

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

「目的」がんの治療に伴う苦痛の緩和、精神的なサポートを向上させる。

「方法」臨床研究では、1. 乳がん術後の化学療法のしびれ等の調査、化粧の有効性、2. オピオイドの副作用としての嘔気の頻度とその対策に関する検討、3. 呼吸困難の機序の解明、4. オピオイドの有効性に関する遺伝子解析を行った。基礎研究ではパクリタキセル誘発性モデルを検討した。

「結果」1. 乳がん術後のパクリタキセル投与によって治療中止となる症例はすくなくなかった。一方、パクリタキセルなどの化学療法における研究では痛み症状、副作用による苦痛は存在し、女性の場合にはそれに対して化粧の指導などによって苦痛の軽減につながる可能性が示唆された。2. オピオイドの副作用対策は嘔気に関しては完全ではなく、副作用の予防的な効果には再検討が必要であることが示唆された。3. 呼吸困難は、炭酸ガス負荷、吸気・呼気の粘性抵抗負荷で生じ、その違いで程度が変わることが判明した。4. 痛み発生に関する μ 受容体多型の存在が示唆され、5. ではCaチャンネル $\alpha 2 \delta 1$ サブユニットが関連しており、それに働くギャバペンチンの有効性が示された。

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の向上に関する研究（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	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 分子薬理学分野 教授	術後神経障害性疼痛モデルによるモルヒネの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	筑波メディカルセンター病院 部長	支持・緩和療法におけるオピオイド・ローテーションの研究
曾良一郎	東北大学大学院医学系研究科 教授	神経障害性疼痛の疾患脆弱性に関する遺伝子解析
西野卓	千葉大学大学院医学研究院 教授	呼吸困難感の発生機序と治療法に関する研究
的場元弘	北里大学医学部麻酔科 講師	乳がん患者のタキサン系化学療法剤による末梢神経障害の苦痛緩和に関する研究
石田真弓	佐賀県立病院好生館 医師	乳がん患者に対する支持療法と緩和医療へのチーム医療としての取り組みに関する検討

研究報告

1 研究目的

がんの治療に伴う苦痛の緩和、精神的なサポートを向上させることを目的として、臨床研究として1. 乳がんの外科手術後の慢性痛、化学療法による末梢のしびれ、痛み、2. 肺がんの開胸後痛に対しての予防法、治療法、精神的なサポートに関する研究、鎮痛法としてのオピオイドに関して種々のオピオイドの等鎮痛量の検討に関する研究、オピオイドの副作用に対する対応に関する研究を行う。また、オピオイドの効き方、副作用のかたに関する個人差に関する遺伝子解析をおこないテーラーメイドのオピオイド投与法の開発を目的としている。臨床につながる基礎研究としては、動物実験として腫瘍惹起性のオピオイドが効きにくい神経障害性（因性）疼痛における発生機序の研究を行う。

2 研究方法

I. 臨床研究

1. 乳がん患者：最近乳がん患者に対してタキサン系抗がん剤による化学療法が標準治療として行われるようになった。1) 代表的な副作用である末梢神経障害、筋肉痛、関節痛がしばしばその継続を妨げる要因となってきている。現状でどの程度が、治療中止理由となっているかをしびれ、かゆみ、関節痛においてアンスラサイクリン系の抗がん剤と比較検討した（石田）。また、2) 乳がん患者に対する外来の乳がん化学療法を受けている女性患者に対して、化粧を行うことによる心理的なサポートによる効果を検討するため、プレリミナリースタディを行い、アンケート調査を行った（下山）。

2. 開胸後痛（下山）

1) 国立がんセンター中央病院で肺がんに対する開胸術が行われる患者に対して、切除肋骨（通常第5）に髄内釘を留置し肋骨のずれによる体動時痛を予防することを開始し（現在35例）開胸後痛の予防に寄与するかの臨床計画を立案した。

2) 術後鎮痛法として、硬膜外モルヒネ注入法と持続オピオイド静注法における鎮痛効果の比較を行うための臨床試験を計画した。

3) 術後鎮痛の質と痛みの慢性化（開胸後痛）の相関を調べ、術後疼痛管理の重要性をレトロスペクティブに検討するための臨床計画を行った。

3. オピオイドの副作用対策に関する研究として、1) オキシコドンの嘔気・嘔吐の頻度に関する研究を行った。

北里大学病院麻酔科にがん疼痛治療を2003年8月から2006年1月までに依頼された患者で、オピオイドナーブな患者に対してオキシコンチンが処方された症例を対象とした。嘔気・嘔吐の評価は、投与12時間、24時間、7日後に行われた。評価は4段階で行った（的場）。2) 副作用対策として日本ではモルヒネ、オキシコドン徐放錠、フェンタニル貼付剤の3種類の強オピオイド間でのオピオイドローテーションが行われているが、等鎮痛量は明確となっていない。特にモルヒネとフェンタニル貼付剤との換算比率は100:1と150:1で臨床的な評価が分かれている。それを明確にするための臨床試験が計画されている（志真）。

4. がん患者の痛み以外で大きな問題となっている症状は呼吸困難である。痛みと同様に初期の頃はオピオイドが有効であると考えられており、痛みを悪化させる因子としても重要であるため、呼吸困難の機序の解明とそれに基づく治療法を開発を行っている。23名の健常被験者に対し、自発呼吸下に炭酸ガスの負荷もしくは呼気相、吸気相どちらかまたは両方にかけて粘着抵抗の増大によって引き起こされる呼吸困難を生じさせた。これをVisual Analogue Scale (VAS)によって評価した（西野）。

5. オピオイドの効き方、副作用のかたの個人差を見極めるために遺伝子解析を行った。

対象は国立がんセンター中央病院を中心としたがん性疼痛患者で、オピオイドが投与されている患者、オピオイドが投与されていないが神経障害性疼痛を持つ患者より採血し、ヒト μ オピオイド受容体遺伝子に加えてNMDA受容体遺伝子の遺伝子多型解析の同定、神経障害性疼痛における μ オピオイド受容体およびNMDA受容体の遺伝子多型とモルヒネ鎮痛効果・副作用、NMDA受容体拮抗薬の有効性などとの関連を検討した（曾良）。

II. 基礎研究

難治性のがん性神経障害性疼痛患者に対する治療法を進展させるために、動物に1) 抗がん剤誘発性神経障害性疼痛腫瘍惹起性の神経障害性疼痛、を起し、分子生物学的メカニズムを調査し、治療法、予防法を開発を行った。ddY系のマウスの腹腔内に臨床容量に近いパクリタキセル4mg/kgを投与し、1週間後より機械的な触覚誘発性アロディニアを起させた。繰り返し投与による再現性、単発投与による再現性を調査した（植田）。

3 研究成果

I. 臨床研究

1. 乳がん術後、化学療法患者

1) 2002.11-2003.3に九州がんセンターで術後化学療法が施行された患者から、無作為に26例を抽出した。内訳はパクリタキセル8クール投与群7例、アドリアマイシン/エピルピシン、エンドキサン併用(AC/EC)4クール投与後パクリタキセル4クール投与群7例、ドセタキセル8クール投与例7例、アドリアマイシン/エピルピシン、エンドキサン併用AC/EC4クール後ドセタキセル投与4クール投与群5例を比較検討した。その結果、しびれに対して、パクリタキセル投与例は単独あるいはAC/EC治療からの移行症例ともに投薬後も持続していた。また、AC/EC治療からの移行症例はすべての患者がしびれを感じていた。関節痛は軽度であり、NSAIDs程度でコントロール良好となった。

ドセタキセル投与群は、しびれ、関節痛とも発現頻度はパクリタキセルよりも低く、かつ投薬中止を希望する患者は認められなかった。副作用が発現したにもかかわらず脱落症例が見られなかった。これは術後の化学療法であったため、投与回数が決められていたことが完遂率向上の要因の一つであると考えられた

2) 抗がん剤治療音のために来院した女性乳がん患者で、トライアルに参加を希望した

(先着順で6-7名程度を定員、1日午前午後で1回ずつ)に対して、女性医師1名、性臨床心理士1名、看護師1名、化粧指導員2名で、マッサージ、スキンケア、メイクアップのグループレッスンを1時間に限定し行った。

化学療法による副作用(肌あれ、爪の変色、脱毛)に対するアドバイスも個々に行った。

これまでに4回のトライアルが行われ計33名の女性患者が参加した。すべて化学療法中の患者21名、終了後の診察のために訪れた患者12名におこなった。50-60代の患者がほとんどであった。気分の改善が見られた症例は29名にみられ、ほとんどがポジティブな回答を行った。肌あれ、爪の変化などの抗がん剤の副作用に対するケアに対する評価も高かった。

2. 開胸後痛に関する研究は髄内釘に刺入による肋骨の固定が行われている。その他に関しては臨床研究の立案のみであった。

3. オピオイドの副作用対策に関しては、症例は54例(男性29例、女性25例)で検討された。尿路系腫瘍15例、乳がん10例と多くみられたオキシコドンの開始量は10mg/dayが37例と最も多く、以下20mg/day15例と続いた。嘔気・嘔吐の頻度を通常使用される抗嘔吐薬であるプロクロルペラジン(PP)投与の有無に分けて

調べた。PP非使用群でオキシコドンが10mg/dayでは37.5%、20mg/dayでは42.9%の出現、使用群ではそれぞれ12.5%、33.3%と使用群の方が若干嘔気・嘔吐の出現が低くなったが、完全に消失させることはできなかった。今後、PPの予防投与に関して検討すべき結果となった。

4. 実験的な呼吸困難を負荷することによって、炭酸ガスの負荷では1回換気量を増加させ、分時間器量が增大するという呼吸のドライブがかかった。その結果、空気飢餓感、呼吸努力感からなる呼吸困難を発生させた。炭酸ガス負荷に加え吸気粘性抵抗を加えると、吸気困難は増強するが呼吸努力感は減少した。炭酸ガス負荷に呼気粘性抵抗を加えると、呼吸困難は増強したが、空気飢餓感は低下した。同じ抵抗負荷を加えた場合、吸気抵抗負荷の方が強い呼吸困難を生み出した。以上から、炭酸ガス負荷と吸気負荷時に発生する呼吸困難と呼気負荷および吸気・呼気両負荷時に発生する呼吸困難に質的な違いが認められた。呼吸困難は質的のみでなく、量的にも識別できる事が示唆された。

5. 国立がんセンター中央病院を中心とする施設から37検体が採取され、臨床症状が記録された。採取された血液からPCR-RFLP法によりヒト μ OR遺伝子多型(SNP)について解析した。遺伝子の連鎖不平衡ブロックの解析結果からそれぞれのブロックを代表する4カ所のSNPを解析対象部位とした。臨床症状の嘔気・嘔吐、眠気、痛みなどの16項目の相関解析を行った。それらとSNPの関連解析を行った。結果として、眠気と睡眠障害は嘔気・嘔吐や食欲不振との消化器症状との副作用の相関を認めた。遺伝子解析では、SNPの内IVS2+619Gにおいてオピオイド投与群では主観的な痛みの程度との有意な相関が認められた。IVS3+5953、IVS+6151においてもいくつかの臨床症状との相関が認められたが今後例数を増加させて検討する必要がある。

II. 基礎研究

実験動物によるパクリタキセル投与による末梢神経障害性アロディニアの出現には単回投与でも繰り返し投与でも差がなかった。これらを基にして、脊髄レベルでの抗がん剤疼痛関連分子発現変調の解析をリアルタイムPCR法をもちいて解析した。今回は神経伝達物質遊離に起因するCaチャンネル $\alpha 2 \delta 1$ サブユニット(CCS)に着目した。パクリタキセル投与によってこれらの遺伝子発現はコントロール群に比べ3日後には20%、7日後には40%の上昇を示した。14日後には7%に減少し、一時的な上昇であった。また、免疫組織学的手法を用いて解析を行った。上記のチャンネルは特に小型細胞に顕著で

あった。パクリタキセル投与によって中型細胞、大型細胞にも発現が見られるようになった。この変化はパクリタキセル投与によるアロディニア増強の原因となっていると考えられた。難治性神経障害性疼痛に対して臨床的に使用される抗けいれん薬であるギャバペンチン (GP) はCCSに強く結合することが知られている。従って、GPはパクリタキセル投与による神経障害性疼痛に対して有効である可能性があり、パクリタキセルによるアロディニアを持つ動物にGP3-30mg/kgを腹腔内投与したその結果、GPは用量依存性に鎮痛効果を示した。30mg/kg投与では正常時の閾値までアロディニアは改善した。また、モルヒネの前投与は神経障害性疼痛の発生を予防する事が判明し、モルヒネによる予防効果が臨床的にも期待できる可能性が示された。リゾフォスファチジン酸はRhoAの活性化をさせ神経障害性疼痛の発生に関与していることが示されているが、今回の研究でもRhoAの関与が示唆され、パクリタキセル誘発性の神経障害性疼痛に関してRhoAの活性化が誘因となっていることが示された。

4 倫理面への配慮

臨床研究においては、患者に対するインフォームドコンセントの基にそれぞれの倫理審査委員会の承認の元に行われることを原則としている。遺伝子に関する研究においては、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、国立がんセンター遺伝子倫理委員会と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了解を得た後、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。実験動物に関する研究においては、各施設の実験動物倫理委員会における承認の元に行われる。

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Shimoyama M, Yamada H, Shimoyama N, Sora I :Morphine can produce analgesia via spinal kappa opioid receptors in the absence of mu opioid receptors, *Brain Research* (in press)
2. Shimoyama, M., Shimoyama, N. : Differential respiratory effects of [Dmt¹]DALDA and morphine in mice, *European Journal of Pharmacology* 511:199-206, 2005
3. Shimoyama, M., and Shimoyama, N., Change of dorsal horn neurochemistry in a mouse model of neuropathic cancer pain, *Pain*114:221-230,2005
4. Shimoyama N, Shimoyama M, Antonia M. Davis, Daniel T. Monaghan, Charles E. Inturrisi : An antisense oligonucleotide to the N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) subunit, NMDAR1, attenuates NMDA-induced nociception, hyperalgesia and morphine tolerance, *Journal of Pharmacological Experimental Therapeutics* 312(2):834-840,2005
5. Rashid MH and UEDA H; Pre-injury administration of morphine prevents development of neuropathic hyperalgesia through activation of descending monoaminergic mechanisms in the spinal cord in mice. *Molecular Pain* 2005 Jun 3;1(1):19
6. Takayama N and UEDA H; Morphine-induced overexpression of prepro-nociceptin/orphanin FQ in cultured astrocytes. *Peptides*. 2005 Dec;26(12):2513-7. Epub 2005 Jun 28.
7. Matsumoto M, Inoue M, Ueda H; NSAID zaltoprofen possesses novel anti-nociceptive mechanism through blockage of B2-type bradykinin receptor in nerve endings. *Neurosci Lett*. 2006 Jan 5; [Epub ahead of print]
8. UEDA H; Molecular mechanisms of neuropathic pain-phenotypic switch and initiation mechanisms. *Pharmacol Ther*. 2006 Jan;109(1-2):57-77. Epub 2005 Jul 15
9. Morita Y, Ujike H, Tanaka Y, Uchida N, Nomura A, Ohtani K, Kishimoto M, Morio A, Imamura T, Sakai A, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S. A nonsynonymous polymorphism in the human fatty acid amide hydrolase gene did not associate with either methamphetamine dependence or schizophrenia. *Neurosci Lett* 376(3): 182-187 (2005)
10. Nishiyama T, Ikeda M, Iwata N, Suzuki T,

- Kitajima T, Yamanouchi Y, Sekine Y, Iyo M, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Inada T, Furukawa T, Ozaki N. Haplotype association between GABA(A) receptor gamma2 subunit gene (GABRG2) and methamphetamine use disorder. **Pharmacogenomics J** 5(2): 89-95 (2005)
11. Yamamoto H, Imai K, Takamatsu Y, Kamegaya E, Kishida M, Hagino Y, Hara Y, Shimada K, Yamamoto T, Sora I, Koga H, Ikeda K. Methamphetamine modulation of gene expression in the brain: analysis using customized cDNA microarray system with the mouse homologues of KIAA genes. **Brain Res Mol Brain Res** 137(1-2): 40-46 (2005)
 12. Morita Y, Ujike H, Tanaka Y, Uchida N, Nomura A, Ohtani K, Kishimoto M, Morio A, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N. The X-box binding protein 1 (XBP1) gene is not associated with methamphetamine dependence. **Neurosci Lett** 383(1-2): 194-198 (2005)
 13. Ohgake S, Hashimoto K, Shimizu E, Koizumi H, Okamura N, Koike K, Matsuzawa D, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Shirayama Y, Iyo M. Functional polymorphism of the NQO2 gene is associated with methamphetamine psychosis in Japanese. **Addiction Biology** 10: 145-148 (2005)
 14. Ikeda M, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshiya Y, Sekine Y, Iyo M, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Inada T, Ozaki N. Positive association of AKT1 haplotype to Japanese methamphetamine use disorder. **Int J Neuropsychopharmacol** 8: 1-5 (2005)
 15. Itoh K, Hashimoto K, Shimizu E, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Iwata N, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Nakata K, Ujike H, Iyo M. Association study between brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms and methamphetamine abusers in Japan. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet** 132(1): 70-73 (2005)
 16. Hashimoto T, Hashimoto K, Matsuzawa D, Shimizu E, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Iyo M. A functional glutathione-S-transferase P1 polymorphism is associated with methamphetamine-induced psychosis in Japanese population. **Am J Med Genet** 135(1): 5-9 (2005)
 17. Ide S, Han W, Kasai S, Hata H, Sora I, Ikeda K. Characterization of the 3' untranslated region of the human mu-opioid receptor (MOR-1) mRNA. **GENE** 364:139-45 (2005)
 18. Wu HE, Sun HS, Terashivili M, Schwasinger E, Sora I, Scott Hall F, Uhl GR, Tseng LF. *dextro* and *levor* morphine attenuate opioid delta and kappa receptor agonist produced analgesia in mu-opioid receptor knockout mice. **Eur J Pharmacol.** 531(1-3):103-107 (2006)
 19. Arai M, Yamada K, Toyota T, Obata N, Haga S, Yoshida Y, Nakamura K, Minabe Y, Ujike H, Sora I, Ikeda K, Mori N, Yoshikawa T, Itokawa M. Association Between Polymorphisms in the Promoter Region of the Sialyltransferase 8B (SIAT8B) Gene and Schizophrenia. **Biol Psychiatry** (2006) *in press*
 20. Ide S, Kobayashi H, Tanaka K, Ujike H, Ozaki N, Sekine Y, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Iyo M, Iwata N, Shen H, Iwahashi K, Itokawa M, Minami M, Satoh M, Ikeda K, Sora I. Gene polymorphisms of the mu opioid receptor in methamphetamine abusers. **Pharmacogenomics J** (2006) *in press*
 21. Suzuki A, Nakamura K, Sekine Y, Minabe Y, Takei N, Suzuki K, Iwata Y, Kawai M, Takebayashi K, Iyo M, Ozaki N, Inada T, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Mori N. An association study between COMT gene polymorphism and methamphetamine psychotic disorder. **Psychiat Genet** (2006) *in press*
 22. Yamashita M, Fukushima S, Shen H, Hall FS, Uhl GR, Numachi Y, Kobayashi H, Sora I. Norepinephrine Transporter Blockade Can Normalize the Prepulse Inhibition Deficits Found in Dopamine Transporter Knockout Mice.

Neuropsychopharmacology (2006) in press

23. Kobayashi H, Hata H, Ujike H, Harano M, Inada T, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Ozaki N, Itokawa M, Naka M, Ide S, Ikeda K, Numachi Y, Sora I. Association analysis of delta-opioid receptor gene polymorphisms in methamphetamine dependence/psychosis. Submitted to **Am J Med Genet (2006) in press**
 24. Ikeda K, Ide S, Han W, Hayashida M, Uhl GR, Sora I. How individual sensitivity to opiates can be predicted by gene analyses. **Trends Pharmacol Sci** 26(6): 311-317 (2005)
 25. Tanaka A, Nishino T, et al. Laryngeal reflex before and after placement of airway interventions: endotracheal tube and laryngeal mask airway. **Anesthesiology**. 2005; 102:20-25.
 26. Nishino T, et al. Effects of Naloxone on Respiratory Sensation before and after a Removal of Severe Respiratory Stress. **Jpn J Physiol** 55:117-126, 2005
 27. Ishikawa T, Nishino T, et al. Airway protective reflexes evoked by laryngeal instillation of distilled water under sevoflurane general anesthesia in children. **Anesth Analg**. 101:1615-8, 2005
 28. Isono S, Nishino T, et al. Sniffing position improves pharyngeal airway patency in anesthetized patients with obstructive sleep apnea. **Anesthesiology**. 103:489-94, 2005
 29. Nishino T. Airway reflexes: Pharmacology and Pathophysiology of the control of breathing. Ward D, Dahan A, Teppema L (Eds), Marcel Dekker Inc., New York, 2005, pp225-259.
- 日本語論文
1. 下山直人：痛みのコントロール、がんを生きるガイド(日経メディカル編)、日経B P社、p168-169,2005
 2. 中山理加、下山直人：痛みのケアについて教えて？、全科に必要な精神的ケアQ&A(上島国利、平島奈津子編)、総合医学社、p16-17,2005
 3. 下山直人、下山恵美：疼痛対策、緩和ケア、癌治療の新たな試み新編Ⅲ(西條長宏編)、医薬ジャーナル社、p664-679,2005
 4. 下山直人：フェンタニルはこう使う、診療アップデート(日経メディカル編)、日経B P社、p223-224,2005,11
 5. 下山直人、下山恵美：モルヒネが効きにくい痛みとその対策、患者の疑問に答えるオピオイドの要点(下山直人編著)、真興交易株式会社医書出版部、p85-97,2005-11
 6. 下山直人、下山恵美：痛みのマネジメント、がん緩和ケアに関するマニュアル(武田文和編著：厚生労働省、日本医師会編)、日本ホスピス・緩和ケア研究振興財団、p11-31,2005
 7. 下山直人、がん患者におこる痛みの治療におけるオピオイド製剤の使い方、**実験治療**、681:60-63,2005
 8. 下山直人、村上敏史、高橋秀徳、中山理加、首藤真理子、下山恵美：麻酔科医がペインクリニシャン、そして緩和ケア医となって、**日本臨床麻酔学会誌**、26(1):18-24,2005
 9. 村上敏史、高橋秀徳、下山直人：がん治療における緩和ケアチームの役割、**癌の臨床**、51(10):781-786,2005
 10. 下山直人、村上敏史、高橋秀徳、中山理加、首藤真理子、下山恵美：オピオイドスイッチングにおけるオキシコドン徐放錠の役割、**がん患者と対症療法**、16(2):33-38,2005
 11. 下山直人：自分に影響を与えた痛みのエピソード、**がん患者と対症療法**、16(2):69-74,2005
 12. 下山直人：骨転移治療の新たな展開 序、**緩和医療学**、7(4):349-350,2005
 13. 村上敏史、高橋秀徳、下山直人：坐薬、口腔粘膜吸収薬、吸入薬—その他、最近の開発薬—、**Drug Delivery System**、20(5):538-542,2005
 14. 高橋秀徳、村上敏史、下山直人：緩和医療、モダンフィジシャン、25(10):1289-1295,2005
 15. 下山直人、中田稚子、村上敏史、高橋秀徳、中山理加、首藤真理子、下山恵美：モルヒネは現在でもがん性疼痛治療におけるスタンダードである、**日本臨床麻酔学会誌**、25(5):526-532,2005
 16. 下山恵美、下山直人：がん性疼痛のメカニズム、呼吸器科、7(2):159-164,2005
 17. 下山直人、下山恵美：神経因性(障害性)疼痛治療法—基礎と臨床—、**癌の臨床**、51(3):153-157,2005
 18. 下山直人、村上敏史、高橋秀徳：疼痛コントロール、治療、87(4):1571-1574,2005
 19. 武田文和、下山直人：がん疼痛緩和対策のアドバイス、**がん患者と対症療法**、16(1):69-71,2005

20. 村上敏史、高橋秀徳、下山直人：突出痛とレスキュードーズ、薬局別冊、56(2):17-24,2005
21. 下山直人、村上敏史、高橋秀徳、笹子三津留：がんのInformed Consentの最近の変化、癌と化学療法、32(2):152-155,2005
22. 市田智彦、高橋秀徳、下山直人：WHOラダー第2段階としての役割、緩和医療学、7(1):32-38,2005
23. 植田弘師、高山尚子：「ペプチド系神経伝達物質を列挙し、その生合成経路、分解経路、生理活性を説明できる。」、第4巻生物系薬学 II.生命をミクロに理解する、日本薬学会編、東京化学同人、2005年6月20日、pp294-297
24. 植田弘師、濱邊和歌子：「オピオイドレセプターとGタンパク質」、生物薬科学実験講座、第7巻情報伝達物質、[II] シグナル伝達系と細胞機能、東京廣川書店、2005年6月10日、pp323-329
25. 植田弘師：「オピオイドの分子薬理」、オピオイド、克誠堂出版、2005年8月8日、pp3-10
26. 植田弘師、久保慎司：オピオイド研究の最近の進歩：ファルマシア：2005年：41(3) p215-220
27. 植田弘師、木口倫一、山口明日香：リゾホスファチジン酸誘発性神経因性疼痛、ペインクリニック：2005年4月；26(4)；p509-515
28. 植田弘師、松本みさき：神経因性疼痛の分子基盤、CLINICAL NEUROSCIENCE別冊：2005年3月1日：23(3)：p250-251
29. 木口倫一、植田弘師：疼痛と受容体3 リゾホスファチジン酸受容体、治療学：2005年8月；39(8)；p40(820)-42(822)
30. 植田弘師：痛みはなぜ起こるか、サイエンスウェブ：2005年2月；2(2)；p72-75
31. 井手聡一郎、南雅文、佐藤公道、曾良一郎、池田和隆。報酬効果と鎮痛効果の異なる作用機序。日本薬理学雑誌 125; 11-15 (2005)
32. 曾良一郎、小林秀昭。モノアミン神経系と報酬。特集：行動を司る脳機能の分子メカニズム。実験医学 23(8); 1159-1163 (2005)
33. 曾良一郎、福島攝。遺伝子ノックアウトマウスの行動実験を行う前に必要なこと。日本薬理学雑誌 125; 373-377 (2005)
34. 小林秀昭、曾良一郎。μオピオイド受容体(OPRM1)遺伝子多型。分子精神医学 5(3); 64-74 (2005)
35. 岡崎祐士、豊嶋良一、倉知正佳、松岡洋夫、林拓二、福田正人、西川徹、丹波真一、氏家寛、曾良一郎。第2回 Schizophrenia研究会 講演紹介。臨床精神薬理 8(8); 152-168 (2005)
36. 池田和隆、高松幸雄、萩野洋子、中本百合江、吉井光信、福島攝、曾良一郎。ADHDのモデル動物の解析 Analyses of ADHD model animal。脳と精神の医学 16(3); 161-167 (2005)
37. 池田和隆、大谷保和、西澤大輔、井手総一郎、曾良一郎。モルヒネ感受性の遺伝子解析。遺伝子診療学—遺伝子診断の進歩と遺伝子治療の展望—、日本臨床 63増刊号12；463-466 (2005)
38. 佐野 誠、西野 卓、他：術中ケタミン静脈内投与の開胸後痛に及ぼす影響。麻酔 54: 19-21,2005
39. 高橋和香、西野 卓、他：術後痛に対するロピバカイン・モルヒネ硬膜外投与の効果—特に、ロピバカイン・モルヒネ併用の効果について— 麻酔 54: 126-132, 2005
40. 西野 卓：がん患者の呼吸困難の病態。看護技術 51:11-14, 2005
41. 西野 卓：上気道の調節：呼吸の事典、朝倉書店、有田秀穂編、東京、2006、pp186-198。
42. 志真泰夫：痛み以外の身体症状のマネジメント。厚生労働省・日本医師会 監修：がん緩和ケアに関するマニュアル 改訂第2版。日本ホスピス緩和ケア研究振興財団、2005
43. 志真泰夫他 監訳：ロバート・トワイクロス、カレン・ジェンス、ジャクリーン・トッド編集：リンパ浮腫；適正なケアの知識と技術 新版。中央法規、2005
44. 鈴木将玄、志真泰夫：酢酸オクトレオチド。臨床プラクティス 24(4)：354-356、2005
45. 長岡洋人、志真泰夫：延命治療の差し控えと中止をめぐる。緩和ケア 15(2)：125-128,2005
46. 石田真弓：緩和医療(乳癌患者へのトータルアプローチ---エキスパートナースをめざして。監修：的場典子、長瀬慈村,PILAR PRESS,東京,126-128,2005。(分担執筆))