

膵癌自然発症モデルを用いたデュロキセチンの
がん性疼痛緩和メカニズムならびに抗腫瘍効果の解析

日本大学大学院医学研究科博士課程
外科系麻酔科学専攻

梶原 一絵

修了年 2021 年

指導教員 鈴木 孝浩

膵癌自然発症モデルを用いたデュロキセチンの
がん性疼痛緩和メカニズムならびに抗腫瘍効果の解析

日本大学大学院医学研究科博士課程
外科系麻酔科学専攻

梶原 一絵

修了年 2021 年

指導教員 鈴木 孝浩

目次

1.	概要	1
2.	緒言	4
3.	対象と方法	23
4.	結果	28
5.	考察	34
6.	結語	38
7.	謝辞	40
8.	表	41
9.	図	45
10.	図説	67
11.	引用文献	80
12.	研究実績目録	84

略語一覧

ADL : Activities of Daily Living (日常生活動作)

AMPA : α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
(α -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソキサゾールプロピオン酸)

α -SMA : α -smooth muscle actin (α 平滑筋アクチン)

CAF : Cancer-associated fibroblast (癌関連線維芽細胞)

CIPN : Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (化学療法誘発性末梢神経障害)

CK19 : Cytokeratin19 (サイトケラチン 19)

DMEM : Dulbecco's modified Eagle medium (ダルベッコ改変イーグル培地)

EDTA : Ethylenediaminetetraacetic acid (エチレンジアミン四酢酸)

GABA : gamma-Aminobutylic acid (γ -アミノ酪酸)

hCAF : human Cancer-associated fibroblast (ヒト癌関連線維芽細胞)

HGF : Hepatocyte growth factor (肝細胞増殖因子)

hPSC : human Pancreatic stellate cells (ヒト膵星細胞)

HCC : Hepatocellular carcinoma (肝細胞癌)

5-HT : 5-hydroxytryptamine (5-ヒドロキシトリプタミン)

IFN- γ : Interferon- γ (インターフェロン- γ)

IGFBP : Insulin-like growth factor binding protein (インスリン様成長因子結合蛋白)

IL : Interleukin (インターロイキン)

iNOS : inducible Nitric oxide synthase (誘導型一酸化窒素合成酵素)

MGS : Mouse Grimace Scale (マウスグリメイススケール)

MPO : Myeloperoxidase (ミエロペルオキシダーゼ)

NK : Natural killer (ナチュラルキラー)

NK-1 : Neurokinin-1 (ニューロキニン-1)

NMDA : N-methyl-D-aspartate (N-メチル-D-アスパラギン酸)

NSAIDs : Non-steroidal anti-inflammatory drugs (非ステロイド性抗炎症薬)

PDAC : Invasive pancreatic ductal adenocarcinoma (浸潤性膵管癌)

QOL : Quality of Life (生活の質)

sIL-2R : soluble interleukin-2 receptor (可溶性インターロイキン 2 レセプター)

SNRI : Serotonin noradrenaline reuptake inhibitor
(セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬)

SSRI : Selective serotonin reuptake inhibitors (選択的セロトニン再取り込み阻害薬)

TAM : Tumor-associated macrophage (癌関連マクロファージ)

TAN : Tumor-associated neutrophil (癌関連好中球)

TNF- α : Tumor necrosis factor- α (腫瘍壊死因子- α)

WHO : The World Health Organization (世界保健機関)

1. 概要

膵癌のなかでも多くを占める浸潤性膵管癌 (Invasive Pancreatic Ductal Adenocarcinoma; PDAC) は、診断時には他臓器へ浸潤転移していることも多く、未だに予後不良な悪性腫瘍である。手術適応外や再発の膵癌患者に対しては化学療法が行われるが、がん性疼痛などに対する緩和ケアを含めた生活の質 (Quality of Life; QOL) の改善も重要課題である。本研究では、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitor; SNRI) であるデュロキセチンの膵癌発症に伴うがん性疼痛や食欲、悪液質、炎症免疫機構への影響を検討し、さらにデュロキセチンのがん性疼痛緩和メカニズムを α_2 アドレナリン受容体拮抗薬のアチパメゾールを用いることで明らかにした。

膵癌を自然発症する *LSL-Kras^{G12D/+}; Trp53^{flox/flox}; Pdx1^{cre/+}* マウス (以下、*KPPC* マウス) を 3 群に分け、6 週齢からデュロキセチン 4 mg/kg/day (n=12)、デュロキセチン 4 mg/kg/day とアチパメゾール 0.15 mg/kg/day (n=9)、またはコントロールの溶媒 (n=11) を連日経口投与した。体重と摂餌量を連日測定し、がんによる痛みを Hunching score と Mouse Grimace Scale (MGS) によって連日スコアリングした。エンドポイント時には全身解剖を行い、膵腫瘍の広がり、腫瘍血管、炎症免疫細胞浸潤の程度を病理組織学的に解析した。血漿サイトカイン値をサイトカイン抗体アレイにより半網羅的に検討した。デュロキセチンの膵癌細胞への直接的な影響を増殖アッセイと遊走・浸潤アッセイによって評価した。

その結果、*KPPC* マウスの Hunching score と MGS は、膵腫瘍の進展とともに上昇

したが、デュロキセチン投与により有意に低下した ($P < 0.01$)。一方、デュロキセチンにより改善した疼痛スコアは、アチパメゾール投与によって上昇した。さらに、*KPPC* マウスにおける摂餌量と体重減少のターニングポイントは、デュロキセチン投与により遅延し、生存期間は有意に延長した (ログランク法, $P < 0.05$)。デュロキセチン内服群においては、腫瘍の進展に関与するミエロペルオキシダーゼ (Myeloperoxidase; MPO) 陽性好中球やアルギナーゼ-1 陽性の M2 様腫瘍関連マクロファージ (Tumor-associated Macrophage; TAM) の局所浸潤を抑制し、逆に抗腫瘍効果のある誘導型一酸化窒素合成酵素 (inducible Nitric Oxide Synthase; iNOS) 陽性 M1 様 TAM の浸潤を増加させた。

脾腫瘍の増加に伴う筋肉と脂肪の萎縮の程度は、非内服群に比べてデュロキセチン内服群の方が軽減されていた。悪液質の誘導に関わるインターロイキン-6 (Interleukin-6; IL-6) とインターフェロン- γ (Interferon- γ ; IFN- γ) はデュロキセチン投与で抑制されなかったが、腫瘍壊死因子 (Tumor Necrosis Factor- α ; TNF- α) と骨格筋融解に関わるインスリン様成長因子結合蛋白-3 (Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3; IGFBP-3)、悪液質を伴うがん患者の予後不良因子とされる可溶性インターロイキン 2 レセプター (soluble Interleukin-2 Receptor; sIL-2R) は有意に抑制された。一方、骨格筋の分化に関わる IGFBP-5、IGFBP-6、骨格筋の肥大に関わる IL-4 はデュロキセチン投与で増加した。

興味深いことに、デュロキセチンはサイトケラチン (Cytokeratin19; CK19) 陽性脾癌細胞と α -平滑筋アクチン (α -Smooth Muscle Actin; α -SMA) 陽性癌関連線維芽細胞 (Cancer-associated Fibroblast; CAF) の増殖を *in vitro* と *in vivo* で抑制し、脾癌細

胞株の遊走・浸潤能を *in vitro* で阻害した。一方、アチパメゾールはデュロキセチンによる増殖抑制能を阻害できなかった。

以上の結果から、デュロキセチンによるがん性疼痛緩和のメカニズムに関しては、セロトニンよりもノルアドレナリンによる下行性疼痛抑制経路の賦活化が主に重要であることが明らかとなった。また、デュロキセチンが腫瘍細胞の増殖と遊走浸潤を直接抑制し、かつ α -SMA 陽性 CAF の増殖を抑制することで、炎症免疫細胞の微小環境変化ならびにサイトカインレベルを低下させ、食欲低下や悪液質に伴う体重減少のターニングポイントを遅延させることで、生存期間の延長に寄与することが示唆された。今後、がん患者に対する疼痛緩和と QOL 改善を目的としたデュロキセチンの臨床応用が期待される。

2. 緒言

膵癌は世界的にも高死亡率の悪性腫瘍であり、5年生存率は約8%、術後5年生存率は約20%である^[1,2]。切除不能の進行性膵癌患者に対しては化学療法が必要であり、近年、ゲムシタビン・ナブパクリタキセル療法やFOLFIRINOX療法によって生存期間延長傾向が認められている^[3,4]。しかしながら、そのような抗がん剤治療中の膵癌患者に対して、がん性疼痛などに対する緩和ケアも並行して必要である。

がん性疼痛には、癌の直接浸潤による神経障害や骨転移、抗がん剤治療による副作用、さらに炎症、管腔や血管閉塞などを含んだ多くの因子が関与していることが知られている^[5,6]。早期膵癌患者においても、その75-80%は何らかの痛みを自覚しており、約10%の患者では激しい痛みを訴えている^[7]。膵癌発症に伴う一般的な自覚症状は鈍い背部痛で、膵癌の炎症浸潤や腹腔神経叢・腸間膜神経叢への進展によるとされる。世界保健機関（The World Health Organization; WHO）はWHO方式の3段階除痛（鎮痛）ラダーでのがんの痛みのコントロールを推奨している^[5]。切除不能膵癌の痛みには非ステロイド性抗炎症薬（Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs; NSAIDs）やオピオイド鎮痛薬が用いられる。その他の治療法として、腹腔神経叢ブロックや抗腫瘍薬であるゲムシタビン自体も24%の患者において痛みを改善するが^[8]、除痛のための併用療法が必要不可欠である。

痛みの増加は膵癌患者の47%-71%に抑うつを引き起こし、QOLを低下させるとされている^[7]。抑うつ状態の患者は三環系抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（Selective Serotonin Reuptake Inhibitor; SSRI）、またはSNRIで治療される。SNRI

であるデュロキセチンは、大うつ病性障害および全般性不安障害の患者に使用されるが、糖尿病性末梢神経障害や線維筋痛症の第一選択治療薬として国際疼痛学会の神経障害性疼痛薬物治療ガイドラインで推奨されている^[9]。がん患者の化学療法に伴う末梢神経障害に対してデュロキセチンが用いられた報告をわずかに認めるが^[10]、がん患者に対するデュロキセチンの効果はあまり知られていない。また、肝細胞癌（Hepatocellular Carcinoma; HCC）細胞株の腹腔内での増殖をデュロキセチンが抑制したという報告もあるが^[11]、膵癌細胞に対するデュロキセチンの効果は不明である。そこで、膵癌に伴うがん性疼痛や食欲、体重、炎症免疫機構、悪液質へのデュロキセチンの影響を検討するため、膵癌の自然発症モデルマウスに対してデュロキセチンを投与した。さらに、 α_2 アドレナリン受容体拮抗薬であるアチパメゾールを投与することで、デュロキセチンのがん性疼痛緩和メカニズムを詳細に検討した。

【膵癌】

世界的に死亡率の高い悪性腫瘍である^[1,2]。本邦においても死亡者数は増加しており、2017年の死亡者数は約3万人、癌の臓器別死亡者数では第4位となっている。5年生存率は約8%、術後5年生存率は約20%と予後不良な癌のひとつである。

膵癌の初発症状は腹痛、黄疸、上腹部痛、腰背部痛、体調不良などと特異的な症状が少なく、早期発見は容易ではないが、腫瘍径が1cm以下の膵癌では5年生存率が80%以上であったとの報告もある^[12]。外科的治療が根治の期待できる唯一の治療であるが、切除可能例は約20-30%と多くは診断時には切除不能であり、手術、化学療法、放射線療法、免疫療法、またはこれらを組み合わせた集学的治療を行わなければならない。化学療法は遠隔転移や広範囲の局所浸潤などの切除不能例、または再発例に対し行われ、ゲムシタビン塩酸塩単独療法が標準治療として用いられてきた。最近行われているゲムシタビン・ナブパクリタキセル療法、FOLFIRINOX療法は生存期間を延長させる傾向がある^[3,4]。これらの化学療法を受けている患者は治療効果が得られる一方、化学療法誘発性末梢神経障害（Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy; CIPN）という合併症も問題となる。CIPNの出現率はゲムシタビン・ナブパクリタキセル療法で17%^[4]、FOLFIRINOX療法で75%^[13]と高く、治療効果が得られていたとしても治療中止せざるをえないこともある。本邦では保険適用外であるが膵癌診療ガイドライン（2019年版）においてデュロキセチンが提案されている^[14]。また膵癌そのものによる痛みに対しては、非オピオイド鎮痛薬、オピオイド鎮痛薬、鎮痛補助薬、腹腔神経叢ブロックなどが推奨されている。

【膵癌モデルマウス】

膵癌のモデルマウスは、移植モデルと自然発症モデルの大きく二つに分類される。一般的に移植モデルの腫瘍では、腫瘍血管が豊富で間質に乏しく、ヒト膵癌の病態とは大きくかけ離れている。一方、自然発症モデルの場合は、腫瘍血管が少なく、抗がん剤耐性に関わる間質も豊富で、かつ自然免疫状態での担がんモデルであるため、より臨床に近い解析が可能と考えられている。膵癌の標準的モデルとして広く受け入れられているのが *LSL-Kras^{G12D/+}; LSL-Trp53^{R172H/+}; Pdx-1^{cre/+}* マウス (KPC マウス) であるが、マウスの経過観察には最低でも半年から1年以上を要する。申請者が今回使用した *LSL-Kras^{G12D/+}; Trp53^{flx/flx}; Pdx-1^{cre/+}* マウス (*KPPC* マウス) は、通常型の膵管癌に加えてより悪性度の高い肉腫様や退形成癌の成分を含むものの、寿命が 60 日齢前後と短く、がん性疼痛の指標となる Hunching や MGS のスコアリングも容易で、KPC マウスと比べて早期に現れることから、デュロキセチンのがん性疼痛緩和メカニズムを解析するために *KPPC* マウスは有用である。

【痛みとは】

“実際に何らかの組織損傷が起こった時、あるいは組織損傷が起こりそうな時、あるいはそのような損傷の際に表現されるような、不快な感覚体験および情動体験”と国際疼痛学会において定義されている。痛みは主観的な症状である。

痛みを起こす刺激、侵害刺激が自由神経終末である侵害受容器を刺激し、活動電位が脊髄を介し脳に伝達され痛みを感じる（侵害受容性疼痛）。侵害刺激がなく、この経路の一部に障害が生じることで感じる痛みもある（神経障害性疼痛）。痛みの局在・強さは大脳皮質一次体性感覚野・二次体性感覚野・島・帯状回で、不快感は大脳辺縁系で認識される。

心理社会的要素などさまざまな因子に修飾され、悪心・嘔吐・発汗などの随伴症状を認めることもある。

【痛みの伝導路】（図 1）

機械的、熱さや冷たさ、化学刺激などの痛みとなる侵害刺激が、それぞれの障害を受けた部位の侵害受容器（一次ニューロンの自由神経終末）で感知されると、電気信号に変換される。その刺激から活動電位が発生すると一次ニューロン（A δ 線維、C線維）を伝わり脊髄後角に達する。脊髄後角からの痛みの伝導路には脊髄視床路と脊髄網様体路がある。脊髄視床路には A δ 線維からの刺激を伝導する外側脊髄視床路と C線維からの刺激を伝える内側脊髄視床路とに分かれる。A δ 線維を伝わった信号は脊髄後角で神経伝達物質を介し、二次ニューロンに伝達され、そのまま視床外側核に入り、大脳皮質の体性感覚野に至る（外側脊髄視床路）。この経路で伝わる痛みは局在の明瞭なものである。一方、C線維から伝わる信号、つまり内側脊髄視床路は視床の後方で分かれ、視床内側核へと入力し、最終的には体性感覚野と大脳辺縁系に至る。脊髄網様体路は C線維からの刺激を伝導し、脊髄後角で脊髄視床路と同様に神経伝達物質を介し二次ニューロンへと乗り換える。そこから脊髄前索・側索を上行し脳幹網様体に至る。そこから視床下部、視床内側核に入り大脳辺縁系に一部は体性感覚野にも至る。そのため、この伝導路からの入力痛みだけでなく不快感も認識する。

【痛みのシナプス伝達】

侵害刺激や発痛物質をその部位の侵害受容器が感知すると、神経細胞膜上の Na^+ チャネルが開口、 K^+ チャネルが閉じる。そして細胞外から細胞内へと Na^+ が流入し、また K^+ が細胞外へ流出できないことにより、神経細胞内の電位（膜電位）が上昇し、脱分極を起こす。起動電位が発生し、電位依存性 Na^+ チャネルが開き閾値を超えると活動電位が発生し痛みの伝導が開始される。発痛物質にはブラジキニン、ヒスタミン、アセチルコリン、セロトニン、カリウム、水素イオン、プロスタグランジン E、サブスタンス P、 $\text{TNF-}\alpha$ などのサイトカイン、一酸化窒素、リポキシゲナーゼ系代謝産物などがある。一次ニューロンで発生した活動電位が神経終末部に達すると、電位依存性 Ca^{2+} チャネルが開口し、シナプス前神経終末部に Ca^{2+} が流入し、シナプス間隙に神経伝達物質が放出される。神経伝達物質として A δ 線維からはグルタミン酸、C 線維からはグルタミン酸、サブスタンス P が放出され、グルタミン酸はシナプス後膜の AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) 受容体に結合、サブスタンス P はニューロキニン-1 (Neurokinin-1 ; NK-1) 受容体に結合し NMDA (*N*-methyl-D-aspartate) 受容体が開き、 Na^+ や Ca^{2+} が二次ニューロン内に流入する。そして起動電位、活動電位を発生させ痛みを伝えていく (図 2)。

一方、生体内には痛みを抑制する機構も存在し、一次ニューロン、二次ニューロンに対する抑制性ニューロンがあり、この抑制ニューロンから γ -アミノ酪酸 (γ -Aminobutylic Acid; GABA) などの神経伝達物質が放出される。GABA は神経細胞内に Cl^- を取り込むことにより一次ニューロン、二次ニューロンの膜電位をさげ、痛みの伝達

を抑制する。GABAのような内因性鎮痛物質は多数存在し、内因性モルヒネ様物質、セロトニン、ノルアドレナリン、アデノシン、グリシンなどがあり、神経細胞膜上にそれらに対する受容体である、 μ 受容体、 κ 受容体、 δ 受容体、セロトニン (5-hydroxytryptamine; 5-HT₁) 受容体、 α_1 受容体、 α_2 受容体、GABA 受容体、グリシン受容体、アデノシン受容体がそれぞれシナプス前後に認められる。これらの内因性鎮痛物質がシナプス前の受容体に結合すると神経伝達物質であるグルタミン酸の放出を抑え、シナプス後の受容体に結合すると膜電位を低下させ、痛みの伝達を抑制させる (図 3)。

上記の痛みの伝達を遮断もしくは、内因性鎮痛物質を増加させることで鎮痛でき、現在さまざまな鎮痛薬が用いられている。

【下行性疼痛抑制系】

生体内に備わる痛みの伝達を抑制する機構である。痛みの信号が脳皮質や脳幹に伝わると、その刺激が神経を下行し脊髄後角で一次ニューロンと二次ニューロンでのシナプス伝達を抑制する。この下行する神経線維にはノルアドレナリン作動性ニューロンとセロトニン作動性ニューロンの2種類がある。痛み刺激が中枢に入力されるとノルアドレナリン作動性ニューロンの経路では、中脳水道周囲灰白質から橋の青斑核に、セロトニン作動性ニューロンの経路では中脳水道周囲灰白質から延髄の大縫線核にそれぞれ信号が伝わり、脊髄後角に向かう（図4）。

脊髄後角には一次ニューロンと二次ニューロンのシナプスがあり、シナプス前後にはそれぞれノルアドレナリンが結合する α_2 受容体、セロトニンが結合する 5-HT₁ 受容体が存在する。シナプス前の受容体にそれぞれが結合すると K⁺チャネルが開口し膜電位が低下、電位依存性 Ca²⁺チャネルが開きにくくなり、痛みを伝える神経伝達物質が放出されにくくなる。また、シナプス後の受容体に結合するとシナプス前と同様に K⁺チャネルが開口し、活動電位が生じづらく、痛みの伝達が抑制される（図5）。

この下行性疼痛抑制系を賦活化させる鎮痛薬のひとつがセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）であるデュロキセチンである。

【痛みの分類】

部位による分類

発生部位により体性痛、内臓痛に分類される。

・体性痛

機械的刺激、熱刺激、化学刺激などの侵害刺激が皮膚などの体性組織に加わり発生する痛み。この痛みの信号は脳の体性感覚野に投射され、体表で鋭く感じられ、局在が明瞭である。急性期には痛みは損傷部位に局限し、圧痛を伴うことが多い。痛みの性質の特徴は、体動により痛み増強する、拍動性、うずくような痛みである。がんでは骨転移や腫瘍の浸潤によって引き起こされる。治療には非オピオイド鎮痛薬、オピオイド鎮痛薬が用いられる。効果不十分な場合には鎮痛補助薬も検討される。

・内臓痛

管腔臓器が炎症、狭窄・閉塞によって内圧上昇、また実質臓器の虚血、壊死、周囲への炎症波及、臓器腫大による膜の伸展などで生じる。痛みの局在が不明瞭なことが多く、鈍く感じられる。非拍動性で締め付けられるように感じ、不快感を伴う場合もある。関連痛を生じることもある。悪心、嘔吐、発汗などの随伴症状を伴うことが多い。内臓痛の治療は腫瘍自体の浸潤・炎症には非オピオイド鎮痛薬・オピオイド鎮痛薬が使用され、管腔臓器の狭窄・閉塞などが原因の場合には減圧処置などの治療も有効である。炎症が波及し浮腫から痛みがみられる場合にはコルチコステロイドも選択肢のひとつである。

原因による分類

病態生理学的な発症原因から侵害受容性疼痛（体性痛・内臓痛）、神経障害性疼痛、心理社会的要因による痛み、混合痛に分類される（図6）。

混合していることも多いが、病態により治療方法を選択することができる。

・侵害受容性疼痛

“神経組織以外の生体組織に対する実質的ないしは潜在的な障害によって、侵害受容器が興奮して起こる疼痛”と定義される。体性痛と内臓痛は侵害受容性疼痛に含まれる。

・神経障害性疼痛

侵害受容器を介さず入力される痛み。痛みの伝導路の神経組織が障害を受け起こる。障害された神経支配領域に痛み、また知覚低下などを含めた感覚異常を生じることが特徴である。

がんでは、腫瘍が増大することに神経組織を巻き込み生じることや、がんに対する治療が原因となることもある。

治療は薬物療法として第一選択薬に三環系抗うつ薬、プレガバリン、デュロキセチン、第二選択薬にはトラマドール、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液、第三選択薬としてトラマドール以外のオピオイドが推奨されている。

・心理社会的要因による痛み

器質的な病変がなく生じる痛み、または器質的な病変があったとしても、それによって説明できない痛みである。

【がん性疼痛】

がん患者の痛みは侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛が混在していることが多く、体性痛 71%、神経障害性疼痛 39%、内臓痛 34%程と報告されている^[15]。痛みの部位・範囲、経過や強さ、パターン、性状、増悪・軽快因子、日常生活への影響を包括的に評価し、病態や原因を推定し治療計画を立てる。さらに器質的な痛みだけでなく、痛みを修飾してしまうがん患者が抱える全人的な苦痛（身体的な苦痛、精神的な苦痛、社会的な苦痛、スピリチュアルペイン）をも把握して治療する必要がある（図 7）。

痛みは QOL や日常生活動作（Activities of Daily Living; ADL）を著しく低下させるため、がん治療においても痛みの治療は重要である。

原因による分類

- ・ がん自体が直接原因となる痛み

腫瘍の浸潤や増大、神経への浸潤、骨転移などによっておこる。

- ・ がん治療に伴って生じる痛み

- ◆ 術後痛症候群

乳房切除後疼痛症候群、広範囲頸部切除後疼痛、開胸術後痛など、手術直後から生じることが多い。

- ◆ 化学療法誘発性末梢神経障害性疼痛

薬剤により発生率、障害部位が異なる。感覚障害が主な症状である。

- ◆ 放射線照射後疼痛症候群

治療関連晩期障害であり数か月から年単位で生じる末梢・中枢神経障害である。

- ・ がんに関連した痛み

長期臥床による腰痛、褥瘡、リンパ浮腫によるもの。

- ・ がん患者に併発したがんに関連しない疾患による痛み

元々がん患者がもっていた疾患や、新たに併発した疾患による痛み。

パターンによる分類

- ・ 持続痛

1日12時間以上持続する痛み。定時投与の薬剤で痛みのコントロールを行う。

- ・ 突出痛

持続痛が鎮痛薬により良好にコントロールされている患者に生じる一過性の痛み。痛みの部位は持続痛と同じ患者が多い。痛みの発生からピークまでの時間は5-10分ほど、持続時間は30-60分程である。ガイドラインでは突出痛のサブタイプ別に対処を検討すべきとされている。予測できるものと予測できないもの（誘因あり、なし）がある。

【がん性疼痛治療】

現在、がん性疼痛の鎮痛薬による治療は WHO が提唱している WHO がん疼痛ガイドライン（2018 年版）⁵を基本として行われている。①疼痛治療の目標はその患者にとって許容できる QOL を保つことのできるほどまでに痛みを緩和させる、②定期的に痛み⁶の包括的な評価を行う、③患者自身の安全と社会への薬物の転用リスクは減少させるためにオピオイドの適切な管理を行う、④がん性疼痛の治療には薬物だけでなく心理社会的なケアも不可欠である、⑤オピオイドを含む鎮痛薬がどこの国でも使用できる、⑥鎮痛薬の投与方法、⑦がん疼痛治療はがん治療の一部であることが 7 つの基本原則とされている。鎮痛薬の投与方法は“経口的に”“時間を決めて”“患者ごとに”“細かい配慮”を持って投与する、4 原則であり、鎮痛薬の選択は 3 段階除痛ラダーに従い、痛みの程度によっては 1 段目から開始するのではなく、痛みの強さに適した鎮痛薬から使用すべきである（図 8）。今回の研究で用いたデュロキシセチンなどの鎮痛補助薬や神経ブロック、放射線治療（骨転移による痛みに対して）は必要に応じてどの段階であっても開始するとされている。

【がん性疼痛の治療における抗うつ薬】

これまで、デュロキセチン、アミトリプチン、イミプラミン、フルボキサミンなどの抗うつ薬のがん患者における鎮痛効果が検討されている。がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン（2020年版）において“オピオイドが投与されているにもかかわらず、適切な鎮痛効果が得られていない、がん性疼痛（神経障害性疼痛、骨転移による痛み）のある患者に対して、鎮痛補助薬として抗うつ薬の使用を条件付きで推奨する。”とされている^[16]。

【デュロキセチン】

SNRI であり、抗うつ作用とともに鎮痛作用をもつ。神経障害性疼痛の第一選択薬であり、がん性疼痛治療では鎮痛補助薬として用いられている。

作用機序は下行性疼痛抑制系を賦活化、シナプス間隙に放出されたノルアドレナリン・セロトニンの再取り込みを阻害することで、シナプス間隙での量を増加させ痛みの伝達を抑制することで鎮痛効果を得る（図 9）。

現在の適応は糖尿病性神経障害、線維筋痛症、慢性腰痛症、変形性関節症に伴う痛み、うつ病・うつ状態であるが、帯状疱疹後神経痛、外傷性神経障害痛や^[17,18]。また、CIPN に対しても有効性が示されている^[10]。

用法用量は経口で開始量は 20 mg/日、維持量は 40-60 mg/日を 7 日ごとに増量していく。

副作用は悪心、便秘、頭痛が多く、投与初期に強いが、次第に消失することが多い。ほかの抗うつ薬のように眠気、めまい、ふらつき、また、ノルアドレナリン様作用として頭痛、動機、血圧上昇、発汗、便秘、排尿障害、セロトニン様作用として、悪心、下痢、不眠、性機能障害がみられることがある。重大な副作用としてはセロトニン症候群（不安、焦燥、興奮、錯乱、発汗、下痢、発熱、高血圧、固縮、頻脈、ミオクローヌス、自律神経失調）、重症肝障害があげられる。作用時間が長く、重症肝・腎障害では禁忌である。

【アチパメゾール】

α_2 受容体拮抗薬のひとつである（図 10）。 α_2 受容体拮抗薬にはアチパメゾールのほかに、ヨヒンビンやイダゾキサランなどがある。ヨヒンビンは高濃度では 5-HT 受容体に作用してしまうことや、ヨヒンビン、イダゾキサランに比べアチパメゾールが α_1 受容体より α_2 受容体選択性が 200-300 倍高い^[19]ため、今回の研究ではアチパメゾールを使用した。

【痛みの評価方法】

- **Hunching score** (図 11)

背中丸み、毛並み、マウスの行動で痛みを評価する方法。0-4 の 5 段階で判定する^[20]。痛みが強いほどスコアが高くなる。

Score of 0

背中丸みはなく、真っ直ぐで、毛並みもつややかであり、探索行動も活発にみられる状態。

Score of 1

探索行動もあり毛並みはつややかであるが、背中がわずかに丸みを帯びた状態。

Score of 2

背中丸みが強くなり、わずかに毛並みは立毛し、探索行動もわずかに減少している状態。

Score of 3

Score of 2 よりさらに背中丸みを帯び、毛並みは中等度に立毛し、探索行動はかなり減少している状態。

Score of 4

背中丸みは強く、体全体が立毛し、探索行動はなく、ほぼ無動の状態。

- **Mouse Grimace Scale (MGS)** (図 12)

マウスの表情の変化で痛みを評価する方法。目、鼻、頬、耳、ひげの 5 項目を 0-2 の 3 段階で合計 10 点として判定する。痛みが強いほど点数が高くなる^[21]。

目：痛みが強くなるにつれ、開眼時の眼裂が狭小化する。目の周囲に皺ができることもある。半分以上眼裂が狭小化した状態を目の “scale 2” と評価した。

鼻：痛みに伴い鼻筋が膨張する。正面からでは目と鼻をつなぐ V-shape が広くなる。また側面から鼻のふくらみが観察できる。

頬：目の下部からひげの付着している鼻の範囲を頬とし、痛みとともにその部位が凸になる。そのため、目とひげの距離が短くなる。

耳：痛みのない状態である “scale 0” では耳は垂直に立ち、前方を向いている。痛みが強くなると、両耳とも外側・後方に向かうため、両耳間が広くなってくる。鼻と耳の付着部をつなぐ線より、耳介の先端が下方になったときを耳の “scale 2” とした。

ひげ：痛みのない状態では、ひげは付け根から先端に向かって放射状に広がっているが、痛みが出現してくると、徐々に後方向かい、頬に接するような向きになる。また一つにまとまるようになることもある。

3. 対象と方法

3.1. 膵癌モデルマウス

LSL-Kras^{G12D/+}, *Trp53^{flx/flx}*, および *Pdx-1-cre* マウスの 3 系統をジャクソン研究所 (Sacramento, CA, USA) より入手し、交配・繁殖を行い、4 週齢にテイル PCR にてジェノタイピングを施行し、*LSL-Kras^{G12D/+};Trp53^{flx/flx};Pdx-1-cre* マウス (*KPPC* マウス) を得た。すべてのマウスは特定病原菌のいない SPF 室で、かつ十分な餌と飲水の環境で飼育した。摂餌量が 1 g/日未満となるか、体重が計測期間中に最大となった体重から 10%以上減少する、もしくはほぼ無動となった時点で、人道的エンドポイントとして二酸化炭素吸入による安楽死処置とした。なお、*KPPC* マウスを用いた実験は、日本大学医学部遺伝子組換え実験安全委員会の承認 (2017 医 4) と日本大学医学部動物実験委員会の承認を得たのちに実施した (AP15M001, AP17M032, AP18MED074) [22, 23, 24]。

3.2. デュロキセチン投与

仔マウスが 4 週齢に達した時点でジェノタイピングを行い、*KPPC* マウスを無作為に 3 群に分けた。6 週齢からデュロキセチン (東京化成工業株式会社) 4 mg/kg/日 (n=12)、デュロキセチン 4 mg/kg/日とアチパメゾール (東京化成工業株式会社) 0.15 mg/kg/日 (n=9) [25]、または溶媒 (n=11) を人道的エンドポイントまで連日経口投与を行った。*cre* 陰性のリッターメイトの膵臓は正常であるため、健常マウスとした。投与前日からマウスの体重、摂餌量、飲水量を連日計測した。

3.3. 痛みの評価

背のシルエットと探索行動の程度による Hunching score (0-4 の 5 段階評価、図 11)^[20]と、目・鼻・頬・耳・ひげの表情で痛みをスコアリングする Mouse Grimace Scale (MGS) (各 0-2 の 3 段階、5 項目の最大 10 点、図 12)^[21]を用いて評価した。連日午後 4 時に各マウスを 5 分間観察し、スコアリングを行った。腫瘍と薬剤以外の要因を除外するために、まず痛みの評価を行い、その後に体重、摂餌量、飲水量を計測した。

3.4. マウスの全身解剖

KPPC マウスは人道的エンドポイント時に解剖を行った。健常マウスは 70 日齢、80 日齢、120 日齢で解剖を行い、腫瘍が発症しないことを組織学的にも確認した(表 4)。安楽死処置したマウスの心臓から採血し、EDTA 処理した血漿検体を凍結保存した。脾臓、腓腹筋、脂肪 (雄は精巣上体、雌は子宮を含む)、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、舌、顎下腺をサンプリングし、重量を測定した。*KPPC* マウスでは、十二指腸を一部含んだ総重量と腫瘍サイズの縦、横、高さを測定し、腫瘍体積を「腫瘍の縦 × 横 × 高さ」の計算式にて求めた。すべてのサンプルを測定後に 10%ホルマリンで 24 時間固定した。

3.5. 全身臓器組織の病理組織学的解析

ホルマリン固定検体からパラフィン包埋切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン (Hematoxylin Eosin; HE) 染色を行い、膵腫瘍の組織型、分化度、浸潤転移の有無を検討した。さらに、より詳細に検討するため、免疫組織化学的な解析を行った。前処理法、抗体の種類と希釈倍率、反応温度と時間は、既報の条件を用いた [26,27]。免疫組織化学的解析に用いる検体は、人道的エンドポイントと判定する前に死亡した例や虚血による広範な壊死像を伴う検体を除外した。類似した腫瘍サイズ 4 症例を選び、1 サンプルの代表切片に対して少なくとも 200 倍で 3 視野を撮影し、Image J ソフトを用いて 100 μm 四方の陽性細胞数を求めた。

3.6. サイトカイン抗体アレイ

解剖時に凍結保存しておいた血漿検体 (4 症例) のサイトカインレベルを RayBiotech C-Series Mouse Cytokine Antibody Array 1000 (RayBiotech 社, ノークロス, ジョージア州) を用いて既報の方法で解析を行った [27]。

3.7. 細胞株

マウスの膵癌細胞は KPC マウスから樹立した 3 種類の細胞株 (#146, 147, 244) を用いた [28]。ヒト膵星細胞株 (1, 5, 14) は理化学研究所バイオリソース研究センター (筑波) から入手した [29]。

3.8. 細胞増殖アッセイ

1×10^4 細胞のマウス膵癌細胞またはヒト癌関連線維芽細胞 (human Cancer-associated Fibroblast; hCAF) を 96 ウェルプレートに撒き、24 時間培養した後、0.1, 1, 3, 10, 30, 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のデュロキセチンを添加し、アラマーブルー溶液 (サーモフィッシュヤーサイエンティフィック, ウォルサム, マサチューセッツ州) を添加 4 時間後に ELISA プレートリーダーにて 550 nm の吸光度を測定した^[30]。各実験はクアドロプルで少なくとも 2 回繰り返し行った。

3.9. 細胞遊走浸潤アッセイ

まず、デュロキセチン 0, 1, 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と 10% ウシ胎児血清を添加したダルベッコ改変イーグル培地 (Dulbecco's Modified Eagle Medium; DMEM) 0.75 mL を 24 ウェルプレートへ入れ、次にマウス膵癌細胞株の懸濁液 (2.5×10^4 細胞/0.5 mL 無血清 DMEM) をコントロールインサートあるいはマトリゲルインベーションチャンバーインサート (ベクトン・ディキンソン, フランクリン・レイクス, ニュージャージー州) に入れ、24 時間培養した。遊走あるいは浸潤しなかったインサート内側の細胞を綿棒で拭き取り、乾燥固定後にメタノールで再固定し、ギムザ染色後に遊走あるいは浸潤した細胞をカウントした。%浸潤は、「浸潤細胞数 / (浸潤細胞数 + 遊走細胞数) \times 100」の計算式で求めた。実験はデュプリケートで少なくとも 2 回繰り返し行った。

3.10. 統計解析

Kaplan-Meier 生存曲線の生存期間を比較するために単変量生存分析にログランク法を使用した。癌の痛み、病理組織学的、また血漿の結果にはマンホイットニーU 検定を Statcel ソフトウェア Ver 4. (オーエムエス出版, 埼玉) 用いて解析した [30]。 *In vitro* の結果には一元配置分散分析後の Tukey 検定 (SPSS ソフトウェア Ver 25.0, IBM 株式会社, アーモンク, ニューヨーク州) [28] を用いた。 *P* 値は 0.05 未満を統計学的に有意差ありとみなした。

4. 結果

4.1. 膵癌マウスの生命予後へのデュロキセチンの影響

デュロキセチンの効果を判断するために、*KPPC*マウスに対して6週齢からデュロキセチン、デュロキセチンとアチパメゾール、あるいは溶媒を連日経口投与した(図13)。予備実験において、*KPPC*マウスにデュロキセチンを2, 4, または10 mg/kg/日で経口投与を行ったが、2 mg/kg/日では痛みを安定して抑制することができず、10 mg/kg/日では活動性が低下してしまった。そのため4 mg/kg/日のデュロキセチンを経口投与することとした。 Kaplan-Meier曲線でデュロキセチン4 mg/kg/日投与した*KPPC*マウスは、内服していない*KPPC*マウスに比べ有意に生存期間が延長していた(生存期間中央値は57日齢 vs 65日齢; $P < 0.05$) (図14)。一方、デュロキセチンを内服した*KPPC*マウスと、デュロキセチンとアチパメゾールを内服した*KPPC*マウスでは、生存期間に明らかな有意差は認められなかった(生存期間中央値は71日齢; $P = 0.56$)。

*KPPC*マウスの非内服群の平均体重が計測期間の中で最高値を示したのは、死亡前10日であり悪液質の進行とともに体重は減少の一途を辿った。一方、*KPPC*マウスのデュロキセチン内服群の体重最高値は死亡前5日と非内服群に比べて体重減少する時期が遅れていた(図15)。また、摂餌量は*KPPC*マウスの非内服群では死亡前16日から減少し始めたのに対し、デュロキセチン内服群では死亡前11日と食欲低下が認められる時期も遅延していた(図16)。デュロキセチンとアチパメゾールを内服した*KPPC*マウスの摂餌量は増加したものの、終末期の体重減少は*KPPC*マウスの非内服群と同様の経過を辿った(図15、16)。健常マウスの摂餌量は、非内服健常マウス群よりデュロキセチ

ン内服健常マウス群の方が多かったが、デュロキセチン内服群での体重増加は緩徐であった（図 17）。デュロキセチンとアチパメゾールを内服した健常マウスは、摂餌量が非内服健常マウス群、デュロキセチン内服健常マウス群よりも多いにも関わらず、非内服健常マウス群と同様の体重増加の経過をたどった（図 17）。

4.2. デュロキセチンのがん性疼痛への影響

痛みに関しては、非内服群では、背中が丸みを帯び、探索行動が減少し、全身が立毛するように、腓腫瘍の進展とともに悪化していった (図 18)。一方、そのような背の丸みや探索行動、立毛はデュロキセチンの内服により改善し、逆にアチパメゾールの内服により悪化した (図 18)。結果として Hunching score は非内服 *KPPC* マウス群で急激に上昇するのに対し、デュロキセチンを内服した *KPPC* マウスでは徐々にスコアが上昇した ($P < 0.01$) (図 19、20)。Hunching score と同様に、MGS も非内服群では死亡前 22 日辺りから上昇していたのに対し、デュロキセチン内服群の MGS は死亡前 18 日くらいから現れ、徐々に上昇した ($P < 0.01$) (図 21、図 22)。対照的に、デュロキセチン内服によって減少した Hunching score と MGS の低下は、アチパメゾールの投与により劇的に上昇した。(図 19-22)。一方、健常マウスではデュロキセチンの内服の有無にかかわらず、Hunching score、MGS とともに低値のままであった (図 23)。デュロキセチンとアチパメゾールを内服した健常マウスでは、内服開始した翌日から Hunching score と MGS の上昇を認めた。(図 23)。

4.3. 膵癌細胞と間質へのデュロキセチンの影響

エンドポイント時には解剖を行い、全身臓器/組織の病理組織学的な解析を行った(表 1-4)。すべての *KPPC* マウスでは肉眼的に白色腫瘍が認められ(図 24)、健常マウスでは膵腫瘍は全く認められなかった(図 26)。膵腫瘍の重量と体積の有意な差は認めなかったが(図 25、表 1、2)、膵管癌における Ki-67 インデックスは非内服群で 35.2%と高く、デュロキセチン内服群で 18.6%と抑制されていた($P < 0.01$)(図 27)。非内服群とデュロキセチン内服群の両群で、より悪性度の高い肉腫様や退形成癌の成分^[31]が認められ(図 28 左)、その病変の Ki-67 は非内服群で 39.4%、デュロキセチン内服群で 38.8%と、デュロキセチンは肉腫様や退形成癌の成分に対しては効果がないことが明らかとなった(図 28 右)。 *In vitro* の解析においても同様に、デュロキセチンはマウス膵癌培養細胞株の増殖を直接抑制した(図 29)。デュロキセチンの 50%阻害濃度は 5.82 から 7.08 $\mu\text{g/mL}$ であった。しかしながら、デュロキセチンによる細胞増殖の抑制効果をアチパメゾールで阻害することは出来なかった(図 30)。また、膵癌細胞株の遊走能と浸潤能はデュロキセチンによって有意に阻害されたものの(図 31-33)、*KPPC* マウスにおいてはデュロキセチンの内服の有無にかかわらず、多臓器への直接浸潤、転移の相違は認められなかった(表 1、2)。

次に、デュロキセチンによる間質への影響を検討した。膵癌の発症とともに α -SMA 陽性の CAF が増加するが、デュロキセチン投与により明らかに減少した(図 34)。肝細胞増殖因子(Hepatocyte Growth Factor; HGF)は CAF や白血球から放出され膵癌を刺激すると言われているが^[32,33,34]、*KPPC* マウスにおいて HGF は腫瘍関連好中球(Tumor-

associated Neutrophil; TAN) と TAM に認められ、CAF には検出されなかった (図 34)。

MPO 陽性の TAN はデュロキセチンを内服した *KPPC* マウスで減少させていた (図 34)。

F4/80 陽性の TAM にはデュロキセチンの有無で差はなかったが (図 35)、抗腫瘍効果を示す iNOS 陽性 M1 様 TAM はデュロキセチン投与により増加した (図 35)。対照的に、炎症を誘発するアルギナーゼ陽性 M2 様 TAM はデュロキセチン投与により低下した (図 35)。活性型 α -SMA 陽性 CAF の起源の一つとして腭星細胞が考えられているが、ヒト腭星細胞株の増殖はデュロキセチン添加により濃度依存的に阻害された (図 36)。

また、血漿 HGF (hPSC) 値は *KPPC* マウスで増加したが、デュロキセチン投与により有意に低下しており、組織学的解析と同様の結果であった (図 37)。一方、CD31 陽性の腫瘍血管数と血管密度は、デュロキセチンの投与に関わらず差はなかった (図 38)。

CD8 陽性リンパ球もデュロキセチン投与によって差はみられなかった (図 38)。デュロキセチンの長期投与によってうつ病患者の B リンパ球やナチュラルキラー (Natural Killer; NK) 細胞が増加するといわれているが [35]、CD45R 陽性 B リンパ球と NK1.1 陽性 NK 細胞はわずかにしか認められなかった。

4.4. 膵癌に伴う悪液質へのデュロキセチンの影響

膵癌に伴う悪液質へのデュロキセチンの効果を調べるため、*KPPC*マウスの腓腹筋と脂肪組織の重量を測定したが、非内服群とデュロキセチン内服群との間で明らかな有意差が認められなかった（図 39）。しかしながら、腓腹筋重量と膵腫瘍重量の関係をプロットしてみると、非内服群では膵腫瘍の重量が増加するとともに腓腹筋が低下するのに対して、デュロキセチン内服群、デュロキセチン+アチパメゾール内服群では膵腫瘍重量に対する腓腹筋重量の減少が緩和されていた（図 40）。また同様に、脂肪組織の萎縮もデュロキセチン内服群、デュロキセチン+アチパメゾール内服群で緩和されていた（図 40）。

次に、悪液質に関連する主な血漿サイトカインの $\text{TNF-}\alpha$ 、 IL-1 、 IL-6 、 $\text{INF-}\gamma$ [36,37] を *KPPC* マウスにおいても測定した。血漿中の $\text{IL-1}\alpha$ と $\text{IL-1}\beta$ は非内服群よりもデュロキセチン内服群で増加していたが、 $\text{TNF-}\alpha$ とインターロイキンの多くはデュロキセチンにより有意に低下した（図 41、42）。 IL-6 と $\text{INF-}\gamma$ はデュロキセチンによって変化しなかった（図 41）。骨格筋細胞の融解を促進する IGFBP-3 [38] はデュロキセチンの投与で減少した（図 41）。一方、骨格筋の分化を促進する IGFBP-5 と IGFBP-6 [39,40] はデュロキセチン投与によって明らかに増加した（図 41）。したがって、デュロキセチンは膵癌によって誘導される悪液質を完全には阻害することは出来ないが、 $\text{TNF-}\alpha$ 、 IGFBP-3 を減少させ、 IGFBP-5 と IGFBP-6 を増加させることによって悪液質の改善に関わっていることが示唆された。

5. 考察

がん性疼痛は主に神経障害性疼痛と侵害受容性疼痛に分類される。がん患者の多くではそれらが複雑に複合して痛みが現れる^[6]。腫瘍の増殖や浸潤による伸展は神経障害、神経障害性疼痛を引き起こす^[5]。予備研究においては、直径約 5 mm 大の腫瘍が 5 週齢の *KPPC* マウスで既に認められ、その腫瘍が S100 陽性の末梢神経を巻き込む像を組織学的に確認している (図 43)。これまでに、デュロキセチンはマウス乳癌のエールリッヒ腹水癌モデルに対しては抗腫瘍効果を示さないが^[41]、HCC 培養細胞株の増殖を抑えることが報告されている^[11]。今回の解析結果から、デュロキセチンは HCC での結果と同様に、膀胱癌細胞と CAF の増殖を *in vitro* と *in vivo* で阻害することが明らかになった。膀胱癌細胞と CAF は多くのサイトカインを分泌し、増殖や遊走・浸潤をお互いに刺激し合うことが知られている^[27]。したがって、デュロキセチンの膀胱癌細胞と CAF の増殖抑制は、末梢神経への浸潤を減少させ、神経障害性疼痛を減少させたに違いない (図 44)。

腫瘍の増大や虚血、炎症、サイトカインやプロテアーゼの分泌、管腔の閉塞などは侵害受容性疼痛を誘導する^[6]。これらの因子は侵害受容器を刺激し、脊髄後角を経由して最終的には大脳皮質へ痛みの信号を伝える (図 45)。対照的に、痛みの信号は脊髄レベルでセロトニンとノルアドレナリンを放出させ、下行性疼痛抑制系によって痛みを軽減させる^[6]。デュロキセチンは SNRI であり、下行性疼痛抑制系を賦活化することにより痛みを緩和する。しかしながら、*KPPC* マウスに対してデュロキセチンを投与して和らげられた痛みは、 α_2 アドレナリン受容体拮抗薬であるアチパ

メゾールで増強された。したがって、デュロキセチンは下行性疼痛抑制系のなかでも、セロトニンよりもノルアドレナリン経路を介して痛みを緩和させることが示唆された [42]。

サイトカインは炎症細胞や癌細胞のみならず、CAF や腫瘍血管内皮細胞など様々な細胞から分泌される [27,43]。Wiedlocha らのメタアナリシスによれば、デュロキセチンを含む抗うつ薬を内服したうつ病患者で IL-4、IL-6、IL-10 が低下することが示されているが、IL-18、IL-2、TNF- α 、IFN- γ 、C 反応性蛋白 (CRP) に対する効果は示されていない [44]。Kohler らのメタアナリシスでは、デュロキセチンによる治療が IL-6、TNF- α 、IL-10 を低下させることを明らかにしている [45]。しかしながら、デュロキセチンを内服した患者におけるサイトカインの変動に関する詳細なメカニズムは未だ明らかとなっていない。KPPC マウスにおけるサイトカインの動態も同様であるが、デュロキセチン内服 KPPC マウス群の IL-18 上昇と IL-10 低下は、もしかすると IL-18 を分泌する M1 様 TAM [46] の増加と IL-10 と IL-1Ra を分泌する M2 様 TAM [46] の低下で説明されるかもしれない。

全身性のサイトカインレベルは悪液質の病因に密接に関与している [47]。筋肉や脂肪組織の萎縮により TNF- α 、IL-1、IL-6、IFN- γ は上昇する。今回、デュロキセチン、デュロキセチン+アチパメゾールを投与した KPPC マウスでは、筋肉と脂肪の萎縮の程度が緩和されていた。デュロキセチンによる筋肉量、脂肪組織維持のメカニズムの詳細は明らかではないが、デュロキセチン+アチパメゾール投与でも筋肉と脂肪萎縮の程度が緩和されたことから $\alpha 2$ 受容体拮抗以外の機序で維持されたのではな

いかと推測される。また、デュロキセチン投与による筋萎縮の軽減は、筋融解を促進する TNF- α や IGFBP-3^[48,38]低下と、骨格筋の分化を促す IGFBP-5 と IGFBP-6^[39,40]の増加によるのかもしれない。最近の研究では、筋肉細胞での IL-4、IL-6、IL-7、IL-15 分泌がオートクライン的に筋肥大を促進することが明示されている^[43]。さらに、sIL-2R が癌による悪液質で高値となり、また予後不良因子となることも示されている^[49]。今回の膵癌モデルでは、デュロキセチン投与により IL-6 に明らかな変化は認められなかったものの、IL-4 の増加と sIL-2R の低下を誘導していた。したがって、TNF- α 、IGFBP-3、sIL-2R の低下と IGFBP-5、IGFBP-6、IL-4 の増加が、*KPPC* マウスの悪液質を軽減させたのかもしれない。さらに、デュロキセチンによるがん性疼痛の緩和が、*KPPC* マウスの活動性を上げることで筋への負荷が上がり、筋肉の廃用性萎縮が軽減されたことも示唆される。

うつ病患者におけるデュロキセチンの長期内服は体重を増加させるが^[50]、デュロキセチンの内服初期(3ヶ月未満の急性期)においては体重を減少させる^[51]。今回、健常マウスにおける解析では、非内服群よりもデュロキセチン内服群の方が摂餌量は多かったのにも関わらず、体重の増加は非内服群に比べてデュロキセチン内服群の方が緩やかに増加した。この緩やかな体重増加はデュロキセチン内服による副作用であったかもしれない。しかしながら、もっとも大事な点は、膵癌マウスにおける体重減少と摂餌量低下のターニングポイントがデュロキセチン内服によって遅延したことである。

デュロキセチン内服により腓癌マウスの生存期間が延長したのは、最近報告された炎症免疫細胞を含めた微小環境の変化^[27]とサルコペニア阻害による結果と一致するのかもしれない^[52]。さらに高濃度のデュロキセチンを投与すれば腓癌に対しては効果的だったかもしれないが、10 mg/kg/日のデュロキセチンでは腓癌マウスの活動そのものを低下させてしまったため限界であった。腓癌へのデュロキセチンのより詳細な機序を明らかにするためには、さらなる将来的な解析が必要であるが、近年、デュロキセチンはがん患者にも推奨されるようになり^[53]、がん性疼痛に対する補助療法として有用な内服薬となることが期待される。

6. 結語

デュロキセチンによるがん性疼痛の緩和は下行性疼痛抑制系のうち、主にノルアドレナリン経路の賦活化によることが明らかとなった。

また、デュロキセチンは膀胱癌細胞の増殖、遊走浸潤を直接抑制すること、炎症免疫細胞の微小環境やサイトカインの動態を変化させることで、食欲低下や体重減少といった悪液質の進行を遅延させた。そして、これらによって生存期間の延長もみられたと考えられる。

今後、がん患者の痛みの緩和と QOL 改善を目的としたデュロキセチンの臨床応用が期待される。

利益相反

2018年、鈴木孝浩教授はイーライリリージャパン株式会社から講演料を受け取った。

その他、本論文に関して、開示すべき利益相反関連事項はない。

7. 謝辞

貴重な研究の機会を与えてくださり、終始多くのご指導、ご助言を頂きました日本大学医学部麻酔科学系麻酔科学分野主任教授 鈴木孝浩先生に心から感謝いたします。研究に必要な知識を懇切丁寧にご教授いただきました日本大学医学部医学研究企画・推進室教授 石井敬基先生に心より感謝いたします。研究の機会を与えてくださり、温かく見守ってくださった日本大学医学部病態病理学系人体病理学分野 羽尾裕之先生に心より感謝申し上げます。

また基礎研究を一からご教授いただきました日本大学医学部医学研究企画・推進室准教授 佐野誠先生に心より感謝いたします。

多大なるお力添えを頂きました日本大学麻酔科学系麻酔科学分野の皆様、ご協力頂きましたすべての皆様に感謝いたします。

そして最後に、本研究のために尊い命を亡くしたすべてのマウスに追悼の意を捧げるとともに、心より感謝いたします。

表1 KPPCマウス (非内服群) の臨床病理学的特徴

No. ID #	日齢	雌雄	マウス投与薬剤	組織	体重 (mg)	腫瘍サイズ (局在)*	直接浸潤	転移	腹水 (μl)		
1	303	55	M	KPPC	溶媒	PDAC(mod.por), AC	1644.8	10 x 10 x 12 (H/B)	膵臓リンパ節	肝臓、膵臓、腎臓周囲脂肪組織、横隔膜、 傍食道リンパ節、末梢神経、神経節	3
2	305	48	M	KPPC	溶媒	PDAC(mod.por), AC	526.2	7 x 7 x 5 (H)	十二指腸	肝臓、播種 (腸間膜、腎臓、横隔膜) リンパ節	計測不可
3	354	57	M	KPPC	溶媒	PDAC(por), AC	985.5	10 x 6 x 5 (H)	十二指腸	(-)	死亡後発見
4	369	64	M	KPPC	溶媒	PDAC(por), ST, AC	802.5	3 x 5 x 2 (H) 6 x 5 x 3 (B) 4 x 5 x 3 (T)	十二指腸 胆管	(-)	0.1
5	373	53	F	KPPC	溶媒	PDAC(mod.por), ST, AC	1273.3	11 x 10 x 9 (B/T)	(-)	(-)	0.2
6	383	70	F	KPPC	溶媒	PDAC(mod.por), ST	2200.1	15 x 12 x 7 (H/B) 14 x 12 x 7 (T)	(-)	播種 (肝臓、膵臓、腎臓、副腎) リンパ節、肺、筋肉、顎下腺	死亡後発見
7	403	58	M	KPPC	溶媒	PDAC(mod.por), AC	1373.8	3 x 5 x 4 (H) 7 x 8 x 5 (H) 8 x 10 x 10 (B)	(-)	(-)	3
8	406	69	M	KPPC	溶媒	PDAC(mod.por), ST	1651.2	11 x 8 x 8 (H/B) 7 x 8 x 5 (B) 7 x 7 x 8 (T)	十二指腸	(-)	5
9	408	64	F	KPPC	溶媒	PDAC(mod.por), AC	1205.6	6 x 7 x 6 (H) 7 x 8 x 7 (H)	十二指腸 胆管	播種 (腸間膜)、リンパ節	2
10	466	55	M	KPPC	溶媒	PDAC(mod.por), AC	1322.8	10 x 8 x 7 (H/B)	膵臓リンパ節	肺、腎臓周囲脂肪組織、リンパ節	計測不可
11	495	50	F	KPPC	溶媒	PDAC(mod.por), AC	738.9	6 x 5 x 5 (H)	(-)	(-)	計測不可

PDAC: Invasive pancreatic ductal adenocarcinoma (浸潤性膵管癌) * 膵頭部 (H)、膵体部 (B)、膵尾部 (T)
 AC: Anaplastic carcinoma (退形成癌) 腫瘍サイズ: 縦 × 横 × 高さ (mm³)
 ST: Sarcomatoid tumor (肉腫様腫瘍)
 well: well differentiated (高分化型)
 mod: moderately differentiated (中分化型)
 por: poorly differentiated (低分化型)

表2 KPPCマウス (デュロキセチン内服群) の臨床病理学的特徴

No.	ID #	日齢	雌雄	マウス	投与薬剤	組織	腫重量 (mg)	腫瘍サイズ (局在) *	直接浸潤	転移	腹水 (mL)
1	340	71	M	KPPC	デュロキセチン	PDAC(mod'por), AC	1064.8	8 x 8 x 4 (H)	十二指腸	播種 (横隔膜、腎臓周囲脂肪組織)	6.5
2	355	80	M	KPPC	デュロキセチン	PDAC(mod'por), AC	1234.3	6 x 5 x 3 (H) 7 x 7 x 5 (H) 7 x 6 x 5 (T)	(-)	播種 (左腎臓周囲脂肪組織)、 リンパ節 (肝門部)	0.7
3	359	58	F	KPPC	デュロキセチン	PDAC(mod), AC	633.1	6 x 2 x 3 (H)	(-)	(-)	計測不可
4	360	63	M	KPPC	デュロキセチン	PDAC(mod'por), ST, AC	1067.7	6 x 8 x 7 (H) 10 x 7 x 5 (B) 5 x 5 x 3 (T)	(-)	播種 (腎臓周囲脂肪組織)	計測不可
5	363	65	F	KPPC	デュロキセチン	PDAC(mod'por), AC	1217.8	7 x 6 x 4 (H) 3 x 6 x 3 (H) 4 x 12 x 6 (T)	(-)	(-)	2.5
6	366	56	M	KPPC	デュロキセチン	PDAC(por'mod), AC	1634.2	12 x 12 x 12 (B/T)	(-)	脾臓、 播種 (左尿管周囲脂肪組織)	死亡後発見
7	371	83	F	KPPC	デュロキセチン	PDAC(mod), AC	918.2	5 x 7 x 4 (H) 2 x 5 x 4 (H) 6 x 6 x 3 (T)	十二指腸	(-)	2
8	375	62	F	KPPC	デュロキセチン	PDAC(mod), AC	761	18 x 8 x 3 (H/B) 6 x 11 x 6 (B/T)	十二指腸	(-)	0.3
9	377	58	M	KPPC	デュロキセチン	PDAC(por'mod), AC	1265.7	6 x 9 x 6 (T)	(-)	肝臓、 播種 (腸間膜、腎臓、精巣上体)	計測不可
10	381	65	F	KPPC	デュロキセチン	PDAC(por'mod), ST, AC	976.6	12 x 8 x 4 (H) 6 x 6 x 2 (T) 5 x 6 x 2 (T)	十二指腸	(-)	0.1
11	404	66	M	KPPC	デュロキセチン	PDAC(por'mod), AC	1658.3	5 x 6 x 4 (H/B) 5 x 6 x 7 (H/B) 9 x 6 x 8 (T)	十二指腸	播種 (腸間膜、腎臓、精巣上体)	3
12	468	66	F	KPPC	デュロキセチン	PDAC(por'mod), AC	1272.4	9 x 10 x 7 (H)	十二指腸	播種 (肝門部周囲脂肪組織)	1

PDAC: Invasive pancreatic ductal adenocarcinoma (浸潤性膵管癌) * 膵頭部 (H)、膵体部 (B)、膵尾部 (T)
AC: Anaplastic carcinoma (退形成癌) 腫瘍サイズ: 縦 × 横 × 高さ (mm³)
ST: Sarcomatoid tumor (肉腫様腫瘍)
well: well differentiated (高分化型)
mod: moderately differentiated (中分化型)
por: poorly differentiated (低分化型)

表3 KPPCラウス (デュロキセチン+アチパムゾール内服群) の臨床病理学的特徴

No.	ID#	日齢	雌雄	ラウス	投与薬剤	組織	腫重量(mg)	腫瘍サイズ(局在)*	直接浸潤	転移	腹水 (mL)
1	807	69	M	KPPC	デュロキセチン +アチパムゾール	PDAC(mod:por), AC	1766.9	4 x 10 x 3 (B/T) 4 x 4 x 4 (T) 10 x 12 x 6 (H/B)	十二指腸	(-)	計測不可
2	808	78	F	KPPC	デュロキセチン +アチパムゾール	PDAC(mod:por), AC	1558.2	6 x 8 x 4 (T) 3 x 3 x 4 (B) 8 x 8 x 7 (H)	胆管	播種 (腸間膜、腎臓) リンパ管 (腸間膜)	0.1
3	809	66	F	KPPC	デュロキセチン +アチパムゾール	PDAC(mod:por), AC	1245.6	8 x 10 x 6 (T)	胆管	(-)	0.7
4	817	56	M	KPPC	デュロキセチン +アチパムゾール	PDAC(mod:por), AC	1082.5	6 x 4 x 3 (H) 5 x 4 x 4 (H)	(-)	播種 (リンパ管)	0.1
5	818	71	M	KPPC	デュロキセチン +アチパムゾール	PDAC(mod:por), AC	1185.1	7 x 9 x 6 (H) 7 x 6 x 4 (H)	(-)	(-)	2
6	831	77	F	KPPC	デュロキセチン +アチパムゾール	PDAC(well:por), AC	1685.2	15 x 10 x 6 (B) 5 x 5 x 5 (T)	(-)	(-)	0.7
7	837	72	M	KPPC	デュロキセチン +アチパムゾール	PDAC(mod:por), AC	1253.6	6 x 7 x 5 (T) 10 x 7 x 7 (H)	十二指腸	(-)	3
8	852	71	M	KPPC	デュロキセチン +アチパムゾール	PDAC(mod:por), AC	1474.6	4 x 4 x 6 (H) 7 x 7 x 6 (T)	(-)	(-)	0.4
9	854	64	F	KPPC	デュロキセチン +アチパムゾール	PDAC(mod:por), AC	1331.7	10 x 13 x 10 (T) 8 x 6 x 7 (H/B)	十二指腸	播種 (リンパ管)	1.5

PDAC; Invasive pancreatic ductal adenocarcinoma (浸潤性膵管癌) * 膵頭部 (H)、膵体部 (B)、膵尾部 (T)
 AC; Anaplastic carcinoma (退形成癌) 腫瘍サイズ: 縦 × 横 × 高さ (mm³)
 ST; Sarcomatoid tumor (肉腫様腫瘍)
 well; well differentiated (高分化型)
 mod; moderately differentiated (中分化型)
 por; poorly differentiated (低分化型)

表 4 健常マウス（各内服群）の臨床病理学的特徴

No.	ID#	日齢	雌雄	マウス	投与薬剤	組織	脾重量(mg)
1	331	82	M	健常マウス	溶媒	正常脾	667.9
2	333	82	M	健常マウス	溶媒	正常脾	486.3
3	339	72	M	健常マウス	溶媒	正常脾	366.6
4	352	70	M	健常マウス	溶媒	正常脾	470.4
5	353	70	M	健常マウス	溶媒	正常脾	491.2
6	327	167	M	健常マウス	溶媒	正常脾	326
7	368	120	M	健常マウス	溶媒	正常脾	484.6
8	439	78	M	健常マウス	溶媒	正常脾	349.5
9	328	79	F	健常マウス	溶媒	正常脾	370.6
10	336	82	F	健常マウス	溶媒	正常脾	384.9
11	330	82	F	健常マウス	溶媒	正常脾	521.4
12	374	120	F	健常マウス	溶媒	正常脾	427.6
1	338	72	M	健常マウス	デュロキセチン	正常脾	376.9
2	356	80	M	健常マウス	デュロキセチン	正常脾	482.2
3	361	77	M	健常マウス	デュロキセチン	正常脾	521.6
4	367	74	M	健常マウス	デュロキセチン	正常脾	466
5	379	120	M	健常マウス	デュロキセチン	正常脾	501.8
6	358	59	F	健常マウス	デュロキセチン	正常脾	330.3
7	362	80	F	健常マウス	デュロキセチン	正常脾	436.4
8	372	83	F	健常マウス	デュロキセチン	正常脾	415.6
9	380	75	F	健常マウス	デュロキセチン	正常脾	393.3
1	815	70	F	健常マウス	デュロキセチン +アチパメゾール	正常脾	317.6
2	816	70	M	健常マウス	デュロキセチン +アチパメゾール	正常脾	320.3
3	819	70	M	健常マウス	デュロキセチン +アチパメゾール	正常脾	320
4	823	70	M	健常マウス	デュロキセチン +アチパメゾール	正常脾	404.7
5	824	70	M	健常マウス	デュロキセチン +アチパメゾール	正常脾	427.8
6	828	70	M	健常マウス	デュロキセチン +アチパメゾール	正常脾	401.1
7	838	70	F	健常マウス	デュロキセチン +アチパメゾール	正常脾	334.7
8	840	70	F	健常マウス	デュロキセチン +アチパメゾール	正常脾	412.3
9	855	70	F	健常マウス	デュロキセチン +アチパメゾール	正常脾	414.4
10	856	70	F	健常マウス	デュロキセチン +アチパメゾール	正常脾	339.3

9. 図

図 1

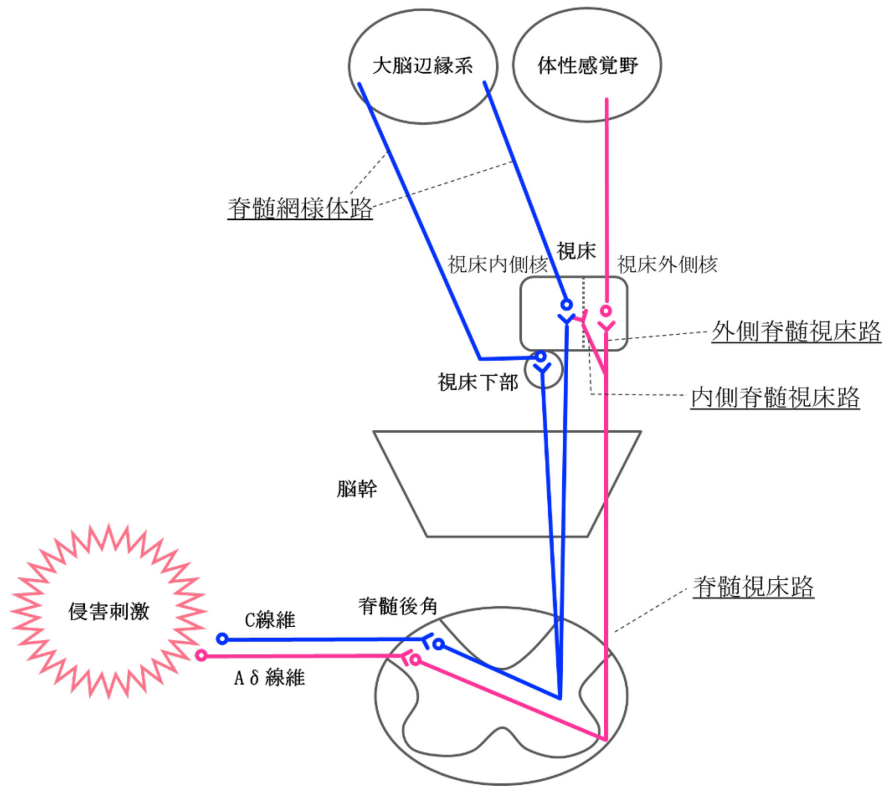


図 2

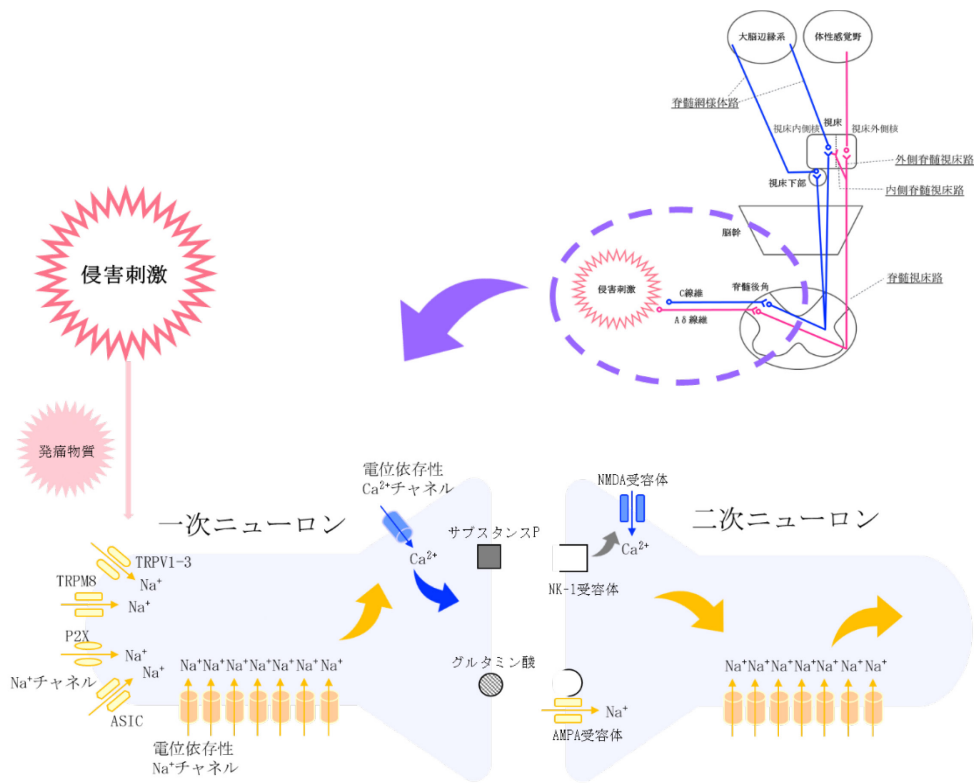


図 3

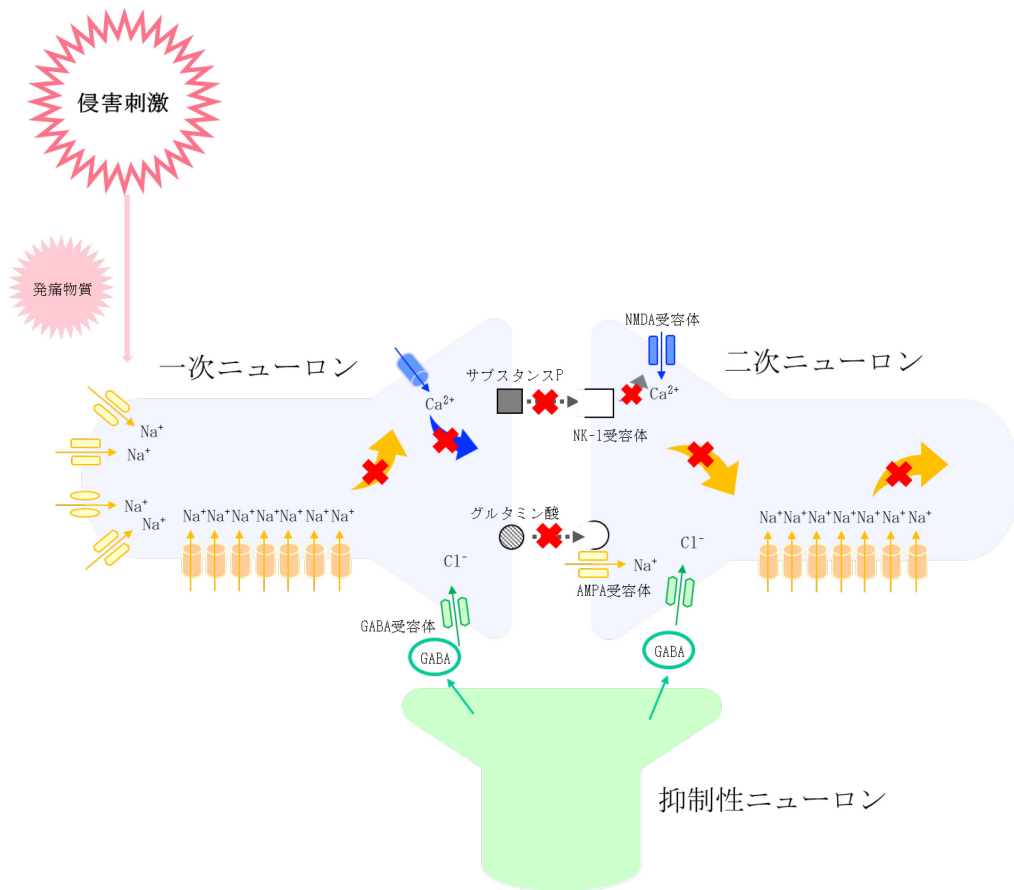


図 4

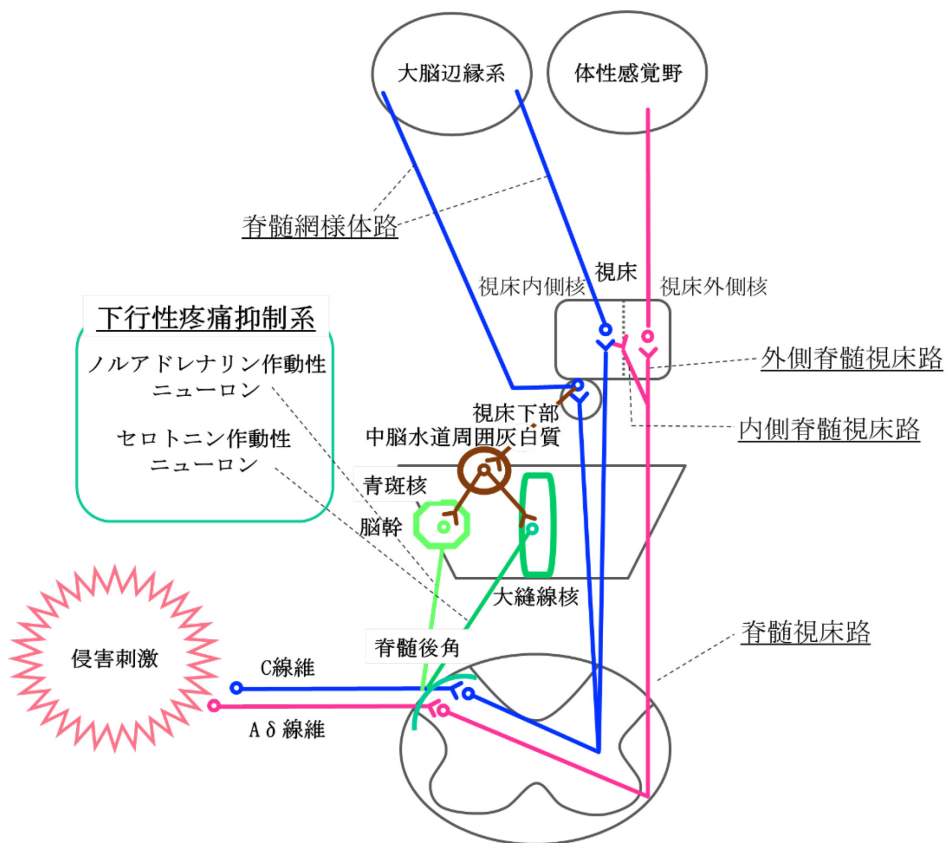


図 5

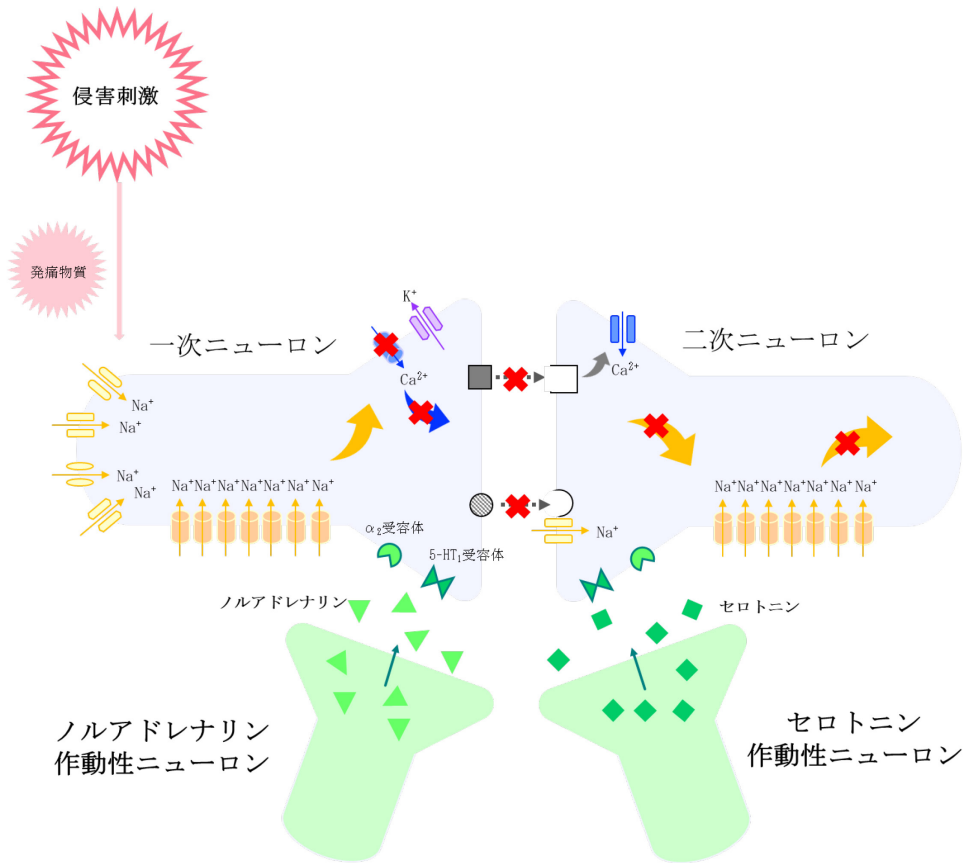


図 6

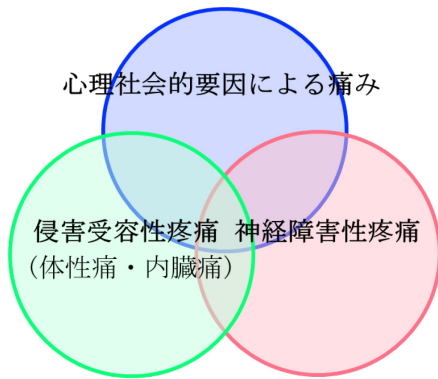


図 7

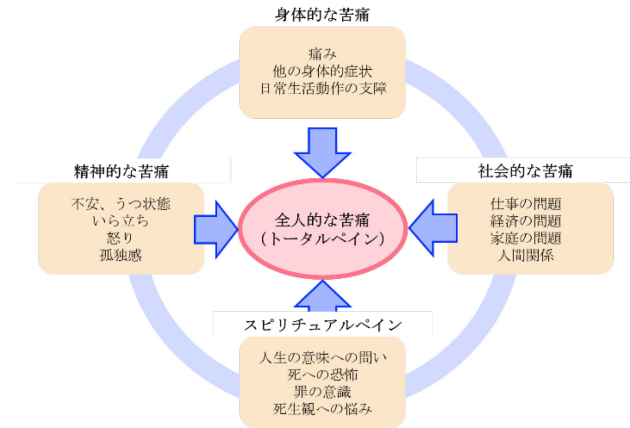
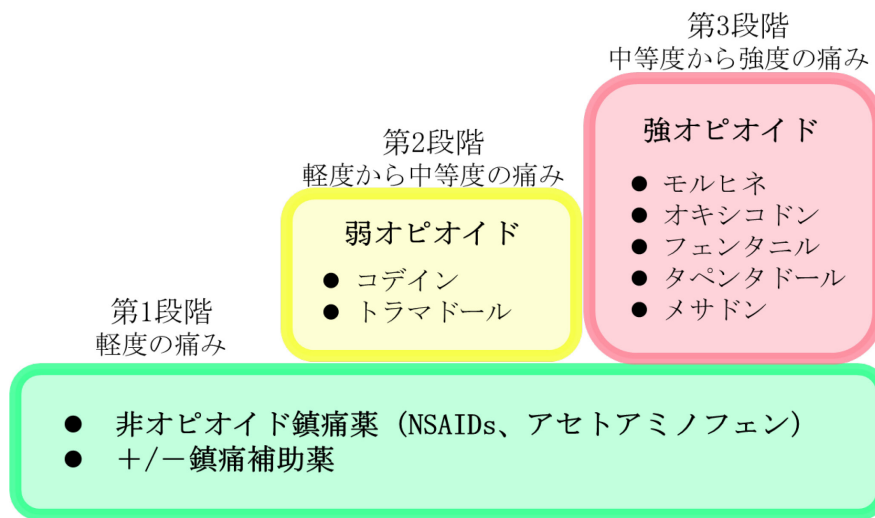


図 8



WHO 3段階除痛ラダー (文献 6 から改変)

図 9

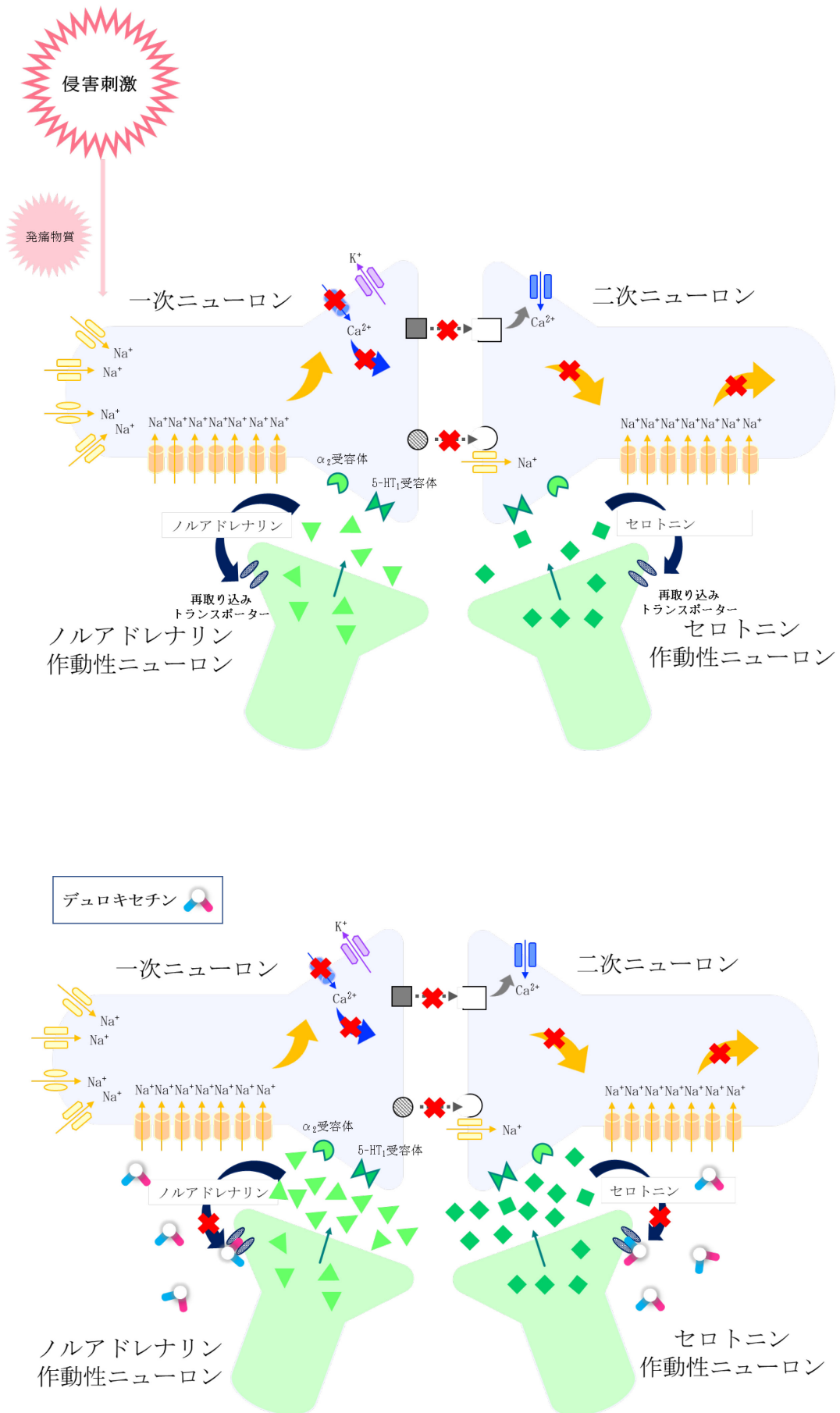


図 10

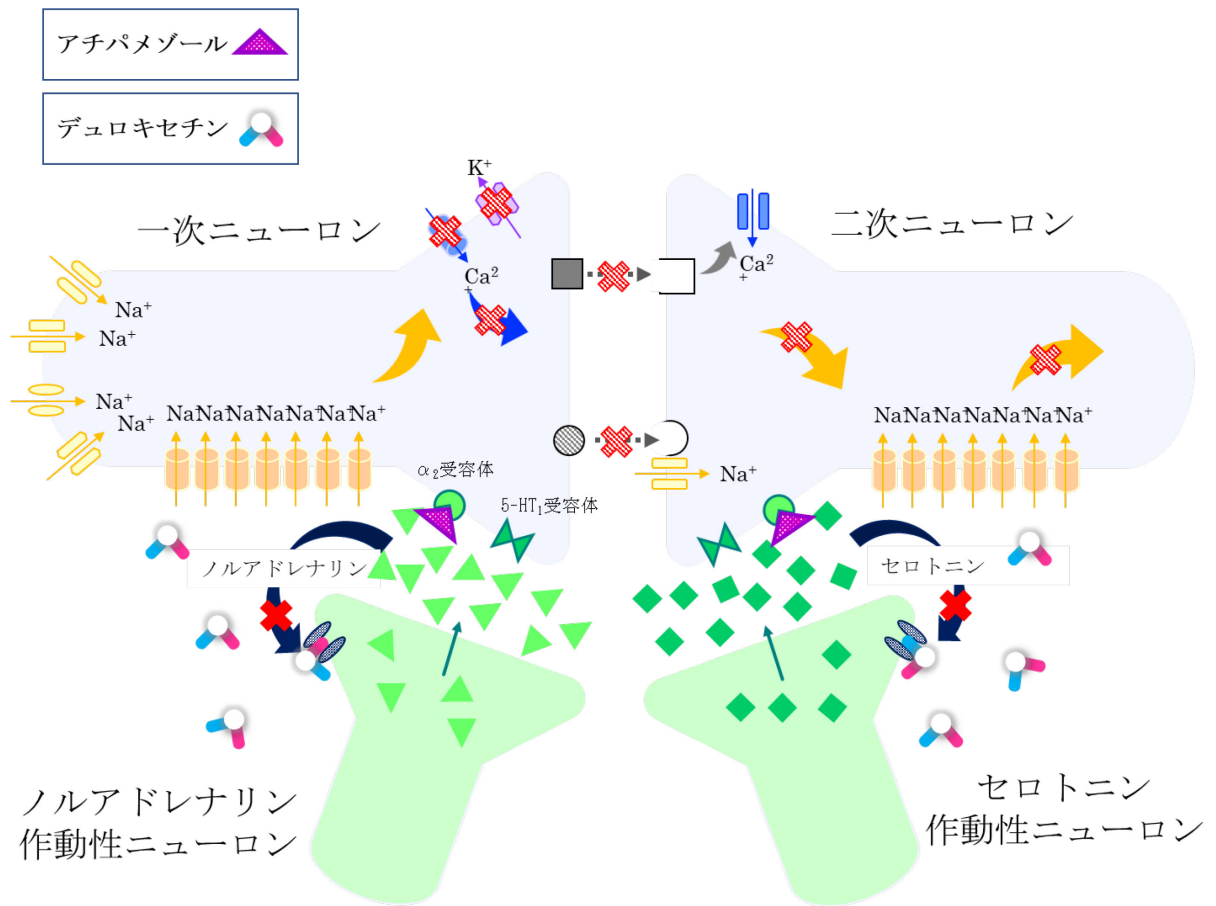
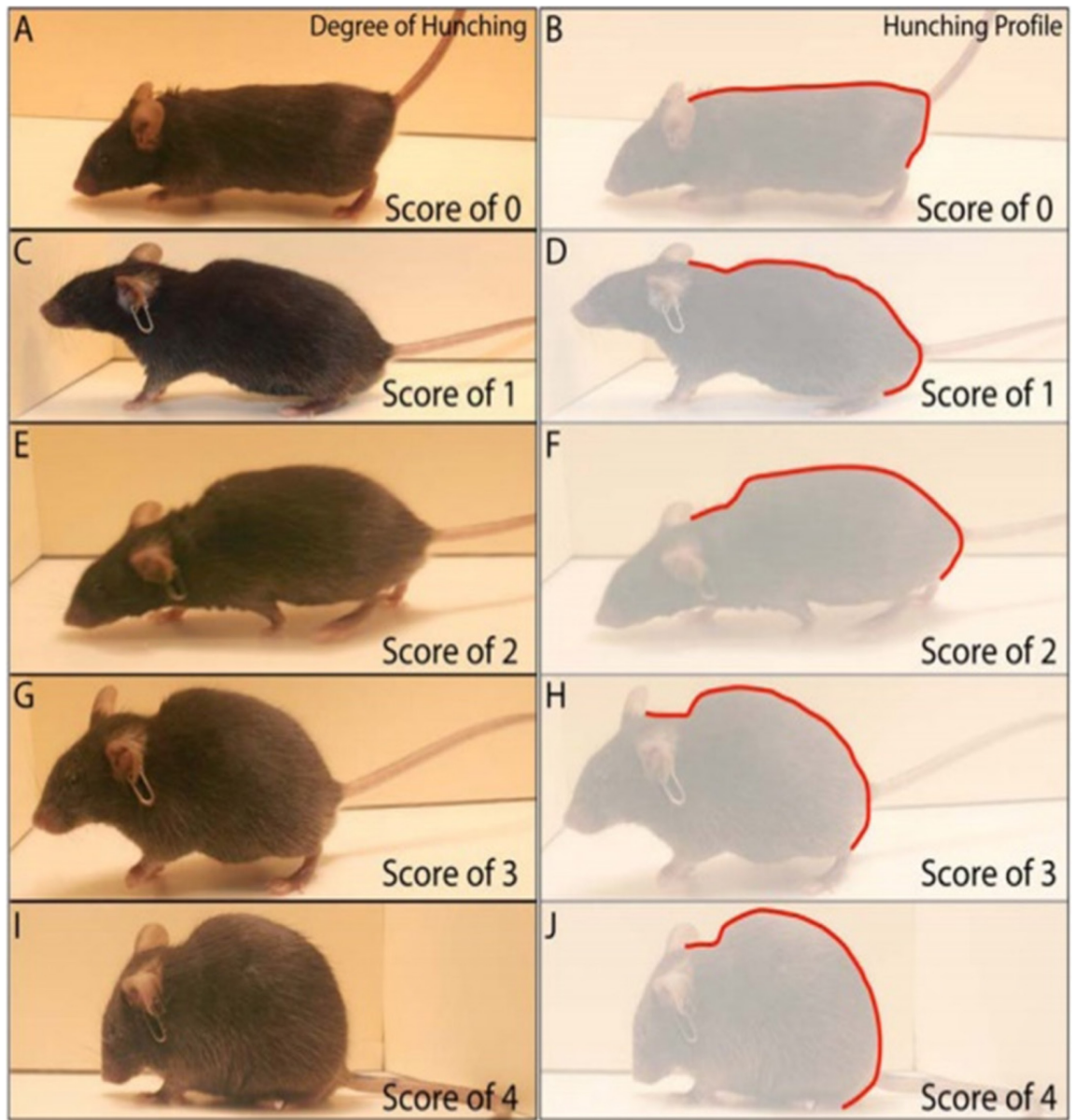
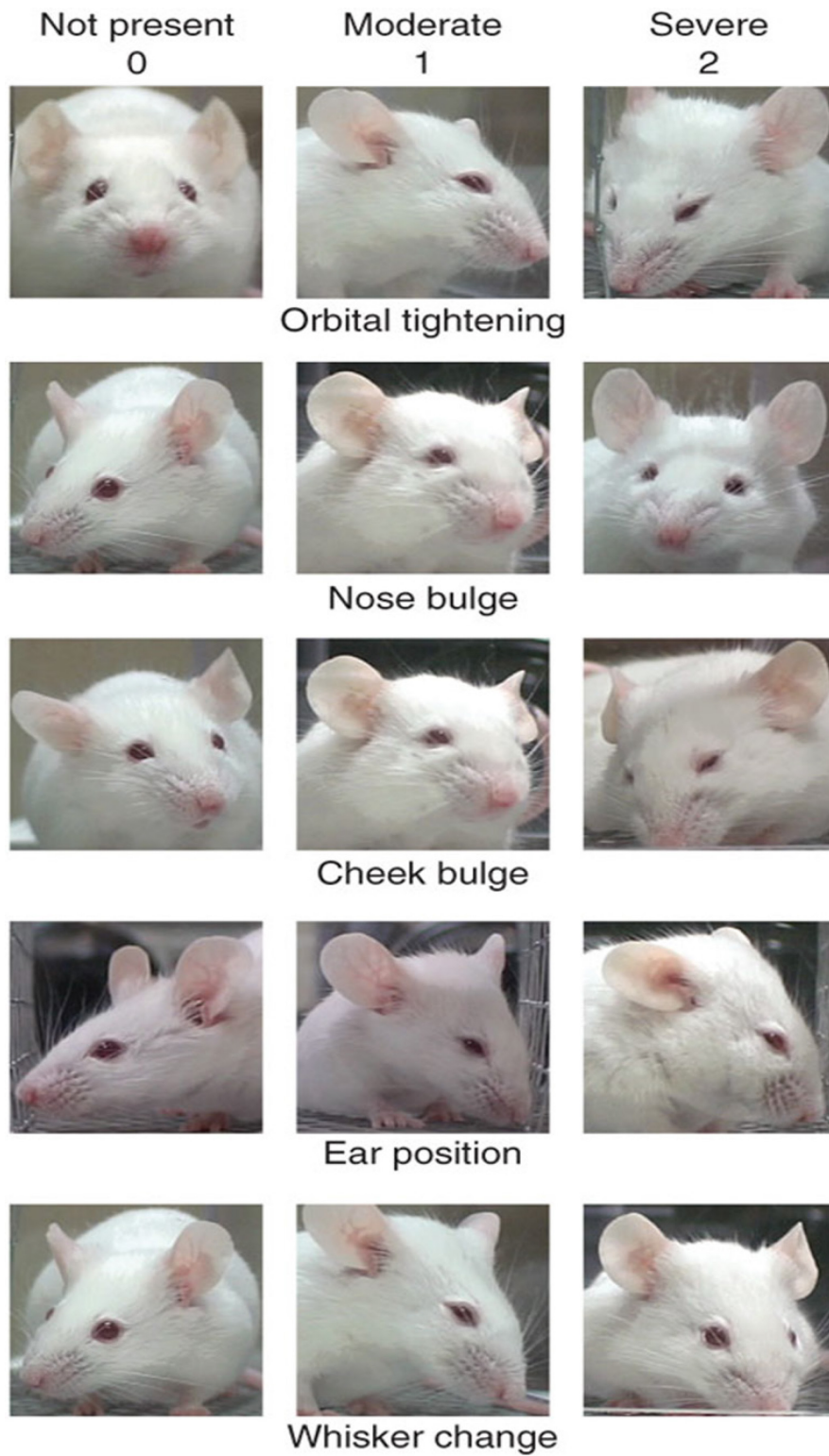


図 11



文献 43 から引用

図 12



文献 25 から引用

図 13

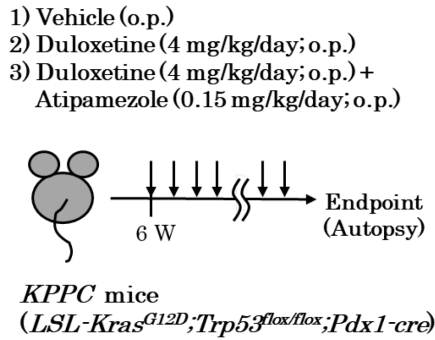


図 14

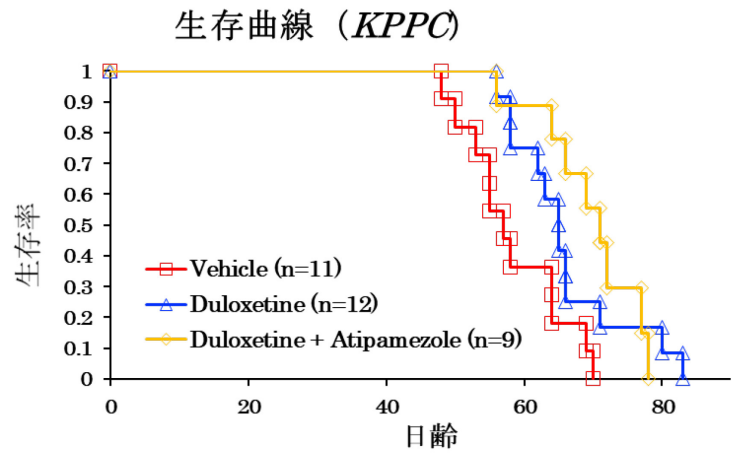


図 15

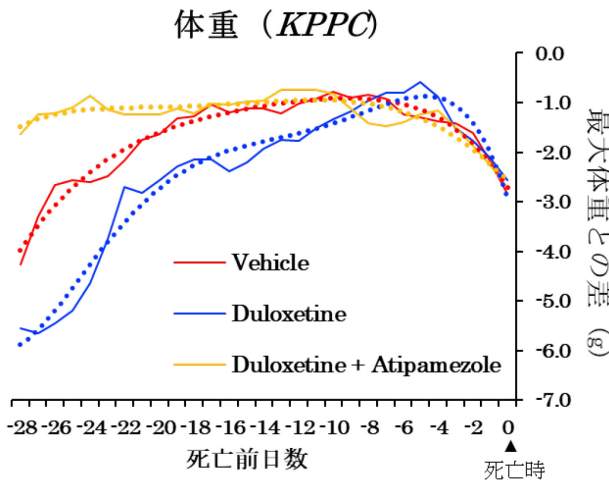


図 16

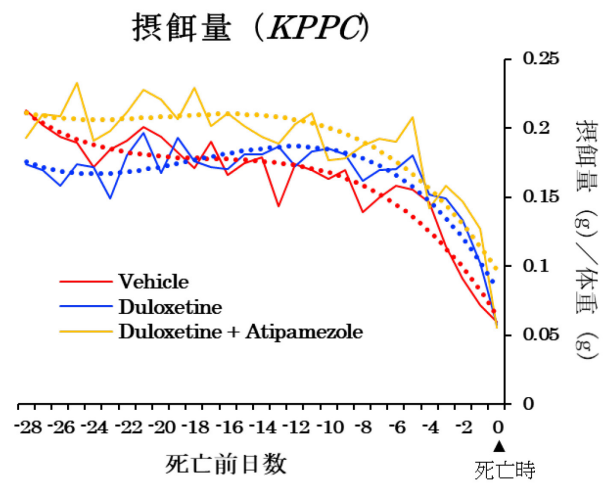
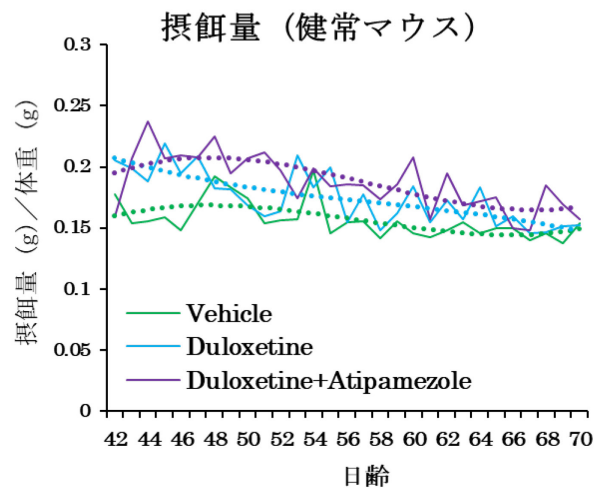
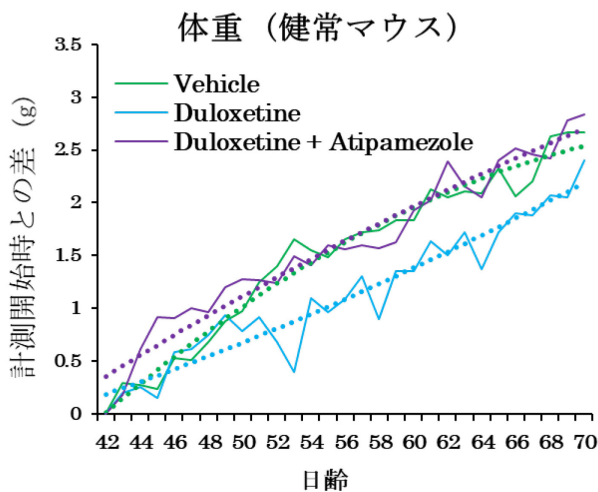
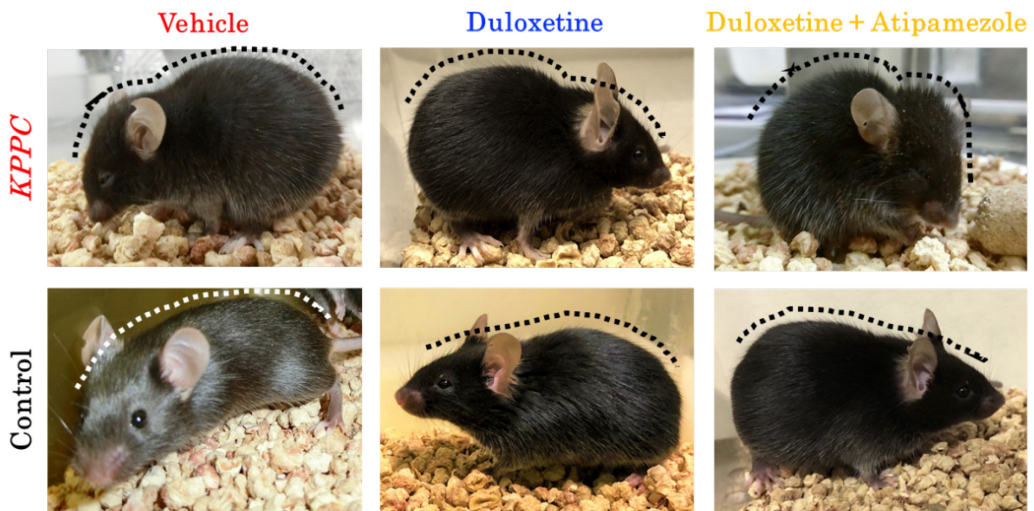


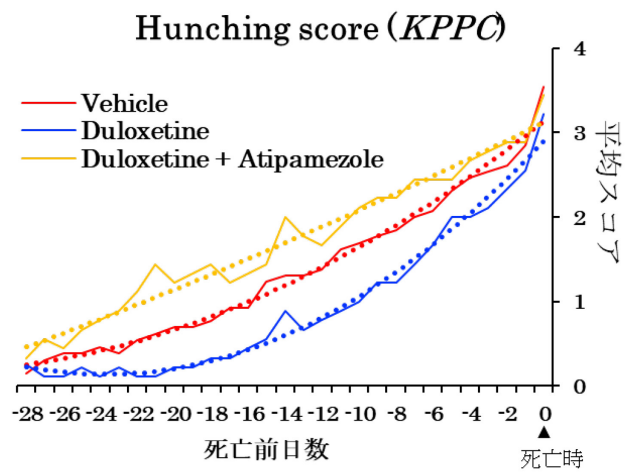
図 17



☒ 18



☒ 19



☒ 20

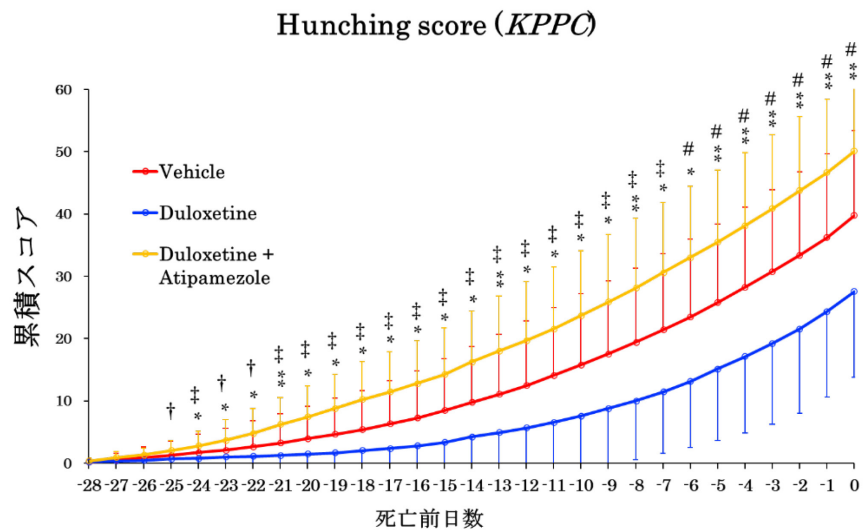


図 21

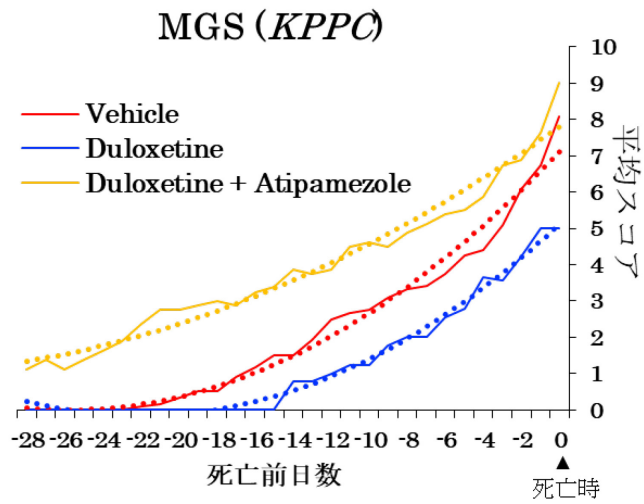


図 22

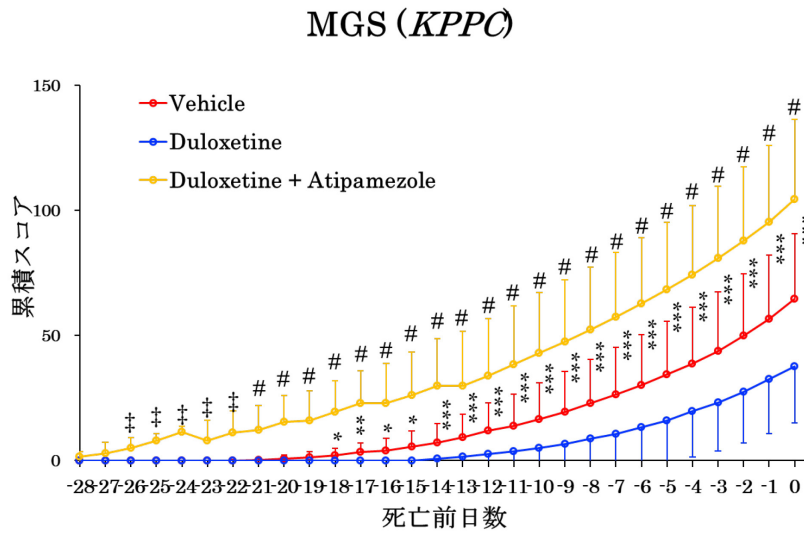


図 23

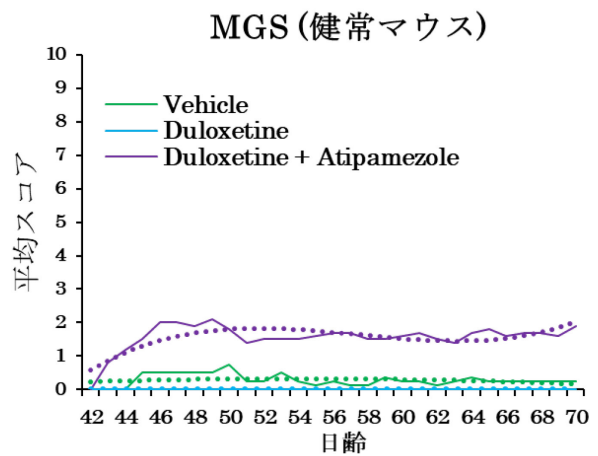
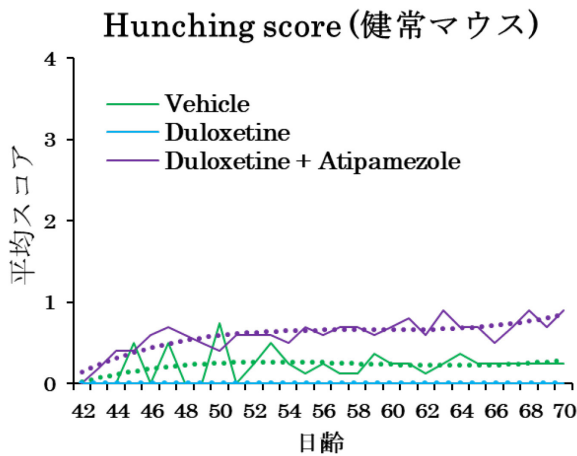


図 24

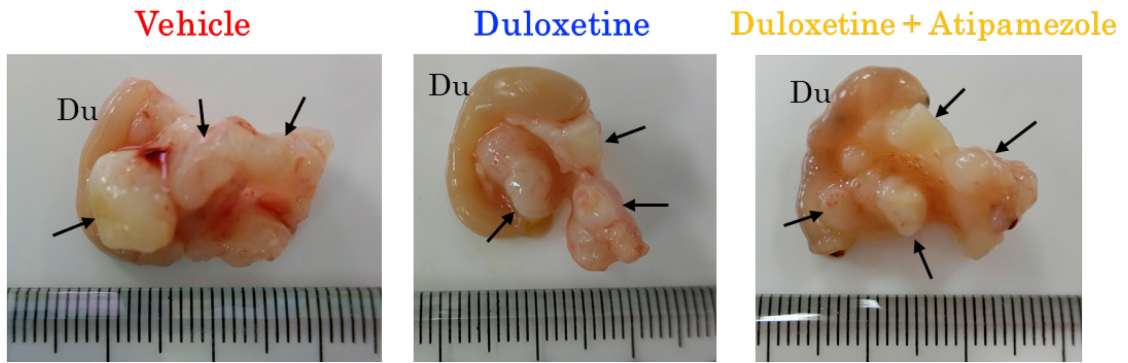


図 25

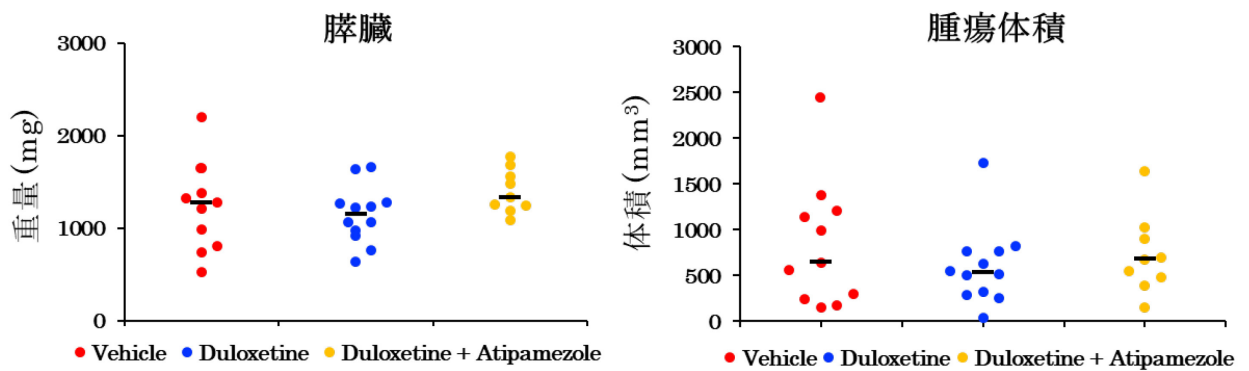


図 26

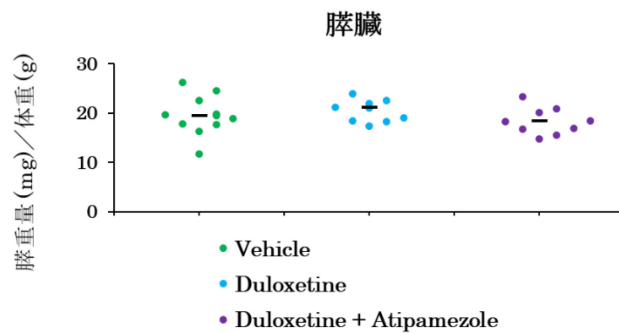


図 27

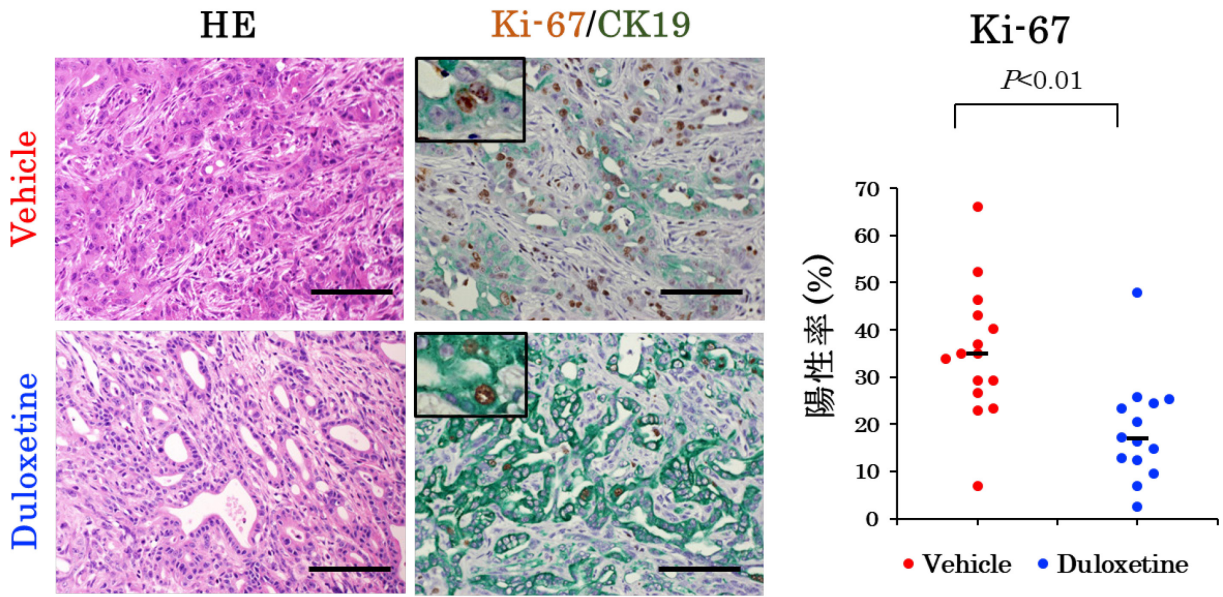


図 28

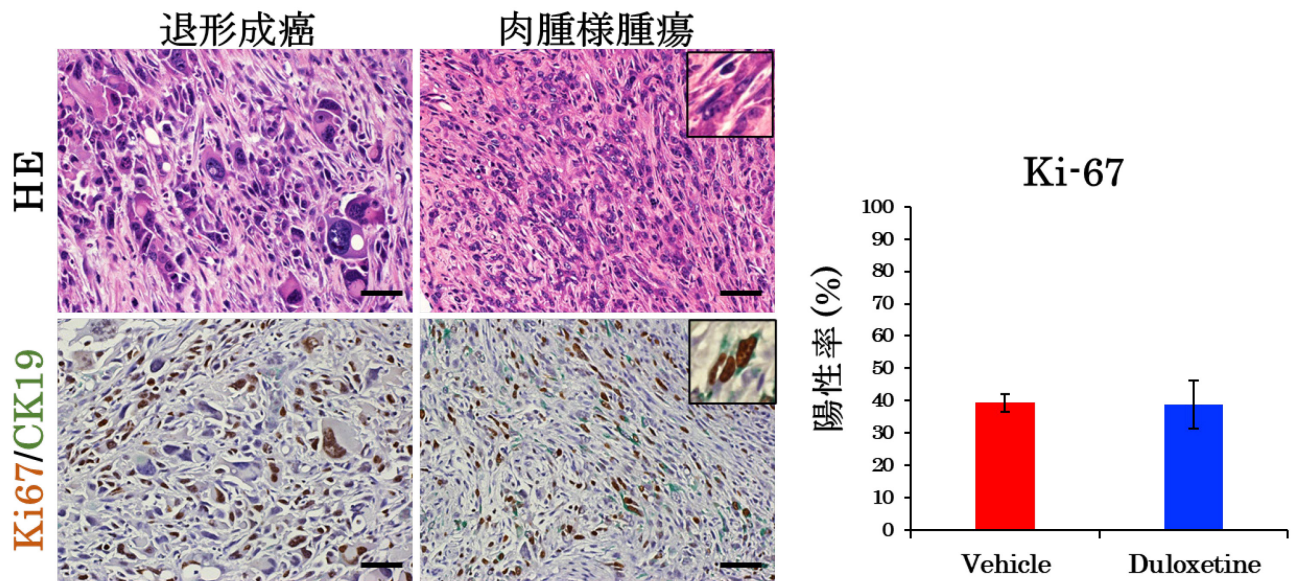


図 29

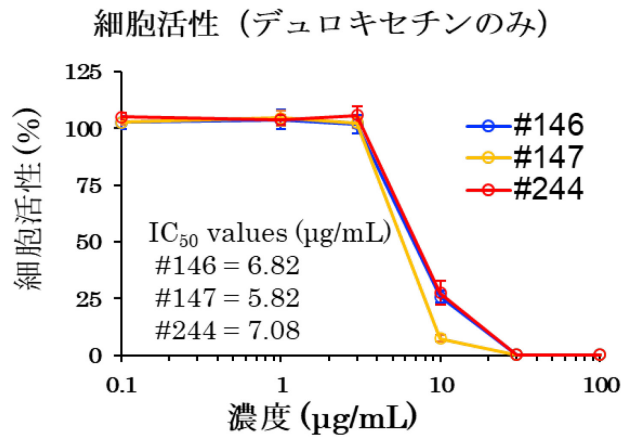
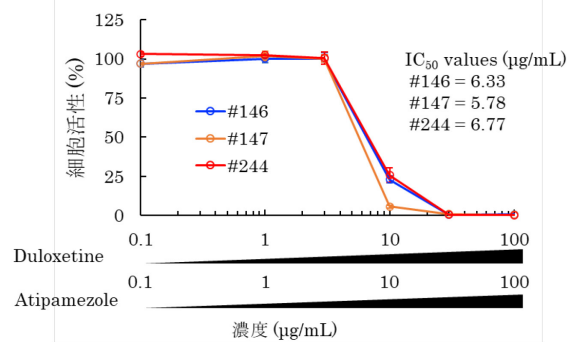
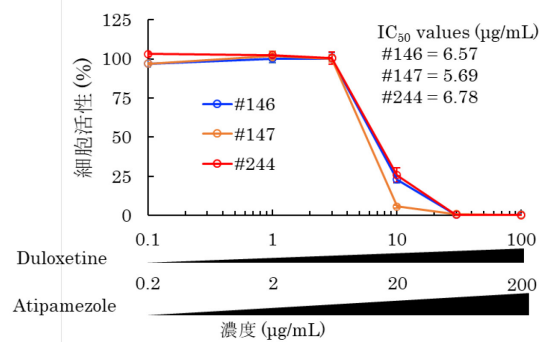


図 30

細胞活性 (デュロキセチン+アチパメゾール) 条件①



細胞活性 (デュロキセチン+アチパメゾール) 条件②



細胞活性 (デュロキセチン+アチパメゾール) 条件③

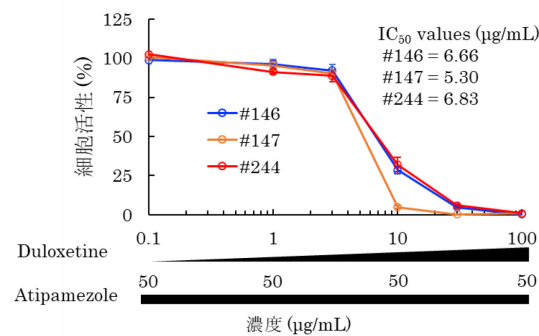


図 31

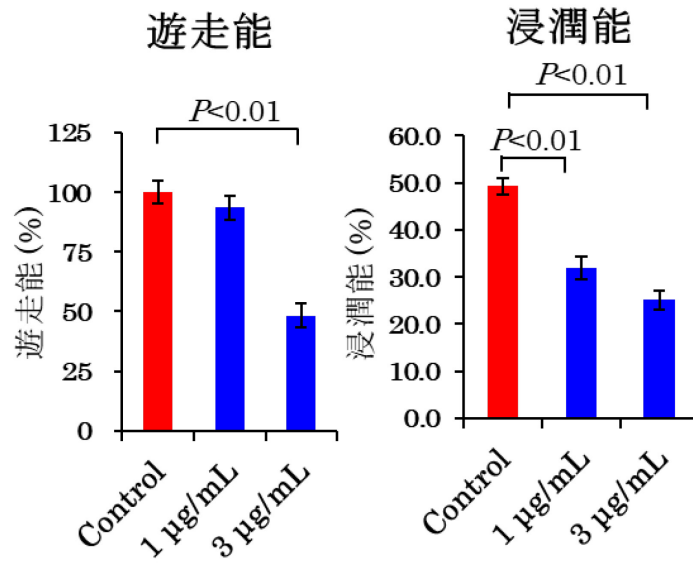
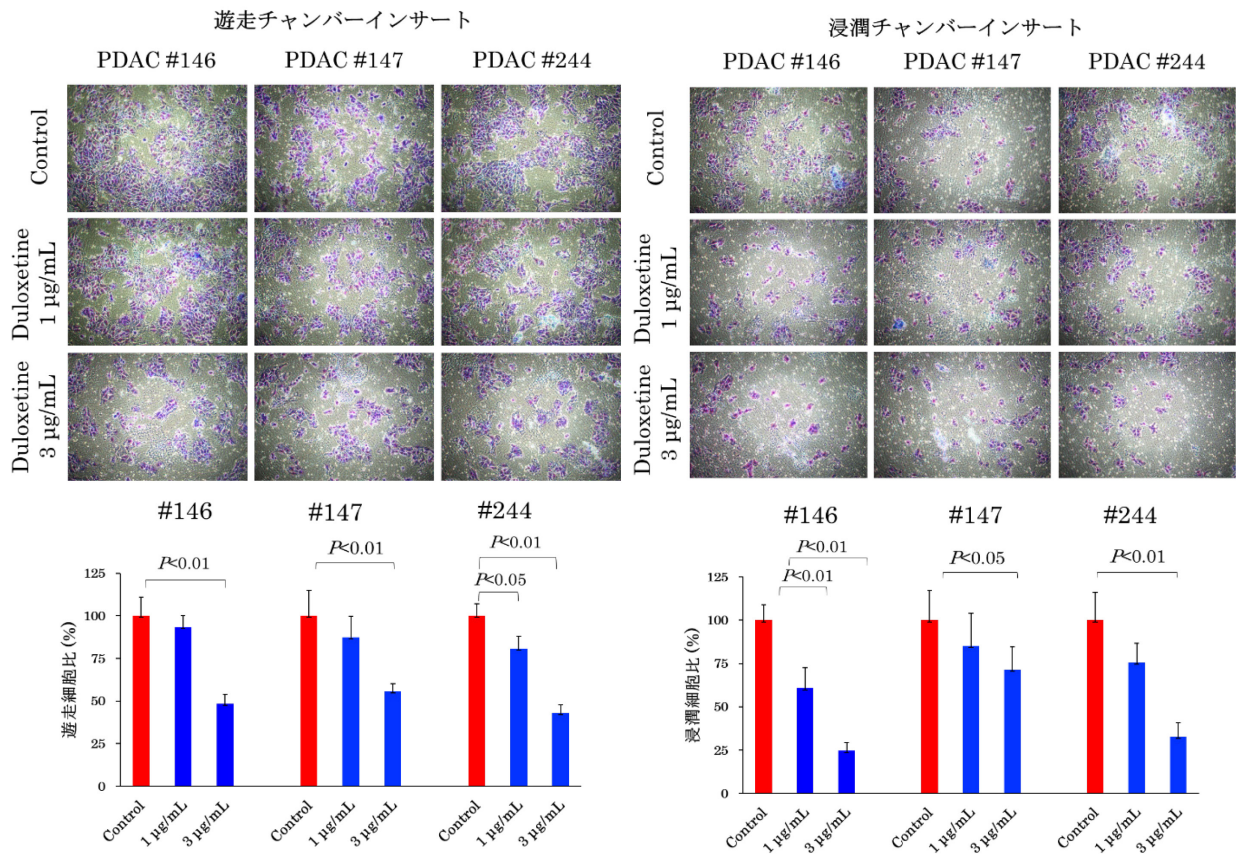
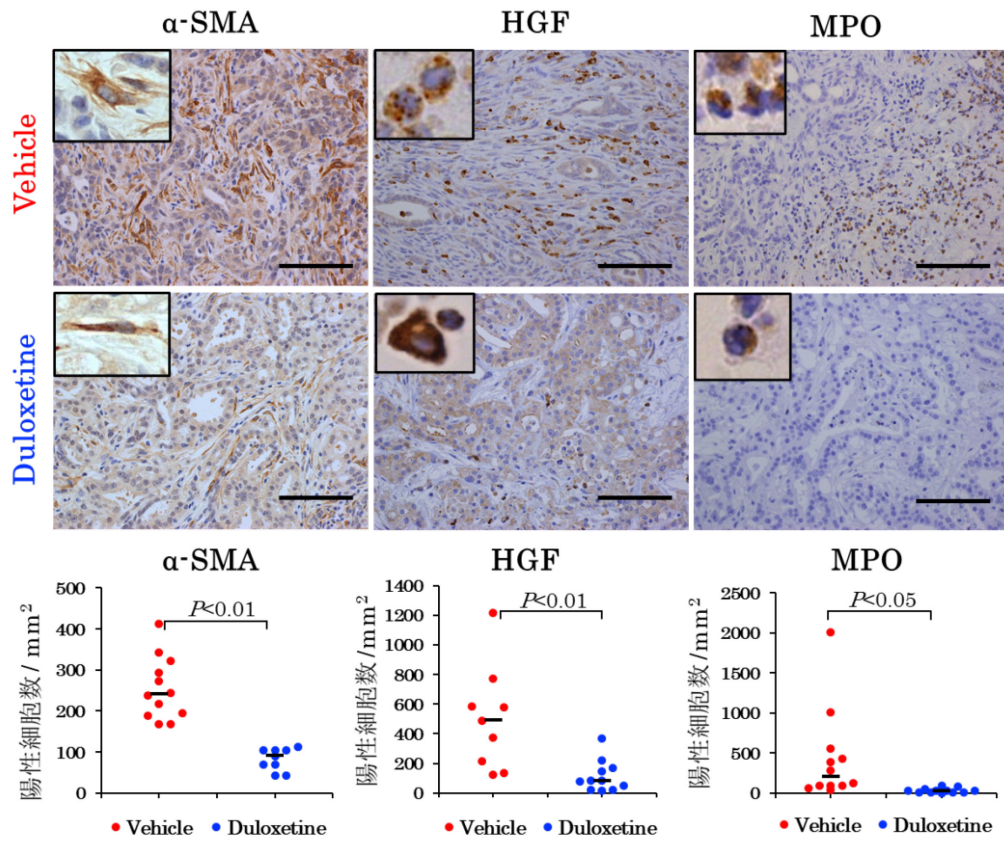


図 32

図 33



☒ 34



☒ 35

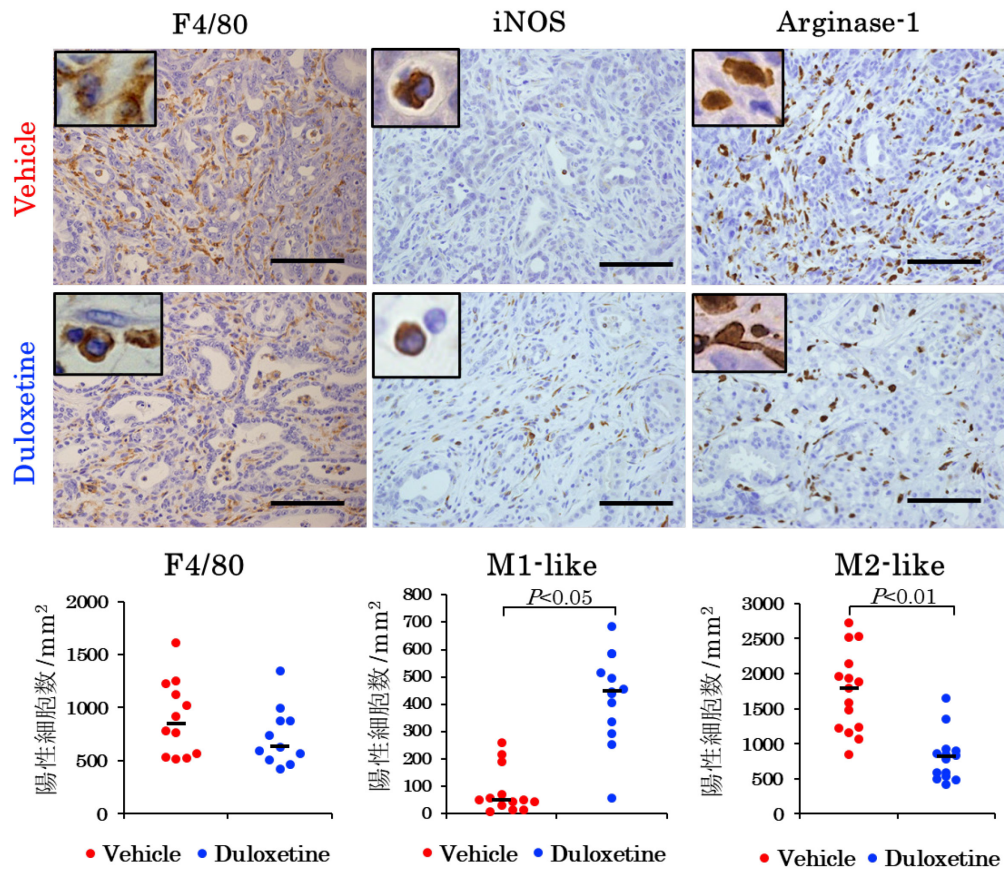


図 36

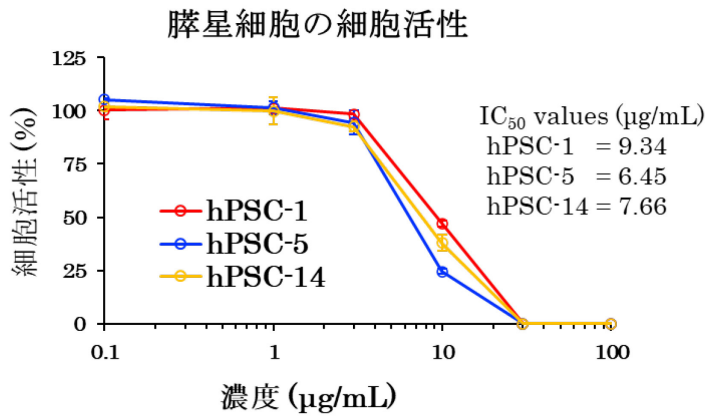


図 37

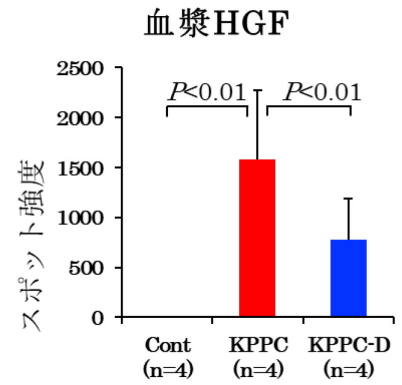
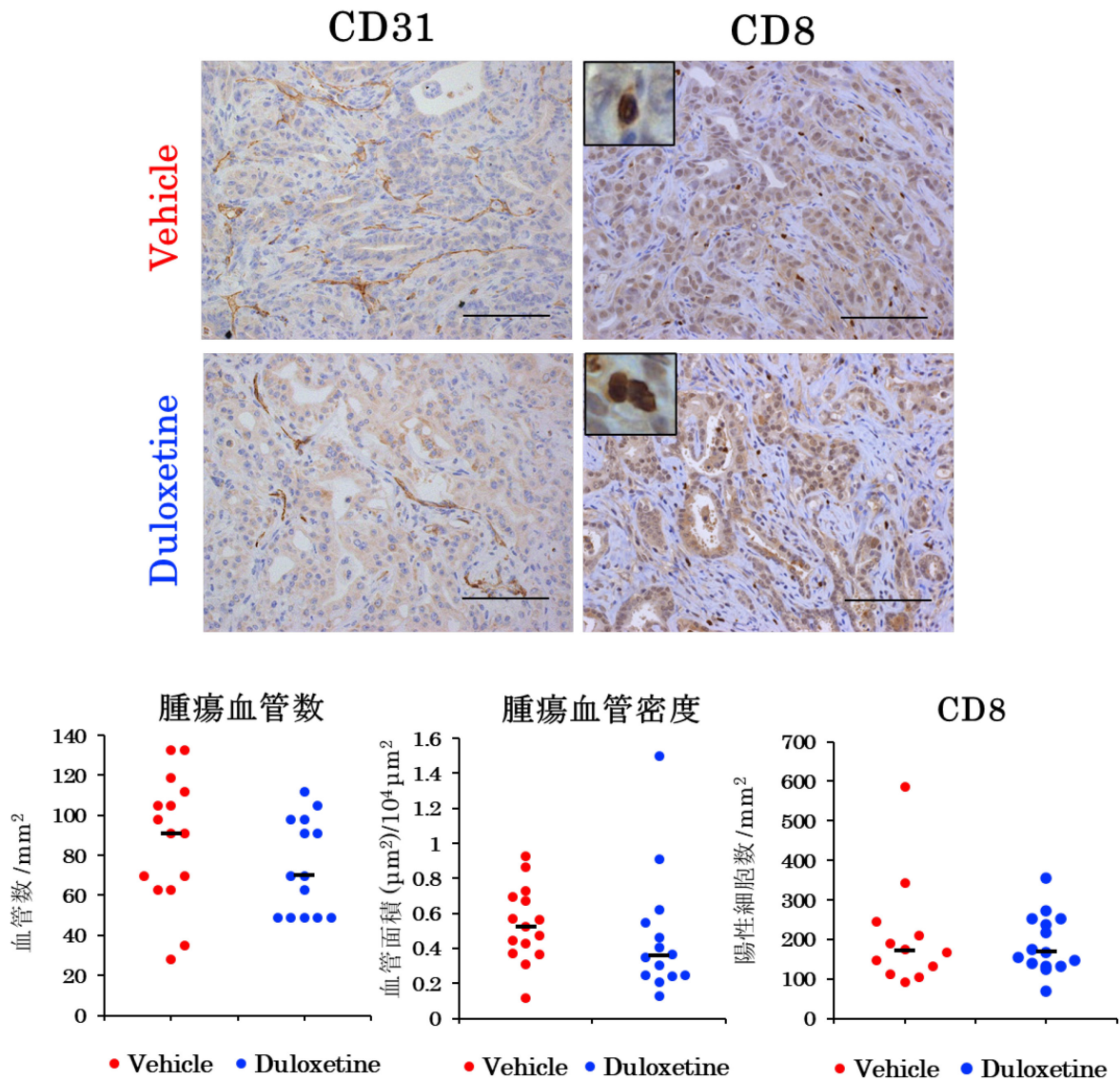


図 38



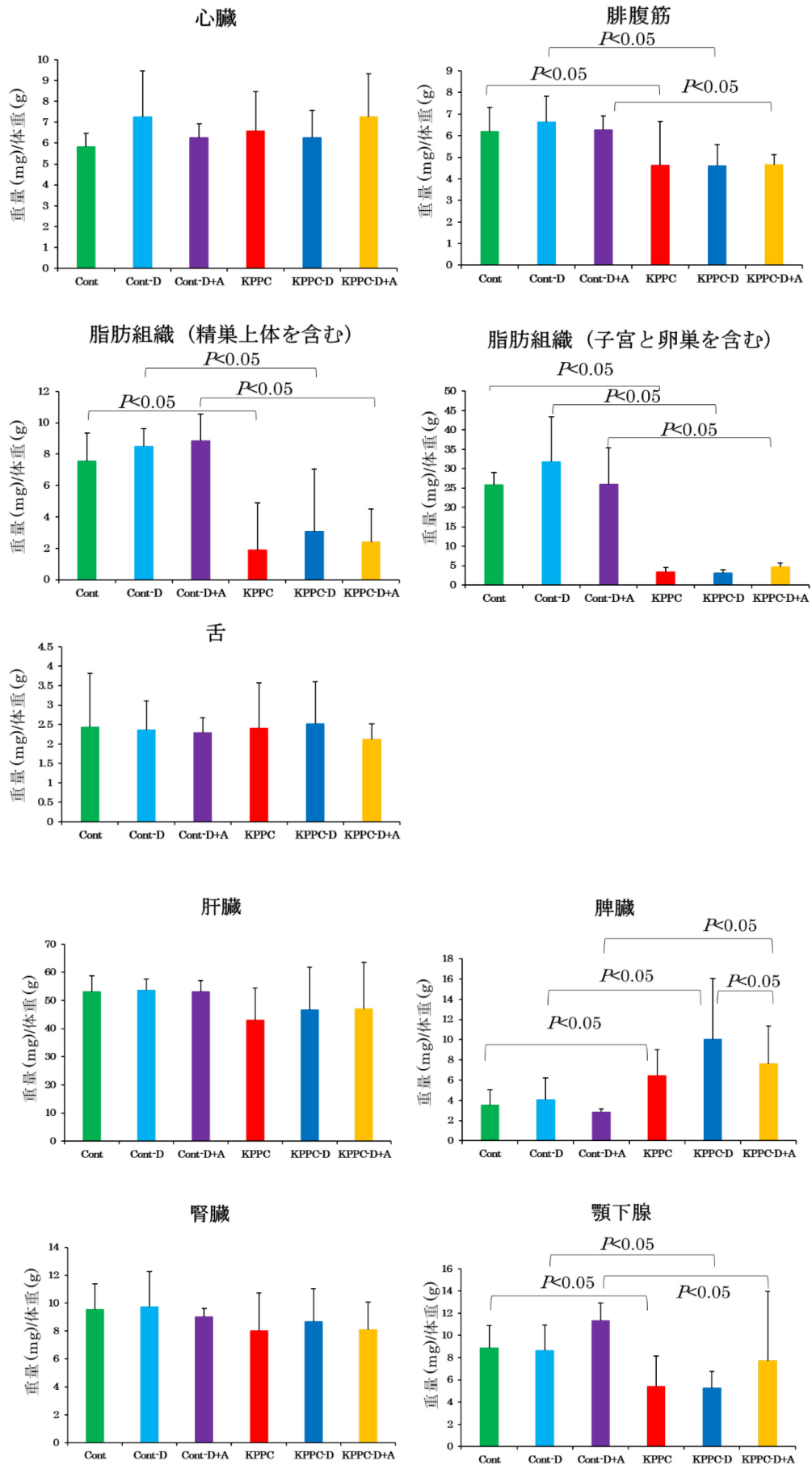


図 40

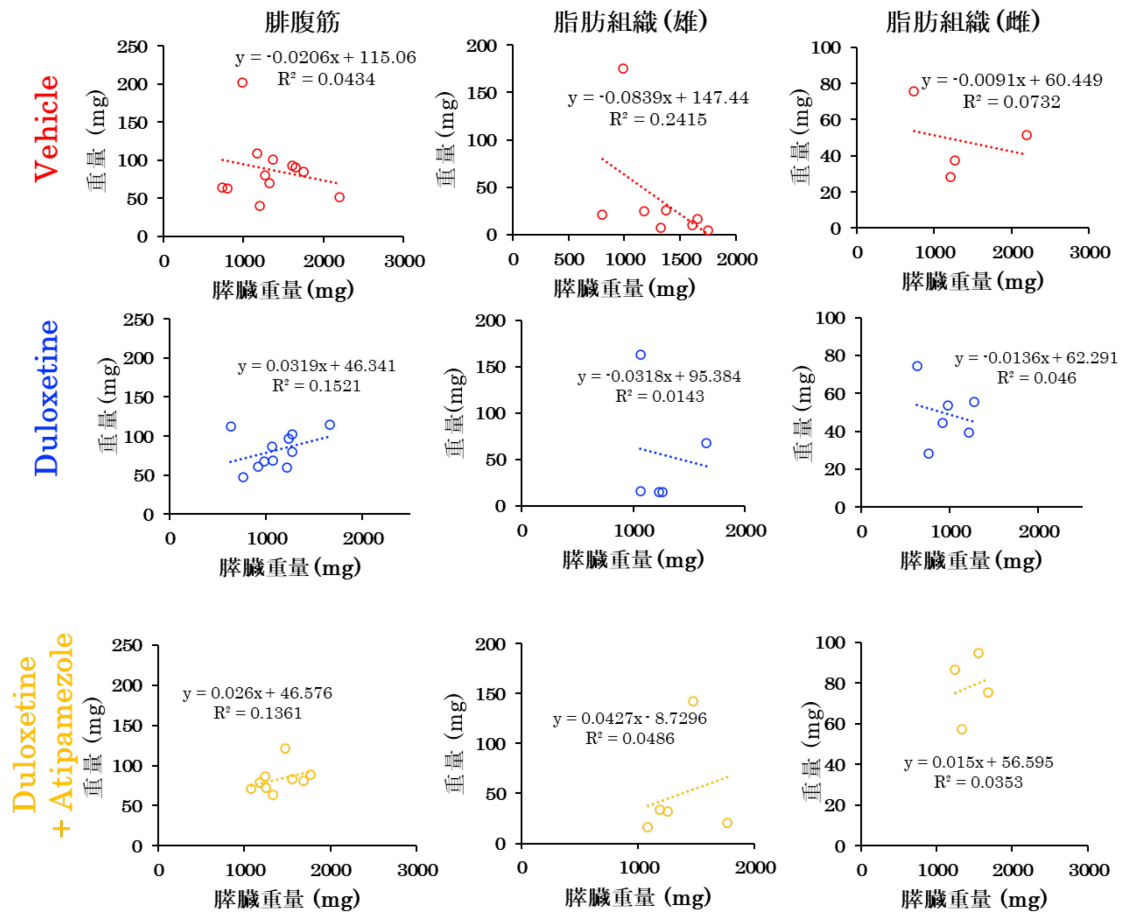
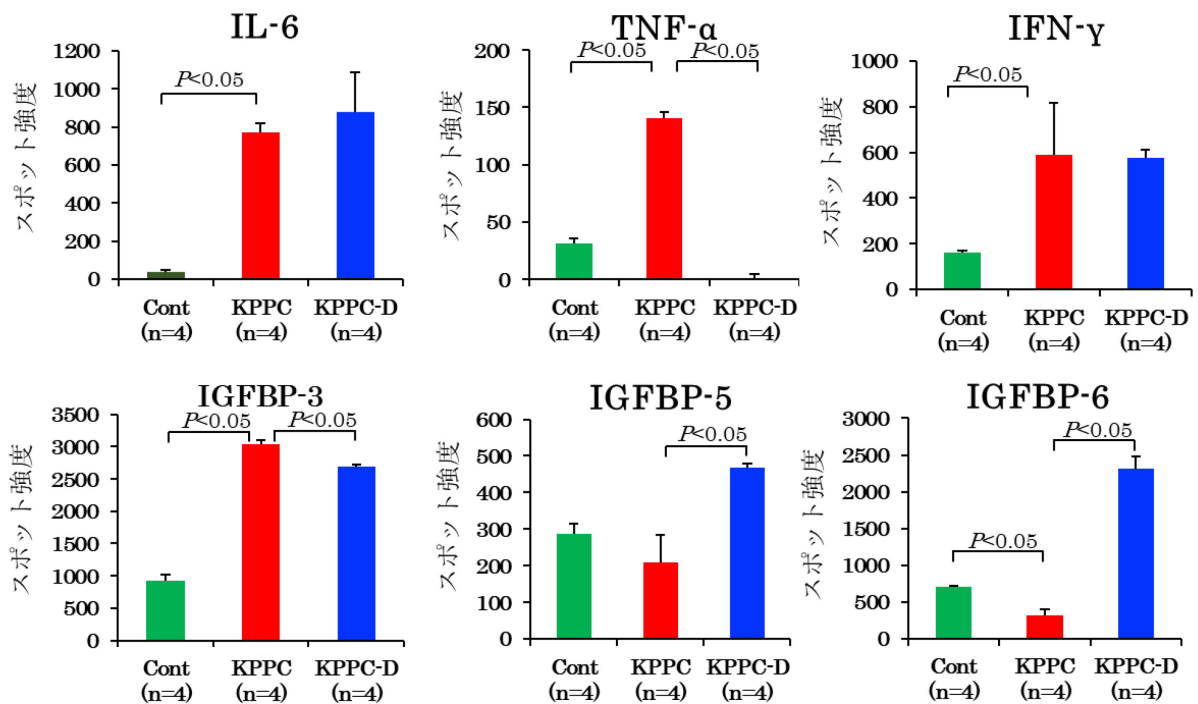
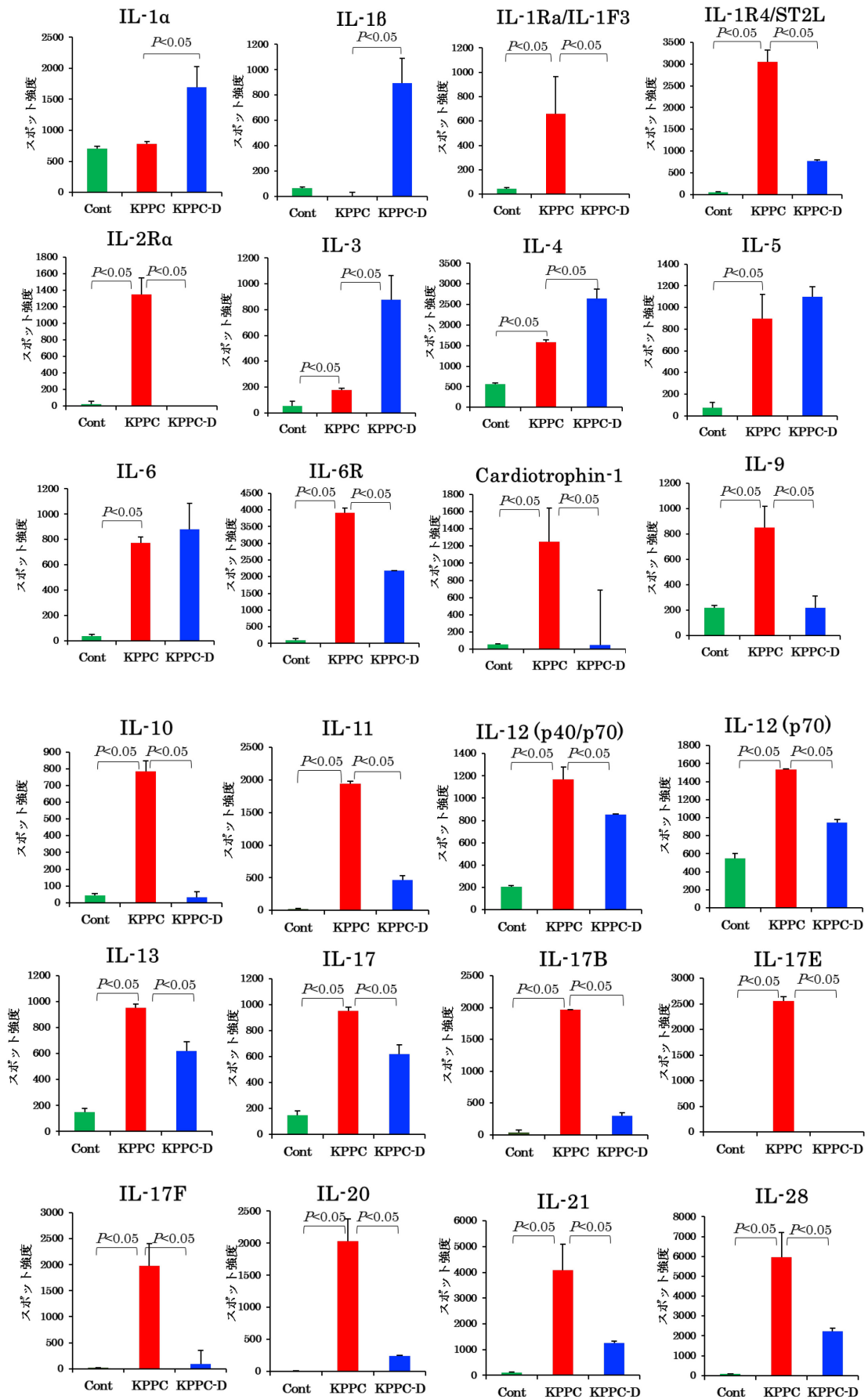


図 41





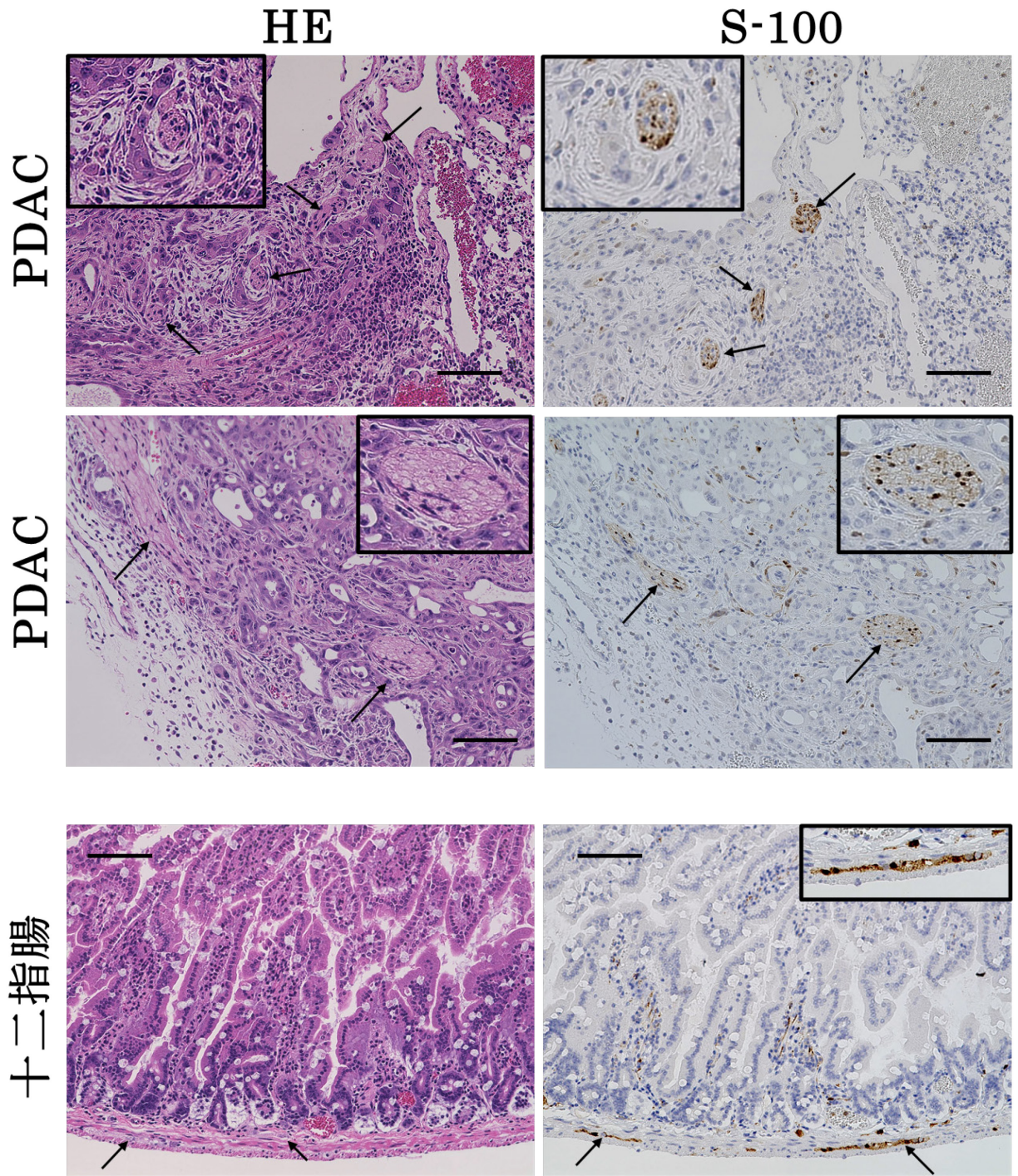


図 44

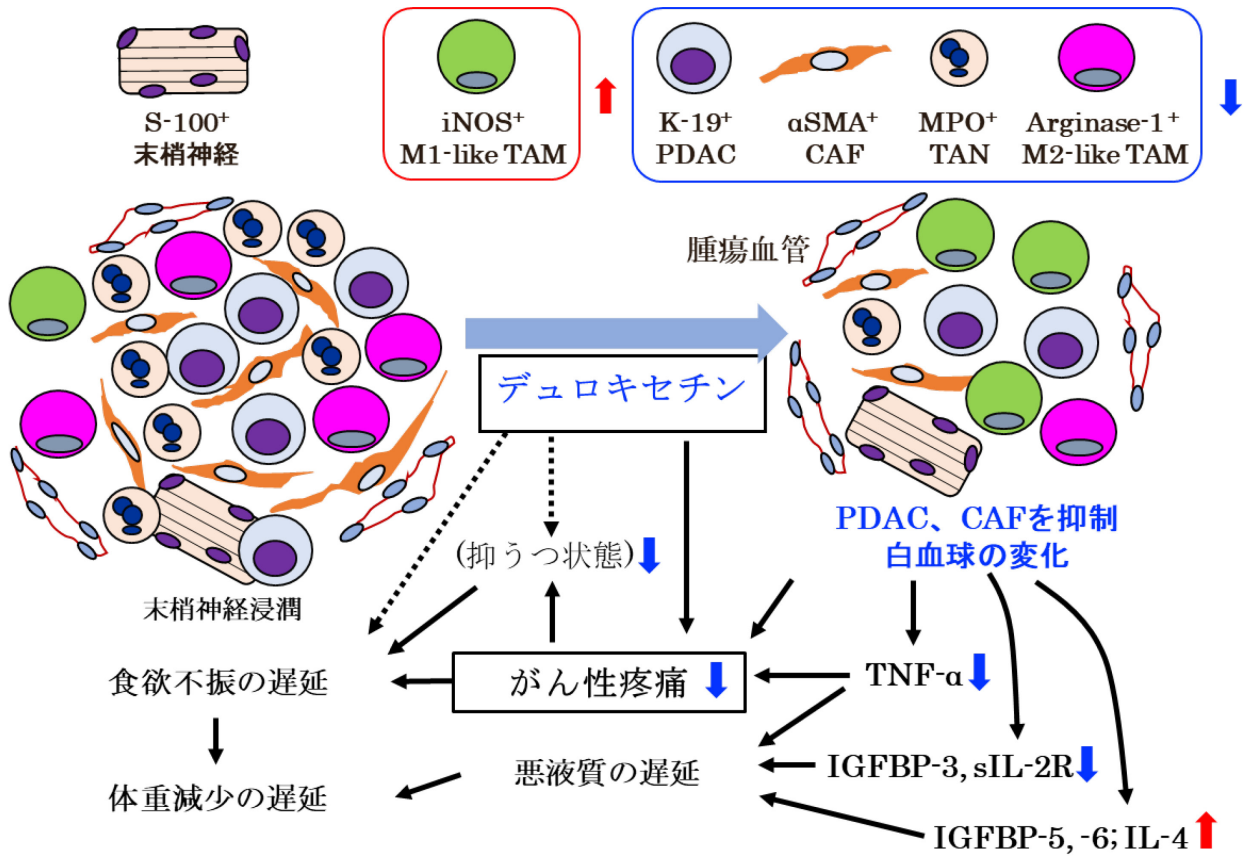
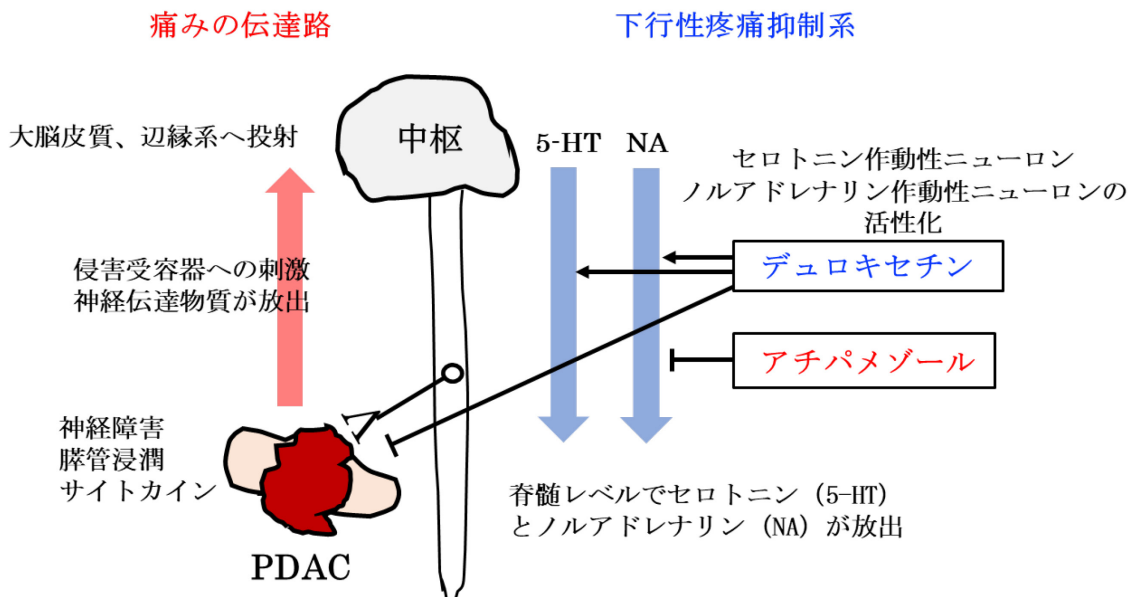


図 45



10. 図説

図 1 痛みの伝導路

図 2 痛みのシナプス伝達

図 3 抑制性ニューロンの作用機序

図 4 下行性疼痛抑制系

図 5 下行性疼痛抑制系の脊髄後角での痛みの抑制機序

図 6 痛みの病態生理学的な分類

図 7 がん患者の抱える全人的な苦痛

図 8 WHO3 段階除痛ラダー（文献 6 から改変）

デュロキセチンは鎮痛補助薬に含まれる。

図 9 デュロキセチンの作用機序（脊髄後角のシナプス間隙）

上図：デュロキセチン投与なし、下図：デュロキセチン投与時

図 10 デュロキセチンとアチパメゾールの作用機序

図 11 Hunching score (文献 43 から引用)

図 12 Mouse Grimace Scale (文献 25 から引用)

図 13 実験のデザイン

膵癌を自然発症する *LSL-Kras^{G12D/+};Trp53^{fllox/fllox};Pdx1-cre* マウス (*KPPC* マウス) に対して、6 週齢からデュロキセチン (4 mg/kg/日、経口投与) を 12 頭に、デュロキセチン (4 mg/kg/日、経口投与) とアチパメゾール (0.15 mg/kg/日、経口投与) を 9 頭に、飲水のみ (経口投与) を 11 頭に連日行った。人道的エンドポイントは、摂餌量が 1 g/日未満となるか、体重が計測期間中に最大となった体重から 10%以上減少する、もしくは Hunching score で 4 となりほぼ無動となった時点とした。人道的エンドポイントまで連日体重、摂餌量を計測し記録した。エンドポイント時に解剖を行い、全身諸臓器を採取した。

図 14 *KPPC* マウスの生存曲線

KPPC マウスの非内服群 (赤色線) に比べ、デュロキセチン内服群 (青色線) で有意に生存期間が延長していた ($P < 0.05$)。また、デュロキセチン+アチパメゾール内服群 (黄色線) においても、*KPPC* マウスの非内服群と比べて生存期間の延長を認めたが ($P < 0.05$)、デュロキセチン内服群との有意差は認められなかった。

図 15 *KPPC* マウスの体重の推移

KPPC マウスの場合、横軸はグラフの右側をエンドポイント時として左に向かって日にちを遡るようにした。縦軸はそれぞれのマウスの計測期間中に最大となった体重を基準にし、その体重との差を記録した。デュロキセチン内服群（青色線）、非内服群（赤色線）のどちらも計測開始初期は成長に伴い、徐々に体重増加し、終末期に向かい減少していった。デュロキセチン+アチパメゾール内服群（黄色線）では、成長に伴う体重増加は少なかった。非内服群では死亡前 10 日に体重が最大となり、デュロキセチン内服群では死亡前 5 日であり、デュロキセチン内服群では体重減少のターニングポイントが遅延していた。

図 16 *KPPC* マウスの摂餌量の推移

横軸は図 14 と同様に右側をエンドポイント時とし、縦軸は各マウスの体重当たり 1 日の摂餌量の推移を示した。デュロキセチン内服群では死亡前 11 日から、非内服群はその前の死亡前 16 日から摂餌量が減少し始めており、終末期にはデュロキセチン内服群は非内服群に比べ摂餌量が多くなった。一方、デュロキセチン+アチパメゾール内服群では、デュロキセチン内服群、非内服群に比べ、計測期間中の摂餌量が多い傾向にあり、終末期の最後に減少した。

図 17 健常マウスの体重・摂餌量の推移

体重は横軸を日齢(6週齢から10週齢まで)、縦軸を計測開始時との差とした。また、摂餌量のグラフは横軸を体重と同様に日齢、縦軸は体重当たりの摂餌量とした。デュロキセチン内服群では、非内服群に比べ摂餌量は多かったにもかかわらず、体重の増加は著しくなかった。またデュロキセチン+アチパメゾールを内服した群はデュロキセチン内服群、非内服群に比べ摂餌量は多かったが、体重増加は非内服群と同様であった。

図 18 *KPPC*マウスならびに健常マウスの様子

上段が *KPPC*マウス(死亡前3日)、下段が健常マウス(60日齢)であり、それぞれ左側は非内服群、中央はデュロキセチン内服群、右側がデュロキセチン+アチパメゾール内服群の様子である。*KPPC*マウスの非内服群、デュロキセチン+アチパメゾール内服群(写真:上段左側と右側)では背中が丸まり **Hunching score** では4と高値、デュロキセチン内服群では背中が丸まってきてはいるものの、毛並みは前者にくらべてつややかであり、**Hunching score** で3の状態であった。死亡前3日時点では *KPPC*マウスではどの群も痛みが出現しており、表情も変化していた。非内服群(写真:上段左側)では **MGS** 9(目:2、鼻:2、頬:2、耳:1、ひげ:2)、デュロキセチン内服群(写真:上段中央)では **MGS** 2(目:0、鼻:1、頬:1、耳:0、ひげ:0)、デュロキセチン+アチパメゾール内服群では **MGS** 10(目:2、鼻:2、頬:2、耳:2、ひげ:2)であった。

一方、健常マウスの非内服群とデュロキセチン内服群(写真:下段左側と中央)では、**Hunching score** 0、**MGS** 0であった。しかし、デュロキセチン+アチパメゾール内服群

では、やや背中丸まり、Hunching score 1、また MGS も 2（目：0、鼻：1、頬：1、耳：0、ひげ：0）と上昇した。

図 19 *KPPC* マウスの Hunching score の推移

横軸は右側をエンドポイント時とし、左に向かって時間を遡るようになっており、縦軸は計測した各マウスの Hunching score の平均値とした。*KPPC* マウスの 3 群とも経過とともに痛みが徐々に強くなっていった。デュロキセチン内服群（青色線）は非内服群（赤色線）に比べ、痛みの出現が遅く、死亡前 0-27 日の期間中、有意に痛みのスコアが低下していた ($P < 0.01$)。対照的にデュロキセチン+アチパメゾール内服群（黄色線）はデュロキセチン内服群、非内服群よりも痛みのスコアが上昇した。

図 20 *KPPC* マウスにおける Hunching score の累積スコア

それぞれのマウスの Hunching score を累積し平均化したグラフである。デュロキセチン内服群（青色線）に比べ、非内服群（赤色線）は Hunching score では死亡前 24 日から有意にスコアが上昇し、デュロキセチン+アチパメゾール内服群（黄色線）では、さらに早い死亡前 25 日前には有意な差がみられた。これはデュロキセチンによって痛みを苦しむ期間が減少したことを示している。

*, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$; ***, $P < 0.001$ (Vehicle vs Duloxetine)

†, $P < 0.05$; ‡, $P < 0.01$; #, $P < 0.001$ (Duloxetine vs Duloxetine + Atipamezole)

図 21 *KPPC* マウスの MGS の推移

図 18 と同様に横軸は右側をエンドポイント時とし、縦軸には MGS の平均値を記録した。Hunching score と同様に 3 群ともエンドポイントに近づくにつれて痛みが徐々に強くなった。デュロキセチン内服群では非内服群に比べ MGS でも痛みのスコアの上昇が遅く、死亡前 0-18 日の間で有意に低下していた ($P < 0.01$)。デュロキセチン+アチパメゾール内服群でも Hunching score と同様に非内服群、デュロキセチン内服群よりも痛みの出現が早く、デュロキセチンによって緩和された痛みの値は上昇する。

図 22 *KPPC* マウスにおける MGS の累積スコア

図 19 とともにマウスの痛みを累積し解析したグラフである。非内服群 (赤色線) のマウスの MGS はデュロキセチン内服群 (青色線) に比べ、死亡前 18 日から有意に痛みが強くなっていた。またデュロキセチン+アチパメゾール内服群 (黄色線) でも、死亡前 26 日から明らかな痛みを感じており、図 19 に示した Hunching score と同様に、デュロキセチン内服によりがん性疼痛は緩和され、アチパメゾールによってその鎮痛効果は拮抗される。

*, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$; ***, $P < 0.001$ (Vehicle vs Duloxetine)

†, $P < 0.05$; ‡, $P < 0.01$; #, $P < 0.001$ (Duloxetine vs Duloxetine + Atipamezole)

図 23 健常マウスの Hunching score と MGS の推移

健常マウスでは横軸を日齢とし、縦軸は *KPPC* マウスと同様に痛みの値の平均値とした。デュロキセチン内服群（青色線）、非内服群（赤色線）では、Hunching score と MGS どちらの値も計測期間中、低値のまま経過した。しかし、デュロキセチン+アチパメゾール内服群（黄色線）では、薬剤投与を開始した翌日からどちらの値も上昇を認め、計測期間中に値が変化することはなかった。

図 24 *KPPC*マウスの腓腫瘍

エンドポイント時に解剖し採取した、*KPPC*マウスの腓腫瘍と十二指腸の写真。左側は非内服群、中央はデュロキセチン内服群、右側はデュロキセチン+アチパメゾール内服群。どの群も腓腫瘍が認められた（矢印）。

図 25 腓重量と腓腫瘍の体積

エンドポイント時に採取した *KPPC*マウスの腓臓の重量と腓腫瘍の体積を比較した。それぞれ赤色が非内服群、青色がデュロキセチン内服群、黄色がデュロキセチン+アチパメゾール内服群である。体積は腫瘍の縦×横×高さで計算し、複数腫瘍がみられる場合にはそれぞれを加算し記録した。どの群間で腓重量と腫瘍体積ともに有意差は認められなかった。

図 26 健常マウスの膵臓の肉眼像と重量

非内服群（緑色）、デュロキセチン内服群（水色）、デュロキセチン+アチパメゾール内服群（紫色）ともに腫瘍はなく、重量にも各群間に差は認められない。

図 27 膵腫瘍の病理組織学的解析①

今回は *KPPC* マウスのうち、非内服群とデュロキセチン内服群の 2 群の間で解析を行った。Ki-67 は細胞周期の休止期 (G0 期) 以外の全周期 (G1 期、S 期、G2 期、M 期) で発現される転写因子であり、細胞増殖のマーカーとして用いられている。CK19 陽性の膵癌細胞は非内服群（赤色）で 35.2%、デュロキセチン内服群（青色）で 18.6% Ki-67 が陽性であり、有意にデュロキセチン内服群で低下していた ($P < 0.01$)。これはデュロキセチンによって腫瘍増殖が抑制されたことを示している。スケールは 100 μm 。

図 28 退形成癌と肉腫様腫瘍における Ki-67 インデックス

非内服群、デュロキセチン内服群の両群で、より悪性度の高い退形成癌や肉腫様の成分が認められた。細胞増殖のマーカーである Ki-67 は非内服群（赤色）で 39.4%、デュロキセチン内服群（青色）で 38.8% と両群間に差はなく、デュロキセチンは退形成癌や肉腫様の成分に対しては効果がないことが明らかとなった。スケールは 100 μm 。

図 29 デュロキセチンによるマウス腓癌細胞株の細胞増殖阻害

KPC マウス由来の腓癌培養細胞株の細胞活性はデュロキセチンによって抑制された。
50%阻害濃度は 5.82 から 7.08 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

図 30 マウス腓癌細胞株にデュロキセチンとアチパメゾールを添加した際の細胞活性

デュロキセチンとアチパメゾールの濃度を上げた場合（条件①）、デュロキセチン濃度は変えずにアチパメゾール濃度を 2 倍とした場合（条件②）、デュロキセチン濃度は変えずにアチパメゾールを一定濃度加えた場合（条件③）の細胞活性を示すが、大きな変化を認めない。

図 31 デュロキセチンによる腓癌細胞の遊走・浸潤能の阻害

デュロキセチン存在下における代表的な腓癌細胞株（#146）の遊走・浸潤能の低下を示す。

図 32 デュロキセチンによるマウス腓癌細胞株の遊走能の阻害

遊走チャンバーインサートを通過した腓癌細胞がギムザ染色で確認できるが（上段）、腓癌細胞株の遊走能はデュロキセチン添加で有意に抑制されている（下段）。

図 33 デュロキセチンによるマウス膀胱癌細胞株の浸潤能の阻害

マトリゲル浸潤チャンバーインサートを通過した膀胱癌細胞がギムザ染色で確認できる（上段）。デュロキセチン存在下で浸潤能は有意に抑制される（下段）。

図 34 デュロキセチンの間質への影響

α -SMA 陽性の CAF、HGF 陽性細胞、MPO 陽性の TAN はデュロキセチン内服によって明らかに低下している。スケールは 100 μ m。

図 35 デュロキセチンのマクロファージへの影響

F4/80 陽性 TAM は非内服群とデュロキセチン内服群間で差はなかったが、抗腫瘍効果を示す iNOS 陽性の M1 様 TAM はデュロキセチン内服群で増加し、炎症誘発性のアルギナーゼ陽性 M2 様 TAM は減少した。スケールは 100 μ m。

図 36 デュロキセチンによる膀胱星細胞への影響

活性化型 α -SMA 陽性 CAF のもととなるヒト膀胱星細胞（human Pancreatic Stellate Cells; hPSC）に対してもデュロキセチンは濃度依存性に阻害した。

図 37 血漿 HGF 値へのデュロキセチンの影響

TAN と TAM から産生される血漿 HGF は健常マウス (Cont) に比べ、非内服群 (KPPC) では有意に上昇し、デュロキセチン内服で有意に低下した ($P < 0.01$)。

図 38 腫瘍血管と細胞障害性リンパ球へのデュロキセチンの影響

CD31 陽性の腫瘍血管と CD8 陽性リンパ球の局所浸潤へはデュロキセチンは影響を及ぼさなかった。スケールは 100 μm 。

図 39 *KPPC* マウスならびに健常マウスにおける各臓器の重量

KPPC マウスの腓腹筋、脂肪組織、顎下腺の重量は悪液質に伴って低下したが、非内服群、デュロキセチン内服群、デュロキセチン+アチパメゾール内服群で有意差は認められなかった。

Cont (緑色) : 健常マウス 非内服群

Cont-D (水色) : 健常マウス デュロキセチン内服群

Cont-D+A (紫色) : 健常マウス デュロキセチン+アチパメゾール内服群

KPPC (赤色) : *KPPC* マウス 非内服群

KPPC-D (青色) : *KPPC* マウス デュロキセチン内服群

KPPC-D+A (黄色) : *KPPC* マウスデュロキセチン+アチパメゾール内服群

図 40 腓重量に対する腓腹筋と脂肪組織重量の関係

非内服群 (赤色) では腓腫瘍の重量が増えるとともに腓腹筋が低下するが、デュロキセチン内服群 (青色)、デュロキセチン+アチパメゾール内服群 (黄色) ではやや増加傾向であった。また、脂肪組織の減少はデュロキセチン内服群、デュロキセチン+アチパメゾール内服群で緩和されていた。

図 41 悪液質に関わる主な血漿サイトカインの動態

KPPC マウスでは健常マウスに比べ IL-6、TNF- α 、IFN- γ が増加するが、デュロキセチン内服によって TNF- α のみ減少した。デュロキセチン投与により、IGFBP-3 は減少し、IGFBP-5 と IGFBP-6 は上昇した。

Cont (緑色) : 健常マウス 非内服群

KPPC (赤色) : *KPPC* マウス 非内服群

KPPC-D (青色) : *KPPC* マウス デュロキセチン内服群

図 42 血漿インターロイキンの動態

多くのインターロイキンは膵癌発症によって増加し、デュロキセチン内服で減少する傾向がみられた。IL-1 と IL-3、IL-4 はデュロキセチン内服によって有意に増加した。

Cont (緑色) : 健常マウス 非内服群

KPPC (赤色) : *KPPC* マウス 非内服群

KPPC-D (青色) : *KPPC* マウス デュロキセチン内服群

図 43 膵癌の末梢神経浸潤

KPPC マウス 5 週齢の膵癌の病理組織像。末梢神経組織は S-100 蛋白に対する抗体より弱く染色されており、膵癌細胞が末梢神経組織を巻き込んでいる (上段と中段の矢印)。なお、同一標本内にある十二指腸の神経節細胞 (内部コントロール) は強陽性である (下段の矢印)。

図 44 *KPPC* マウスモデルにおけるデュロキセチンの抗腫瘍効果

PDAC 細胞の増殖は CAF の活性化を刺激するとともに、炎症細胞の局所浸潤を誘導する。これらの細胞はサイトカインを分泌しつつお互いを刺激し侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、食欲低下、うつ状態、悪液質、体重減少を進行させていく。デュロキセチンは PDAC 細胞、CAF の増殖を抑え、TAN、M2 様 TAM から M1 様 TAM にシフトさせるなどして、TNF- α 、IGFBP-3、sIL-2R などの抑制、IGFBP-5 と IGFBP-6、IL-4 などの増加を誘導し、食欲減少や悪液質、侵害受容性疼痛の緩和に寄与すると考えられる。

図 45 痛みの伝達路とデュロキセチンの作用機序

PDAC により侵害受容器が刺激、または神経障害が生じると痛みの信号は脳幹や大脳皮質に伝えられる。それと同時に、下行性疼痛抑制系により生体は痛みを抑制しようとする。デュロキセチンはセロトニン、ノルアドレナリンの再取り込みを阻害し、この経路を活性化する。アチパメゾールは α_2 受容体拮抗薬であり、ノルアドレナリン作動性ニューロンを遮断するが、セロトニン作動性ニューロンの経路には作用しない。デュロキセチンは膵癌モデルマウスの痛みのスコアを低下させるが、デュロキセチンにアチパメゾールを同時に投与すると痛みのスコアが上昇した。このことはデュロキセチンがセロトニンよりもノルアドレナリンの経路を介してがん性疼痛を緩和させていることを示している。

11. 引用文献

- [1] Sakamitsu K. Vital statistics in Japan. Tokyo: Director-General for statistics and Information Policy, Ministry of Health, Labour and Welfare, 2018:18–22.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70:7–30.
- [3] Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouche O, Guimbaud R, Becouarn Y, Adenis A, Raoul JL, Gourgou-Bourgade S, de la Fouchardiere C, Bennouna J, Bachet JB, Khemissa-Akouz F, Pere-Verge D, Delbaldo C, Assenat E, Chauffert B, Michel P, Montoto-Grillot C, Ducreux M. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1817–25.
- [4] Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, Seay T, Tjulandin SA, Ma WW, Saleh MN, Harris M, Reni M, Dowden S, Laheru D, Bahary N, Ramanathan RK, Tabernero J, Hidalgo M, Goldstein D, Van Cutsem E, Wei X, Iglesias J, Renschler MF. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013;369:1691–703.
- [5] WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva: World Health Organization (WHO), 2018.
- [6] Fitzgibbon DR, Loese JD. Cancer pain: assessment, diagnosis, and management. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health, Inc, 2010.
- [7] el-Kamar FG, Grossbard ML, Kozuch PS. Metastatic pancreatic cancer: emerging strategies in chemotherapy and palliative care. *Oncologist* 2003;8:18–34.
- [8] Burris HA III, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD, Von Hoff DD. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15: 2403–13
- [9] Vaheri A, Enzerink A, Rasanen K, Salmenpera P. Nemosin, a novel way of fibroblast activation, in inflammation and cancer. *Exp Cell Res* 2009;315: 1633–8.
- [10] Smith EM, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, Bressler LR, Fadul CE, Knox C, Le-Lindqwister N, Gilman PB, Shapiro CL. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:1359–67.
- [11] Kuwahara J, Yamada T, Egashira N, Ueda M, Zukeyama N, Ushio S, Masuda S. Comparison of the anti-tumor effects of selective serotonin reuptake inhibitors as well as serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors in human hepatocellular carcinoma cells. *Biol Pharm Bull* 2015; 38:1410–14.
- [12] Egawa S, Toma H, Ohigashi H, Okusaka T, Nakao A, Hatori T, Maguchi H, Yanagisawa A, Tanaka M. Japan pancreatic cancer registry ; 30th year anniversary : Japan Pancreas Society. *Pancreas* 2012; 41 : 985-92.

- [13] Okusaka T, Ikeda M, Fukutomi A, Ioka T, Furuse J, Ohkawa S, Isayama H, Boku N. Phase II study of FOLFIRINOX for chemotherapy-naïve Japanese patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Sci* 2014; 105: 1321-6.
- [14] 日本膵臓学会 膵癌ガイドライン改訂委員会 (編) : 膵癌診療ガイドライン (2019 年版) *Clinical Practice Guidelines for Pancreatic Cancer* 2019. 金原出版株式会社, 2019
- [15] Bennett MI, Rayment C, Hjermstad M, Aass N, Caraceni A, Kaasa A. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review *Pain* 2012 Feb;153(2):359-65.
- [16] 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン作成委員会 (編) : がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン (2020 年版) . 金原出版株式会社, 2020.
- [17] O'Connor AB, Dworkin RH, Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines *Am J Med* 2009 Oct;122(10 Suppl):S22-32.
- [18] Rolf C, Engström B, Beauchard C, Jacobs LD, Liboux AL. Intra-articular absorption and distribution of ketoprofen after topical plaster application and oral intake in 100 patients undergoing knee arthroscopy *Rheumatology (Oxford)* 1999 Jun;38(6):564-7.
- [19] Virtanen R, Savola JM, Saano V. Highly selective and specific antagonist of central and peripheral alpha 2-adrenoceptors by atipamezole. *Arch Int Pharmacodyn* 1989 ; 297 : 190-204.
- [20] Sevcik MA, Jonas BM, Lindsay TH, Halvorson KG, Ghilardi JR, Kuskowski MA, Mukherjee P, Maggio JE, Mantyh PW. Endogenous opioids inhibit early-stage pancreatic pain in a mouse model of pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2006;131:900–10.
- [21] Langford DJ, Bailey AL, Chanda ML, Clarke SE, Drummond TE, Echols S, Glick S, Ingrao J, Klassen-Ross T, Lacroix-Fralish ML, Matsumiya L, Sorge RE, Sotocinal SG, Tabaka JM, Wong D, van den Maagdenberg AM, Ferrari MD, Craig KD, Mogil JS. Coding of facial expressions of pain in the laboratory mouse. *Nat Methods* 2010;7:447–9.
- [22] Act on welfare and management of animals (act no. 105 of October 1, 1973). Tokyo: Ministry of the Environment, 1973:1–18.
- [23] Kanazawa I. Guidelines for proper conduct of animal experiments. Tokyo: Science Council of Japan, 2006:1–18.
- [24] Kosaka T. Fundamental guidelines for proper conduct of animal experiment and related activities in academic Research Institutions under the jurisdiction of the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology are provided as follows. Tokyo: Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, 2006:1–7.
- [25] Gobert A, Rivet JM, Cistarelli L, Melon C, Millan MJ. Alpha2-adrenergic receptor blockade markedly potentiates duloxetine- and fluoxetine-induced increases in noradrenaline, dopamine, and serotonin levels in the frontal cortex of freely moving rats. *J Neurochem* 1997;69:2616–19.
- [26] Sano M, Driscoll DR, De Jesus-Monge WE, Klimstra DS, Lewis BC. Activated wnt signaling in stroma contributes to development of pancreatic mucinous cystic neoplasms. *Gastroenterology* 2014;146:257–67.

- [27] Sano M, Ijichi H, Takahashi R, Miyabayashi K, Fujiwara H, Yamada T, Kato H, Nakatsuka T, Tanaka Y, Tateishi K, Morishita Y, Moses HL, Isayama H, Koike K. Blocking CXCLs-CXCR2 axis in tumor-stromal interactions contributes to survival in a mouse model of pancreatic ductal adenocarcinoma through reduced cell invasion/migration and a shift of immune-inflammatory microenvironment. *Oncogenesis* 2019;8:8.
- [28] Ichimaru Y, Sano M, Kajiwara I, Tobe T, Yoshioka H, Hayashi K, Ijichi H, Miyairi S. Indirubin 3'-oxime inhibits migration, invasion, and metastasis InVivo in mice bearing spontaneously occurring pancreatic cancer via blocking the RAF/ERK, AKT, and SAPK/JNK pathways. *Transl Oncol* 2019;12:1574–82.
- [29] Masamune A, Kikuta K, Watanabe T, Satoh K, Hirota M, Hamada S, Shimosegawa T. Fibrinogen induces cytokine and collagen production in pancreatic stellate cells. *Gut* 2009;58:550–9.
- [30] Sano M, Ichimaru Y, Kurita M, Hayashi E, Homma T, Saito H, Masuda S, Nemoto N, Hemmi A, Suzuki T, Miyairi S, Hao H. Induction of cell death in pancreatic ductal adenocarcinoma by indirubin 3'-oxime and 5-methoxyindirubin 3'-oxime in vitro and in vivo. *Cancer Lett* 2017;397: 72–82.
- [31] Sano M, Homma T, Hayashi E, Noda H, Amano Y, Tsujimura R, Yamada T, Quattrochi B, Nemoto N. Clinicopathological characteristics of anaplastic carcinoma of the pancreas with rhabdoid features. *Virchows Arch* 2014;465:531–8.
- [32] Caux C, Ramos RN, Prendergast GC, Bendriss-Vermare N, MenetrierCaux C. A milestone review on how macrophages affect tumor growth. *Cancer Res* 2016;76:6439–42.
- [33] Pothula SP, Xu Z, Goldstein D, Merrett N, Pirola RC, Wilson JS, Apte MV. Targeting the HGF/c-MET pathway: stromal remodelling in pancreatic cancer. *Oncotarget* 2017;8:76722–39.
- [34] Powell DR, Huttenlocher A. Neutrophils in the tumor microenvironment. *Trends Immunol* 2016;37:41–52.
- [35] Hernandez ME, Martinez-Fong D, Perez-Tapia M, Estrada-Garcia I, Estrada-Parra S, Pavon L. Evaluation of the effect of selective serotoninreuptake inhibitors on lymphocyte subsets in patients with a major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010;20:88–95.
- [36] Fearon KC, Glass DJ, Guttridge DC. Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways. *Cell Metab* 2012;16:153–66.
- [37] Petruzzelli M, Wagner EF. Mechanisms of metabolic dysfunction in cancer-associated cachexia. *Genes Dev* 2016;30:489–501.
- [38] Huang XY, Huang ZL, Yang JH, Xu YH, Sun JS, Zheng Q, Wei C, Song W, Yuan Z. Pancreatic cancer cell-derived IGFBP-3 contributes to muscle wasting. *J Exp Clin Cancer Res* 2016;35:46.
- [39] Aboalola D, Han VKM. Insulin-like growth factor binding protein-6 alters skeletal muscle differentiation of human mesenchymal stem cells. *Stem Cells Int* 2017;2017:2348485.
- [40] Ren H, Yin P, Duan C. IGFBP-5 regulates muscle cell differentiation by binding to IGF-II and switching on the IGF-II auto-regulation loop. *J Cell Biol* 2008;182:979–91.

- [41] Moura ECR, da Cunha Leal P, Serra I, de Paulo Ribeiro B, do Nascimento JR, do Nascimento FRF, Sakata RK. Tumor growth activity of duloxetine in Ehrlich carcinoma in mice. *BMC Res Notes* 2018;11:525.
- [42] Bannister K, Patel R, Goncalves L, Townson L, Dickenson AH. Diffuse noxious inhibitory controls and nerve injury: restoring an imbalance between descending monoamine inhibitions and facilitations. *PAIN* 2015; 156:1803–11.
- [43] Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:457–65.
- [44] Wiedlocha M, Marcinowicz P, Krupa R, Janoska-Jazdzik M, Janus M, Debowska W, Mosiolek A, Waszkiewicz N, Szulc A. Effect of antidepressant treatment on peripheral inflammation markers—a metaanalysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018;80(pt C): 217–26.
- [45] Kohler CA, Freitas TH, Stubbs B, Maes M, Solmi M, Veronese N, de Andrade NQ, Morris G, Fernandes BS, Brunoni AR, Herrmann N, Raison CL, Miller BJ, Lanctot KL, Carvalho AF. Peripheral alterations in cytokine and chemokine levels after antidepressant drug treatment for major depressive disorder: systematic review and meta-analysis. *Mol Neurobiol* 2018;55:4195–206.
- [46] Martinez FO, Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000Prime Rep* 2014;6:13.
- [47] Porporato PE. Understanding cachexia as a cancer metabolism syndrome. *Oncogenesis* 2016;5:e200.
- [48] Costelli P, Muscaritoli M, Bossola M, Penna F, Reffo P, Bonetto A, Busquets S, Bonelli G, Lopez-Soriano FJ, Doglietto GB, Argiles JM, Baccino FM, Rossi Fanelli F. IGF-1 is downregulated in experimental cancer cachexia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006;291: R674–683.
- [49] Shibata M, Takekawa M. Increased serum concentration of circulating soluble receptor for interleukin-2 and its effect as a prognostic indicator in cachectic patients with gastric and colorectal cancer. *Oncology* 1999;56: 54–8.
- [50] Wise TN, Perahia DG, Pangallo BA, Losin WG, Wiltse CG. Effects of the antidepressant duloxetine on body weight: analyses of 10 clinical studies. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2006;8:269–78.
- [51] Gaynor P, McCarberg B, Zheng W, Shoemaker S, Duenas H. Weight change with long-term duloxetine use in chronic painful conditions: an analysis of 16 clinical studies. *Int J Clin Pract* 2011;65:341–9.
- [52] Doherty TJ. Invited review: aging and sarcopenia. *J Appl Physiol (1985)* 2003;95:1717–27.
- [53] Drewes AM, Campbell CM, Ceyhan GO, Delhaye M, Garg PK, van Goor H, Laquente B, Morlion B, Olesen SS, Singh VK, Sjogren P, Szigethy E, Windsor JA, Salvetti MG, Talukdar R. Pain in pancreatic ductal adenocarcinoma: a multidisciplinary, International guideline for optimized management. *Pancreatology* 2018;18:446–57.

12. 研究実績目録

梶原一絵

I	発表	① 一般発表	13
		② 特別発表	なし
II	論文	① 原著論文	4 (共 4)
		② 症例報告	なし
		③ 総説	なし
III	著書		なし

以上

I 発表

① 一般発表

1. 山本聡美, 山本悠介, 仁木未織, 梶原一絵, 松田美穂, 鈴木孝浩: スガマデクス投与後の皺眉筋および母指内転筋における T1 値と TOF 比回復速度差についての検討, 日本麻酔科学会第 63 回学術集会, 福岡, 2016 年 5 月
2. 梶原一絵, 山本悠介, 北島 治, 清水美保, 加藤 実, 鈴木孝浩: 持続腕神経叢ブロックにより鎮痛し得た上腕骨肉腫切除、人工肩関節置換後の 1 症例, 日本麻酔科学会関東甲信越・東京支部第 56 回合同学術集会, 東京, 2016 年 9 月
3. 山本 舞, 北島 治, 亀山泰人, 松田美穂, 世戸克尚, 梶原一絵, 仁木未織, 鈴木孝浩: Kennedy-Alter-Sung syndrome 患者におけるロクロニウムの筋弛緩効果, 日本臨床麻酔学会第 36 回大会, 高知, 2016 年 11 月
4. 北島 治, 山本 舞, 梶原一絵, 世戸克尚, 青野麻由, 鈴木孝浩: ロクロニウム中等度筋弛緩の拮抗に要するスガマデクスの用量 - 反応研究, 日本麻酔科学会第 64 回学術集会, 神戸, 2017 年 6 月
5. 荒井 梓, 梶原一絵, 北島 治, 清水美保, 加藤 実, 鈴木孝浩: 機序の異なる痛みの混在が疑われた遷延性開胸術後痛の 1 例, 日本ペインクリニック学会第 51 回大会, 岐阜, 2017 年 7 月
6. 中村英恵, 北島 治, 松田美穂, 梶原一絵, 清水美保, 鈴木孝浩: 気管挿管後に重篤な気管支痙攣を発症した小児の 1 症例, 日本麻酔科学会関東甲信越・東京支部第 57 回合同学術集会, 東京, 2017 年 9 月

7. 世戸克尚, 梶原一絵, 前田 剛, 今井 徹, 八田善弘, 鈴木孝浩 : 自己血輸血によるアナフィラキシーが疑われた一症例, 日本麻酔科学会関東甲信越・東京支部第 58 回合同学術集会, 東京, 2018 年 9 月
8. 鳥沢伸大, 加藤 実, 中村英恵, 新倉梨紗, 梶原一絵, 亀山泰人, 荒井 梓, 松井美貴, 小西純平, 鈴木孝浩 : 早期からの作業療法が奏功した複合性局所疼痛症候群患児の 1 症例, 日本ペインクリニック学会第 52 回大会, 東京, 2018 年 7 月
9. 梶原一絵, 岩澤雪乃, 新倉梨紗, 世戸克尚, 高木俊一, 鈴木孝浩 : Cricoid Pressure の経験値が少ない後期臨床研修医には学習と実習は有効か?, 日本麻酔科学会関東甲信越・東京支部第 58 回合同学術集会, 東京, 2018 年 9 月
10. 梶原一絵, 佐野 誠, 北島 治, 本間 琢, 羽尾裕之, 鈴木孝浩 : 腓癌自然発症モデルにおけるデュロキシセチンの鎮痛および延命効果, 日本麻酔科学会第 66 回学術集会, 神戸, 2019 年 5 月
11. 梶原一絵, 佐野 誠, 北島 治, 本間 琢, 羽尾裕之, 鈴木孝浩 : 腓癌マウスモデルにおける心理社会的ストレス軽減による鎮痛および延命効果, 日本ペインクリニック学会第 53 回大会, 熊本, 2019 年 7 月
12. 新倉梨紗, 木内直人, 板垣益美, 関絢, 梶原一絵, 鈴木孝浩 : 前立腺がん骨転移による痛みに対しデュロキシセチンの投与が奏効した 1 症例, 第 34 回東京・南関東疼痛懇話会, 2020 年 1 月

13. 梶原一絵, 佐野 誠, 大島雪乃, 北島 治, 羽尾裕之, 鈴木孝浩 : デュロキセチ
ンの腭癌自然発症マウスにおける抗腫瘍、抗炎症免疫効果と悪液質予防効果, 日
本麻酔科学会第 67 回学術集会, Web 開催, 2020 年 7 月

② 特別発表 なし

II 論文

① 原著論文

1. 菅家奈未, 高木俊一, 梶原一絵, 岩澤雪乃, 岩佐亜矢, 鈴木孝浩 : 輪状軟骨圧迫において推奨圧を再現するには専門医、指導医に関わらずトレーニングが必要である, 日本臨床麻酔学会誌, 40:1-5,2020
2. Kameyama Y, Takagi S, Seto K, Kajiwara I, Goto M, Kitajima O, Suzuki T : Efficiency of the ToF-Cuff™ for the evaluation of rocuronium-induced neuromuscular block and its reversal with sugammadex: a comparative study vs. acceleromyography. Journal of Anesthesia 2019 Feb;33(1):80-84
3. Ichimaru Y, Sano M, Kajiwara I, Tobe T, Yoshioka H, Hayashi K, Ichiji H, Miyairi S : Indirubin 3'-Oxime Inhibits Migration, Invasion, and Metastasis InVivo in Mice Bearing Spontaneously Occurring Pancreatic Cancer via Blocking the RAF/ERK, AKT, and SAPK/JNK Pathways. Translational Oncology 2019 Dec;12(12):1547-1582.
4. Kajiwara I, Sano M, Ichimaru Y, Oshima Y, Kitajima O, Hao H, Masamune A, Kim J, Ishii Y, Ijichi H, Suzuki T : Duloxetine improves cancer-associated pain in a mouse model of pancreatic cancer through stimulation of noradrenaline pathway and its antitumor effects
PAIN 2020 doi : 10.1097/j.pain 0000000000001997

② 症例報告 なし

③ 総説 なし

Ⅲ 著書 なし