

令和 2 年 4 月 24 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K15501

研究課題名(和文) ALS患者の疼痛に対する適切な薬物治療法の探索：多施設共同前方視的研究

研究課題名(英文) Determining the appropriate pharmacotherapy for pain in patients with amyotrophic lateral sclerosis: A multicenter prospective observational study

研究代表者

石田 奈津子 (Ishida, Natsuko)

金沢大学・薬学系・助教

研究者番号：70794220

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者における疼痛の要因や病気の進行度に応じた薬物療法を確立することを目的とした。多施設共同横断研究では、若年、寝たきり、四肢発症が疼痛に独立して関連する危険因子となった。さらに、多施設共同前向き観察研究において疼痛非発現群では観察期間前後で身体機能の低下がみられたが、発現群では変化が見られなかった。このことから、ALS患者における疼痛は身体機能の維持された状況で発現しやすいことが示唆された。また、ALSの疼痛に対する薬物療法に関して、NSAIDs単独使用では疼痛が残存する患者が多いことから、鎮痛補助薬やオピオイドの使用も積極的に検討する必要があると考える。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によりALS患者の疼痛は疾患の進行に伴うものではなく、むしろ身体機能の維持された状況で発現しやすいことが示唆された。このことから、ALS患者においては発症早期から定期的に疼痛評価を行うことが必要であると考えられる。さらに、疼痛を緩和するためにはNSAIDsだけではなくオピオイドや鎮痛補助薬などを使用することが必要であると示唆された。本研究で得られた知見がALS患者の疼痛の緩和、さらにはQOLの向上に資することが期待される。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to establish the pharmacotherapy for treating pain in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS), tailored according to the cause of pain and extent of illness. In this multicenter cross-sectional study, youth, bedridden state, and limb onset were significantly related to pain in ALS. During the observational period in the multicenter prospective study, the group that did not experience pain reported a decline in physical function, whereas no change was observed in the physical function of the group that experienced pain. These results suggest that ALS patients with unchanged body function were particularly prone to pain. Moreover, analgesic adjuvants and opioids should be used aggressively because many patients using only non-steroidal anti-inflammatory drugs complained of pain.

研究分野：医療薬学

キーワード：筋萎縮性側索硬化症 疼痛緩和 緩和ケア QOL

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis: ALS) は、上位運動ニューロンと下位運動ニューロンが選択的かつ進行性に变性・消失していく原因不明の疾患であり、発病率は人口 10 万人当たり 1~2 人と推定されている。ALS は発症様式により、四肢の筋肉の麻痺が主体の四肢発症型と、嚥下機能などの球症状が主体となる球発症型に分けられる。主な症状は筋萎縮、筋力低下であり、いずれの発症様式においても進行すると上肢の機能低下や歩行障害、構音障害、嚥下障害、呼吸障害などが生じる。ALS の病勢の進展は早く、人工呼吸器を用いなければ発症から 2~4 年で死亡する。進行抑制薬としてリルゾールやエダラポンが承認されているが、治療困難な難治性疾患であるため、ALS 患者における治療目標は生活の質 (Quality of Life: QOL) の維持・向上である。

ALS 患者における疼痛の頻度は 22~75%と報告されており、その要因としては有痛性筋痙攣、痙縮、拘縮、不動や圧迫、精神的要因等が考えられている。また、疼痛は QOL の低下につながると言われているため、ALS 患者の QOL 向上のためには疼痛をコントロールする必要がある。ALS の疼痛に対する薬物療法としては、WHO ががん性疼痛ガイドラインに準じて治療することが推奨されており、疼痛の要因に応じた薬剤選択がなされる。Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) や各種鎮痛補助薬などでコントロールできない疼痛に対しては、強オピオイドが有効であったと報告されている。しかし、ALS の疼痛やその薬物療法に関して参考とされる過去の報告は、海外における 50~100 例程度の後ろ向き研究に限られ、大半が単一施設の報告と、エビデンスに乏しいのが現状である。また、国内においては単一施設による症例報告や症例集積研究に基づく報告のみであり、ALS 患者の疼痛や疼痛に対する治療状況については不明である。一方、オピオイドについては米国神経学会や日本神経学会などの各種ガイドラインで使用が推奨されているものの、本邦では 2011 年ようやく公知申請により保険審査上認められ、使用の歴史が浅いこともあり、そのエビデンスは少なく、その使用方法については個々の医師の裁量によるところが大きい。

したがって、ALS における疼痛の発現に影響を及ぼす要因や有用な薬物療法を明らかにし、適切な治療法を確立することは ALS 患者の QOL を維持・向上させるために重要である。

### 2. 研究の目的

本研究においては、ALS 患者の疼痛に対する適切な薬物療法を確立するために以下の 2 つを明らかとすることを目的とした。

- (1) ALS 患者における疼痛の発現や増悪に寄与する因子を明らかにする
- (2) ALS 患者における疼痛に対する薬物治療の現状と課題の抽出を行い、解決策について検討を行う。

### 3. 研究の方法

#### 多施設共同横断研究

2015 年 5~7 月に国立病院機構 8 施設 (医王病院、富山病院、静岡てんかん・神経医療センター、静岡富士病院、天竜病院、東名古屋病院、三重病院、鈴鹿病院) において多施設共同横断研究を行った。研究対象者を身体機能により全介助群、部分介助群、自立群の 3 群に分類し、身体機能と疼痛の関連を検討した。さらに、疼痛の有無を目的変数とし、年齢、性別、罹病期間、初発部位、人工呼吸器使用の有無、リルゾール服用の有無、寝たきり状態、鎮痛薬使用の有無のうち単変量解析において  $P < 0.1$  となった項目を説明変数として、二項ロジスティック回帰分析を行った。

さらに、使用している鎮痛薬に基づき、研究対象者を NSAIDs 単独群 (NSAIDs やアセトアミノフェンなどの非オピオイド性鎮痛薬のみ使用)、鎮痛補助薬使用群 (鎮痛補助薬単独使用または NSAIDs 等との併用)、オピオイド使用群 (オピオイド性鎮痛薬単独使用、または NSAIDs 等もしくは鎮痛補助薬と併用)、薬剤未使用群 (疼痛に対する薬剤を未使用) の 4 群に分類した。

なお、身体機能は Barthel Index により調査し、疼痛は Face Scale を用いて 1 日の「平均の痛み」と「最大の痛み」を調査した。

#### 多施設共同前向き観察研究

2018 年 4 月より国立病院機構 6 施設 (医王病院、富山病院、静岡てんかん・神経医療センター、東名古屋病院、三重病院、鈴鹿病院) において多施設共同前向き観察研究を開始した。研究対象者から文書による同意を取得した後、研究開始時評価として対象者背景、身体機能、疼痛、QOL について調査を行い、その後 6 ヶ月毎に評価を実施した。統計解析においては、各対象者を評価期間 6 ヶ月毎に区切り、それぞれを独立したデータとして解析を行った。

なお、疼痛は数値的評価スケール (Numerical Rating Scale: NRS)、身体機能は The ALS Functional Rating Scale-Revised (ALSFRRS-R) により調査を行った。

いずれの研究も「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り、各施設の倫理審査委

員会の承認を受けた後実施した。

#### 4. 研究成果

##### (1) ALS 患者における疼痛の影響因子に関する検討

研究対象者 80 名のうち疼痛を有していたのは 43 名 (53.8%) であり, 39 名 (48.7%) が鎮痛薬を使用していた。単変量解析の結果, 年齢, 初発部位, 鎮痛薬の使用が疼痛の有無と有意な関連が見られた。

さらに, 多変量解析においては, 年齢 (1 歳上昇毎; Adjusted Odd Ratio [AOR] = 0.94, 95% Confidence Interval [CI]: 0.88 - 1.00), 寝たきり (vs 非寝たきり; AOR = 0.23, 95%CI: 0.06 - 0.81), 四肢発症 (vs 球発症; AOR = 6.12, 95%CI: 1.03 - 36.38), 鎮痛薬使用 (vs 不使用; AOR = 5.81, 95%CI: 1.70 - 19.85) が疼痛と独立して関連していた。

2019 年度末時点で ALS 患者 19 名が開始時評価を実施し, その後 6 ヶ月毎に定期評価を行った。解析対象データ 39 件のうち, 期間中に疼痛が発現もしくは増悪したのは 10 件 (25.6%) であった。疼痛発現・増悪群と非発現・改善群で患者背景に差はみられなかった。一方, ALSFRS-R スコアを評価期間の前後で比較した結果, 非発現・改善群は 6 ヶ月間で有意に減少していたが ( $P < 0.01$ ), 発現・増悪群は変化が見られなかった ( $P = 0.21$ )。

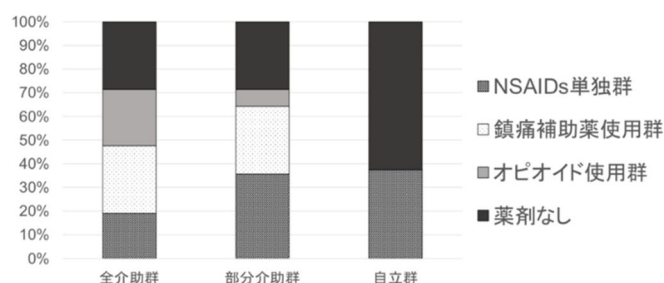
横断研究の結果から, 身体機能が低下した寝たきり状態の患者と比較して身体機能が維持された患者の方が疼痛を有していることが示された。さらに, 前向き観察研究においては, 疼痛が発現しなかったもしくは改善した群では身体機能が有意に低下していたが, 疼痛が発現もしくは増悪した群では身体機能の低下が認められなかった。過去の研究では, 疼痛は疾患が進行するほど発現しやすく, 身体機能の低下度合いが疼痛発現に関連するという報告がある一方で, 疼痛頻度や疼痛の強さと疾患の進行の間に関連はなく, どのステージにおいても疼痛が発現するとの報告もあり一定の見解は得られていない。本研究から, ALS 患者における疼痛は身体機能の維持された状況で発現しやすいことが示唆された。

##### (2) ALS 患者における疼痛に対する薬物療法に関する検討

研究対象者 80 名の使用している鎮痛薬は, NSAIDs, 鎮痛補助薬, オピオイド系鎮痛薬であった。NSAIDs では, ロキソプロフェンやジクロフェナク, セレコキシブが使用されていた。また, 鎮痛補助薬として使用されていたのは多いものから抗うつ薬, 抗てんかん薬, 筋弛緩薬, 抗不安薬の順であった。オピオイド系鎮痛薬はモルヒネやコデイン, オキシコンチン, ترامドールが使用されており, その投与量は経口モルヒネ換算量で 6 - 360mg であった。使用薬剤に基づき対象者を分類したところ, NSAIDs 単独群 15 名, 鎮痛補助薬使用群 15 名, オピオイド使用群 10 名, 薬剤未使用群 40 名となり, 各群の有病率はそれぞれ 80.0%, 66.7%, 60.0%, 37.5% と, NSAIDs 単独群の有病率が最も高かった。さらに, 各群における痛みを訴える患者の「平均の痛み」の中央値はそれぞれ 1.8, 1.7, 2.6, 2.0, また「最大の痛み」の中央値は 2.2, 2.6, 3.8, 3.0 であった。統計解析の結果, オピオイド使用群は他群と比較して「最大の痛み」の強さが有意に高かった ( $P = 0.03$ )。一方, 薬剤未使用群はオピオイド使用群と同程度の強さを有していた。

身体機能と疼痛の関連について検討したところ, 全介助群, 部分介助群, 自立群の「平均の痛み」の中央値はそれぞれ 2.7, 1.0, 1.4, また「最大の痛み」の中央値はそれぞれ 3.3, 1.5, 2.5 であった。統計解析の結果, 全介助群は身体機能の高い 2 群と比較して強い「平均の痛み」を有していた ( $P < 0.01$ )。また, 各群で使用薬剤を調査した結果, オピオイドおよび鎮痛補助薬は介助群で 35.7%, 部分介助群で 52.4% に使用されていたが, 自立群では全く使用されていなかった (図)。

図 疼痛を有する ALS 患者における身体機能ごとの使用薬剤



ALS の疼痛に対する薬物療法としては, 主として NSAIDs が使用されていたが, NSAIDs 単独使用では疼痛コントロールができない患者が多いことが明らかとなった。一方, オピオイドは身体機能の低下した強い疼痛を訴える患者にのみ使用されていることが推測された。ALS における疼痛は身体機能が維持されたでも発現しうるため, 発症早期から定期的に疼痛評価を行い, 必要な場合は鎮痛補助薬やオピオイド系鎮痛薬の使用も積極的に検討する必要があると考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ishida Natsuko, Hongo Shuya, Kumano Ayaka, Hatta Hiroyuki, Zakoji Nobuyuki, Hirutani Makiko, Yamamoto Yoshiaki, Aono Hirohumi, Tuigi Moe, Suzuki Ryohei, Hanamitsu Hiroshi, Wakasugi Eisaku, Takahashi Masaaki, Yamatani Akimasa	4. 巻 21
2. 論文標題 Relationship between Pain and Functional Status in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Multicenter Cross-Sectional Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Palliative Medicine	6. 最初と最後の頁 588 ~ 591
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/jpm.2017.0503	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 北川莉穂, 石田奈津子, 八田 裕之, 座光寺 伸幸, 蛭谷 牧子, 山本 吉章, 鈴木亮平, 花満裕, 菅幸生, 石崎純子, 松下良
2. 発表標題 筋萎縮性側索硬化症患者の疼痛治療薬の使用実態調査(第2報)
3. 学会等名 第29回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	座光寺 伸幸  (Zakoji Nobuyuki)	国立病院機構富山病院・薬剤科・薬剤師	
研究協力者	高橋 優  (Takahashi Yu)	国立病院機構医王病院・薬剤科・主任薬剤師	

## 6. 研究組織 (つづき)

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	花満 裕  (Hanamitsu Hiroshi)	国立病院機構三重病院・薬剤科・副薬剤部長	
研究協力者	待田 浩之  (Machida Hiroyuki)	国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター・薬剤部・主任薬剤師	
研究協力者	中村 あゆみ  (Nakamura Ayumi)	国立病院機構東名古屋病院・薬剤部・主任薬剤師	
研究協力者	野尻 桂  (Nojiri Kei)	国立病院機構鈴鹿病院・薬剤科・薬剤師	