

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 24 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25861073

研究課題名(和文)子宮頸癌腔内照射における患者の苦痛を軽減し本邦の現状に即した麻酔法の開発と普及

研究課題名(英文) New approach to relieving pain and distress during high-dose-rate intracavitary irradiation for cervical cancer

研究代表者

根本 未歩 (Nemoto, Miho)

千葉大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：50568665

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,700,000円

研究成果の概要(和文)：子宮頸癌の根治治療において腔内照射は欠かせない治療法であるが、患者にとっては苦痛が大きい。患者の苦痛を軽減し、適切なアプリーター配置を達成するため、十分な除痛・鎮静処置は必須である。一方、わが国では多くの患者が鎮静・鎮痛の前処置を受けていない。腔内照射中の鎮静・鎮痛は麻酔科による管理が理想的であるが、すべての施設で可能となる方法ではないため、放射線治療医自身により施行可能な麻酔法の開発が望まれている。そこで、プロポフォル、ケタミンを組み合わせたProcedural sedationにより患者の苦痛を軽減し、安全でわが国の現状に即した、放射線治療医でも施行可能な麻酔方法を確立した。

研究成果の概要(英文)：In order to relieve the pain and distress experienced by women who undergo high-dose rate intracavitary radiotherapy (HDR-ICRT) for cervical cancer and to improve the current status of gynecological brachytherapy in Japan, a new intravenous anesthetic protocol involving the administration of a combination of propofol and ketamine was developed. We have demonstrated that our new intravenous anesthetic protocol produces appropriate fast-acting effects and can be performed by radiation oncologists.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：子宮頸癌

1. 研究開始当初の背景

子宮頸癌の治療において放射線治療は病期によらず子宮頸癌の治療において欠くことができない。放射線治療において腔内照射は外照射と併用して用いられ重要な役割を果たす。腔内照射とはタンDEMとオボイドという金属のアプリケーターを子宮内腔および腔に挿入し、その内部に線源を挿入することによって子宮頸部の主病巣に照射をする。この際に患者に苦痛を与えるため鎮静・鎮痛を図ることが推奨されている。これにより患者の苦痛を軽減し、理想的な線源の配置を達成し、病巣周囲の正常臓器(膀胱、直腸など)への被曝軽減を図ることが期待される。

驚くべきことに、わが国では多くの患者が鎮静・鎮痛の前処置を受けていない。除痛鎮静を行っている施設では様々な工夫がされているようであるが、鎮痛・除痛に難渋する症例も少なくない。麻酔科による管理が理想的であるが、様々な問題から麻酔科管理はすべての施設で行えないことが多く、放射線治療医が施行しているのが現状である。一方、欧米諸外国では麻酔科管理による全身麻酔や硬膜外麻酔が一般的である。

以前は、当千葉大学医学部附属病院で高線量率腔内照射時に用いる薬剤は非麻薬性鎮痛薬ペンタゾシン(商品名ソセゴン)および抗ヒスタミン薬ヒドロキシジン塩酸塩(商品名アタラックス-P)であった。この薬剤の組み合わせは比較的多くの施設で用いられていると思われる。まとまった報告はないが臨床経験上は、投与直後は鎮静・除痛の効果があるものの、不十分であり、患者の苦痛は大きく、非常に評判が悪い治療法であり、腔内照射を拒否する患者すらいた。そこで、当院の麻酔・疼痛・緩和医療科に依頼し、プロポフォール、ケタミンを組み合わせた静脈麻酔の方法を作成した。

プロポフォールは鎮静剤であり、その作用時間は6分程度とされている。副作用として低血圧、呼吸抑制がある。作用時間が短いため、副作用は短時間に消失するが、鎮痛作用はない。ケタミンは強力な鎮痛剤である。循環器系、呼吸器系を保持作用がある。循環器系・呼吸器系に対して反対の作用を持つ両者を組み合わせることで、投与量を減らしつつ、安全に、処置が行えるよう、鎮痛・鎮静を図ることができる。このため、プロポフォールとケタミンの組み合わせは様々な処置に用いられているが、腔内照射の際に用いた報告はほとんどない。

2. 研究の目的

麻酔科領域で研究が進んでいるプロポフォール、ケタミンの組み合わせを腔内照射中の麻酔に応用することにより、多くの子

宮頸癌患者が苦痛なく腔内照射を受けられることができるような鎮静法を開発する。そのために、本鎮静法の安全性・有効性を確認していくとともに、除痛が不十分な症例の特定および対策法の確立を目指す。また、本邦において腔内照射の前処置が進まない現状を調査し、問題点を明らかにすることで、多くの子宮頸癌患者が苦痛なく腔内照射を受けられるよう、放射線治療医による安全な前処置施行のシステムを開発することを目的とするものである。

3. 研究の方法

【対象】対象は本鎮静法を開始した2008年12月以降、タンDEMとオボイドを用いて腔内照射を行い、本鎮静を受けた症例とした。初期6例は麻酔科管理。その後は当科で管理した。

【方法】本鎮静法は薬剤としてプロポフォール、ケタミンを使用する。それ以外に必要な装備等は酸素、生体モニター(心電図、血圧、酸素飽和度、呼吸数)、Patient-controlled analgesia pump、救急カートである。麻酔科医の指導のもと、放射線治療医と看護師が訓練を受けてから、本プロトコルを導入した。また、緊急事態が発生した際には救急部に連絡を取るような安全体制をとった。

患者入室後、予防的な酸素投与(2L/min)、末梢静脈路確保、生体モニター装着し、vital signの監視をまず行う。その後、プロポフォールの投与を開始する。プロポフォールはloading does 10 mg、continuous does 2 mg/kg/hrで投与した。投与は市販のシリンジポンプでも可能であるが、当院ではi-Fusor PCAポンプ(JMS, Tokyo, Japan)を用いた。PCAポンプはbolus does 20 mg、lock-out time 5 min、回数制限4回/hrと設定し痛みがある場合には自分で押せることを患者に説明した。プロポフォール開始と同時に、ケタミンも投与を開始した。ケタミンは1 mg/kgを生食100 mlに混注し側管から自然滴下した。ケタミンがおよそ半量投与された後、患者を砕石位とし処置を開始した。腔内照射の後、プロポフォールをボラス投与し、器具を抜去した。

腔内照射はmicroSelectron(Nucletron BV, Veenendaal, The Netherlands)、イリジウム192を用いた。腔内照射計画はPLATO(Nucletron BV, Veenendaal, The Netherlands)を使用して2次元計画を行った。

各腔内照射後に患者アンケートを渡し、回収した。疼痛の程度、満足度、処置中の記憶などを調査した。疼痛の程度はVisual analog scale(VAS)を用いて評価した。後方視的に有害事象について評価を行った。

4. 研究成果

【結果】2011年までの間に57例、178処置

に対して本鎮静法を行った。そのうち、22例 50 処置は外来であった (表 1)。

表 1 . 患者背景

Total no. of patients	57
EBRT + HDR ICRT	56 patients
HDR ICRT alone	1 patient
Total no. of sessions	178
Outpatients	22 patients, 50 sessions
Age, years	59 (27 - 82)
FIGO stage	
IA	0
IB	6
IIA	12
IIB	20
III	2
III	15
IVA	1
Recurrence of CIS	1
ECOG PS	
0	33 (55.9%)
1	20 (34.5%)
2	3 (5.2%)
3	2 (3.4%)
ASA*	
1	31 (54.4%)
2	16 (28.1%)
3	9 (15.8%)
4	1 (1.8%)
Weight	
Mean	49.6 kg
Range	29.6 - 116.8 kg
Height	
Mean	153.2 cm
Range	138.7 - 167.0 cm
Reproductive history	
No. of pregnancies	0 - 8 (mean: 3)
No. of deliveries	0 - 4 (mean: 2)
Nulligravida	7 patients

VAS 疼痛スコアは Fig. 1 に提示した。VAS 中央値は 0(0-10)と良好な除痛効果であった。また、満足度についてのアンケートから 47%の処置で「満足」、34%の処置で「とても満足」という回答を得た。処置中の記憶については「まったく覚えていない」と回答したのが 34%であった。

表 2 に有害事象の頻度・程度を提示する。最も頻繁に認めたのは Grade 1-2 の悪心で 34% 14 例に認めた。しかし、14 例中 13 例で CDDP の同時併用をしており、腔内開始前から悪心を認めていた。Grade 3-4 の重篤な有害事象は認めなかった。これらの有害事象は一過性で、短時間に消失するもので、救急部の介入は必要としないものであった。

Fig. 1 Histogram of the visual analogue scale during HDR-ICRT.

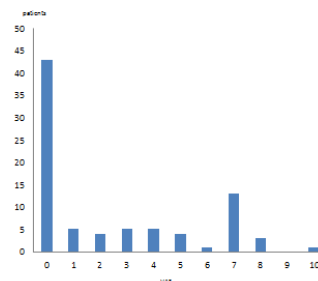


表 2 . 有害事象

	G1	G2	≥G3	Total
Hypoxia	0	7 (7 %)	0	7 (7 %)
Hypertension	11 (11 %)	0	0	11 (11 %)
Nausea and vomiting	17 (18 %)	14 (14%)	0	33 (34%)

【考察】

本鎮静法は一般的な医療機関にもある備品・薬品を用いて、十分な除痛効果を、安全に提供することができた。この結果を受けて当院では 2011 年以降、原則全例に本鎮静法を用いている。

プロポフォールとケタミンを組み合わせた鎮静法を腔内照射に用いて、安全性・有効性を検証した研究は今までに類を見ない。本研究により、子宮頸がん腔内照射に伴う苦痛を少しでも安全に軽減する鎮静法に寄与した。

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)

〔雑誌論文〕(計 6 件 すべて査読有り)

1. Watanabe Nemoto M, Nozaki-Taguchi N, Togasaki G, Kanazawa A, Kurokawa M, Harada R, Kobayashi H, Isono S, Uno T. New approach to relieving pain and distress during high-dose-rate intracavitary irradiation for cervical cancer. *Brachytherapy*. 2015;14(5):642-7. 10.1016/j.brachy.2015.04.009

2. Hanawa S, Mitsuhashi A, Usui H, Yamamoto N, Watanabe Nemoto M, Nishikimi K, Uehara T, Tate S, Uno T, Shozu M. Daily low-dose Cisplatin-based concurrent chemoradiotherapy for the treatment of cervical cancer in patients 70 years or older. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25(5):891-6. 10.1097/IGC.0000000000000436

3. Kurokawa M, Watanabe Nemoto M,

Harada R, Kobayashi H, Horikoshi T, Kanazawa A, Togasaki G, Abe Y, Chazono H, Hanazawa T, Okamoto Y, Uno T. Initial experience of radiotherapy plus cetuximab for Japanese head and neck cancer patients. *J Radiat Res.* 2015;56(5):849-55. 10.1093/jrr/rrv038

4. Watanabe Nemoto M, Isobe K, Togasaki G, Kanazawa A, Kurokawa M, Saito M, Harada R, Kobayashi H, Ito H, Uno T. Delayed renal dysfunction after total body irradiation in pediatric malignancies. *J Radiat Res.* 2014;55(5):996-1001. 10.1093/jrr/rru041

5. Mitsuhashi A, Usui H, Nishikimi K, Yamamoto N, Hanawa S, Tate S, Watanabe-Nemoto M, Uno T, Shozu M. The Efficacy of Palonosetron Plus Dexamethasone in Preventing Chemoradiotherapy-induced Nausea and Emesis in Patients Receiving Daily Low-dose Cisplatin-based Concurrent Chemoradiotherapy for Uterine Cervical Cancer: A Phase II Study. *Am J Clin Oncol.* 2014;23:1453-8. 10.1097/COC.000000000000117

6. Mitsuhashi A, Uno T, Usui H, Nishikimi K, Yamamoto N, Watanabe M, et al. Daily low-dose cisplatin-based concurrent chemoradiotherapy in patients with uterine cervical cancer with emphasis on elderly patients: a phase 2 trial. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;23(8):1453-8. 10.1097/IGC.0b013e3182559bda

〔学会発表〕(計3件)

1. Watanabe Nemoto M, Togasaki G, Kanazawa A, Kurokawa M, Harada R, Kobayashi H, Uno T. Preliminary result of MRI based image guided brachytherapy in cervical carcinoma. World Congress of Brachytherapy. 2016/06/27-06/29 San Francisco (USA).

2. Watanabe Nemoto M, Togasaki G, Kanazawa A, Kurokawa M, Harada R, Kobayashi H, Uno T. Preliminary result of MRI based image guided brachytherapy in cervical carcinoma: Chiba University experience. The 15th International Congress of Radiation Research. 2015/05/25-05/29 国立京都国際会館(京都府・京都市).

3. Watanabe Nemoto M, Togasaki G, Kanazawa A, Kurokawa M, Harada R, Kobayashi H, Uno T. Preliminary result of

MRI based image guided brachytherapy in cervical carcinoma: Chiba University experience. The 74th Annual Meeting of the Japan Radiological Society. 2015/04/16-04/19 パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

根本 未歩 (MIHO NEMOTO)

千葉大学・大学院医学研究院 講師

研究者番号 : 50568665