

First evidence of oncologic neuropathic pain prevalence after screening 8615 cancer patients. Results of the On study

M.L.Garci'a de Paredes et al.

Annals of Oncology 22:924-930,2011

【緒言】

痛みは多くのがん患者が経験する症状であり、診断時の有病率は30%、進行期に入ると有病率は90%にまで上昇する。がん患者の痛みは、多くの場合、侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛が混在している。神経障害性疼痛は、中枢神経系あるいは末梢神経系の損傷または機能不全が原因で発現する。がん患者の神経障害性疼痛は、腫瘍の増殖に伴う神経損傷または神経圧迫が原因となることが多いが、がん治療が交感神経系の持続痛を引き起こすこともある。痛みは不眠、不安感、抑うつを引き金となり、身体機能とQOLにも影響を与える。さらに、神経障害性疼痛は穏やかに知覚変化とアロディニアを誘発し、症状は経時に増悪して、水面下で持続性の経過をたどることが多い。神経障害性疼痛は高度な治療を必要とするため、患者に経済的な負担を強いるだけでなく、保険医療システムにも大きな負担がかかってしまう。

神経障害性疼痛は難治性疼痛のひとつである。オピオイドの有効性については議論があり、主に抗けいれん薬や三環系抗うつ薬が第一選択として使用されている。しかし、神経障害性疼痛に対するオピオイドの有効性は1990年代初頭から明らかにさされており、中等度から高度のがん疼痛に対する第一選択は言うまでもなくオピオイドである。

すでに多剤併用療法を受けているがん患者の神経障害性疼痛の治療は、困難を伴うことが少なくない。多くのがん患者が神経障害性疼痛の経験をしているにもかかわらず、がん患者における神経障害性疼痛の発現率を調査した報告は非常に少ない。今回の試験は、スペイン国内での神経障害性がん疼痛の発現率を特定し、治療の現状を確認することを目的に実施された。同時に、がん患者の治療とケアに携わる人々の神経障害性疼痛に対する認知度を向上させ、治療内容をできるだけ改善することも意図とした。

【方法】

がん治療を行っているスペインの腫瘍内科における神経障害性疼痛の発現率と治療状況を確認するために、1カ月のフォローアップ・プロスペクティブ・病態生理学的・多施設共同試験が実施された。

期間：2008年9月～2009年3月、スペイン国内の46病院の腫瘍科を受診した8615名の患者をスクリーニングし、神経障害性疼痛4項目質問票(DN4)で神経障害性疼痛と鑑別され、インフォームドコンセントを取得した18歳以上の患者を連続して10名を登録した。

除外基準:精神障害、神経障害のある患者。薬物またはアルコール依存患者。胃管または胃瘻から腸管栄養を摂取している患者。重篤な呼吸器疾患、肝機能または腎機能障害のある患者。

検討項目:神経障害性疼痛に関連した侵害受容性疼痛の割合、VASによる疼痛、睡眠、機能性の評価、腫瘍病理学とがん治療が疼痛コントロールに及ぼした影響。

試験開始後に疼痛コントロールが良好であった(1ヶ月後のVASが3以下)患者数と有意な臨床的な改善が認められた(ベースラインから20%以上改善した)患者数の評価。

【結果】

4週間のスクリーニング期間中に試験参加施設の腫瘍科を受診した患者数:8,615名

そのうち痛みを訴えていた患者数:2,567名(30%)

調査担当者が神経障害性疼痛と診断した患者数:856名、DN4で4以上のスコアを示した患者数:499名

DN4で神経障害性疼痛と診断され、適合及び除外基準をクリアした366名(各施設先着10名まで)が連続的に登録した。

完遂した患者数:321名(93%)、男性:224名(61.2%)、平均年齢:63歳、

侵害受容性疼痛のある患者:203名(55.5%)、突出痛のある患者:216名(59%)

積極的ながん治療:281名(76.8%)、神経毒性のある薬物の投与:205名(56%)

神経障害性疼痛の原因 腫瘍の浸潤、圧迫:194名(68.9%)、

がん治療関連:157名(42.9%)、化学療法または生物学的治療:124名(79%)

原発巣:肺(27%)、乳腺(19%)、結腸・直腸(14%)、頭頸部(9%)

転移を有する患者:270名(73.8%)、転移部位:骨(63%)、肺(34%)、肝臓(30%)、脳(16%)

ベースラインでの薬物治療状況:オピオイド処方(88%)、そのうちオキシコドン投与(74%)

非オピオイド処方(67%)、そのうちNSAIDs投与(71%)

鎮痛補助剤処方(50%)、そのうちガバペン投与(52%)

オピオイドの1日の投与量 オキシコドン:5~300mg(もっとも多い投与量20mg(40%))

フェンタニル:12~800 μ g/時(もっとも多い投与量25 μ g/時(46%))

モルヒネ:10~600mg(もっとも多い投与量60mg(22%))

トラマドール:3~300mg(もっとも多い投与量200mg(40%))

ブプレノルフィン:2名が投与(17.5 μ g/時、52.5 μ g/時)

ベースラインからの1ヶ月後にかけての疼痛強度:6.2 \pm 1.3 \Rightarrow 3.3 \pm 2

ベースラインからの1ヶ月後にかけての睡眠状況:4.5 \pm 1.9 \Rightarrow 2.5 \pm 2

ベースラインからの1ヶ月後にかけての機能性:5.9 \pm 1.9 \Rightarrow 3 \pm 2.1

いずれもVASによる評価で有意差が認められた($p < 0.001$)、1ヶ月後の疼痛がVAS \leq 3:181名

(56%)

原発巣別の1ヶ月後の疼痛強度の変化には差異がなかった。しかし、転移を有する患者での疼痛強度の低下は転移のない患者よりも有意に大きく、転移数の違いによる統計的な有意差も認められた。

オピオイド投与群(37例)、オキシコドン単独投与群(77例)、オキシコドン以外のオピオイド投与群(23例)に分類し、鎮痛補助薬(3群間での比較)と非オピオイド(オピオイド投与群での比較)の併用状況については、統計的な有意差は認められなかった。ベースラインでの3群間の疼痛強度は有意に異なっており、オピオイド非投与群での疼痛強度が最も低かった($p < 0.01$)。疼痛治療を開始してからの1ヶ月後の疼痛強度をVASで評価すると、3群間で統計的有意差なかった。

しかし、ベースラインと比較した1ヶ月後のVASの変化について統計的有意差が認められた($p < 0.05$)。

【考察】

IASPがん疼痛特別調査会は、スペインを含めた24カ国での神経障害がん性疼痛の発現率を40%と見積もっており、今回の調査結果から得られた発現率33%を少し上回っている。ドイツの麻酔科ベースの調査では、神経障害性がん疼痛の発現率は56%であったと報告されている。この高い発現率には、進行期で痛みの強いがん患者を中心に調査を行ったことが影響している可能性がある。今回の調査は、高度の痛みを有する患者だけでなく、がん患者における痛みの発現率を全般に調査しているのでこのような発現率の結果として得られたかもしれない。

調査担当者が神経障害性疼痛と診断した患者割合は33.3%であったが、DN4で評価すると19.4%まで減少した。

Mercadanteらの調査では、臨床的に神経障害性疼痛と患者群において、NPQ、NPQ-SF、LANSSは低値を示していた。今回の調査でもスクリーニングで同様の傾向がみられていたため、がん患者に特異な分離ポイントを検討するために、あるいは神経障害性がん疼痛の特定に適したスケールを開発するための研究が必要と考えられる。

56%の患者に神経毒性を有する薬剤が投与されていた。そのため、主な原発巣が肺、乳腺、直腸・結腸であった。

乳がんと肺がん患者を対象とした調査では、化学療法を施行していない患者群と比べて、タキサンが投与されている患者群では神経障害性疼痛の発現が2倍に、白金製剤とタキサンが併用投与されている患者群では3倍に上昇すると報告されている。

1ヶ月後のVASは有意に低下していた。神経障害性疼痛を含めたがん疼痛患者の88%にオピオイドが投与され、非オピオイド鎮痛薬(67%)、鎮痛補助薬(50%)の併用率であり、このような薬物治療が1ヶ月後のVASを有意に改善していたことは確かである。

今回の試験は観察試験であり、治療群間での有効性の違いは評価できないが、オキシコドン投与群での疼痛強度の低下が最も大きかった。これまでに公表されている結果と組み合わせると、オキシコドンは神経障害性疼痛を含めたがん疼痛の治療薬として有用であると考えられる。