

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告（総括）

がん治療による神経系合併症（認知機能障害と痛み）の緩和に関する研究

業務主任者 山内 照夫 聖路加国際大学 聖路加国際病院 腫瘍内科 部長

研究要旨：がん治療に伴う神経系合併症として(1)認知機能障害と(2)痛みが挙げられる。

(1)認知機能障害：がん治療（手術、化学療法、放射線治療）はせん妄を引き起こすことがあり、せん妄の改善後にも認知機能障害が遷延することがある。さらに、化学療法剤自体が中枢神経系を傷害し認知機能を低下させるケモブレイン（ChemoBrain）の存在が明らかになってきた。これらががん治療に伴う認知機能障害の発症機序は明らかになっておらず有効な予防法と治療法がなく、認知機能の障害はがん患者のADLとQOLを大きく損なう原因となっている。

(2)がん治療に伴う痛み：化学療法による末梢神経障害性疼痛としびれはオピオイド鎮痛薬を含む各種鎮痛薬に抵抗性を示すことが珍しくなく新規治療法の開発が望まれる。近年、がん治療期患者とがん生存者の就労困難が社会問題化しており、その原因の一つとして認知機能の低下と手指の痛みとしびれによる巧緻性の低下が挙げられ、これらへの対策はがん患者だけでなく社会経済的観点からも必須である。本申請では、神経科学で先進的な成果を上げている研究者とがん医療に携わる臨床医が有機的に連携し、がん治療期の神経系合併症に対する予防法と治療の開発を通じてがん治療期患者とがん生存者のQOL改善を目標とする。

がん治療の神経系合併症(1)認知機能低下ではせん妄とケモブレインのいずれも大脳白質線維の萎縮が報告されており、A. ケモブレインとせん妄における認知機能障害の心理物理評価法の開発とこれまで我々が取り組んできた神経脱髄バイオマーカー(リン酸化ニューロフィラメント重鎖pNF-H)を指標とした神経保護薬による予防法と治療法の実験を行う。(2)痛みに対しては、B. 我々が既に複数の神経障害性疼痛疾患に対して鎮痛効果を明らかにしてきた経頭蓋大脳運動野磁気刺激療法（rTMS）の化学療法誘発性神経障害性疼痛に対する有用性の検証と、C. 化学療法誘発性末梢神経障害の発症・重症化と治療反応性を規定する遺伝子多型の解析を当該施設での倫理規定に従って実施する。がん治療による神経系合併症である認知機能低下と痛みは、患者のみならず患者家族を苦しめ、そのADLとQOLの低下は著しい。本研究はがん治療初期からの積極的な支持療法の展開が期待でき、がん患者およびその家族の豊かな国民生活の維持に多大な貢献をする。

担当責任者

山内 英子 聖路加国際大学 聖路加国際病院 乳腺外科 部長

住谷 昌彦 東京大学医学部附属病院 緩和ケア診療部 准教授（部長）

下條 信威 筑波大学 医学医療系臨床医学域 救急・集中治療部 講師

齋藤 繁 群馬大学 大学院医学系研究科 麻酔神経科学 教授

緒方 徹 国立障害者リハビリテーションセンター研究所

障害者健康増進・スポーツ科学支援センター センター長

小松 浩子 慶応義塾大学 看護医療学部 教授

齋藤 洋一 大阪大学 大学院医学系研究科 脳神経機能再生学 特任教授

池田 和隆 東京都医学総合研究所 精神行動医学研究分野プロジェクトリーダー

下川 敏雄 山梨大学 大学院医学工学総合研究部 准教授

A. 研究目的

がん治療の合併症としての認知機能障害の評価と治療法の開発：

がん化学療法ではケモブレインと呼ばれる認知機能障害を引き起こす。ケモブレインは記憶力や注意力等の障害が起こりがん患者の就労やADLの阻害因子となる。これまで我々は中枢神経系脱髄マーカーpNF-Hの有用性を提唱（Spinal cord 2011）し、これを指標として化学療法が中枢神経系を累積的に傷害することを予備的に明らかにした（ASCO2014 発表）。pNF-H 値と認知機

能、脳MRIを組み合わせたケモブレインの客観的評価法を確立し、さらに神経保護薬によるケモブレイン予防法の開発を行う。また、がん術後患者2-50%に発症するせん妄は一時的な精神症状が改善した後も認知機能障害が遷延することがある。せん妄に対してもpNF-Hを中心とした認知機能評価法を確立し、せん妄の早期診断と治療を実現させる。せん妄はがん生命予後の阻害因子であることが知られており、がん治療の成功のためにも極めて重要である。がん治療の合併症である認知機能障害の評価方法と治療法の開発を通じて、がん患者の就労支援やADLの改善・維持を目的とする。

化学療法誘発性末梢神経障害性疼痛の機序解明と治療標的の探索：

がん治療期の痛みを含めたがん性疼痛の罹患数は25万人/年と推計され、このうち化学療法にともなう神経障害性疼痛は5万人と推計される。神経障害性疼痛は薬物療法抵抗性のため、これまで我々は経頭蓋大脳運動野磁気刺激療法（rTMS）の鎮痛効果を確立（Pain2008, 2013）しLancet Neurology（2007）でも期待の新治療法として取り上げられている。化学療法誘発性末梢神経障害に対して痛みとしびれ、上肢巧緻機能に対する独

立した有用性を検証し、がん患者の就労支援やキャンサーサバイバーシップに貢献する。また、化学療法によって生じる末梢神経障害の重症度は患者毎に大きく異なる。これまで我々は侵害受容性疼痛の重症度や鎮痛薬反応性を遺伝子多型解析によって明らかにしており、この手法を用いて化学療法誘発性末梢神経障害の発症・重症度に寄与する遺伝子と鎮痛薬反応性を規定する遺伝子を探索し、化学療法薬と鎮痛薬の選択・用量についてのオーダーメイド医療展開の礎とするとともに基礎的研究を通じて機序解明と新規鎮痛薬の候補分子を探索する。

これらががん治療に関連した神経系合併症の機序解明と治療法に関する研究は、がん患者のQOL改善・維持とがん治療の成績向上だけでなくがん患者の就労支援と医療費の削減に寄与すると期待できる。

B. 研究方法

1-1: がん治療の合併症としての認知機能障害

A) pNF-Hを用いた血液バイオマーカーの有用性検証と重症度評価：化学療法誘発性認知機能障害（ケモブレイン）とせん妄

担当責任者：山内英子、住谷昌彦、下條信威、齋藤繁、緒方徹

術前または術後補助化学療法を開始する予定の乳癌患者を対象とし、pNF-H採血を化学療法開始前と経過中と化学療法終了後に行う。認知機能検査は化学療法開始前と終了1か月以内に行う。pNF-H陽性群と陰性群の2群に分け、認知機能検査との相関および、後述する関連研究として頭部MRI所見との変化を調べ、pNF-Hとの相関関係を統計解析する。

B) 認知機能の心理物理評価方法の確立

担当責任者：山内英子、住谷昌彦、下條信威、齋藤繁、緒方徹

上記1-1 A) 研究の対象患者に対して、認知機能

検査 TMT、COWA、HVLt-R を化学療法開始前と終了 1 か月以内に行う。pNF-H 陽性群と陰性群の 2 群に分け、認知機能検査との相関および、後述する関連研究として頭部 MRI 所見との変化を調べ、pNF-H との相関関係を統計解析する。

C) 脳 MRI volumetry を用いた脳白質量の定量化

担当責任者：山内英子、住谷昌彦、下條信威、齋藤繁、緒方徹

上記 1-1 A) 研究の対象患者に対して、化学療法開始前と終了後で、脳 MRI の灰白質と白質の容積を定量化 (Volumetry) し、認知機能評価および研究中の血清マーカー (pNF-H) との相関を統計学的に検討する。頭部 MRI は化学療法施行前と化学療法終了 1 か月以内に、1 名に対して計 2 回撮影を行う。Volumetry は、VBM 解析ソフト BAAD を用いて行う。

※業務計画書 1-1 : D) 「神経保護薬を用いた認知機能障害の予防法の開発」については、今年度は実施せず、次年度に実施する。

D) 認知機能障害の分子メカニズムの解明

動物

本研究では 8 週例の雄 Wistar ラットを使用する。全てのラットは 4 グループに分け、1 グループの数は 10 匹とした。1 グループは control ラットとして通常のホームケージ内で飼育する。2 グループは騒音のみに暴露。3 グループは LPS を投与した高炎症モデルラットを使用。そして、4 グループは高炎症モデルラットを騒音に暴露する。これらの 4 つのグループを観察する。

騒音

音量、音の発生の間隔は事前研究をもとに作成予定。騒音の種類は Tone Generator ソフト

から作成したホワイトノイズを使用し、Sound Engine Free ソフトで Hz を 1000~44100Hz に設定する。実験は筑波大学動物実験センターの一室を使用し、音以外の環境変化は実験開始以前と変化がでないように最低限に保ち、騒音を外部に漏らさないために、ラットのゲージが収容できる 70×50×40cm 防音箱内で騒音を発生させる。作成した音源をアンプ (種類は現在、検討中) を使用し音量を増幅し、スピーカー (SC-A7L2) をラットゲージの両端におき white noise を発生させる。音量はラットに暴露させる前に騒音計 (SMART SENSOR®) を使用して測定する。対象ラットは LPS を投与直後から騒音に暴露させ、暴露時間は、事前実験で LPS 投与後のラットが Y-maze の測定が可能になる 48 時間とする。

LPS

高炎症モデルラットは Alexander によるモデルを使用する (17)。Wistar rats 250 - 300 g に LPS10mg/kg (大腸菌 055 : B5 を生理的食塩水にて溶解) を腹腔内への投与し 24 時間に観察する。一方で、control 群、騒音のみの群には同様量の滅菌生理的食塩水 10mg/ kg を腹腔内に投与する。

外科処置、検体採取

全てのラットは Y-maze 試験後にペントバルビタールナトリウム (50mg/kg) によって麻酔をした後に解剖し、血液サンプルは腹部切開後に下大静脈より採取する。またコルチコステロンの発現に日内変動があるため、採血は 9~10 時の間に採取し、採血後に脳を取り出す。全てのラットから取り出した脳を 4%パラフィン溶液で固定したのちにメタノールにて脱水し、保存しておく。

Y-maze、高次機能評価

全てのラットは騒音暴露後に Y-maze テストを実施し、自発交替行動率を測定する。使用した Y-maze は走路長 60cm、走路幅 10cm、高さ 20cm のサイズのものを使用する。3 つあるアームのうちの 1 つの先端にラット置き、8 分間にわたって迷路内を自由に探索させる。ラットが移動したアームを順番はビデオにて記録する。各アームへの移動回数（総アーム選択数）と、連続して異なる 3 本のアームを選択した数（交替行動数）を測定する。交替行動数÷総アーム選択数-2×100=交替行動率（%）とし、これを作業記憶の指標とする。各試験は試験実施前に Y-maze の通路はアルコールで洗浄し、紙タオルで拭いた後に実施する。

測定物質

4%パラフィン液で固定した脳は 3μl の厚さに切片をスライスし、S100B、TUNEL、MDA、TNF-α、IL-1、IL-6 の免疫組織染色を行う。血液サンプルはエチレンジアミン四酢酸入りの採血管を使用し血漿を採取した。血漿からはコルチコステロンを測定する。

E) 乳がん患者の化学療法誘発性認知機能障害に対する活性化プログラムの開発

担当責任者：小松浩子、山内英子

プログラムの Feasibility 検証研究を下記の方法で行った。

化学療法を受けている乳がん患者で認知機能障害を指摘されている患者 20 名を対象とした。ヨガによる心身の活性化を目的として、ヨガによる身体プラクティス、呼吸、瞑想による心身の活性化促進、それによる認知感覚の調整を図った。研究者およびヨガインストラクター（インストラクター経験 15 年、これまでに脆弱な高齢者を対象に指導した経験を有する）が協働して行った。主として研究者がプログラムの全体の展開を行い、

ヨガインストラクターは、ヨガの実際を説明・指導した。活性化の評価として介入前後で患者自身が記録したヨガ記録日誌、自記式質問紙や診療録より認知機能、不安およびうつ状態、QOL、倦怠感に関するデータを収集した。データ解析は、測定時期における単変量解析（頻度・平均・SD 等の記述統計の算出）を行った。

Feasibility はプログラムへの参加率（研究説明を受けたもののうちプログラムへの参加を承諾したものの割合）とプログラム継続率（参加者のうち、プログラム開始から終了時（3ヶ月）までのヨガの実施を完遂したものの割合）で測定した。また、プログラムの理解度、有用性・継続希望について 4 件法のリッカート尺度で測定した。併せて、プログラムの利便性・有用性について、プログラム終了時にフォーカスグループインタビューを行った。

1-2: 化学療法誘発性末梢神経障害性疼痛

A) 経頭蓋大脳運動野磁気刺激療法（rTMS）の効果検証

担当責任者：齋藤洋一、住谷昌彦、齋藤繁、下川敏雄

乳癌および婦人科癌に対する化学療法による四肢の末梢神経障害性疼痛の患者を対象とし、外来化学療法時に週 1 回施行する。rTMS (5Hz 90%または100%安静時運動閾値)を片側一次運動野（手の領域）、片側一次運動野（足の領域）、偽刺激を行って、除痛効果と安全性を評価する。疼痛は疼痛尺度とマギル疼痛質問表 2 によって評価する。乳癌 12 例、婦人科癌 12 例を予定している。

B) 化学療法誘発性末梢神経障害の発症・重症化と治療反応性を規定する遺伝子多型解析によるオーダーメイド医療基盤整備と新規鎮痛薬の候補分子探索

担当責任者：住谷昌彦、下條信威、齋藤繁、池田和隆

①末梢神経障害発症及びがん性疼痛重症化の遺

伝的探索

がん性疼痛（がん化学療法誘発性末梢神経障害およびがん終末期疼痛）を有する患者を対象とする。痛みとしびれの強度および日常生活上の支障度を評価する。がん終末期疼痛患者では、内臓や骨への転移による侵害受容性疼痛と神経叢・脊髄浸潤による神経障害性疼痛を評価し、それぞれの病態に分類する。オピオイド鎮痛薬による治療が行われている患者では、オピオイド鎮痛薬の導入量ないしは増量に対する疼痛強度の低減率を求め、オピオイド鎮痛薬反応（感受）性の指標として利用する。

患者の遺伝子多型については、全ゲノムの一塩基多型を解析する。がん性疼痛患者全体および痛みの病態毎の患者群に対して、疼痛強度の重症化およびオピオイド鎮痛通訳反応性（感受性）を規定する遺伝子多型をゲノムワイド関連解析および疼痛関連分子遺伝子に注目した関連解析を行う。

②オピオイド鎮痛剤感受性の遺伝的探索

P2RX7 遺伝子領域の多型及び *TRPC3* の遺伝子近傍領域の rs1465040 多型に関して、ゲノム DNA を解析し、遺伝子型を決定し、遺伝子多型と臨床データとの関連解析を行った。一方、予測式の構築及び検証においては、量的変数の各因子について、正規分布に近似するために対数変換を行い、それぞれ重回帰分析及び単回帰分析を行った。統計解析ソフトウェアとしては SPSS for Windows (SPSS Inc.) を用いた。ハプロタイプ解析には HPlus v. 3.2 software を用いた。また、連鎖不平衡 (linkage disequilibrium; LD) 解析においては、Haploview v. 4.2 を用いた。

C) 神経障害性疼痛の分子メカニズム解明

担当責任者：住谷昌彦、下條信威、齋藤繁、緒方徹、齋藤洋一、下川敏雄

①神経障害性疼痛に対するモルヒネの鎮痛作用

減弱に対する脊髄 5-HT₃ 受容体の関与

神経障害性疼痛モデル (SNL) は雄ラットの L5 脊髄神経を結紮切離し作成した。モルヒネを腹腔内投与し逃避閾値を paw pressure test によって測定した。脊髄後角からのマイクロダイアリススによって、モルヒネ投与後の 5-HT とノルアドレナリン (NA) を測定した。モルヒネ投与後の RVM の反応を観察する為、5-HT ニューロンと c-Fos による免疫二重染色を行った。有意差検定は分散分析を用い $P < 0.05$ を有意差ありとした。

②神経障害痛モデルラットにおける髄腔内ブプロピオン（ドパミン・ノルアドレナリン再取り込阻害薬）の鎮痛効果および脊髄後角でのノルアドレナリン・ドパミンの経時的推移

雄 SD ラットの L5 脊髄神経を切断し神経障害性疼痛モデル (SNL) を作成した。髄腔内にカテーテルを留置しブプロピオンや拮抗薬を投与した。鎮痛効果は paw pressure test を用いて逃避閾値を測定してその評価とした。SNL ラットの脊髄後角（腰膨大部）からマイクロダイアリスス法によって、ブプロピオン髄腔内投与後のノルアドレナリン（以下 NA）とドパミン（以下 DA）の変化を高速液体クロマトグラフィー（以下 HPLC）で測定した。さらに L5 脊髄神経切断後の NA と DA の含有量の経時的変化を、腰膨大部脊髄後角のホモジェネートを作成し HPLC で測定した。分散分析で $p < 0.05$ 以下を有意差ありとした。

D) pNF-Hを用いた血液バイオマーカーの有用性検証と重症度評価

担当責任者：山内英子、住谷昌彦、下條信威、齋藤繁、緒方徹

化学療法を受けている、もしくは、終了した乳がん患者 67 例の血中リン酸化ニューロフィラメント重鎖 (pNF-H) を ELISA 法で計測し 70.5pg/ml をカットオフ値とした。また、四肢末端に対象性

の疼痛を持つ患者を化学療法誘発性末梢神経障害 (Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: CIPN) 陽性と評価し、pNF-H 陽性例と CIPN 陽性例の割合をカイ二乗検定し $p < 0.05$ を統計学的有意差とした。

(倫理面への配慮)

それぞれの研究は、人を対象とする臨床研究においては、「ヘルシンキ宣言」「疫学研究に関する倫理指針」「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」など各指針を順守して人権擁護に配慮し、各施設の倫理委員会の承認を得て研究を実施した。また、動物研究においては、当該施設の倫理委員会によって承認されたガイドラインに沿って研究を行った。

C. 研究結果

1-1: がん治療の合併症としての認知機能障害

A) pNF-Hを用いた血液バイオマーカーの有用性検証と重症度評価: 化学療法誘発性認知機能障害 (ケモブレイン) とせん妄

担当責任者: 山内英子、住谷昌彦、下條信威、齋藤繁、緒方徹

B) 認知機能の心理物理評価方法の確立

担当責任者: 山内英子、住谷昌彦、下條信威、齋藤繁、緒方徹

C) 脳 MRI volumetry を用いた脳白質量の定量化

担当責任者: 山内英子、住谷昌彦、下條信威、齋藤繁、緒方徹

同一患者に対して行う上記3研究においては2015年2月24日時点で、7名が研究参加に同意し、化学療法開始前の頭部MRIおよび認知機能評価およびpNF-H採血を行った。まだ化学療法を終了した患者はいないため、データ解析は未施行である。

D) 認知機能障害の分子メカニズムの解明

今のところ、具体的なデータは得られていない。

E) 乳がん患者の化学療法誘発性認知機能障害に対する活性化プログラムの開発

担当責任者: 小松浩子、山内英子

1. 対象者の特性

本プログラムに計 21 名が参加した。対象者の平均年齢は 43.94 歳 (SD = 6.5)、職業はフルタイム 7 名 (33.3%)、パートタイム 3 名 (14.3%)、専業主婦 10 名 (47.6%) であった。

2. プログラムの実施状況

(1) プログラム実行可能性の評価

a) ヨガプログラム参加率、継続率

ヨガセッションは計2回開催した。初回が21名 (100%)、初回ヨガセッションから1ヶ月後の2回目は14名/21名 (66.7%) が参加し、6名は欠席した。その6名の欠席者は研究参加継続を希望し、自宅でDVDを用いたヨガを継続した。

3ヶ月分のヨガ記録日誌の回収率は21名中10名 (47.6%) であった。初回のヨガセッションから1ヶ月間 (28日間)、2ヶ月間 (56日間)、3ヶ月間 (74日間) の各々の期間の平均実施率は52.4-56%であった。また、1日あたりの平均実施時間は26.3-28.9分で増減はほとんどなかった。

DVDのヨガプログラムは、4つのコース (「呼吸法」「ウォームアップコース」「ゆったりコース」「アクティブコース」) で構成され、コース別に実施率を集計すると、4コースのうちウォームアップコースの平均実施率は40.9-43.75%と最も高い割合であった。次いで「ゆったりコース」は38.9-41%、その次に「呼吸法」の実施率が35.9-42%を占めた。4コースのうち平均実施率が最も低いコースは「アクティブコース」21.8-22.25%であった。ただし、4つのコースの平均実施率は3ヶ月間ほぼ一定していることも明らかになった。

b) プログラムの理解度、有用性、継続希望

プログラムの理解度、有用性、継続希望に関する

る質問紙は初回のヨガセッション後1ヶ月と3ヶ月の計2回、対象者へ回答してもらった。回収率は1ヶ月18名/21名(85.7%)、3ヶ月15名/21名(71.42%)であった。

プログラムの理解度に関しては、1)ヨガを用いた活性化プログラム(以下、プログラム)の目的は明確だったか。「そう思う」48.5%、「非常にそう思う」51.5%、2)このプログラムの内容は理解しやすかったか。「そう思う」42.4%、「非常にそう思う」57.6%、3)ヨガの留意点はわかりやすかったか。「そう思う」60.6%、「非常にそう思う」39.4%と理解度はいずれも高かった。

一方、4)ヨガを日々の生活の中で実施するのは容易だったかの問いは「そう思う」45.5%、「非常にそう思う」12.1%という回答であった。一方、「全くそう思わない」6.1%、「そう思わない」36.4%であった。特に1ヶ月後よりも3ヶ月後の方が、「全くそう思わない」13.3%、「そう思わない」46.7%と増加していた。

6)このプログラムの内容は日常生活に役立つものか、という問いは、「非常にそう思う」18名(54.5%)、「そう思う」13名(39.4%)、「そう思わない」2名(6.1%)であった。1ヶ月後と3ヶ月後で比較すると「非常にそう思う」が1ヶ月後は13名(72.2%)と高い得点であったが、3ヶ月後は5名(33.3%)に減少し、「そう思わない」が2名(13.3%)に増加した。

プログラムの満足度に関しては、7)このプログラムの内容に満足したかと問い、「非常にそう思う」20名(60.6%)、「そう思う」13名(39.4%)で、満足度は高かった。継続希望については、全体で「非常にそう思う」20名(60.6%)、「そう思う」13名(39.4%)であった。一方、1ヶ月後と3ヶ月後の結果を比較すると、3ヶ月後の継続希望は、「非常にそう思う」13名(72.2%)から7名(46.7%)にやや減少傾向であることも示された。

c) ヨガ記録日誌(自己記録用)の活用について

ヨガ記録日誌を初回ヨガセッション後、1ヶ月間(28日間)利用した者が18名/21名(85.7%)、2ヶ月間(56日間)利用した者は14名/21名(66.6%)、3ヶ月間(72日間)の利用した者は10名/21名(47.6%)であった。日誌が利用されなかった理由として、「汚してしまった」「ヨガが実施できなかった」「紛失した」などが理由であった。

d) ヨガを実施しなかった(休んだ)理由

質問紙の自由記述より、調査期間中にヨガを実施しなかった(休んだ)理由については、身体的、心理、社会的な内容に分類された。

身体的な理由は「体調不良」が多く、主に手術や化学療法による後遺症や副作用症状(嘔気、疲労感、関節痛)であった。

心理的な理由として、「やる気が起きない」「気分のムラがあった」「気持ちにゆとりがない」など、ヨガを行うことで気分がスッキリすることを実感していながらも、思うようにならないなどの心理的状況が記述された。社会的理由としては、仕事や家事、子育てのためにヨガをする時間と環境の確保が難しいという理由が多かった。

(2)本プログラムによる倦怠感、うつ、不安、QOLとの関連

a) 倦怠感

倦怠感はcancer fatigue scaleによって測定した。一元配置分散分析を行った結果、ヨガ介入プログラムによりCFS認知的倦怠感有意に改善した($F = 3.50, p = .038$)。多重比較の分析結果、ヨガ介入プログラムによりCFS認知的倦怠感1回目(mean 9.9, SD=3.39)と2回目(mean 7.7, SD=2.16)との得点に差を認めた($p = .037, 95\%CI: -4.443, -0.118$)。それ以外は差を認めなかった。

b) 認知機能の変化の自己評価

主観的認知機能評価の質問紙 (CFQ) を用いて、データ収集を行った結果、1ヶ月後、3ヶ月後のいずれも差を認めなかった。

c) 不安、うつ状態、Quality of life

ヨガプログラムはHADおよびFACT-Bのいずれも差を認めなかった。

d) ヨガプログラムの実施状況と倦怠感、うつ、不安、QOLとの関連

ヨガ記録日誌を3ヶ月利用し、回収された10名について、日誌の記載内容からヨガの実施状況を抽出し、倦怠感、QOL、うつ、主観的認知機能障害との関連をpearson相関係数で検定を行った。その結果、「実施時間合計数」が多いほど、CFS 身体的倦怠感 ($r = -.777, p = .014$)、QOL の身体的健康感 ($r = .865, p = .003$)、FACT-B Total score ($r = .716, p = .03$) との相関を認めた。また「1日あたりの平均実施期間」は、CFS 身体的倦怠感 ($r = -.916, p = .001$)、CFS 認知的倦怠感 ($r = .673, p = .047$)、CFS 総合的倦怠感 ($r = .855, p = .003$) および QOL の身体的健康感 ($r = .862, p = .003$)、乳癌関連項目 ($r = .682, p = .043$)、FACT-B Total score ($r = .856, p = .003$) との相関を認めた。

ヨガのコース別では、「呼吸法」はCFS 身体的倦怠感 ($r = -.650, p = .042$) の得点に差を認め、「ウォームアップコース」は身体的倦怠感 ($r = -.639, p = .047$)、FACT-B Total score ($r = .634, p = .049$)、「アクティブコース」は、QOL の身体的健康感 ($p = .036$) と機能的健康感 ($p = .045$)、そして、「ゆったりコース」は身体的倦怠感 ($r = .664, p = .036$)、乳癌関連項目 ($r = .647, p = .043$) の得点に差を認めた。

(3) ヨガプログラムに対するインタビューの結果

ヨガプログラム終了後、2つのグループにフォーカスグループを行い、21名中6名が参加した。インタビュー

は30分~60分で、主に次の6つの内容に分類された(①心身の状態や日常生活の変化、②ヨガを日々の生活で行うことについて、③うっかりミス、物忘れなどの症状の変化、④ リフレ Ring のプログラムの構成について、⑤ ヨガの継続性について、⑥リフレ Ring の今後の改善点について)。

1-2: 化学療法誘発性末梢神経障害性疼痛

A) 経頭蓋大脳運動野磁気刺激療法 (rTMS) の効果検証

担当責任者：齋藤洋一、住谷昌彦、齋藤繁、下川敏雄

乳腺内分泌外科、産婦人科での説明会を行った。現在、患者のリクルート中である。

B) 化学療法誘発性末梢神経障害の発症・重症化と治療薬反応性を規定する遺伝子多型解析によるオーダーメイド医療基盤整備と新規鎮痛薬の候補分子探索

担当責任者：住谷昌彦、下條信威、齋藤繁、池田和隆

①末梢神経障害発症及びがん性疼痛重症化の遺伝的探索

末梢神経障害の原因分子として報告が多い神経栄養因子の一つである pleiotrophin (PTN) との疼痛重症度の関連解析から、PTN 遺伝子上の rs11764598 の一塩基多型によって疼痛の重症化が異なることが示された。

②オピオイド鎮痛剤感受性の遺伝的探索

下顎形成術の症例において *P2RX7* 遺伝子領域の多型 (Single nucleotide polymorphism; SNP) に対して LD 解析を行ったところ、合計5個の LD ブロックが同定され、その代表として6個のタグ SNP が選出された。それらのタグ SNP に対して、個別解析及びハプロタイプ解析を行った結果、個別解析においては、6個のタグ SNP のうち、1個のみ

が術後 24 時間の Visual analogue scale (VAS) の痛みスケールにおいて高いスコアの傾向を示した。また、ハプロタイプ解析においても、有意に高い痛み感受性と低いフェンタニルの鎮痛効果を示すタイプや低い痛み感受性と高いフェンタニルの鎮痛効果を示すタイプがあることが分かった。

同様に、*TRPC3* の遺伝子近傍領域の rs1465040 多型に関して、開腹手術の症例を用いて関連解析を行ったところ、下顎形成術の症例に対するゲノムワイド関連解析結果において認められた関連性が再現された ($P = 0.036$)。

また、オピオイド鎮痛薬投与を伴う下顎形成術の症例を用いて重回帰分析により予測式の構築を試みたところ、4 個の SNPs、術前の痛み感受性、及び体重が術後 24 時間のフェンタニル使用量の予測因子として同定され、2 個の SNPs 及び体重が周術期のフェンタニル使用量の予測因子として同定された。さらに、単回帰分析を用いて検証解析を行ったところ、これらの予測値は、開腹手術の症例における実際の術後 24 時間の鎮痛薬使用量及び周術期の鎮痛薬使用量の予測因子として同定された。

C) 神経障害性疼痛の分子メカニズム解明

担当責任者：住谷昌彦、下條信威、齋藤繁、緒方徹、齋藤洋一、下川敏雄

①神経障害性疼痛に対するモルヒネの鎮痛作用減弱に対する脊髄 5-HT₃ 受容体の関与

腹腔内投与したモルヒネは投与量依存性

(1, 3, 10mg/kg) に鎮痛作用を発揮したが、効力は正常ラットと比較し SNL で減弱していた。モルヒネの腹腔内投与(10mg/kg)により RVM の c-Fos 陽性 5-HT ニューロンの割合が増加し、脊髄後角で 5-HT が増加($363.7 \pm 88.4\%$)したが NA は変化しなかった。オンダンセトロン(5-HT₃ 拮抗薬)、また

は 5, 7-DHT(5-HT デプレーター)の髄腔内投与により、正常ラットではモルヒネの鎮痛作用が減弱し、SNL では鎮痛作用が逆に増強した。

②神経障害痛モデルラットにおける髄腔内ブプロピオン(ドパミン・ノルアドレナリン再取り込阻害薬)の鎮痛効果および脊髄後角でのノルアドレナリン・ドパミンの経時的推移

SNL ラットへのブプロピオン(3-30 μ g)の髄腔内投与で、投与量依存性に逃避閾値が上昇し、その作用は $\alpha 2$ 受容体拮抗薬イダゾキサラン(3-30 μ g)、ドパミン D₂ 受容体拮抗薬スルピリド(3-30 μ g)の先行投与によって消失した。ブプロピオンの髄腔内投与で脊髄後角の NA および DA の増加が認められた。また、腰膨大部脊髄後角では神経切断後 2 週間をピークに NA と DA は上昇し、その後は漸減した。

D) pNF-Hを用いた血液バイオマーカーの有用性検証と重症度評価

担当責任者：山内英子、住谷昌彦、下條信威、齋藤繁、緒方徹

8 人の患者が CIPN を持ち、痛みの強さは 0-10 までの 11 段階 numerical rating scale (NRS) で 3.5 ± 1.9 と軽症～中等度の疼痛であった。また、しびれの強さは $NRS = 2.4 \pm 1.4$ で軽度であった。研究参加者 67 人のうち 18 人が pNF-H 陽性であり、その内訳は CIPN 陽性群 3 人 (/8 人)、CIPN 陰性群 15 人 (/59 人) で有意差はなかった ($p = 0.17$)。

D. 考察

固形腫瘍に対する治療法、特に薬物療法の発展に伴い、がん種によっては根治もしくは、長期間にわたる延命が可能になってきた。その代価としてがんサバイバーに新たな問題が生じてきている。なかでも殺細胞薬(抗がん剤)による神経系障害は、中枢神経障害によるせん妄や認知機能障

害、末梢神経障害によるしびれ・痛みを起し、日常生活への支障が大きい。しかし、その発症のメカニズムや頻度、リスク、診断、対策などは悪心・嘔吐や骨髄抑制などよく知られた副作用に比べて基礎的・臨床的に解明、探索すべきことが多く、また、多岐にわたる。本研究班においては、中枢神経障害と末梢神経障害という2つの解剖学的軸に対して、基礎医学的に、また、臨床医学的にアプローチし、それぞれの障害の評価検討を行った。

1-1：化学療法誘発性中枢神経障害によるせん妄と認知機能障害

術前もしくは術後に化学療法を受ける予定の乳がん患者を対象に前向き研究として、化学療法前、化学療法中、化学療法終了後の認知機能評価を計画した。評価法として、まずは、臨床の評価として認知機能の判別や定量化を図るために様々な①心理物理評価スケールを使用した。スケールによって得られた認知機能の障害状況に対して、我々の先行研究の成果として報告した化学療法を受けた患者における軸索損傷のマーカーとなりうる②血中 pNF-H 値との関連性の有無、すなわち、化学療法による中枢神経における軸索損傷が認知機能障害の種類や重症度に影響を及ぼすか検証し、また、③MRI volumetryによる脳白質量との関連性、すなわち、化学療法によって脳白質量の減少を起し、その量的変化や部位が認知機能障害の種類や重症度に影響を及ぼすかを検証する予定であった。しかし、今年度は研究を計画し、研究審査倫理委員会の承認を得、2015年2月24日時点ですでに登録症例数が7例となり、いずれの症例も化学療法開始前のみのベースライン評価を終了している。今後、更なる症例の登録を推進し、化学療法曝露後のデータも蓄積し、①、②、③それぞれのデータ間の関連性の統計学的評価をおこなう。症例登録を継続し、統計学的

データ解析は次年度以降に実施し、さらに予防薬、治療薬の開発まで検討を行いたい。

既に化学療法による認知機能障害を起した乳がん患者を対象とした認知機能活性化プログラム開発研究では、認知機能活性化のために心と身体両方に働きかけるヨガを使用し、介入を行った。今年度は認知機能活性化プログラムとしての実施可能性を評価する単群患者に対しての介入研究デザインで行った。参加者におけるプログラムに対する理解も良好で十分実施可能であると考えられるが、継続性の点で問題が残る。理由の一つとしては、認知的倦怠感は改善を認めるが、主観的認知機能やうつ、不安状態において改善を認めなかったことが挙げられる。症例数が少ないことや高齢者が少ないこと、また、コントロール群との比較研究ではないことなどプログラムの有用性を評価するには様々な制限があるが、今後引き続き認知機能活性化のプログラムとして検討すべきと考える。

1-2：化学療法誘発性末梢神経障害性疼痛

化学療法による末梢神経障害性疼痛および終末期のがん性疼痛に対して、神経栄養因子のひとつである pleiotrophin の遺伝子多型が関連している結果が得られた。Pleiotrophin は、神経発生、発達に関与する因子で、また、腫瘍細胞や内皮細胞の分裂増殖を刺激する働きがある。遺伝子多型によって神経細胞の発生、発達段階で既に神経障害を受けやすい状態が作られた可能性がある。また、神経障害を受けた後の再生に対しても影響を受けている可能性がある。遺伝子多型のパターンによって重症化しやすい患者を同定できれば、化学療法を受ける患者に神経保護薬を併用することで重症化を軽減、もしくは、回避できる可能性がある。今後の臨床研究課題としたい。術後疼痛に関してオピオイド鎮痛剤に対する感受性と特定の遺伝子多型との関与が示唆された。

*P2RX7*は神経系において炎症反応に関与し、神経障害性疼痛の発症の一因となることが知られている。遺伝子多型がオピオイド鎮痛剤に対する感受性に関与しているのも理解できる。炎症反応が疼痛原因の一つであれば、抵抗性の患者には抗炎症鎮痛剤の併用が鎮痛効果を上げる可能性がある。これも前述の研究同様、遺伝子多型のパターンに合わせて、前向きの臨床研究による検証が必要である。

動物モデルを用いた研究結果では、モルヒネによる鎮痛作用が正常ラットでは脊髄後角で5-HTを増加させることで除痛に繋がり、神経障害性疼痛モデルラットでは逆に発痛に関与していることが示唆された。神経障害性疼痛の治療に5-HT3阻害薬の併用が期待される。すでに5-HT3阻害薬は中等度から高度の催吐作用を有する化学療法中の患者に制吐目的に標準的に使用される薬剤となっている。神経障害性疼痛を起こしやすいタキサン系薬剤は催吐作用が強くないために通常は化学療法中には併用されない。また、タキサン系の神経障害性疼痛は用量依存的に起きるため、術前や術後の補助化学療法中には神経障害性疼痛を来すことも少ない。動物モデルにおける結果のみでは5-HT3阻害薬の神経障害性疼痛患者における臨床上的有用性は定かでない。今後、適切な患者群を選定し、臨床試験による検証を検討したい。

また、抗うつ薬で神経障害性疼痛の抑制が得られるメカニズムをラットモデルで検証した研究では、脊髄後角におけるノルアドレナリン・ドパミン量が神経障害性疼痛に関与しており、増加することで鎮痛作用が得られることを示している。神経障害性疼痛の神経生理学的メカニズムの一つを証明しており、従来神経障害性疼痛の鎮痛に使用されてきた三環系抗うつ剤のみでなく、ドパミン・ノルアドレナリン再取り込阻害薬（DNRI）の鎮痛作用機序の一つが明らかとなった。しかし、

ブプロピオンは本邦では未承認薬であり、DNRIの神経障害性疼痛に対する臨床応用には今後のさらなる研究、開発が必要である。

E. 結論

何点か有意義な新たな知見が得られた。今年度の成果を下記に整理する。

1. 化学療法薬における軸索損傷が血中 pNF-H 値によって測定可能である。
2. 化学療法による認知機能障害に対して、ヨガを取り入れた認知機能活性化プログラムは実施可能であり、有効性も示唆される。
3. 化学療法による神経障害性疼痛およびがん終末期のがん性疼痛において、神経栄養因子の一つである pleiotrophin の遺伝子の一塩基多型が疼痛の重症度に関連している。
4. 術後疼痛に対するオピオイド感受性について、*P2RX7* 遺伝子領域の一塩基多型および *TRPC3* の遺伝子近傍領域の rs1465040 一塩基多型が関連している。
5. 神経障害性疼痛の動物モデルにおいて、脊髄後角における 5-HT が増加し、モルヒネと 5-HT3 阻害薬を併用することで鎮痛作用が増強する。
6. 神経障害性疼痛の動物モデルにおいて、脊髄後角のノルアドレナリン・ドパミン量が疼痛に関与し、ドパミン・ノルアドレナリン再取り込阻害薬によって鎮痛作用を認めた。

これら成果を踏まえ、さらに臨床応用へと発展させる必要がある。また、今年度データの得られていないいくつかの研究は次年度以降データの収集、解析が行われる予定である。これら得られたすべての知見を基に、がん患者における神経障害の機序の解明、対策の立案、検証、確立を進めたい。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表
各分担研究成果報告書を参照
2. 学会発表
各分担研究成果報告書を参照

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし