

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  $\mu$ -opioid and cannabinoid CB<sub>1</sub> 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)
- 3) Ikegami, D., Narita, M., Imai, S., Miyashita, K., Tamura, R., Narita, M., Takagi, S., Yokomizo, A., Takeshima, H., Ando, T., Igarashi, K., Kanno, J., Kuzumaki, N., Ushijima, T., Suzuki, T. : Epigenetic modulation at the CCR2 gene correlates with the maintenance of behavioral sensitization to methamphetamine. Addict. Biol., (2010) 15, 358-361
- 4) Niikura, K., Narita, M., Butelman, ER., Kreek, MJ., Suzuki, T. : Neuropathic and chronic pain stimuli downregulate central  $\mu$ -opioid and dopaminergic transmission. Trends Pharmacol. Sci., (2010) 31, 299-305
- 5) Narita, M., Matsushima, Y., Niikura, K., Narita, M., Takagi, S., Nakahara, K., Kurahashi, K., Abe, M., Saeki, M., Asato, M., Imai, S., Ikeda, K., Kuzumaki, N., Suzuki, T. : Implication of dopaminergic projection from the ventral tegmental area to the anterior cingulate cortex in  $\mu$ -opioid-induced place preference. Addict. Biol., (2010) 15, 434-447
- 6) HASHIMOTO, K., AMANO, T., SAKAI, N., SUZUKI, T., NARITA, M. : Cell-dependent physiological synaptic action of morphine in the rat habenular nucleus: morphine both inhibits and facilitates excitatory synaptic transmission. Neurosci. Lett, (2009), 451, 270-273
- 7) HASHIMOTO, K., AMANO, T., KASAKURA, A., UHL, GR., SORA, I., SAKAI, N., KUZUMAKI, N., SUZUKI, T., NARITA, M. :  $\mu$ -Opioid receptor-independent fashion of the suppression of sodium currents by  $\mu$ -opioid analgesics in thalamic neurons. Neurosci Lett., (2009), 453, 62-67
- 8) FUJII, H., WATANABE, A., NEMOTO, T., NARITA, M., MIYOSHI, K., NAKAMURA, A., SUZUKI, T. AND NAGASE, H. :

- Synthesis of novel twin drug consisting of 8-oxaendoethanotetrahydromorphides with a 1,4-dioxane spacer and its pharmacological activities:  $\mu$ ,  $\kappa$ , and putative epsilon opioid receptor antagonists. *Bioorg Med Chem Lett.*, 19, 438-441 (2009)
- 9) MINAMI, K., HASEGAWA, M., ITO, H., NAKAMURA, A., TOMII, T., MATSUMOTO, M., ORITA, S., MATSUSHIMA, S., MIYOSHI, T., MASUNO, K., TORII, M., KOIKE, K., SHIMADA, S., KANEMASA, T., KIHARA, T., NARITA, M., SUZUKI, T., KATO, A.: Morphine, oxycodone, and fentanyl exhibit different analgesic profiles in mouse pain models. *J. Pharmacol. Sci.*, (2009), 111, 60-72
2. 学会発表
- 1) 新規鎮痛補助薬として期待されるカンナビノイド製剤の依存性形成能に関する基本的検討 鈴木 智子・成田 年・今井 哲司、吉澤 一巳・鳥越 一宏・佐伯 麻衣・武田 弘太郎・阿部 美奈子・磯谷 香奈・葛巻 直子・鈴木 勉 第4回日本緩和医療薬学会年会
- 2) 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)
- 3) 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)
- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) 今井哲司、成田 年、池上大悟、成田道子、田村理絵、鈴木 翔、宮下和彦、葛巻直子、牛島俊和、鈴木 勉: 薬物依存の研究 (第 440 報): Ethanol あるいは methamphetamine の投与によるエピジェネティック修飾を伴った脳内遺伝子発現変動の網羅的解析. 日本エピジェネティクス研究会, 第 4 回年会 (2010)
- 7) K. Nakahara, M. Narita, Y. Matsushima, M. Narita, S. Takagi, K. Niikura, S. Imai, N. Kuzumaki and T. Suzuki: Is dopaminergic neuron projecting from the ventral

- tegmental area to the cingulate cortex critical for the morphine - induced rewarding effect? The College on Problems of Drug Dependence (CPDD) 72th Annual Scientific meeting (2010)
- 8) S. Imai, M. Narita, K. Niikura, M. Saeki, M. T. Narita, N. Kuzumaki, T. Suzuki. Molecular mechanism unders underlying the reduced opioid reward associated with alteration of micro-RNA expression and epigenetic modulation under the neuropathic pain. The International Narcotics Research Conference (2010)
- 9) T Suzuki, S Imai, M Narita, K Niikura, N Kuzumaki, M Narita: Molecular mechanisms underlying the lack of  $\mu$ -opioids-induced rewarding effects associated with the downregulation of central dopaminergic transmission under the neuropathic pain-like state. World Pharma (2010)
- 10) 今井哲司、成田 年、新倉慶一、堀内浩、佐伯麻衣、古谷雅治、成田道子、葛巻直子、鈴木 勉、：薬物依存の研究 (第 441 報) : 慢性疼痛下での中脳辺縁系 dopamine 神経系における microRNA の発現プロファイリング : Opioid 精神依存不形成に関する分子機構の解析, 第 20 回日本臨床精神神経薬理学会、第 40 回日本精神神経薬理学会年会 (2010)
- 11) 田村理絵、成田 年、今井哲司、池上大悟、成田道子、鈴木 翔、宮下和彦、葛巻直子、五十嵐勝秀、菅野 純、牛島俊和、鈴木 勉、：薬物依存の研究 (第 442 報) : Ethanol あるいは methamphetamine 処置による依存形成時のエピジェネティック修飾を伴った脳内遺伝子発現変動の解析, 第 20 回日本臨床精神神経薬理学会、第 40 回日本精神神経薬理学会年会 (2010)
- 12) マハルディアン ラハマディ、成田年、今井哲司、葛巻直子、鈴木 勉、：薬物依存の研究 (第 443 報) : Selective Serotonin Reuptake Inhibitor ならびに serotonin noradrenaline reuptake inhibitor 反復投与による睡眠障害および発現機構の解析, 第 20 回日本臨床精神神経薬理学会、第 40 回日本精神神経薬理学会年会 (2010)
- 13) 吉澤一巳、成田 年、磯谷香奈、葛巻直子、長瀬 博、鈴木 勉、：薬物依存の研究 (第 444 報) :  $\kappa$  オピオイド受容体作動薬 U-50, 488H の弁別刺激効果に関する行動薬理的解析, 第 20 回日本臨床精神神経薬理学会、第 40 回日本精神神経薬理学会年会 (2010)
- 14) 鈴木智子、成田 年、今井哲司、吉澤一巳、鳥越一宏、佐伯麻衣、武田弘太

- |   |  |
|---|--|
| <p>郎、阿部美奈子、磯谷香奈、葛巻直子、<br/>鈴木 勉、：新規鎮痛補助薬として<br/>期待されるカンナビノイド製剤の<br/>依存性形成能に関する基礎的検討、<br/>第 4 回日本緩和医療薬学会年会<br/>(2010)</p> <p>15) 葛巻直子、成田 年、今井哲司、成田<br/>道子、田村理絵、池上大悟、牛島俊和、<br/>鈴木 勉、：依存性薬物の細胞記憶<br/>ならびに細胞分化に対する影響、<br/>第 45 回日本アルコール・薬物医学会<br/>会、第 22 回日本アルコール精神医学<br/>会、第 13 回ニコチン・薬物依存研究<br/>フォーラム、アルコール・薬物依存<br/>関連学会合同学術総会 (2010)</p> <p>16) 中原加恵、成田 年、松島勇紀、成田<br/>道子、高木茂実、今井哲司、葛巻直子、<br/>鈴木 勉、：モルヒネ誘発報酬効果の<br/>維持における腹側被蓋野 - 前帯状<br/>回 dopamine 神経の役割、マイクロ<br/>ダイアリシス研究会 (2010)</p> <p>17) 鈴木智子、成田 年、今井哲司、吉澤<br/>一巳、佐伯麻衣、磯谷香奈、葛巻直子、<br/>上園保仁、鈴木 勉、：薬物依存の研<br/>究：第 445 報 カンナビノイド受容体<br/>作動薬の依存形成能およびオピオイ<br/>ドとの併用効果、第 131 回日本薬学<br/>会 (2011)</p> | <p><b>G. 知的所有権の取得状況</b></p> <p>1. 特許取得<br/>なし</p> <p>2. 実用新案登録<br/>なし</p> <p>3. その他<br/>なし</p> |
|---|--|

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

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有効な予防法は確立されていない。そこで、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、文献的考察による医学的意義の検討、臨床研究実施概要の作成、倫理委員会の承認を得た後に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、今後、脊椎転移に伴う突出痛に対するケタミンの有効性、安全性について評価する予定である。

**A. 研究目的**

世界保健機関（WHO）のがん疼痛治療法の普及に伴い、本邦においてもモルヒネを中心としたオピオイド製剤が広く使用され、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、脊椎などの骨転移を有する患者では、鎮痛薬の規則正しい服用によってかなり良好な除痛が得られていても、体動時に出現する、「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ことが多い。この痛みは睡眠中の無意識の寝返りの際にも発生し、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、患者の生活の質が著しく低下することもある。

骨転移由来の痛みは鋭く速く伝わる痛みであり、A $\delta$  神経線維を介した痛みと考えられている。A $\delta$  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 N-methyl-D-aspartate (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る。

NMDA 受容体拮抗薬の一つであるケタミンは視床や新皮質などを抑制し、大脳辺縁系を賦活する解離性麻酔薬として古くから使用されているが、近年、神経障害性疼痛などの様々な疼痛疾患の治療に応用されている。

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。

本研究は、「強オピオイドの投与にもかかわらず出現する脊椎転移による突出痛に対

するケタミンの予防効果」について、1)文献的考察による医学的意義の検討、2)臨床研究要綱の作成、3)臨床研究実施のための研究班の構築、4)有効性・安全性の検証のための臨床研究の実施を行うものである。

## B. 研究方法

### A) 文献的考察による医学的意義の検討：

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医学的意義について、文献的検討を行う。

### B) 臨床研究実施要綱の作成：

本臨床研究の開始にあたって、慢性疼痛に対するケタミンの投与について国内外で報告された文献的考察を行い、対象患者の適格基準、ケタミンの投与方法、投与量、効果判定方法、倫理的配慮について検討を行い、研究追行に十分な実施要綱を作成する。

### C) 臨床研究実施のための研究班の構築：

作成した臨床研究実施概要を用いて臨床試験を実施するための研究班を構築するために、以下の検討を行う。

- 1) 臨床研究実施概要に沿って臨床試験を行う施設の選定基準を設定する。
- 2) 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を統計的に算出する。

### D) 有効性・安全性の検証のための臨床研究の実施：

統計的に算出された必要症例数を集めるために、臨床試験実施要綱実行可能な施設を選定し、各施設での倫理委員会での承認を得て、臨床試験を開始する。その後、

必要症例数を集積できた時点で、研究の成果について統計学的処理を行い、医学的考察を行う。

### (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) 臨床治験追行にあたって、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

### A) 文献的考察による医学的意義の検討:

ケタミンは視床や新皮質などを抑制し、大脳辺縁系を賦活する解離性麻酔薬として古くから使用されてきたが、近年、NMDA 受容体拮抗薬として様々な疼痛疾患の治療に応用されている。ケタミンその効果は、麻酔作用を示さないほどの少量で鎮痛効果を発揮することで知られてきている。また、ケタミンががん疼痛治療においてオピオイド以外の有用な鎮痛薬もしくは鎮痛補助薬の一つであることに疑う余地はない。そして、がん疼痛におけるケタミンの有用性については、神経障害性疼痛などのオピオイド抵抗性疼痛への有効性、オピオイドの鎮痛耐性の抑制、突出痛への有効性などが報告されている。以上の文献的考察から、本臨床研究を行う医学的意義が明らかになった。

### B) 臨床研究実施要綱の作成:

作成した実施要領を下記に示す。

#### 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) 明らかに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。
  - ①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
  - ②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。
  - ③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、かつ副作用が認容されている場合、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）。

### C) 臨床研究実施のための研究班の構築：

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。

#### D) 有効性・安全性の検証のための臨床研究の実施：

##### 1) サンプルサイズ

被験者の実薬(ケタミン)または偽薬(生理食塩水)投与前の 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、1 群 30 人、全体で 60

人を目標サンプルサイズと設定した。

##### 2) 倫理委員会の審査

研究班を構成する各施設において、本研究の臨床研究実施概要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、倫理的配慮等の臨床研究実施概要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 QOL 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 $\delta$  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

についての臨床検討した報告はなく、その臨床研究実施概要作成、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/日と設定することになった。

研究班内の各施設の倫理委員会で本研究の臨床研究実施概要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例と設定されており、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臨床研究実施概要「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。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) 山口重樹, 北島敏光: 神経障害性疼痛の基礎と臨床 I III. 神経障害性疼痛の治療 C) 薬物療法 5. 各種鎮痛薬 1) 持続くも膜下注入による慢性疼痛治療—モルヒネからジコノタイドまで—. ペインクリニック 2009: 30: s253-262
- 2) Takiguchi T, Yamaguchi S, Tezuka M, Kitajima T. Measurement of shift of the cauda equina in the subarachnoid space by changing position. Reg Anesth Pain Med 2009: 34: 326-329.
- 3) 山口重樹, 篠崎未緒, 北島敏光: 下腸間膜動脈神経叢ブロック. 透視下神経ブロック法, 大瀬戸清茂編, 医学書院, 東京, 2009, p108-110
- 4) Kaneko M, Yamaguchi S, Hamaguchi S Egawa H, Fujii K, Ishikawa K, Kitajima T. Effects of landiolol on QT interval and QT dispersion during induction of anesthesia using computerized measurement. J Clin Anesth 2009: 22: 555-561.
- 5) 並木昭義, 有賀悦子, 川股知之, 坂下美彦, 山口重樹: がん性疼痛治療におけるフェンタニルパッチ製剤の意義と今後の展望. Pharma Medica 2009: 27: 631-637.
- 6) 山口重樹, 北島敏光: がん患者さんにおけるオピオイド製剤の使い方. 実験治療 2010: 697: 15-27.

- 7) Tezuka N, Egawa H, Fukagawa D, Yamaguchi S, Hamaguchi S, Kitajima T, Minami J. Assessment of QT interval and QT dispersion during electroconvulsive therapy using computerized measurements. J ECT. 2010; 26: 41-46.
- 8) Hashimoto T, Iwasaki T, Takahashi Y, Kimura Y, Nagao M, Yamaguchi S, Hamaguchi S, Kitajima T. Comparison of bupivacaine, ropivacaine, and levobupivacaine in an equal dose and concentration for sympathetic block in dogs. Reg Anesth Pain Med 2010; 35: 409-4011.
- 9) Otani T, Shinozaki M, Takahashi Y, Ikeda T, Kimura Y, Nagao M, Yamaguchi S, Kitajima T. Reg Anesth and Pain Med 2010; 35: 525-528.
- 10) 山口重樹, 北島敏光, Donald R. Taylor. 非がん性の慢性疼痛患者へのオピオイド処方についての注意点. ペインクリニック 2010; 31: 657-660.
- 11) 山口重樹, 北島敏光. アセトアミノフェンの新たなる展開. ペインクリニック 2010; 31: S255-270.
- 12) 山口重樹, 北島敏光. よくある関連痛とその診断. がん患者と対症療法 2010; 21: 28-35.
- 13) 山口重樹, 北島敏光, Donald R. Taylor. オピオイドの乱用と依存の予防と治療. ペインクリニック 2010; 31: 1459-1475.
- 14) 山口重樹, 北島敏光, Donald R. Taylor. 非がん性慢性疼痛へのオピオイド使用. 麻酔科学レクチャー 2010; 2: 658-667.
- 15) 山口重樹, 北島敏光, Donald R. Taylor. 非がん性慢性疼痛オピオイドを用いた慢性疼痛治療の光と影—患者の生活改善をめざして—. Mebio 2010; 28: 4-9.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.

- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 18) 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－現状をめぐる問題－. Locomotive Pain Frontier 1: 5-13, 2012.
- 29) 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) 山口重樹: 途切れのない痛みの緩和を目指して. 平成21年東山梨医師会学術講演会, 平成2009年5月
- 2) 木村嘉之, 山口重樹, 濱口眞輔, 北島敏光: Trigger Point と交感神経系の関係: 血管収縮反応での評価. 日本ペインクリニック学会第43回大会, 名古屋, 2009年7月
- 3) 橋本智貴, 山口重樹, 池田知史, 石川和由, 濱口眞輔, 北島敏光: フェンタニルチャレンジテスト: フェンタニルへの耐性が疑われた患者への試み. 日本ペインクリニック学会第43回大会, 名古屋, 2009年7月
- 4) 山口重樹, 高橋良享, 藤井宏一, 渡辺正嗣, 濱口眞輔, 北島敏光: フェンタニルチャレンジテスト: オピオイドローテーションを行う際の有用性について. 日本ペインクリニック学会第43回大会, 名古屋, 2009年7月
- 5) 山口重樹: がん疼痛治療の Up-Date. Expert Meeting For Cancerous pain management, 2009年9月
- 6) 山口重樹: シンポジウム, 麻酔科医の緩和ケアへの貢献. 日本臨床麻酔学会第29回大会, 浜松, 2009年10月
- 7) 山口重樹: がん疼痛治療の新しい展開.

- 緩和医療検討会，山形，2010年2月
- 8) 山口重樹：オピオイドを用いたがん疼痛治療．第3回臨床消化器外科フォーラム in 栃木，栃木，2010年2月
- 9) 橋本智貴，山口重樹，白川賢宗，北島敏光：ミルタザピンが有効であった抑うつ、不安を伴ったがん性疼痛の一例．第39回日本慢性疼痛学会，東京，2010年2月
- 10) 山口重樹，橋本智貴，白川賢宗，濱口眞輔，北島敏光：脊椎転移に伴う動作時の突出痛に対するストロンチウム治療の有用性．日本ペインクリニック学会第13回北関東地方会，栃木，2010年3月
- 11) Terashima T, Yamaguchi S, Kitajima T, Hori Y : Single-cell PT-PCR analysis of expression of serotonin type 3 receptors in superficial dorsal horn neurons in peripheral nerve-injured mice. The Third International Congress on Neuropathic Pain, Athens, 2010年5月
- 12) 白川賢宗，山口重樹，橋本智貴，北島敏光，江島泰生，玉置幸久，楫 靖，恵川宏敏，植木敬介：ストロンチウム-89 の疼痛緩和治療成績向上のためのガイドラインの作成：ペインクリニック医と放射線科医の役割について．第15回日本緩和医療学会，東京，2010年6月
- 13) 山口重樹，橋本智貴，木村嘉之，北島敏光，佐伯吉規，下田和孝，岸田さな江，恵川宏敏，植木敬介，古市照人，志真泰夫：研修医を対象とした緩和ケア研修会（日本緩和医療学会 PEACE プロジェクト）の試み．第15回日本緩和医療学会，東京，2010年6月
- 14) 恵川宏敏，山口重樹，橋本智貴，白川賢宗，木村嘉之，北島敏光：がん性疼痛患者へのミルタザピンの使用経験．第15回日本緩和医療学会，東京，2010年6月
- 15) 橋本智貴，山口重樹，白川賢宗，岸田さな江，北島敏光：突出痛に対するオピオイドレスキュー薬のタイトレーション．第15回日本緩和医療学会，東京，2010年6月
- 16) 山口重樹：モルヒネを語る：誕生から200年を超えた鎮痛薬．第15回日本緩和医療学会，東京，2010年6月
- 17) 山口重樹：一味違う麻酔科医/ペインクリニック医のがん疼痛治療．日本ペインクリニック学会第44回大会，京都，2010年7月
- 18) 白川賢宗，山口重樹，橋本智貴，恵川宏敏，北島敏光，江島泰生，玉置幸久：ストロンチウム-89 の疼痛緩和治療におけるペインクリニック医と放射線科医の役割について．日本ペインクリニック学会第44回大会，京都，2010年7月
- 19) 橋本智貴，山口重樹，白川賢宗，恵川宏敏，北島敏光：がん性疼痛を訴える患者に認められたオピオイドの乱用と依存．日本ペインクリニック学会第44回大会，京都，2010年7月
- 20) 國分伸一，山口重樹，渡辺正嗣，岩崎忠臣，白川賢宗，北島敏光：突出痛に対するオピオイドレスキュー薬のタイトレーションについての試み．日本ペインク

- リック学会第 44 回大会, 京都, 2010 年 7 月
- 21) Kitajima T, Hashimoto T, Iwasaki T, Takahashi Y, Kimura Y, Nagao M, Yamaguchi S, Hamaguchi S : Local anesthetics for sympathetic block. 13th world congress on pain, Montreal, 2010 年 8 月
- 22) Katol Y, Higashi Y, Yamaguchi S, Minami J, Kitajima T, Nakagawara M, Sawada Y. A Long-Term Accuracy of Noninvasive Beat-by-Beat Blood Pressure Measurement under Anesthesia. American Society of Anesthesiologists annual meeting 2010, San Diego, 2010 年 10 月
- 23) Yamaguchi S, Higashi N, Ishikawa K, Nagao M, Kitajima T : Attempting to attenuate neuroendocrine stress and maintain normoglycemia by remifentanyl . American Society of Anesthesiologists annual meeting 2010, San Diego, 2010 年 10 月
- 24) 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 年 10 月
- 25) 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 年 10 月
- 26) Kokubu S, Fukuda S, Shirakawa M, Fukushima T, Yamaguchi S, Fujiwara T, Akagawa K, Hori Y : Effects of HPC1/Syntaxin 1A gene Knockout on General anesthetic actions of sevoflurane. 40th Society for Neuroscience annual meeting, San Diego, 2010 年 11 月
- 27) 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 年 11 月
- 28) 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 年 7 月
- 29) 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 年 7 月

- 30) 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年7月
- 31) 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年7月
- 32) 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年7月
- 33) 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年7月
- 34) 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年7月
- 35) 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経験. 日本ペインクリニック学会第45回大会, 松山, 2011年7月
- 36) 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年7月
- 37) 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年9月
- 38) 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年9月
- 39) 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年11月
- 40) 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年12月

#### G. 知的所有権の取得状況

##### 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：**

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て、2009年よりフロセミド吸入およびTHAM静注の呼吸困難に対する効果検討のための研究プロトコール作成が開始した。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相試験のプロトコールが、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相試験のプロトコールが完成した。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て、呼吸困難を有するがん患者を対象とした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**

プロトコール作成においては、先ずフロセミド吸入およびTHAM静注による呼吸困難緩和に関する過去の研究を調査した。次いで、プロトコールの原型を作成し、プロトコールワーキンググループ会合および的

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）の「臨床研究に関する倫理指針」を遵守する。

**C. 研究結果**

がん性呼吸困難に対する吸入フロセミド

の有効性については、これを支持する報告と支持しない報告があり、十分な結論が得られていない現状が明らかとなった。また、THAM 静注に関しては、がん患者に投与された報告は皆無であった。

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

プロトコール作成における問題点として、がん患者の呼吸困難に確立した治療法は存在せず、本研究班で標準治療を定義する必要があった。また、がん患者における呼吸困難はがん病態の進行と共に出現する場合が多く、予めがん性呼吸困難の発現を予測することが困難である。さらに、中等度以上の呼吸困難が存在する場合、患者自身が試験に参加するかどうかの正確な判断ができない可能性がある。そこで、臨床試験の

登録は 2 段階登録とし、第一次登録はがん性呼吸困難に対象を限り、試験参加への説明と同意を得ることとし、第二次登録では試験参加への条件を規定し、その条件に適合した場合のみ試験を施行するようにプロトコールに規定した。また、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二つ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。第二に、研究で使用する薬剤に関して、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、実薬群をフロセミド吸入とする単盲検ランダム化第Ⅱ相試験のプロトコールが、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相試験のプロトコールが完成した。研究は開始され、現在症例を集積中である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Nishino T, et al. THAM improves an experimentally-induced severe dyspnea. *J Pain Symptom Managet* 37:212-219, 2009
- 2) Nishino T. Aggravation of dyspnea by coughing-Vagal mechanisms *Pulm Pharmacol Ther* 22: 102-107, 2009
- 3) Nishino T. Pathophysiology of dyspnea evaluated by breath-holding test: studies of furosemide treatment *Respir Physiol & Neurobiol* 167;20-25, 2009
- 4) Nishino T, et al. Comparison of pain and perceptual responses in healthy subjects. *Pain* 148: 426-430, 2010
- 5) 西野 卓. 呼吸困難の生理. *日本臨床麻酔学会誌* 29:341-350, 2009
- 6) 西野 卓. 呼吸管理と呼吸中枢. *人工呼吸* 26: 150-156, 2009
- 7) Dobashi T, Nishino T, et al. Valproate attenuates the development of morphine antinociceptive tolerance. *Neurosci Lett* 485:125-8, 2010.
- 8) Tagaito Y, Nishino T, et al. Sitting posture decreases collapsibility of the passive pharynx in anesthetized paralyzed patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 113:812-8, 2010
- 9) Nishino T. Dyspnea and its interaction with pain. *J Anesth* 25: 157-161, 2011.
- 10) Nishino T. Dyspnoea: Underlying mechanisms and treatment. *Brit J Anaesth*, in press
- 11) 西野 卓. 麻酔管理に役立つ呼吸生理。麻酔 59 増刊:S147-S156, 2010.
- 12) Nishino T. Dyspnoea: Underlying mechanisms and treatment. *Brit J Anaesth* 106:463-74, 2011
- 12) Yashiro E, Nishino T, et al. Effects of different forms of dyspnoea on pain perception induced by cold-pressor test. *Respir Physiol Neurobiol.* 177:320-6, 2011
- 13) 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
- 14) 西野 卓. 麻酔と性差: 総合臨床 60: 2323-2324, 2011.
- 15) 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. 教育講演: 呼吸困難の病態生理と疼痛の関係、天童市 平成 21 年 7 月 11 日
- 2) Yashiro E, Nishino T, et al.: Effects of different forms of dyspnea on pain perception induced by cold-pressor test. ISARP-2010 meeting, New York.
- 3) 西野 卓、八代英子、他: 疼痛感受性が高い人は呼吸困難感受性も高いか? 第 57 回日本麻酔科学会、福岡。
- 4) 西野 卓. 緩和医療における呼吸困難: 痛みとの相互作用、第 57 回日本麻酔

科学会 JA シンポジウム、福岡。

5) 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

6) Nishino T. Physiological bases of dyspnea and its interaction with pain. 2011 ISAE-ABS, Makuhari, Sep 11, 2011

#### G. 知的所有権の取得状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし