

IV. 研究成果の刊行物・別冊

Potential Role of pNF-H, a Biomarker of Axonal Damage in the Central Nervous System, as a Predictive Marker of Chemotherapy-Induced Cognitive Impairment

Akina Natori¹, Toru Ogata², Masahiko Sumitani³, Takamichi Kogure³, Teruo Yamauchi¹, and Hideko Yamauchi⁴

Abstract

Purpose: Chemotherapy-induced cognitive impairment (CICI) is a clinically significant problem. Previous studies using magnetic resonance imaging indicated structural changes in the cerebral white matter of patients with CICI. Phosphorylated neurofilament heavy subunit (pNF-H), a major structural protein in axons, was recently reported to be elevated in the serum of patients with some central nervous system disorders. We performed a cross-sectional analysis of neuropsychological test results and serum pNF-H levels in patients undergoing adjuvant chemotherapy for breast cancer. Our hypothesis was that CICI is accompanied by axonal damage that can be detected by elevated serum pNF-H levels.

Experimental Design: Seventy-six patients with early breast cancer in various phases of treatment (naïve to chemotherapy; after one, three, or seven cycles of chemotherapy; or with a history of chemotherapy) were assessed by self-administered

neuropsychological tests and a single pNF-H measurement. The χ^2 and Mann-Whitney tests were used for statistical analysis.

Results: Increased pNF-H levels were observed in 28.8% of the patients who underwent chemotherapy, but in none of the chemotherapy-naïve patients or patients with a history of chemotherapy. The pNF-H-positive rate increased significantly in proportion to the number of chemotherapy cycles (one cycle, 5.0%; three cycles, 31.6%; seven cycles, 55.0%; $P < 0.05$). No significant differences in neuropsychological test results were observed among the groups.

Conclusions: The serum pNF-H level in patients undergoing chemotherapy for breast cancer increased in a cumulative dose-dependent manner, suggesting its potential application as a biomarker of neural damage after chemotherapy. *Clin Cancer Res*; 21(6); 1348–52. ©2015 AACR.

Introduction

Chemotherapy can offer long-term survival for patients with cancer, especially patients with breast cancer and blood cancer. However, several recent reports (1–3) have revealed that chemotherapy may induce cognitive dysfunction such as deficits in attention, concentration, executive function, verbal or visual learning, and processing speed (4, 5). For example, one study showed that patients' attention and memory task abilities were worse after than before chemotherapy. However, healthy subjects exhibited progressive improvement in these abilities with task repetition (6). Although the cognitive dysfunction following chemotherapy is usually less

severe, it sometimes impairs activities of daily living and quality of life to the point of debilitation. Recently, such chemotherapy-induced cognitive impairment (CICI) has been recognized as a clinically significant issue in patients treated with chemotherapy and cancer survivors with a history of chemotherapy (1–3, 7–9). Elucidation of the mechanisms of and diagnostic and therapeutic measures for CICI is urgently required.

One proposed mechanism of CICI is direct neurotoxicity by chemotherapy itself (7). Magnetic resonance imaging studies have demonstrated lower integrity of cerebral white matter (location of myelinated axons) rather than gray matter (location of neuronal cell bodies) in patients with CICI than in healthy subjects (10–12). However, these findings do not directly indicate whether the decreased integrity of the cerebral white matter is caused by damage to axons themselves, which are the main components of white matter, or by Wallerian axonal degeneration following neuronal damage.

Various tissues in the central nervous system (CNS), including neurons, axons, and glia, release several lines of proteins into the cerebral spinal fluid and/or peripheral blood flow when damaged (13–17). The use of some of these proteins in the cerebral spinal fluid and/or blood has been explored as objective biomarkers of the severity of neuronal damage. Increased levels of the circulating phosphorylated form of the high-molecular-weight neurofilament subunit (pNF-H), a major structural protein in central and

¹Division of Medical Oncology, Department of Internal Medicine, St. Luke's International Hospital, Tokyo, Japan. ²Research Institute, National Rehabilitation Center for Persons with Disabilities, Tokorozawa City, Japan. ³Department of Pain and Palliative Medicine, The University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan. ⁴Department of Breast Surgery, St. Luke's International Hospital, Tokyo, Japan.

Corresponding Author: Hideko Yamauchi, Department of Breast Surgery, St. Luke's International Hospital, 9-1 Akashi-cho, Chuo-ku, Tokyo 104-8560, Japan. Phone: 81-3-3541-5151; Fax: 81-3-5550-2624; E-mail: hideyama@luke.ac.jp

doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2775

©2015 American Association for Cancer Research.

Translational Relevance

Chemotherapy-induced cognitive impairment (CICI) has been recognized as a clinically significant issue in patients treated with chemotherapy and cancer survivors with a history of chemotherapy. Elucidation of the mechanisms of and diagnostic and therapeutic measures for CICI is urgently required. This study investigated CICI with a particular focus on the phosphorylated form of the high-molecular-weight neurofilament heavy subunit NF-H (pNF-H), a major structural protein in axons, as a predictive marker of CICI. We found that the serum pNF-H level in patients undergoing chemotherapy for breast cancer increased in a cumulative dose-dependent manner, suggesting the potential application of pNF-H as a biomarker of neural damage after chemotherapy. It might be useful to investigate the mechanisms and severity indexes of CICI and neuronal toxicity of chemotherapy on the CNS by using pNF-H as a surrogate marker, rather than subjective cognitive test batteries.

peripheral axons, were recently reported in a rodent model of spinal cord injury (17). The pNF-H level is associated with the severity of spinal cord injury (18) and may have adequate sensitivity to serve as a biomarker of treatment efficacy in patients with spinal cord injury (19). Increased pNF-H levels are also observed in patients with supraspinal CNS damage, such as that caused by multiple sclerosis (20), febrile seizures (21), hypoxic-ischemic encephalopathy (22), acute intracerebral hemorrhage, and other conditions. Thus, pNF-H has potential as an effective biomarker of CNS damage caused by either neuronal or axonal injury.

The purpose of the present study was to evaluate the potential role of pNF-H as a predictive marker of CICI. We performed a cross-sectional analysis of the results of neuropsychological tests, which can be conducted in the clinical setting and serum pNF-H levels in patients with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy.

Patients and Methods

Patients

Patients were eligible if they had histologic proof of early breast cancer. Patients were ineligible if they were <18 or >70 years of age, had a psychiatric disorder, or had a history of chemotherapy for another malignancy. The patients were assigned to various phases of treatment (before chemotherapy, after one cycle of chemotherapy, after three cycles of chemotherapy, after seven cycles of chemotherapy, and survivors who had undergone previous chemotherapy). Both neoadjuvant and adjuvant chemotherapy were eligible for inclusion. Various chemotherapy regimens were acceptable. The use of hormone agents was permitted in the group of patients who had undergone previous chemotherapy. These hormone agents including both tamoxifen and aromatase inhibitors were applied to the patients according to their menopausal status. Written informed consent was obtained from all participants. This study was approved by the institutional review board of our hospital and supported by Health Labour Sciences Research Grant from the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare (H24-Ganrinsho-ippan-011 and H26-Kakushinntekai-ippan-060).

Methods

All patients underwent self-administered neuropsychological tests and pNF-H level measurements at once when they were assigned. The EuroQOL-5 Dimension questionnaire (EQ-5D), Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD), State-Trait Anxiety Inventory (STAI), PainDETECT questionnaire, Epworth Sleepiness Scale (ESS), Raven's Colored Progressive Matrices (RCPM), Cognitive Failure Questionnaire (CFQ), Japanese version of the Brief Fatigue Inventory (BFI-J), Japanese version of the Newest Vital Sign (NVS-J), and Japanese Adult Reading Test (JART) were used. The EQ-5D is a scale of health-related quality of life (23), and the HAD is a self-assessment scale of anxiety and depression in the setting of an outpatient clinic of a medical hospital (24). The STAI is a 40-item instrument that measures transient and enduring levels of anxiety (25). PainDETECT is a screening questionnaire used to identify peripheral neuropathy and neuropathic pain (26). The ESS is a scale of subjective sleepiness (27). The RCPM is a standardized test designed to measure nonverbal intellectual capacity (28). The CFQ assesses self-reported cognitive functioning (29). The BFI-J is a nine-item questionnaire designed to assess fatigue in patients with cancer (30, 31). The NVS-J measures health literacy in Japanese adults (32). The JART evaluates the premorbid intelligence quotient (33). The serum pNF-H level was determined with a commercially available enzyme-linked immunosorbent assay kit (Human Phosphorylated Neurofilament H ELISA; BioVendor), following the manufacturer's protocol. The serum samples were diluted 3-fold before the analysis. pNF-H levels of >70.5 pg/mL were considered to be positive (18).

All statistical analyses were performed using SPSS software. The χ^2 and Mann-Whitney tests were used to compare data. Statistical significance was assessed at $P < 0.05$.

Results

A total of 76 patients participated in this study. Five patients were naïve to chemotherapy; 20 had completed 1 cycle of chemotherapy, 20 had completed 3 cycles of chemotherapy, 19 had completed 7 cycles of chemotherapy, and 12 had completed chemotherapy at least 24 months before this study. The patients' demographic data and neuropsychological test results are summarized in Tables 1 and 2. An increased pNF-H level was observed in 28.8% of the patients who underwent chemotherapy, but in none of the chemotherapy-naïve patients or patients who had undergone previous chemotherapy. The pNF-H-positive rate in each patient group treated with chemotherapy increased significantly in proportion to the number of chemotherapy cycles (one cycle, 5.0%; three cycles, 31.6%; seven cycles, 55.0%; $P < 0.05$; Fig. 1). The average pain intensity in each group according to the PainDETECT was 3.0 ± 2.3 , 1.8 ± 1.8 , 1.7 ± 2.0 , 1.6 ± 1.6 , and 1.6 ± 1.9 (naïve to chemotherapy, after one cycle of chemotherapy, after three cycles of chemotherapy, after seven cycles of chemotherapy, and previously treated by chemotherapy, respectively; $P = 0.65$). The PainDETECT numbness scores in each group were 2.2 ± 1.3 , 1.2 ± 0.4 , 2.0 ± 1.0 , 1.6 ± 1.1 , and 1.8 ± 0.8 , respectively ($P = 0.14$). Symptoms of peripheral neuropathy in the patients with increasing pNF-H levels were not salient and were comparable with those in pNF-H-negative patients. The average PainDETECT pain intensity and numbness scores in the pNF-H-positive versus pNF-H-negative patients were 1.6 ± 1.8 versus 1.8 ± 1.8 ($P = 0.62$) and $1.5 \pm$

Natori et al.

Table 1. Patient demographics

	Chemotherapy naïve (N = 5)	After 1 cycle of chemotherapy (N = 20)	After 3 cycles of chemotherapy (N = 20)	After 7 cycles of chemotherapy (N = 19)	Patients with a history of previous chemotherapy (N = 12)
Age (median), y	49	45.5	45	50	46
Postmenopausal, n (%)	3 (60)	3 (15)	9 (45)	7 (35)	6 (50)
Hormonal therapy, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9 (75)
Chemotherapy regimen, n (%)					
FEC	N/A	1 (5)	4 (20)	N/A	N/A
AC	N/A	15 (75)	9 (45)	N/A	N/A
DOC	N/A	4 (20)	7 (35)	N/A	N/A
FEC-DOC	N/A	N/A	N/A	15 (79)	8 (67)
AC-DOC	N/A	N/A	N/A	3 (16)	0 (0)
Other	N/A	N/A	N/A	1 (5)	4 (33)
Days from first chemotherapy (median)	N/A	21	63	154	944

Abbreviations: AC, adriamycin and cyclophosphamide; DOC, docetaxel; FEC, 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide; N/A, not applicable.

1.1 versus 1.7 ± 0.9 ($P = 0.18$), respectively. No significant differences were observed in the neuropsychological test results among the patient groups (Table 3).

Discussion

In the present study, some of the patients treated with chemotherapy showed increased serum pNF-H levels, and the chemotherapy-associated pNF-H positivity rate increased in a cumulative dose-dependent manner. These findings indicate that the serum pNF-H level in patients treated with chemotherapy is probably derived from axon degeneration in the CNS and that neuronal toxicity by chemotherapy operates temporally because none of the patients who had completed chemotherapy at least 24 months before the study showed increasing pNF-H levels. These results suggest a potential application of pNF-H as a biomarker of neural damage in the CNS after chemotherapy. In patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy, it is already known that chemotherapy impairs function of the peripheral nervous system in a cumulative dose-dependent

manner (34, 35). However, among the present study participants, few patients showed peripheral neuropathy and neuropathic pain, and cumulative dose-dependent development of neuropathy was not observed. Furthermore, although pNF-H is certainly included in the peripheral nerve axon and oxaliplatin can lead to loss of pNF-H immunoreactivity in the dorsal root ganglion (36), symptoms of peripheral neuropathy with increasing pNF-H levels were not salient in the present patients, as in pNF-H-negative patients.

We found no differences in the neuropsychological test results between patients with and without increasing pNF-H levels. These tests failed to detect cognitive decline from the pretreatment to posttreatment period in almost all of the patients who still scored within the normal range in the posttreatment period, possibly because of high premorbid cognitive function. Previous studies (6, 10, 11) used more dedicated cognitive test batteries assessed by an experimenter, and the tests were applied much later than in the present study. The time points at which the patients were assessed by neuropsychological tests vary among previous studies, but many tests were conducted from 1 month to 1 year after

Table 2. Results of neuropsychological tests among groups sorted by treatment phase

	Chemotherapy naïve (N = 5)	After 1 cycle of chemotherapy (N = 20)	After 3 cycles of chemotherapy (N = 20)	After 7 cycles of chemotherapy (N = 19)	Patients with a history of previous chemotherapy (N = 12)
pNF-H-positive, n (%)	0 (0)	1 (5)	6 (30)	11 (57.8)	0 (0)
CFQ ^a (mean, SD)	21.5 ± 8.3	19.4 ± 11.0	17.5 ± 10.8	18.4 ± 11.4	25.6 ± 10.9
HADS ^b					
Anxiety subscale (mean, SD)	5.0 ± 2.9	5.5 ± 2.8	3.7 ± 2.8	5.0 ± 2.9	4.3 ± 2.9
Depression subscale (mean, SD)	3.4 ± 4.0	4.7 ± 3.4	3.9 ± 3.4	4.0 ± 3.6	2.8 ± 3.4
STAI ^b					
State anxiety (mean, SD)	41.6 ± 11.6	43.3 ± 11.1	38.3 ± 11.4	42.0 ± 11.9	36.9 ± 11.2
Trait anxiety (mean, SD)	45 ± 9.8	44.9 ± 11.4	35.0 ± 11.4	42.7 ± 11.9	38.1 ± 11.2
ESS ^b (mean, SD)	6.6 ± 4.0	10.5 ± 4.2	9.2 ± 4.1	8.0 ± 3.8	8.8 ± 3.8
BFI-J ^b (mean, SD)	34.5 ± 17.5	16 ± 14.8	16.3 ± 14.7	17.3 ± 15.8	21.9 ± 15.7
NVS ^a (mean, SD)	4.6 ± 0.7	4.2 ± 1.1	4.5 ± 1.1	4.6 ± 1.2	4.2 ± 1.1
JART ^a (mean, SD)					
Full-scale IQ	109.6 ± 7.5	106.7 ± 9.4	110.5 ± 9.2	110.2 ± 10.0	110.9 ± 9.6
Verbal IQ	111.4 ± 8.6	108.1 ± 10.6	112.4 ± 10.5	112.1 ± 11.3	112.8 ± 10.9
Performance IQ	106.3 ± 5.5	104.2 ± 6.9	107.0 ± 6.8	106.8 ± 7.3	107.2 ± 7.1
RCPM ^a (mean, SD)	36.0 ± 1.3	36.0 ± 0.7	35.8 ± 0.7	35.8 ± 0.8	35.5 ± 0.7
PainDETECT ^b (mean, SD)	4.1 ± 4.7	4.0 ± 4.8	3.7 ± 4.7	4.2 ± 5.0	4.2 ± 4.7
EQ5D ^a (mean, SD)	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1

Abbreviations: CFQ, cognitive failure questionnaire; EQ5D, EuroQOL-5 Dimension questionnaire; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; IQ, intelligence quotient; pNF-H, phosphorylated form of the high-molecular-weight neurofilament subunit.

^aThe score would decrease when the function declines.^bThe score would increase when the function declines.

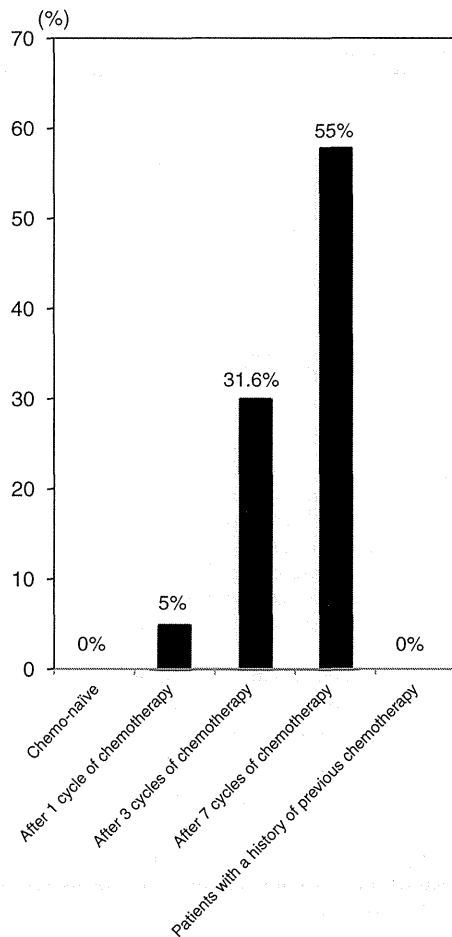


Figure 1.

Rate of pNF-H positivity in each patient group treated with chemotherapy. pNF-H, phosphorylated form of the high-molecular-weight neurofilament subunit.

chemotherapy (3, 10–12, 37). We used self-administered neuropsychological tests to screen CICI in common clinical settings using simple cognitive test batteries. However, such tests might not be sensitive enough to detect subtle changes in CICI. Whether intimate relationships exist between the pNF-H level and dedicated cognitive test batteries requires further assessment. Subjective complaints regarding cognitive decline after chemotherapy and other cancer treatments might be associated with depression, anxiety, and fatigue (2, 3). Most of the participants in the present study showed no depression or anxiety. Moreover, the cognitive decline was not found among the patients who went into menopause or used some hormonal therapy, although menopausal status and hormone therapy might affect the cognitive function (38). These may have been related to the fact that the neuropsychological test results did not detect cognitive decline. It might be useful to investigate the mechanisms and severity indices of CICI and neural toxicity of chemotherapy on the CNS using pNF-H as a surrogate marker rather than subjective cognitive test batteries.

Table 3. Results of neuropsychological tests among groups sorted by pNF-H level

	pNF-H-positive (N = 18)	pNF-H-negative (N = 56)	P
CFQ ^a (mean, SD)	18.8 ± 11.2	21.1 ± 10.6	0.77
HADS ^b			
Anxiety subscale (mean, SD)	4.3 ± 2.8	4.9 ± 2.8	0.35
Depression subscale (mean, SD)	4.5 ± 3.5	3.9 ± 3.3	0.83
STAI ^b			
State anxiety (mean, SD)	40.1 ± 11.2	42.8 ± 10.9	0.79
Trait anxiety (mean, SD)	40.2 ± 11.3	43.1 ± 11.2	0.41
ESS ^b (mean, SD)	8.5 ± 4.2	9.5 ± 4.1	0.26
BFI-J ^b (mean, SD)	18.1 ± 14.4	19.1 ± 14.9	0.74
NVS ^a (mean, SD)	4.8 ± 1.2	4.5 ± 1.1	0.18
JART ^a			
Full-scale IQ (mean, SD)	110.4 ± 9.3	113.4 ± 9.3	0.79
Verbal IQ (mean, SD)	112.3 ± 10.6	115.2 ± 10.6	0.79
Performance IQ (mean, SD)	107.0 ± 6.8	110.1 ± 6.8	0.79
RCPM ^a (mean, SD)	35.9 ± 0.7	37.0 ± 0.7	0.37
PainDETECT ^b (mean, SD)	4.2 ± 4.9	4.1 ± 4.7	0.26
EQ5D ^b (mean, SD)	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.87

Abbreviations: CFQ, cognitive failure questionnaire; EQ5D, EuroQOL-5 Dimension questionnaire; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; IQ, intelligence quotient; pNF-H, phosphorylated form of the high-molecular-weight neurofilament subunit.

^aThe score would decrease when the function declines.

^bThe score would increase when the function declines.

Conclusions

The serum pNF-H level in patients with breast cancer treated with chemotherapy increased in a cumulative dose-dependent manner. Axonal damage in the CNS can be cumulatively caused by chemotherapy, which might eventually lead to CICI. The present findings suggest a potential application of pNF-H as a biomarker of CNS damage after chemotherapy. However, the self-administered neuropsychological tests used in this study did not demonstrate significant cognitive impairment. A prospective cohort study is needed to validate the usefulness of pNF-H for assessment of CICI.

Disclosure of Potential Conflicts of Interest

No potential conflicts of interest were disclosed.

Authors' Contributions

Conception and design: A. Natori, M. Sumitani, T. Yamauchi, H. Yamauchi
Development of methodology: A. Natori, T. Ogata, T. Kogure, T. Yamauchi, H. Yamauchi
Acquisition of data (provided animals, acquired and managed patients, provided facilities, etc.): A. Natori, T. Ogata, T. Yamauchi, H. Yamauchi
Analysis and interpretation of data (e.g., statistical analysis, biostatistics, computational analysis): A. Natori, M. Sumitani, T. Kogure, T. Yamauchi, H. Yamauchi
Writing, review, and/or revision of the manuscript: A. Natori, T. Kogure, T. Yamauchi, H. Yamauchi
Administrative, technical, or material support (i.e., reporting or organizing data, constructing databases): A. Natori, T. Yamauchi, H. Yamauchi
Study supervision: H. Yamauchi

Grant Support

This study was supported by Health Labour Sciences Research Grant from the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare (H24-Ganrinsho-ippan-011 and H26-Kakushinntekigan-ippan-060).

The costs of publication of this article were defrayed in part by the payment of page charges. This article must therefore be hereby marked *advertisement* in accordance with 18 U.S.C. Section 1734 solely to indicate this fact.

Received October 27, 2014; revised December 13, 2014; accepted December 31, 2014; published OnlineFirst January 14, 2015.

Natori et al.

References

1. Jim HSL, Phillips KM, Chait S, Faul LA, Popa MA, Lee Y-H, et al. Meta-analysis of cognitive functioning in breast cancer survivors previously treated with standard-dose chemotherapy. *J Clin Oncol* 2012;30:3578–87.
2. O'Farrell E, MacKenzie J, Collins B. Clearing the air: a review of our current understanding of "chemo fog." *Curr Oncol Rep* 2013;15:260–9.
3. Collins B, MacKenzie J, Stewart A, Bielajew C, Verma S. Cognitive effects of chemotherapy in post-menopausal breast cancer patients 1 year after treatment. *Psycho Oncol* 2009;18:134–43.
4. Wefel JS, Witgert ME, Meyers CA. Neuropsychological sequelae of non-central nervous system cancer and cancer therapy. *Neuropsychol Rev* 2008;18:121–31.
5. Correa DD, Ahles TA. Neurocognitive changes in cancer survivors. *Cancer J* 2008;14:396–400.
6. Collins B, MacKenzie J, Tasca GA, Scherling C, Smith A. Cognitive effects of chemotherapy in breast cancer patients: a dose-response study. *Psychooncology* 2013;22:1517–27.
7. Ahles TA, Saykin AJ. Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nat Rev Cancer* 2007;7:192–201.
8. Wefel JS, Vardy J, Ahles T, Schagen SB. International Cognition and Cancer Task Force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2011;12:703–8.
9. Silverman DH, Dy CJ, Castellon SA, Lai J, Pio BS, Abraham L, et al. Altered frontocortical, cerebellar, and basal ganglia activity in adjuvant-treated breast cancer survivors 5–10 years after chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2007;103:303–11.
10. Deprez S, Amant F, Yigit R, Porke K, Verhoeven J, Van den Stock J, et al. Chemotherapy-induced structural changes in cerebral white matter and its correlation with impaired cognitive functioning in breast cancer patients. *Hum Brain Mapp* 2011;32:480–93.
11. Deprez S, Amant F, Smeets A, Peeters R, Leemans A, Van Hecke W, et al. Longitudinal assessment of chemotherapy-induced structural changes in cerebral white matter and its correlation with impaired cognitive functioning. *J Clin Oncol* 2012;30:274–81.
12. Inagaki M, Yoshikawa E, Matsuoka Y, Sugawara Y, Nakano T, Akechi T, et al. Smaller regional volumes of brain gray and white matter demonstrated in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy. *Cancer* 2007;109:146–56.
13. Loy DN, Sroufe AE, Pelt JL, Burke DA, Cao QL, Talbot JF, et al. Serum biomarkers for experimental acute spinal cord injury: rapid elevation of neuron-specific enolase and S-100beta. *Neurosurgery* 2005;56:391–7; discussion 7.
14. Cao F, Yang XF, Liu WG, Hu WW, Li G, Zheng XJ, et al. Elevation of neuron-specific enolase and S-100beta protein level in experimental acute spinal cord injury. *J Clin Neurosci* 2008;15:541–4.
15. Pouw MH, Hosman AJ, van Middendorp JJ, Verbeek MM, Vos PE, van de Meent H. Biomarkers in spinal cord injury. *Spinal Cord* 2009;47:519–25.
16. Kwon BK, Stammers AM, Belanger LM, Bernardo A, Chan D, Bishop CM, et al. Cerebrospinal fluid inflammatory cytokines and biomarkers of injury severity in acute human spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2010;27:669–82.
17. Shaw G, Yang C, Ellis R, Anderson K, Parker Mickle J, Scheff S, et al. Hyperphosphorylated neurofilament NF-H is a serum biomarker of axonal injury. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;336:1268–77.
18. Hayakawa K, Okazaki R, Ishii K, Ueno T, Izawa N, Tanaka Y, et al. Phosphorylated neurofilament subunit NF-H as a biomarker for evaluating the severity of spinal cord injury patients, a pilot study. *Spinal Cord* 2012;50:493–6.
19. Ueno T, Ohori Y, Ito J, Hoshikawa S, Yamamoto S, Nakamura K, et al. Hyperphosphorylated neurofilament NF-H as a biomarker of the efficacy of minocycline therapy for spinal cord injury. *Spinal Cord* 2011;49:333–6.
20. Gresle MM, Liu Y, Dagley LF, Haartsen J, Pearson F, Purcell AW, et al. Serum phosphorylated neurofilament-heavy chain levels in multiple sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:1209–13.
21. Matsushige T, Inoue H, Fukunaga S, Hasegawa S, Okuda M, Ichiyama T. Serum neurofilament concentrations in children with prolonged febrile seizures. *J Neurol Sci* 2012;321:39–42.
22. Douglas-Escobar M, Weiss MD. Biomarkers of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns. *Front Neurol* 2012;3:144.
23. EuroQol Group. EuroQol—a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990;16:199–208.
24. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361–70.
25. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R, Vagg PR, Jacobs GA. Manual for the state-trait anxiety inventory. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1983.
26. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tolle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1911–20.
27. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540–5.
28. Raven JC. Colored progressive matrices sets A, Ab, B. Oxford: Oxford Psychologists Press Ltd.; 1947, 1995.
29. Broadbent DE, Cooper PF, FitzGerald P, Parkes KR. The cognitive failures questionnaire (CFQ) and its correlates. *Br J Clin Psychol* 1982;21:1–16.
30. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, Morrissey M, Johnson BA, Wendt JK, et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the brief fatigue inventory. *Cancer* 1999;85:1186–96.
31. Okuyama T, Wang XS, Akechi T, Mendoza TR, Hosaka T, Cleeland CS, et al. Validation study of the Japanese version of the brief fatigue inventory. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:106–17.
32. Powers BJ, Trinh JV, Bosworth HB. Can this patient read and understand written health information? *JAMA* 2010;304:76–84.
33. Matsuoka K, Uno M, Kasai K, Koyama K, Kim Y. Estimation of premorbid IQ in individuals with Alzheimer's disease using Japanese ideographic script (Kanji) compound words: Japanese version of national adult reading test. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006;60:332–9.
34. Cavaletti G, Comblath DR, Merckies ISJ, Postma TJ, Rossi E, Frigeni B, et al. The chemotherapy-induced peripheral neuropathy outcome measures standardization study: from consensus to the first validity and reliability findings. *Ann Oncol* 2013;24:454–62.
35. Stubblefield MD, Burstein HJ, Burton AW, Custodio CM, Deng GE, Ho M, et al. NCCN task force report: management of neuropathy in cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:S1–S26.
36. Jamieson SM, Subramaniam J, Liu JJ, Jong NN, Ip V, Connor B, et al. Oxaliplatin-induced loss of phosphorylated heavy neurofilament subunit neuronal immunoreactivity in rat DRG tissue. *Mol Pain* 2009;5:66.
37. McDonald BC, Conroy SK, Ahles TA, West JD, Saykin AJ. Gray matter reduction associated with systemic chemotherapy for breast cancer: a prospective MRI study. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123:819–28.
38. Collins B, MacKenzie J, Stewart A, Bielajew C, Verma S. Cognitive effects of hormonal therapy in early stage breast cancer patients: a prospective study. *Psychooncology* 2009;18:811–21.

Clinical Cancer Research

Potential Role of pNF-H, a Biomarker of Axonal Damage in the Central Nervous System, as a Predictive Marker of Chemotherapy-Induced Cognitive Impairment

Akina Natori, Toru Ogata, Masahiko Sumitani, et al.

Clin Cancer Res 2015;21:1348-1352. Published OnlineFirst January 14, 2015.

Updated version Access the most recent version of this article at:
doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-2775

Cited Articles This article cites by 36 articles, 4 of which you can access for free at:
<http://clincancerres.aacrjournals.org/content/21/6/1348.full.html#ref-list-1>

E-mail alerts Sign up to receive free email-alerts related to this article or journal.

Reprints and Subscriptions To order reprints of this article or to subscribe to the journal, contact the AACR Publications Department at pubs@aacr.org.

Permissions To request permission to re-use all or part of this article, contact the AACR Publications Department at permissions@aacr.org.

トラマドールの使い分け ： 三つの剤型の特徴

住谷 昌彦 ● SUMITANI, Masahiko 東京大学医学部附属病院 緩和ケア診療部/麻酔科・痛みセンター
山内 照夫 ● YAMAUCHI, Teruo 聖路加国際病院 腫瘍内科

トラマドールは μ オピオイド受容体完全作動作用とセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害作用が協調的に働いて鎮痛効果を発揮する。侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛のいずれにも有効で、オピオイド鎮痛薬に対する精神依存の形成も少ない。本稿では、日本で承認されている3剤型について、それぞれの特徴とそれを踏まえた使い方を概説する。

作用機序

トラマドールは一般に、オピオイド鎮痛薬に分類されるが、その化学構造式(図1)はオピオイド骨格だけでなく、モノアミン骨格もち、鎮痛作用の機序はオピオイド受容体作動作用だけでなくセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害作用によっても発揮される。トラマドールのオピオイド骨格の μ -, δ -, κ -オピオイド受容体に対する親和性はモルヒネに比して非常に低く、トラマドールのオピオイド骨格のモノアミンポンプに対する親和性は三環系抗うつ薬のイミプラミンに比して非常に低い(表1)¹⁾。したがって、トラマドールの鎮痛作用は μ オピオイド受容体作動作用とセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害作用が協調的に働いているものと考えられ、 μ オピオイド受容体拮抗薬であるナロキソンを投与してもトラマドールの鎮痛効果は完全には抑制されない²⁾。トラマドールは弱オピオイドに位置づけられるものの、ペンタゾシンやブプレノルフィン

などのほかの弱オピオイド鎮痛薬と異なり、トラマドールとその代謝産物M1は μ オピオイド受容体に対して完全作動薬として働くため、侵害受容性疼痛に対する鎮痛作用に天井効果がなく、用量依存性に鎮痛効果が発揮される(図2)。

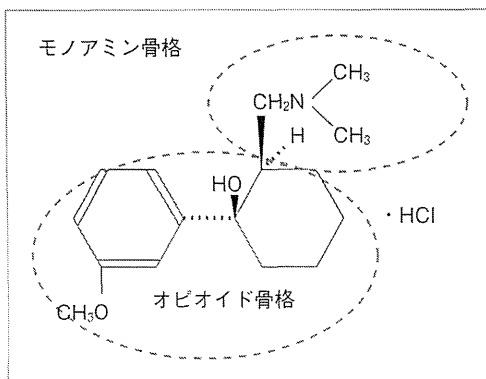
剤型

日本で使えるトラマドール製剤は経口薬と静脈注射薬がある。さらに、経口薬はカプセル、アセトアミノフェン配合錠(タブレット)、口腔内崩壊(OD)錠の3種類がある。いずれの剤型でもトラマドールは速放性薬であり、最高血中濃度到達時間(t_{max})は1~1.5時間、血中半減期($t_{1/2}$)は6時間前後である。

カプセル(トラマール[®]カプセル)
25 mg と 50 mg の 2 種があり、用量によってカプセルが色分けされている。上限量は 400 mg (25 mg 錠 16 カプセル、50 mg 錠 8 カプセル)/日である。

口腔内崩壊(OD)錠(トラマール[®]OD錠)
25 mg と 50 mg の 2 種があり、錠径は 25 mg 錠が 8 mm、50 mg 錠が 10 mm と小さく、すみやかに崩壊する。さらに、どちらにもあらかじめ割線が入っており、容易に半量投与ができる。したがって、最少用量は 12.5 mg といえる。口腔内崩壊による使用でも嚥下した場合でも、カプセルと同等の薬物動態を示すことが明らかになっており、カプセルと同様の使用方法で問題がない²⁾。OD錠も上限量

▶ 図1
トラマドールの化学構造式
オピオイド骨格と
モノアミン骨格をもつ。



量は400 mg/日である。25 mg錠と50 mg錠はいずれも白色・円形であるため、PTP包装から取り出したら区別がつきにくい。

アセトアミノフェン配合錠 (トラムセット[®] 配合錠)

トラマドール 37.5 mg とアセトアミノフェン 325 mg の配合錠 (タブレット) で1種しかない。3剤型のなかでは最大 (直径 15 mm) である。上限用量は8錠/日であり、トラマドールとして300 mg、アセトアミノフェンとして2600 mgである。

3 剤型の特徴

鎮痛効果

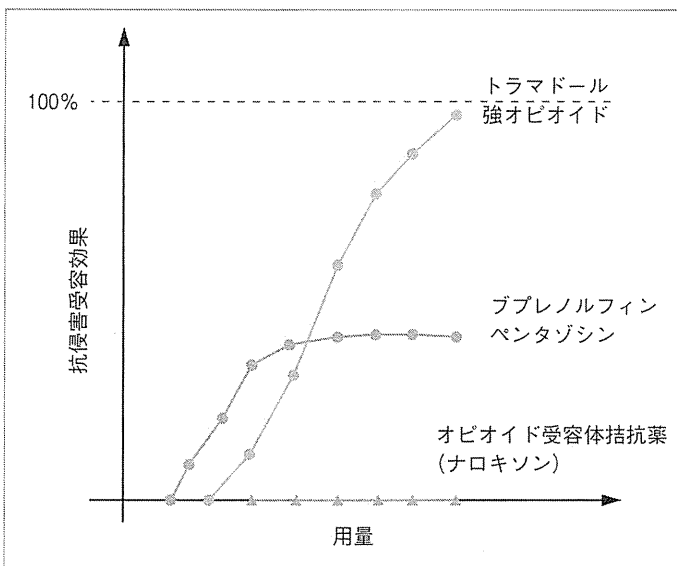
トラマドールは弱オピオイド鎮痛薬に分類されるが、 μ オピオイド受容体の完全作動薬であり、用量依存性の鎮痛効果を発揮する。カプセルとOD錠は上限用量が400 mg/日であるのに対して、アセトアミノフェン配合錠は300 mg/日であり、鎮痛効果が100 mg/日分弱い。一般に経口トラマドールと経口モルヒネの用量比は5:1とされるため、カプセルとOD錠はアセトアミノフェン配合錠よりも鎮痛効果がモルヒネ20 mg分強いといえる。ただし、アセトアミノフェンとトラマドールの同時投与は相加的な作用ではなく、協調的に鎮痛効果が高まる³⁾とされる。したがって、単純にアセトアミノフェン配合錠の鎮痛効果が弱いとはいえない。カプセルとOD錠も必要に応じてアセトアミノフェンと併用すればよい。また、アセトアミノフェンは抗炎症作用がないため、トラマドールのカプセルやOD錠と併用する薬物を、選択的COX-2阻害薬や非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) のように抗炎症作用をもつ鎮痛薬にすることで、さらに鎮痛効

▼表1 トラマドールの各種受容体に対する親和性 (文献1より, 改変)

化合物	親和性 KI (μ M)				
	オピオイド受容体			ノルアドレナリン再取り込み阻害ポンプ	セロトニン再取り込み阻害ポンプ
	μ	δ	κ		
トラマドール	2.1	57.6	42.7	0.78	0.99
活性代謝産物 M1	0.0121	0.911	0.242	1.52	5.18
コデイン	0.2	5.1	6.0	(-)	(-)
モルヒネ	0.00034	0.092	0.57	(-)	(-)
イミプラミン	3.7	12.7	1.8	0.0066	0.021

▼図2 各種オピオイド鎮痛薬の用量-反応曲線シエーマ

トラマドールと強オピオイド鎮痛薬はオピオイド受容体に対する完全作動薬であるため、用量依存性に抗侵害受容効果が確実に得られる。一方、ブプレノルフィンやペンタゾシンはオピオイド受容体部分作動薬であるため、抗侵害受容効果は頭打ち (天井効果) になる。また、オピオイド受容体拮抗薬であるナロキソンは抗侵害受容効果をもたない。



果が高まると期待される。また、選択的COX-2阻害薬とNSAIDsは、オピオイド鎮痛薬の必要量を減少させ、オピオイド鎮痛薬の副作用を軽減する効果 (opioid-sparing effect) が示されているが、アセトアミノフェンのopioid-sparing effectは相対的に弱いとされる⁴⁻⁶⁾。

副作用

オピオイド鎮痛薬であるトラマドールの

一般的な副作用は、悪心・嘔吐 (10~20%)、眠気 (5~10%)、便秘 (5~10%) である。これらの副作用は服薬初期 (特に3日以内) に強く発現し、徐々に副作用に対する耐性が形成され、症状が軽減していく経過をとることが多い。トラマドールの副作用はオピオイド鎮痛薬のなかでは重症度が低いとはいえ、これらの副作用はオピオイド鎮痛薬の服薬アドヒアランスと認容性に直接的に関連するた

め、服薬初期の副作用をいかに低減するかが慢性疼痛治療の成否に大きく影響を与えることになる。

トラマドールの副作用は用量依存性⁷⁾であるため、まずは最少用量から使用し、副作用に対する耐性形成を促し、その後、鎮痛有効量まで漸増していく治療戦略が望ましい。このような観点から、カプセルあるいはOD錠であれば、25 mg 製剤から使用することができる。筆者がトラマドールを導入する際は、3日間はトラマドール25 mgを就寝前に服用(制吐薬を原則として併用)させ、悪心・嘔吐と日中の眠気が寛解ないし軽減していることを確認後、鎮痛有効量まで漸増するようにしている。このような処方では、トラマドールの血中濃度が上昇し副作用(特に悪心・嘔吐と眠気)が発現しやすい時間帯に睡眠することにより、患者が副作用を自覚しないことを目的にしている。また、25 mgでも副作用が発現する場合には、OD錠の割線を利用して、半量投与に変更する。オピオイド鎮痛薬に感受性の高い患者では、服薬初期には12.5 mgの違いでも副作用の発現に違いがあることを日常的に経験しているため、このような細やかな調節は認容性を高められると期待できる。

アセトアミノフェン配合錠でもトラマドール単剤のカプセルやOD錠に比して副作用が増えない。ただし、アセトアミノフェンも、NSAIDsに比して頻度は少ないが、出血性消化管粘膜障害や腎機能障害を生じ得るので、十分な注意が必要であることが、国際変形性関節症学会(OARSI)ガイドライン⁸⁾でも指摘されている。さらに、必ずしもアルコール摂取とは関係のない致死的な肝機能障害の危険性もある⁹⁾。また市販のover-the-counter (OTC)薬にも相当量のアセトアミノフェンが含まれており、患者が感冒などでOTC薬を服用することによ

て、アセトアミノフェンの許容量を超えてしまう危険性もある。したがって、米国食品医薬品局(FDA)では患者および医療者向けにアセトアミノフェンの安易な処方を慎むように注意喚起している¹⁰⁾。

高齢者への配慮

超高齢社会を迎え、高齢者の筋骨格系の慢性疼痛患者が増加傾向にある。高齢者は認知機能の低下のために、服薬錠剤数の増加に伴って、服薬コンプライアンスが低下することも知られている。このような観点からは、アセトアミノフェンを併用する必要がある場合に、アセトアミノフェン配合錠は服薬錠剤数を減らせるので、高齢者に対して望ましいと考えられる。また、高齢者では嚥下機能が低下し、誤嚥の危険性が高まっていたり、慢性心不全や腎機能障害で水分制限が必要な場合も多い。経管栄養中の患者もいる。このような患者の場合には、OD錠のように口腔内ですみやかに崩壊し、飲水しなくても服薬できる剤型は非常に望ましい。OD錠は大きさが小さい点も誤嚥しにくく、長所といえる。

トラマドールは、 μ オピオイド受容体完全作用とセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害作用が相乗的に働いて鎮痛効果を発揮し、侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛のいずれにも有効だけでなく、オピオイド鎮痛薬に対する依存形成が非常に少ないことも知られている。強オピオイド鎮痛薬の使用でもコントロール不良な重度の疼痛に併用することで、十分な鎮痛が得られる報告も多い。単純に、弱オピオイド鎮痛薬なので中等度の痛みには有効性がないとは決めつけられず、トラマドールを使用する機会は比較的多いと考えられるので、その薬物相互作用を理解することはきわめて重要である¹¹⁾。

文献

1. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. Clin Pharmacokinet 2004; 43: 879-923.
2. トラマール® OD錠 添付文書, 《http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/530263_1149038F1024_1_02.pdf》
3. Filitz J, Ihmsen H, Günther W, et al. Supra-additive effects of tramadol and acetaminophen in a human pain model. Pain 2008; 136: 262-70
4. Aubrun F, Kalfon F, Mottet P, et al. Adjunctive analgesia with intravenous propacetamol does not reduce morphine-related adverse effects. Br J Anaesth 2003; 90: 31-49
5. Zhao SZ, Chung F, Hanna DB, et al. Dose-response relationship between opioid use and adverse effects after ambulatory surgery. J Pain Symptom Manage 2004; 28: 35-46
6. Bonnet F, Marret E. Influence of anaesthetic and analgesic techniques on outcome after surgery. Br J Anaesth 2005; 95: 52-8.
7. Langley PC, Patkar AD, Boswell KA, et al. Adverse event profile of tramadol in recent clinical studies of chronic osteoarthritis pain. Curr Med Res Opin 2010; 26: 239-51.
8. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. Osteoarthritis Cartilage 2010; 18: 476-99.
9. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, et al. Acute liver failure. Lancet 2010; 376: 190-201.
10. U.S. Food and Drug Administration. Don't double up on acetaminophen. 《<http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm336581.htm>》
11. 住谷昌彦, 山内照夫, 松平 浩. トラマドールの薬物相互作用. ペインクリニック 2014; 35 (別): 398-406.



5-2

呼吸器外科手術における周術期疼痛管理

1 開胸術後痛の手術因子

- 肺癌などに対して行われる呼吸器外科手術の多くは、肋間を切開し胸腔内に到達する。この術式の術直後の痛みは非常に強く、深呼吸や咳嗽の妨げとなり呼吸器合併症の誘因となる。
- 術後痛の強さに寄与する因子は術前、術中、術後急性期/慢性期の各時点でさまざまなものが知られている(図1)¹⁾。とくに術中因子として手術侵襲の大きさは重要な要因である。
- 開胸手術の手技には①古典的開胸手技、②筋温存開胸手技、③VATS (video-assisted thoracic surgery) による開胸手技があり、①古典的開胸手技では広背筋と前鋸筋を切開するが、この術式よりも②筋温存開胸手技のほうが侵襲が少ない。また、①古典的開胸手技でも後側方アプローチよりも前方アプローチのほうが筋切開が少ない。③VATS手術は筋温存開胸手技よりもさらに低侵襲である。
- 手術侵襲が小さければ小さいほど、術後急性期の創部痛の強度は小さくなる

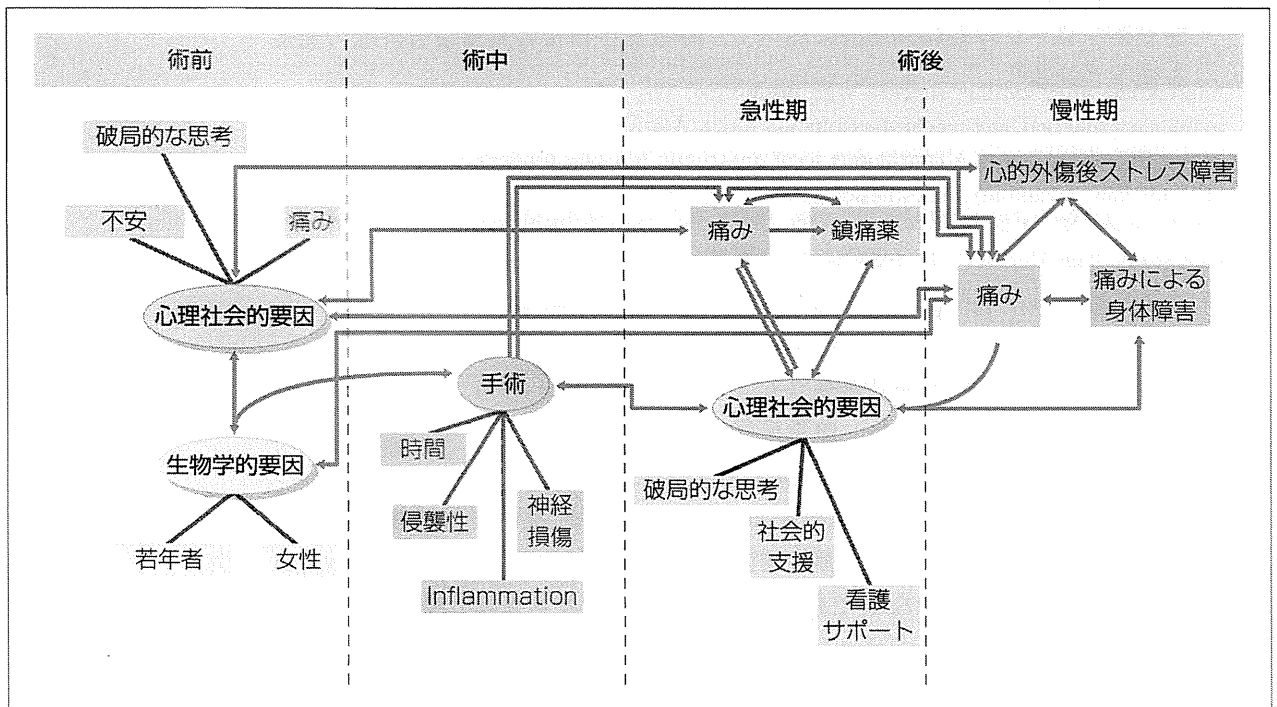


図1 遷延性術後痛の説明モデル

周術期～慢性期にかけてのさまざまな因子が遷延性術後痛の危険因子および予測因子となることが明らかになっている。

(Katz J, et al. Expert Rev Neurother 2009; 9: 723-44¹⁾より)

り、それによって鎮痛薬の使用量も一般に少なくなる。

2 開胸術後痛に対する区域麻酔の意義

- 区域麻酔を併用した鎮痛法が最も有効で、咳嗽や深呼吸のように胸郭および創部の大きな運動を伴った際に引き起こされる突出痛は、区域麻酔でなければ十分な管理が困難である。
- 区域麻酔には、硬膜外麻酔、傍脊椎ブロック、持続肋間神経ブロック、胸腔内ブロック（浸潤麻酔）が行われる。
- 区域麻酔は鎮痛効果だけでなく術後呼吸器合併症（浅呼吸、肺炎、無気肺などによる低酸素血症）の予防の観点からも積極的に使用するべきである。
- 区域麻酔が使用できない場合にも、IV-PCAによる積極的な鎮痛法を使用することで術後呼吸器合併症の軽減に有用であると期待される。
- 区域麻酔のなかでも傍脊椎ブロックと硬膜外麻酔は同程度の鎮痛効果が得られるが、傍脊椎ブロックのほうが術側に限定した呼吸筋麻痺のため呼吸機能への影響が少ない（表1）²⁾。
- 傍脊椎ブロックは硬膜外麻酔に比べて、呼吸器手術後の重篤な合併症の発症を低下させる³⁾。

図2 傍脊椎ブロックの解剖学

3 傍脊椎ブロックの手技

- 傍脊椎ブロックは、椎骨椎体と椎骨横突起と肋骨を結ぶ上肋横靭帯、胸膜によって囲まれる楔状の傍脊椎腔（図2）に局所麻酔薬とオピオイド鎮痛薬を投与することによって脊髄神経根を浸潤麻酔する方法である⁴⁾。
- 傍脊椎ブロックの呼吸器合併症として、壁側胸膜穿刺1.1%、気胸0.5%が報告されている⁵⁾。このほか、血管穿刺3.8%が報告されており、きわめてまれではあるが大動脈穿刺の報告もある。
- 傍脊椎ブロックは盲目的に実施する方法以外に、X線透視下に実施する方法がある。最近では、超音波画像装置を用いた方法も行われている。われわれは、これらの手技のなかでも、骨を目印として最も視認しやすいX線透視下で実施している（図3）。手技の難易度は硬膜外麻酔と同程度ないしは若干容易である^{*1)}。
- 傍脊椎ブロックでの局所麻酔薬の使用量に関しては明確な基準はない。当院では1%リドカインやメピバカインを4~6 mL 使用することで3~4 脊髄神

表1 開胸術後急性期の創部痛に対する硬膜外麻酔と傍脊椎ブロックの呼吸機能に与える影響と副作用

	硬膜外麻酔 (EA)	傍脊椎ブロック (PVB)	p 値
最大呼気流量 (術前値との比較)	54%	73%	<0.04
努力性肺活量	39.3%	46.8%	<0.05
術後2日目の一秒率	35.9%	48.4%	<0.05
副作用	悪心/嘔吐, 尿閉, 低血圧, オピオイド使用時の瘙痒の頻度が比較的高い	悪心/嘔吐, 尿閉, 低血圧, オピオイド使用時の瘙痒は硬膜外麻酔よりも少ない	

EA : epidural analgesia, PVB : para-vertebral block. (Scarci M, et al. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2010; 10: 92-6²⁾より)

▶ IV-PCA : intravenous patient-controlled analgesia

★1

傍脊椎腔にチューブを挿入することも可能である。この際もチューブの挿入時にやや抵抗がある。これにより術後も持続傍脊椎麻酔が実施可能である。

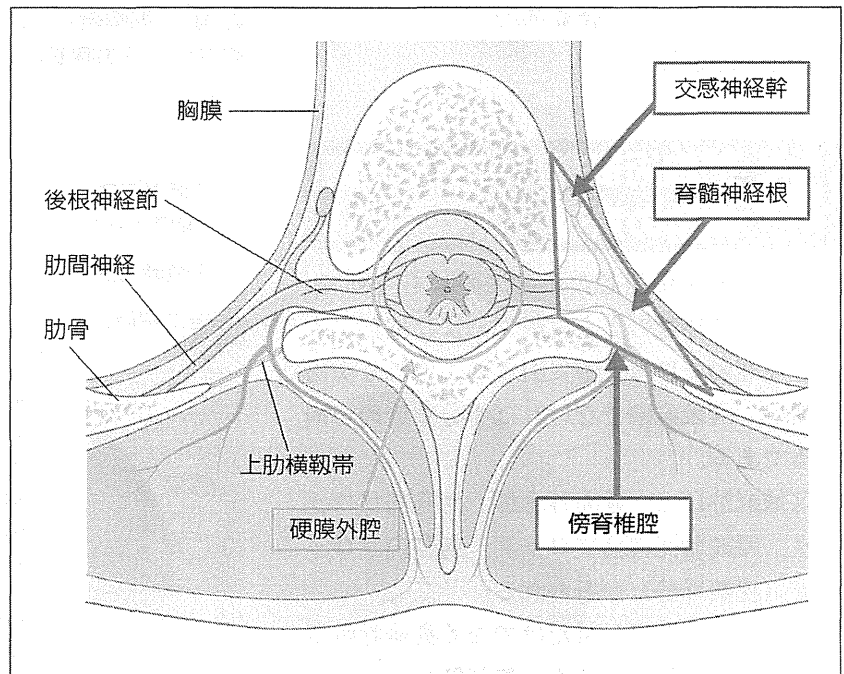


図2 傍脊椎腔の解剖

傍脊椎腔は胸膜と椎骨椎体と上肋横靱帯に囲まれたスペースで、脊髄神経根（肋間神経）が走行している。
 (Karmakar MK. Anesthesiology 2001; 95: 771-80⁴⁾より)

傍脊椎ブロックは、硬膜外麻酔の相対的禁忌症例にも施行できる

経根の遮断が得られている。局所麻酔薬の注入量を増やせば、さらに広範囲な神経遮断が得られる⁶⁾。

- 2週間以上連続で胸部硬膜外麻酔を行っているとう局所麻酔薬が脊髄に作用し、尿閉や下肢筋力の低下が出現することがあるが、われわれは傍脊椎ブロックの連続使用ではこれらを経験したことはない（図4）。
- 傍脊椎ブロックの禁忌は、他の区域麻酔と同様の基準である。硬膜外ブロックの相対的禁忌とされる脊柱術後症例に対しても、傍脊椎ブロックは安全に実施可能である。
- 傍脊椎ブロックの手技料は90点であり、胸部硬膜外麻酔の手技料1,500点よりも遙かに低く、医療費削減に貢献する（図4）。

4 開胸術後痛に対する薬物療法

- 開胸術後急性期の疼痛に対する薬物療法は、一般的な鎮痛法（オピオイド鎮痛薬、NSAIDsや選択的COX-2阻害薬、区域麻酔など）が実施される。
- オピオイド鎮痛薬の使用に際しては、定用量を持続静脈内投与するよりもpatient-controlled analgesia (PCA)のほうが鎮痛効果と患者満足度は高い。
- 開胸術後痛では術後急性期から創部の感覚低下を示す症例がある。この原因は、術操作による肋間神経の障害と考えられる。
- 創部の感覚低下を伴う痛みは、術創による侵害受容性/炎症性疼痛の病態だけでなく、神経障害性疼痛の病態を合併している可能性がある。
- 一般に、神経障害性疼痛と侵害受容性/炎症性疼痛は異なる特徴（表2）をもち、その治療戦略が異なる。
- 神経障害性疼痛に対しては、カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ リガンド（プレガバ

▶NSAIDs：
non-steroidal anti-inflammatory drugs

▶COX-2：
cyclooxygenase-2

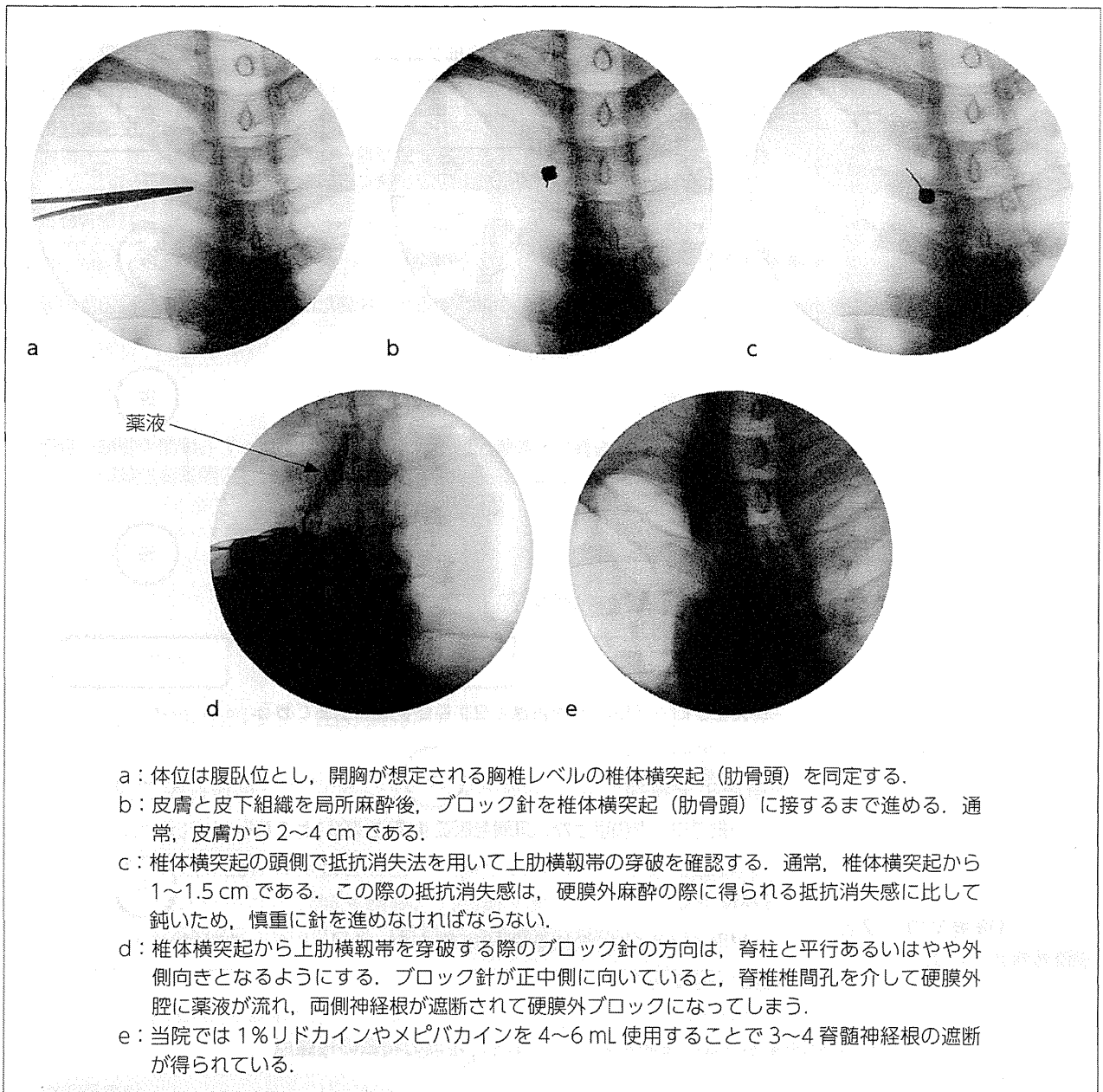


図3 傍脊椎ブロックの実際のX線写真

リン、ガバペンチン)と三環系抗うつ薬が第一選択薬である⁷⁾。したがって、開胸術後急性痛に対してNSAIDsや選択的COX-2阻害薬、オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない場合には、これら神経障害性疼痛治療薬の併用も考慮する。

- カルシウムチャンネル $\alpha_2\delta$ リガンドとオピオイド鎮痛薬の併用はそれぞれの鎮痛薬の使用量を減らすことができるにもかかわらず鎮痛効果は高く⁸⁾、カルシウムチャンネル $\alpha_2\delta$ リガンドはオピオイド鎮痛薬による嘔気の予防効果も示されている⁹⁾。
- 神経障害性疼痛は選択的COX-2阻害薬単独では治療困難な場合やカルシウムチャンネル $\alpha_2\delta$ リガンド単独では鎮痛効果不十分なこともあるが、カルシ

開胸術後急性痛に対して一般的な鎮痛法で十分な鎮痛効果が得られない場合は、神経障害性疼痛治療薬の併用も考慮

	傍脊椎ブロック	硬膜外麻酔
鎮痛作用	優	劣
傍脊椎ブロックは片側だけに神経遮断効果が得られ、鎮痛効果が強い。また、傍脊椎腔は血流が少ないため、局麻薬の吸収が遅く鎮痛効果の持続時間が長い		
循環系への影響	優	劣
傍脊椎ブロックは交感神経節を遮断するが、片側だけなので血圧低下や心拍数の減少が少ない		
脊髄への影響	優	劣
傍脊椎ブロックは脊髄への影響がなく、持続ブロックを行っても尿閉や便秘、歩行障害が出現しにくい。また、血腫・膿瘍が発症しても脊髄への障害は少ない		
適応疾患	優	劣
硬膜外麻酔の相対的禁忌症例にも行うことができる		
手技	引き分け	引き分け
傍脊椎ブロックは、X線装置を要するが手技は容易である		
気胸の発生頻度	劣	優
傍脊椎ブロックのほうが、気胸を起こす頻度は高いとされる		
保険点数	優	劣
傍脊椎ブロックは保険点数が低く（90点）、医療費削減につながる		

図4 傍脊椎ブロックと硬膜外麻酔の比較

表2 神経障害性疼痛と侵害受容性（炎症性）疼痛の特徴の相違点

		神経障害性疼痛	侵害受容性（炎症性）疼痛
陽性症状 / 徴候	傷害部位の自発痛	あり	あり
	侵害温熱刺激に対する痛覚過敏	まれにある	頻度が高い
	冷刺激に対するアロディニア	頻度が高い	まれにある
	圧刺激に対する感覚閾値の増加と痛覚過敏	しばしばある	基本的くない
	体性感覚刺激の後に、その刺激感が続くこと	しばしばある	まれにある
	特徴的な自覚症状	発作痛、灼熱痛	ズキズキする痛み
	傷害部位よりも広がる痛み	基本的くない	基本的くない
陰性症状 / 徴候	傷害神経領域の感覚障害	あり	なし
	傷害神経領域の運動障害	しばしばある	なし

(Jensen TS. Eur J Pain 2008; 2: S13-710)より

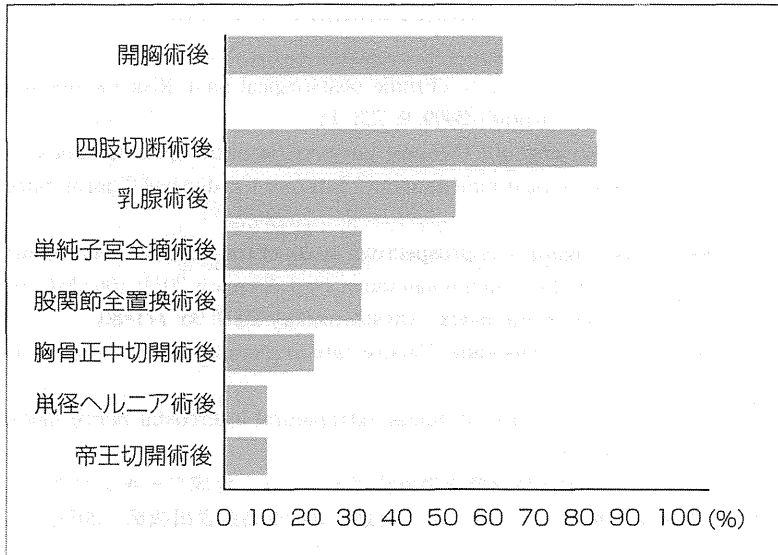


図5 各種手術後に遷延する疼痛の頻度 (Katz J, et al. Expert Rev Neurother 2009; 9: 723-44¹⁾より)

ウムチャンネル $\alpha_2\delta$ リガンドと選択的 COX-2 阻害薬の併用は鎮痛効果が非常に高いことを示す報告もある¹¹⁾。

5 慢性開胸術後痛

- 開胸術後には術創が治癒した後も痛みが継続し、この痛みが年単位で遷延することも珍しくない。さまざまな手術後に痛みが遷延するが、このような術後遷延性疼痛のなかでも開胸術後痛の発症頻度は開胸術を受けた患者の60%にも及び、四肢切断後患者(60~80%)に次いで多い(図5)¹⁾。
- 低侵襲開胸術式である VATS 手術は慢性期開胸術後痛の発症を予防することが期待されていたが、実際には開胸手技に比べて明らかに優れているとは現時点ではいえない。
- この理由として、VATS 手術は相対的に手術時間が長くなる傾向にあり、肋間に挿入したポートが術操作で大きく動くので肋間神経がポートと肋骨に長時間挟まれて圧挫傷となることが考えられている。さらに、ポートの挿入部位は複数の肋間に設定されることが一般的であるため、開胸術後痛の範囲が広がることも懸念される。
- 侵害受容性(炎症性)疼痛の遷延による中枢性感作を抑制することを目的に NMDA 受容体拮抗薬であるケタミンを術中・術直後から用いる鎮痛プロトコルが検討されているが、ケタミンが慢性開胸術後痛の発症を抑制できるか否かについては結論づけられていない。
- 開胸術の周術期に区域麻酔(硬膜外麻酔や傍脊椎ブロック、肋間神経ブロック)を行うことによって慢性開胸術後痛の発生率を減少できるか否かについての議論も続いており、結論が出ていない。

(住谷昌彦, 山内英子, 山田芳嗣)

開胸術後の遷延性疼痛の頻度は、四肢切断術後に次いで多い

▶NMDA :
N-methyl-D-aspartate

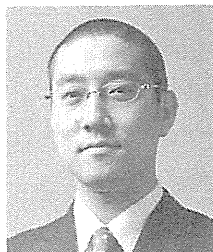
文献

- 1) Katz J, Seltzer Z. Transition from acute to chronic postsurgical pain: Risk factors and protective factors. *Expert Rev Neurother* 2009; 9: 723-44.
- 2) Scarci M, et al. In patients undergoing thoracic surgery, is paravertebral block as effective as epidural analgesia for pain management? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010; 10: 92-6.
- 3) Powell ES, et al; UKPOS Investigators. A prospective, multicentre, observational cohort study of analgesia and outcome after pneumonectomy. *Br J Anaesth* 2011; 106: 364-70.
- 4) Karmakar MK. Thoracic paravertebral block. *Anesthesiology* 2001; 95: 771-80.
- 5) Lönnqvist PA, et al. Paravertebral blockade. Failure rate and complications. *Anaesthesia* 1995; 50: 813-5.
- 6) Eng J, Sabanathan S. Site of action of continuous extrapleural intercostal nerve block. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 387-9.
- 7) 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. 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン. 東京: 真興交易医書出版部; 2011. p. 1-102.
- 8) Ho KY, et al. Gabapentin and postoperative pain -- A systematic review of randomized controlled trials. *Pain* 2006; 126: 91-101.
- 9) Tiippana EM, et al. Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin / pregabalin? A systematic review of efficacy and safety. *Anesth Analg* 2007; 104: 1545-56.
- 10) Jensen TS. Pathophysiology of pain: From theory to clinical evidence. *Eur J Pain* 2008; 2: S13-7.
- 11) Romanò CL, et al. Pregabalin, celecoxib, and their combination for treatment of chronic low-back pain. *J Orthop Traumatol* 2009; 10: 185-91.

WHO方式2nd stepのあらたな潮流

—古くて新しい鎮痛薬トラマドール

Tramadol, one of the 2nd step analgesics in the WHO 3-step analgesic ladder



住谷昌彦(写真) 山内英子 山田芳嗣

Masahiko SUMITANI^{1,2}, Hideko YAMAUCHI³ and Yoshitsugu YAMADA¹

東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター¹, 同医療機器管理部²,
聖路加国際病院プレストセンター³

◎オピオイド鎮痛薬はがん性疼痛に対するWHO 3段階鎮痛ラダーでも第2, 3ステップの薬剤に位置づけられ、がん患者のQOL改善に大きく寄与してきた。第2ステップの弱オピオイド鎮痛薬に位置づけられるトラマドールは、 μ オピオイド受容体完全作動薬としての作用に加え、セロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害作用による疼痛下行性抑制系の賦活作用を有し、さらに精神依存の発現が非常に少ないことから、他のオピオイド鎮痛薬とは明らかに異なる有用性が期待できる。強オピオイド鎮痛薬でもコントロールに難渋する疼痛に対してトラマドールを併用することによって鎮痛効果が強化されることが示されており、トラマドールは終末期がん性疼痛だけでなく、がん治療期の痛みに対しても認容性が高く、また、薬理作用としてがん治療自体を支持する効果が期待されている。



がん性疼痛, がん治療期の疼痛, 非がん性慢性疼痛, トラマドール

1986年にWHO(世界保健機関)が発行したがん性疼痛治療ガイドライン「がんの痛みからの解放」で、がん性疼痛の強さによってオピオイド鎮痛薬を段階的に導入する3段階鎮痛ラダー(図1)が提案された。その結果、終末期がん性疼痛治療が普及し、がん患者の疼痛管理の質は飛躍的に向上した。疼痛はquality of life(QOL)の重大な阻害因子であるため、がん性疼痛治療の成功はがん患者のQOL改善を意味する¹⁾。

WHO 3段階鎮痛ラダーの第1ステップとして、軽度の痛みに対して鎮痛効果はやや弱い副作用の少ない選択的シクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)阻害薬や非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)などを使用することが推奨されている。

第2ステップは、中等度以上の痛みに対して鎮痛効果が中等度であるが副作用もやや問題となる弱オピオイド鎮痛薬の使用が推奨されている。わが国で使用できる弱オピオイド鎮痛薬には、トラ

マドール以外にリン酸コデイン、ペンタゾシン、ペチジンなどがある。

第3ステップでは、重度の痛みに対して、鎮痛効果をもっとも強いが副作用も比較的強く発現することがある強オピオイド鎮痛薬(オキシコドン、フェンタニル、モルヒネなど)を使用することが推奨されている。第3ステップのオピオイド鎮痛薬のうち経口薬は低用量から使用することができ、調節性が高いため、第2ステップ薬の存在意義が疑問視されることがあるが、中等度の痛みに対して、第2ステップのオピオイド鎮痛薬と第3ステップのオピオイド鎮痛薬の鎮痛効果は同等で、副作用は第2ステップ薬のほうがやや低く、第2, 3ステップ薬に対する満足度は変わらないことから、第2ステップ薬の導入は妥当である²⁾。

さらに、“緩和ケアは疾患(がん)の治療初期から導入されるべき”(WHO提唱)であり、がん治療に伴う痛みなどの不快な症状に対して積極的に

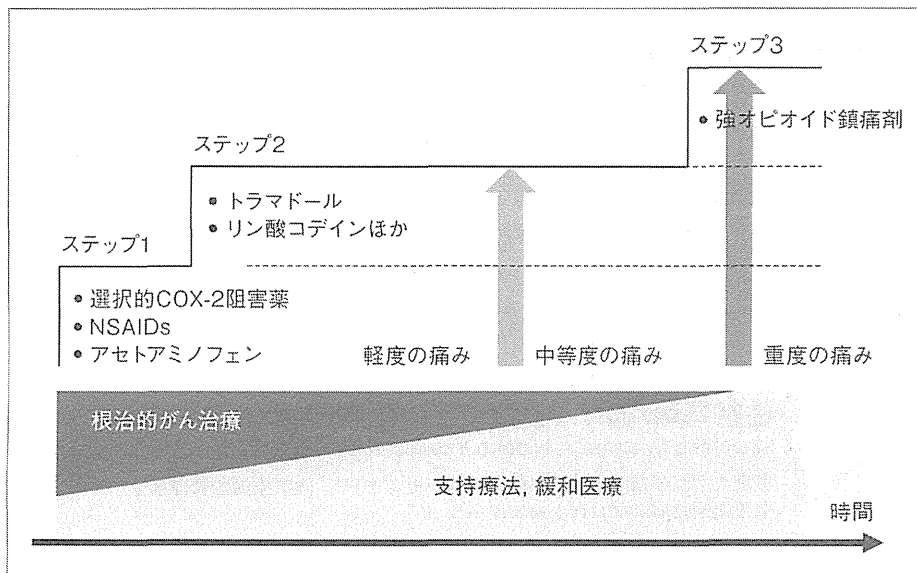


図 1 WHO 3段階鎮痛ラダー

がんが診断されて治療が開始された時点から支持療法、緩和医療は展開されることが望まれる。さらに、がん性疼痛(がん治療期の痛みと終末期がん性疼痛)の強さに応じて段階的に薬物療法を行うが、第1ステップが不十分であれば第2ステップの弱オピオイド鎮痛薬(主としてトラマドール)を早期から追加して、十分な疼痛管理を行うことが望ましい。

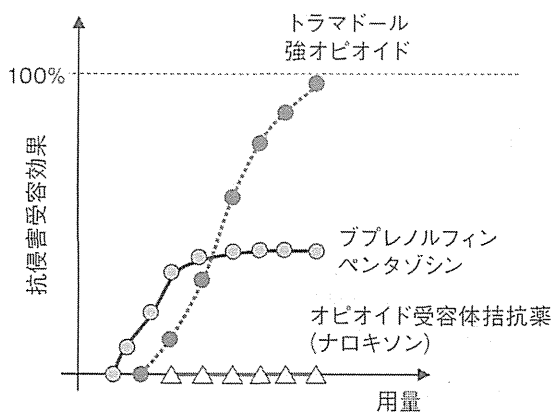


図 2 各種オピオイド鎮痛薬の用量：反応曲線シェーマ

トラマドールと強オピオイド鎮痛薬は μ オピオイド受容体に対する完全作動薬であるため、用量依存性に抗侵害受容効果が確実に得られる。一方、ブプレノルフィンやペンタゾシンは μ オピオイド受容体部分作動薬/拮抗薬であるため、抗侵害受容効果は天井効果になる。また、 μ オピオイド受容体拮抗薬であるナロキソンは抗侵害受容効果をもたない。

対処することによってがん患者の生命予後が延長し、がん治療中のQOLの低下が予防できることも示されてきている^{3,4)}。がん治療初期の患者のように生命予後が年単位で期待できる者に対してオピオイド鎮痛薬を使用する場合には、特別な配慮が必要である。

本稿では、WHO 3段階鎮痛ラダーの第2ステップに位置するトラマドールについて取り上げ、終末期医療だけでなく“がんと診断された時期からはじまる緩和ケア”におけるトラマドールの意義について概説する。

トラマドールの作用

トラマドールは μ オピオイド受容体作動薬としての作用と、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害作用をもつ。医療用麻薬に指定されていない弱オピオイド鎮痛薬に位置づけられるが、ペンタゾシンやブプレノルフィンとは異なり、トラマドールは μ オピオイド受容体に対して完全作動薬として働くため、鎮痛効果に天井効果がなく、用量依存性に鎮痛効果が得られる(ただし、高用量では痙攣の危険性が報告されているので、臨床使用では用量設定に400 mg/dayの上限があることが理解されなければならない; 図2)。また、オ

表 1 トラマドール・他の各種受容体への親和性⁵⁾

化合物	親和性 K_i (μM)				
	オピオイド受容体			ノルアドレナリン 再取込み阻害作用	セロトニン 再取込み阻害作用
	μ	δ	κ		
トラマドール	2.1	57.6	42.7	0.78	0.99
活性代謝物 M1	0.0121	0.911	0.242	1.52	5.18
コデイン	0.2	5.1	6.0	—	—
モルヒネ	0.00034	0.092	0.57	—	—
イミプラミン	3.7	12.7	1.8	0.0066	0.021

ピオイド受容体作動薬であるが、習慣性はほとんどなく、トラマドールの濫用はアメリカで10万人当たり2人未満と非常に少ないため、わが国では向精神薬や習慣性医薬品にも指定されていない。

トラマドールの鎮痛効果

トラマドールの鎮痛効果はモルヒネの1/5(経口投与)あるいは1/10(静脈内投与)とされている。トラマドールの代謝産物も鎮痛効果をもつので、一概には比較できないが、トラマドールの μ オピオイド受容体に対する親和性はモルヒネの1/6,000と比べて低い。トラマドールがもつセロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害作用は三環系抗うつ薬と同様に、疼痛の下行性抑制系を賦活させ鎮痛効果を発揮すると考えられるが、セロトニンポンプやノルアドレナリンポンプへの親和性も三環系抗うつ薬のイミプラミンに比べて非常に低い(表1)⁵⁾。したがって、トラマドールの鎮痛作用は μ オピオイド受容体作動作用とセロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害作用が相乗的に働いているものと考えられる。また、このようにトラマドールは μ オピオイド受容体作動薬以外の鎮痛機序をもつことから、強オピオイド鎮痛薬を用いても疼痛コントロールが難しい症例に対してトラマドール200 mg/dayを追加することで強オピオイドと相乗的に鎮痛効果を示し、疼痛管理が良好になることも示されており、WHO 3段階鎮痛ラダーの第3ステップでもトラマドールを併用する意義があると考えられる。

トラマドールのがん性疼痛に対する鎮痛効果は、がん内臓浸潤や骨転移による侵害受容性疼痛だけでなく、がん神経叢浸潤などによる神経障害性疼痛に対しても確立している⁶⁾。非がん性の神

経障害性疼痛(糖尿病性ニューロパチーや帯状疱疹後神経痛など)に対する治療効果も確立しており、がん化学療法誘発性ニューロパチーやがん術後遷延性疼痛のようながん治療期の痛みに対しても有用性が期待される。さらに、強オピオイド鎮痛薬に比べて少ない副作用と高い認容性、長期使用の安全性と高いQOL改善効果から、神経障害性疼痛に対して第2選択薬として推奨する報告もある⁷⁾。

トラマドールの使用法

トラマドールの実際に使用に際して、著者らはまず導入時はトラマドール25~50 mgを、制吐剤とともに就寝時だけに内服させることを3日間継続している。これはトラマドールに伴う悪心・嘔吐が服薬開始2日間でほぼ寛解することが知られており、トラマドールの血中濃度の上昇・低下が就寝中に起こり、覚醒時の悪心の出現を減らし認容性を高めるためである。

トラマドールの開始3日目からはトラマドール1日量100~150 mgを3~4回に分けて分服させる。この際、制吐剤をかならず併用するが、悪心の出現がなければ速やかに中止する。その後は、鎮痛効果、副作用と認容性を判断しながら1日300~400 mgまで漸増する。

トラマドールの使用に伴う便秘は、モルヒネに比べて発症頻度と重症度はともに低い用量依存性である。したがって適宜、緩下剤の使用も考慮する。トラマドールの認容性を高めるためには原則的に漸増させることが推奨されるが、痛みが非常に強い場合にはこのかぎりではなく十分な悪心・嘔吐対策とともに1日150~200 mgから開始することも珍しくはない。また、急性帯状疱疹痛