

令和 5 年 5 月 12 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K17842

研究課題名（和文）ウェアラブル活動量計を介したがん性疼痛に対するオピオイド適正モニタリング法の確立

研究課題名（英文）Establish a method to monitor opioid appropriateness for cancer pain using wearable activity trackers.

研究代表者

杉山 洋介（Sugiyama, Yosuke）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・研究員

研究者番号：10773054

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：がん性疼痛のある患者を対象とし、疼痛とオピオイドの血中濃度の関連性および疼痛が心拍数、歩数といった活動量に及ぼす影響を調査した。活動量には腕時計型のアクティビティトラッカーを用いた。がん性疼痛とオピオイド血中濃度の関連性は弱い相関を確認した。また疼痛と心拍数においても弱い相関を確認した。各症例毎のオピオイドの変動をみると疼痛が中央値よりも低い時と比較して痛みが中央値を超えて増加した時の血中濃度が低下していることが確認された。今後さらに検証を行うことでオピオイド血中濃度、活動量はがん性疼痛を客観的な評価につながる可能性があり、より良好な疼痛コントロールに貢献することが期待できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がんの痛みは患者のみならず、ケアを行う患者家族にとっても非常に大きな問題である。痛みは患者自身でしか評価できないが、がんの痛みの原因は複合的であり、解決策は医療用麻薬のみではない。しかし、痛みが増悪した場合は患者の主観的な訴えしか評価ができず、訴えに応じて医療用麻薬が投与される。その一方で不要な投与や増量は副作用の発生頻度を高める。今回の我々の研究では、がんの痛みを客観的に評価できる可能性を見いだした。今後がんの痛みを客観的に評価することで、早期の鎮痛、過剰な投与に伴う副作用を予防することに貢献できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：The association between pain and blood levels of opioids and the effect of pain on activity levels, such as heart rate and steps, were investigated in patients with cancer pain. A wristwatch activity tracker was used for activity levels. A weak correlation was found between cancer pain and opioid blood levels. Weak correlations were also found between pain and heart rate. Looking at the opioid fluctuations for each case, it was confirmed that blood levels decreased when pain increased above the median compared to when pain was below the median. Further validation in the future may lead to an objective assessment of opioid blood levels and activity levels for cancer pain, which could contribute to better pain control.

研究分野：緩和ケア

キーワード：医療用麻薬 ウェアラブルデバイス がん性疼痛

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がんで亡くなる患者の約 3 割は亡くなる 1 か月前にはがん性疼痛を経験する。がん性疼痛は患者の生活の質 (QOL) を著しく低下させることで患者本人のみならず、患者家族へも影響する (平成 29 年度予備調査結果報告書)。がん性疼痛の測定と評価は鎮痛薬の調整や効果判定にとって非常に重要である。世界保健機構 (WHO) は、がん性疼痛の治療の最終的な目標を「日常生活の改善」とし、オピオイドをキードラッグと位置づけている。しかし、がん性疼痛を有する患者の日常生活は痛み以外にも、気持ちの落ち込みや不安などの精神的な苦痛も影響する。また、日常生活は患者によって異なるため、目標達成するためのオピオイドの投与量も患者ごとに大きく異なる。現在の最大の問題は「効いている」を客観的に評価できないことである。これらの背景から、現在、多くの研究はがん性疼痛の治療目標を「日常生活の改善」から、疼痛スコアの改善に主眼がすり替わり議論されている。これまでは患者の日常生活を測定する手法が存在しなかった。そのため、がん性疼痛を評価するために Numerical Rating Scale (NRS) や、Visual Analog Scale (VAS) などの尺度が開発され用いられている。また、がん領域では疼痛以外にも QOL に関しては構造化された質問表が実用化されており、信頼性や妥当性の評価がなされている。しかし、多くの質問表は本人が記載する自己記入式のもので「主観」に基づいており、オピオイドが「効いている」ことの客観性の保証が難しい。そこで申請者が研究に取り組んでいる「ウェアラブル活動量計 (活動量計)」によって日常生活を具体的に数値化し、がん性疼痛が日常生活に与える影響を明らかにした。活動量計はアップルウォッチに代表される健康器具である。手首に装着するという低侵襲でありながら歩数や心拍数、睡眠時間といった活動を簡便に測定できる。すでに循環器領域や、産科領域では臨床応用され、われわれのグループでも化学療法中の活動量から患者の副作用の予測に取り組んでいる。(参考文献 1)

2. 研究の目的

本研究の目的は以下の 3 点である。

- i) がん性疼痛と活動量計で測定されたデータとの関連を明らかにする。
- ii) 世界にさきがけ、がん性疼痛とオピオイドの血中濃度が日常生活に与える影響から、科学的根拠に基づいたがん性疼痛の客観的評価システムを開発する。
- iii) 適切なオピオイドの投与量を設定できるシステムを構築し、有効性を明らかにする。

3. 研究の方法

(方法 1) サンプルの抽出

2019 年 1 月～2023 年 3 月までの間に名古屋市立大学病院泌尿器科においてがん性疼痛に対してオキシコドンを使用した患者を対象とした。調査期間は 2 週間とした。NRS の測定は調査期間中は毎日の問診に加えて、患者の同意を得たのちに、通常採血を行う際にも疼痛スコアを確認した。また活動量を測定するためにウェアラブルデバイス (FITBIT[®]) を充電時以外は測定して心拍数、歩数を合わせてデータ集積した。オキシコドンの血中濃度測定は通常採血時の残検体を用いて行った。併せて透析患者という特殊条件下の患者のオキシコドンの血清濃度も測定し歩数、オキシコドンの濃度測定は得られた残検体の血しょう成分を -80°C で一時保管をした後、研究施設にて常温に戻し、メタノールでタンパク除去を行い、超高速液体クロマトグラフィー・タンデム型質量分析装置 (UPLC-MS/MS) にてオキシコドンのピークを測定した。内部標準物質はチミン (d4) を用いて同定を行った。実施にあたっては当院の医学系研究倫理審査委員会の承認を得た。

(方法 2) 解析

疼痛スコアとオキシコドンの血中濃度との関連性を明らかにするためにピアソンの積率相関係数分析を用いて相関分析を行った。

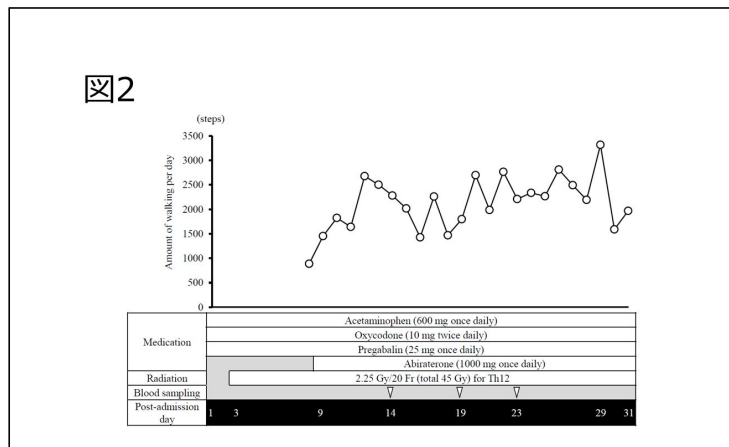
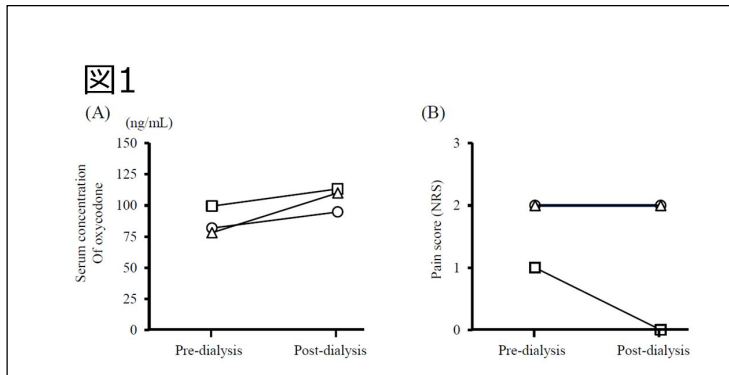
血中濃度の変化割合と疼痛スコアとの変動の検証は、患者毎に NRS を測定し、同一個体内で観察期間の中で一番 NRS 低い時に得られたオキシコドンの血中濃度を 1 とした。期間中に NRS が中央値よりも高い時のオピオイド血中濃度の変化割合を Mann-Whitney U 検定を用いて統計処理を行った。

4. 研究成果

(結果 1)

男性 14 人 女性 2 人の計 16 人、延べ 72 回オキシコドンの血中濃度を測定した。患者の年齢は 78 才 (範囲:72-80) であった。原発巣は前立腺がん 8 人、膀胱がん 7 人、陰茎がん 1 人であった。転移巣は骨転移 12 例、肺転移 5 例、肝転移 2 例であった (重複あり)。疼痛の責任病変部位が明らかなのは骨病変 7 例、原発巣 4 例であった。透析患者のオキシコドンを開始して 14 日目、19 日目、23 日目の血液透析前後のオキシコドンの血清濃度は、それぞれ 14 日目 81.8ng/mL、94.8ng/mL、19 日目 99.5ng/mL、113.3ng/mL、23 日目

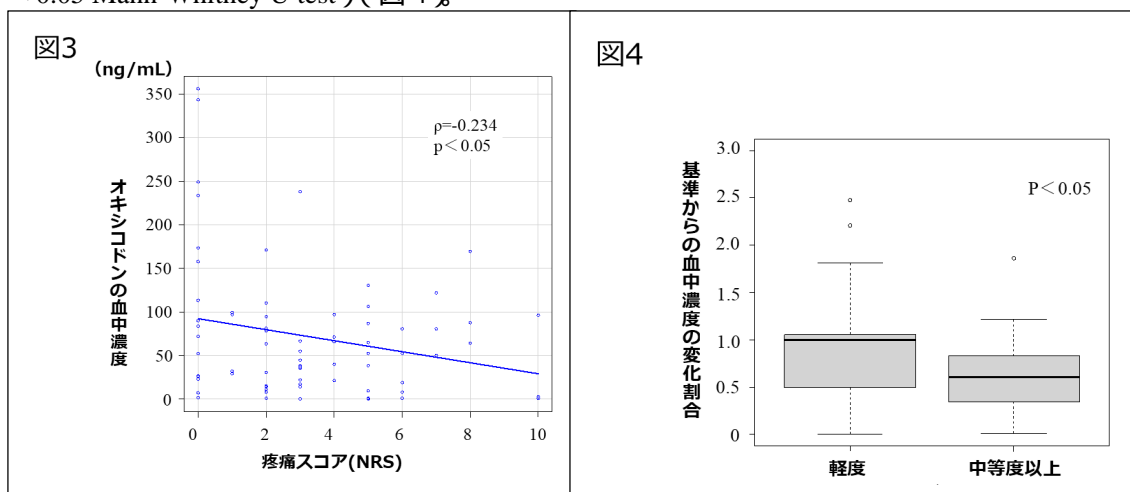
78.1ng/mL、110.1ng/mL で、オキシコドンの安定血中濃度取得を意味した(図 1A)。また、放射線治療開始後 14 日目には、NRS が 4/10 から 0-2/10 に減少していることが確認された(図 1B)。さらに、入院日と比較して、鎮痛効果に応じた高い活動性が得られ(図 2)、英語論文にて報告を行った(参考論文 2)。



(結果 2)

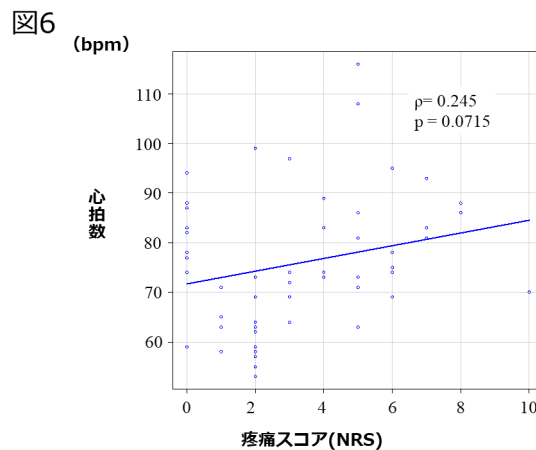
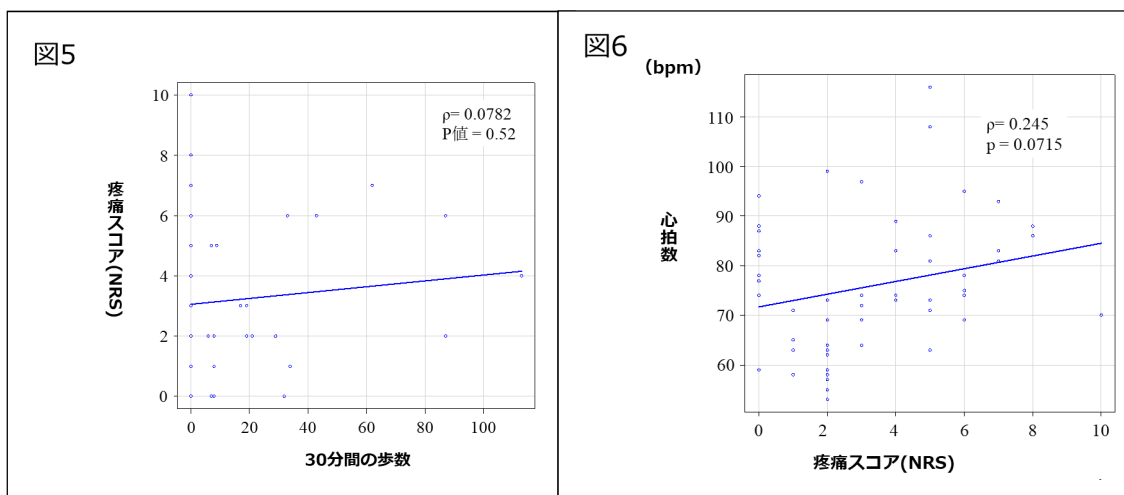
オキシコドンの血中濃度と NRS との間には非常に弱い相関を確認した ($\rho=-0.234$ $p < 0.05$ Pearson's Correlation Coefficient) (図 3)。

疼痛の増悪時によるオピオイドの血中濃度の変化割合を比較したところ、疼痛が増悪した時には有意にオピオイド血中濃度が低下していた (1.0 range 0.15-8.9 vs 0.56 range 0.0-1.53, $P < 0.05$ Mann-Whitney U test) (図 4)。



(結果3)

NRS と NRS 測定前 30 分間の歩数では相関関係は見いだせなかった($\rho = 0.0782$, 95%信頼区間 $-0.16-0.308$, P 値 = 0.52 Pearson's Correlation Coefficient) (図5) NRS と測定時の心拍数には非常に弱い相関がある傾向が見られた($\rho = 0.245$, $P = 0.0715$ Pearson's Correlation Coefficient) (図6)



【参考文献】

1. Sugiyama, Yosuke & Naiki, Taku & Tasaki, Yoshihiko & Kataoka, Tomoya & Mimura, Yoshihisa & Kondo, Yuki & Etani, Toshiki & Iida, Keitaro & Nozaki, Satoshi & Ando, Ryosuke & Osaga, Satoshi & Yasui, Takahiro & Kimura, Kazunori. (2020). Effectiveness of continuous monitoring by activity tracker of patients undergoing chemotherapy for urothelial carcinoma. *Cancer Treatment and Research Communications*. 25. 100245.
2. Mimura, Yoshihisa & Sugiyama, Yosuke & Naiki, Taku & Kataoka, Tomoya & Tasaki, Yoshihiko & Etani, Toshiki & Tomiyama, Nami & Matsuyama, Nayuka & Odagiri, Kunihiro & Kimura, Kazunori & Yasui, Takahiro. (2022). A rare case of successful pain control in a prostate cancer patient with bone metastasis undergoing hemodialysis by measuring the serum oxycodone level and using an activity tracker. *Current Problems in Cancer: Case Reports*. 7. 100179. 10.1016/j.cpcr.2022.100179.

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 1件）

1. 著者名 Mimura Yoshihisa, Sugiyama Yosuke, Naiki Taku, Kataoka Tomoya, Tasaki Yoshihiko, Etani Toshiki, Tomiyama Nami, Matsuyama Nayuka, Odagiri Kunihiro, Kimura Kazunori, Yasui Takahiro	4. 巻 7
2. 論文標題 A rare case of successful pain control in a prostate cancer patient with bone metastasis undergoing hemodialysis by measuring the serum oxycodone level and using an activity tracker	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Current Problems in Cancer: Case Reports	6. 最初と最後の頁 100179 ~ 100179
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.cpcpr.2022.100179	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	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 杉山 洋介
2. 発表標題 泌尿器科領域のがん性疼痛患者における、オピオイド血中濃度の変化が鎮痛効果に与える影響の探索的観察研究
3. 学会等名 第58回日本癌治療学会学術大会
4. 発表年 2020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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------