

B. 研究方法

実験には SD 系雄性ラット (250~300 g) および ICR 系雄性マウス (25~30 g) を使用した。また、カンナビノイド (受容体作動薬として、WIN-55, 212-2 あるいはドロナビノール) を使用した。

鎮痛効果: 鎮痛効果の検出には hot plate 法もしくはレーザーによる熱刺激を利用した。神経障害性疼痛モデルは、Seltzer らの方法 (Pain 43, 205-218 (1990)) に従い、右側後肢大腿部坐骨神経を半周結紮することにより作製した。

条件づけ場所嗜好性試験: 報酬効果は、conditioned place preference 法に従い測定した。

In vivo microdialysis 法: 側坐核領域におけるモルヒネ誘発 dopamine 遊離促進作用は in vivo microdialysis 法により検討した。

Pentobarbital (50 mg./kg, i.p.) にて麻酔を施した後、ラットを脳定位固定装置に固定し、ガイドカニューレをラット脳アトラス図に基づき目的とする脳部位に挿入した。カニューレーション後、HPLC-ECD システムを用いて薬物処置後の側坐核領域における dopamine およびその代謝物の分離定量を行った。

生化学ならびに免疫組織化学的検討:

定法に従い、ウェスタンブロッティング法ならびに免疫組織化学的方法により、脊髄ならびに腹側被蓋野におけるカンナビノイド受容体のサブタイプのひとつである CB1 受容体の定量ならびに分布を検討した。

(倫理面への配慮)

なお、本研究を遂行するにあたり、星薬科大学動物実験指針に従い、本学の動物実験

委員会で承認を得た上で、動物に対する倫理面を十分に考慮して全ての実験を行った。

C. 研究結果

Hot plate 法により WIN-55, 212-2 はモルヒネの鎮痛効果を著明に増強した。さらに、同様の効果がドロナビノールによっても認められることを確認した。しかしながら、これらの鎮痛増強効果に、非疼痛下では鎮痛耐性が形成された。一方、神経障害性疼痛モデルを作製し、疼痛下における鎮痛耐性を検討したところ、疼痛下ではカンナビノイド受容体作動薬とモルヒネの併用による鎮痛効果に鎮痛耐性はほとんど形成されなかった。また、このメカニズムに疼痛下の脊髄における CB1 受容体が有意に upregulation しており、この CB1 受容体の upregulation は、WIN-55, 212-2 とモルヒネとの併用を 10 日処置しても減弱は認められなかった。

ドロナビノールはモルヒネにより誘発される精神依存を有意に抑制した。モルヒネの精神依存形成には中脳辺縁系の投射先である側坐核におけるドパミン遊離の増強効果が重要であることが知られている。このモルヒネによるドパミン遊離促進作用は WIN-55, 212-2 の側坐核への微量注入では抑制されず、中脳辺縁系の起始核である腹側被蓋野への微量注入により有意に抑制された。さらに、解剖学的にカンナビノイド受容体は腹側被蓋野の GABA 神経上に存在していることが本研究において確認され、モルヒネによる腹側被蓋野における GABA

遊離の低下は、WIN-55, 212-2 を併用することにより完全に抑制された。

D. 考察

カンナビノイド受容体作動薬は神経障害性疼痛下において、モルヒネの鎮痛効果を増強し、鎮痛耐性もほとんど認められなかった。この現象には CB1 受容体の upregulation が関与していることが推測された。

カンナビノイド受容体作動薬により、モルヒネの精神依存はほぼ完全に抑制された。モルヒネの精神依存形成には、中脳辺縁ドパミン神経系の活性化が重要であり、この活性化には、腹側被蓋野における GABA 遊離低下が重要な役割を果たしていると考えられている。本研究により、CB1 受容体は腹側被蓋野の GABA 神経系に存在し、モルヒネによる GABA 神経系の抑制をカンナビノイド受容体作動薬が抑制し、モルヒネの精神依存を抑制していることが示唆された。

E. 結論

以上の結果より、ドロナビノールのようなカンナビノイド受容体作動薬は、モルヒネの精神依存を抑制し、特に、神経障害性疼痛下ではモルヒネの鎮痛効果を増強し、この増強効果には鎮痛耐性が認められなかったことから、鎮痛補助薬として有用であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Effects of dronabinol on morphine-induced dopamine-related behavioral effects in animals. Tomohisa Mori, Masahiro Shibasaki, Minako Abe, Yuya Udagawa, Tsutomu Suzuki. Synapse (acceptable)
- 2) Synergistic interactions between μ -opioid and cannabinoid CB₁ receptors: an in vivo and in vitro study. Tomohisa Mori, Yuka Sudo, Masahiro Shibasaki, Minoru Hojo, Hiroshi Yoneyama, Masato Harumiya, Noriyuki Nishida, Yasuhito Uezono, Tsutomu Suzuki J Pharmacol. Sci. (in preparation)

2. 学会発表

- 1) 薬物依存の研究（第 454 報）：Morphine 誘発報酬効果に対する cannabinoid 1 受容体作動薬の影響 阿部 美奈子・芝崎 真裕・森 友久・鈴木 勉 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年会平成 23 年 10 月 27 日（東京）
- 2) Morphine の鎮痛効果に対するカンナビノイド受容体作動薬の影響 米山博士・芝崎真裕・春宮昌人・森友久・的場元弘・鈴木勉 第 5 回日本緩和医療薬学会年会 平成 23 年 9 月 25 日（千葉）
- 3) カンナビノイド受容体作動薬のモルヒネ誘発精神依存および側坐核におけるドパ

ミン遊離に対する影響 佐伯 朋哉・芝崎
真裕・森 友久・阿部 美奈子・宇田川 雄
也・上園 保仁・的場 元弘・鈴木 勉 第
85 回日本薬理学会年会 平成 24 年 3 月
16 日 (京都)

- 4) Morphine とカンナビノイド受容体作動
薬の併用による鎮痛耐性 春宮昌人・森
友久・米山博士・芝崎真裕・上園保仁・
的場元弘・鈴木勉 第 85 回日本薬理学会
年会 平成 24 年 3 月 16 日 (京都)

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（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

ケタミンの脊椎転移動作時痛に対する臨床試験
容量の検討、効果安全性の検討 など
臨床試験デザインの構築

分担研究者 山口 重樹
所属施設 獨協医科大学医学部麻酔科 教授

研究要旨：

脊椎転移に伴う突出痛に対する NMDA 受容体遮断薬ケタミンの疼痛改善効果について検討するために作成した臨床研究実施概要を用いて、臨床研究のための研究班を組織した。研究班参加各施設において診療研究実施概要を倫理委員会に提出し、審査・承認の後、臨床試験を開始した。現在、研究班内で統計学的有意差を得るために必要な症例数の獲得を目指している。

A. 研究目的

オピオイドを中心とした優れた鎮痛薬の開発、普及により、多くのがん患者が痛みから解放されるようになった。しかし、多くの患者が鎮痛薬の規則正しい服用によって良好な除痛が得られているにもかかわらず、“突然、短い時間、間歇的に出現または増強する強い痛み、”と表現される突出痛に悩まされている。特に、脊椎転移に伴う体動時の突出痛は、患者の日常生活活動を著しく低下させる。また、突出痛は睡眠中の無意識の寝返りの際にも発生するため、しばしば睡眠断片化、睡眠時間の減少を引き起こし、不安やうつなどの精神症状の原因となり、患者の生活の質を著しく低下させる。

骨転移由来の痛みは鋭く速く伝わる痛みであり、A δ 神経線維を介した痛みと考えられている。A δ 神経線維による脊髄後角の侵

害受容伝達では、興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸が重要な役割をしている。そのため、グルタミン酸受容体の一つである NMDA 受容体拮抗薬が脊椎転移の動作時の突出痛を軽減する可能性が考えられた。

しかし、これまでに国内外において「強オピオイドの投与にもかかわらず出現する脊椎転移の伴う動作時の突出痛に対するケタミンの予防効果」についての臨床研究は行われていなかった。そこで、国内外で報告されたケタミンの臨床研究（神経障害性疼痛に対する検討）、症例報告を考察して、臨床研究概要（プロトコール）「脊椎転移に伴う突出痛に対するケタミンの疼痛改善効果の検討」を作成した。

本研究では、これまでに作成したプロトコールを用いて臨床研究のための研究班（ワーキンググループ：WG）を組織し、WG内の各施設での倫理委員会の承認を得

て、脊椎転移に伴う突出痛に対するケタミンの予防投与の有効性を証明するために必要な症例数の獲得を目指す予定である。

B. 研究方法

これまでに作成した「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」のプロトコルを用いて、脊椎転移に伴う突出痛に対するケタミンの予防投与の有効性を証明するために必要な症例数を獲得するために、臨床試験に参加可能な施設を選定し研究班を組織する。その後、各施設での倫理委員会に作成したプロトコルを提出し、倫理委員会での審議結果を基に必要なに応じてプロトコルの修正を行い、研究班全施設での承認を得る。プロトコルの大幅な修正が必要な施設は、本研究の実行が困難と判断して研究班から除外する。

尚、本研究を終了するために必要な症例数は 60 例、そのために必要な施設は 20 施設と考えており、倫理委員会では本プロトコルの承認が得られた施設が 10 施設に達した時点で本臨床試験を開始する予定である。

作成したプロトコルの概要は下記 (①～④) に示す。

① 臨床研究参加への患者適格基準:

下記の全てを満たす患者対象とする。

- 1) 本人による文書同意が得られている患者。
- 2) 同意取得時の年齢が満 20 歳以上、65 歳未満の患者。
- 3) 組織学的又は細胞学的に診断された悪性の固形腫瘍（血液腫瘍は除く）に起因

するがん疼痛を有する患者。

- 4) がんが告知されている患者。
- 5) 3 ヶ月以上の生存が期待される患者。
- 6) がん疼痛に対して、経口モルヒネ換算量 30mg/日以上、600mg/日以下の投与を受け、安静時の痛みが良好（Numerical Rating Scale (NRS) スコアで 3 以下）にコントロールされている患者。オピオイドの種類、投与経路を問わない。
- 7) 脊椎転移による痛み（画像診断に一致した痛み）を訴える患者。
- 8) 明らかな神経障害性疼痛の存在のない患者。
- 9) 下記の理由で強い突出痛（NRS スコアで 6 以上）が残存し、活動性に支障をきたしている患者。
 - a. オピオイド鎮痛薬の増量に伴い認容できない副作用の出現。
 - b. 非ステロイド性消炎鎮痛薬やアセトアミノフェンの併用にもかかわらず、突出痛が出現。
 - c. 鎮痛補助薬の併用投与にもかかわらず、突出痛が出現。
- 10) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)における Performance Status が Grade1～3 に相当する患者。
- 11) 試験薬投与開始 72 時間前から鎮痛薬（定時薬とレスキュー薬を含む）あるいは鎮痛補助薬（上記）の処方、投与方法に変更が行われていない患者。
- 12) 試験薬投与開始 2 日間において、NRS スコア 6 以上の突出痛を 1 回/日以上訴えた患者。

- 13) 静脈ルートが確保できる患者。
- 14) 入院中もしくは入院可能な患者。

② 臨床試験参加患者数の決定:

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

③ 投与薬剤:

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

④ 薬剤の投与方法:

実薬群 :ケタミンを 3 日間持続投与する。

- 1) 2mg/kg/日で持続投与開始する。
- 2) ケタミンの投与開始後 24 時間以内に観察された突出痛の NRS スコアに改善がみられず（観察された全ての突出痛が NRS スコアで 6 以上）、患者がその増量を望み、かつ副作用が認められている場合、投与開始 24 時間後にその投与量を 4mg/kg/日に増量できる。
- 3) ケタミンの投与開始後 48 時間にケタミンの増量はできない。（ケタミンの最高投与量は 4mg/kg/日である）
- 4) ケタミンの投与開始後 24 時間以降、48

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

- 5) ケタミンの投与開始後 48 時間以降、ケタミンの投与量の変更はできない。ただし、認容されない副作用が出現した場合、本人の希望により試験薬の中止できる。
- 6) ケタミンは体重あたりで算出された量を生理食塩水で希釈・混合し、総量を 24mL とし、1.0ml/時間、で持続投与する。
偽薬群:生理食塩水を 3 日間持続投与する。
 - 1) 生理食塩水のみで総量を 24mL とし、1ml/時間で持続投与する。尚、実薬、偽薬ともに電動式精密持続注入器を用いて 72 時間持続投与する。

⑤ 薬剤の評価:

- 1) 主評価指標として、患者日誌を用いて、被験者に突出痛が出現した際の NRS スコアを記載してもらい、試験薬投与前後の突出痛 (0~10) の NRS スコアを比較する。
- 2) 副評価項目を下記に示す。
 - ① 試験薬投与前後の突出痛の頻度（回/日）の変化。
 - ② 通常のレスキュー薬の使用状況の変化。
 - ③ 試験薬投与中の全体的な症状評価。
 - ④ 除痛に対する満足感。
 - ⑤ 試験薬の全体的評価
- 3) 安全性に関する観察・検査項目を下記に示す。
 - ① 有害事象の調査。
 - ② 検査（バイタルサイン、血液・生化

学的検査)。

(倫理面への配慮)

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

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

C. 研究結果

① 研究班の構築

研究班を構築するために、核となる施設(獨協医科大学病院を含む)において施設の選定のための必要条件を検討し、以下の結論に達した。

- 1) 医育機関における付属病院、がん連携拠点病院等である。
- 2) 治験審査委員会が設置されている施設である。
- 3) 麻薬管理者が設置されている麻薬診療施設である。
- 4) ケタミンが採用されている施設である。
- 5) 入院受け入れが可能な施設である。
- 6) 電動式輸液ポンプが設置されている施設である。
- 7) インターネットを介したデータ集積が可能な施設。

以上の条件を満たす機関として 30 施設が選定され、各々の施設の緩和ケア責任者もしくはがん医療において緩和ケアに従事する医師に対して、本研究の主旨を伝え、意向を確認した。

そして、同意が得られた施設で研究班を構築した。最終的に研究班の構成組織は 20 数施設となる見込みである。

② 倫理委員会の審査

研究班を構成する各施設において、本研究のプロトコルを倫理委員会に提出し、その審査を開始した。

倫理委員会の審査の結果、試験方法(二重盲検試験)、試験の臨床的意義、患者選択、試験薬の投与方法・投与量・投与期間、同

意取得方法、倫理的配慮等のプロトコールの内容の大幅な変更を強いられる施設はなかった。

③ 臨床試験の開始

現在、各施設において倫理委員会の最終承認の取得を目指しており、承認施設が10施設に達した時点で、キックオフミーティングを開催し、臨床試験を開始する予定である。

D. 考察

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

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

しかし、国内外においてケタミンを用いた脊椎転に起因する動作時痛の予防効果についての臨床検討した報告はなく、そのプロトコール作成、研究班の構築、臨床試験実施することは、医学的貢献の高いことが明白である。

脊椎転に起因する動作時痛の予防効果に必要なケタミンの投与量について文献的調査を続けたところ、麻酔効果を示さない程度の少量のケタミンの持続静注で十分であ

ることが判明し、本臨床研究での投与量を2.0~4.0mg/kg/日と設定し、臨床試験のためのプロトコールを作成した。

研究班内の各施設の倫理委員会で本研究のプロトコール追行の可否についての審査を受けたところ、倫理的配慮、臨床研究としての安全性、研究成果がもたらす医学的貢献について概ね問題がないことが判断され、臨床試験開始に至った。

本臨床試験でのケタミンの有効性を証明するために必要な症例数が統計学的検討により60例と設定され、研究班を構成する施設は20程度であると考えられ、今後は10施設の倫理委員会での承認を受けた際にキックオフミーティングを開催、データの集積を開始する予定である。

E. 結論

文献的考察によって作成したプロトコール「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」は、研究班を構成する各施設での倫理委員会での審査の結果、今後臨床試験が追行可能であることが判明し、研究成果がもたらす医学的貢献の高さについても認識した。そして、研究班を構成する施設の倫理委員会においてプロトコールの承認が得られたため、本研究の実行が可能との判断に至った。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 細川豊史, 井関雅子, 奥田泰久, 加藤 実, 佐伯 茂, 住谷昌彦, 廣瀬宗孝, 福井弥己

- 郎, 山口重樹: 神経障害性疼痛 薬物療法ガイドライン. 日本ペインクリニック学会神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン作成ワーキンググループ/編集, 真興交易, pp11-49, 東京, 2011.
- 2) 山口重樹, 北島敏光, Donald R Taylor: 癌患者への対応について述べよ. カラーイラストで学ぶ集中講義. 医事法学・法医学. 寺野彰, 一杉正仁編集, メジカルビュー社, pp58-59, 東京, 2012.
- 3) 山口重樹, 北島敏光, Donald R Taylor: 望ましい緩和ケアについて述べよ. カラーイラストで学ぶ集中講義. 医事法学・法医学. 寺野彰, 一杉正仁編集, メジカルビュー社, pp60-61, 東京, 2012
- 4) 山口重樹, 北島敏光, Donald R Taylor: 癌性疼痛とその治療について述べよ. カラーイラストで学ぶ集中講義. 医事法学・法医学. 寺野彰, 一杉正仁編集, メジカルビュー社, pp62-64, 東京, 2012.
- 5) 山口重樹, 北島敏光, Donald R Taylor: オピオイドをどのように使用すればよいですか?. 運動器の痛みをとる・やわらげる. 宗圓聰, 紺野慎一編集, メジカルビュー社, pp112-116, 東京, 2012.
- 6) 山口重樹, 北島敏光, Donald R Taylor: 日常診療での痛みへの対応(第1回) 新しい疼痛コントロールの基本. レジデントノート 13: 1615-1621, 2011.
- 7) 山口重樹, 北島敏光, Donald R Taylor: 新しいオピオイドを活用する, フェントス*テープ. 緩和ケア 21: 578-581, 2011.
- 8) 山口重樹, 永尾 勝, 北島敏光, Donald R Taylor: 【緩和ケア特集 イラストでわかるがん症状緩和のための各科治療と看護】 痛みに対する緩和治療 オピオイドの使い分け. プロフェッショナルがんナーシング 1: 320-323, 2011.
- 9) 山口重樹, 北島敏光, Donald R Taylor: 高用量アセトアミノフェンの使い方, 従来の約2倍量が投与可能に. 日経メディカル 528: 121-123, 2011.
- 10) 山口重樹: 最新のがん性疼痛マネジメントの知識. ホスピスケア 22: 17-42, 2011.
- 11) 山口重樹, Donald R Taylor: オピオイドは患者を救うことができるのか? ペインクリニック 32: 629-630, 2011.
- 12) 山口重樹, 北島敏光, Donald R Taylor: プライマリケア医に必要な鎮痛薬の知識～アセトアミノフェンはプライマリケアに必須の鎮痛薬～, 医事新報 4579: 95-100, 2012.
- 13) 矢吹省司, 中村雅也, 牛田享宏, 山口重樹, 西田圭一郎: 運動器慢性疼痛の診療ー現状をめぐる問題ー. Locomotive Pain Frontier 1: 5-13, 2012.
- 14) 山口重樹: 突出痛ごとに自己決定した用量のレスキュー・ドーズを使うことで, ADLを高く保ち, 母親の介護を続けることが可能であった乳がん骨転移患者. がんの痛みをとる 11: 6-7, 2012.
2. 学会発表
- 1) Takasusuki T, Yamaguchi S, Nemoto K, Matsuzawa R, Kokubu S: General

- anesthetics: Effects on evoked substance P release and c-fos expression in spinal dorsal horn. 2011 Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists, Chicago, USA, 2011, 10.
- 2) Yamaguchi S, Tezuka N, Kageyama M, Nemoto K, Takasusuki T: Electroconvulsive Therapy and QT Dispersion. 2011 Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists, Chicago, USA, 2011, 10.
 - 3) Shirakawa K, Yamaguchi S, Kokubu S, Takasusuki T, Maekawa M, Kitajima T, Hori Y: Differential effects of peripheral nerve injury on serotonergic and non-serotonergic neurons in mouse periaqueductal gray matter. Society for Neuroscience, 41th Annual Meeting, Washington DC, USA, 2011, 11.
 - 4) 橋本智貴, 山口重樹, 白川賢宗, 岸田さな江, 北島敏光: フェンタニルの持続静注からフェンタニル貼付剤への変更: フェンタニル貼付剤の適正使用にあたって. 第 16 回日本緩和医療学会, 札幌, 2011, 7.
 - 5) 根本興平, 濱口眞輔, 藤岡照久, 池田知史, 木村嘉之, 永尾 勝, 山口重樹, 北島敏光: 半夏白朮天麻湯が症状改善に有用であった慢性疼痛患者の 2 症例. 日本ペインクリニック学会第 45 回大会, 松山, 2011, 7.
 - 6) 沼田祐貴, 濱口眞輔, 篠崎未緒, 深川大吾, 永尾 勝, 山口重樹, 北島敏光: プレガバリンの少量投与が有用であった足底部慢性疼痛の 1 症例. 日本ペインクリニック学会第 45 回大会, 松山, 2011, 7.
 - 7) 橋本智貴, 山口重樹, 東奈央子, 景山めぐみ, 國分伸一, 濱口眞輔, 北島敏光: フェンタニル貼付剤の適正使用にあたって: フェンタニルの持続静注からフェンタニル貼付剤への変更. 日本ペインクリニック学会第 45 回大会, 松山, 2011, 7.
 - 8) 白川賢宗, 山口重樹, 古川直樹, 高橋良亨, 高薄敏史, 濱口眞輔, 北島敏光: トラマドールカプセルの使用経験. 日本ペインクリニック学会第 45 回大会, 松山, 2011, 7.
 - 9) 大谷太郎, 山口重樹, 深川大吾, 池田知史, 永尾 勝, 濱口眞輔, 北島敏光: 肩関節手術の術後疼痛に対するフェンタニル iv-PCA の有用性について. 日本ペインクリニック学会第 45 回大会, 松山, 2011, 7.
 - 10) 藤岡照久, 山口重樹, 松澤理恵, 萱島香子, 木村嘉之, 篠崎美緒, 濱口眞輔, 北島敏光: 敗血症によりオピオイド治療が中断され, オピオイドの急性離脱に陥ってしまった慢性疼痛患者の一例. 日本ペインクリニック学会第 45 回大会, 松山, 2011, 7.
 - 11) 小泉妹子, 濱口眞輔, 松澤理恵, 根本興平, 藤岡照久, 白川賢宗, 山口重樹, 北島敏光: ガバペンチンとデュロキセチンの併用が有効であった脊髄腫瘍症例の治療

療経験. 日本ペインクリニック学会第 45 回大会, 松山, 2011, 7.

12) 松澤理恵, 山口重樹, 根本興平, 藤井宏一, 濱口眞輔, 北島敏光, 森実朋子, 岩瀬利康, 越川千秋: プレガバリンの適正処方にあたって: 院内の処方状況からの考察. 日本ペインクリニック学会第 45 回大会, 松山, 2011, 7.

13) 沼田裕貴, 山口重樹, 深川大吾, 大坪俊紀, 濱口眞輔, 北島敏光: 健康保険未加入患者のがん性疼痛管理を通じて痛感したこと. 日本麻酔科学会関東甲信越・東京支部第 51 回合同学術集会, 千葉, 2011, 9.

14) 高薄敏史, 大坪俊紀, 山口重樹, 濱口眞輔, 北島敏光: ガバペンチンのくも膜下および全身投与は脊髄後角におけるサブスタンス P 放出を抑制する. 日本麻酔科学会関東甲信越・東京支部第 51 回合同学術集会, 千葉, 2011, 9.

15) 趙 達来, 石川和由, 山口重樹, 橋本智貴, 北島敏光, 大澤英之, 岡田真樹: プレガバリンで長期間のオキシコドン使用より離脱できた乳房切除後疼痛症候群の一例. 第 18 回栃木県ペインクリニック研究会, 佐野, 2011, 11.

16) 白川賢宗, 山口重樹, 國分伸一, 松澤理恵, 根本興平, 高薄敏史, 濱口眞輔, 北島敏光, 前川正夫, 堀 雄一: Differential effect of peripheral nerve injury on serotonergic and non-serotonergic neurons in mouse periaqueductal gray matter. 第 38 回獨

協医学会, 壬生, 2011, 12.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
分担研究報告書

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

分担研究者 西野 卓
研究施設 千葉大学大学院医学研究院麻酔学 教授

研究要旨：

2009年より着手された吸入フロセミドおよびトロメタモール点滴静注の臨床試験プロトコール作成はプロトコールワーキンググループ会合および的場班会議により修正を重ね、最終的には吸入フロセミドに関しては生理食塩水投与を対象群、実薬群をフロセミド吸入とする単盲検ランダム化第Ⅱ相試験が、トロメタモール点滴静注に関しては安全性と用量の検討を行うⅠ相試験が計画された。研究は開始され、現在症例を集積中である。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

的場班研究班会議での討論、的場班データセンターとの協議を重ね、吸入フロセミドおよびトロメタモール臨床試験のプロトコールの洗練化を行った。研究プロトコールは2010年に的場班プロトコール審査委員会に提出された。その後審査意見に従った修正がなされ、2011年3月にプロトコール

ル審査が終了した。

（倫理面への配慮）

本研究では全般にわたり、世界医師会による1964年採択（2002年修正）の「ヘルシンキ宣言」および厚生労働省による平成15年7月30日施行（平成16年12月28日改定、平成20年7月31日全部改正、厚生労働省告示第415号）の「臨床研究に関する倫理指針」を遵守する。

C. 研究結果

2009年より着手された吸入フロセミドおよびトロメタモール点滴静注の臨床試験プロトコール作成はプロトコールワーキンググループ会合および的場班会議により修正を重ね、最終的には吸入フロセミドに関しては生理食塩水投与を対象群（n=30）、実薬群（n=30）をフロセミド吸入とする単盲検ランダム化第Ⅱ相試験が、トロメタモール点滴静注に関しては安全性と用量

[(0.3mol/L THAM 溶液 0.2ml/kg/min 20 分間点滴 (n=3) 及び 40 分間点滴(n=3)]検討を行う I 相試験が計画された。研究プロトコールは的場班プロトコール審査委員会で承認された後、参加施設への説明を踏まえたキックオフミーティングが開催された。現在症例を集積中である

D. 考察

プロトコール作成の段階において、わが国における医師主導型臨床試験の幾つかの問題点が浮き彫りになった。第一は補償に関する問題であり、がん患者を対象とした臨床試験において健康被害の補償を目的した保険への加入はわが国では難しいとされている。今回は保険会社の理解があり、損害補償保険への加入が出来たが、バリアは高く、今後解決されるべき問題として残っている。また、研究で使用する薬剤に関しても、薬剤の参加施設への薬物の分配、あるいは健康保険での適応外使用となる場合の各施設における費用負担の問題などが、円滑な臨床試験施行の障害となることが明らかとなった。

E. 結論

吸入フロセミドに関しては生理食塩水投与を対象群 (n=30)、実薬群 (n=30) をフロセミド吸入(40mg 3 回吸入/日)とする単盲検ランダム化第 II 相試験が、トロメタモール点滴静注に関しては安全性と用量 [(0.3mol/L THAM 溶液 0.2ml/kg/min 20 分間点滴 (n=3) 及び 40 分間点滴(n=3)]を行

う I 相試験のプロトコールが完成し、臨床試験が開始された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nishino T. Dyspnoea: Underlying mechanisms and treatment. Brit J Anaesth 106:463-74, 2011
- 2) Yashiro E, Nozaki-Taguchi N, Isono S, Nishino T. Effects of different forms of dyspnoea on pain perception induced by cold-pressor test. Respir Physiol Neurobiol. 177:320-6, 2011
- 3) 西野 卓. 麻酔科臨床 EBM をめぐる問題点、緒言とまとめ: 麻酔 60: 274-276, 2011
- 4) 西野 卓. 麻酔と性差: 総合臨床 60: 2323-2324, 2011.
- 5) 西野 卓. 呼吸困難の発生機序と治療に関する研究、麻酔 60 増刊:S170-S176, 2011.

2. 学会発表

- 1) 西野 卓. 呼吸困難の発生機序と治療に関する研究、第 59 回日本麻酔科学会青州賞受賞記念講演 平成 23 年 5 月 20 日、神戸
- 2) Nishino T. Physiological bases of dyspnea and its interaction with pain. 2011 ISAE-ABS, Makuhari, Sep 11, 2011

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
分担研究報告書

進行頭頸部がんの症状と機能に関する観察研究
臨床試験デザインの構築

分担研究者 海老原 充
研究施設 独立行政法人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を期待される。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。研究参加に先だっ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

最終的な共同研究参加施設は国立がんセンター東病院・愛知県がんセンター・癌研究会有明病院・埼玉県立がんセンター・大阪府立成人病センター・千葉県立がんセンター・静岡県立静岡がんセンター・北里大学病院・鹿児島大学病院・自治医科大学付属病院・宮城県立がんセンターの計11施設である。平成24年3月6日現在、37例の症例集積が行われ、月6~7例の新規登録が行われている状況である。

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、コンセンサスもほとんどない状況にある。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。今後も症例の集積を継続する予定である。

E. 結論

今後症例を蓄積し、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。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Daiko H, Hayashi R, Ebihara M, et al. A Pilot Study of Post-operative Radiotherapy with Concurrent

Chemotherapy for High-risk Squamous Cell Carcinoma of the Cervical Esophagus. JJCO. 41(4):508-513,2011

- ② Tanaka K, Sakuraba M, Ebihara M, et al. Analysis of operative mortality and post-operative lethal complications after head and neck reconstruction with free tissue transfer. JJCO.41(6):758-763,2011.
- ③ Shinozaki T, Hayashi R, Ebihara M, et al. Narrow band imaging endoscopy for unknown primary tumor sites of the neck. Head and Neck. E-pub,2011.
- ④ 鈴木 健介、篠崎 剛、海老原 充、他、副耳下腺に発生した粘表皮癌の 1 例、頭頸部外科 21 (2) : 185-190. 2011.

2. 学会発表

- ① Ebihara M. Window resection of the trachea and secondary reconstruction for invasion by differentiated thyroid carcinoma. BIT' S 4th World Cancer Congress Dalian, Chaina, 2011. 5. 25.

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

臨床試験ネットワーク、およびデータセンターの構築

分担研究者 山口 拓洋
研究施設 東北大学大学院医学研究科医学統計学分野 教授

データセンターの構築支援 データの解析

分担研究者 岩瀬 哲
研究施設 東京大学医学部附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、医師が臨床研究のための時間が割けない、プロトコル審査委員会や効果・安全評価委員会を設置できず科学性や安全性を担保できない、データマネジメント機能に乏しくデータの品質管理ができ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および観察研究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、修正を加えていく。

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する。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する。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する。

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(EDC)し、欠損や整合性などのデー

タチェックを自動で管理できるシステムを構築する。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アラートや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

完成したプロトコールは、第三者で構成されるプロトコール審査委員会にプロトコールの審査を依頼し、科学性と安全性を評価する。プロトコール審査委員会がプロトコールを承認したら、研究代表者は臨床試験参加施設の研究責任者に指示して、各施設の倫理委員会にプロトコー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研究責任者は、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。研究実施中は中央モニタリングを行い、効果・安全性評価委員会による監査を受けることで、安全に試験を進める。

5) データの固定

データマネージャはデータの欠損や疑義事項について各施設に確認し、データのクリーニングを行う。

6) 臨床試験終了

固定したデータをもとに統計責任者が結果を解析して、研究代表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、プロトコール審査委員会、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. プロトコール作成支援

1) 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：北島敏光 獨協医科大学附属病院

2) 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. 研究実施支援

1) 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

2) 進行頭頸部がんの症状と機能に関する観察研究, 主任研究者：海老原 充 国立がん研究センター東病院

インターネットでデータを取得（EDC）するシステムを構築し、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、管理した。また、試験進捗を研究参加施設に定期的に通知しモチベーションを保つ工

夫を行った。

3. プロトコール審査委員会/効果安全評価委員会

次の7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。

委員長：

坪井正博 神奈川県立がんセンター

副委員長：

井上 彰 東北大学病院

委員：

松尾直樹 埼玉県立がんセンター

宮下光令 東北大学病院

口羽 文 ダナ・ファーバー癌研究所

後藤 悌 東京大学医学部附属病院

石木寛人 国立がん研究センター東病院

D. 考察

平成23年度、本研究班は2つの臨床研究を実施し、現在も患者登録中である。今後は多施設共同臨床研究を行うために、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ドンスとし

て詳しく提示しているが、今後はこのガイド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、日本ペリサイン社の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を立ち上げ、実際に運用することで質の高い研究を行うことができ、その成果が出つつある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iwase S, Yamamoto D, Kuroda Y, Kawaguchi T, Kitamura K, Odagiri H, Teramoto S, Akazawa K, Nagumo Y.

Phase II trial of preoperative chemotherapy for breast cancer: Japan Breast Cancer Research Network (JBCRN)-02 trial. Anticancer Res. 2011 Apr;31(4):1483-7

- 2) Mieno MN, Yamaguchi T, Ohashi Y. Alternative statistical methods forestimating efficacy of interferon beta-1b for multiple sclerosisclinical trials. BMC Medical Research Methodology 2011; 26(11): 80.
- 3) Takeda T, Yamaguchi T, Yaegashi N. Perceptions and attitudes of Japanese gynecologic cancer patients to Kampo (Japanese herbal) medicines. International Journal of Clinical Oncology 2011 Jun 25. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

なし

G. 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