

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：34509

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K17623

研究課題名（和文）定量的感覚検査と活動量計を活用した化学療法誘発性末梢神経障害の新規疼痛病態の探索

研究課題名（英文）Exploration of novel pathophysiology of chemotherapy-induced peripheral neuropathy utilizing quantitative sensory testing and accelerometer

研究代表者

大賀 智史（Ohga, Satoshi）

神戸学院大学・総合リハビリテーション学部・助教

研究者番号：50882437

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は定量的感覚検査（QST）を用いて化学療法誘発性末梢神経障害（CIPN）の病態を解明することを目的とし、CIPN症例と同年代対照群にて比較検討した。QSTの結果、CIPN症例では対照群と比較して有痛部近傍である前腕の圧痛覚閾値（PPT）低下と疼痛の時間的加重（TSP）亢進、条件刺激性疼痛調節（CPM）低下を認めた。また、質問紙評価では、CIPN症例で疼痛の自己効力感低下やADL障害を認めた。今回、コロナ禍の影響にて症例数は少なかったが、CIPNの病態には末梢・中枢感作に加えて、内因性疼痛抑制機能不全が関与し、疼痛の自己効力感低下やADL障害を引き起こす可能性が推察された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CIPNの病態は動物を対象とした基礎研究を中心に解明が進められつつあるが、がん患者におけるCIPNの病態は依然として明らかにされていない。本研究ではコロナ禍の影響にて症例数は少なかったが、CIPNの神経学的病態に末梢・中枢感作に加えて、内因性疼痛抑制機能不全が関与するという結果は学術的意義を有するものであると考えられる。また、そのような基礎研究の現況からCIPNに対する有効な理学療法的介入戦略も確立されていないため、本研究結果は有効な治療戦略開発の一助となる可能性があり、その観点から社会的意義を有するものであると考える。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to examine the pathogenesis of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) using quantitative sensory testing (QST) and to compare CIPN cases with age-matched controls. The QST results showed that CIPN patients had a lower pressure pain threshold (PPT), facilitated temporal summation of pain (TSP) at the forearm near the painful area, and reduced conditioned pain modulation (CPM) compared to the control group. The questionnaire evaluation also revealed that CIPN patient decreased pain self-efficacy and experienced impairment in activities of daily living (ADL). Despite the small number of patients, likely due to the constraints imposed by the pandemic, findings suggest that both peripheral and central sensitization, along with endogenous pain inhibitory dysfunction, may contribute to the pathogenesis of CIPN and consequently lead to decreased pain self-efficacy and ADL impairment.

研究分野：リハビリテーション科学

キーワード：化学療法誘発性末梢神経障害 疼痛 定量的感覚検査 末梢感作 中枢感作 内因性疼痛抑制機能不全

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

化学療法誘発性末梢神経障害 (chemotherapy-induced peripheral neuropathy: CIPN) は難治性神経障害性疼痛であり、約 25~60% の患者の手足に生じ、治療終了数ヶ月から数年後においても疼痛が残存することが報告されている (Serentny M, et al: Pain 155, 2014). CIPN の病態に関しては、動物を対象とした先行研究にて、定量的感覚検査 (quantitative sensory testing: QST) を使用し、末梢神経の機能変調が関与することが明らかにされつつあるが (Yamamoto S, et al: J Pharmacol Sci 130, 2016), がん患者における CIPN の病態解明は患者報告アウトカムを主体とした疼痛実態調査に留まっており、依然として解明には至っていない現状にある。加えて、がん患者はがん悪液質や治療の副作用によって身体活動性が低下するという特徴があり (National Cancer Institute: Cancer survivors and physical activity), そのような身体の不活動もまた末梢・中枢感作を惹起し、不活動性疼痛を引き起こすことが周知の事実となりつつある (Oga S, et al.: Muscle Nerve 61, 2020). そのため CIPN の病態には化学療法のみならず不活動に由来する神経系の変化も関与していると仮説できる。このような現況から CIPN に対するエビデンスの確立された理学療法的介入戦略は明示されておらず (Hershman DL, et al: J Clin Oncol 32, 2014), がん患者における CIPN の病態を末梢・中枢感作ならびに不活動の観点から解明し、効果的な理学療法的介入戦略の確立へと繋げることが喫緊の課題である。

2. 研究の目的

本研究の目的は QST を用いてがん患者における CIPN の病態を末梢・中枢感作ならびに内因性疼痛抑制機能の観点から解明することである。

3. 研究の方法

対象は CIPN 女性患者 1 例と同年代女性対照群として慢性二次性筋骨格痛患者 11 例であった。QST では有痛部近傍である前腕部の圧痛閾値 (pressure pain threshold: PPT) と疼痛の時間的加重 (temporal summation of pain: TSP), 条件刺激性疼痛調節 (conditioned pain modulation: CPM) を評価した。QST のカットオフ値は TSP 20mm 以上 (Kong JT, et al.: J Pain 14, 2013), CPM 25% 以上 (Pud D, et al.: Pain 144, 2009) である。疼痛関連因子としては、中枢感作関連症状 (central sensitization inventory: CSI) や疼痛の破局的思考 (pain catastrophizing scale: PCS), 不安・抑うつ (hospital anxiety and depression scale: HADS), ADL 障害 (pain disability assessment scale: PDAS), 疼痛の自己効力感 (pain self-efficacy questionnaire: PSEQ), 睡眠障害 (Athens insomnia scale: AIS) を質問紙にて評価した。疼痛関連因子のカットオフ値は CSI 40 点以上 (Neblett R, et al.: J Pain 14, 2013), PCS 30 点以上 (Sullivan MJ, et al.: Psychol Assess 7, 1995), HADS 8 点以上 (Zigmond AS, et al.: Acta Psychiatrica Scandinavica 67, 1983), PDAS 10 点以上 (Yamashiro K, et al.: Clin J Pain 27, 2011), PSEQ 17 点以下 (Nicholas MK.: Eur J Pain 11, 2007), AIS 8 点以上 (Soldatos CR, et al.: J Psychosom Res 55, 2003) である。

4. 研究成果

患者特性において CIPN 症例は対照群よりも BMI が高値であった (表 1)。

表 1 患者特性

	CIPN	対照群
年齢	65	64.0 ± 7.7
身長 (cm)	145.2	155.8 ± 4.9
体重 (kg)	87.7	48.6 ± 9.3
BMI (kg/m ²)	41.6	20.0 ± 3.3
		平均値 ± 標準偏差

QST において CIPN 症例は対照群よりも有痛部近傍の前腕部の PPT が低値, TSP が高値, CPM が低値であった。また, TSP と CPM はそれぞれカットオフ値を超えていた (表 2)。

表 2 QST

	CIPN	対照群
PPT (N)	16.0	29.5 ± 11.1
TSP (mm)	20	9.4 ± 11.3
CPM (%)	-14.1	24.4 ± 24.3
		平均値 ± 標準偏差

疼痛関連因子において CIPN 症例は対照群よりも ADL 障害が顕著であり、疼痛の自己効力感
はカットオフ値を超えていた (表 3)。

表 3 疼痛関連因子

	CIPN	対照群
CSI	14	29.6 ± 11.4
PCS	27	31.0 ± 13.1
HADS 不安	0	8.1 ± 5.3
HADS 抑うつ	4	6.7 ± 5.2
PDAS	37	21.9 ± 10.5
PSEQ	17	27.8 ± 15.0
AIS	0	6.9 ± 2.7
		平均値 ± 標準偏差

以上の結果から、CIPN 症例では末梢・中枢感作ならびに内因性疼痛抑制機能不全を認め、疼
痛の自己効力感の低下や ADL 障害を生じていた。そのため、コロナ禍の影響にて CIPN の症例
数は少なかったが、CIPN の病態には末梢・中枢感作に加えて、内因性疼痛抑制機能不全のよ
うな神経系の変化が関与し、疼痛の自己効力感の低下や ADL 障害を引き起こす可能性が推察され
た。

今回、当初の研究実施施設において新型コロナウイルス感染症拡大による入院・外来通院患者
の制限・減少に伴い研究実施が困難となり、非常勤理学療法士として勤務している施設での研究
継続を余儀なくされた。そのため、CIPN 症例数が少ないだけでなく、当初予定していた身体活
動量を踏まえた病態解析まで終えることができなかつた。今後、症例数を増やし、身体活動量を
交えた病態の詳細な検討が重要であると考えらる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Hattori Takafumi, Ohga Satoshi, Shimo Kazuhiro, Matsubara Takako	4. 巻 9
2. 論文標題 Pathology of knee osteoarthritis pain: contribution of joint structural changes and pain sensitization to movement-evoked pain in knee osteoarthritis	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 PAIN Reports	6. 最初と最後の頁 e1124 ~ e1124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PR9.0000000000001124	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 -

1. 著者名 Shimo Kazuhiro, Fukui Hiroto, Ueta Hitomi, Naka Misaki, Miyamoto Satoshi, Nishikawa Eruna, Ohga Satoshi, Matsubara Takako	4. 巻 34
2. 論文標題 Decrease in current perception thresholds of A-beta fibers by subthreshold noise stimulation using transcutaneous electrical nerve stimulation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 NeuroReport	6. 最初と最後の頁 287 ~ 289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/WNR.0000000000001890	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8件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 成瀬宏司, 磯村隆倫, 小林豊, 大賀智史, 松原貴子
2. 発表標題 周術期消化器がん患者の術後痛の改善に影響を及ぼす要因
3. 学会等名 第27回日本ペインリハビリテーション学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 成瀬宏司, 磯村隆倫, 小林豊, 大賀智史, 松原貴子
2. 発表標題 周術期消化器がん患者のトータルペイン概念に基づいた術後急性痛の病態
3. 学会等名 第45回日本疼痛学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大賀智史, 下和弘, 松原貴子
2. 発表標題 がんサバイバーに対する運動が疼痛におよぼす影響 - メタアナリシスによる検討 -
3. 学会等名 第26回日本ペインリハビリテーション学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 成瀬宏司, 川畑健太, 伊藤起子, 磯村隆倫, 小林豊, 大賀智史, 松原貴子
2. 発表標題 術前から強いがん性疼痛を有する盲腸癌患者に対する周術期リハビリテーションの経験
3. 学会等名 第26回日本ペインリハビリテーション学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大賀智史, 下和弘, 松原貴子
2. 発表標題 がんサバイバーの疼痛に対する各種運動介入の効果 - メタアナリシスによる検討 -
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会第56回学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大賀智史, 下和弘, 松原貴子
2. 発表標題 がんサバイバーの疼痛に対する運動の効果 - 定量的感覚検査をアウトカムとしたメタアナリシスによる検討 -
3. 学会等名 第15回日本運動器疼痛学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 成瀬宏司, 磯村隆倫, 小林豊, 大賀智史, 松原貴子
2. 発表標題 当院におけるがん性疼痛の実態調査 - 後方視研究
3. 学会等名 第44回日本疼痛学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大賀智史, 下和弘, 松原貴子
2. 発表標題 がんサバイバーの疼痛に対する運動の効果 - メタアナリシスを用いた自覚的疼痛強度と定量的感覚検査に関する検討 -
3. 学会等名 第44回日本疼痛学会
4. 発表年 2022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