

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告

がん患者に特有の痛み、治療による副作用のしびれや、認知機能障害の評価と対策

研究分担者 住谷 昌彦（東京大学医学部附属病院 麻酔科・痛みセンター 講師）

研究協力者 名取亜希奈（聖路加国際病院腫瘍内科）

研究要旨

- ① 痛みは集中力の低下や罹患部位の運動困難を引き起こし身体的QOLの低下だけでなく、認知面や精神心理面の安定を欠く結果、社会的役割の維持や就労の継続が困難となり精神的QOLが著しく低下してしまう。したがって、がん患者の就労支援にとって痛みを適切に評価し治療を行うことは極めて重要な課題である。しかし、痛みは客観的に評価できず、患者自身が主観的に経験する感覚的情動経験である。疼痛は病態毎に治療法（薬物療法の選択）が異なるため、痛みの性質からある病態（神経障害性疼痛）をスクリーニングする調査票が重要である。神経障害性疼痛スクリーニング質問表ががん関連神経障害性疼痛の検出にも有用であるかを検証した。90名のがん性疼痛患者を対象に、神経障害性疼痛スクリーニング質問表を記載させ、スコア単純合計と重み付けスコア合計の2計算方法によって感度・特異度、Cronbach α 信頼係数を算出し、その有用性を評価した。スコア単純合計の方が感度・特異度・Cronbach α 係数のいずれも高く有用性が示唆された。ただし、非がん性神経障害性疼痛患者に比してこれら結果の値は劣ることから、がん性疼痛を標的とした神経障害性疼痛スクリーニング方法の開発が望まれる。
- ② がん化学療法後に短期記憶や注意機能などの認知機能が低下することが明らかになり、chemo-Brainと呼ばれて注目されている。Chemo-Brainの認知機能障害は一般的な事務作業の遂行にとって極めて重要な障害となりがん治療前と同レベルの有意義な治療が出来ず、職業を有するがん患者が治療後に直面するがん治療の副作用として挙げられる。しかし、このchemo-brainと呼ばれる認知機能低下の機序の詳細は明らかになっていない。中枢神経系軸索損傷時に血液中で検出されるpNF-Hがchemo-brainのバイオマーカーとして臨床的有用性を示すかを検証する。
- ③ がん化学療法に伴って手足末端の痛み、しびれ、感覚障害を発症する末梢神経障害は、key typingや筆記など手指動作の阻害因子であり、がん患者のQOLを大きく損なう。さらに、ホルモン療法（アロマターゼ阻害薬）によっても関節痛が生じ歩行困難などの身体制限の原因となる。これらががん治療に伴う痛みは身体的活動の制限だけでなく、意欲の低下や抑うつ症状を伴いがん患者の就労制限の理由となる。そこで、糖尿病性ポリニューロパチーに対して鎮痛効果が確立されている抗うつ薬デュロキセチンのがん治療に伴う疼痛に対する鎮痛効果を検証する。

A. 研究目的

①痛みは集中力の低下や罹患部位の運動困難を引き起こし身体的QOLの低下だけでなく、認知面や精神心理面の安定を欠く結果、社会的役割の維持や就労の継続が困難となり精神的QOLが著しく低下してしまう。したがって、がん患者の就労支援にとって痛みを適切に評価し治療を行うことは極めて重要な課題である。しかし、痛みは客観的に評価できず、患者自身が主観的に経験する感覚的情動経験である。したがって、慢性の痛みの評価では自覚的な痛みについて様々な調査票の開発が行われている。慢性疼痛では病態毎に治療法（薬物療法の選択）が異なるため、痛みの性質からある病態（神経障害性疼痛）をスクリーニングする調査票の開発が期待されている。本邦でも既に非がん性慢性疼痛患者を対象に神経障害性疼痛スクリーニング質問表が開発されているが、本質問表をがん性疼痛に適用し有用性を検証した報告はない。

②がん化学療法後には短期記憶や注意機能、空間認知機能などの比較的高次認知機能が低下することが明らかになっており、chemo-brainと呼ばれている。Chemo-Brainの認知機能障害は一般的な事務作業の遂行にとって極めて重要な障害となりがん治療前と同レベルの有意義な治療が出来ず、職業を有するがん患者が治療後に直面するがん治療の副作用として挙げられる。Chemo-brainの成因および病態についての研究は進められているが、脳MRI検査では脳白質線維の変性が示唆されている。pNF-H（リン酸化ニューロフィラメント重鎖）は中枢神経系の髄鞘に含まれる分子で、軸索損傷時に血液中で検出できる。既に脊髄損傷や熱性けいれんでpNF-Hが血液中で増加することが報告されており、脊髄損傷ではその重症度とある程度の相関が観察されている。pNF-HがChemo-brainの診断および重症度のバイオマーカーとして有用であるかを検証する。

③がん化学療法に伴って手足末端の痛み、しびれ、感覚障害を発症する末梢神経障害は、key typingや筆記など手指動作の障害因子であり、がん患者のQOLを大きく損なう。さらに、ホルモン療

法（アロマターゼ阻害薬）によっても関節痛が生じ歩行困難などの身体制限の原因となる。がん化学療法に伴って手足末端の痛み、しびれ、感覚障害を発症する化学療法誘発性ポリニューロパチーは全がん患者の5%を占めるとされ、乳がんや前立腺がんで用いられるホルモン療法（アロマターゼ阻害薬）は関節痛を生じるが、このうち約60%は中等度～重度の疼痛であり、約40%は痛みのためにホルモン療法の減量や中止の措置を必要とする。このようながん治療に伴う疼痛は抑うつや不安などの精神心理的問題を引き起こし、癌患者の就労制限やQOLの低下に直結している。糖尿病性ニューロパチーに対して鎮痛効果が確立している抗うつ薬デュロキセチンは、生体に生理的に備えられている鎮痛機構である疼痛下行性抑制系を賦活化することが鎮痛機序であるため、ニューロパチーに限らず様々な疼痛病態に対する鎮痛効果が期待できる。化学療法誘発性ポリニューロパチーおよびホルモン療法誘発性関節痛に対するデュロキセチンの鎮痛効果を、就労制限の観点から評価し臨床的有用性を検証する。

B. 研究方法

①がん性疼痛患者90名を対象にし、疼痛医療専門医が侵害受容性疼痛（ $n=39$ ，男15，年齢 57.5 ± 15.3 ，体重 54.6 ± 10.8 ，罹病期間 5.3 ± 7.8 ヶ月）とがん関連神経障害性疼痛（ $n=51$ ，男25，年齢 59.1 ± 11.8 ，体重 55.7 ± 10.2 ，罹病期間 15.7 ± 23.3 ）に分類した。痛みについての調査は、0-10まで11段階痛み強度（numerical rating scale: NRS）と神経障害性疼痛スクリーニング質問表である。神経障害性疼痛スクリーニング質問表は、a. 針で刺されるような痛み、b. 電気が走るような痛み、c. 灼けるようなヒリヒリする痛み、d. しびれの強い痛み、e. 触覚刺激アロディニア、f. 疼痛部位の感覚低下あるいは過敏、g. 疼痛部位の浮腫や色調変化を基に神経障害性疼痛をスクリーニングする自記式アンケート調査である。それぞれの項目を全くない～非常に強くあるまでの5段階で評価し、単純に加算して合計得点を算出する方法とそれぞれの項目の点数に重み付けをして加算算出する方法が

あり、重み付けスコアの方が非がん性慢性疼痛に対しては感度・特異度が高いことが明らかにされている。がん性疼痛患者を対象に、神経障害性疼痛スクリーニング質問表の感度・特異度を評価した。

②乳腺外科および腫瘍内科で術前もしくは術後化学療法施行中、施行予定、施行後の乳がん患者を対象とする。化学療法施行前の患者として10名、化学療法2コース施行後の患者20名、化学療法4コース施行後の患者30名、化学療法8コース施行後の患者30名、化学療法施行後長期間の経過観察対象者10名について、血液5mlを同意を得た後に収集し外部検査機関においてpNF-Hを受託測定する。pNF-Hは神経軸索の特異的構成タンパク質であり、中枢神経系の障害に際し末梢血液中に漏出し、その濃度をELISA法によって測定することで、損傷を受けた中枢神経組織の量を推定できるとされる。血液試料の提供を受ける際に、患者の認知機能を評価するためにレーブン色彩マトリックス検査、認知機能低下質問表、EuroQOL-5D、Hospital Anxiety and Depression Scale、Health Literacy調査表(The Newest Vital Sign日本語版)、STAI(状態不安/特性不安)、PainDETECT日本語版、睡眠疲労質問表、就労困難質問票(Work disability index)からの主要2項目である。これら認知機能検査の結果とpNF-H値の相関についてPearson相関テストを用いて評価するとともに化学療法施行コース数との関連についても評価する。

③試験は、単施設、非無作為化、非対照、非盲検化前向き探索試験の形で実施する。がん化学療法あるいはホルモン療法を初回施行されてから2週間以上が経過し、現在施行中の疼痛治療を継続した1週間の前観察期間でNRS(numerical rating scale)=4以上が持続していることが確認された患者を被験者として登録し、現在施行中の疼痛管理(鎮痛剤の投与)を変更せず、投薬期間のうち最初の1週間は漸増期間としてデュロキセチン20mg 1錠を就寝前に投与し、第2週目から1週間はデュロキセチン20mg 2錠を就寝前に投与する。第3週目から1週間はデュロキセチン20mg 3錠を就寝前に投与し、疼痛がNRS=4未満であればデュロキセ

チン20mg 3Tの就寝前投与をさらに3週間継続する。デュロキセチン20mg 3Tの投与1週間後にNRS=4以上あるいはデュロキセチン投与によりNRSが30%以上改善していなければ、デュロキセチン20mg 6錠の就寝前投与を3週間継続する。デュロキセチン60mg投与群では、デュロキセチン20mg 1錠の就寝前投与を1週間継続後に中止する。デュロキセチン120mg投与群では、デュロキセチン20mg 3Tの就寝前投与を1週間継続した後に、デュロキセチン20mg 1Tの就寝前投与を1週間継続後に中止する。

この間の主要評価項目はNRSとし、副次評価項目としてshort form-McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ)日本語版、Brief Pain Inventory日本語版、Neuropathic Pain Symptom Inventory日本語版、EQ-5D日本語版、Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)日本語版、手足症候群評価、Work Disability Index日本語版(痛みによる就労制限の評価)を実施する。鎮痛薬に伴う副作用[嘔気/嘔吐、眠気/ふらつきおよび便秘]を4段階Likert scale (0:なし、1:軽度、2:中等度、3:重度)、痛みを理由とした試験からの離脱(鎮痛薬の処方内容の変更)の有無を調査する。

(倫理面への配慮)

患者から同意を得て調査を実施した。調査内容は調査実施機関の倫理委員会の承認を得て行う。

C. 研究結果

①スコア単純合計による感度・特異度は、4点感度78.4%/特異度51.3%、5点感度74.5%/特異度64.1%、6点感度70.6%/特異度66.7%であった。重み付けスコア合計による感度・特異度は、2点感度94.1%/特異度30.8%、3点感度80.4%/特異度61.5%、4点感度62.7%/特異度71.8%であった。Cronbach α 信頼係数は、単純合計スコアは0.76、重み付けスコアは0.35であった。

②研究実施機関である聖路加国際病院での倫理承認を得て、現在、研究を開始した。

③研究実施機関である東京大学医学部附属病院

での倫理承認を得て、現在、研究実施準備の最終段階である。

D. 考察

①非がん性慢性疼痛の神経障害性疼痛に対しては重み付けスコアの方が感度 (88%)、特異度 (76%) ともに高く臨床的に有用であるとされているが、がん関連神経障害性疼痛に関しては単純スコアの感度 (71%) の方が重み付けスコアの感度 (63%) よりも高くスクリーニングとして有用である。Cronbach α 係数が低いことから、重み付けスコアはがん関連神経障害性疼痛患者に対しては内部一貫性が低く不適切である。

がん性疼痛では、がん体性組織浸潤による侵害受容性疼痛と神経組織浸潤による神経障害性疼痛が混在するmixed pain condition (混合性疼痛) であることが多く、このことががん性疼痛患者では非がん性慢性疼痛患者に比して単純合計スコアと重み付けスコアのいずれでも感度・特異度ともに低い値になったことに繋がったと考えられる。従って、純粋な侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛を比較することによって得られた合計スコアおよび重み付けスコアのcut-off pointを用いることの妥当性は低い可能性がある。

E. 結論

①がん患者に対して神経障害性疼痛スクリーニング質問表を用いる際には、単純合計スコアによる評価の方が臨床的に有用なことが示唆された。

がん性疼痛における神経障害性疼痛では、侵害受容性疼痛の要素を併せ持つmixed pain condition が主体となっており、新規スクリーニングcut-off 値の設定が必要である。

参考文献

小川節郎. 日本人慢性疼痛患者における神経障害性疼痛スクリーニング質問表の開発. ペインクリニック2010; 31: 198-208

F. 研究発表

1. 論文発表

- 01) Sumitani M. The Guidelines for Awake Craniotomy Guidelines Committee* of The Japan Awake Surgery Conference (*committeeの一員として参加). Neurologia medico-chirurgica 52(3):119-41, 2012
- 02) Uchida K, Yasunaga H, Miyata H, Sumitani M, Horiguchi H, Matsuda S, Yamada Y. Impact of Remifentanyl Use on Early Postoperative Outcomes Following Brain Tumor Resection or Rectal Cancer Surgery. J Anesth 26(5):711-20, 2012
- 03) Jacquin-Courtois S, Legrain V, Sumitani M, Miyauchi S, Rossetti Y. Visuo-motor adaptation and bodily representations: From neglect to complex regional pain syndrome. Lett. Med. Phys. Readapt 28:93-8, 2012
- 04) Yozu A, Haga N, Tojima M, Zhang Y, Sumitani M, Otake Y. Vertical peak ground force in human infant crawling. Gait and Posture 37(2):293-5, 2012
- 05) Sumitani M, Miyauchi S, Mashimo T, Yoshikawa M, Matsumoto Y, Yamada Y. The mirror neuron system and possible implications for chronic pain management focusing on “sensorimotor integration” and “affective-emotional” perspectives. Advances in Psychology Research 89: Ed. Columbus AM. Nova press. 131-44, 2012
- 06) 住谷昌彦, 小暮孝道, 東賢志, 山内英子, 山田芳嗣. がん性疼痛と非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬についての考え方の違い. ペインクリニック 33: S261-9, 2012
- 07) 住谷昌彦, 宮内哲, 四津有人, 山田芳嗣. 慢性疼痛のメカニズムと最新治療 -脳内機序の解明に向けて. 理学療法ジャーナル 46:111-6, 2012
- 08) 牛尾倫子, 住谷昌彦(CA), 辛正廣, 四津有人, 大竹祐子, 戸島美智生, 張雅素, 関山裕詩, 山田芳嗣. 三次元動作分析システムを用いた脊髄刺激療法前後の痛み関連運動障害の評価. 日本ペインクリニック学会誌 19:44-7, 2012
- 09) 星野陽子, 住谷昌彦(CA), 日下部良臣, 佐藤可奈子, 富岡俊也, 小川真, 関山裕詩, 山田芳嗣. エピドラスコピーを併用して腰部脊柱管内嚢胞性腫瘍をTuohy針で穿刺し寛解しえた腰下肢痛の1例. 日本ペインクリニック学会誌 19:

98-102, 2012

- 10) 住谷昌彦, 山田芳嗣. 神経障害性疼痛の治療におけるトラマドールとプレガバリンの位置付け. 臨床麻酔 36:s389-98, 2012
 - 11) 住谷昌彦. NSAIDsの効果からみた選び方、使い方を教えてください。「運動器の痛みをとる・やわらげる」編集:宗圓聰, 紺野慎一. メディカルビュー社 p90-2, 2012
 - 12) 住谷昌彦. NSAIDsの副作用からみた選び方、使い方を教えてください。「運動器の痛みをとる・やわらげる」編集:宗圓聰, 紺野慎一. メディカルビュー社 p93-5, 2012
 - 13) 住谷昌彦. 抗うつ薬はどのように使用すればよいですか?。「運動器の痛みをとる・やわらげる」編集:宗圓聰, 紺野慎一. メディカルビュー社 p120-2, 2012
 - 14) 住谷昌彦, 山田芳嗣. トリプタン系薬物. 麻酔薬および麻酔薬関連薬使用ガイドライン改訂第3版 p556-8, 2012
 - 15) 紺野慎一, 倉田二郎, 住谷昌彦, 西原真理, 矢吹省司. 腰痛を視覚化する-脳機能画像の進歩. Spine Perspectives 9:1-6, 2012
 - 16) 住谷昌彦, 山田芳嗣. 帯状疱疹後神経痛の治療 C)その他の治療法 1)認知行動療法. 帯状疱疹 Up-to-Date 編集:稲田英一, 林田眞和, 井関雅子. 診断と治療社, p125-8, 2012
 - 17) 住谷昌彦, 小暮孝道, 山田芳嗣. 2 痛みの評価法. 帯状疱疹 Up-to-Date 編集:稲田英一, 林田眞和, 井関雅子. 診断と治療社, p162-70, 2012
 - 18) 住谷昌彦, 宮内哲, 山田芳嗣. ニューロモデュレーション治療に併用が有効な神経リハビリテーション. ペインクリニック別冊「ニューロモデュレーション技術の進展と疼痛治療への応用」33:S209-19, 2012
 - 19) 住谷昌彦. 非がん性慢性(疼)痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン. 日本ペインクリニック学会非がん性慢性(疼)痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン作成ワーキンググループ編・真興交易医書出版部 p.1-134, 2012 (*WG委員として参加)
 - 20) 住谷昌彦, 宮内哲, 山田芳嗣. 幻肢痛. 整形外科 63:885-9, 2012
 - 21) 住谷昌彦, 柴田政彦, 眞下節, 山田芳嗣. 被害者に発症したCRPSのジレンマ:誰のための補償か?.ペインクリニック 33:1073-9, 2012
 - 22) 住谷昌彦, 柴田政彦, 眞下節, 山田芳嗣. CRPSの病態と兆候. Monthly Book Orthopaedics 25:1-6, 2012
 - 23) 竹下克志, 原慶宏, 住谷昌彦. 神経障害性疼痛. 整形外科 63:717-21, 2012
 - 24) 吉川雅博, 住谷昌彦, 松本吉央, 石黒浩. 医療福祉現場を支援するアンドロイドロボットシステム. ヒューマンインターフェース学会論文誌 14:197-207, 2012
 - 25) 住谷昌彦. 印象記-第34回日本疼痛学会. 臨床麻酔 36: 1391, 2012;
 - 26) 平井絢子, 住谷昌彦, 大淵麻衣子, 小倉信, 相川和之, 小暮孝道, 関山裕詩, 山田芳嗣. マギル疼痛質問票による神経障害痛の比較-神経障害痛患者と脊髄神経根症患者はよく似た性質の痛みを訴える-. 日本ペインクリニック学会誌 19:459-64, 2012
 - 27) 住谷昌彦, 宮内哲, 山田芳嗣. 神経障害性疼痛に対する薬物療法と鏡療法. Brain and Nerve 神経研究の進歩 64:1279-86, 2012
 - 28) 住谷昌彦, 竹下克志, 原慶宏, 山田芳嗣. PainDETECTによる神経障害性疼痛の診断. 日本整形外科学会雑誌 86:1026-33, 2012
 - 29) 住谷昌彦, 山田芳嗣. 神経障害性疼痛のガイドライン. Locomotive Pain Frontier 1:26-30, 2012
2. 学会発表
- 01) Tojima M, Ogata N, Sumitani M, Yozu A, Jiao S, Inokuchi H, Nakahara Y, Haga N. A novel method for measurement of the lumbar spinal range of motion with three dimensional motion analysis: Repeatability and reliability compared with electrogoniometer. 2013 Orthopaedic Research Society. San Antonio, 2013.1
 - 02) 住谷昌彦, 竹下克志, 大淵麻衣子, 小暮孝道, 東賢志, 笠原輪, 関山裕詩, 山田芳嗣. 肥満傾向の神経障害性疼痛患者の痛みは強い. 第5回日本運動器疼痛学会. 東京, 2012.11
 - 03) 笠原輪, 住谷昌彦, 佐藤可奈子, 井上怜央, 尾藤まりあ, 小暮孝道, 東賢志, 関山裕詩, 山田芳嗣. 慢性疼痛外来における、BS-POPとMMPIを融合させたテストバッテリーの考案. 第5回日本運動器疼痛学会. 東京, 2012.11

- 04) 松林嘉孝、竹下克志、住谷昌彦、加藤壮、大谷隼一、尾市健. 日本語版 painDETECT と Neuropathic Pain Symptom Inventory の妥当性と再現性. 第5回日本運動器疼痛学会. 東京, 2012.11
- 05) 竹下克志、住谷昌彦、松林嘉孝、加藤壮、大谷隼一、尾市健. 日本語版 painDETECT のカットオフ値. 第5回日本運動器疼痛学会. 東京, 2012.11
- 06) 住谷昌彦. 日本初の神経障害性疼痛に対する薬物療法ガイドライン作成にあたって. Meet The Pain Specialist. 川崎, 2012.10
- 07) 住谷昌彦. 古くて新しい鎮痛薬トラマドール. 第16回北海道緩和医療研究会. 札幌, 2012.9
- 08) 住谷昌彦. 神経障害性疼痛診療におけるオピオイドの位置づけ. 第2回札幌脊椎脊髄疼痛フォーラム. 札幌, 2012.10
- 09) 住谷昌彦. がん性疼痛管理における神経障害性疼痛の治療. 港ペインコントロールプラクティス研究会. 第27回特別講演会. 東京, 2012.10
- 10) 住谷昌彦. 糖尿病神経障害による疼痛の最新知見. T-CARE Forum TOKYO. 東京, 2012.11

G. 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