

## 15 - 7 がん患者に対する支持療法および緩和療法の技術の向上に関する研究

主任研究者 国立がんセンター 下山 直人

### 研究成果の要旨

がん性神経因性疼痛（CNP）について、特にがんの治療に伴うものに対する治療法の標準化、QOLの向上を行うための臨床研究、基礎研究を行い、以下の結果を得た。臨床研究では、1）肺がん開胸後痛の実態調査を行った。またそれに加え、感覚障害を伴う CNP に対してアモキサピンを投与した症例を retrospective に調査し有効率 57%を得、それに基づき Prospective study を計画した。2）CNP に対するオピオイドの反応性を検討するためにフェンタニルパッチとモルヒネとの等鎮痛量の検討を行い、フェンタニルパッチ 2.5mg がモルヒネ徐放錠 60mg/日が同等であることを見いだした。3）乳がん術後 CNP の出現頻度を調査し、それに関するアンケート調査を行い、痛みの遷延が乳がんの術式によらないことを見いだした。4）内因性オピオイドと呼吸困難の関連を検討し、呼吸困難の解除による多幸感の内因性オピオイドとの関連が低いことを見いだされた。5）オピオイドの副作用の個人差に関する遺伝子解析が開始された。6）乳がん患者の心理状態を調査し悩みを相談できない場合に心理状態の変化が大きいことを見いだした。また、化学療法の副作用に対する認容性に関して検討した。基礎研究においては、7）がん患者のがん腫、病期による精神症状の変化を調査した。8）神経因性疼痛モデルを用い、CNP のオピオイド抵抗性は後根神経節細胞における  $\mu$  オピオイド受容体の発現の低下が要因であること、また脊髄後角におけるリゾフォスファジン酸が神経因性疼痛の要因であることを発見した。

### 研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
下山 直人	国立がんセンター中央病院 医長	がん患者に対する支持療法および緩和療法の技術に関する研究（手術によって惹起される難治性神経障害性疼痛に対する治療法の標準化に関する研究）
植田 弘師	長崎大学大学院 教授	術後神経障害モデルによるモルヒネに効きにくい痛みの分子生物学的メカニズムに関する研究
志真 泰夫	*1 国立がんセンター東病院 医長 *2 筑波メディカルセンター病院 部長	緩和医療におけるオピオイド・ローテーションに関する研究
曾良 一郎	東北大学大学院 教授	神経障害性疼痛の疾患脆弱性に関する遺伝子解析
的場 元弘	北里大学医学部 講師	がん治療に伴う開胸後痛、幻肢痛、骨盤内臓全摘後痛、乳房切断後痛の評価、治療法の標準化に関する研究
明智 龍男	*3 国立がんセンター研究支所 室長	がん患者の精神症状緩和技術の向上に関する研究
西野 卓	*4 千葉大学大学院 教授	呼吸困難感の発生機序と治療に関する研究
石田 真弓	*5 国立九州がんセンター 医師 *6 佐賀県立好生館 医長	乳癌患者に対する支持療法と緩和療法へのチーム医療としての取り組みに関する検討

- \*1 平成 15 年 4 月 1 日～平成 16 年 9 月 30 日
- \*2 平成 16 年 10 月 1 日～平成 17 年 3 月 31 日
- \*3 平成 15 年 4 月 1 日～平成 16 年 3 月 31 日
- \*4 平成 16 年 4 月 1 日～平成 17 年 3 月 31 日
- \*5 平成 15 年 4 月 1 日～平成 16 年 3 月 31 日
- \*6 平成 16 年 4 月 1 日～平成 17 年 3 月 31 日

## 総括研究報告

### 1 研究目的

以下の研究を行った。

A) オピオイドの効きにくい CNP に対する治療法の確立のために、鎮痛補助薬である抗うつ薬のアモキサピンの有効性を検討する。B) CNP に対するオピオイドの反応性を検討するために、オピオイドローテーションにおけるフェンタニルパッチとモルヒネとの等鎮痛量の検討を行う。C) 乳がんに対する手術術式と遷延する痛みの重症度との関連を検討する。D) 呼吸困難解除時の多幸感と内因性オピオイドとの関連を検討する。E) オピオイドの副作用の出現の個人差を検討するための遺伝子解析を計画する。F) 乳がん患者の化学療法の副作用に対する認容性の向上に関する要因を検討する。G) がん種と時期における精神症状の変化を調査する。H) CNP モデルを用い、基礎医学的にオピオイド反応性の低下の要因、CNP の脊髄内における機序の検討を行う。

### 2 研究方法およびその成果、倫理面への配慮

#### A) - 1 :

##### 「研究方法」

国立がんセンター中央病院の疼痛外来を受診した肺がん術後患者の持つ開胸後痛の出現頻度、痛みの性質を retrospective に調査し、それに対して行われている対策を検討した。

北里大学医学部付属病院において外科手術、化学療法、放射線療法後の女性患者を対象にし、週に一回一時間毎の化粧指導を行い、それを 3 回以上継続した群と何も行わなかった群とを POMS (profile of mood status)、FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy-General module) を使用し比較した。

##### 「結果」

疼痛外来を受診した痛みの治療を希望する (VAS 4/10 以上) 肺がん術後患者の総数は、69 例 (男性 50 例、女性 29 例) であり全体 538 例中の 12.8% であった。そのうち再発の疑い、再発患者は 30 例 (43.5%) であった。

疼痛を持つ患者の中で難治性の神経障害性疼痛である患者の割合は、69 例中 41 例 (59.4%) であった。再発にからむ混合型はそのうち 17 例 (24.6%) であり、再発のない純粋型の神経障害性疼痛は 24 例 (34.8%) であった。

69 例中、痛みの評価が VAS と McGill 疼痛評価表で行われていた症例は 20 例であった。その患者の受診の VAS の平均は  $3.8 \pm 2.6$  であった。McGill 疼痛評価表にて開胸後痛の性質を評価したが、締め付けられる痛み 9 例 (45%)、重苦しい痛み 9 例 (45%)、引っ張られる痛み 8 例 (40%)、わずらわしい痛み 8 例 (40%)、触れると痛い 8 例 (40%)、疲労感のある 6 例 (30%)、その他であった (重複あり) 経過が長くなるにつれ言葉の選択肢の個数は減少する傾向にあった。

鎮痛薬としては、NSAIDs が 69 例中 22 例に投与されており、オピオイド鎮痛薬としてはコデインが 14 例、モルヒネ 30 例が使用されていた。モルヒネが投与されていた症例はすべて再発症例であった。神経障害性疼痛に対しては抗けいれん薬であるクロナゼパム 41 例の全例に、抗うつ薬であるアモキササン 12 例、抗うつ薬であるトレドミン 3 例、抗不整脈薬であるメキシチール 2 例であった。NMDA 受容体拮抗薬であるケタミンが投与されている症例はなかった。再発例を除き、即効性はないものの結果的にはおおむね良好な疼痛コントロールが可能であった。再発例ではモルヒネと鎮痛補助薬の併用で鎮痛が図られていた。モルヒネ製剤としては即効性のモルヒネ水と徐放製剤である MS コンチンが使用されていた。モルヒネ以外のオピオイド性鎮痛薬としてはオキシコンチン、フェンタニルパッチが使用されていた。

治療後の女性患者に対する化粧の効果をみるために行ったコスメ群とコントロール群との比較を POMS および FACT-G で行った。両群ともに治療の種類による患者数の差は見られなかった。両群ともに年齢、疾患の種類、職業、パートナーの有無、過去の入院回数、脱毛の程度、入院前の化粧習慣、入院中の化粧習慣における差はなかった。FACT における身体的な健康感、社会的健康感、精神的健康感、機能的な健康感に関しては両群ともに差はなかった。POMS においては、緊張不安はコスメ群が有意に低かった。(p<0.05)

抑うつ落ち込みに関してもコスメ群の方が有意に低く見られた。施行回数が増えるにつれ怒り敵意、活気、混乱において有意な差が見られた。怒り敵意は有意にコスメ群が低く、活気はコスメ群が有意に高かった。また、混乱はコスメ群のほうが有意に低かった。したがって、コスメ群のほうが有意に術後の精神的な不安定さが少ない

ことが判明した。

「考察および今後の展望」

開胸後痛に関しては、疼痛外来に紹介される患者は69例(12.8%)であり、全体の開胸術患者から総数から見ると比較的少ない。再発例を含み、抗けいれん薬、抗うつ薬、抗不整脈薬の併用によって良好に対応されていた。薬剤の性質上効果発現までには数日かかり、実際にはオピオイドのようにその日のうちに有効性が図れることは少ないため、難治症例が多く見られた。また、開胸後痛に関しては痛みに関してすべてを網羅していたわけではないため、開胸後痛に関しての前向きな研究が必要であることが判明した。したがって、今後以下の2つの研究を遂行していく予定である。

1) 肺がん開胸後痛に関して手術術式、麻酔法にいたるまでのデータを分析し、開胸後痛の発生因子を検討する。具体的には年齢、性別、術式(後側方開胸、胸骨正中石灰、胸腔鏡手術、胸壁合併切除、肋骨切除の有無)、手術時間、麻酔法(全身麻酔、硬膜外併用麻酔、術後鎮痛法(静脈内オピオイド、硬膜外オピオイド、硬膜外持続ブロック)とそれが有効であったかどうか。2) 肺がん術後の開胸後痛を予防するために手術中に麻酔薬であるケタミンを使用することが有効であるかどうか。ケタミンは痛みの慢性化につながるNMDA受容体の拮抗薬であり、痛み刺激が起こる時点での有効性を検討する。1)は痛みが慢性化する因子の検討であり、2)は難治性の神経障害性疼痛が予防可能であるかを検討するためである。以上の研究には手術中からの研究開始が必要であり、麻酔科との連携が重要であると思われる。

今回の研究では治療後の女性患者に対して化粧を早期に行うことによって患者の怒り敵意の減少、混乱の減少、活気の上昇など、女性患者の術後QOLを向上させるためには化粧が有用であることを示すことができた。今後の検討課題として、疾患別の有効性、術後の開始時期、弊害などを検討すべきと考えられる。また、その他の支持療法との比較についても検討すべきである。有効性の評価は心理テストだけでなく、生理的なストレス評価によってもなされるべきであろう。患者にとって負担の少ない方法として唾液の採取による分泌形免疫グロブリンA(免疫指標)。ストレスの指標として唾液中のコルチゾールの測定が有効であると考えられている。それらを基にした評価項目を加えて検討したい。

A) 2: 2003年1月より2004年8月までの間に、国

立がんセンター緩和ケア科においてCNPに対して抗うつ薬のアモキサピンが使用された30症例を検討した。カルテより開始後3日以内に効果があった症例は17/30であり、有効率が57%であった。これを基にprospective studyを計画した。対象としては、すでにオピオイドが投与されているCNP患者で明らかな神経障害を伴い、それに伴う痛み、しびれを主訴とした患者である。アモキサピン25mg投与群とプラシーボ投与群で2重盲検、並行群間、無作為比較試験を計画した。疼痛時にはいずれの場合でもモルヒネのレスキューが行われるようにした。判定は3日後に、痛みの評価(numerical rating scale)、患者の痛みに対する満足度(Patient global impression of change)、副作用の種類、出現頻度である。

(倫理面への配慮) 後ろ向き試験は特に患者のプライバシーの擁護に気をつけた。前向き試験は国立がんセンター倫理審査委員会の承認の元に行われる。

B) フェンタニルパッチと経口モルヒネの等鎮痛量を比較するために、フェンタニルパッチ変更前のVAS(Visual Analog Scale)が0から3の場合には、経口モルヒネ: 経皮的フェンタニル/日 = (150:1mg)と換算し、VASが4以上の場合には、(100:1mg)と換算し、フェンタニルパッチ量を選択する。突出痛に対しては適宜レスキューモルヒネを使用する。在宅ペインフローシート(痛みの経過表)を毎日記載し、変更前後で、副作用と痛みの頻度・程度について、評価を行う。

「調査項目」

(背景因子) がんの種類、KPS、先行オピオイド(種類、投与経路、1日投与量)、NSAIDs・鎮痛補助薬投与の有無、痛み部位、痛み種類、痛みの修飾因子の有無(放射線、化学療法など)

(観察項目) 副作用について; 便秘、下痢、眠気、吐気、嘔吐、発汗

痛みについて; 痛みの強さ(VAS)、1日の有痛時間、レスキューの量と回数、を調査する。

「統計学的解析」

副作用について; 変更前後で、症状の変化(不変・増悪・軽快)の有無を比較する。

痛みについて; 後期第 相臨床試験と同様の判定基準をもちいて、改善度を算出し、後期第 相臨床試験での結果と比較

「研究成果」

16年度の成果は上記の内容に沿った

“フェンタニルパッチへの変更に関するガイドライン作

成のための研究”のプロトコールが完成し、倫理委員会への申請を行なうことである。

(倫理面への配慮)

本研究における倫理面への配慮について：本研究は、国立がんセンター倫理審査委員会の承認の基に行われる。日常臨床で使用されているフェンタニルパッチを用いており、その換算比はドイツにおいて安全性がみとめられているものである。先行研究からも、疼痛コントロールが不良の症例では、開始後のパッチのドーズアップが指摘されており、有害事象の可能性は少ないと考えられる。また、症状測定は、適格条件を満たし同意を得られた患者にとっては、著しい身体的負担になるとは考えにくい。研究班としては、患者の個人情報であるデータシートや調査票の情報を研究に用いる旨を文書で示し、同意をとるものとする。説明と同意に必要な文書、および書面での同意書を付表として添付した。

C) 乳房切断後痛およびその他の苦痛の発生頻度と術式との相関を、乳がん術後患者へのアンケートによって調査する

「対象および方法」

乳がん術後患者 2000 名に対し事前に了解をとりアンケート用紙を送付した。回答数は 1126 通であり、回答率は 56.3%であった。そのうち再発ありが 152 名、再発なしが 974 名であった。

「質問項目および結果」

a) 術式：乳房全摘(胸壁合併切除)(27%)、乳房全摘(胸筋温存)(48%)、拡大乳房切除術(2%)、乳房温存術(22%)、その他であった。

b) 身体症状の有無では 679 例(70%)があると答え、腕のつっぱり 300 例、痛み 198 例、ひきつれ 202 例であった。

c) 症状の程度：強い、中等度、弱いと併せて 43%に苦痛がみられた。

d) 痛みの生活への影響：とても影響している、影響していると合わせて 23%であった。

「考察およびまとめ」

乳がんの手術療法後 6 ヶ月以内に 97%の患者が何らかの身体症状を自覚していた。53%は症状を辛いまたはとても辛かったと感じ、21%は日常生活への影響があったと回答した。

術後の経過期間は 6 ヶ月から 10 年以上で、現在も症状の残存があるものは約 70%で、このうち中等度以上の強さのものが 43%、日常生活に影

響しているものが 23%であった。

痛みは術後 6 ヶ月以内には 48%、現在まで残存しているものは 21%であった。

痛み以外の症状を含めた頻度は術後が 97%、現在が 81%であり長期間にわたり手術に伴う症状が残存していると考えられた。

この症状に対して治療を受けているものは 1/3 以下で、約 7 割は治療を受けたことがない。

この症状に対して、25%の患者は主治医に相談したこともなく、主治医に相談した患者のうち 25%は対応をしてもらっていないと回答した。

(倫理面への配慮)

アンケート調査に当たっては、乳がん患者会に研究の主旨を説明し了解の上、拒否することができる旨を含めたアンケート用紙をそれぞれの患者に送付した。匿名化を行った上で返送し、集計した。

D) 呼吸負荷は脳内での内因性オピオイド分泌を促し、この内因性オピオイドが呼吸負荷によって発生する呼吸困難感や呼吸負荷解除後の呼吸感覚の変化に関与する可能性がある。この仮説を検証する目的で、本研究では呼吸負荷中および呼吸負荷解除後の呼吸感覚がナロキソン投与によってどのような影響を受けるかを検討した。

a) 研究方法

健康成人男子を対象として、意識下での呼吸負荷実験を行った。被験者にマスク、ニューモタコグラフからなる実験装置を顔面に装着し、マスク内圧、気流速度、一回換気量、呼気二酸化炭素分圧など呼吸諸量変数を測定した。呼吸困難感を息こらえ(breathholding)(図 1)および粘性抵抗に死腔を加えた呼吸負荷(図 2)を与えることによって発生させた。ナロキソン(0.04mg/kg, i.v.)およびブラシボ(生食水)を連続する 2 日間に二重盲検クロスオーバー法に基づき投与した。息こらえと同時に発生する呼吸困難感および息こらえ後に発生する恍惚感(euphoria)を VAS スコア(0:呼吸感覚無し; +100:耐え難い苦痛; -100:これ以上無い喜び)によって表現した。

b) 研究結果

安静呼吸時呼吸変数はナロキソン投与により影響を受けなかった。ナロキソン投与は息こらえ時間や最低 SpO<sub>2</sub> 値に影響を与えなかった。また、ナロキソン投与は呼吸負荷時に発生する呼吸困難感や呼吸諸量変化に影響を与えなかった。さらに、息こらえ解放後および粘性抵抗負荷解除後に一過性の恍惚感が発生したが、ナロキソン投与によって生じた変化は極めて僅かであり、ナロキソン投

与は呼吸負荷解放後に発生する恍惚感に大きな影響を及ぼさなかった。

c) 考察

ナロキソン投与が呼吸負荷中および急速な負荷解放後に発生する呼吸感覚変化に及ぼす影響は極めて少ないことが明らかとなった。従って、急性の呼吸負荷やストレスによって内因性オピオイドが分泌され、これが呼吸困難感の緩和に一定の役割を果たすという可能性は小さいと結論できる。一方、高度の呼吸負荷を急速に解除することで発生する呼吸感覚の変化には内因性オピオイド以外の物質が中枢内で発生し、呼吸感覚変化に与する可能性が示唆された。

(倫理面への配慮)

本研究は千葉大学大学院医学研究院倫理審査委員会の承認の上で行った。研究の協力に当たっては、研究の主旨の説明を行い、口頭で了承をえた後におこなった。

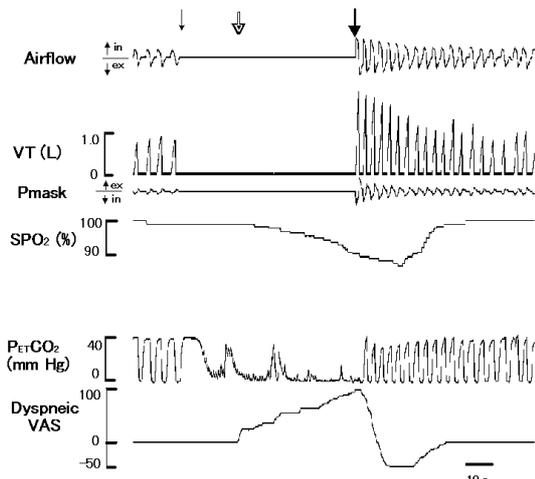


図 1. 息こらえによる呼吸困難感の変化

小矢印、白矢印、黒矢印はそれぞれ息こらえ開始、呼吸困難感発現時点、息こらえ限界点を表している。

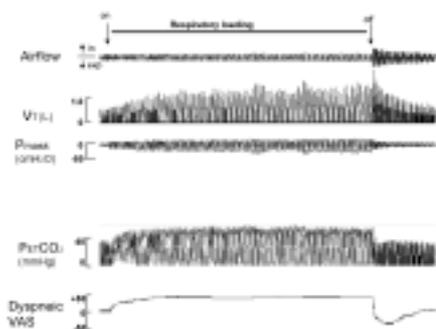


図 2. 粘性抵抗および死腔付加による呼吸負荷時の呼吸困難感の変化

E) 神経障害性疼痛の疾患脆弱性に関する遺伝子解析：遺伝子多型解析用の血液サンプルの収集：国立がんセンターを中心とする公立医療機関の緩和ケア科におけるモルヒネ投与中のがん疼痛患者からの遺伝子多型解析用の血液サンプル合計 25 検体採取、臨床症状の評価を行った。ヒト  $\mu$ OR 受容体遺伝子多型の判定：従来から継続している DNA シークエンサーを用いた塩基配列解析を継続しつつ、遺伝子多型解析効率化・簡便化のための PCR-RFLP 法を構築した。この手法は目的遺伝子多型を含む部位を PCR 法により増幅した後、遺伝子多型部位について制限酵素により切断されるか否かを検討することにより遺伝子変異があるか解析する方法であり、よく行われている方法である。しかし、ヒト  $\mu$ OR 受容体遺伝子については、我々自身が広範にわたって解析したことから新たな構築を必要とした。昨年度までに、ヒト  $\mu$ OR 受容体遺伝子の連鎖不平衡ブロックを解析し、その結果からそれぞれのブロックを代表する 4 遺伝子多型部位を解析対象部位とした。解析対象とした 4 遺伝子多型部位全てについてこの PCR-RFLP 法を構築することが出来た。この方法を用いれば、PCR 装置の他、恒温槽と電気泳動槽、ゲル撮影装置のみで解析が可能であり、極めて簡便である。以上の方法を用いて、得られたサンプルについて遺伝子多型を判定した。現在までに収集した 25 サンプルを解析した。臨床症状との関連についてはサンプル数が十分ではないため、次年度以降に収集・解析を継続する予定である。

(倫理面への配慮)

本研究計画の実施にあたっては、文部科学・厚生労働・経済産業省庁合同の「ヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従い下記の項目の倫理的配慮を適切に行うために、東北大学大学院医学系研究科の承認を受けている。1) 試料等は原則として匿名化、個人情報情報を機関の外部に持ち出すことを禁止、2) 文書にて研究の目的および方法を十分に説明し理解を得た後、提供者の自由意思に基づき書面によるインフォームド・コンセントを得て試料等の提供、3) 遺伝カウンセリングの体制を必要に応じて用意、4) 研究状況の定期報告・実地調査、半数以上の外部委員で構成される倫理審査委員会にて研究計画の事前審査。

F) 乳癌患者に対して適切なる支持療法と緩和療法を提供する為に、患者の抱える問題点を把握し、我が国に適

したチーム医療を構築することを検討した。

#### a) 研究方法

術後化学療法のレジメン別による治療の完遂率の検討  
医師、看護師、薬剤師を中心に患者への化学療法の説明、精神的ケアを行う。

術式における患者の QOL 評価の為にアンケート調査を行う。

術後の患者心理をアンケート調査によって把握する。

チーム医療の円滑な運営のためのツールを開発する。

#### b) 研究結果

2000年11月から2003年3月までに九州がんセンターで術後に CMF (サイクロフォスファミド、メソトレキセート、5 - Fu) 療法を受けた乳癌術後患者と AC (アドリアマイシン、エンドキサン) 療法または EC (エピルピシン、エンドキサン) 療法 (アンスラサイクリン系レジメン) を受けた乳癌患者において、治療の完遂率を検討したところ、重篤な副作用が少なく許容性に優れていると考えられている CMF 療法において有意に完遂率が低いことがわかった。また中止、延期の理由として CMF 療法は全身倦怠感が多かったのに対し、アンスラサイクリン系レジメンでは嘔吐、悪心が最も多かった (図 1)。

副作用がきつい、外来での治療が困難であると認識されているアンスラサイクリン系レジメン患者において、初回に嘔吐や悪心を訴えた患者に対し、二回目以降、ロラゼパムの投与を行った症例はその後の化学療法を完遂させることが可能であることが明らかとなった。

また、2003年9月に院内の乳癌診療に携わる多職種 (13 職種) の代表者でチーム医療を構築する為の会議を開いた。その結果、今年度より「チーム医療パス」を作成し、運用開始の予定となった。

現在、あらたに、術後患者の経時的なアンケート調査を行っている。

#### c) 考察

乳癌は予後良好な疾患であるが、罹患率の増加と再発後の生存期間が長いことなどもあって、癌生存者は非常に多い。また EBM の普及に伴い、術後化学療法を受ける患者の割合も増加している。治癒を目的とする術後化学療法をスケジュール通りに完遂させることは重要なことであるが、しばしば副作用などにより中断を余儀なくされる。乳癌術後化学療法において relative dose intensity (RDI、推奨標準治療に対する実際の投与量の割合) の低下は治療効果の減弱につながり、RDI < 85% の生

存率は明らかに低下するとの報告もある。比較的副作用が容認される CMF 療法よりも副作用が強いと認識されるアンスラサイクリン系レジメンにおいて、完遂率は CMF 療法群が低いことがわかった。また、アンスラサイクリン系レジメン群において初回に嘔吐、悪心を認めたものにロラゼパムの投与が効果的であったことが検討より明らかになった。またアンケート調査によって、身体的負担のみならず、精神的負担も明らかとなり、患者の視点にたった支援策の構築には精神的支援も有用であることが明らかとなった。

チーム医療の構築については、多職種での会議により各々の職種の役割を明確化し、それを持ち寄って「チーム医療パス」を作成することができた。このことにより、医療スタッフ間だけでなく、乳癌患者、その家族ともコミュニケーションをとることが容易となり、患者の QOL 向上に役立つものと考えられる。

#### d) 結論

乳癌患者は身体的苦痛だけでなくさまざまな精神的苦痛も有しており、患者へのアプローチはチーム医療で行っていくことが必要である。患者自身のみならず、患者を支える家族も同じ精神的負担を抱えており、患者のみならず家族への支援も今後の極めて重要な課題と考えられた。

(倫理面への配慮)

本研究は九州がんセンター倫理審査委員会の承認のもとに行われた。

G) がん患者の精神症状緩和技術の向上に関する研究 :  
がん患者の精神症状、中でも大うつ病を的確に診断するうえで問題となっている身体症状に関して、大うつ病診断における有用性に関する検討を行った。

【対象と方法】データベースを用いて、1996年から1999年にかけて、国立がんセンター中央病院・東病院精神科に依頼されたがん患者のうち大うつ病と診断されたものを抽出した。本データベースには、DSM-IV に基づく精神医学的診断に加え、大うつ病診断基準の9項目の有無、人口統計学的背景、Eastern Cooperative Oncology Group の performance status、痛みの程度などが含まれている。なお、臨床活動における大うつ病診断に際しては、身体症状項目が、大うつ病によるものか、がんあるいはがん治療によるものかの鑑別が不可能であるために、身体症状項目が存在していれば、大うつ病診断基準として算入する inclusive アプローチを行っている。

抽出されたデータを用いて、大うつ病の診断基準に含ま

れる身体症状項目（倦怠感、食欲不振、睡眠障害、思考・集中力の低下）と大うつ病の中核症状（抑うつ気分、興味・関心の低下）を含む非身体症状項目との関連について検討を行った。本検討においては、まず、両者の関連を Spearman 順位相関係数を用いて検討し、次いで、身体的機能と痛みを調整後の両者の関連をロジスティック回帰分析を用いて検討した。さらに、各身体症状の存在が、大うつ病の重症度（今回の検討では、非身体症状の項目数の総和で代用した）鑑別可能か否かを Wilcoxon 検定にて検討した。

【結果】期間中 1721 名のがん患者が精神科に依頼されており、そのうち 220 例（12.8%）が大うつ病と診断されていた。220 例の患者背景を表 1 に示した。平均年齢は 58 歳（S.D.=12）女性が 56%、入院患者が 62%であった。がんの部位で最も頻度が高かったのは肺がんで 25%を占めており、乳がん（15%）、胃がん（9%）、頭頸部がん（9%）と続いていた。60%以上の症例が、転移性あるいは再発がんであり、performance status が 3、4 と身体的機能が重篤に障害されていたものが 24%を占めていた。約 80%に何らかの程度の痛みが認められた。

大うつ病症例 220 例のうち、いずれの身体症状も 80%以上に認められた。身体症状項目と大うつ病の中核症状との関連については、食欲低下（ $r=0.19$ ,  $p=0.005$ ）と思考・集中力の低下（ $r=0.22$ ,  $p=0.001$ ）のみが興味・関心の低下と有意に関連していた。また、身体症状項目のうち、食欲低下の存在のみが、大うつ病の重症度と関連しており（ $Z$  値 = -3.00,  $p=0.003$ ）思考・集中力の低下（ $Z$  値 = -1.52,  $p=0.13$ ）倦怠感（ $Z$  値 = 1.50,  $p=0.13$ ）睡眠障害（ $Z$  値 = -1.08,  $p=0.28$ ）はいずれも有意な関連を認めなかった。

【考察】今回の検討から、大うつ病の身体症状項目の特性は各々で異なり、がん患者の大うつ病診断に際しては、これら身体症状を個別に扱う必要があることが示唆された。

先行研究の多くが、がんを含めた身体疾患を有する患者の大うつ病診断に際しての身体症状項目の有用性を否定している。しかし、今回の研究からは、がん患者の大うつ病診断に際しては、倦怠感と睡眠障害は診断学的な有用性が認められないものの、食欲低下と思考・集中力の低下は有用であることが示唆された。中でも、食欲低下に関しては、身体的機能と痛みを調整後も大うつ病の中核症状と有意な関連を有したことに加え、大うつ病の重症度とも関連していたことから、本症状は、がん患者の大うつ病診断においても有用であることが示唆された。

今回の検討は後方視的なものであり、幾つかの問題が存在する。第一点として、今回の対象は、精神科に依頼された症例であるために、本結果を大うつ病を有するがん患者に一般化することはできない可能性があげられる。第二点として、大うつ病診断の信頼性を検討していないことの問題があげられる。また本研究においては、非身体症状の項目数を大うつ病の重症度の代替指標として用いたが、本来大うつ病の重症度は、症状の数および強さによって規定されるために、重症度評価に問題が存在する可能性もあげられる。

表 1. 大うつ病を合併したがん患者の背景(N=220)

		人数 (%)
年齢 (歳)	平均±S.D., 58±12 (中央値, 57)	
範囲, 17-85		
性別	男性	97 (44.1)
	女性	123 (55.9)
婚姻状態	既婚	175 (79.6)
	未婚	28 (12.7)
	死別	17 (7.7)
雇用状況	フルタイム	67 (30.5)
	主婦	85 (38.6)
	退職	36 (16.4)
	その他	32 (14.5)
依頼状況	入院	137 (62.3)
	外来	83 (37.7)
がんの部位	肺	54 (24.5)
	乳腺	32 (14.5)
	胃	20 (9.1)
	頭頸部	19 (8.6)
	大腸	16 (7.3)
	膵	12 (5.5)
	食道	11 (5.0)
	その他	56 (25.5)
病期	転移性	67 (30.5)
	再発	66 (30.0)
	その他	87 (39.5)
Performance Status *†		
	0	53 (24.3)
	1	64 (29.4)
	2	49 (22.5)

3	27 (12.4)	
4	25 (11.5)	
痛み†	なし	47 (22.1)
	軽度	78 (36.6)
	耐えられる	63 (29.6)
	耐えられない	25 (11.7)

-----  
-

\* Performance status は Eastern Cooperative Oncology Group のクライテリアに基づき評価した

† 欠損値あり

(倫理的な配慮)

なお本研究は通常の臨床活動により得られたデータの後方視的解析であるため、インフォームド・コンセントおよび施設内倫理委員会の承認は不要であると判断した

臨床に通じるトランスレーショナルリサーチとしての基礎研究は、

H) CNP モデルを用い、基礎医学的にオピオイド反応性の低下の要因、CNP の脊髄内における機序の検討

a) 神経因性疼痛における熱刺激並びに機械刺激誘発性侵害応答

マウスの坐骨神経近傍に MeTh A sarcoma 細胞を接種すると、腫瘍が発達・肥大し、坐骨神経を覆うように圧迫していく様子が観察された。がん細胞接種 5 日目では侵害応答閾値の変化は観察されなかったが、接種 7 日目では熱刺激による過敏現象や機械刺激によるアロディニア現象が観察された。さらに、この現象は接種 10 日目まで最大反応を示した。一方で、神経傷害性神経因性疼痛モデルとして、坐骨神経を部分結紮したマウスでは、処置 3 日目から過敏現象やアロディニア現象が認められた。両モデルにおける過敏現象誘発に要する時間の相違は、神経傷害性モデルでは直接神経を傷害させているのに対し、がん細胞接種モデルでは、がん細胞が接種部位にて腫瘍を形成し神経を圧迫するまでに時間を要するためかもしれないと推測される。

b) 神経因性疼痛モデルにおけるモルヒネ抵抗性機構の解明

モルヒネ抵抗性:がん接種誘発性神経因性疼痛モデルにおける熱刺激性過敏応答に対し、全身投与したモルヒネは低感受性を示すことを見出した。その効果は対照群と比較して、10 倍高用量を必要とすることが判明した。同様のモルヒネ抵抗性は神経傷害性モデルマウスにおいても観察された。

さらに、がん接種誘発性神経因性疼痛モデルに認められたモルヒネ抵抗性に関わる分子機構を明らかにする目的で、まずモルヒネ感受性低下に大きく寄与する部位の同定を試みた。モルヒネの鎮痛効果は、主に脳、脊髄後角、末梢知覚神経末端に発現するモルヒネ受容体 (MOR) を介していることが知られている。そこで、局所投与を用いて各部位でのモルヒネ感受性を、熱刺激性過敏応答に対する鎮痛効果を評価することにより比較検討した。脳室内投与によるモルヒネ鎮痛効果は、対照群と同程度であった。一方、末梢皮下投与によるモルヒネでは、対照群では鎮痛効果を発揮するものの、がん接種誘発性モデルにおいては全く鎮痛効果を発揮しなかった。また、神経傷害性モデルマウスにおいても同様に脳室内投与したモルヒネは十分な鎮痛効果を発揮するものの、末梢皮下投与したモルヒネは全く鎮痛効果を発揮しなかった。この結果は、末梢皮下投与したブラジキニンの侵害応答に対して末梢皮下投与によるモルヒネは鎮痛効果を示さなかったことから支持される。従って、末梢知覚神経がモルヒネ抵抗性に関わる責任部位であることが明らかとなり、末梢知覚神経におけるモルヒネ受容体 (MOR) の機能低下が推測された。

モルヒネ抵抗性機構:末梢性のモルヒネ抵抗性が観察されたことから、脊髄後根神経節 (DRG) におけるモルヒネ (MOR) 受容体の発現レベルを免疫組織化学的手法にて評価した。その結果、がん細胞接種 14 日後、対照群に比べて MOR 発現細胞が著明に低下していた。従って、末梢性モルヒネ抵抗性機構としては DRG における MOR 発現量の低下が一部関与していることが推測された。同様に、神経傷害性モデルにおいても、DRG 細胞における MOR 発現低下が観察されさらに、神経傷害性モデルにおいては、有髄 A 線維の機能亢進 (疼痛伝達神経のスイッチング) が生じることを見出している。すなわち、神経傷害時の痛みの多くは、モルヒネ作用を受容しない有髄 A 線維を介する反応であるために、モルヒネによる鎮痛効果が得られにくいことが示唆される。現在、がん細胞接種モデルにおいても疼痛伝達神経のスイッチングが観察されるかを、行動薬理的、組織化学的解析から、検討しているところである。

c) 神経因性疼痛における責任線維の同定

がん細胞接種モデルと神経傷害性モデルにおける侵害伝達線維を同定するため、我々が独自に開発した高感度末梢性疼痛試験法を用いて解析した。この高感度末梢性疼痛試験法は作用機構の明らかな侵害性分子刺激による応答を評価することで、無髄 C 線維や有髄 A 線維の混在

する侵害性線維を各々で評価できる有用な方法である。この試験法を用いることで、薬理的に3つのタイプの神経線維に分類することができた。各タイプ線維応答を神経傷害性モデルで比較したところ、無髄C線維を介するタイプ1侵害応答は完全に消失する、いわゆる知覚鈍磨応答を示し、無髄C線維を介するタイプ2反応は無変化であり、有髄A線維を介するタイプ3反応は1000から10000倍もの過敏応答を示した。一方、がん細胞接種モデルにおいては予備的な解析ではあるが、タイプ1反応の消失、タイプ2反応の過敏現象、及びタイプ3反応の無変化が認められた。この点については更なる追加実験が必要であるが、がん細胞接種モデルにおける過敏応答が、神経傷害性モデルと異なる作用機構を含むことが示唆された。

#### d) 神経因性疼痛時の新規治療標的の解明

Caチャンネル：神経の伝達物質遊離に関わる・2・-1タイプのCaチャンネルのDRG細胞における発現が、坐骨神経傷害7日後には顕著に増加していることを免疫組織化学的手法ならびにウェスタンブロット法により見出した。このタイプのCaチャンネルはDRG細胞において、正常時、小型細胞にわずかに観察されるが、神経傷害時には、中型から大型細胞に発現が観察された。これらのサイズの細胞は、有髄A線維の細胞に相当するが、神経傷害時の痛み伝達も有髄A線維を介する反応であることを様々な解析から見出していることから、傷害時の痛み伝達の亢進に、このCaチャンネルが大いに関わっていることが推測された。また、ギャバペンチンはこのCaチャンネルを標的にした薬物として報告されており、臨床において、ある種の神経因性疼痛に有効であることが既に報告されている。このギャバペンチンの鎮痛効果は、この神経傷害性モデルにおいても認められた。このことは神経傷害におけるCaチャンネルの重要性をさらに強める知見であるといえる。

同様に、がん接種14日目にDRG細胞において、・2・-1タイプのCaチャンネルの発現上昇が観察された。この発現上昇は、神経傷害時に比べると若干弱いものの、有意な発現上昇であった。今後、がん細胞接種モデルに対し、ギャバペンチンを用いた解析を行うことで、異なる種の神経因性疼痛モデルに対する有効性を比較検討する予定である。

リゾホスファチジン酸：我々は、傷害時に産生される脂質メディエーター、リゾホスファチジン酸(LPA)が神経傷害性神経因性疼痛の原因分子であることを発見した。すなわち、神経傷害性モデルにおける痛覚過敏やアロデ

ィニア現象、さらに上述したDRG細胞におけるCaチャンネル発現上昇や脊髄後角において、痛みの記憶固定に関わるとされるプロテインキナーゼCの発現上昇、さらに、神経間の混線や神経のスプラウティングを誘引する脱髄現象のすべてが、LPAの作用するLPA1受容体遺伝子欠損マウスによって完全に消失することを見出した。さらに、LPA単回投与により、神経傷害時に認められるすべての可塑的変調が再現された。現在、がん細胞接種モデルにおける過敏現象、アロディニア現象に対し、LPA1受容体拮抗薬や遺伝子欠損マウスの使用を検討し、がん細胞接種モデルにおける形成機構におけるLPAの関与を検証する予定である。

#### c) 抗がん剤誘発性神経因性疼痛モデルの確立

抗がん剤パクリタクセルの使用により、末梢神経系の知覚異常が生じ、臨床的に問題になっていることが知られている。そこで、その分子機構を解明するため、抗がん剤誘発性神経因性疼痛の動物モデルの確立を行った。パクリタクセル(4 mg/kg)をマウスの腹腔内に単回投与した。投与1週間後において、熱刺激に対する閾値は対照群と変わらなかった。しかしながら、機械刺激に対する閾値の低下が観察された。一方、投与2週間後には熱誘発性過敏現象と機械刺激誘発性アロディニアが共に観察された。投与4週間目には両試験において、閾値の回復が観察された。今後、抗がん剤誘発性モデルにおける責任線維の同定、LPAの関与、可塑的な遺伝子変化など他の神経因性疼痛モデルと比較して検討していく予定である。

(倫理面での配慮)

本研究はすべて長崎大学医師薬研究院の動物倫理委員会の承認のもとに行われた。