASP Research Symposium, 2011年10月、上海
- 42) Ueda H. Recent advances in understanding of various chronic pain mechanisms through lysophosphatidic acid (LPA) receptor signaling. Bio-Rheumatology International Congress (BRIC) Tokyo, 2011年11月、千葉
- 43) Araki K, Nishiyori M, Ueda H. Intermittent cold stress-induced experimental fibromyalgia model in

- mice - pharmacology and neurobiology. Bio-Rheumatology International Congress(BRIC)Tokyo The 8th GARN Meeting、2011年11月、千葉
- 44) Nagai J, Nishiyori M, Ueda H. Pilocarpine suppresses hyperalgesia induced by intermittent cold stress (ICS) as an experimental fibromyalgia model in mice. Bio-Rheumatology International Congress(BRIC)Tokyo The 8th GARN Meeting、2011年11月、千葉
- 45) Uchida H, Nishiyori M, Ueda H. Resistance to morphine analgesia and its underlying mechanisms in an experimental mouse model of fibromyalgia. Bio-Rheumatology International Congress(BRIC)Tokyo The 8th GARN Meeting、2011年11月、千葉
- 46) 永井潤、植田弘師. 神経障害性疼痛におけるモルヒネ先制鎮痛-下行性抑制系を介するリゾホスファチジン酸合成の抑制、平成23年度岡崎生理研研究会『痛み の病態生理と神経・分子機構』、2011年12月、岡崎
- 47) Nagai J and Ueda H. Mechanism for preemptive anti-neuropathic pain treatment - prevention of injury-induced LPA production by opioid-induced medullo-spinal descending suppression of intense pain. 日本薬理学会第85年会 2012年3月、京都
- 48) 迎 武紘、植田弘師. 線維筋痛症モデルマウスにおける塩酸ドネペジルの鎮痛効果および治療効果、日本薬理学会第85年会、2012年3月、京都
- 49) Araki K and Ueda H. Epigenetic therapy targeting histone deacetylase in chronic pain. 日本薬理学会第85年会 2012年3月、京都
- 50) Ma L and Ueda H. LPA-induced amplification of LPA biosynthesis through activation of LPA3 receptor and microglia - advanced findings with LPA measurement using MALDI-TOF-MS analysis. 日本薬理学会第85年会 2012年3月、京都
- 51) Yano R and Ueda H. Paclitaxel-induced lysophosphatidic acid-1 receptor signaling causes demyelination and neuropathic pain. 日本薬理学会第85年会 2012年3月、京都
- 52) 廣瀬宗孝. マウスメラノーマモデルにおけるがん性痛治療薬IPTRK3の開発. 第33回日本疼痛学会、愛媛、2011.7.
- 53) 廣瀬宗孝. TrkAを阻害するペプチド化合物及びその用途. 科学技術振興機構 新技術説明会、東京、2011.8.23
- 54) Yamamoto H, Kamegaya E, Sawada W, Hasegawa R, Yamamoto T, Hagino Y, Takamatsu Y, Mishina M, Ikeda K. PCP-dependent differentially expressed genes in the wild-type mouse but not GluN2D knockout mouse. SfN 2011, Washington DC, USA [2011/11/16]
- 55) Kasahara Y, Shimada M, Sasaki K, Ide S, Komatsu H, Ikeda K, Hall FS, Uhl GR, Nagase H, Sora I. Additive suppressive effects of δ -opioid agonist pretreatment and mu-opioid receptor knockout on responses to forced swim stress. SfN 2011, Washington DC, USA [2011/11/]
- 56) Nishizawa D, Fukuda K, Kasai S, Han W, Hasegawa J, Nishi A, Koga M, Arinami T, Hayashida M, Ikeda K. Association analysis between GIRK2 gene polymorphisms and postoperative analgesic requirements after painful cosmetic surgery. 12th IGHG, Montreal, Canada [2011/10/14]
- 57) Ikeda K. GIRK channels as candidate targets for pharmacotherapy of drug and alcohol dependence. [招待講演] The 2nd Meeting of Asian College of Neuropsychopharmacology (2011 AsCNP-2nd) , Seoul, Korea [2011/09/23]
- 58) Sato A, Kasai S, Takamatsu Y, Kobayashi T, Hino O, Ikeda K, Mizuguchi M. Autism-like behaviors in mouse models of tuberous sclerosis complex and their recovery by rapamycin. The 2nd Meeting of Asian College of Neuropsychopharmacology (2011 AsCNP-2nd) , Seoul, Korea [2011/09/23-24]
- 59) Takamatsu Y, Hagino Y, Soto A, Uhl GR, Sora I, Ikeda K. Methylphenidate enhances motivation improves learning and increases extracellular dopamine in the prefrontal cortex in mice lacking dopamine transporter. The 2nd Meeting of Asian College of Neuropsychopharmacology (2011 AsCNP-2nd) , Seoul, Korea [2011/09/23-24]
- 60) Nishizawa D, Fukuda K, Kasai S, Han W, Hasegawa J, Nishi A, Koga M, Arinami T, Hayashida M, Ikeda K. Association analysis between GIRK2 gene polymorphisms and opioid sensitivity. The 2nd Meeting of Asian College of Neuropsychopharmacology (2011 AsCNP-2nd) , Seoul, Korea [2011/09/23-24]
- 61) Yamamoto H, Kamegaya E, Sawada W, Hasegawa R, Yamamoto T, Hagino Y, Takamatsu Y, Mishima M, Ikeda K. Phencyclidine-induced motor impairment: role of the GluN2D subunit of the N-methyl-D-aspartate receptor. The 2nd Meeting of

- Asian College of Neuropsychopharmacology (2011 AsCNP-2nd), Seoul, Korea [2011/09/23-24]
- 62) Ikeda K, Hagino Y, Kasai S. Molecular mechanisms underlying the effects of phencyclidine. The Third Annual International Drug Abuse Research Society/ International Society for Neurochemistry/ESN Satellite Meeting, Istanbul, Turkey [2011/08/23]
- 63) Ogai Y, Watanabe T, Koga T, Senoo E, Nakamura K, Mori N, Ikeda K. Assessment of Japanese stimulant control law offenders using the Addiction Severity Index-Japanese version: Comparison with patients in treatment settings. College on Problems of Drug Dependence 73rd Annual Meeting, Hollywood, USA, [2011/06/21]
- 64) Kasai S, Ikeda K. Mu-opioid receptor gene: recent findings and future intervention approach. 1st National Symposium of Biological Psychiatry and Psychopharmacology, Makassar, Indonesia [2011/04/08]
- 65) 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に対するラパマイシンの治療効果. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業, 平成 23 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 [2011/12/02]
- 66) 嶋田政史, 笠原好之, 佐々木一益, 井手聡一郎, 小松浩, 池田和隆, 長瀬博, 曾良一郎. ストレス応答に対するミューおよびデルタオピオイド受容体の関与. 第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会 合同年会, 東京 [2011/10/28]
- 67) 青木淳, 岩橋和彦, 深間内文彦, 榎本稔, 沼尻真貴, 吉原英児, 池田和隆, 石郷岡純. 双極性障害患者におけるリチウム製剤感受性と GSK3B 遺伝子多型との関連研究. 第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会 合同年会, 東京 [2011/10/28]
- 68) 森屋由紀, 笠原好之, 萩野洋子, 有銘預世布, 池田和隆, 曾良一郎. 5-HT_{1B} 受容体 KO マウスにおけるメタンフェタミン誘発性行動感作. 第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会 合同年会, 東京 [2011/10/27]
- 69) 村岡渡, 西澤大輔, 長谷川準子, 笠井慎也, 和嶋浩一, 中川種昭, 福田謙一, 池田和隆. 外科的顎矯正手術における UGT2B7 遺伝子多型とフェンタニル感受性の関連について. 神経化学 I, 第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会 合同年会, 東京 [2011/10/28]
- 70) 池田和隆. 精神疾患における遺伝子多型解析. [招待講演] シンポジウム 11, 精神疾患とエピソードイクス, 第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会 合同年会, 東京 [2011/10/28]
- 71) 山田清文, 曾良一郎, 池田和隆, 溝口広一. 災害支援医薬品活用システムの構築の必要性. [招待講演] 震災シンポジウム, 大災害時における心のケア活動と医薬品供給体制の改善に向けて, 第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会 合同年会, 東京 [2011/10/27]
- 72) 岩田健, 山本秀子, 亀ヶ谷悦子, 高松幸雄, 土井永史, 池田和隆. 電気痙攣療法のもルヒネ耐性に与える影響. 第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会 合同年会, 東京 [2011/10/27]
- 73) 山本秀子, 亀ヶ谷悦子, 澤田和可子, 長谷川遼太, 山本敏文, 萩野洋子, 高松幸雄, 三品昌美, 池田和隆. GluN2D サブユニットを経由する、フェンサイクリジンに依存して特異的に異なる発現変化した遺伝子群. 第 32 回内藤コンファレンス, 北杜 [2011/10/20]
- 74) 山口重樹, 北島敏光, 鈴木勉, 池田和隆, Donald R. Taylor. 本邦におけるオピオイドの乱用・依存の備えについて: 欧米の事情から学ぶこと. 平成 23 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 名古屋 [2011/10/14]
- 75) 沼尻真貴, 青木淳, 池田和隆, 吉原英児, 岩橋和彦. GSK-3 β -5OT/C 遺伝子多型とニコチン依存症との関連. 平成 23 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 名古屋 [2011/10/14]
- 76) 萩野洋子, 笠井慎也, 山本秀子, 曾良一郎, 鍋島俊隆, 三品昌美, 池田和隆. フェンサイクリジンの作用における NMDA 受容体チャネル GluN2D サブユニットの役割. 平成 23 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 名古屋 [2011/10/14]
- 77) 笠井慎也, 韓文華, 西澤大輔, 佐藤直美, 谷岡書彦, 相村春彦, 池田和隆. 日本人の喫煙歴と関連する OPRL1 遺伝子多型の解析. 平成 23 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 名古屋 [2011/10/13]
- 78) 高松幸雄, 山本秀子, 萩野洋子, Athina Markou, 池田和隆. 覚醒剤依存治療薬としての GIRK チャネル阻害薬の可能性. 平成 23 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 名古屋 [2011/10/13]

- 79) 池田和隆. 依存性物質の作用機序と快・不快情動のメカニズム. [招待講演] 平成 23 年度生理学研究所情動研究会, 感覚刺激・薬物による快・不快情動生成機構とその破綻, 岡崎 [2011/10/06]
- 80) 山本秀子, 亀ヶ谷悦子, 澤田和可子, 長谷川遼太, 山本敏文, 萩野洋子, 高松幸雄, 三品昌美, 池田和隆. N-methyl-D-aspartate 受容体 GluN2D サブユニットはフェンサイクリジンで誘導される行動、遺伝子発現及び FOS 陽性細胞の増加に必要とされる. 第 54 回日本神経化学会, 加賀 [2011/09/26]
- 81) 池田和隆, 西澤大輔, 笠井慎也, 福田謙一, 林田眞和. 疼痛と不快情動における個人差のメカニズム. [招待講演] シンポジウム S4-I-1, 感覚から不快情動を生成する神経経路, 第 34 回日本神経科学大会—こころの脳科学—, 横浜 [2011/09/17]
- 82) 曾良一郎, 池田和隆. 脳内報酬系の異常とその制御. [招待講演] シンポジウム S2-G-2, 個性の生涯発達を支える「能動知」の探求, 第 34 回日本神経科学大会—こころの脳科学—, 横浜 [2011/09/15]
- 83) 池田和隆, 笠井慎也#, 西澤大輔, 韓文華, 森山彩子. 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 5「遺伝子多型と喫煙—肺がんを中心として—」財団法人喫煙科学研究財団. 第 26 回平成 22 年度助成研究発表会, 東京 [2011/07/22]
- 84) 池田和隆. 薬物欲求とその分子機構. [招待講演] 第 38 回日本トキシコロジー学会学術年会, パシフィコ横浜, 横浜 [2011/07/11]
- 85) 池田和隆. オピオイド鎮痛薬感受性個人差の遺伝子メカニズム. [招待講演] 第 3 回信州 Opioid 研究会, 長野県立こども病院, 松本 [2011/06/18]
- 86) 池田和隆. 脳内報酬系の分子メカニズム—GIRK チャンネルを中心に—. 第 10 回記念 CBSM2011, 長野県軽井沢町 [2011/06/24]
- 87) 池田和隆, 西澤大輔, 高松幸雄, 小林大輔. 報酬系における GIRK チャンネルの役割. [招待講演] 第 33 回日本生物学的精神医学会, 東京 [2011/05/22]
- 88) S.Hattori, et al. Intrathecal morphine in cancer pain management: common findings in clinical status and basic science. American Pain Society 2012, Hawaii, USA (abstract accepted)
- 89) S.Hattori et al. Spinal cord stimulation for intractable metastatic spinal tumor related pain. International Anesthesia Research Society 2012, Boston, USA (abstract accepted)
- 90) S.Hattori. International Association for the Study of Pain 2012, Milan, Italy (submitting)
- 91) 服部政治. がん研有明病院における麻酔科・ペインクリニック的緩和医療. 第 31 回日本臨床麻酔学会. 宜野湾市, 2011.11
- 92) 服部政治. Science and Arts of pain management with opioids. 第 51 回日本麻酔科学会 関東・甲信越大会. 千葉市, 2011.9
- 93) 服部政治. ペインクリニック的がん疼痛治療+新薬の使用法. 第 58 回日本麻酔科学会. 神戸市, 2011.5
- 94) 服部政治. がん性疼痛管理の最前線: がんによる神経障害性疼痛の治療. 第 16 回日本緩和医療学会. 札幌市, 2011.7
- 95) 服部政治. ペインクリニック的がん疼痛管理の実際. 第 5 回日本緩和医療薬学会. 千葉市, 2011.9
- 96) 服部政治. がん性疼痛管理における DDS: オピオイドの脊髄投与. 第 9 回日本臨床腫瘍学会. 横浜市, 2011.7
- 97) Sumitani M, Miyauchi S, Yozu A, Uematsu H, Sumitani Mz, Yamada Y. Targeted Neuro Rehabilitation 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
- 98) M. Yoshikawa, Y. Matsumoto, M. Sumitani, H. Ishiguro. Psychological support in medical and welfare fields. IEEE International Conference on Robotics and Biomimetics (ROBIO). Thailand, 2011.12
- 99) 住谷昌彦, 関山裕詩, 山田芳嗣. マギル疼痛質問票の痛みの性質から考える CRPS の病態: 炎症性疼痛か神経障害性疼痛か?. 第 40 回日本慢性疼痛学会. 東京, 2011.2
- 100) 柴田政彦, 住谷昌彦, 眞下節. CRPS をめぐる最新の話. 第 40 回日本慢性疼痛学会. 東京, 2011.2
- 101) 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 58 回日本麻酔科学会. 神戸, 2011.5
- 102) 住谷昌彦. 麻薬性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 58 回日本麻酔科学会. 神戸, 2011.5
- 103) 住谷昌彦, 宮内哲, 松本吉央, 吉川雅博, 山田芳嗣. 臨床神経障害性疼痛患者の高次機能(注意と他者理解). 第 33 回日本疼痛学会. 松山, 2011.7
- 104) 住谷昌彦, 山田芳嗣, 神経障害性疼痛薬物治療指針委員会. 神経障害性疼痛に対する薬物治療ガイドライン. 第 45 回ペインクリニック学会. 松山, 2011.7

- 105) 住谷昌彦、柴田政彦、眞下節、康永秀生、山田芳嗣。CRPS：その発症機序の考察。第45回ペインクリニック学会。松山, 2011.7
- 106) 住谷昌彦、山田芳嗣。非がん性慢性疼痛に対する薬物療法の適正使用：オピオイド鎮痛薬を中心に。第45回ペインクリニック学会。松山, 2011.7
- 107) 住谷昌彦、山田芳嗣。ペインクリニックの立場から非がん疼痛含む神経障害性疼痛のメカニズムとマネジメント。第16回緩和医療学会。札幌, 2011.7
- 108) 住谷昌彦。がんの痛みの病態生理から提案する薬物療法。第16回緩和医療学会。札幌, 2011.7
- 109) 住谷昌彦、竹下克志、原慶宏、山田芳嗣。Pain D ETECTによる神経障害性疼痛の診断。第26回日本整形外科学会基礎学術集会。前橋, 2011.10
- 110) 住谷昌彦、東賢志、小暮孝道、関山裕詩、山田芳嗣。MRIを用いた癒着性くも膜炎の診断方法の開発。第4回日本運動器疼痛学会。豊中市, 2011.11
- 111) 住谷昌彦。神経障害性疼痛と侵害受容性/炎症性疼痛の境界病態Mixed pain conditionとその治療。第41回日本慢性疼痛学会。東京, 2012.2

(資料)

- a) 試験実施計画書
b) 統計解析報告書
c) 付録ー関連解析結果
d) 質問回答書
e) 翻訳

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

- 01) 名称:TrkAを阻害するペプチド化合物及びその用途
出願年度：2011年
出願者： 福井大学
発明者： 廣瀬宗孝、田畑麻里、村田恵理
日本出願：出願番号 特願2011-066819
- 02) 池田和隆、西澤大輔、福田謙一。各種鎮痛関連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 2011-288940 [2011/12/28]
- 03) 池田和隆、笠井慎也、林田眞和、樋口進。POMC 遺伝子解析による薬物感受性の評価方法【成立】
European Patent Office, 109055 [2011/10/17]
- 04) 池田和隆、西澤大輔、福田謙一。サイクリックAMP 応答配列結合タンパク質遺伝子解析による薬物感受性および疾患脆弱性の評価方法【出願】
特許庁, 特願 2011-217104 [2011/09/30]
- 05) 池田和隆、西澤大輔、福田謙一。アドレナリン受容体遺伝子解析による薬物感受性および疾患脆弱性の評価【出願】
特許庁, 特願 2011-191861 [2011/09/02]

2. 実用新案登録

なし

3. その他

「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

がん治療のための外科手術の周術期鎮痛方法として麻薬性鎮痛薬を用いることが一般的であるが、麻薬性鎮痛薬が生命機能や予後に与える影響は十分に検討されていない。このような観点から周術期の麻薬性鎮痛薬、特に本邦でも使用機会が激増しているレミフェンタニルの効用について注目し、DPCデータベースを用いてレミフェンタニル使用の有無による脳腫瘍手術、直腸がん手術の在院日数および死亡退院数について多重ロジスティック解析を用いて検討した。その結果、脳腫瘍手術での死亡退院はレミフェンタニル単独使用患者では有意に減少（1.5% vs. 3.0%; $p=0.029$, Odds比 0.47 [0.25-0.91]）した。さらに、脳腫瘍患者の在院日数もレミフェンタニル使用患者で有意に減少（中央値17日 vs. 19日; $p<0.01$; ハザード比 1.19 [1.08-1.30]）した。一方、直腸がん手術患者では死亡退院（1.2% vs. 1.3%; $p=0.518$ ）および在院日数（中央値19日 vs. 19日; $p=0.148$ ）ともに有意差は無かった。レミフェンタニルを代表する麻薬性鎮痛薬は、周術期の外科的ストレスを軽減させ、それに続く免疫応答を活性化させることが報告されているが、本研究ではそのメカニズムは明らかに出来ない。しかし、脳腫瘍手術でのレミフェンタニル使用が在院日数および死亡退院数の減弱に寄与した結果はがん治療のための外科手術から患者を保護するための周術期管理の方法を提案することが出来る。また、直腸がん手術ではレミフェンタニルの生体保護機序が観察されなかった理由として、硬膜外麻酔を併用している症例が多く、硬膜外麻酔による外科的ストレスの軽減の影響が現れたと考えられる。したがって、本研究から、がん周術期患者を外科的ストレスから保護する麻酔管理方法の重要性を明らかにすることが出来た。

A. 研究目的

がん外科治療による術後鎮痛や終末期がん性疼痛治療にはモルヒネを初めとする麻薬性鎮痛薬が最も有効であるが、昨今では麻薬性鎮痛薬の有効性に様々な新しい視点が見出されている。具体的には、強力な鎮痛により外科侵襲に伴うストレスを軽減させることによって、それに続く免疫応答を活性化させることや、異常な免疫系の賦活を抑制し臓器保護に貢献することが挙げられる。その一方、麻薬性鎮痛薬は血管内皮細胞増殖因子VEGF様の細胞シグナリングから腫瘍血管新生を促しががん患者の生命予後を悪化させる可能性や、外科的侵襲に伴うNK細胞活性を増長させ腫瘍免疫を低下させる可能性も報告されている。したがって、最も強力な鎮痛剤として用いられてきた麻薬性鎮痛薬の使用ががん患者の生命にとって真に利益となるかについては議論がある。そこで周術期の疼痛管理で用いられている麻薬性鎮痛薬のうち、その強力な鎮痛作用と超短時間作用性から比較的高用量が用いられているレミフェンタニルに注目し、がん患者の予後および在院日数に与える影響を検討した。

B. 研究方法

厚生労働省が2002年から開始したThe Diagnosis Procedure Combination (DPC) databaseから、2007年7月1日から12月31日までに全身麻酔下待機的脳腫瘍手術を受けた患者のうちJapan Coma Scale=0の意識障害がない患者を抽出し、周術期のレミフェンタニルの使用の有無によって2群に分類した。同様に、DPCデータベースから全身麻酔下待機的直腸がん手術を受けた患者を抽出し、レミフェンタニルの使用の有無によって2群に分類した。直腸がん手術患者の麻酔管理では、硬膜外麻酔の併用については制限を設けなかった。これの患者群については、死亡退院イベントの発生率と在院日数を主要エンドポイントとしてプロペンシティーマッチ分析を経た後に、それぞれのがん治療についてロジスティック回帰分析からオッズ比とCox回帰分析からハザード比を評価した。

(倫理面への配慮)

当施設での倫理委員会の承認を経て、厚生労働省疫学研究に関する倫理指針に基づき実施した。

C. 研究結果

脳腫瘍手術患者3550人から他の内臓合併症を持た

Table 2 Logistic regression analyses for in-hospital mortality following brain tumor resection

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95 % CI	P	OR	95 % CI	P
Age (years)						
≤59	1.00			1.00		
60–74	1.40	0.53–3.65	0.497	1.21	0.45–3.25	0.698
≥75	5.70	2.29–14.2	<0.001	4.80	1.65–14.0	0.004
Sex						
Male	1.00			1.00		
Female	0.56	0.30–1.05	0.071	0.57	0.30–1.05	0.073
Diabetes	1.34	0.47–3.82	0.580			
Hypertension	1.48	0.65–3.37	0.352			
Cardiac diseases	2.73	0.95–7.86	0.063	1.77	0.66–4.71	0.253
Duration of anesthesia (h)	0.88	0.77–0.98	0.023	0.90	0.80–1.01	0.063
Hospital volume (per 6 months)						
Low (≤9)	1.00					
Medium (10–23)	0.75	0.37–1.53	0.433			
High (≥24)	0.51	0.23–1.14	0.102			
Remifentanyl	0.49	0.26–0.94	0.032	0.47	0.25–0.91	0.025
Nitrous oxide	1.11	0.49–2.52	0.808			
Isoflurane	1.44	0.56–3.72	0.451			
Sevoflurane	1.95	0.86–4.43	0.109			
Propofol	1.34	0.57–3.25	0.490			

OR odds ratio, CI confidence interval

ない2830人をレミフェンタニル単独群939人とフェンタニル併用群1891人に分類し、さらにプロペンシティーマッチング分析により両群936人について解析した。その結果、脳腫瘍手術での死亡退院はレミフェンタニル単独使用患者では有意に減少 (1.5% vs. 3.0%; $p=0.029$, Odds比 0.47 [0.25-0.91]) した。さらに、脳腫瘍患者の在院日数もレミフェンタニル使用患者で有意に減少 (中央値17日 vs. 19日; $p<0.001$; ハザード比 1.19 [1.08-1.30]) した。

直腸がん患者はレミフェンタニル単独群2778人とフェンタニル併用群5427人に分類し、さらにプロペンシティーマッチング分析により両群2756人について解析した。その結果、直腸がん手術患者では死亡退院 (1.2% vs. 1.3%; $p=0.518$) および在院日数 (中央値19日 vs. 19日; $p=0.148$) ともに有意差は無かった。

D. 考察

脳腫瘍術後には中枢神経系に対する外科的ストレスから炎症性サイトカインやカテコラミンの過剰放出とそれに続く肺障害や腎障害、心筋障害など全身性の炎症が惹起されることが知られる。レミフェンタニルの使用による強力な鎮痛は外科的侵襲に対する交感神経系の過緊張状態の緩和により、死亡退院数を有意に減少させ生体保護的に機能していることが示された。さらには、在院日数も短縮させたことから、患者の神経機能予後にも好影響を与えている可能性が示唆される。このような

作用は、直腸がん手術後患者には観察されなかった。この理由として、直腸がん手術患者の多くが硬膜外麻酔を併用されており、硬膜外麻酔によって外科的ストレスや交感神経の過緊張を緩和させたためレミフェンタニルの効果が減弱したのではないかと推測される。

これまで麻薬性鎮痛薬は外科的侵襲や疼痛によるストレス、交感神経過緊張状態を緩和させることによって生体保護的に機能することが示されていたが、少なくとも脳腫瘍手術ではレミフェンタニルを用いた周術期管理が患者利益に供する可能性を示した。周術期管理の方法の優劣についての報告は国際的にもまだ少ないが、がん患者の利益に繋がる周術期管理の開発の礎となる。

E. 結論

脳腫瘍の周術期管理におけるレミフェンタニル使用の有用性を示した。この結果は、外科的ストレスから生体を保護することの重要性を喚起するものであり、がん患者の周術期管理の方針の礎となる。

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 patients with rectal cancer after surgery.

- thic pain in an upper limb, suggesting pain alleviation through neural plasticity within the central nervous system: A case report. *Anesthesiology Research and Practice* 2011; 984281:3p
- 02) Uchida K, Yasunaga H, Miyata H, Sumitani M, Horiguchi H, Kuwajima K, Matsuda S, Yamada Y. Impact of remifentanil introduction on practice patterns in general anesthesia. *J Anesth* 25:864-71, 2011
- 03) Kitamura T, Sato K, Kawamura G, Yamada Y. The Involvement of Adenosine Triphosphate-Sensitive Potassium Channels in the Different Effects of Sevoflurane and Propofol on Glucose Metabolism in Fed Rats. *Anesth Analg* 114(1): 110-6, 2012
- 04) Uchida K, Yasunaga H, Miyata H, Sumitani M, Horiguchi H, Matsuda S, Yamada Y. Impact of remifentanil use on early postoperative outcomes following brain tumor resection or rectal cancer surgery. *J Anesth*, 10p, 2012
- 05) 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(1):15-8, 2011
- 06) 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* 31(4): 685-8, 2011
- 07) 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*18(2):44-7,2011
- 08) 牛尾倫子、住谷昌彦、辛正廣、四津有人、大竹祐子、戸島美智生、張雅素、関山裕詩、山田芳嗣. 三次元動作分析システムを用いた脊髄刺激療法前後の痛み関連運動障害の評価. *日本ペインクリニック学会誌* 19:44-7, 2012
2. 学会発表
- 01) K.Azuma, M.Sumitani, T.Kogure, H.Sekiyama, Y.Yamada. A novel diagnostic examination of the lumbar adhesion arachnoiditis by MRI scanning in supine and prone positions. *PAIN WEEK*. Las Vegas, 2011.9
- 02) J.Hozumi, M.Sumitani, A.Yozu, T.Tomioka, H.Sekiyama, S.Miyauchi, Y.Yamada. 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. *PAIN WEEK*. Las Vegas, 2011.9
- 03) K.Ikegami, M.Sumitani, T.Kogure, K.Azuma, H.Sekiyama, S.Miyauchi, Y.Yamada. Donepezil could reverse pregabalin/gabapentin-induced somnolence in patients with neuropathic pain. *PAIN WEEK*. Las Vegas, 2011.9
- 04) H.Sekiyama, K.Hanaoka, T.Kogure, K.Azuma, M.Sumitani, Y.Yamada. Concurrent quantification of itch sensation and pain in patients with postherpetic neuralgia by PainVision. *PAIN WEEK*. Las Vegas, 2011.9
- 05) T.Kogure, M.Sumitani, A.Yozu, H.Uematsu, S.Miyauchi, Y.Yamada. Ischemic ulcer pain includes not only nociceptive pain but neuropathic pain components, based on a discriminant function analysis using McGill Pain Questionnaire. *PAIN WEEK*. Las Vegas, 2011.9
- 06) J. Hozumi, H. Sekiyama, M. Sumitani, K. Azuma, S. Suzuki, Y. Yamada. Opioid switching from sublingual buprenorphine to transdermal fentanyl in patients with chronic nonmalignant pain: a dose-conversion and titration study. *Anesthesiology*. Chicago, 2011.10
- 07) 穂積淳、関山裕詩、住谷昌彦、小暮孝道、齋藤勇一郎、山田芳嗣. 非がん性慢性疼痛におけるブプレノルフィンからフェンタニルへのオピオイドローテーションでの2剤併用法の検討. 第58回日本麻酔科学会. 神戸, 2011.5
- 08) 穂積淳、住谷昌彦、東賢志、小暮孝道、関山裕詩、山田芳嗣. 腕神経叢引き抜き損傷後疼痛が口腔内局所麻酔で寛解した1例. 第45回ペインクリニック学会. 松山, 2011.7
- 09) 東賢志、住谷昌彦、小暮孝道、関山裕詩、山田芳嗣. MRIを用いた癒着性くも膜炎の診断方法の開発. 第45回ペインクリニック学会. 松山, 2011.7
- 10) 小暮孝道、住谷昌彦、東賢志、関山裕詩、

山田芳嗣. アクチグラフを用いた慢性疼痛患者の睡眠構築に対するフェンタニル経皮吸収型製剤の影響: 1例報告. 第45回ペインクリニック学会. 松山, 2011.7

- 11) 池上潔、住谷昌彦、東賢志、小暮孝道、関山裕詩、山田芳嗣. 塩酸ドネペジルはプレガバリンとガバペンチン誘発性の眠気を改善する. 第45回ペインクリニック学会. 松山, 2011.7
- 12) 鈴木彩、関山裕詩、住谷昌彦、東賢志、小暮孝道、山田芳嗣. 非がん性疼痛患者におけるデュロテップRMTパッチのdose escalationに対する年齢の影響. 第45回ペインクリニック学会. 松山, 2011.7
- 13) 荒木裕子、住谷昌彦、東賢志、小暮孝道、関山裕詩、山田芳嗣. 脊髄刺激療法IPGの埋め込み位置（前腹壁と殿部）の予測的比較研究. 第45回ペインクリニック学会. 松山, 2011.7
- 14) 朝元雅明、関山裕詩、住谷昌彦、鈴木愛枝、山田芳嗣. Pain Visionを用いたドライマウスにおける口腔乾燥感の定量評価の試み. 第45回ペインクリニック学会. 松山, 2011.7
- 15) 水枝谷一仁、住谷昌彦、池上潔、牛尾倫子、関山裕詩、山田芳嗣. 脊髄刺激療法8極リードにさらに8極リードを追加して脊髄障害性疼痛を良好に管理した1例. 第45回ペインクリニック学会. 松山, 2011.7
- 16) 小暮孝道、住谷昌彦、東賢志、関山裕詩、山田芳嗣. 抗精神病薬を併用して医療用麻薬大量投与から離脱した慢性疼痛患者の一例. 第14回アルコール・薬物依存関連学会合同学術集会 ニコチン・薬物依存研究フォーラム. 名古屋, 2011.10
- 17) 阿部博昭、住谷昌彦、荒井裕子、東賢志、小暮孝道、関山裕詩、富山俊也、山田芳嗣. 腫瘍脊椎骨全摘術後の神経障害性疼痛2症例の治療経験. 第31回日本臨床麻酔学会. 宜野湾市, 2011.11

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

がん性疼痛患者の中には、癌腫が末梢神経や神経叢、および脊髄・脳幹浸潤によって疼痛が生じている者や筋骨格系の悪性腫瘍によって四肢切断後に疼痛が生じている者がいる。このような疼痛はがん性神経障害性疼痛(cancer-related neuropathic pain)と呼ばれ麻薬性鎮痛薬に対して抵抗性を示す。がん性神経障害性疼痛を簡便にスクリーニングする方法は無く、がん性疼痛患者の中にどの程度の頻度で神経障害性疼痛が含まれるか？についての明確な調査はない。そこで、昨年度までに開発した神経障害性疼痛スクリーニング質問票を用いてその頻度を調べ、麻薬性鎮痛薬以外の抗うつ薬や抗癌薬等の鎮痛補助薬の早期導入の礎とする。

A. 研究目的

がん性疼痛患者の中には、癌腫が末梢神経や神経叢、および脊髄・脳幹浸潤によって疼痛が生じている者や筋骨格系の悪性腫瘍によって四肢切断後に疼痛が生じている者がいる。このような疼痛はがん性神経障害性疼痛 (cancer-related neuropathic pain) と呼ばれる。がん性神経障害性疼痛は、麻薬性鎮痛薬に対して抵抗性を示す一方、抗うつ薬や抗癌薬が有効なことも多い。抗うつ薬や抗癌薬はがん性疼痛を扱う内科医や外科医等の非疼痛専門医にとっては慣れない薬剤であり、その適切な投与時期等の決定に難渋することが多い。がん性神経障害性疼痛患者は、通常、「灼けるような (burning)」「ギックと走るような (shooting)」「しびれたような (numbness)」と形容される特徴的な痛みを訴えることが早期診断に繋がる。そこで、このような痛みの性質を基にしたスクリーニングツールを開発、使用することによって神経障害性疼痛を対象とした治療導入が図られることを目的とする。

B. 研究方法

本研究班員が終末期がん性疼痛およびがん治療期がん性疼痛の治療に関わった患者89名 (58.4±13.4歳; 男性39名) を対象に、神経障害性疼痛スクリーニング質問票 (痛みの性質と随伴症状7項目+痛みが日常生活に与える影響3項目について5段階評

価) を自記させ、さらに評価した医師は国際疼痛学会の基準に従い、患者の痛みの病態が神経障害性疼痛または侵害受容性疼痛、あるいは両者が混合したmixed pain conditionであるかを判定した。神経障害性疼痛スクリーニング質問票を用いた神経障害性疼痛の判定には、①単純な加算方法と②過去に開発した重み付け点数による加算方法のいずれが、がん性神経障害性疼痛のスクリーニングに適しているかを評価するために、それぞれの計算方法についての感度・特異度を求めた。

(倫理面への配慮)

各施設での倫理委員会の承認を経て、患者から文書で同意を得た後に研究を実施した。アンケート記載は無侵襲であり、倫理的問題はない。

C. 研究結果

神経障害性疼痛患者の痛みは 6.2 ± 2.1 、侵害受容性疼痛患者の痛みは 5.4 ± 1.6 、麻薬性鎮痛薬の使用量フェンタニル換算 (mg/kg/day) は神経障害性疼痛が 1.6 ± 2.2 、侵害受容性疼痛が 3.9 ± 7.3 ($p < 0.05$) と侵害受容性疼痛の方が麻薬性鎮痛薬を多く使用していた。また、麻薬性鎮痛薬による疼痛軽減率は、神経障害性疼痛は $21.7\% \pm 39.9$ 、侵害受容性疼痛は $32.1\% \pm 36.8$ ($p < 0.05$) と神経障害性疼痛の方が有意に高かった。神経障害性疼痛スクリーニング質問票を用いた検出妥当性は、①単純加算方法の合計6点以上を神経障害性疼痛と判定する