

潤などによって発生するので、NSAIDsだけでは十分な鎮痛を得ることは難しい。オピオイドは、主に末梢神経から脊髄神経および脊髄神経から脳への痛みの伝達を阻害し、強力な鎮痛効果を発揮する。オピオイドは内因性疼痛抑制機構を作動させており、痛みの原因を除去しているわけではないので、痛みの発生源がコントロールされていないと過剰な痛みの入力を抑制できない可能性がある。また、末梢神経損傷に伴う痛みなど、ある種の疼痛状態では、機能的にオピオイド抵抗性となることが知られている。WHO方式がん疼痛治療法には鎮痛補助薬の記載もあるが、がん疼痛に対してのエビデンスはない。

また、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。この理由の一つとして、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いないことが挙げられる。

現在、標準的がん疼痛治療法の教育と普及が進められているが、がん疼痛治療の更なる発展と患者QOLの向上のためには、がん疼痛機序解明とそれを基盤とした新たな治療法開発を目指す研究が必要である。

2. 疼痛疾患モデルはなぜ必要か？

疾患に伴う疼痛は、しばしば炎症性疼痛（侵害受容性疼痛）と神経障害性疼痛に分類される。これまでに、炎症性疼痛モデルおよび神経障害性疼痛モデルが作製され、多くの知見が蓄積されてきた。したがって、疼痛機序が炎症性疼痛と神経障害性疼痛に分類されるならば、あえて疼痛疾患モデルを作製しなくとも、これまでの知見から臨床上問題となる疼痛は説明可能であるかもしれない。はたして、疾患に伴う疼痛は、単純に炎症性疼痛モデルと神経障害性疼痛モデルから説明し得るのだろうか。これまで基礎研

究から得られた炎症性疼痛と神経障害性疼痛の機序は単純ではなく、解析されたモデルの種類によって異なる。すなわち、炎症を惹起する方法・神経障害の方法によって、様々な疼痛関連分子の関わりおよび薬物の効果が異なることが明らかになっている。したがって、疾患に伴う疼痛に対してどのようなタイプの炎症性疼痛モデル・神経障害性疼痛モデルが類似しているのか、細分化した検討が必要である。

また、これまで術後痛は炎症性疼痛として理解され、起炎症物質で炎症を惹起した炎症性疼痛モデルでその機序が検討されてきた。炎症性疼痛モデルの解析から pre-emptive analgesia といった魅力的な概念も提唱され、手術侵襲が生体に加わる前から積極的に鎮痛薬投与・神経ブロックを施すことにより術後痛の軽減が期待された³⁾。しかしながら、臨床では明らかな pre-emptive analgesia は観察されない、もしくは、あっても期待されたほどではないなどの研究も散見し、pre-emptive analgesia の有無については議論が続いている⁴⁾。そこで、より術後痛に近いと思われる皮膚切開疼痛モデル（術後痛モデル）が開発された。このモデルの解析により、pre-emptive analgesia はないことが示された⁵⁾。さらに、術後痛モデルの解析が進むと、術後痛の機序が、炎症性疼痛モデルで解明されてきた機序とかなり異なることが明らかとなり、炎症性疼痛モデルよりも術後痛モデルの方がより臨床の術後痛に近いと考えられている。この要因としては、i) 炎症を起こす原因（起炎症物質と皮膚切開）、ii) 刺激の強さ、iii) 神経障害の程度と寄与（浮腫による神経圧迫と切開に伴う神経障害）、iv) 病態生理の経時変化の違い、v) 炎症・神経障害に分類されない皮膚切開独特の疼痛機序、などが想定される。したがって、基礎研究を臨床研究へ橋渡しする動物モデルとして、臨床症状を模した疾患モデルの解析が必要である。

がんによる疼痛を理解する上では、さらに新

表1 がん疼痛モデル

モデル	細胞種	動物	部位	文献
骨がん	Fibrosarcoma cell	C3H/HeJ マウス	大腿骨	Schwei, J Neurosci 1999
	Canine proatate carcinoma cell	Athymic ヌードマウス	大腿骨	Halvorson, J Neurosci 2005
	Human breast cancer cell	Athymic ヌードマウス	大腿骨	Bloom, J Pain 2011
	4T1 mouse mammary tumor cell	Balb/c マウス	脛骨	Yoneda, Bone 2011
	Lewis lung carcinoma cell	C57BL/6 マウス	大腿骨	Isono, Lif Sci 2011
	B16 melanoma cell	C3H/SCID マウス	大腿骨	Sabino, Int J Cancer 2003
	C26 colon adenocarcinoma cell	C3H/SCID マウス	大腿骨	Sabino, Int J Cancer 2003
	MC57G fibrosarcoma cell	C57BL/6 マウス	大腿骨	Geis, Neuroscience 2010
	MRMT-1 cell	SD ラット	脛骨	Medhurst, Pain 2002
	Walker 256 tumor cell	SD ラット	脛骨	Yao, J Neurosci Res 2011
神経障害性がん疼痛	Meth A sarcoma cell	Balb/c マウス	坐骨神経周囲	Shimoyama, Pain 2002
脾がん疼痛		Transgenic マウス	脾	Lindsay, Pain 2005
その他	SCC-7 cell	C3H/HeJ マウス	皮下	Asai, Pain 2005
	Fibrosarcoma cell	C3H/HeJ マウス	踵骨周囲	Wacnik, J Neurosci 2001

たな要因を検討する必要がある。固形がんによる疼痛がこれまで研究されてきた炎症性疼痛モデル・神経障害性疼痛モデルと異なる点は、原疾患がコントロールされない場合には腫瘍が経時的に増大し、痛みが進行性に増悪することである。すなわち、経時的に痛みの機序が変化している可能性がある。また、がん細胞の種類によっても痛みの機序が異なる可能性がある。

したがって、がん疼痛の病態を理解し臨床に橋渡しするには、臨床病態を模した適切な動物モデルの開発と解析が必要である。

3. がん疼痛モデル (表1)

がん患者の痛みは、i) がん自体が原因となる痛み、ii) がん治療（外科治療、化学療法、放射線療法など）に関連して起こる痛み、iii) がん患者に併発したがん以外の疾患による痛み、に分類される (表1)。がん患者の痛みの中で、70%はがん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、および併発

したがん以外の痛み、であり、進行がんではこれらの痛みの原因が混在する。「がん疼痛」という言葉がこれら3つのカテゴリーのどれを示すかははっきりと定義されていないようである。“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。これらの中で、がん自体が原因となる痛みに対して骨がん疼痛モデル、腫瘍の神経浸潤による疼痛モデル、および治療に関連して起こる痛みに対して化学療法誘起末梢神経障害性疼痛モデルが開発されている。

1) 骨がん疼痛モデル

腫瘍細胞の種類によって溶骨性変化や硬化性変化を引き起こす (図1)⁶⁾。痛み関連行動は下肢で観察しやすいため、骨がん疼痛モデルは大腿骨、脛骨、踵骨に腫瘍細胞を移植し作製する。腫瘍を移植する動物は腫瘍細胞の系統を合わせるか、免疫不全動物を用いる必要がある。

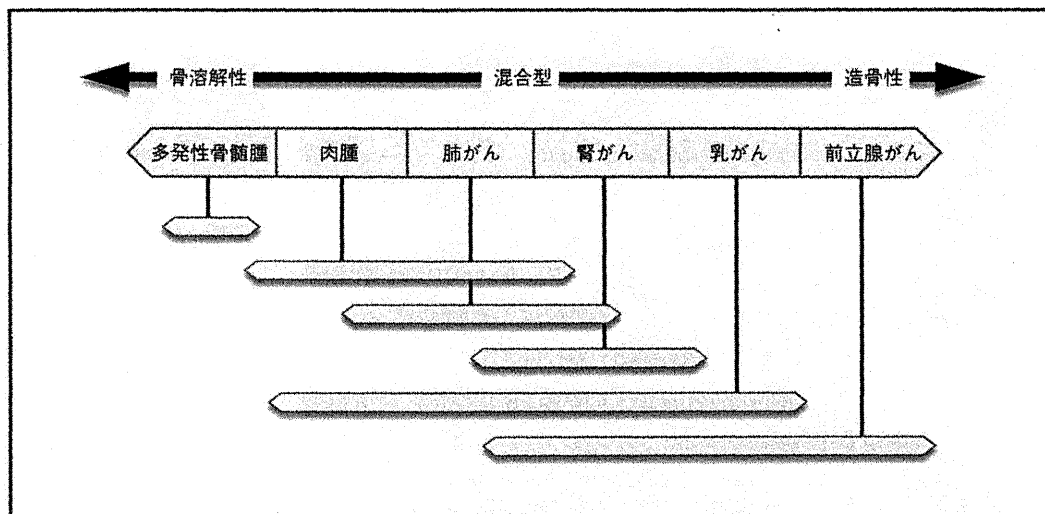


図1 腫瘍と転移による骨病変 (文献6より引用改変)
腫瘍の骨転移によって引き起こされる一般的な骨溶解と造骨の程度を示す。同じ腫瘍が転移しても骨病変は患者間で異なり、さらに、同一個人でも部位によって異なる

① 溶骨性骨がん疼痛モデル

線維肉腫細胞 (NCTC2472 細胞) を大腿骨骨髓内に移植する骨がん疼痛モデル⁷⁾が頻用されている。肉腫細胞移植後、2週間ほどで大腿骨遠位部の骨髓はほぼ腫瘍に置き換わり (図2)⁸⁾、X線写真では明らかな骨折はないものの骨破壊像が確認される。また、骨破壊に伴って破骨細胞の活性化が観察される。行動学的には患肢を振り回す自発痛関連行動 (フリッチ)、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な疼痛関連行動がみられる。また、本モデルで観察される疼痛関連行動は、NSAIDs⁹⁾、ビスホスホネート薬¹⁰⁾、および放射線治療¹¹⁾によって軽減される。これらは、われわれ臨床医の骨がん疼痛に対する臨床的印象と同様であり、疼痛関連行動と合わせて、本モデルは臨床における骨がん疼痛をよく反映すると考えられる。

② 硬化性骨がん疼痛モデル

骨硬化性変化を引き起こす腫瘍細胞として ACE-1 前立腺がん細胞が用いられている¹²⁾。

ACE-1 前立腺がん細胞を大腿骨骨髓内に移植して作成する。硬化性骨がん疼痛モデルでは、溶骨性骨がん疼痛モデルと異なり、骨髓内で破骨細胞と骨芽細胞が増加し骨形成と骨破壊が混在する。

③ その他の腫瘍細胞を用いた骨がん疼痛モデル

B16 悪性黒色腫細胞¹³⁾、C26 大腸腺がん細胞¹³⁾、乳がん細胞 (4T1 マウス乳がん細胞¹⁴⁾、MRMT-1 ラット乳がん細胞¹⁵⁾、肺がん細胞¹⁶⁾を、脛骨、大腿骨骨髓内に移植するモデルも解析されている。代表的な線維肉腫骨がん疼痛モデルと比較することにより、腫瘍細胞の種類により特徴的な骨病理変化・神経化学的変化・疼痛関連行動・薬物反応性が明らかになっている。

④ 臨床応用への可能性

骨がん疼痛モデル動物の解析から、骨がん疼痛の新たな機序とそれに基づいた新たな治療法が提示されている。溶骨性骨がん疼痛モデルでは、局所的な破骨細胞数の増加が認められる。破骨細胞の成熟には、前駆破骨細胞に発現する



図2 溶骨性骨がん疼痛モデル (文献8より引用改変)

左, 大腿骨遠位端から腫瘍細胞を注入する。右, 腫瘍細胞移植2週間後には正常骨髄細胞は腫瘍細胞に置き換わる

receptor activator NF κ (RANK) にそのリガンドである RANKL が結合することが必要である。Osteoprotegerin (OPG) は RANKL に結合する“おとり受容体”であり, 前駆破骨細胞から破骨細胞への成熟を抑制する。骨がん疼痛モデル動物への OPG 投与により骨破壊と疼痛が減弱することが明らかとなっており, OPG および関連薬物の効果が期待される¹⁷⁾。現在, 抗 RANKL 抗体としてデノスマブが開発されている。

Nerve growth factor (NGF) とその受容体である TrkA についても注目されている。溶骨性骨がん疼痛モデル (NCTC2472 肉腫細胞) や硬化性骨がん疼痛モデル (ACE-1 前立腺がん細胞) の両方において, 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 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とが明らかになっている。これらの変化をきたす神経線維は 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^{18,19)}。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, 骨がん疼痛を引き起こしていることが示唆され, NGF 中和抗体および TrkA 受容体拮抗薬は新たな骨がん疼痛治療薬として期待される。

⑤ 骨がん疼痛モデルの問題点

臨床への橋渡しの見地から, 骨がん疼痛モデル解析で最も重要なのは痛みの評価法である。特に, 骨がん患者では, 自発痛のみならず強い体動時痛により QOL が著しく低下するため, 動物モデルでも自発痛と体動時痛の評価が要求される。一般に, 動物モデルの痛みの行動評価方法は2つの方法に大別される。1つは外刺激(侵害熱刺激, 機械刺激など)を与え誘発される行動反応の評価であり, もう1つは自発的な疼痛関連行動反応の評価である。骨がん疼痛モデル動物を用いたこれまでの研究では, 皮膚への侵害熱刺激に対する逃避潜時, 機械刺激対

する逃避閾値，自発行動，動作時行動が評価されてきた。骨への腫瘍細胞の移植で皮膚知覚を検討することは関連痛を意味すると思われ，神経生理学的には興味深い，骨がん疼痛の評価とは言い難い。また，自発痛はフリンチやゲーディング（患肢をかばう行動）で評価され，体動痛は歩行異常，立位時の患肢への加重の状態，ロタロッド（rota rod）での運動機能などで評価されてきた。フリンチを起こすような刺激は脊髄神経の自発発射頻度を増加させるので²⁰⁾，フリンチは自発痛の評価として受け入れやすい。しかしながら，歩行異常，立位時の患肢への加重の状態，ロタロッドでの運動機能低下が体動時痛によるものなのか，それとも自発痛のため運動を回避したことによるものなのかは明らかではない。したがって，臨床への橋渡しを考えた場合には，体動痛評価の確立が急務である。

骨がんによる知覚神経系の機能変化を詳細に検討するためには，末梢神経や脊髄神経での電気生理学的解析も有効な手段である。骨がん疼痛モデルは，腫瘍が増大すると骨折を引き起こすが，骨折を起こした場合，骨折の痛みなのかがん疼痛なのか判別がつかなくなるため，腫瘍が骨内に限局している状態で評価が行われる。したがって，骨がん疼痛を伝達する知覚神経や脊髄神経を同定するためには骨内を刺激しなければならず，技術的に非常に困難である。

また，異なった腫瘍細胞により作成された疼痛モデルを比較する時には，解釈に注意が必要である。腫瘍細胞の系統とマウス系統を合わせる必要があるため，腫瘍細胞により使用されるマウスの系統が異なる。マウスの系統によって疼痛感受性が異なることが明らかになっており，疼痛行動の違いが腫瘍ではなくマウスの系統に依存する可能性がある。

2) 神経障害性がん疼痛モデル

① モデルの特徴

乳がんに合併する腕神経叢への腫瘍浸潤など，腫瘍の神経浸潤による疼痛は治療抵抗性の難治性疼痛である。腫瘍の増大による神経障害性がん疼痛モデルが，Shimoyamaら²¹⁾によって開発されている。Meth A sarcoma細胞をマウス坐骨神経の近傍に接種することによって作成される。腫瘍の成長に伴い，同側後肢に機械性アロディニア，熱性痛覚過敏，リフティング（足を床に着けない）が観察される。さらに腫瘍が増大すると機械性アロディニアが消失し，その後，熱性痛覚過敏・リフティングが消失する。また，坐骨神経組織の解析では無髄神経・有髄神経ともに障害される²²⁾。

② 臨床応用への可能性

これまで，腫瘍の増大による神経障害性疼痛は，坐骨神経や脊髄神経を損傷した非がん性神経障害性疼痛モデルからその病態や治療法が推測されてきた。しかしながら，神経障害性がん疼痛モデルと非がん性神経障害性疼痛モデルでは，坐骨神経損傷様式や行動の時間経過が異なることが明らかになった。現在，神経障害性がん疼痛に対して，オピオイドに加えて非がん性神経障害性疼痛のガイドラインに則って鎮痛補助薬が使用されるのみだが，本モデルで薬理効果を検討することにより神経障害性がん疼痛に適した薬物が明らかになる可能性がある。

③ 問題点

腫瘍の増大に伴って，機械性アロディニア，熱性痛覚過敏，リフティングが消失する。しかしながら，リフティングが消失した後も侵害情報入力のマーカーであるc-fos発現が脊髄後角神経で認められる²²⁾。したがって，運動神経の障害により疼痛はあっても行動として評価できなかった可能性がある。臨床でも，運動神経麻痺のため動かすことはできないが強い疼痛を訴えることはよく観察される。持続する自発痛は睡眠を障害するなどQOLを著しく低下させる。

したがって、運動神経麻痺時でも、電気生理学的手法や組織化学的手法などを用いて総合的に疼痛を評価することが必要であると思われる。また、骨がん疼痛モデルで観察されたように、腫瘍細胞の種類で疼痛機序や疼痛行動様式が異なる可能性があるため、他の腫瘍細胞での研究が待たれる。

3) 腓がん疼痛モデル

① モデルの特徴

腓島細胞に特異的にSV40 T抗原がん遺伝子が発現する遺伝子改変マウスを用いる²³⁾。組織学的に、生後5～7週で前がん病変を、9～12週で早期がん病変を、14～24週で進行がん病変を示す。がん病変の進行に伴って、微小血管増生、マクロファージ浸潤、腓に投射する知覚神経・交感神経が密になる。16週くらいから進行性に体重が減少する。また、進行がん病変を示す16週くらいから背中を丸める姿勢(hunching)をとり、腹部への触刺激で鳴き声を挙げ(vocalization)、超音波を発する。これらの行動はモルヒネで抑制されるため、腓がんによる疼痛関連行動と考えられる。

② 臨床応用に向けた新しい知見

腓がんが長期生存を期待できない疾患である原因の一つは、治療が難しくなるまで病変が進行して、はじめて痛みが自覚されるため発見が遅れることである。より早期から痛みが訴えられれば、早期発見、早期治療につながる可能性がある。本モデルにおいても、ヒトと同様に、がん病変が進行するまで疼痛関連行動は明らかにならない。ところが、本モデルで疼痛関連行動を示さない前がん病変期(5～7週)、早期がん病変期(9～12週)に μ オピオイド受容体拮抗薬であるナロキソンを投与すると、hunchingやvocalizationが出現する。さらに、進行がん病変期(14～24週)の疼痛関連行動は増強する。一方で、血液脳関門を通過しない μ オピオイド受容体拮抗薬では疼痛発現・増強

効果は認められない。したがって、腓がん早期から進行期を通して、中枢神経系で μ オピオイド系が持続的に活性化して腓がんによる疼痛を抑制し、早期には痛みをマスクしていることが本モデルから示された²⁴⁾。がん病変による中枢神経オピオイド疼痛抑制系賦活化による痛みのマスクが腓がんに特異的であるのか、他のがん病変でも同様に起きうるのか興味深い。更なる検討が必要であるが、機序を明らかにすることにより、新たな疼痛治療法や早期腓がん診断法の開発につながる可能性がある。

③ 問題点

本モデルで観察された中枢神経オピオイド疼痛抑制系賦活化による痛みのマスクは、非常に興味深い発見であるが、注意深い検討が必要である。したがって、複数の痛み評価法で確認する必要がある。他の自発性の内臓痛の行動学的評価法の開発が求められる。

4) 化学療法誘起神経障害性疼痛モデル

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(ピンクリスチン)、プラチナ製剤(シスプラチン、オキサリプラチン)がある。これらの薬物をラットやマウスに投与することにより、化学療法誘起神経障害性疼痛モデルが作成されている。特に解析が進められているパクリタキセルによる疼痛モデルについて概説する。

① ヒトの症状の特徴

臨床では、一般に1回210mg/m²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¹⁸⁾。症状発現・強さは、1回投与量、投

与期間、総投与量、既存の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、稀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²⁵⁾。電気生理学的検査では、神経伝達速度の遅延、複合活動電位の減少が観察される²⁶⁾。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の方が機能障害を受けやすいと考えられる。

② モデルの特徴

近年、Bennettら²⁷⁾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2mg/kg)により、数週間持続する末梢神経障害モデルが開発されている。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²⁸⁾。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、行動学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、Bennettのモデル(低用量モデル)は²⁷⁾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。

③ 臨床応用への可能性

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、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他の抗がん剤でもパクリタキセルと同様な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。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糖蛋白質はバリアー構成蛋白質の一つである。パクリタキセルはP糖蛋白質の基質となって細胞外排出され神経系への移行を制限される。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²⁹⁾。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、後根神経節は治療のターゲットとなりうることが推測される。また、モデル動物では、皮膚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認められる³⁰⁾。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剤が低用量モデルでの痛覚過敏を抑制する³¹⁾ことから免疫活性化の寄与が推測される。分子レベルでは、PKC ϵ 、PKA、3-phosphoglycerate dehydrogenase、TRPV4などが、治療のターゲットとして報告されている。

④ 問題点

临床上、化学療法に伴う痛みで問題となるのは自発痛である。しかしながら、動物モデルで

は、熱刺激、冷刺激、機械刺激によって惹起された疼痛関連行動で評価されている。これらにより、おのおのの刺激伝達に關与する神経系の機能変化を解明することはできるが、それが自発痛の機序と關連があるのかは不明である。また、化学療法に伴い、多くの患者が“しびれ”および“しびれ痛み”を訴えるが、しびれに対しても、現在、有効な治療法はない。したがって、動物モデルから臨床応用するためには、自発痛やしびれを定量化する方法の開発が重要であると思われる。

また、これまでの研究では、動物モデルが、ヒトでの化学療法による末梢神経障害症状の特徴である“グローブ&ストッキング様”症状を示すのかに触れられていない。動物モデルでも“グローブ&ストッキング様”症状を呈するか否かを明らかにし、その機序を明らかにする研究が必要になるとと思われる。

4. 求められるモデル動物を用いたがん疼痛研究

動物実験結果を臨床へ橋渡しする上で、特に重要となるのが痛みの評価である。これまで、非がん性疼痛モデルの動物実験で鎮痛効果が認められても、臨床ではなかなか有効性が認められないことが多い。この原因の一つとして、動物研究での痛みの評価の妥当性が挙げられる。これまで、モデル動物による疼痛研究では、機械刺激、熱刺激を用いて痛みを評価してきた。しかしながら、臨床で問題となるのは自発痛であり、体動痛である。機械刺激、熱刺激による痛みのメカニズムと自発痛や体動痛のメカニズムは異なるのかもしれない。しかしながら、動物での自発痛や体動痛の評価は難しく、様々な方法が提案されているが議論のあるところである。したがって、臨床応用する上で、ヒトの病態に類似した疼痛モデルを作成するとともに、自発痛や体動痛の評価法の開発が急務である。

文 献

- 1) Portenoy RK, Lesage P: Management of cancer pain. *Lancet* 353 : 1695-1700, 1999
- 2) Zech DF, Grond S, Lynch J, et al: Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* 63 : 65-76, 1995
- 3) Woolf CJ, Chong MS: Preemptive analgesia: Treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 77 : 362-379, 1993
- 4) Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB: A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: The role of timing of analgesia. *Anesthesiology* 96 : 725-741, 2002
- 5) Brennan TJ, Umali EF, Zahn PK: Comparison of pre-versus post-incision administration of intrathecal bupivacaine and intrathecal morphine in a rat model of postoperative pain. *Pain* 87 : 1517-1528, 1997
- 6) Mundy GR: Metastasis to bone: Causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2 : 584-593, 2002
- 7) Schwei MJ, Honore P, Rogers SD, et al: Neurochemical and cellular reorganization of the spinal cord in a murine model of bone cancer pain. *J Neurosci* 19 : 10886-10897, 1999
- 8) Niiyama Y, Kawamata T, Yamamoto J, et al: Bone cancer increases transient receptor potential vanilloid subfamily 1 expression within distinct subpopulations of dorsal root ganglion neurons *Neuroscience* 148 : 560-572, 2007
- 9) Sabino MA, Ghilardi JR, Jongen JL, et al: Simultaneous reduction in cancer pain, bone destruction, and tumor growth by selective inhibition of cyclooxygenase-2. *Cancer Res* 62 : 7343-7349, 2002
- 10) Sevcik MA, Luger NM, Mach DB, et al: Bone cancer pain: The effects of the bisphosphonate alendronate on pain: Remodeling, tumor growth and tumor necrosis. *Pain* 111 : 169-180, 2004
- 11) Goblirsch M, Mathews W, Lynch C, et al: Radiation treatment decreases bone cancer pain, osteolysis and tumor size. *Radiat Res* 161 : 228-234, 2004
- 12) Halvorson KG, Kubota K, Sevcik MA, et al: A blocking antibody to nerve growth factor attenuates skeletal pain induced by prostate tumor cells growing in bone. *Cancer Res* 65 :

- 9426-9435, 2005
- 13) Sabino MA, Luger NM, Mach DB, et al.: 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* 104 : 550-558, 2003
 - 14) Yoneda T, Hata K, Nakanishi M, et al: Involvement of acidic microenvironment in the pathophysiology of cancer-associated bone pain. *Bone* 48 : 100-105, 2011
 - 15) Medhurst SJ, Walker K, Bowes M, et al: A rat model of bone cancer pain. *Pain* 96 : 129-140, 2002
 - 16) Isono M, Suzuki T, Hosono K, et al: Microsomal prostaglandin E synthase-1 enhances bone cancer growth and bone cancer-related pain behaviors in mice. *Lif Sci* 88 : 693-700, 2011
 - 17) Honore P, Luger NM, Sabino MA, et al: Osteoprotegerin blocks bone cancer-induced skeletal destruction, skeletal pain and pain-related neurochemical reorganization of the spinal cord. *Nat Med* 6 : 521-528, 2000
 - 18) Ghilardi JR, Freeman KT, Jimenez-Andrade JM, et al: Administration of a tropomyosin receptor kinase inhibitor attenuates sarcoma-induced nerve sprouting, neuroma formation and bone cancer pain. *Mol Pain* 6 : 87, 2010
 - 19) Jimenez-Andrade JM, Bloom AP, Stake JI, et al: Pathological sprouting of adult nociceptors in chronic prostate cancer-induced bone pain. *J Neurosci* 30 : 14649-14656, 2010
 - 20) Dray A, Dickenson A: Systemic capsaicin and olvanil reduce the acute algogenic and the late inflammatory phase following formalin injection into rodent paw. *Pain* 47 : 79-83, 1991
 - 21) Shimoyama M, Tanaka K, Hasue F, et al: A mouse model of neuropathic cancer pain. *Pain* 99 : 167-174, 2002
 - 22) Shimoyama M, Tatsuoka H, Ohtori S, et al: Change of dorsal horn neurochemistry in a mouse model of neuropathic cancer pain. *Pain* 114 : 221-230, 2005
 - 23) Lindsay TH, Jonas BM, Sevcik MA, et al: Pancreatic cancer pain and its correlation with changes in tumor vasculature, macrophage infiltration, neuronal innervation, body weight and disease progression. *Pain* 119 : 233-246, 2005
 - 24) Sevcik MA, Jonas BM, Lindsay TH, et al: Endogenous opioids inhibit early-stage pancreatic pain in a mouse model of pancreatic cancer. *Gastroenterology* 131 : 900-910, 2006
 - 25) Dougherty PM, Cata JP, Cordella JV, et al: Taxol-induced sensory disturbance is characterized by preferential impairment of myelinated fiber function in cancer patients. *Pain* 109 : 132-142, 2004
 - 26) Berger T, Malayeri R, Doppelbauer A, et al: Neurological monitoring of neurotoxicity induced by paclitaxel / cisplatin chemotherapy. *Eur J Cancer* 33 : 1393-1399, 1997
 - 27) Polomano RC, Mannes AJ, Clark US, et al: A painful peripheral neuropathy in the rat produced by the chemotherapeutic drug, paclitaxel. *Pain* 94 : 293-304, 2001
 - 28) 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* 135 : 262-270, 2008
 - 29) Cavalletti G, Cavalletti E, Oggioni N, et al: Distribution of paclitaxel within the nervous system of the rat after repeated intravenous administration. *Neurotoxicol* 21 : 389-393, 2000
 - 30) Siau C, Xiao W, Bennett GJ: Paclitaxel- and vincristine-evoked painful neuropathies: Loss of epidermal innervation and activation of Langehans cells. *Exp Neurol* 201 : 507-514, 2006
 - 31) Cata JP, Weng HR, Dougherty PM: The effects of thalidomide and minocycline on taxol-induced hyperalgesia in rats. *Brain Res* 1229 : 100-110, 2008

※ ※ ※

