

## Gastric tube insertion under visual control with the use of the Pentax-AWS<sup>®</sup>

Shigeo Ikeno · Miwako Nagano · Satoshi Tanaka ·  
Chieko Nishimura · Tomoyuki Kawamata ·  
Mikito Kawamata

Received: 24 September 2010 / Accepted: 16 March 2011 / Published online: 13 April 2011  
© Japanese Society of Anesthesiologists 2011

To the Editor:

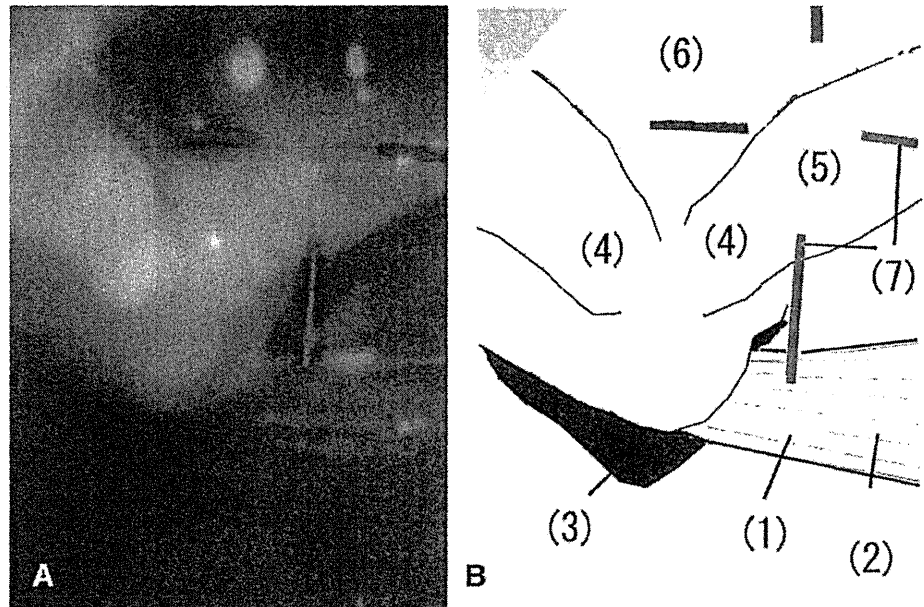
Insertion of a gastric tube (GT) in anesthetized, paralyzed, and endotracheally intubated patients can be difficult, with the risk of serious misplacement in the trachea [1] or pleural cavity [2]. Insertion under direct vision is the best method to ensure correct placement of a GT [2]. The Pentax-AWS<sup>®</sup> system (airway scope, AWS; Hoya, Tokyo, Japan) is a novel video laryngoscope designed to facilitate tracheal intubation [3–5]. Because the AWS allows the glottis and surrounding structure, including the inlet of the esophagus, to be visualized on the monitor of the AWS [3], it provides visual control of GT advancement. We report here the use of the AWS for safe insertion of a GT without misplacement in endotracheally intubated patients. All procedures were approved by the Institutional Ethics Committee, and informed consent was obtained from 30 patients (aged 20–64 years) scheduled to undergo abdominal surgery. After the induction of anesthesia and establishment of paralysis, the trachea was intubated with a 7.0–8.5 mm ID orotracheal tube. For oral insertion of a GT, a GT (16 Fr, 122 cm; Argyle Salem Sump tube; Covidien, Dublin, Ireland) was prepared in the main channel of the blade of the AWS. The AWS was advanced and the epiglottis was elevated directly by using the blade of the AWS. When a good view of the esophagus was obtained, the GT was advanced into the stomach through the esophagus under visual control. For nasal insertion of a GT, after the proximal end of the GT had been introduced

from the naris to the oropharynx, the AWS was advanced and the GT was inserted into the stomach through the esophagus by the same procedure as that just described. Successful placement of the GT was confirmed by air insufflation and epigastric auscultation and by aspiration of gastric juice using vacuum suction. The GT was inserted through the nose in 15 patients and through the mouth in the other 15 patients. The AWS allowed the inlet of the esophagus to be visualized in all patients, and the GT could be inserted easily into the esophagus under visual control in all patients (Fig. 1). In 4 patients, the GT bent because of impaction or could not be advanced toward the esophagus. In such patients, the AWS was temporarily removed, and then the tip of the GT was withdrawn through the mouth and was set in the tube channel of the AWS. After the AWS had been advanced again, the right index finger was introduced into the mouth so that the GT was held in the space between the finger and the posterior wall of the channel, and the GT was successfully guided along the wall into the stomach through the esophagus.

Although the Macintosh laryngoscope (ML) also provides visual control of GT advancement, we believe that the AWS has potential advantages over the ML for GT insertion because the AWS provides an improved view of the larynx compared with that provided by the ML [4]. In addition, the ML caused significant increases in heart rate and systolic blood pressure after laryngoscopy and intubation, whereas the AWS caused no increase in any of these parameters [5]. Because laryngoscopy for GT insertion seems to be as invasive as that of laryngoscopy for tracheal intubation, it is thought that gastric tube insertion with the AWS is advantageous for preventing hypertension compared with the ML. In conclusion, because the AWS provides visual control of GT advancement, it is a useful device for insertion of a GT without misplacement

S. Ikeno (✉) · M. Nagano · S. Tanaka · C. Nishimura ·  
T. Kawamata · M. Kawamata  
Department of Anesthesiology and Resuscitology,  
Shinshu University School of Medicine, 3-1-1 Asahi,  
Matsumoto 390-8621, Japan  
e-mail: ikenos@shinshu-u.ac.jp

**Fig. 1** Photograph of laryngeal view obtained from the Pentax-AWS® during insertion of the gastric tube (a) and schematic diagram of the photograph (b): (1), gastric tube; (2), radiopaque line on gastric tube; (3), inlet of the esophagus; (4), arytenoids cartilage; (5) aryepiglottic fold; (6) trachea; (7) target signal



in anesthetized, paralyzed, and endotracheally intubated patients.

## References

- Ozer S, Benumof JL. Oro- and nasogastric tube passage in intubated patients: fiberoptic description of where they go at the laryngeal level and how to make them enter the esophagus. *Anesthesiology*. 1999;91:137–43.
- Kawati R, Rubertsson S. Malpositioning of fine bore feeding tube: a serious complication. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49:58–61.
- Komasawa N, Ueki R, Itani M, Nishi S, Kaminoh Y. Validation of the Pentax-AWS Airwayscope utility as an intubation device during cardiopulmonary resuscitation on the ground. *J Anesth*. 2010;24:582–6.
- Suzuki A, Toyama Y, Katsumi N, Kunisawa T, Sasaki R, Hirota K, Henderson JJ, Iwasaki H. The Pentax-AWS® rigid indirect video laryngoscope: clinical assessment of performance in 320 cases. *Anaesthesia*. 2008;63:641–7.
- Nishikawa K, Matsuoka H, Saito S. Tracheal intubation with the PENTAX-AWS (Airway Scope) reduces changes of hemodynamic responses and bispectral index scores compared with the Macintosh laryngoscope. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2009;21:292–6.

特集 癌性疼痛と痛みの評価

## 癌性疼痛の発生機序

川股 知之    山本 克己    布施谷仁志  
平林 高暢    坂本 明之    川真田樹人

麻 醉  
第 60 卷 9 号 別 刷  
克誠堂出版株式会社

特集 癌性疼痛と痛みの評価

# 癌性疼痛の発生機序

川股 知之\* 山本 克己\* 布施谷仁志\*  
平林 高暢\* 坂本 明之\* 川真田樹人\*

キーワード▶▶ 骨癌, パクリタキセル, 後根神経節, 生活の質 (QOL)

## ■ はじめに—癌性疼痛の定義—

癌患者の痛みは、① 癌自体が原因となる痛み、② 癌治療に関連して起こる痛み、③ 癌患者に併発した癌以外の疾患による痛み、に分類される(表)。“Oxford Textbook of Palliative Medicine 第3版”ではこれら3つの痛みを総称して“Cancer pain syndromes”として表現している。癌患者の痛み治療というと、癌自体の痛みを思い浮かべがちであるが、治療に関連した痛みも多い。癌患者の痛みの中で70%は癌自体が原因となる痛みであり、残り30%は治療に関連した痛みおよび患者に併発した癌以外の疾患が原因の痛みであり、進行癌ではこれらの痛みの原因が混在する。本項では、“癌性疼痛”を“Cancer pain syndromes”と定義し、“癌自体による痛み”と“癌化学療法による痛み”について解説する。

### 1 癌自体が原因となる痛み

#### 1) 炎症性疼痛・神経障害性疼痛と癌性疼痛

痛みは、その病態生理によって侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、および心因性疼痛に分類される。癌性疼痛を引き起こす病態生理は、時間の経過とともに、また疾患の進行とともに変化し、複合化し複雑となり、侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛が混在している場合が多い。固形癌による疼痛では、初期は侵害受容器活性化によって痛みが惹起される侵害受容性疼痛が主であっても、時間とともに腫瘍が増大し神経圧迫を来し、神経障害性疼

痛を併発することが多い。したがって、非癌性疼痛と比較し癌性疼痛の病態の特徴は、原疾患がコントロールされなければ経時的に原因病巣(腫瘍)が増大すること、時間経過によって炎症性要因、神経障害性要因の関与が異なること、さらに時間とともに疼痛が増強するとともに痛みの性状が変化すること、に集約される。

#### 2) 骨癌性疼痛発生機序

骨癌性疼痛の病態は、興味深い。大腿骨に骨肉腫細胞を移植する溶骨性骨癌性疼痛動物モデルが開発され、その解析によって骨癌性疼痛の機序がしだいに明らかになっている。

骨は骨膜刺激が痛いのであって、皮質骨・骨髄は痛みを感じないと考えられがちである。しかし、骨膜はもとより皮質骨・骨髄内にも知覚神経は豊富に存在する<sup>1)</sup>。骨癌性疼痛動物モデルでは、腫瘍が骨髄内に限局し、明らかな骨膜浸潤・骨折がなくとも疼痛関連行動を示す<sup>2)</sup>。臨床においても、明らかな骨破壊がなくとも痛みを訴える骨転移症例を経験する。また、骨髄抑制症状に対して投与される顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)は、しばしば胸・腰・骨盤などの骨の痛みを引き起こす。これは、好中球前駆細胞の増殖による骨髄内圧の上昇や生理活性物質が関与していることが推測され、骨髄内に投射する知覚神経が痛みを感知していることを示す。したがって、骨髄内病変によって痛みを感知することができると考えられる。腫瘍が骨髄内に限局している場合には、痛みの原因として炎症性要因と神経障害性要因が考えられる。初期は、腫瘍細胞、炎症細胞、免疫細胞から放出される生理活性物質による炎症性要因が

\* 信州大学医学部麻酔蘇生学講座

表 癌患者に生じる痛み

<ul style="list-style-type: none"> <li>・癌自体による痛み                     <ul style="list-style-type: none"> <li>侵害受容性疼痛                             <ul style="list-style-type: none"> <li>体性痛；骨癌および骨転移による痛み，リンパ浮腫による痛み，など</li> <li>内臓痛；腹膜・胸膜への浸潤・炎症の波及，腹膜・胸膜の進展，消化管閉塞，など</li> </ul> </li> <li>神経障害性疼痛                             <ul style="list-style-type: none"> <li>腫瘍による末梢神経・中枢神経浸潤・圧迫，など</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>・癌治療による痛み                     <ul style="list-style-type: none"> <li>化学療法による末梢神経障害，化学療法・放射線治療による粘膜炎，放射線治療による神経炎，手術後痛，など</li> </ul> </li> <li>・癌以外の疾患の痛み                     <ul style="list-style-type: none"> <li>帯状疱疹，腰椎ヘルニア，褥瘡などの痛み</li> </ul> </li> </ul>
---

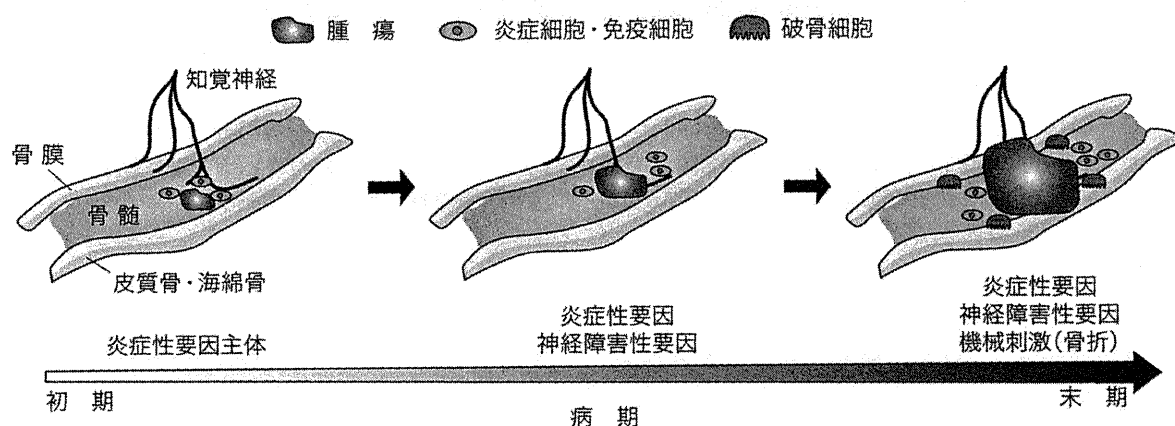


図 1 病期による骨癌疼痛機序の変化

主であり，腫瘍の増大により骨髄内知覚神経が損傷され神経障害性要因が加わる。さらに，破骨細胞が活性化され骨代謝は骨破壊に傾く。破骨細胞の活性化に伴い，骨からインスリン成長因子，芽球分化成長因子 $\beta$ ，腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor: TNF)- $\alpha$ ，インターロイキン (IL)-1 などの生理活性物質が放出される<sup>3)</sup>。これらの生理活性物質は，侵害受容神経を感作することができる。さらに，骨破壊が進行し，皮質骨破壊による痛み，骨折による骨膜刺激による痛みが加わる。したがって，溶骨性骨癌性疼痛では病期によって疼痛機序，疼痛の性質が異なる (図 1)。中枢神経系への障害を伴わない骨転移痛患者での臨床研究では，17%の患者で神経障害性疼痛様の骨転移痛を有し，神経障害性疼痛様症状をもたない患者群よりも痛みが強いことが明らかとなっている<sup>4)</sup>。

溶骨性骨癌性疼痛動物モデルの解析によって，

疼痛発生責任分子もいくつか明らかになっている。TRPV1 は，主に末梢無髄神経に発現し，カプサイシン，酸，侵害熱刺激 (43 度以上) などのヒトで痛みを惹起する刺激によって活性化する受容体であり，痛みセンサーであると考えられている<sup>5)</sup>。骨髄内に逆行性神経トレーサを投与することにより，骨髄内に投射する知覚神経の細胞体を同定することができる。図 2 に示すように，骨髄内に投射する知覚神経細胞体の一部は TRPV1 を発現している。TRPV1 は，溶骨性骨癌性疼痛モデル動物の末梢神経で発現が増加する。溶骨性骨癌性疼痛モデル動物に TRPV1 拮抗薬を投与すると，疼痛関連行動が減弱する<sup>6)</sup>。また，TRPV1 遺伝子欠損マウスでは骨癌性疼痛関連行動が減弱する<sup>7)</sup>。したがって，TRPV1 は骨髄内で発生した痛み刺激を感知している。活性化破骨細胞の周辺では pH が 4-5 程度に低下しており<sup>8)</sup>，酸が TRPV1

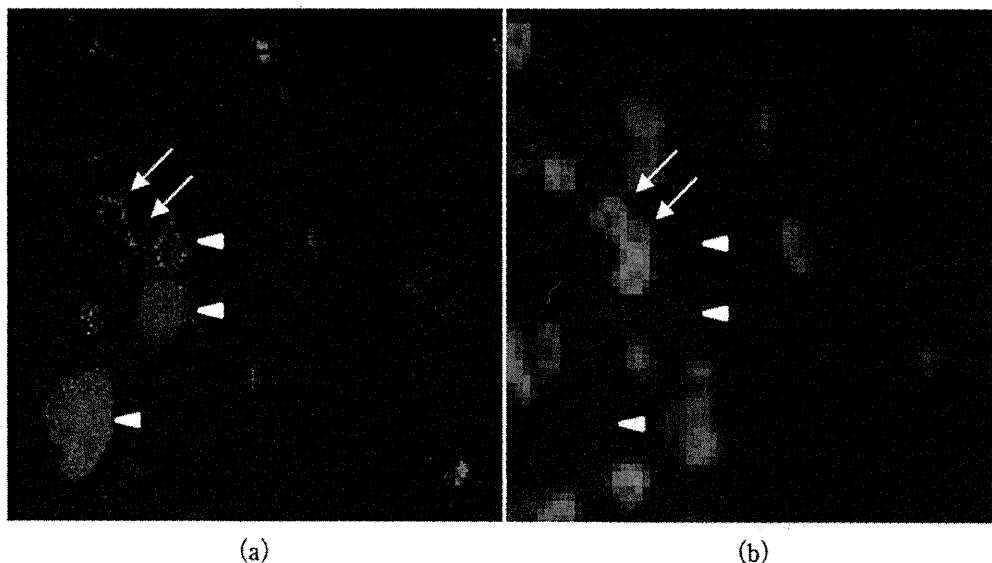


図 2 骨髄に投射する知覚神経細胞体での TRPV1 の発現  
 (a) 骨髄内に投与された逆行性神経トレーサー fluoro gold を取り込んだ後根神経節細胞体  
 (b) TRPV1 陽性後根神経節細胞体：矢印は fluoro gold を取り込んだ TRPV1 陽性後根神経節細胞体。矢頭は fluoro gold を取り込んだ TRPV1 陰性後根神経節細胞体。

の有効刺激となり骨癌性疼痛関連行動を惹起している可能性がある。ほかの酸センサーである acid-sensing イオンチャネルも、骨癌性疼痛に関与している可能性がある。また、腫瘍細胞や炎症細胞から放出される COX-2 依存性プロスタグランジン、神経成長因子 (nerve growth factor : NGF)、エンドセリン-1、ブラジキニン、TNF- $\alpha$  などの生理活性物質は骨癌性疼痛関連行動を惹起する<sup>9)</sup>。これらの生理活性物質は、それぞれの Gq タンパク質結合型受容体を活性化し、その下流にある PKC が活性化される。TRPV1 は、PKC 依存性に感作される<sup>10)</sup>。また、NGF は TRPV1 の発現を増加させる<sup>11)</sup> とともに、trkA 受容体を介して TRPV1 を感作する<sup>12)13)</sup>。感作された TRPV1 は、反応性が増大するとともに活性化熱閾値が低下し体温でも活性化することができる<sup>10)</sup>。したがって、腫瘍細胞や炎症細胞からの生理活性物質の放出とそれぞれの受容体活性化によって骨癌性疼痛関連行動は惹起されるが、下流で TRPV1 が関与している可能性がある。

また、骨髄内から皮質骨・骨膜への腫瘍細胞の浸潤に伴って、皮質骨・骨膜へのカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) 陽性神経、有髄神経、

交感神経の投射・新生が増え、神経支配が密になるとともに一部の神経が神経腫様の形態を示す。これらの変化を来す神経線維は、trkA 受容体を発現している。NGF 中和抗体および trkA 受容体拮抗薬によって神経線維の投射・新生・形態変化が抑制されるとともに、疼痛関連行動は減弱する。しかし、腫瘍増殖・浸潤は変わらない<sup>14)15)</sup>。したがって、NGF は trkA 受容体活性化を介して皮質骨・骨膜への末梢神経投射の再編成および神経腫様の形態変化を惹起し、骨癌性疼痛を引き起こしていることが示唆される。

## 2 化学療法による疼痛

化学療法による神経障害性疼痛は、代表的な“治療によって引き起こされる痛み”である。化学療法に伴う疼痛は生活の質 (QOL) を低下させるだけでなく、場合によっては治療の中断を余儀なくされるため、予後に影響する重大な問題である。疼痛を引き起こす薬物としてタクサン系製剤 (パクリタキセル, ドセタキセル), ビンアルカロイド製剤 (ビンクリスチン), プラチナ製剤 (シスプラチン, オキザリプラチン) がある。

1) パクリタキセルによる末梢神経障害の特徴  
 パクリタキセルは固形癌に対して適応をもち、微小管に結合し重合促進・安定化をもたらす細胞分裂を阻害することにより抗腫瘍効果を発揮する。一般に1回  $210 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$  投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして投与を繰り返す。パクリタキセル投与により57-83%と高頻度に末梢神経障害症状が出現する<sup>16)</sup>。症状発現・強さは1回投与量、投与期間、総投与量、合併症などに依存する。通常、症状は投与中止により改善するが、慢性化することもある。神経症状は、いわゆる“グローブ&ストッキング様”であり、四肢末端に出現する。痛み、しびれ、知覚低下などの知覚異常が主であるが、まれに運動機能障害も出現する。指趾先端の無毛皮膚部で、持続する痛み (on-going pain) が感じられる。“しびれ痛み”、“ピリピリする痛み”、“冷たい痛み”、“焼けるような痛み”、“ずきずきする痛み”、と表現されることが多い。また、温・冷覚閾値および侵害熱刺激閾値は正常であるが、侵害冷刺激閾値は正常者に比べ高い。また、触・機械刺激受容が低下している<sup>17)</sup>。電気生理検査では、神経伝達速度の遅延、複合活動電位の減少が観察される<sup>18)</sup>。パクリタキセルによる末梢神経障害では、無髄神経より有髄神経がより機能障害を受けやすいと考えられる。

## 2) 血液脳関門とパクリタキセル

神経系は、内部環境を維持するために物質透過性を選択する能動的なバリアシステムを有しており、中枢神経および末梢神経ではそれぞれ、血液脳関門、血液神経関門と呼ばれる。P糖タンパク質は、バリア構成タンパクの一つである。パクリタキセルは、P糖タンパク質の基質となって細胞外に排出され神経系への移行を制限される<sup>19)</sup>。したがって、パクリタキセルは神経系の悪性腫瘍には効果は期待できない。一方、末梢神経後根神経節とその周囲はバリアシステムを欠く。ラットを用いてパクリタキセル全身投与後の組織内濃度を調べた研究では、脳、脊髄、坐骨神経に比べ後根神経節でその濃度が非常に高いことが明らかになっている<sup>20)</sup>。したがって、末梢神経障害の原因の一つとして、パクリタキセルがバリアシステム

を欠いた後根神経節に移行し作用を及ぼすことが考えられる。

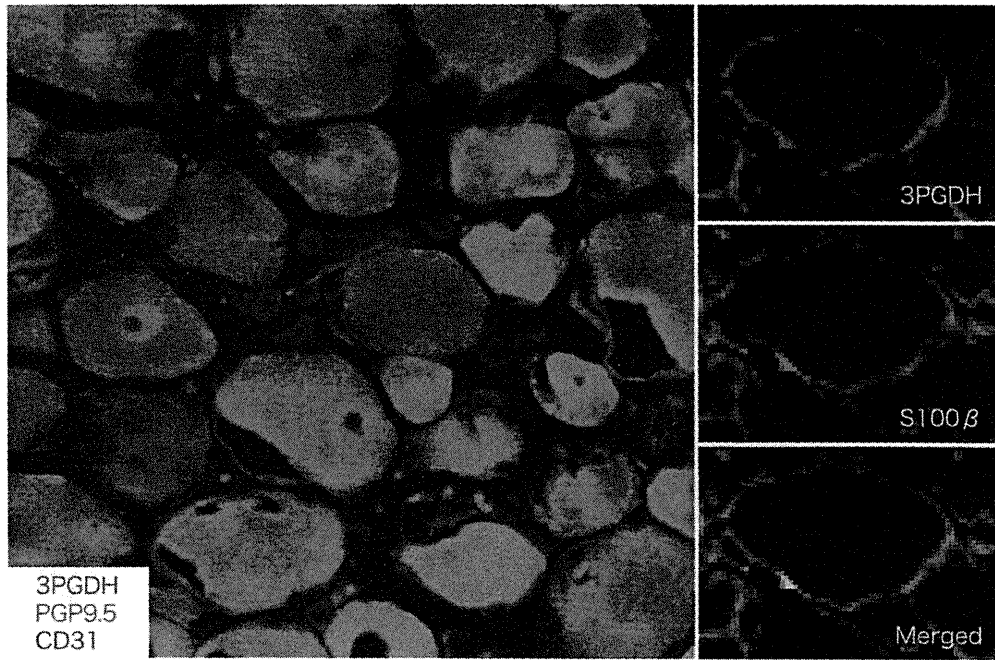
## 3) 動物モデルの解析から得られた疼痛発現機序

### (a) 動物モデル

前述したように、パクリタキセルは微小管に結合し、微小管の重合促進・安定化をもたらす細胞分裂を阻害することにより抗腫瘍効果を発揮する。しかしながら、後根神経節神経細胞体はもはや細胞分裂しないこと、また、作用機序の異なったほかの抗癌薬でもパクリタキセルと同様の症状を呈することから、抗腫瘍効果と異なった機序で知覚神経機能障害が生じていることが推察される。近年、Bennettら<sup>21)</sup>によりラットにパクリタキセルを数回定期投与すること (総量  $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) により数週間持続する末梢神経障害モデルが開発された。このモデルでは機械性アロディニア、機械性痛覚過敏、冷覚アロディニアを呈し、末梢神経伝達速度は遅延する。また、坐骨神経のA線維・C線維で自発発火が観察される<sup>22)</sup>。Bennettのモデルより高用量のパクリタキセルを投与するモデルでは、行動的には痛覚過敏というよりは鈍麻を示す。したがって、痛み・痛覚過敏は低用量のパクリタキセルで惹起され、神経障害症状の初発症状であるかもしれない。また、ヒトでは自発痛が評価されるが、動物で自発痛を評価することは難しく動物実験の限界があるが、Bennettのモデル (低用量モデル) はパクリタキセルによる末梢神経障害症状の中で特に疼痛の機序を解析するツールとして使用されている。

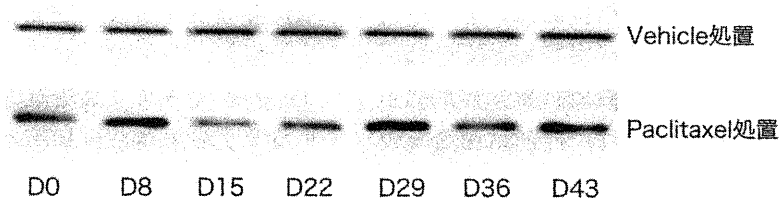
### (b) 神経形態変化

パクリタキセルにより痛覚・触覚・振動覚低下を呈したヒトの腓腹神経の病理組織検査では、重度の神経線維脱落 (特に太い線維)、軸索萎縮、2次的な脱髄変化が認められる<sup>23)</sup>。パクリタキセル高用量投与ラットでは、神経線維脱落や微小管形態異常は観察されないが、軸索変性<sup>24)</sup>、後根神経節神経細胞体の核の形態変化が観察される<sup>25)</sup>。一方、低用量 (Bennettの) モデルでは、このような形態変化は観察されないが無髄神経線維の浮腫と線維内のミトコンドリアの形態異常が観察される<sup>21)</sup>。また、表皮内での神経終末の脱落とランゲ

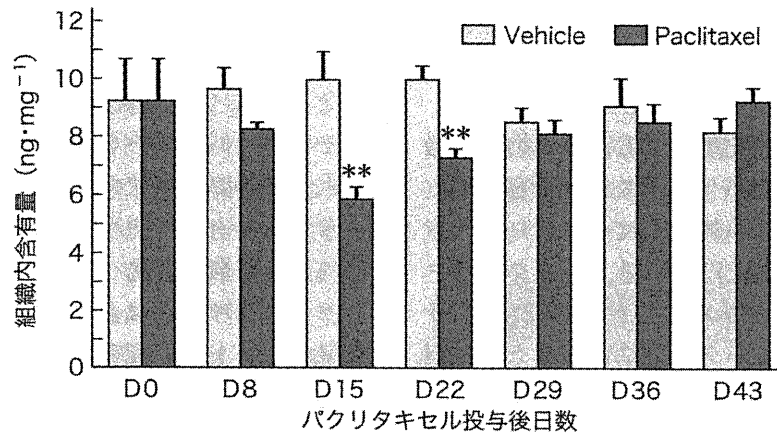


(a)

(1) 3PGDH



(2) L-serine



(b)

図 3 後根神経節での 3PGDH 局在 (a) とパクリタキセルによる 3PGDH 発現・L-serine 組織含有量の変化 (b)

(a) 3PGDH は神経細胞体 (緑) を取り囲むように局在している (左図)。3PGDH は外套細胞のマーカーである S100β と共存する。PGP9.5: 神経のマーカー, CD31: 血管のマーカー, S100β: 外套細胞のマーカー

(b) パクリタキセル投与 15 日後および 22 日後に後根神経節での 3PGDH の発現が減少し (上図), それに伴って L-serine 組織含有量が低下する。



ルハンス細胞の活性化が認められる<sup>26)</sup>。したがって、痛覚過敏・疼痛発現にはミトコンドリアの形態異常および表皮内での神経終末の脱落とランゲルハンス細胞の活性化が寄与している可能性がある。ランゲルハンス細胞は表皮内に存在する樹状細胞で、皮膚での免疫を担っており、サリドマイドやミノサイクリンの免疫抑制薬が低用量モデルでの痛覚過敏を抑制する<sup>27)</sup>ことから、免疫活性化の寄与が推測される。

### (c) 神経系に発現する分子の変化

これまでに、パクリタキセルによる痛覚過敏・疼痛発現に関与するいくつかの分子が報告されている。TRPV4 は、27-35 度の温度、低浸透圧刺激などで活性化するイオンチャネルである。パクリタキセル処置ラットでは、低浸透圧刺激や機械刺激に過敏反応を示す。アンチセンスによる末梢神経での TRPV4 発現低下によって、この過敏反応が減弱する<sup>28)</sup>。また、脊髄レベルで電依存性カルシウムチャネル  $\alpha_2\delta_1$  サブユニット発現が増加し痛覚過敏に寄与している<sup>29)</sup>。最近、われわれは L-serine に注目して研究を行った<sup>30)</sup>。L-serine は、神経の成長、機能維持に必要な非必須アミノ酸であるが、神経それ自身は L-serine を産生することができず、周囲のグリア細胞からその供給を受けている。後根神経節では、L-serine 合成酵素である 3-phosphoglycerate dehydrogenase (3PGDH) は神経細胞体を取り囲む外套細胞に発現している(図 3)。パクリタキセル処置ラットでは、後根神経節での 3PGDH 発現が低下するとともに、L-serine 量が後根神経節で減少することが明らかとなった(図 3)。そこで、L-serine を予防投与したところ、機械的アロディニア・痛覚過敏が軽減するとともに低下した末梢神経伝達速度が回復した。したがって、後根神経節はバリアシステムが脆弱なため、パクリタキセルが後根神経節外套細胞に作用し 3PGDH 発現を低下させ、神経への L-serine 供給が低下することにより末梢神経機能の変調が起こることが示唆される。

## ■ おわりに

オピオイド/非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)で痛みが緩和されない患者やオピオイドの副作用

に悩まされる患者が少なからず存在する中で、World Health Organization (WHO) 方式癌性疼痛治療法は考案されてから 20 年以上ほとんど変わっていない。この原因の一つとして、癌性疼痛の機序が解明されていなかったことが挙げられる。しかしながら、近年、癌性疼痛動物モデルが開発され、これまでブラックボックスであった癌性疼痛の機序がしだいに明らかになってきた。今後のさらなる研究の進展により、病態・病期における疼痛責任分子を明らかにし、機序に基づいた新たな治療戦略開発が期待される。

## 引用文献

- 1) Mach DB, Rogers SD, Sabino MC, Luger NM, Schwei MJ, Pomonis JD, et al. Origins of skeletal pain: Sensory and sympathetic innervation of the mouse femur. *Neuroscience* 2002; 113: 155-66.
- 2) Schwei MJ, Honore P, Rogers SD, Salak-Johnson JL, Finke MP, Ramnaraine ML, et al. Neurochemical and cellular reorganization of the spinal cord in a murine model of bone cancer pain. *J Neurosci* 1999; 19: 10886-97.
- 3) Theill LE, Boyle WJ, Penninger JM. RANK-L and RANK: T cell, bone loss, and mammalian evolution. *Ann Rev Immunol* 2002; 20: 795-823.
- 4) Kerba M, Wu JSY, Duan Q, Hagen NA, Bennett MI. Neuropathic pain features in patients with bone metastasis referred for palliative radiotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4892-7.
- 5) Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB, Rosen TA, Gilbert H, Skinner K, et al. The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron* 1998; 21: 531-43.
- 6) Niiyama Y, Kawamata T, Yamamoto J, Omote K, Namiki A. Bone cancer increases transient receptor potential vanilloid subfamily 1 expression within distinct subpopulations of dorsal root ganglion neurons. *Neuroscience* 2007; 148: 560-72.
- 7) Ghilardi JR, Rohrich H, Lindsay TH, Sevcik MA, Schwei MJ, Kubota K, et al. Selective blockade of the capsaicin receptor TRPV1 attenuates bone cancer pain. *J Neurosci* 2005; 25: 3126-31.

- 8) Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003 ; 423 : 337-42.
- 9) Jimenez-Andrade JM, Mantyh WG, Bloom AP, Ferng AS, Geffre CP, Mantyh PW. Bone cancer pain. *Ann N Y Acad Sci* 2010 ; 1198 : 173-81.
- 10) Tominaga M, Tominaga T. Structure and function of TRPV1. *Pflugers Arch* 2005 ; 451 : 143-50.
- 11) Winston J, Toma H, Shenoy M, Pasricha PJ. Nerve growth factor regulates VR-1 mRNA levels in cultures of adult dorsal root ganglion neurons. *Pain* 2001 ; 89 : 181-6.
- 12) Chuang HH, Prescott ED, Kong H, Shields S, Jordt SE, Basbaum AI, et al. Bradykinin and nerve growth factor release the capsaicin receptor from PtdIns (4, 5) P<sub>2</sub>-mediated inhibition. *Nature* 2001 ; 411 : 957-62.
- 13) Zhang X, Huang J, McNaughton PA. NGF rapidly increases membrane expression of TRPV1 heat-gated ion channels. *EMBO J* 2005 ; 24 : 4211-23.
- 14) Mantyh WG, Jimenez-Andrade JM, Stake JJ, Bloom AP, Kaczmarek MJ, Taylor RN, et al. Blockade of nerve sprouting and neuroma formation markedly attenuates the development of late stage cancer pain. *Neuroscience* 2010 ; 171 : 588-98.
- 15) Ghilardi JR, Freeman KT, Jimenez-Andrade JM, Mantyh WG, Bloom AP, Kuskowski MA, et al. Administration of a tropomyosin receptor kinase inhibitor attenuates sarcoma-induced nerve sprouting, neuroma formation and bone cancer pain. *Mol Pain* 2010 ; 6 : 87.
- 16) Paice JA. Chronic treatment-related pain in cancer survivors. *Pain* 2011 ; 152 : S84-9.
- 17) Dougherty PM, Cata JP, Cordella JV, Burton A, Weng HR. Taxol-induced sensory disturbance is characterized by preferential impairment of myelinated fiber function in cancer patients. *Pain* 2004 ; 109 : 132-42.
- 18) Berger T, Malayeri R, Doppelbauer A, Krajnik G, Huber H, Auff E, et al. Neurological monitoring of neurotoxicity induced by paclitaxel/cisplatin chemotherapy. *Eur J Cancer* 1997 ; 33 : 1393-9.
- 19) Schinkel AH, Jonker JW. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family : An overview. *Adv Drug Deliv Rev* 2003 ; 55 : 3-29.
- 20) Cavalletti G, Cavalletti E, Oggioni N, Sottani C, Minoia C, D'Incalci M, et al. Distribution of paclitaxel within the nervous system of the rat after repeated intravenous administration. *Neurotoxicol* 2000 ; 21 : 389-93.
- 21) Polomano RC, Mannes AJ, Clark US, Bennett GJ. A painful peripheral neuropathy in the rat produced by the chemotherapeutic drug, paclitaxel. *Pain* 2001 ; 94 : 293-304.
- 22) Xiao WH, Bennett GJ. Chemotherapy-evoked neuropathic pain : Abnormal spontaneous discharge in A-fiber and C-fiber primary afferent neurons and its suppression by acetyl-L-carnitine. *Pain* 2008 ; 135 : 262-70.
- 23) Sahenk Z, Barohn R, New P, Mendell JR. Taxol neuropathy electrodiagnostic and sura nerve biopsy findings. *Arch Neurol* 1994 ; 51 : 726-9.
- 24) Persohn E, Canta A, Schoepfer S, Traebert M, Mueller L, Gilardini A, et al. Morphological and morphometric analysis of paclitaxel and docetaxel-induced peripheral neuropathy in rats. *Eur J Cancer* 2005 ; 41 : 1460-6.
- 25) Jamieson SMF, Liu J, Hsu T, Baguley BC, McKeage MJ. Paclitaxel induces nucleolar enlargement in dorsal root ganglion neurons in vivo reducing oxaliplatin toxicity. *Br J Cancer* 2003 ; 88 : 1942-7.
- 26) Siau C, Xiao W, Bennett GJ. Paclitaxel- and vincristine-evoked painful neuropathies : Loss of epidermal innervation and activation of Langerhans cells. *Exp Neurol* 2006 ; 201 : 507-14.
- 27) Cata JP, Weng HR, Dougherty PM. The effects of thalidomide and minocycline on taxol-induced hyperalgesia in rats. *Brain Res* 2008 ; 1229 : 100-10.
- 28) Alessandri-Haber N, Dina OA, Yeh JJ, Parada CA, Reichling DB, Levine JD. Transient receptor potential vanilloid 4 is essential in chemotherapy-

- induced neuropathic pain in the rat. *J Neurosci* 2004 ; 24 : 4444-52.
- 29) Xiao W, Boroujerdi A, Bennett GJ, Luo ZD. Chemotherapy-evoked painful peripheral neuropathy : Analgesic effects of gabapentin and effects on expression of the alpha-2-delta type-1 calcium channel subunit. *Neuroscience* 2007 ; 144 : 714-20.
- 30) Kiya T, Kawamata T, Namiki A, Yamakage M. Role of satellite cell-derived L-serine in the dorsal root ganglion in paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy. *Neuroscience* 2011 ; 174 : 190-9.

### ABSTRACT

#### Mechanisms Underlying Generation of Cancer Pain

Tomoyuki KAWAMATA, Katsumi YAMAMOTO,  
Satoshi FUSEYA, Takanobu HIRABAYASHI,  
Akiyuki SAKAMOTO, Mikito KAWAMATA

*Department of Anesthesiology & Resuscitology, Shinshu  
University School of Medicine, Matsumoto 390-8621*

As advances in cancer detection and treatment have increased the life expectancy of cancer patients, more attention to improving patient's quality of life (QOL) is

needed. Among symptoms accompanying cancer, pain has strong impact on QOL. Most of cancer patients will experience moderate to severe pain and/or neuropathy during the course of their disease. Cancer pain can arise from different processes, either by direct tumor infiltration/involvement, or toxicity relating to chemotherapy used to treat cancer. The World Health Organization (WHO) has proposed a structured approach to drug selection for cancer pain, known as the "WHO analgesic ladder". However, several types of pain including bone cancer pain and chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy are difficult to treat. The development of optimal analgesics for cancer pain has been hampered by the lack of understanding basic mechanisms that contribute to cancer pain. Recently, preclinical models of bone cancer pain and paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy have been developed. These models have begun to provide insight into the mechanisms by which cancer pain is induced and how cancer pain-related sensory information is processed. In this paper, we review mechanism of cancer pain.

**key words** : bone cancer, paclitaxel, dorsal root ganglion, quality of life

# がん疼痛を科学する

川股 知之

麻 酔  
第 60 卷 増 刊 別 刷  
克 誠 堂 出 版 株 式 会 社

## 2011年度学会賞記念講演：山村記念賞

## がん疼痛を科学する

川股 知之\*

キーワード▶ 骨がん，後根神経節，脊髄，緩和医療

## ■ はじめに

チームに参加し，麻酔科医の立場から特にかん疼痛治療にかかわってきた。その中で，非ステロイド性抗炎症薬（nonsteroidal anti-inflammatory drugs：NSAIDs）とオピオイドを中心とした World Health Organization（WHO）方式がん疼痛治療法の高い治療効果を実感するとともに，WHO方式がん疼痛治療法をもってしてもなかなか緩和できない症例もまた経験してきた。そこで，がん疼痛治療の向上の一助となるべく，がん疼痛の機序とそれに基づく新たな治療法開発のために動物実験を行ってきた。本項では，研究から得られたいくつかの知見について概説する。

## 1 がん疼痛・緩和医療と麻酔科医

現在，わが国では2人に1人ががんに罹患し，3人に1人ががんで亡くなり，数年後には3人に2人ががんに罹患し，2人に1人ががんで亡くなると推測されている。これに伴い，がんの治療だけでなくがん患者の症状コントロールを充実させることが求められ，緩和ケア施行の体制整備が急速に進められている。2007年4月にはがん対策基本法が施行され，その中で，緩和医療および終末期医療の充実が明記されている。これまで，緩和ケアは主にホスピス・緩和ケア病棟が担っていたが，緩和ケアを広く普及させるために，2002年にはコンサルテーション型の緩和ケアチームの診療算定が認められた。その結果，ホスピス・緩和ケア病棟を持たない施設でも緩和ケアチームによる症状コントロールが急速に普及してきている。

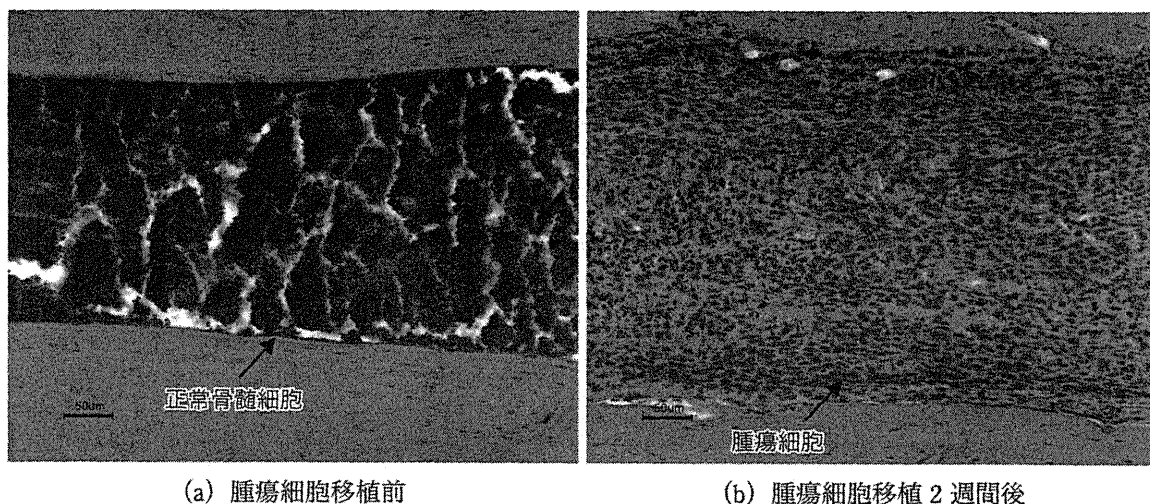
\* 信州大学医学部麻酔蘇生学講座

がん患者に頻発する症状として，全身倦怠感，食欲不振，痛み，便秘，不眠などが挙げられるが，なかでも痛みはがん病変の治療を受けている患者の30-50%に，進行がん患者では70-90%の高率で認められる<sup>1)</sup>。身体的な痛みは，持続的でしだいに増強することが多く，不眠や食欲低下などを引き起こす。そのため，患者や家族を不安や恐怖に追い込み，その苦痛を増大させる。また，原疾患に対する治療の進歩に伴い，予後が延長してきており，がん疼痛は慢性疾患としての一面も持つ。したがって，がん患者において，がんによる痛みは生活の質（quality of life：QOL）上重要な問題であり，最優先で対応すべき症状である。

緩和ケアにおける疼痛コントロールの重要性から，麻酔科医の貢献が期待されている。これまでも多くの麻酔科医が疼痛コントロールを中心とする緩和ケアで活躍してきたが，近年発展している緩和ケアチームも麻酔科医が中心となっている施設が多い。さらに，日本麻酔科学会学術集会でも緩和ケアに関するシンポジウムなどが企画されるなど，麻酔科学の新たな分野としても注目されている。

## 2 がん疼痛治療の問題点と基礎研究の必要性

私も，緩和ケアチームに参加し，がん疼痛治療に携わっていた麻酔科医の一人である。がん疼痛治療は，非オピオイドとオピオイドの組み合わせを中心とした薬物療法である WHO 方式がん疼痛治療法に従って行われる。WHO 方式がん疼痛治療法は1986年に考案され，その普及によりがん疼痛治療の成績は向上し，70-90%の症例で痛みが緩和されることが明らかとなり，その有効性が



(a) 腫瘍細胞移植前 (b) 腫瘍細胞移植 2 週間後

図 1 腫瘍細胞移植 2 週間後の大腿骨  
腫瘍細胞移植 2 週間後には、正常骨髄細胞はほぼ腫瘍細胞に置き換わる。

示されている<sup>2)3)</sup>。しかしながら、この結果は逆に 10-30%の症例では WHO 方式がん疼痛治療法により痛みが十分に緩和されないことを示す。また、最近の調査ではその完全除痛率は横ばいであり、進行がん患者の約 30%は痛みの中で死を迎えている<sup>4)</sup>。がん疼痛の中でも、骨転移による痛みや腫瘍の神経浸潤に伴う痛みは難治性である。これらの疼痛に対して、WHO 方式がん疼痛治療法に従いモルヒネなどのオピオイドを増量するが、十分な鎮痛が得られないにもかかわらず、オピオイドの副作用に悩まされる。現在のがん疼痛治療法は非ステロイド性抗炎症薬とオピオイドでコントロールを試みるものであり、さまざまな要因から引き起こされる多様ながん疼痛をすべてコントロールすることは難しいと考えられる。鎮痛補助薬も併用されるが、がん疼痛に対するエビデンスがほとんどなく、経験的に使用されるのみである。

現在、緩和医療領域では標準的ながん疼痛治療法の教育と普及が進められている。がん疼痛治療の発展のためには、がん疼痛のメカニズムの解明と、新たな治療法開発を目指した基礎研究も重要であろう。しかしながら、最近まで基礎的および臨床的研究においてがん疼痛の機序解明が進められておらず、がん疼痛機序はまったくのブラックボックスであり、医療が急速に進歩している中で WHO 方式がん疼痛治療法は考案されてから 20 年間ほとんど変わっていない。そこで、がん疼痛

治療の発展およびがん患者 QOL 向上の一助となるよう、がん疼痛の基礎的研究を開始した。

### 3 がん疼痛モデル

臨床現場の問題点を解決すべく、近年、がん疼痛のメカニズムの解明と機序に基づいた新たな治療法開発を目指して、いくつかのがん疼痛モデルが作製され、解析が進められている。これらの中でもっとも解析が進められているのが、1999 年に Mantyh ら<sup>5)</sup>によって報告された骨がん疼痛モデルである。本モデルは、マウスの大腿骨骨髄内に溶骨性 2472 肉腫細胞を移植することにより作製される。肉腫細胞注入後、2 週間ほどで大腿骨遠位部の骨髄はほぼ腫瘍に置き換わるが(図 1)、この時点の X 線写真では骨破壊像が確認されるが明らかな骨折はない。経時的に骨破壊が進行する溶骨性の骨がんモデルである。行動学的には、肉腫細胞移植 1 週間後より患肢を振り回す自発痛関連行動、歩行時に患肢をかばう歩行異常、立位時に患肢に体重をかけない、といった骨がん患者で観察されるのと同様の疼痛関連行動を示す。また、脊髄スライスを用いた電気生理学的解析では、脊髄膠様質介在神経の C 線維に対する応答が増大している<sup>6)</sup>。このモデルを用いて、われわれが得た知見を紹介する。

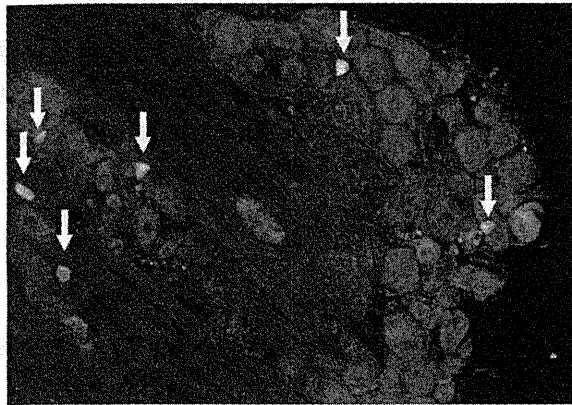


図 2 逆行性神経トレーサー fluorogold を取り込んだ後根神経節神経細胞体

矢印で示された細胞は、大腿骨骨髓内に注入された逆行性神経トレーサー fluorogold を取り込んだ後根神経節神経細胞体を示す。

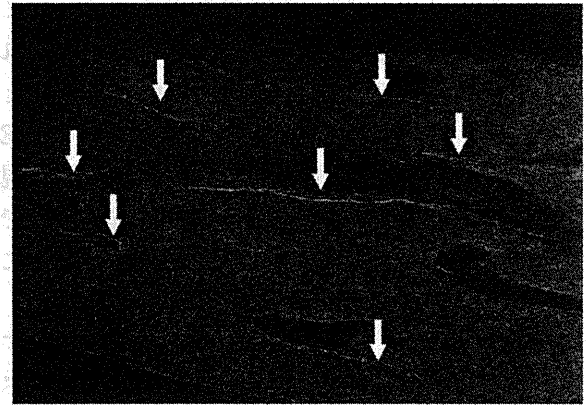


図 3 骨髓内に投射する TRPV1 陽性神経  
TRPV1 陽性神経を矢印で示す。

質骨だけでなく骨髓内でも痛みを感知することができる。

#### 2) カプサイシン受容体 (TRPV1)

われわれは、骨がん疼痛を感知している分子を検索する中で TRPV1 に注目した。TRPV1 は、43 度以上の熱、酸および赤唐辛子の主成分であるカプサイシンによって活性化される受容体である<sup>8)</sup>。これら 3 つの刺激は、痛みを惹起する刺激であることから、TRPV1 は多刺激痛みセンサーとして考えられている。骨の免疫染色では、TRPV1 陽性神経は骨髓内に投射していることを見出した(図 3)。そこでわれわれ<sup>9)</sup>は、選択的 TRPV1 拮抗薬の鎮痛効果と末梢神経での TRPV1 発現変化について検討した。その結果、骨がん疼痛関連行動が選択的 TRPV1 拮抗薬によって抑制されることが明らかとなった。末梢神経での TRPV1 発現変化を検討したところ、骨がん疼痛状態では末梢神経で、TRPV1 は転写レベルで増加し、TRPV1 を強発現する DRG の数が増加した。さらに、細胞体から末梢終末への輸送が増加することが明らかとなった。すなわち、病変部からのなんらかの情報により病変部での TRPV1 発現が増加することが示唆された。

さらに、骨がん疼痛での TRPV1 活性化機序について検討した。ET-1 は、末梢での痛み伝達に関与する生理活性物質の一つであり、ET-1 はさまざまな腫瘍細胞から分泌される。ET-1 の受容体である ETA は、Gq タンパク結合代謝型受容体であり、その活性化によって PKC を活性化する。

## 4 溶骨性骨がん疼痛のメカニズムと 新たな治療法

### 1) 骨への神経投射

一般に、骨が痛いのは骨膜刺激が原因であり、骨がん疼痛も骨膜への腫瘍浸潤や骨折による痛みが原因と考えられがちである。しかし、ヒトや骨がん疼痛動物モデルにおいて、明らかな皮質骨・骨膜の破壊がなく、腫瘍が骨髓内に限局している状態でも疼痛を示す。また、骨髄抑制症状に対して投与される顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) はしばしば、血球が増加する時期に一致して胸・腰・骨盤などの骨の痛みを引き起こす。これには、好中球前駆細胞の増殖による骨髓内圧の上昇や、骨髓内での生理活性物質が関与していることが推測される。これらは、骨髓内に投射する知覚神経が痛みを感知していることを示唆する。骨の構成成分である骨髓は、痛みを感知するのだろうか。骨髓内に逆行性神経トレーサー fluorogold を注入したところ、図 2 に示すように fluorogold を取り込んだ後根神経節神経細胞体 (dorsal root ganglion: DRG) が観察され、骨髓には知覚神経が投射していることが明らかとなった。また、骨膜、皮質骨、骨髓の中で単位体積あたりの神経線維数は骨髓がもっとも多い<sup>7)</sup>。したがって、骨膜・皮

TRPV1 は PKC により活性調節を受けており、多くの Gq タンパク結合代謝型受容体の活性化により TRPV1 は感作され反応性が増大する<sup>8)</sup>。これまでに、ETA 拮抗薬が骨がん疼痛を軽減することが明らかになっている。そこでわれわれ<sup>10)11)</sup>は、ET-1 と TRPV1 の相互作用について、異所性発現系および培養後神経節細胞を用いて *in vitro* で検討した。その結果、ET-1 による ETA 活性化により PKC 依存性に TRPV1 はリン酸化され、酸・カプサイシンに対する TRPV1 の反応性が増大するとともに、TRPV1 の活性化温度閾値が体温レベルまで低下することが明らかとなった。また、ET-1 の皮下投与により局所の痛覚過敏を惹起するが、TRPV1 遺伝子欠損マウスでは観察されない<sup>12)</sup>ことから、ET-1/ETA の下流で TRPV1 が機能し、ET-1 により惹起される痛みには TRPV1 の感作・活性化が必須であると考えられる。したがって、骨がん疼痛発生の機序の一つとして、末梢神経で TRPV1 の発現が増加するとともに、腫瘍細胞や炎症細胞から放出される ET-1 によって感作される。感作された TRPV1 は活性化熱閾値が正常体温レベルまで低下するため、体温で活性化されることができる。また、活性化破骨細胞周辺では pH が低下しており<sup>13)</sup>、酸が TRPV1 活性化因子となりうる。以上の結果から、われわれは体温・酸が感作された TRPV1 を活性化し、骨がん疼痛を惹起していることを推測している。

### 3) 骨がん疼痛のモルヒネ抵抗性機序

骨がん疼痛治療に対して、WHO 方式がん疼痛治療法に従いモルヒネなどのオピオイドが投与される。しかし、モルヒネ全身投与の鎮痛効果は炎症性疼痛に比べ、骨がん疼痛では減弱することが報告<sup>14)</sup>されている。われわれ<sup>15)</sup>は、骨がん疼痛のモルヒネ抵抗性機序について脊髄レベルに注目し検討を行った。行動学的検討では、腰部脊髄くも膜下投与によるモルヒネ鎮痛効果が、炎症性疼痛モデルに比べ骨がん疼痛では 1/10 程度に低下していることが明らかとなった。通常、 $\mu$ オピオイド受容体(mu opioid receptor: MOR)は TRPV1 陽性神経に高率に発現しており、モルヒネ投与により TRPV1 陽性神経の活性化を抑制することができる。しかし、骨がん疼痛モデルでは、DRG にお

いて MOR 発現が転写レベルで低下しており、特に TRPV1 陽性神経で MOR 発現が低下していた。したがって、TRPV1 活性化による骨がん疼痛の発生をモルヒネでは十分に抑制できないと考えられた。このモルヒネの鎮痛効果減弱は単独では鎮痛効果を示さない程度の TRPV1 拮抗薬でレスキューされたため、TRPV1 拮抗薬とモルヒネの併用は有効な鎮痛法となりうる<sup>16)</sup>。

### 4) 内因性大麻受容体活性化による鎮痛<sup>17)</sup>

骨がん疼痛の新たな鎮痛戦略として、脊髄内因性大麻受容体 CB1 に注目した。CB1 は Gi タンパク質共役型受容体であり、その活性化により MOR と同様に電位依存型 Ca チャネルを抑制し、K チャネルを活性化する。CB1 は、脊髄後角では興奮性脊髄介在神経の軸索終末に発現していることから、CB1 活性化による鎮痛は、興奮性脊髄介在神経からの神経伝達物質放出抑制によると考えられる。CB1 は、MOR と異なり骨がん疼痛状態でも脊髄での発現は低下しない。脊髄 CB1 活性化の方法として、内因性大麻 (2-AG, アナンダマイド) の分解阻害による内因性大麻の濃度上昇、および CB1 作動薬投与が考えられる。内因性大麻 (2-AG, アナンダマイド) の分解阻害薬のくも膜下投与では鎮痛効果が得られなかったが、CB1 作動薬投与により用量依存性の鎮痛が得られた。したがって、骨がん状態では脊髄内因性大麻系は持続的に活性化していないが、CB1 作動薬投与により内因性大麻系を活性化し鎮痛が得られることが明らかとなった。したがって、脊髄 CB1 は、骨がん疼痛治療の標的分子となりうることが明らかになった。

## 5 難治性がん疼痛研究の今後の展望

われわれが得た知見を図 4 にまとめる。これまでの研究により、まったくのブラックボックスであった骨がん疼痛機序と、それに基づいた治療法が提示されてきている。最近では、骨硬化性 ACE-1 前立腺がん細胞を用いた硬化性骨転移モデルも開発され、骨溶解性骨転移モデルと比較検討されている<sup>18)</sup>。また、骨溶解性 2472 肉腫細胞、B16 メラノーマ細胞および C26 大腸腺がん細胞など



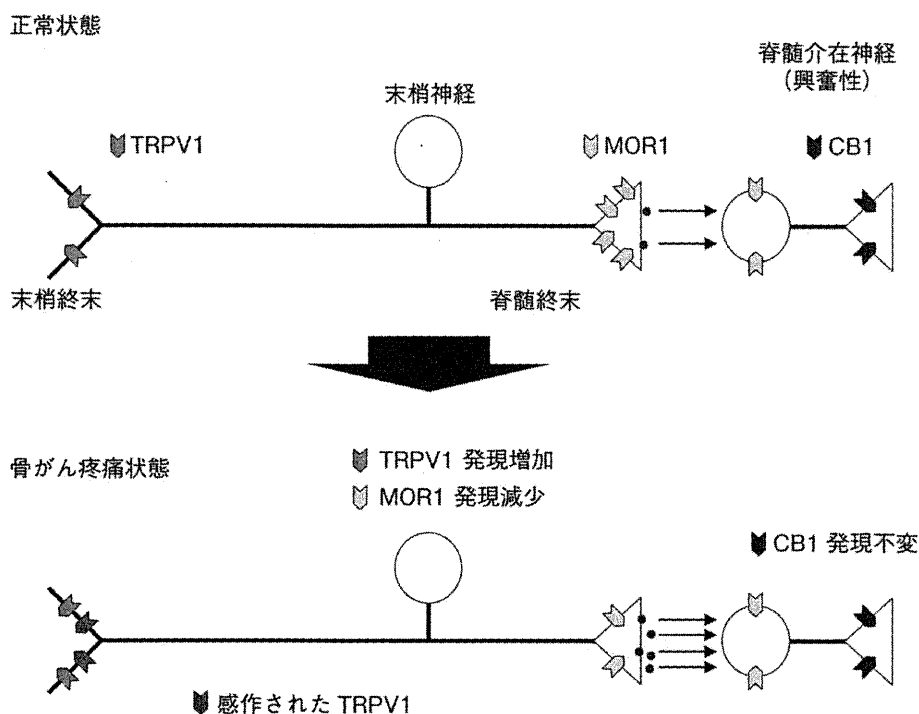


図 4 骨がん状態での各種疼痛関連分子の発現変化

骨転移のがん腫による疼痛・骨リモデリングの違いも検討されている<sup>19)</sup>。さらには、骨がんのみならず膵がん疼痛モデル<sup>20)</sup>や腫瘍神経浸潤によるがん疼痛モデル<sup>21)</sup>も開発され、解析されている。今後、研究の進展によって種々のがん疼痛の機序が明らかとなり、新たな鎮痛法が開発され、がん疼痛治療法にブレイクスルーがもたらされることが期待される。また、がん疼痛研究は疼痛面からだけではなく、がん生物学的側面からのアプローチも必要であろう。さらに、基礎研究にとどまらず、研究結果を臨床にフィードバックするトランスレーショナルリサーチが必要である。そして、これまでがん疼痛治療の中心を担ってきたNSAIDs・オピオイドと新たな治療法を併用することにより副作用の少ない強力な疼痛治療が可能となり、がん患者のQOLが向上することが期待される。

引用文献

1) Portenoy RK, Lesage P. Management of cancer pain. *Lancet* 1999 ; 353 : 1695-700.  
 2) Schug SA, Zech D, Dorr U. Cancer pain manage-

ment according to WHO analgesic guidelines. *J Pain Symptom Manage* 1990 ; 5 : 27-32.  
 3) Zech DF, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief : A 10-year prospective study. *Pain* 1995 ; 63 : 65-76.  
 4) Hiraga K, Nozaki-Taguchi K. Usefulness of the evidence-based medicine-supported cancer pain management guideline. *Eur J Pain* 2001 ; 5 : 103-8.  
 5) Schwei MJ, Honore P, Rogers SD, Salak-Johnson JL, Finke MP, Ramnaraine ML, et al. Neurochemical and cellular reorganization of the spinal cord in a murine model of bone cancer pain. *J Neurosci* 1999 ; 19 : 10886-97.  
 6) Yanagisawa Y, Furue H, Kawamata T, Uta D, Yamamoto J, Furuse S, et al. Bone cancer induces a unique central sensitization through synaptic changes in a wide area of the spinal cord. *Mol Pain* 2010 ; 6 : 38.  
 7) Mach DB, Rogers SD, Sabino MC, Luger NM, Schwei MJ, Pomonis JD, et al. Origins of skeletal

- pain : Sensory and sympathetic innervation of the mouse femur. *Neuroscience* 2002 ; 113 : 155-66.
- 8) Tominaga M, Tominaga T. Structure and function of TRPV1. *Pflugers Arch* 2005 ; 451 : 143-50.
- 9) Niiyama Y, Kawamata T, Yamamoto J, Omote K, Namiki A. Bone cancer increases transient receptor potential vanilloid subfamily 1 expression within distinct subpopulations of dorsal root ganglion neurons. *Neuroscience* 2007 ; 148 : 560-72.
- 10) Kawamata T, Ji W, Yamamoto J, Niiyama Y, Furuse S, Namiki A. Contribution of transient receptor potential vanilloid subfamily 1 to endothelin-1-induced thermal hyperalgesia. *Neuroscience* 2008 ; 154 : 1067-76.
- 11) Yamamoto H, Kawamata T, Ninomiya T, Omote K, Namiki A. Endothelin-1 enhances capsaicin-evoked intracellular Ca<sup>2+</sup> response via activation of endothelin a receptor in a protein kinase C epsilon-dependent manner in dorsal root ganglion neurons. *Neuroscience* 2006 ; 137 : 949-60.
- 12) Kawamata T, Wenjin J, Yamamoto J, Niiyama Y, Furuse S, Omote K, et al. Involvement of TRPV1 in endothelin-1-induced pain-like behavior. *Neuroreport* 2009 ; 20 : 233-7.
- 13) Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003 ; 423 : 337-42.
- 14) Luger NM, Sabino MA, Schwei MJ, Mach DB, Pomonis JD, Keyser CP, et al. Efficacy of systemic morphine suggests a fundamental difference in the mechanisms that generate bone cancer vs inflammatory pain. *Pain* 2002 ; 99 : 397-406.
- 15) Yamamoto J, Kawamata T, Niiyama Y, Omote K, Namiki A. Down-regulation of mu opioid receptor expression within distinct subpopulations of dorsal root ganglion neurons in a murine model of bone cancer pain. *Neuroscience* 2008 ; 151 : 843-53.
- 16) Niiyama Y, Kawamata T, Yamamoto J, Furuse S, Namiki A. SB366791, a TRPV1 antagonist, potentiates analgesic effects of systemic morphine in a murine model of bone cancer pain. *Br J Anaesth* 2009 ; 102 : 251-8.
- 17) Furuse S, Kawamata T, Yamamoto J, Niiyama Y, Omote K, Watanabe M, et al. Reduction of bone cancer pain by activation of spinal cannabinoid receptor 1 and its expression in the superficial dorsal horn of the spinal cord in a murine model of bone cancer pain. *Anesthesiology* 2009 ; 111 : 173-86.
- 18) LHalvorson KG, Kubota K, Sevcik MA, Lindsay TH, Sotillo JE, Ghilardi JR, et al. A blocking antibody to nerve growth factor attenuates skeletal pain induced by prostate tumor cells growing in bone. *Cancer Res* 2005 ; 65 : 9426-35.
- 19) Sabino MA, Luger NM, Mach DB, Rogers SD, Schwei MJ, Mantyh PW. Different tumors in bone each give rise to a distinct pattern of skeletal destruction, bone cancer-related pain behaviors and neurochemical changes in the central nervous system. *Int J Cancer* 2003 ; 104 : 550-8.
- 20) Lindsay TH, Jonas BM, Sevcik MA, Kubota K, Halvorson KG, Ghilardi JR, et al. Pancreatic cancer pain and its correlation with changes in tumor vasculature, macrophage infiltration, neuronal innervation, body weight and disease progression. *Pain* 2005 ; 119 : 233-46.
- 21) Shimoyama M, Tanaka K, Hasue F, Shimoyama N. A mouse model of neuropathic cancer pain. *Pain* 2002 ; 99 : 167-74.

特集

Translational research としての痛みモデル .....

## がん疼痛モデル

川股知之

信州大学医学部麻酔蘇生学講座

ペインクリニック

Vol.32 No.11 (2011.11) 別刷

真興交易(株)医書出版部

# がん疼痛モデル

川股知之

信州大学医学部麻酔蘇生学講座

## 要 旨

がん罹患率の増加に伴い、治療だけではなく、疼痛管理を含む緩和医療の充実が求められている。がん疼痛に対しては、オピオイドを中心とした WHO 方式がん疼痛治療法の普及に伴い、疼痛治療成績は向上している。しかしながら、オピオイドは万能ではなく、オピオイド抵抗性疼痛に悩まされる症例が少なからず存在する。したがって、がん疼痛の機序を解明し、機序に基づいた新たな治療法の開発が待たれる。近年、がん疼痛動物モデルが開発され、その解析が進められている。実験結果を臨床に橋渡しするためには、動物実験での痛みの評価が重要であると思われる。

(ペインクリニック 32:1659-1668, 2011)

キーワード：骨がん, 化学療法, 緩和医療

## 1. がん疼痛研究の必要性

現在、わが国では2人に1人ががんに罹患し、3人に1人ががんで亡くなっている。近い将来、3人に2人ががんに罹患し、2人に1人ががんで亡くなると推測されている。これに伴い、がんの治療だけでなく、がん患者の症状コントロールを充実させることが求められ、緩和ケア施行の体制整備が急速に進められている。2007年4月にはがん対策基本法が施行され、その中で、緩和医療および終末期医療の充実が明記されている。がん患者において、がんによる痛みはQOL上重要な問題である。進行がん患者に頻発する症状として、全身倦怠感、食欲不振、痛み、便秘、不眠などが挙げられるが、中でも痛みは、がん病変の治療を受けている患者の30~50%に、進行がん患者では70~90%の高率で認められる<sup>1)</sup>。身体的な痛みは、持続的で次第に増強することが多く、不眠や食欲低下な

どを引き起こす。そのため、患者や家族を不安や恐怖に追い込み、その苦痛を増大させる。さらに、化学療法、放射線治療など治療による痛みも発生する。したがって、最優先で対応すべき症状である。がん性疼痛治療に対して、モルヒネなどのオピオイドを中心とした薬物によるWHO方式がん疼痛治療法が1986年に考案され、その普及によりがん性疼痛治療の成績は向上し、70~90%の症例で痛みが緩和されることが明らかとなったが<sup>2)</sup>、逆に考えると10~30%の症例では痛みが十分に緩和されていないことを示す。

WHO方式がん疼痛治療法は、NSAIDsなどの非オピオイド性鎮痛薬、オピオイドおよび鎮痛補助薬の組み合わせから構成されている。NSAIDsは、主に組織の炎症に伴うプロスタグランジン産生を阻害することによって鎮痛効果を発揮する。しかし、痛みはプロスタグランジンだけでなく、様々な生理活性物質による侵害受容器の感作・活性化や腫瘍の神経への直接浸

---

〈Special Article〉 Animal model of pain research as translational research

Animal models of cancer pain.

Tomoyuki Kawamata

Department of Anesthesiology and Resuscitology, Shinshu University School of Medicine