

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。研究参加に先だっただけ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

東京大学緩和ケアチームの協力により、観察研究のプロトコル・データセンターのデザイン構築を行った。その後、国立がん研究センター内の倫理審査委員会の承認を得、データセンターの設置が完了した。東病院において症例登録が開始され、各共同研究参加施設(全11施設/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)においても随時倫理審査委員会の承認を得て、症例登録が開始された。2012年3月6日までに37例の症例登録が終了し、現在、月6~7例の症例が新規に登録されている状況である。予定登録症例数65例に達した後に、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データ解析を行う予定である。

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、緩和医療の方針における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。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 篠崎剛、林隆一、海老原充、宮崎眞和、齊川雅久、海老原敏. 下咽頭癌治療における化学放射線治療の役割、19 (1) : 1-4. 2009.
2. Nibu K, Ebihara Y, Ebihara M, et al. Quality of life after neck dissection: a multicenter longitudinal study by the Japanese Clinical Study Group on Standardization of Treatment for Lymph Node Metastasis of Head and Neck Cancer. *Int J Clin Oncol*.15(1):33-38, 2010.
3. Diko H, Nagai K, Ebihara M, et al. The Role of pulmonary resection in metastatic tumors from head and neck carcinomas. *JJCO*.40(7):639-644,2010.
4. Ebihara M, Kishimoto S, Hayashi R, et al. Window resection of the trachea and secondary reconstruction for invasion by differentiated thyroid carcinoma. *Auris Nasus Larynx*.38:271-275, 2011.
5. Miyamoto S, Sakuraba M, Ebihara M, et al. Free jejunal patch graft for reconstruction after partial

hypopharyngectomy with laryngeal preservation. *Arch otolaryngol Head Neck Surg*.137(2):181-186,2011.

6. 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
 7. 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.
 8. 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.
 9. 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. 海老原充、他、甲状腺分化癌気管浸潤例の治療成績、第110回日本耳鼻咽喉科学会、2009. 5. 15-16、東京.
 2. 海老原充、他、当院における上顎扁平上皮癌眼球摘出症例の臨床的検討、第33回頭頸部癌学会、2009. 6. 10-12、札幌.
 3. 海老原充、他、下咽頭 T1/T2 症例に対する部分切除術と化学放射線治療法の適応について、第78回日本消化器内視鏡学会総会、2009. 10. 14-17、京都.

4. Shinozaki T, Ebihara M, et al. Lymph Node Metastasis from Oral Floor Carcinoma. World congress of the international academy of oral oncology. Tronto, Canada, 2009. 7.
5. 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.

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

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、プロトコー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) プロトコール作成(臨床試験開始)

主任研究者をグループ長とするプロトコー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ール・フォーマットに従ってプロトコールの完成を目指す。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ー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

プロトコールの説明・同意文書、CRF、デー

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

ン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) 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) がん性呼吸困難に対するトロメタモール (THAM) 静注の安全性と用量の検討 P-I study, 主任研究者：西野 卓 千葉大学医学部附属病院

3) 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

4) 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

5) 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. データセンター構築

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た。

3. 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

EDC システムを利用し、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。

D. 考察

平成 21 年度より本研究班は 4 つ臨床研究を企画。3 年度中に 2 つの臨床研究を実施し、現在も患者登録中である。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が、本研究班ではそれに先んじて独自に EDC システムを構築し臨床研究を実施することができた。一方、インターネットを利用した臨床研究において問題となるデータのセキュリティに関しては、個人情報に属する情報をインターネットを経由して収集しないことを基本方針として対応した。これにより、患者の追跡可能性 (特定可能性) が減ずる可能性があるものの、

様々な対策を講じても生じ得る個人情報の流出リスクを根本的に避けることが可能と考えられる。

E. 結論

本研究班では緩和医療における医師主導型臨床研究を効率的に管理し、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 sclerosis clinical 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

脊椎転移疼痛モデルの作成と鎮痛効果の解明

分担研究者 川股知之
研究施設 信州大学医学部麻酔蘇生学講座 准教授

研究要旨：

本研究は骨転移痛の機序とそれに基づいた治療法を開発することを目的とした。以上を明らかにするために骨髄に投射する知覚神経の神経化学的特性を明らかにするとともに、骨転移疼痛モデル動物を作成・解析した。骨髄に投射する知覚神経の神経化学的特性を明らかにするために逆行性神経トレーサーを用いて、トレーサーを取り込んだ神経細胞体と神経マーカーの共存を検討した。その結果、骨髄にはペプチド含有神経と有髄神経が投射し、ペプチド非含有神経は投射しないことが明らかとなった。また、骨髄に投射する知覚神経はTRPV1およびTRPV2を発現することが明らかとなった。次に、大腿骨転移性疼痛モデルマウスを作成し、疼痛関連行動評価が可能であることを確認した。大腿骨転移性疼痛モデルマウスではTRPV1陽性神経が自発痛関連行動を選択的に伝達していることが明らかとなり、正に電荷した局所麻酔薬が選択的に自発痛関連行動を減弱させることが明らかとなった。さらに、Lewis lung carcinoma細胞を腰椎に移植し、脊椎転移モデルを作成した。脊髄神経でのc-fos発現を観察し、侵害情報が末梢から脊髄へ入力していることが明らかとなった。しかし、単位時間当たりの自発運動量、超音波発生測定を用いて疼痛評価を試みたが、有意な変化は観察できなかった。

A. 研究目的

本研究は、悪性腫瘍の骨転移痛の機序、特に脊椎転移による痛みの機序を明らかにし、機序に基づいた新たな鎮痛法を開発することを目的とする。具体的には、1. 骨髄に投射する知覚神経の神経化学的特性の解明、2. 大腿骨転移性疼痛モデルの作成と評価法の確立、3. 脊椎転移性疼痛モデルの作成と評価法の確立、4. 機序に基づいた治療法の開発、を行う。

B. 研究方法

1. 逆行性神経トレーサー-fluoro-gold

(F-G)を骨髄内に投与後、後根神経節を採取し、F-Gにより標識された神経細胞体の神経化学的特性を調べた。2. マウス大腿骨にNCTC2472を移植し、大腿骨転移痛モデルを作成し、疼痛関連行動の評価を行った。さらに、TRPV1に注目し疼痛発現機序を調べた。3. マウス第4腰椎椎体にLewis lung carcinoma細胞を移植し、脊椎転移性疼痛モデルの作成と疼痛関連行動評価を行った。

(倫理面への配慮)

本研究計画に当たり、信州大学動物実験倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1. 骨髄に投射する知覚神経の神経化学的特性

雄性 C57BL/6J 系統マウスの左大腿骨骨髄内および第4腰椎骨髄内に F-G 5 μ L 投与し、2 日後に左第2, 3, 4 腰椎後根神経節を採取し、各種神経マーカーとの免疫染色を行った。F-G 陽性後根神経節細胞体はペプチド含有神経のマーカーである calcitonin gene-related peptide (CGRP) や有髄神経のマーカーである neurofilament 200kD (NF200) に対して免疫陽性を示したが、ペプチド非含有神経マーカーである isolectin B4 (IB4) に対しては陰性であった。足底皮膚には CGRP, IB4 および NF200 陽性神経が投射することが明らかになっている。したがって、骨髄にはペプチド含有神経および有髄神経が投射するが、ペプチド非含有神経は投射せず、皮膚とは異なった神経化学的特性を持った知覚神経が投射することが明らかとなった。また、知覚神経に発現する温度感受性分子である TRPV1 と TRPV2 は痛み受容分子である可能性が示唆されている。そこで、F-G 陽性細胞と TRPV1 と TRPV2 の共存について調べた。F-G 陽性細胞の約 25% が TRPV1 であり、または、約 25% が TRPV2 陽性であることが明らかとなった。TRPV1 は小型 F-G 陽性細胞に発現し、TRPV2 は中型-大型 F-G 陽性細胞に発現した。TRPV1 は主に無髄神経に発現し、TRPV2 は有髄神経に発現した。TRPV1 と TRPV2 は後根神経節細胞体では共存せず、異なった細胞に発現しており、それぞれ異

なった感覚を受容していると考えられた。

また、大腿骨と第4腰椎に投射する知覚神経の神経化学特性は同様であった。

2. 大腿骨転移痛モデル作製と疼痛関連行動評価および TRPV1 に注目した疼痛発現機序

Mantyh らの方法に応じて、C3H/HeJ マウスの大腿骨骨髄内に NCTC2472 細胞を移植することにより作製した。移植後、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った。また、行動学的には患肢を振り回す (flinching) 自発痛関連行動、歩行時に患肢をかばう歩行異常 (abnormal ambulation), 立位時に患肢に体重をかけない (abnormal weight bearing), といった骨がん患者で観察されると同様な疼痛関連行動を示した。これらの行動は移植後 1 週間で明らかとなり、2 週間でピークとなり 3 週まで持続した。3 週以後はしばし大腿骨骨折を引き起こしたため、疼痛関連行動の評価は困難であった。

次に TRPV1 陽性神経が骨髄に投射していることから、TRPV1 陽性神経はどのような疼痛関連行動に寄与しているか検討した。カプサイシンをマウスくも膜下投与し、TRPV1 陽性神経欠損マウスを作製した。カプサイシンを腰部くも膜下投与することにより少なくとも投与 4 週間は胸・腰椎レベルでの脊髄へ投射する TRPV1 陽性神経の欠損が得られた。TRPV1 陽性神経欠損マウスで大腿骨転移痛モデルを作成したところ、対照マウスと比べ abnormal ambulation および abnormal weight bearing は同様であ

ったが、ほとんど flinching を認めなかった。したがって、TRPV1 陽性神経は体動時痛ではなく自発痛を伝達していることが明らかになった。

研究分担者はこれまでの研究で大腿骨転移痛モデルでは TRPV1 が tonic に活性化していることを明らかにした。また、最近の研究で通常は細胞膜を透過しない正に電荷した局所麻酔薬 QX-314 が活性し TRPV1 のポアを通して細胞内に侵入し、局所麻酔薬効果を発揮することがあきらかとなった。そこで、大腿骨転移痛モデルに QX-314 を全身投与したところ用量依存性に flinching のみが減少したが、abnormal ambulation および abnormal weight bearing には変化なかった。

3. 脊椎転移性疼痛モデルの作成

临床上、オピオイド抵抗性難治性疼痛の1つと考えられる脊椎転移性疼痛の機序の新たな治療法を開発するために、脊椎転移性疼痛モデルの作成を行った。C57BL/6J マウスを用いた。全身麻酔下に、経後腹膜的に第4腰椎椎体を露出した。椎体前面を微小ドリルで小孔を開け、30ゲージ針を装着したハミルトンシリンジで Lewis lung carcinoma 細胞 10^7 個移植した。移植14日後にマウスを灌流固定し、脊髓組織を取り出し、c-fos 発現を免疫組織学的に検討した。その結果、Lewis lung carcinoma 細胞移植に伴い、脊髓後角表層の神経細胞で c-fos 発現が増加することが明らかとなった。SMART ビデオ画像解析装置を用いて経時的に単位時間当たりの自発運動量を測定

した。しかしながら、移植前、1週間後、2週間後で明らかな自発運動量の変化はなかった。

また、移植前と比べて、異常な行動も観察されなかった。また、マウスは過度なストレスや痛みによって超音波を発することが報告されているので、Lewis lung carcinoma 細胞移植後の経時的に超音波発生を調べた。しかしながら、超音波を検出することはできなかった。

D. 考察

骨転移による痛みはオピオイド抵抗性であり、臨床で治療に難渋する痛みである。しかしながら、骨の痛みの機序は明らかになっていなかった。本研究により、骨には有髄神経線維とペプチド含有無髄神経線維が投射し、ペプチドを含まない無髄神経線維は投射していないことが明らかとなった。皮膚にはこれらすべての線維が投射していることから、皮膚と骨では投射する知覚神経の種類が異なり、皮膚とは異なった機序で痛みが伝達されていることが推測された。また、痛み関連分子として TRPV1 と TRPV2 が骨髄内投射神経に発現していることが明らかとなり、これらは治療の標的となりうる可能性がある。我々はこれまでに TRPV1 拮抗薬を用いた研究により骨がん疼痛状態では TRPV1 が持続的に活性化して痛みを惹起していることを報告してきた。その結果、TRPV1 陽性神経が自発痛を伝達していることが明らかとなったが、TRPV2 がどのような感覚を伝達しているか今後の研究課題で

ある。

今回の研究では臨床上特に問題となる脊椎転移の痛みのモデル動物作成を試みた。痛み関連分子マーカーの発現を確認することはできたが、行動学的に痛みを評価することは困難であった。ヒトは2足歩行であり、歩行により脊椎に荷重がかかり痛みを感じるが、マウスは4足歩行であり脊椎に荷重をかけることが難しい。今後、歩行解析システムを用いて疼痛関連行動を検討する予定である。

E. 結論

本研究で骨髄に投射する知覚神経の種類および痛み関連分子を明らかにした。脊椎転移の痛みにおけるこれらの神経・分子の役割を明らかにするために、動物モデルの開発と行動評価法の確立が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yanagisawa Y, Furue H, Kawamata T, Uta D, Yamamoto J, Furuse S, Katafuchi T, Imoto K, Iwamoto Y, Yoshimura M: Bone cancer induces a unique central sensitization through synaptic changes in a wide area of the spinal cord. *Mol Pain* 2010; 6: 38
2. Liang J, Kawamata T, Ji W: Molecular signaling of pruritus induced by endothelin-1 in mice. *Exp Biol Med* 2010; 235: 1300-5
3. Narimatsu E, Niiya T, Kawamata T, Kawamata M, Yamakage M: Effects of atropine and pralidoxime on neuronal actions of paraoxon in rat hippocampal slices. *Neurosci Res* 2010; 68: 276-84
4. Kawamata T, Niiyama Y, Yamamoto J, Furuse S: Reduction of bone cancer pain by CBI activation and TRPV1 inhibition. *J Anesth* 2010;24:328-332.
5. 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;174:190-199
6. Ikeno S, Nagano M, Tanaka S, Nishimura C, Kawamata T, Kawamata M. Gastric tube insertion under visual control with the use of the Pentax-AWS®. *J Anesth* 2011;25:475-476
7. 川股知之: 痛みのメカニズムー末梢で感じて脊髄に伝えるー. *Practice of Pain Management* 2010;1:26-31.
8. 川股知之. ケタミン. *Anesthesia* 21 2011;13:29-36
9. 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. 癌性疼痛の発生機序. *麻酔* 2011; 60: 1010-17
10. 川股知之. がん疼痛を科学する. *麻酔増刊* 2011; 60: S177-S182
11. 川股知之. がん疼痛モデル. *ペインクリニック* 2011; 32: 1659-1668
12. 川股知之: 抗不整脈薬. *For*

- Professional Anesthesiologists 癌性疼痛. 花岡一雄編. 東京, 2010, pp. 174-7.
13. 高橋稔之, 川股知之: オピオイドローテーションとは. がん看護別冊 今日からできる緩和ケア. 小山富美子, 山下めぐみ, 服部政治編. 東京, 南江堂, 2010, pp170-3.
14. 川股知之: がん性疼痛. ペインクリニック別冊 がん疼痛管理に必要な知識. 小川節郎編. 東京, 真興交易(株)医書出版部, 東京, 2010, pps14-s25
15. 川股知之: 8 節 脊髄腔内 i. t. PGF2 投与モデル. 慢性疼痛治療における有効な薬剤選定と治療薬開発のパラダイム. 東京, 技術情報協会, 2010.
16. 川股知之: 9 節 腰部脊柱管狭窄モデル. 慢性疼痛治療における有効な薬剤選定と治療薬開発のパラダイム. 東京, 技術情報協会, 2010.
17. 川股知之: 第1部 術前. IX章 中枢・末梢神経系. 非ステロイド性抗炎症薬を長期に内服している. 麻酔科トラブルシューティング A to Z. 高崎真弓, 河本昌志, 川真田樹人, 岡本浩嗣編. 東京, 文光堂, 2010, pp264-5.
18. 川股知之: 第1部 術前. IX章 中枢・末梢神経系. 長期に opioid を内服している. 麻酔科トラブルシューティング A to Z. 高崎真弓, 河本昌志, 川真田樹人, 岡本浩嗣編. 東京, 文光堂, 2010, pp266-7.
19. 川股知之. 悪心・嘔吐. 支持・緩和薬物療法マスター がん治療の副作用対策. 江口研二, 相羽恵介, 門田和気, 高野利実編. 株式会社メディカルビュー社, 東京. Pp127-130, 2011
2. 学会発表
1. Kawamata T, Ide S, Shimizu F, Fuseya S, Kawamata M: Gq-Coupled Receptors Sensitize TRPV1 through PLC β 3 Activation in Peripheral Nociceptive Neurons. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, San Diego, USA, 2010. 10. 16-20
2. Narimatsu E, Niiya T, Kawamata T, Kawamata M, Yamakage M: Effects of Atropine and Pralidoxime on Neuronal Actions of Paraoxon in Rat Hippocampal Slices. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, San Diego, USA, 2010. 10. 16-20
3. Kiya T, Kawamata T, Yamakage M: Role of L-Serine in the Dorsal Root Ganglion in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, San Diego, USA, 2010. 10. 16-20
4. Kawamata T, Mochiduki N, Furuse S, Tanaka H, Kawamata M: Analgesic Tolerance by Repeated Activation of Spinal Cannabinoid Receptor 1 in Bone Cancer Pain. Annual Meeting of

- American Society of Anesthesiologists, San Diego, USA, 2010.10.16-20
5. Kawamata T, Fuseya S, Furuse S, Yamamoto K, Kawamata M: Spinal NMDA Receptor Is Involved in Bone Cancer-Induced Ongoing Pain but Not Movement-Evoked Pain. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, San Diego, USA, 2010.10.16-20
 6. Yanagisawa Y, Furue H, Kawamata T, Uta D, Imoto K, Iwamoto Y, Yoshimura M: The plastic changes of spinal excitatory synaptic transmission in a murine model of cancer-induced bone pain. 40th Annual Meeting Neuroscience 2010, San Diego, USA, 2010.11.13-17
 7. Ishida K, Kawamata T, Shindo T, Ishida T, Kawamata M: aCGRP is involved in inflammation- but not incision-induced thermal hyperalgesia. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, Chicago, USA, 2011.10.15-19
 8. Ide S, Kawamata T, Shimizu F, Mochidome M, Kawamata M: Involvement of phospholipaseCb and TRPV1 in inflammation-induced thermal hyperalgesia. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, Chicago, USA, 2011.10.15-19
 9. Tanaka H, Kawamata T, Sugiyama D, Ichino T, Kawamata M: Behavioral characterization of a newly developed model of postoperative pain after laparotomy. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, Chicago, USA, 2011.10.15-19
 10. Sakamoto A, Tanaka S, Kawamata T, Tsukahara Y, Kawamata M: A low concentration of levobupivacaine has a potent differential sensory blocking property. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, Chicago, USA, 2011.10.15-19
 11. Yamamoto K, Kawamata T, Ishida K, Sakamoto A, Kawamata M: TRPV1 and TRPV2 are expressed in primary afferent neurons innervating bone marrow. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, Chicago, USA, 2011.10.15-19
 12. Mochiduki N, Kawamata T, Tanaka S, Kawamata M: Possible involvement of monoaminergic control of motoneurons in mechanically compressed spinal cord injury-induced spasticity. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, Chicago, USA,

2011. 10. 15-19
13. Mochidome M, Kawamata T, Imai E, Urasawa M, Kawamata M: Effects of nail polish of different colors on SpHb determined by MASIMO Radical-7. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, Chicago, USA, 2011. 10. 15-19
 14. Imai E, Tanaka S, Kawamata T, Kawamata M: Relationship between differential distribution of blood flow to blocked or unblocked areas and the extent of the sensory block. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, Chicago, USA, 2011. 10. 15-19
 15. Hishinuma N, Ide S, Tanaka S, Kawamata T, Kawamata M: Comparison of cardiac output measured by Three-demensional transesophageal echocardiography with that by continuous thermodilution. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, Chicago, USA, 2011. 10. 15-19
 16. Fuseya S, Kawamata T, Imai E, Urasawa S, Kawamata M. QX314 selectively reduces ongoing pain but not movement-evoked pain in a murine model of bone cancer pain. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, Chicago, USA, 2011. 10. 15-19
 17. 川股知之: 骨がん疼痛を科学する. (シンポジウム「基礎研究のエビデンスを臨床に生かす」). 第4回日本緩和医療薬学会年会 (鹿児島) 2010. 9. 25
 18. 川股知之. 鎮痛補助薬. (ワークショップ「一歩上を行くがん疼痛治療」). 第48回日本癌治療学会 (京都) 2010. 10. 30
 19. 川股知之. 骨がん疼痛における TRPV1 陽性末梢神経の関与. シンポジウム「がん患者の Quality of Life を向上させるための基礎から臨床への橋渡し研究—その基盤を支える薬理学研究」. 日本薬理学会. 2011年3月22~24日: 横浜
 20. 川股知之. 山村賞受賞講演. がん疼痛を科学する. 日本麻酔科学会. 2011年6月4日: 神戸
 21. 川股知之. シンポジウム. がん疼痛研究から臨床を担う. 日本麻酔科学会. 2011年6月4日: 神戸
 22. Kawamata T, Fuseya S, Kawamata M. JSA-ASA シンポジウム. QX-314 selectively reduced ongoing pain but not movement-evoked pain in a murine model of bone cancer pain. 日本麻酔科学会. 2011年6月4日: 神戸
 23. 川股知之. シンポジウム. トラマドール. 日本ペインクリニック学会. 2011年7月22日: 愛媛
 24. 川股知之. シンポジウム. 化学療法による末梢神経障害性疼痛のメカニズムと治療. 日本緩和医療薬学会. 2011年

9月24日：千葉

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

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編集者名 | 書籍名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|---------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------|-----|------|---------|
| 高山智子, 若尾文彦, 的場元弘, 他 | (患者必携) もしも、がんが再発したら 本人と家族に伝えたいこと | 国立がん研究センターがん対策情報センター | (患者必携) もしも、がんが再発したら 本人と家族に伝えたいこと | 英治出版 | 東京 | 2012 | |
| 山口重樹, Donald Taylor | 癌患者への対応について述べよ | 寺野彰, 一杉正仁 | カラーイラストで学ぶ集中講義: 医事法学・法医学 | メジカルビュー社 | 東京 | 2012 | 58-59 |
| 山口重樹, Donald Taylor | 望ましい緩和ケアについて述べよ | 寺野彰, 一杉正仁 | カラーイラストで学ぶ集中講義: 医事法学・法医学 | メジカルビュー社 | 東京 | 2012 | 60-61 |
| 山口重樹, Donald Taylor | 癌性疼痛とその治療について述べよ | 寺野彰, 一杉正仁 | カラーイラストで学ぶ集中講義: 医事法学・法医学 | メジカルビュー社 | 東京 | 2012 | 62-64 |
| 山口重樹, Donald Taylor | オピオイドをどのように使用すればよいですか? | 宗圓聰, 紺野慎一 | 運動器の痛みをとる・やわらげる | メジカルビュー社 | 東京 | 2012 | 112-116 |
| 的場元弘, 新城拓也, 田中桂子, 他 | がん患者の消化器症状の緩和に関するガイドライン 2011年版 | 特定非営利活動法人日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン作成委員会 | がん患者の消化器症状の緩和に関するガイドライン 2011年版 | 金原出版 | 東京 | 2011 | |
| 的場元弘, 田中桂子, 新城拓也, 他 | がん患者の呼吸器症状の緩和に関するガイドライン 2011年版 | 特定非営利活動法人日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン作成委員会 | がん患者の呼吸器症状の緩和に関するガイドライン 2011年版 | 金原出版 | 東京 | 2011 | |

| | | | | | | | |
|---|--|--|--|------------------|----|------|---------|
| 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 | 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン | 真興交易 | 東京 | 2011 | 11-49 |
| 川股知之 | 悪心・嘔吐 | 江口研二, 相羽恵介, 門田和気, 高野利実 | 支持・緩和薬物療法マスターがん治療の副作用対策 | メジカルビュー社 | 東京 | 2011 | 127-130 |
| 川股知之 | 第1部 術前. IX章 中枢・末梢神経系. 非ステロイド性抗炎症薬を長期に内服している | 高崎真弓, 河本昌志, 川真田樹人, 岡本浩嗣 | 麻酔科トラブルシューティングA to Z | 文光堂 | 東京 | 2010 | 264-265 |
| 川股知之 | 第1部 術前. IX章 中枢・末梢神経系. 長期にopioidを内服している | 高崎真弓, 河本昌志, 川真田樹人, 岡本浩嗣 | 麻酔科トラブルシューティングA to Z | 文光堂 | 東京 | 2010 | 266-267 |
| 高橋稔之, 川股知之 | オピオイドローテーションとは | 小山富美子, 山下めぐみ, 服部政治 | がん看護別冊 今日からできる緩和ケア | 南江堂 | 東京 | 2010 | 170-173 |
| 川股知之 | がん性疼痛 | 小川節郎 | ペインクリニック別冊 がん疼痛管理に必要な知識 | 真興交易(株)医書出版部 | 東京 | 2010 | 14-25 |
| 的場元弘, 他 | がん患者のための体と心の緩和ケア 痛みと悩みをやわらげて自分らしい療養生活を送るために | 的場元弘 | がん患者のための体と心の緩和ケア 痛みと悩みをやわらげて自分らしい療養生活を送るために | 社会福祉法人NHK厚生文化事業団 | 東京 | 2010 | 1-40 |
| 山口重樹, 北島敏光 | 変形性股関節症 | 小川節郎 | 整形外科ペインクリニック | 克誠堂出版 | 東京 | 2010 | 178-185 |
| 山口重樹, 北島敏光 | 知覚神経ブロック | 花岡一雄 | 癌性疼痛 | 克誠堂出版 | 東京 | 2010 | 210-216 |
| 山口重樹, 北島敏光, | 足関節の痛み | 小川節郎 | 整形外科ペインクリニック | 克誠堂出版 | 東京 | 2010 | 186-194 |

| | | | | | | | |
|---------------------------|---|---------------------------------|---|------------------------|----|------|---------|
| 川股知之 | 抗不整脈薬 | 花岡一雄 | For Professional Anesthesiologists 癌性疼痛 | 克誠堂出版 | 東京 | 2010 | 174-177 |
| 的場元弘, 志真泰夫, 森田達也, 戸谷美紀, 他 | がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン | 特定非営利法人日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン作成委員会 | がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン | 金原出版 | 東京 | 2010 | |
| 川股知之 | 9節 腰部脊柱管狭窄モデル | | 慢性疼痛治療における有効な薬剤選定と治療薬開発のパラダイム | 技術情報協会 | 東京 | 2010 | |
| 川股知之 | 8節 脊髄腔内 i. t. PGF2投与モデル | | 慢性疼痛治療における有効な薬剤選定と治療薬開発のパラダイム | 技術情報協会 | 東京 | 2010 | |
| 奥坂拓志, 的場元弘, 他 | 疼痛に対する治療 | 奥坂拓志, 羽鳥隆 | 膵癌 診療ポケットガイド | 医学書院 | 東京 | 2010 | 248-253 |
| 的場元弘, 他 | がん薬物療法 専門医のために | | 新臨床腫瘍学 改訂第2版 | 日本臨床腫瘍学会 | 東京 | 2009 | |
| 的場元弘, 他 | 緩和医療最前線 | 日本麻酔科学会 教育委員会 安全委員会 | JSAリフレッシュャーコース 2007 | メディカルサイエンスインターナショナル | 東京 | 2009 | 43-54 |
| 武田文和, 的場元弘 | がんの痛みをとる! | | がんの痛みをとる! | 日本医事新報社 | 東京 | 2009 | |
| 的場元弘, 山本弘史, 他 | 医療用麻薬 適正使用ガイダンス - がん疼痛における医療用麻薬の使用と管理のガイダンス - | 医療用麻薬適正使用ガイダンス作成検討委員会 | 医療用麻薬 適正使用ガイダンス - がん疼痛における医療用麻薬の使用と管理のガイダンス - | 厚生労働省 医薬食品局 監視指導・麻薬対策課 | 東京 | 2009 | |
| 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 | 大瀬戸清茂 | 透視下神経ブロック法 | 医学書院 | 東京 | 2009 | 108-110 |