

分担研究報告書

臨床研究の実施と考察

分担研究者 服部政治 がん研究会有明病院 麻酔科 医長

研究要旨

がん疼痛に対する治療は、本来、WHOによるがん疼痛管理の指針を基盤として多面的な治療法を検討すべきものである。しかしながら緩和医療が推進される中、WHOの指針だけが前面に出て、専門的ながん疼痛治療は陰を潜めつつある。がん疼痛の専門的治療としてペインクリニック的な疼痛治療は必須であり、その有用性を臨床データから検証する。

A. 研究目的

ペインクリニック的ながん疼痛治療の治療効果について、その手法別に検証していく。持続脊髄鎮痛法にはJMS社製i-fusor PLUSを使用する。

B. 研究方法

現在、がん研究会有明病院で実施されている以下のペインクリニック的な疼痛緩和の方法によってNRS、オピオイド消費量、PS、ADL、QOLに及ぼした効果を調査中。

- ① 肛門部・会陰部痛に対する脊髄くも膜下神経破壊術（フェノールサドルブロック）
- ② 腹部内臓痛に対する内臓神経ブロック
- ③ 胸壁浸潤、肋骨転移に対する脊髄くも膜下神経破壊術
- ④ 腹壁浸潤、がん性腹膜炎に対する持続硬膜外オピオイド投与
- ⑤ 腹部膨満に伴う苦痛に対する持続硬膜外オピオイド投与
- ⑥ 髄内腫瘍に伴う痛みに対する硬膜外刺激電極療法
- ⑦ 治療困難ながん疼痛に対する持続脊髄くも膜下モルヒネ投与

※持続脊髄鎮痛法にはJMS社製i-fusor PLUSを使用する。

（倫理面への配慮）

すでに保険上認められている医療行為である。学会・研究発表ではヘルシンキ宣言に準じて個人情報と結び付かないよう配慮する。

C. 研究結果

- ① 症例数25 NRS、オピオイド使用量、PSが低下
※集計中
- ② 症例数20 NRS、オピオイド消費量、PSが低下
※統計処理中
- ③ 症例数10 NRS、オピオイド消費量が低下
※集計中
- ④ 症例数8 詳細未集計
- ⑤ 症例数15 NRS、オピオイド消費量、PSが有意に低下
※NRS6→3、経口換算モルヒネ80mg/day→硬膜外14.4mg/day、PS3→2
- ⑥ 症例数2 症例報告
※甲状腺癌髄内転移、肺癌髄内転移
- ⑦ 症例数52 NRS、オピオイド消費量が有意に低下
※(NRS7.6→2.0、経口換算モルヒネ701mg/day→脊髄くも膜下10.2mg/day)

D. 考察

がん疼痛には、オピオイドや鎮痛補助薬だけでは治療できないものがある。神経破壊や脊髄鎮痛法を積極的に併用することで、患者のNRS、PS、そしてオピオイド使用量を減量できる可能性がある。緩和医療で行う薬物療法以外にペインクリニック的な疼痛管理を加えることがよりよい緩和医療の実践になることが示唆された。

E. 結論

ペインクリニック的疼痛治療法を適切に行うことで患者のADL、QOLは改善している。早期からの緩和医療だけでなく、早期からの専門的がん疼痛治療の啓蒙がこれからの課題である。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

- 01) 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
- 02) 服部政治. 緩和医療と麻酔科医. *Lisa* 18, Suppl:62-72, 2011
- 03) 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
- 04) 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
- 05) 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
- 06) 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
- 07) 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
- 08) 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
- 09) 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

2. 学会発表

- 01) Seiji 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)

- 02) Seiji Hattori et al. Spinal cord stimulation for intractable metastatic spinal tumor related pain. International Anesthesia Research Society 2012, Boston, USA (abstract accepted)
- 03) Seiji Hattori. International Association for the Study of Pain 2012, Milan, Italy (submitting)
- 04) 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
- 05) 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
- 06) 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
- 07) 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
- 08) 服部政治. ペインクリニック的がん疼痛管理の実践. 第5回日本緩和医療薬学会. 千葉市, 2011.9
- 09) 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

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

分担研究者 住谷 昌彦 東京大学医学部附属病院 麻酔科・痛みセンター 助教

研究要旨

がん性疼痛における麻薬性鎮痛薬抵抗性は、神経障害性疼痛の合併と関連して生ずることが示唆されているが、その病態については分担研究者 植田が神経傷害に伴うリゾフォスファチジン酸の脊髄後角での増加とそれに続くミクログリアの活性化が関連していることを明らかにしてきた。同時に、ミクログリアの阻害作用を持つ抗菌薬ミノサイクリンが神経障害性疼痛を抑制し鎮痛効果を持つことを明らかにした。本研究では、これらの基礎的知見に基づき臨床神経障害性疼痛患者に対してミクログリアが鎮痛効果を示すかを前向きに検証した。神経障害性疼痛16名を対象に、ミノサイクリン100mgを1週間継続後に200mgを3週間内服させた。痛みの評価は0-10の11段階NRS、マギル疼痛質問票短縮版(MPQ-SF)と7種類の痛みの性質評価を行い、簡易疼痛調査票(BPI)を用いてQOLを評価した結果、ミノサイクリンによってNRSは変化せず、痛みの性質では温冷アロディニアのみが低下するに留まったが、MPQ-SFは低下傾向を示しMPQの情動スコアは有意に低下し、さらにQOLは改善傾向であった。神経障害性疼痛によるミクログリアの活性化は脊髄レベルだけでなく脊髄上位中枢でも起こっていることが報告されている。今回の我々の橋渡し臨床研究では痛みの強度は低下できなかったが情動面の評価は改善しておりミノサイクリンが脊髄上位中枢（大脳）レベルで機能していることを示唆する。痛みの感覚強度に変化がなくても情動面の改善によってQOLの改善が得られることを示した。

A. 研究目的

がん性疼痛の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、がんの神経系への直接浸潤やがん化学療法に伴うニューロパチーのような神経障害性疼痛に対しては麻薬性鎮痛薬の有効性が限定的である。神経障害性疼痛が重症化し治療抵抗性となる機序として、脊髄後角神経細胞周囲に存在するミクログリアが活性化しフィードフォワード性に脊髄神経細胞の過剰興奮を惹起し神経応答を増強する結果、痛覚過敏・疼痛遷延化をきたすことが報告されている。我々の研究班の分担研究者である植田は、神経障害性疼痛の原因分子であるリゾフォスファチジン酸を同定し、リゾフォスファチジン酸の脊髄後角レベルの発現上昇によってミクログリアを介した難治化機序があることも明らかにしている。広域抗菌剤であるミノサイクリンはその主作用である抗菌活性のほか、ミクログリアの活性化を抑制する。ミノサイクリンによるミクログリアの抑制作用は報告によってばらつきがあるが35-100%抑制し、神経障害性疼痛に対して鎮痛効果を持つことが確認されている。ミノサイクリンは現在、抗菌薬としてしか臨床使用されていないが、血液脳関門を容易に通過し、抗菌薬としての臨床使用量で脊髄内および脳内のミクログリアの活性化も抑制することから、ヒト多発性硬化症や統合失調症患者に対する新規治療戦略として臨床応用されている。これらの臨床試験の結果から、ミノサイクリンがヒト神経系に存在するミクログリアの活性化を抑制することが示唆され、臨床患者を対象に検証した。

B. 研究方法

疼痛が3ヶ月以上持続している神経障害性疼痛患者16名を対象に、本研究班が作成した橋渡し研究プロトコルをopen-label試験用に変更して実施した。痛みの評価は、0-10までの11段階Numerical Rating Scale (NRS)とマギル疼痛質問票(MPQ-SF)を用いた。その他、7種類の痛みの性質（「灼けるような」、「ビリビリ」、「触れると痛い」、「電気ショック」、「温冷刺激によって痛む」、「しびれたような」、「指で押すと痛む」）を0-5までの6段階で評価した。QOLの評価は、簡易疼痛調査票 (BPI) を用いて行った。

4週間の前観察期間の後に、ミノサイクリン100mgを1週間継続後にミノサイクリンを200mgに増量し、3週間継続させた。主要なendpointはNRSが30%以上緩和することとした。ミノサイクリン使用前後の比較には、Wilcoxon Signed-rank testを用い、 $p < 0.05$ を統計学的有意差ありとした。

(倫理面への配慮)

当院倫理委員会での承認を経た後に重篤な副作用の発生に備え臨床研究保険に加入した上で試験を実施した。

C. 研究結果

NRSはミノサイクリンの使用によって減少しなかった[5.7 ± 1.3 から 5.3 ± 1.9 ($p=0.60$)]。MPQ-SFの総得点は19.3から13.2に低下傾向 ($p < 0.10$) したが、感覚評価は13.8から9.9の変化にとどまり有意差は無かった ($p=0.21$) が、情動評価は5.5から3.3に有

意に減少した ($p<0.05$)。痛みの性質では、温冷アロディニアのみが1.7から0.9へと有意に減少 ($p<0.05$) したが、他の6項目は有意差が無かった。

QOL評価は、 31.9 ± 13.5 から 26.4 ± 16.4 に有意に減少 ($p<0.05$) した。

D. 考察

これまで神経障害性疼痛の重症化、治療抵抗性のメカニズムとして報告されているミクログリアの活性化は脊髄後角レベルでの報告が中心的であるが、脊髄後角神経細胞からの上行性侵害入力を受容する視床レベルでのミクログリアの報告もある。神経傷害時のミクログリアの活性化は、侵害刺激入力を受容するレベルのいずれでも引き起こされることが示唆されている。今回の我々の研究は、ミノサイクリンは脊髄後角レベルでミクログリアの活性化を抑制することによって神経障害性疼痛を緩和させる基礎研究に基づいて実施された橋渡し研究であるが、主要エンドポイントである疼痛強度の減弱は得られなかった。ただし、痛みに対する情動評価は緩和しており、情動の発現部位である脊髄上位中枢（主に大脳）レベルでのミクログリアの活性化を抑制していることが示唆される。さらに、痛みに伴うQOL評価がミノサイクリンによって改善したことから、痛みの感覚評価が不変であっても情動評価が改善すればQOLは改善することが示され、今後の鎮痛薬の治療目標としては疼痛強度だけでなく情動評価にも着目すべきであることが示唆された。神経障害性疼痛に関する基礎研究では、これまで視床よりもさらに上位で情動を生み出す大脳皮質についてのミクログリアの活性化についての知見はなかった。今回の我々の結果を基礎医学へとフィードバックすることによって、痛みの情動についての新しい基礎的知見に繋がる成果であり、今後の発展に寄与しうる。さらに、ヒト統合失調症患者の幻覚妄想に対してミノサイクリンが有用性を示すことが報告されており、情動や身体認知についての関連についても新しい知見をもたらしうると期待される。

E. 結論

神経障害性疼痛の基礎研究に基づくミクログリアの活性抑制を有するミノサイクリンは、ヒト神経障害性疼痛の疼痛強度を減弱することは出来なかったが、痛みの情動評価は緩和し、患者のQOLが改善した。ミノサイクリンは脊髄上位中枢で機能していることが示唆され、脊髄上位中枢におけるミクログリアの活性化についての基礎研究の必要性を示す。また、臨床的には、痛みの感覚強度に変化がなくても情動評価の改善が得られればQOLの改善が得られる。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

- 01) 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
- 02) 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
- 03) 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
- 04) 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
- 05) 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
- 06) 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
- 07) 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
- 08) 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
- 09) 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
- 10) 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
- 11) 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
 - 12) 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
 - 13) 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
 - 14) 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
 - 15) 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
 - 16) 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
 - 17) 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
 - 18) 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
 - 19) 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
 - 20) 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
 - 21) 住谷昌彦、山田芳嗣. がん性疼痛. Medicament News 2059号:1-3, 2011
 - 22) 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
 - 23) 住谷昌彦、竹下克志. 第3章 主な症候とその薬物療法の実際-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
 - 24) 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
 - 25) 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
 - 26) 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
 - 27) 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
 - 28) 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
 - 29) 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
 - 30) 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
 - 31) 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) 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
 - 02) 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
 - 03) 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
 - 04) 柴田政彦、住谷昌彦、眞下節. CRPSをめぐる

最新の話題. 第40回日本慢性疼痛学会. 東京, 2011.2

なし

- 05) 住谷昌彦. 神経障害性疼痛の一般診療ー日本におけるこれからの治療ー. 第58回日本麻酔科学会. 神戸, 2011.5
- 06) 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?ー痛みの原因論からのアプローチー. 第58回日本麻酔科学会. 神戸, 2011.5
- 07) 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
- 08) 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
- 09) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 住谷昌彦、竹下克志、原慶宏、山田芳嗣. Pain DETECT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
- 14) 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
- 15) 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

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

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
眞下 節	神経障害性疼痛とはなにか	眞下 節	For Professional Anesthesiologists 神経障害性疼痛 Neuropathic Pain	克誠堂出版	東京	2011	3-7
眞下 節	CRPS 複合性局所疼痛症候群について	大阪弁護士研修センター	弁護士研修講座研修速報 No.322	大阪弁護士協同組合	大阪	2011	1-17
細川豊史	神経障害性疼痛（神経障害痛）とその治療	鈴木則、祖父江元、荒木信夫、宇川義一、川原信隆	Annual Review 神経	中外医学社	東京	2011	100-8
Kanbatashi Y, Hosokawa T	Predictors of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy	Ghazala Hayat	Peripheral Neuropathy-Advances in Diagnostic & Therapeutic Approaches	In Tech	Croatia	2012	21-38
池田和隆	薬物療法	福居顯二編	脳とこころのプライマリケア 8 依存	株式会社シナジー	東京	2011	464-475
住谷昌彦、竹下克志	神経障害性疼痛	米延策雄、菊地臣一、柴田政彦	長引く・頑固な・つらい痛みの薬物療法 2011 運動器編	シービーアール	東京都	2011	38-54
住谷昌彦	慢性疼痛疾患	高橋邦泰、芳賀信彦	改訂第3版 整形外科学テキスト	南江堂	東京都	2011	350-5
住谷昌彦、山田芳嗣	運動器の痛み治療 A 薬物療法 3)新しい疼痛治療薬	中村耕三、山下敏彦	整形外科臨床パサージュ、運動器のペインマネジメント	中山書店	東京都	2011	193-202

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
Hozumi J, <u>Sumitani M</u> , Yozu A, Tomioka T, Sekiyama H, Miyauchi S, <u>Yamada Y.</u>	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	984281	(3p)	2011
Uchida K, Yasunaga H, Miyata H, <u>Sumitani M</u> , Horiguchi H, Kuwajima K, Matsuda S, <u>Yamada Y.</u>	Impact of remifentanil introduction on practice patterns in general anesthesia.	J Anesth	25	864-71	2011
Kitamura T, Sato K, Kawamura G, <u>Yamada Y.</u>	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
Uchida K, Yasunaga H, Miyata H, <u>Sumitani M</u> , Horiguchi H, Matsuda S, <u>Yamada Y.</u>	Impact of remifentanil use on early postoperative outcomes following brain tumor resection or rectal cancer surgery.	J Anesth		(10p)	2012
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
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
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
R. Iida, K. Iwasaki, J. Kato and <u>S. Ogawa</u>	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
T. Suzuki, O. Kitajima, K. Ueda, Y. Kondo, J. Kato, <u>S. Ogawa</u>	Reversibility of rocuronium-induced profound neuromuscular block with sugammadex in younger and older patients.	British Journal of Anaesthesia	106(6)	823-6	2011

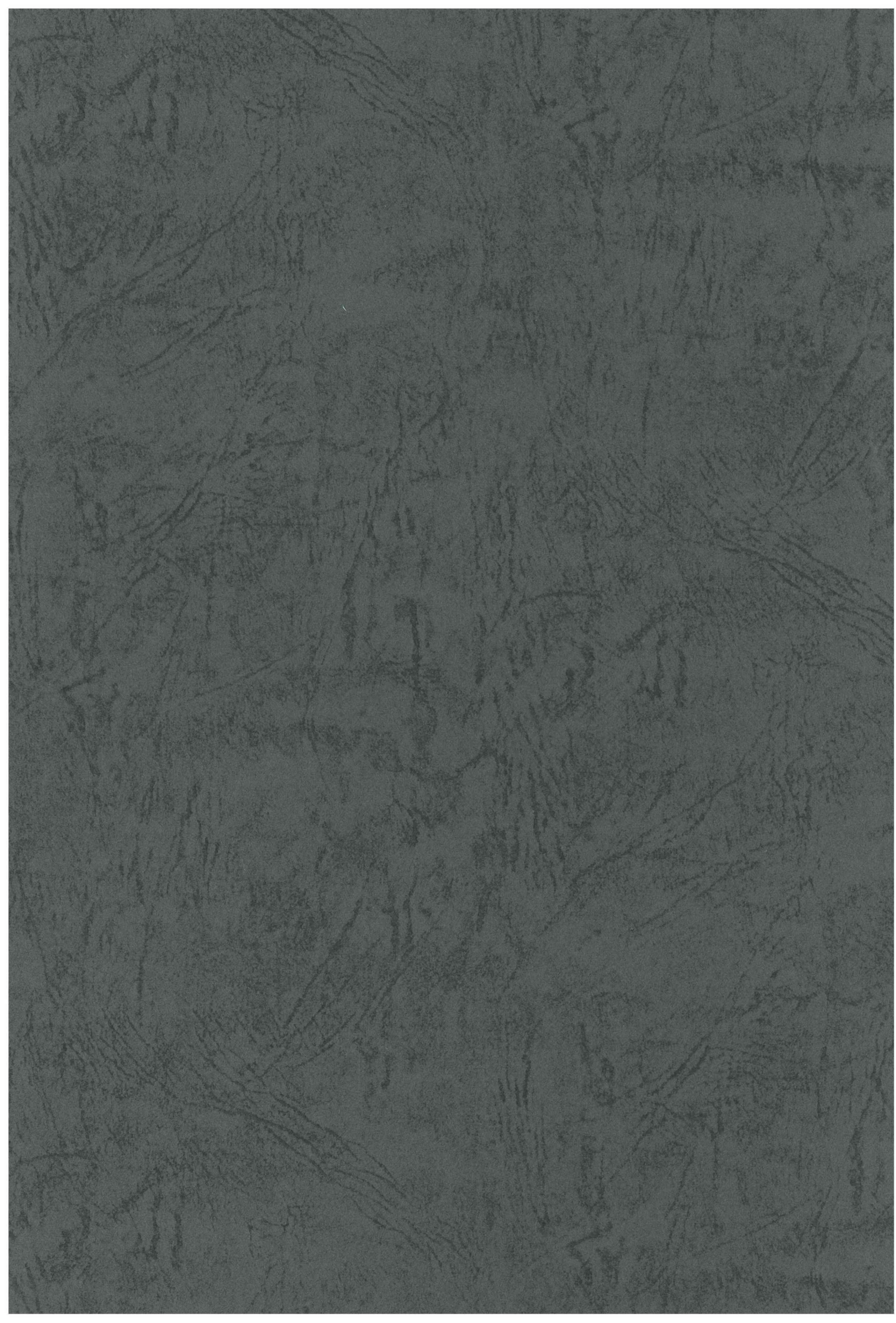
発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
N. Fukano, T.Suzuki, K.Ishikawa, H.Mizutani, S. Saeki, S.Ogawa	A randomized trial to identify optimal precurarizing dose of rocuronium to avoid precurarization-induced neuromuscularblock.	J Anesth	25	200-4	2011
O.Kitajima, T.Suzuki, N.Fukano, S.Saeki, S.Ogawa, Y.Noda	Onset of rocuronium-induced neuromuscular block evaluated subjectively and accerelomyographically at the masseter muscle.	J Anesth	25	376-9	2011
T. Furuya, T. Suzuki, S. Ogawa, et al	The effects of age on maintenance of intensesneuromuscular block with rocuronium.	Acta Anaesthesiol Scand	56	236-9	2012
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		(7p)	2012
小川節郎	痛みをモニターする	日本臨床麻酔学会誌	31(3)	496-500	2011
小川節郎	神経障害性疼痛の診断と治療	日本臨床麻酔学会誌	31(7)	903-9	2011
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
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
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	523-30	2011
Uematsu H, Shibata M, Miyauchi S, Mashimo T	Brain imaging of mechanically induced muscle versus cutaneous pain.	Neurosci Res	70	78-84	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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)	664-7	2011
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
Ueda H	Lysophosphatidic acid as the initiator of neuropathic pain.	Biol Pharm Bull.	34(8)	1154-8	2011
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
Nishiyori M, Uchida H, Nagai J, Araki K, Mukae T, Kishiooka 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
植田弘師	特集「臨床を裏づける神経障害性疼痛の本態」	ペインクリニック	32(10)	1455-6	2011
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)	1457-63	2011
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
Takamatsu Y, Yamamoto H, Hagino Y, Markou A, Ikeda K	The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine, but not fluvoxamine, decreases methamphetamine conditioned place preference in mice.	Curr Neuropharmacol	9(1)	68-72	2011
Hagino Y, Takamatsu Y, Yamamoto H, Iwamura T, Murphy DL, Uhl GR, Sora I, Ikeda K	Effects of MDMA on extracellular dopamine and serotonin levels in mice lacking dopamine and/or serotonin transporters.	Curr Neuropharmacol	9(1)	91-5	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takamatsu Y, Shiotsuki H, Kasai S, Iwamura T, Hattori N, Ikeda K	Enhanced hyperthermia induced by MDMA in parkin knockout mice.	Curr Neuropharmacol	9(1)	96-9	2011
Nishizawa D, Gajya N, Ikeda K	Identification of selective agonists and antagonists to G protein-activated inwardly rectifying potassium channels: candidate medicines for drug dependence and pain.	Curr Neuropharmacol	9(1)	113-7	2011
Yamamoto H, Takamatsu Y, Imai K, Kamegaya E, Hagino Y, Watanabe M, Yamamoto T, Sora I, Koga H, Ikeda K.	MOP reduction during long-term methamphetamine withdrawal was restored by chronic post-treatment with fluoxetine.	Curr Neuropharmacol	9(1)	73-8	2011
Aoki J, Iwahashi K, Ishigooka J, Ikeda K.	Association study on catechol-O-methyltransferase (COMT) Val158Met gene polymorphism and NEO-FFI.	Psychiatry Res	187	312-3	2011
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(11p)	2011
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(6)	e21637	2011
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	145-9	2011
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	3922-37	2011
Kobayashi T, Washiyama K, Ikeda K	Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K ⁺ channels by different classes of antidepressants.	PLoS ONE	6(12)	e28208.	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kasai S, Ikeda K	Pharmacogenomics of the human mu-opioid receptor.	Pharmacogenomics	12(9)	1305-20	2011
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	95-6	2011
Han W, Takamatsu Y, Kasai S, Endo S, Shira 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
Berrocoso E, Ikeda K, Sora I, Uhl GR, Sanchez-Blazquez P, Mico JA	Active behaviours produced by antidepressants and opioids in the mouse tail suspension test.	Int J Neuropsychopharmacol	5	1-12	2012
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)	1189-94	2011
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	87-8	2011
菅谷渚, 池田和隆	報酬系における GIRK チャンネルの役割	日本生物学的精神医学会誌	22(4)	263-8	2011
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	263-6	2011
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
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	Anesthesia21	13(3)	35-9	2011
服部政治	緩和医療と麻酔科医	Lisa	18 (Suppl)	62-72	2011
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
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
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	26(5) 通巻139号	461-7	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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
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
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
Sumitani M, Uchida K, Yasunaga H, Horiguchi H, Kusa kabe Y, Matsuda S, Yamada Y	Prevalence of malignant hyperthermia and relationship with anesthetics in Japan: Data from the Diagnosis Procedure Combination Database	Anesthesiology	114(1)	84-90	2011
Sumitani M, Yozu A, Tomioka T, Miyauchi S, Yamada Y	Complex regional pain syndrome revived by epileptic seizure then disappeared soon, during treatment with regional intravenous nerveblockade: A case report.	Anesthesiology Research and Practice	494975	(4p)	2011
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
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
住谷昌彦、山田芳嗣	がん性疼痛	Medicament News	2059号	1-3	2011
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



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

研究成果の刊行物・別冊

I

神経障害性疼痛とはなにか

はじめに

神経障害性疼痛 (neuropathic pain) は、末梢神経から脊髄を経て脳にまで至る求心性痛覚伝導路のどこかに障害が生じた後に出現する痛みである。その病態的特徴は、末梢神経終末に侵害刺激が加わらない状況下で、痛覚系の興奮が起こることによって痛みが発生することである。神経障害性疼痛は病的疼痛であり、生理的疼痛である侵害受容性疼痛とは明確に区別される¹⁾。また、病態的に炎症性疼痛とも区別されるが、一部重なるところがある (図1)。分りやすくいうと、侵害受容性疼痛や炎症性疼痛は外傷や感染・炎症などに伴って引き起こされ、痛みは症状の一つであるが、神経障害性疼痛は痛覚系の機能不全によってもたらされるもので、痛みそのものが病気である。

定 義

1994年に国際疼痛学会 (International Association for the Study of Pain : IASP)²⁾によって、神経障害性疼痛は“神経系の損傷や機能不全が原因となって生じる痛み”と定義され、さらに2008年に“体性感覚伝導路の損傷や病変によって直接に引き起こされる痛み”と再定義されている³⁾。再定義が行われた理由は、最初の定義では“機能不全”という言葉が非常にあいまいであり、炎症や外傷によって強い侵害刺激が加わって痛覚伝導系が感作されて起こる痛みも含まれることや、“神経損傷によって直接に引き起こされる痛み”と明確に定義されていないために二次的な筋性痛などが含まれる、などの問題があったためである。すなわち、新しい定義では、神経障害性疼痛は炎症や外傷に伴う強い侵害刺激の負荷によって惹起される痛覚伝導系の感受性増大 (感作) による痛

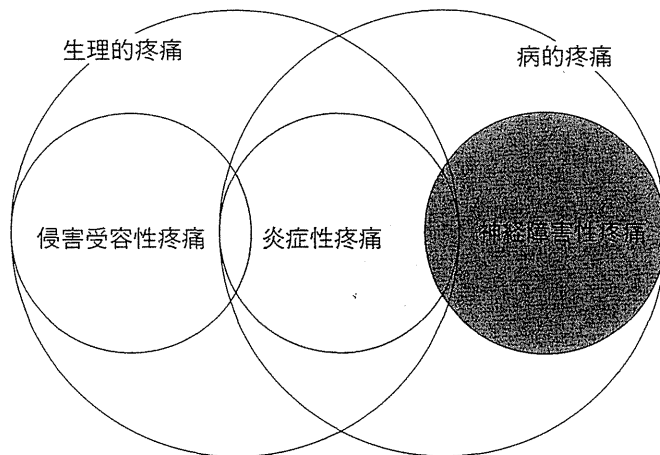


図1 痛みの病態分類

[Devor M. Response of nerves to injury in relation to neuropathic pain. In : McMahon S, Koltzenburg M, Wall PD, editors. Textbook of pain (e-edition). Philadelphia : Churchill-Livingstone ; 2005. p.905-24 より改変引用]

みと明確に区別された。さらに、神経疾患の経過中に出現する侵害受容性疼痛や筋・筋膜性疼痛とも厳密に区別された。新しい定義によって神経障害性疼痛の分類が明確になり、①病態の理解がさらに進展すること、②臨床研究や疫学的研究が進展すること、③診断ツールの開発などにより臨床診断が容易になること、④臨床的知見と基礎的研究との関係づけがしやすくなり発症メカニズムの解明や治療薬の開発が進展することなどの効果が期待される。

病態的特徴と診断

神経障害性疼痛の特徴には、①持続性および発作性の自発痛（刺激がなくても痛みが起こる）、②アロディニア（非侵害刺激で痛みが誘発される）、③痛覚過敏（侵害刺激による疼痛閾値の低下がある）、④しびれ（感覚低下を伴う）、などが挙げられる。これらの感覚障害の症状・徴候は互いに関連しているが、それぞれに異なった発症メカニズムがあるものと考えられている。また、すべての神経障害性疼痛にこれらの感覚障害が揃って見られるわけではない。

IASPの神経障害性疼痛分科会（The Special Interest Group on Neuropathic Pain：NeuPSIG）が提案した神経障害性疼痛の診断フローチャートでは、診断のための評価・検査として、①障害神経の解剖学的神経支配に一致した領域に観察される感覚障害の他覚的所見と、②神経障害性疼痛を説明する神経損傷、あるいは神経疾患を診断する検査

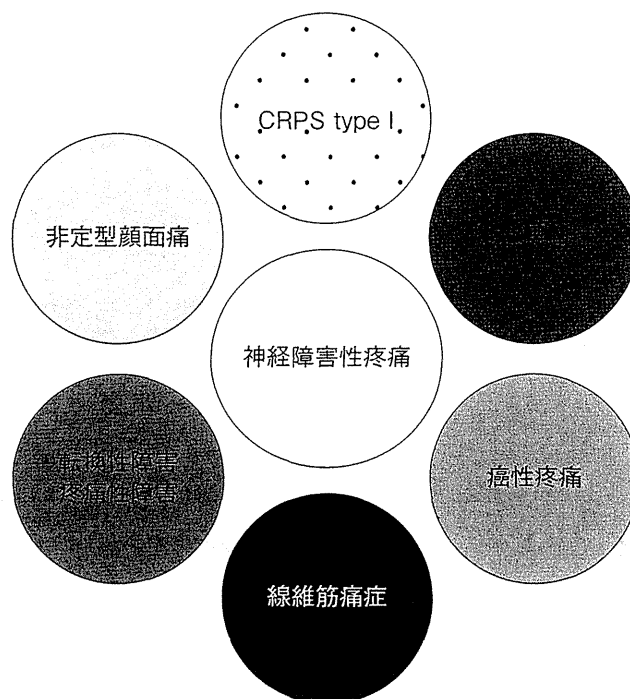


図2 神経障害性疼痛とその周辺疼痛

(Jensen TS. Neuropathic pain : Definition and screening. Eur J Pain 2007 ; 11 : S7-8 より改変引用)

所見の2項目をもっとも重視している。現症と病歴において、痛みの範囲が解剖学的に妥当でかつ体性感覚伝導系の損傷や疾患を示唆すれば、診断のための評価・検査を行い、両項目とも当てはまる場合は“神経障害性疼痛と確定 (definite)”し、当てはまるのが1項目の場合は“神経障害性疼痛の要素を一部もっている (probable)”と判定する。両方とも当てはまらない場合は“神経障害性疼痛の可能性はほとんどない (possible)”か、改めて再評価が必要と判定する⁴⁾。

新しい定義によって、これまで神経障害性疼痛の範疇に入れられていた病的疼痛が神経障害性疼痛から外されることになり、神経障害性疼痛の周辺疼痛として位置づけられることになった (図2)⁵⁾。現在、神経障害性疼痛に分類される疾患群として表に示すようなものがある。ここで注目したいのは、複合性局所疼痛症候群 (complex regional pain syndrome: CRPS) として包括されている CRPS タイプ I は神経障害性疼痛から外れて、CRPS タイプ II は神経障害性疼痛に分類されているという事実である。これは、CRPS が症候群であることで、別の疼痛疾患であるタイプ I およびタイプ II の症候がたまたま一致して揃っているということなのか、あるいはタイプ I にも神経損傷あるいは神経の病的変化が潜在しているのか、今後に残された検討課題である。

発症メカニズム

神経障害性疼痛にはいろいろな種類と病態が存在し、単一のメカニズムでは説明できない。しかし、神経障害性疼痛が末梢から中枢神経系に及ぶ痛覚伝導路の機能的・可塑的变化によって引き起こされる病的疼痛であるという点では、共通しているものと考えられる。変化の起こる部位は末梢神経、脊髄および脳の各レベルに及び、それらの変化には、①痛覚系ニューロンの感作 (sensitization)、②神経線維の発芽を含む神経再構築 (reorganization)、③脱抑制や疼痛抑制系の変化 (disinhibition, down-regulation)、④情動的・精神的変調 (emotional distress)、などがある⁶⁾。

表 神経障害性疼痛疾患

脳卒中後痛 (視床痛)
脊髄損傷後痛
多発性硬化症
幻肢痛
腕神経叢引き抜き損傷後痛
帯状疱疹後神経痛
三叉神経痛・舌咽神経痛
術後瘢痕性疼痛
CRPS タイプ II (カウザルギー)
腰下肢痛に伴う神経障害性疼痛
糖尿病性ニューロパチー
抗癌薬性ニューロパチー
HIV 性ニューロパチー

末梢神経が損傷を受けると、一次ニューロンレベルで神経損傷部における脱髄や神経腫形成による異所性発火現象、後根神経節 (dorsal root ganglion : DRG) ニューロンの感作、そして交感神経の感覚神経への発芽現象 (バスケット形成) などが惹起されて病的疼痛を引き起こす原因となる。最近の報告では、DRG ニューロンの感作や交感神経の発芽誘導にマクロファージなどの免疫細胞が大きく関与していると考えられている⁷⁾。その結果、末梢神経損傷部では刺激による異所性興奮の増強や自発的発火によって痛みが引き起こされる。さらに脊髄レベルでは、脊髄後角ニューロンの感作、神経再構築、そして下行性疼痛抑制系の減弱、下行性疼痛促進系の亢進、介在抑制ニューロンの脱抑制などの可塑的变化が起こり、自発痛やアロディニアなどの病的疼痛の原因となる⁶⁾⁸⁾。最近、脊髄後角ニューロンの感作にはミクログリアやアストロサイトなどの免疫細胞の増殖と活性化が重要な働きをしていることが明らかになってきた^{7)~9)}。

脳レベルでも感覚伝導路の損傷後に種々の変化が惹起され、病的疼痛を引き起こす原因となることが最近少しずつ明らかになっている。痛みの認知は視床、一次体性感覚野 (S1)、二次体性感覚野 (S2)、島葉 (insula)、前帯状回 (ACC)、前頭前野 (PFC) などで構成されるペインマトリックス (pain matrix) のなかでもたらされる¹⁰⁾。さらに、痛みの認知は脳の神経再構築、意識のあり方 (注意)、予期・期待、さらに気分 (不安、恐怖、うつなど) によって大きく影響を受ける。体性感覚伝導路に障害が起こると大脳皮質一次体性感覚野の再構築が起こり、それが異常な痛みの発症に深くかかわっていることが明らかになっている¹¹⁾。さらに、大脳の情動系中枢 (扁桃核、島、前帯状回、視床下部など) と下行性疼痛調整系が密接に関連しており、不安、恐怖やうつなどの負の情動が強くなると下行性疼痛抑制系の機能低下が起こり、痛みの増強が引き起こされる¹²⁾。神経障害性疼痛で強い痛みがある場合や、慢性痛として長期間持続すると負の情動が賦活され、さらなる痛みの増悪と持続がもたらされることになる。

■参考文献

- 1) Devor M. Response of nerves to injury in relation to neuropathic pain. In : McMahon S, Koltzenburg M, Wall PD, editors. Textbook of pain (e-edition). Philadelphia : Churchill Livingstone ; 2005. p.905-24.
- 2) Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. Seattle : IASP Press ; 1994.
- 3) Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. Pain 2008 ; 137 : 473-7.
- 4) Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain : Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology 2008 ; 70 : 1630-5.
- 5) Jensen TS. Neuropathic pain : Definition and screening. Eur J Pain 2007 ; 11 : S7-8.
- 6) 眞下 節. 神経因性疼痛発症のメカニズム. 痛みと臨床 2003 ; 3 : 61-71.
- 7) Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad : Neurons, immune cells and glia. Nature Neurosci 2007 ; 10 : 1361-8.
- 8) Beggs S, Salter MW. Neuropathic pain : Symptoms, models, and mechanisms. Drug Dev Res 2006 ; 67 : 289-301.
- 9) Inoue K, Koizumi S, Tsuda M. The role of nucleotides in the neuron-glia communication responsible for the brain functions. J Neurochem 2007 ; 102 : 1447-58.