

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2023

課題番号：18K07467

研究課題名（和文）がん患者の突出痛治療における予防的オピオイドレスキュー効果の検討

研究課題名（英文）Prophylactic Opioid Rescue Effectiveness in the Treatment of Breakthrough Pain in Cancer Patients

研究代表者

西島 薫（Nishijima, Kaoru）

神戸大学・医学研究科・医学研究員

研究者番号：10366354

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：研究目的はがん性疼痛における突出痛の頻度とその特徴（サブタイプ、1日の出現回数、痛みの発生からピークまでの時間、痛みの持続時間）を明らかにすること、また突出痛のサブタイプである予測可能な随伴痛（骨転移の動作時痛や飲食に伴う消化管の痛みなど）に対して、オピオイドレスキュー薬の予防投与の有効性及び安全性を確認することであったが、遺憾ながら研究期間内に成果を出すことができなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

研究が完遂できれば突出痛のサブタイプに合わせたレスキュー薬の効果的な使い方や安全性についての知見が得られ、緩和が困難な突出痛に苦しむがん患者のQOLを改善する一助になるはずであった。

研究成果の概要（英文）：The objectives of the study were to determine the frequency and characteristics (subtypes, number of occurrences per day, time from onset to peak of pain, and duration of pain) of breakthrough pain in cancer pain, as well as to determine the efficacy and safety of prophylactic administration of opioid rescue medications for the subtypes of breakthrough pain, such as pain associated with bone metastases during movement and pain in the digestive tract associated with eating and drinking. Unfortunately, the study failed to produce results within the study period.

研究分野：医学

キーワード：突出痛

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

痛みはがん患者の症状の中で頻度が高く（診断時 30% 進行がん 60-70%）QOL の低下を招く。なかでも突出痛は不十分な鎮痛、生活障害、抑うつ・不安、医療機関利用の増加と関連し、患者の QOL 低下を招く重大な症状である。突出痛は従来「中等度以下の持続痛を持つ患者に発生する中等度以上の一過性の痛みの増強」と定義されていたが、その曖昧さから、突出痛の罹患率には 39.9%-80.5% と幅がみられる。また突出痛の治療手段としてオピオイドレスキュー薬の予防投与が重要だが、その有効性や薬剤別の効果の差は検証されていない。近年突出痛について以下の進歩がみられた。1) 突出痛が以下のように再定義された。「制御された持続痛を背景に発生する一過性に悪化する強い痛み」であり、大きく自発痛・突発痛と随伴痛の 2 つのサブタイプに分類される。2) 突出痛に特化した評価尺度である Breakthrough Pain Assessment Tool (BAT) が開発され信頼性、妥当性が確認された。日本の診療ガイドラインは旧来の突出痛の定義と評価尺度を使用したもので、世界と比較可能な臨床研究を実施することが難しい状態にある。今後、個別化されたがん疼痛治療を実現するために、BAT 日本語版を開発し、新しい定義を使用した突出痛の罹患率や特徴を明らかにして突出痛治療研究の基盤を形成する必要がある。

2. 研究の目的

- 1) 突出痛研究のための特異的な評価尺度の開発を行うこと
- 2) 最新の突出痛の定義を用いたがん患者の突出痛の罹患率を明らかにすること
- 3) 予測可能な随伴痛に対する 2 種類のレスキュー薬の予防投与の有効性を明らかにすること

3. 研究の方法

- 1) BAT 日本語版の開発とその妥当性、信頼性、実施性の検証

BAT 原版の翻訳および逆翻訳を行い、研究者間で議論を収束させる。研究計画書を策定し学内研究倫理委員会の承認を得て、パイロットテストを 10 名の突出痛を持つがん患者を対象に実施し、質問票のわかりづらさ、答えにくさに問題がないことを確認する。引き続き、突出痛を持つがん患者を対象として BAT 日本語版の妥当性、信頼性、実施可能性を検証する。研究参加施設(神戸大学医学部附属病院、他 2 つの協力施設)に入院中もしくは外来通院中の患者で、緩和支援治療科(緩和ケア内科)もしくは緩和ケアチームが介入している者を研究対象者の候補者とする。研究対象の候補となる患者があった場合、研究分担者である緩和ケア担当者が適格かどうかの判断を行う。適格である場合は研究内容の説明と同意取得を行い、研究登録時の情報収集シートに記載する。同意が得られれば、対象患者に BAT-J 及び BPI-J の質問紙を配布し、記載していただく(1 回目調査)。1 回目の調査の 24 時間後、対象患者に BAT-J を配布する(2 回目調査)。2 回目評価は 24 時間後に評価が可能であり、医師が突出痛の程度に変わりがないと判断した患者を対象とする。1 回目の調査から 1 週間後に、対象患者に BAT-J を配布し、3 回目の調査を行う。各質問紙は患者本人に記載いただき、研究分担者が後日回収する。サンプルサイズは先行文献を元にそれぞれ妥当性 100 例、信頼性 50 例、実施可能性 50 例を設定しており、現在データ集積中である。データ集積完了次第、データ固定および解析をおこない BAT 日本語版を完成させる。

また、BAT 日本語版開発中に得られたデータを 2 時解析し、突出痛のサブタイプや予防的レスキュー薬投与の頻度調査を行う。

2) がん患者における突出痛に関する前向き観察研究

多施設共同前向き観察研究で患者背景・痛みの原因病態・持続痛の程度・最新の定義を用いた突出痛の有無・BAT による突出痛のサブタイプの割合・BAT による突出痛の特徴と日常生活支障度の評価・BAT による突出痛に対する鎮痛薬の効果と副作用の評価、について調査する。

3) 予測可能な随伴痛に対するオピオイド予防投与の有効性に関するランダム化比較試験

予測できる随伴痛患者をランダムに 2 群に分け、疼痛の誘因となる動作や行為の前にオキシコドン速放製剤(SAO)もしくは経粘膜吸収フェンタニル製剤(ROO)を予防投与する。主要評価項目は突出痛の日常生活への影響の改善程度、副次評価項目は突出痛の頻度、持続時間、強度、鎮痛薬の副作用の種類と頻度とする。

4. 研究成果

BAT-J の開発を行った。BAT-J の開発には以下の手順を踏んだ。

1 BAT 開発者の Katherine Webber 先生 (University college London) に連絡を取り、日本語版作成の許諾を得た。

2. 原文を、2 人の研究分担者が独立して順翻訳した。

3. 一致しないところを研究者間で話し合い、ドラフトを作成した。

4. さらに外部有識者を加えて検討し、BAT-J (逆翻訳前) を作成した。

5. 業者に委託し、2 名のネイティブに独立して逆翻訳を依頼した。

6. Webber 先生を含めた研究グループ計 7 名で検討し、逆翻訳の適切性を評価し確認した。

7. BAT-J (暫定版) を完成させた。

8. 緩和ケアに携わる専門家 10 名を対象に、BAT-J(暫定版)の内容妥当性を検証した。

内容妥当性の検証には内容妥当性尺度 Zamanzadeh, V Journal of Caring Sciences2015 の方法を用いた。適切さ (1=適切でない、2=修正が必要である、3=適切だが小修正が必要である、4=非常に適切である)、わかりやすさ (1=わかりにくい、2=修正が必要である、3=わかりやすいが小修正が必要である、4=非常にわかりやすい)、を評価した。各項目において、3 もしくは 4 と回答した専門家の割合が 8 割以上である時各項目は適切である、わかりやすい、と判断した ($I-CVI > 0.8$)。また、すべての項目の $I-CVI$ の合計を項目数で割ったものが 0.9 を超えたときに尺度全体の適切さ、わかりやすさが妥当であると判断した ($S-CVI / Ave > 0.9$)。

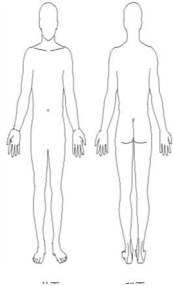
9. 10 名の患者を対象にプレテストを行い、表面妥当性を検証した。対象者には尺度全体、各項目の質問のわかりやすさについて (はい、いいえ) で答えてもらい、わかりにくい、答えにくいと回答したものが 2 割を超えた項目はなく妥当性ありと判断した。またわかりにくいと回答した対象者には、どのように書き換えたら良いか意見をもらい研究者間で検討し反映した。

10. BAT-J が完成した。(図)

(図) BAT-J(突出痛評価ツール)

以下の質問は、この1週間にあなたが経験した突出痛に関する質問です。突出痛とは、「あなたのがんによる痛みが、少しの間強くなること」をさします。

1. 突出痛はどこに起こりますか？ 下の絵であてはまる場所にXを書いてください。



2. 突出痛はどれくらいの頻度で起こりますか？ あてはまるもの1つに○をしてください。

1日1回未満 1日1-2回 1日3-4回 1日5回以上

3. 突出痛のきっかけになることはありますか？ (例：食事をすると、体を動かすと、など) もしあればお書きください。

()

4. 突出痛を楽にする方法がありますか？(痛み止めなど、その他) もしあればお書きください。

()

以下の質問は、この1週間にあなたが経験した突出痛に関する質問です。突出痛とは、「あなたのがんによる痛みが、少しの間強くなること」をさします。

5. 突出痛は、たいていの場合どれくらいの時間続きますか？ あてはまるものひとつに をしてください。

<5分 5-15分 15-30分 30-60分 >60分

6. 一番ひどい場合、突出痛の強さはどれくらいですか？ あてはまる数字ひとつに をしてください。

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

痛みはない 想像できる 最悪の痛み

7. たいていの場合、突出痛の強さはどれくらいですか？ あてはまる数字ひとつに をしてください。

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

痛みはない 想像できる 最悪の痛み

8. 突出痛はあなたにとってどれくらいつらいですか？ あてはまる数字ひとつに をしてください。

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

全く とてもつらい

つらくない

9. 突出痛のせいで、通常の生活がどのくらいできなくなっていますか？ あてはまる数字ひとつに をしてください。

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

通常どおり 全くできない

できる

以下の質問は、この1週間にあなたが経験した突出痛に関する質問です。突出痛とは、「あなたのがんによる痛みが、少しの間強くなること」をさします。

10. 突出痛に対してどんな痛み止めを使用していますか？ (もしあれば) 名前と1回に使用する量を書いてください。

()

11. 突出痛の時に普段使用している痛み止めはどの程度効果がありますか？ あてはまる数字ひとつに をしてください。

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

全く とても

効果がない 効果がある

12. 突出痛に使う痛み止めの効果を実感するまでにどれくらいの時間がかかりますか？ あてはまるものひとつに をしてください。

効果はない 0-10分 10-20分 20-30分 >30分

13. 突出痛に対する痛み止めを使うと、何か副作用がありますか？ もしあれば、どのような副作用があるかお書きください。(例：眠気、吐き気など)

()

14. 突出痛に対する痛み止めの副作用でどの程度困っていますか？ あてはまる数字ひとつに をしてください。

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

全く とても

困っていない 困っている

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究分担者	木澤 義之 (KIZAWA YOSHIYUKI) (80289181)	神戸大学・医学部附属病院・特命教授 (14501)	
研究分担者	浜野 淳 (HAMANO JUN) (10709190)	筑波大学・医学医療系・講師 (12102)	
研究分担者	田上 恵太 (TAGAMI KEITA) (50813458)	東北大学・医学系研究科・非常勤講師 (11301)	
研究分担者	坂下 明大 (SAKASHITA MEIDAI) (90514662)	神戸大学・医学部附属病院・医学研究員 (14501)	

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