

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 8 日現在

機関番号：15201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592296

研究課題名(和文)がん疼痛の鎮痛法によって予後は変わるか

研究課題名(英文)Prognosis after analgesic treatment for cancer pain

研究代表者

齊藤 洋司(Saito, Yoji)

島根大学・医学部・教授

研究者番号：50162243

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：骨がん性疼痛モデルにおいて、誘発による痛みだけでなく、自発痛および運動量、また情動に関する行動に大きな変化を認めた。また骨がん性疼痛モデルへのオピオイドの全身投与によって、誘発による痛みおよび自発痛において用量依存的に鎮痛効果が認められた。さらにモルヒネの全身投与によって運動量が回復するなどの効果も見られた。このことはがん性疼痛に対する鎮痛効果と生活の質、予後との関係を解明する一助になると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Though response to mechanical, thermal, or chemical stimulation has often been used as pain behavior in animal experimental model, it is also important to measure the behaviors associated with spontaneous, ongoing pain, which is a more complex percept that has a significant emotional contribution and is more reflective of clinical pain conditions. In mice bone cancer pain model, we observed significant change in, not only evoked pain behavior, but also spontaneous behavior, and systemic opioid shows its analgesic effect dose dependently in the both experiments. Interestingly, bone cancer pain in mice also affects the spontaneous activity and emotional pain behavior related with anxiety and social interaction. Furthermore, systemic morphine could recover their spontaneous activity, but not emotion. Effect of morphine varies according to the different kinds of behavior in mice. Our results are helpful for understanding the relationship between analgesic and quality of life in human.

研究分野：麻酔科学

キーワード：がん性疼痛 オピオイド モルヒネ オープンフィールド 明暗テスト 社交性テスト QOL

1. 研究開始当初の背景

がん対策基本法にも定められているように、がん疼痛の緩和はがん医療における最重要課題の1つである。がん疼痛緩和の目的は、単にがんの痛みを緩和するだけでなく、疼痛緩和によりいかに生活の質を維持、改善できるかにある。近年、肺がん患者の早期からの適切な緩和ケア介入によって、生存期間が延長することが報告 (Temel JS et al: N Engl J Med 363:733,2010) され、生活の質の改善に加えて、がん医療そのものの向上にも寄与することが期待されている。

一方、鎮痛法によってもがん患者の予後が影響されることが報告されている。具体的には、局所麻酔法を術中、術後鎮痛に応用することで、がん患者の生存率、転移率などが改善されることが示されている (Exadaktylos AK et al: Anesthesiology 105:660,2006; Biki B et al: Anesthesiology 109:180,2008)。逆に、改善されないとする報告 (Wuethrich PY et al: Anesthesiology 113:570,2010) もある。これらの臨床研究成果は、後ろ向き研究であり、また多様な因子を含むがん患者を対象としていることから、結論を得るには至っていない。

予後改善の機序としては、局所麻酔薬による免疫応答の増強 (Mammoto T, et al: J Cell Physiol 192:351, 2002; Martinsson T, et al: J Pharmacol Exp Ther;288:660,1999) が注目されている。オピオイドによる鎮痛法では、免疫応答を抑制する報告 (Börner C, et al: J Immunol 183:882,2009; Martin JL, et al: Am J Pathol; 176:786,2010) や腫瘍血管の新生を促進するという報告 (Gupta K, et al: Cancer Res 62:4491, 2002) もある。各薬物の腫瘍に対する作用の違いが予後に影響していることが示唆されるものの、鎮痛法による予後への影響とその機序について研究したものはない。

2. 研究の目的

本研究課題は、骨がんと膵臓がんの2種類の動物モデルにおいて、局所麻酔薬、オピオイド、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) の局所投与、脊髄くも膜下腔投与による鎮痛効果の特徴を明らかにする。同時に、鎮痛効果と生活の質、予後との関係を解明することを目的とした。さらに、その機序を脊髄の可塑性変化の視点から検討するものである。

また、これらのモデルを用い複数の薬物を組み合わせることにより、副作用が少なく、生活の質を向上させ予後のよい、有効ながん性疼痛に対する薬物療法を開発することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) C3H/HeN 系マウス由来骨肉腫細胞 (NCTC-2472) を C3H/HeJ 系マウスの左大腿骨内に移植し、骨がん性疼痛モデルマウスを作製した。がんの骨転移による後肢の痛みを評価するため、がん細胞移植前、移植後1週間おきに4週間後まで痛みの評価を行った。がん細胞を含まない培養液のみを移植した群を対照群とした。測定には、フィラメントで後肢裏を刺激し、逃避反応で痛みの閾値を測定するフォンフライテスト、マウスが自発痛のため、肢を上を持ち上げる回数を測定するプリンチテスト、左右の後肢にかかる負荷重量を測定するインキャパシタンスターを用いた。がん細胞移植後2週間から4週間に様々な鎮痛薬の鎮痛効果を測定した。鎮痛薬として、モルヒネ:1, 3, 10, 30mg/kg、フェンタニル:0.1, 0.3, 0.6, 1mg/kg、オキシコドン:1, 3, 10, 20mg/kg、トラマドール:10, 30, 60, 100mg/kg を腹腔内投与し、経時的に鎮痛効果を測定した。

(2) 骨がん性疼痛モデルマウスを作製し、小動物行動解析装置を用いてオープンフィールド(OF)テスト、明暗テスト及び社交性テストを行った。がん細胞を移

植した群を sarcoma 群、がん細胞を含まない培養液のみを移植した群を sham 群、何も施術をしていない群を naïve 群とした。

OF テストは、四角形のフィールドを中央より外側へ 3 つのエリアに分け、中央にマウスを入れ各エリア内での運動量、立上り回数、滞在時間を 60 分間自動測定した。移植前と移植後 14 日目に測定を行った。次に薬剤の鎮痛効果を評価するため、移植後 2 週間から 4 週間にモルヒネ 1, 3, 10mg/kg を腹腔内投与し投与後 30 分から 60 分までの 30 分間同様に OF テストを行った。同量の生理食塩水を投与した群を対照群とした。

明暗テストは明箱と暗箱を連結させた容器にマウスを入れ、明箱と暗箱それぞれにおける運動量、立上り回数、滞在時間を 30 分間自動測定した。移植前と移植後 14 日目に測定を行った。次に薬剤の鎮痛効果を評価するため、移植後 2 週間から 4 週間にモルヒネ 1, 3, 10mg/kg を腹腔内投与し投与後 30 分から 60 分までの 30 分間同様に明暗テストを行った。同量の生理食塩水を投与した群を対照群とした。

社交性テストは 2 匹のマウスを四角形のフィールドに同時に放し、2 匹の合計運動量、接触した回数、接触後 5 秒以上不動になった回数を 60 分間自動測定した。naïve-naïve 群、sarcoma-sarcoma 群、naïve-sarcoma 群で試験をした。移植前と移植後に測定を行った。

4. 研究成果

(1) 骨がん性疼痛モデルマウスの作製に成功した。このがん細胞は C3H/HeN 系、BALB/c 系マウスにおいても、大腿骨に移植可能であることを明らかにした。

がん細胞を移植したマウスは、培養液のみを移植した対照群と比較し、移植 1 週間後から痛覚過敏、自発痛を示し、4 週間後まで経時的に悪化した。インキャパシタンステスターでの測定では 3 週間後から正常な右後肢への負荷重量と比較し、左後肢への負荷重量が減少した。鎮痛薬の鎮痛効果を測定した実験では、モルヒネ、フェンタニル、オキシコドン、トラマドールのいずれも、用量依存的にフォンフライテスト、プリンチテストで鎮痛効果が認められたが、インキャパシタンステスターでは鎮痛効果は評価できなかった。

(2) OF テストでは、sarcoma 群では、がん細胞移植前に比較し移植後 14 日目は運動量、立上り回数は有意に減少し、滞在時間においては、移植後は外側エリアでの滞在時間が有意に増加した。一方 sham 群では移植前と移植後に有意な変化は認められなかった。sarcoma 群での運動量、立上り回数の変化は、がんによる痛みの増強もしくは情動的な変化が影響し運動欲・探究心を抑制したためと考えられる。また滞在時間の変化は、がんによる侵害刺激により不安行動に変化が生じたためと解釈できる。次に薬剤の鎮痛効果を評価した実験では、モルヒネ 10mg/kg 投与群の運動量のみ生食投与群と比較して有意に増加した。

明暗テストでは、sarcoma 群の明箱での運動量が、移植前と比較して移植後有意に低下した。このことは、がんによる痛みが不安行動に変化を与えたためと考えられる。次に薬剤の鎮痛効果を評価した実験では、モルヒネ 10mg/kg 投与群において、運動量、立上り回数、滞在時間において生食投与群と比較して有意な差が認められた。しかしモルヒネ 10mg/kg 投与群における変化は、モルヒ

ネの副作用による影響が大きいのではないかと考えられる。

社交性テストでは、sarcoma-sarcoma群の接触した回数が、移植前と比較して移植後有意に低下した。このことは、がんによる痛みが相手に対しての興味や探究心に変化を与え、社交性を低下させたためと考えられる。

これまで、骨がん性疼痛モデルマウスを用いて行動学的実験を行った研究はなく、今回初めてがん性疼痛を行動学的観点から評価できることが明らかになった。さらにモルヒネの投与によって運動量が回復するなどの効果も見られた。このことはがん性疼痛に対する鎮痛効果と生活の質、予後との関係を解明する一助になると考えられた。

今回、膵臓がんモデルを用いた実験はできなかったが、今後は膵臓がんモデルも用いて、さらに複数の薬物を組み合わせることによる鎮痛効果の特徴についての検討が必要である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表](計 3 件)

二階哲朗, 勝部由貴子, 太田淳一, 齊藤洋司: マウス骨癌性疼痛モデルにおける自発痛および疼痛関連行動の検討. 日本麻酔科学会第 61 回学術集会, 2014 年 5 月 15 日 ~ 17 日, パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市).

Katsube Y, Nikai T, Ota J, Saito Y: Characteristics of pain-related behavior in chronic inflammatory model and cancer pain model in mice. 米国麻酔科学会, 2013 年 10 月 12 日 ~ 16 日, サンフランシスコ(アメリカ).

Yumiko Kirihara, Mayumi Takechi,

Kaoru Kurosaki, Yuta Kobayashi, Yoji Saito: STUDY OF BONE CANCER PAIN MODEL IN MICE: COMPARISON BY STRAIN AND SEX. 世界疼痛学会, 2012 年 8 月 27 日 ~ 31 日, ミラノ(イタリア).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

齊藤 洋司 (SAITO Yoji)
島根大学・医学部・教授
研究者番号: 50162243

(2) 研究分担者

橋本 龍也 (HASHIMOTO Tatsuya)
島根大学・医学部・講師
研究者番号: 00372681

桐原 由美子 (KIRIHARA Yumiko)
島根大学・医学部・助手
研究者番号: 90234400

中谷 俊彦 (NAKATANI Toshihiko)
島根大学・医学部・教授
研究者番号: 90237305