

## 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

### （分担）研究報告書

乳がん術後1年における術後遷延痛の疼痛強度と能力障害に影響する予測因子に関する研究

研究分担者 西上 智彦 県立広島大学保健福祉学部理学療法学コース

#### 研究要旨

本研究では、術前の乳がん患者を対象に、術後1年時における乳がん術後遷延痛（Persistent post-surgical pain : PPSP）の疼痛強度と能力障害の予測因子を縦断的に検討した。その結果、患者特性（年齢、身長など）や治療関連因子（腋窩リンパ節郭清、放射線治療など）などの共変量を調整しても、PPSPなし群と比較して、PPSP群は、術前および術後1ヶ月の中枢性感作（central sensitization : CS）関連症状に有意な差があった。重回帰分析では、腋窩リンパ節郭清と術後1ヶ月のCS関連症状が、術後1年のPPSPの疼痛強度と能力障害の独立した予測因子であった。今回の結果から、PPSPの予防には、術後早期からCS関連症状を考慮した評価と介入が有効である可能性がある。今後の課題として、術後早期からの理学療法と患者教育の併用などの非薬物療法がPPSPの予防や改善に有効であるかの研究を引き続き進める予定である。

#### 研究協力者

萬福 允博

医療法人乳腺ケア泉州クリニック  
県立広島大学大学院総合学術研究科保健福祉学専攻

壬生 彰

甲南女子大学看護リハビリテーション学部理学療法科

山下 浩史

のぞみ整形外科クリニック西条

今井 亮太

大阪河崎リハビリテーション大学大学院

住吉 一浩

医療法人乳腺ケア泉州クリニック

女性を対象に、一連の評価と治療を実施した。(1)両側乳がん、転移・再発乳がん、(2)乳房再建の予定、(3)術後創感染症を起こした、(4)主な疼痛がPPSP以外(化学療法誘発性末梢神経障害、アロマターゼ阻害剤誘発性疼痛など)と医師から診断されていた女性は除外した。評価内容は、患者背景(年齢、body mass index[BMI]、教育レベル、配偶者の有無)、術前慢性痛と術後1週時の急性痛の強度、PPSPの疼痛強度と能力障害は、Brief Pain Inventor (BPI) intensity・intereference、中枢性感作(central sensitization : CS)関連症状は、Central Sensitization Inventory、心理的症状は、Pain Catastrophizing Scale (PCS)、Patient Health Questionnaire2(PHQ-2)とGeneralized Anxiety Disorder-2(GAD-2)、定量感覚検査は、圧痛閾値(PPT)、時間的加重(TS)を評価した。すべての評価は、がんサバイバーの治療と評価に関して経験豊富な理学療法士(萬福)が行い、約20分で完了した。術前(3,4日前)と術後1ヶ月、1年後に同じ評価を実施した。また、評価に影響を与えないよう、参加者には、評価前の24時間は鎮痛薬を服用しないよう指示された。すべての参加者は、同一の経験豊富な乳腺外科医によって手術され、手術中に投与される全身麻酔の量も同じプロトコルに従った。手術は、乳房切除術と乳房温存手術のいずれかに加えて、センチネルリンパ節生検と腋窩リンパ節郭清(ALND)の

#### A.研究目的

乳がん術後遷延痛（Persistent post-surgical pain : PPSP）は、上肢能力障害や生活の質の低下と関連し、術後の乳がんサバイバーを長期にわたって苦しめている。そのため、PPSPの予防が重要であるが、PPSPに関連する予測因子は明らかとなっていないため、有効な治療法も不明である。

本研究の目的は、乳がん術後1年時のPPSPの疼痛強度と能力障害の予測因子を縦断的に検討することを目的とした。

#### B.研究方法

本研究は、前向き観察研究である。2017年10月から2019年10月の間に手術を予定されていた20～79歳の乳がん手術予定の

いずれかまたは両方を受けた。入院中に理学療法は行われず、すべての参加者は術後1週間以内に退院した。術後約1週間から1～2週間毎に40分間の理学療法プログラムを1～3ヶ月間の受けた。術後は、参加者の病状に応じて、放射線治療 (RT) や化学療法、ホルモン療法が開始された。参加者のがんステージと治療に関連する因子 (手術の種類, RT, 化学療法, ホルモン治療など) に関する情報は、参加者の術後カルテから抽出された。

統計学的解析は、術後1年時に疼痛を有する群を PPSP 群、疼痛がない群を PPSP なし群とし、t 検定および  $\chi^2$  検定、二元配置共分散分析 (共変量: 年齢, BMI, ALND, RT, 化学療法, ホルモン療法, 術前慢性痛, 術後急性痛) を用いて、各評価項目を2群間で比較、検討した。また、BPI intensity・interference を従属変数、ALND・RTの有無、術前・術後1ヶ月のCSI, PCS, PPTを独立変数として重回帰分析を行った。有意水準は5%とした。

本研究は、甲南女子大学倫理委員会による承認を得て実施した。すべての参加者には、本研究に参加することおよび匿名化されたデータを発表・公表することについて、研究の同意を得る前に、研究協力者が対面で説明し、書面によるインフォームドコンセントを行った。本研究は、ヘルシンキ宣言に従って実施された。

### C. 研究結果

本研究には135名が参加し、80歳以上(n=4)、両側乳がん、がんの再発・転移、(n=4)、乳房再建を行なった(n=8)参加者は除外した。また、追跡調査からデータが不十分であった参加者(n=8)、術後創部感染症を発症した参加者(n=3)、術後1年時の主な疼痛がPPSP以外による影響と医師から診断された参加者 (n=20) も除外した。解析には、術後1年時における88人の乳がんサバイバーの結果を用いた。

PPSP群(n=31)は、PPSPなし群(n=57)と比較して、Ax(38.7% vs.10.5%)やRT(71.0% vs.47.4%)の割合が有意に多く( $p < 0.05$ )、術前慢性痛(1.3±1.4 vs.0.7±1.2)と術後急性痛(4.0±1.4 vs.3.2±1.6)の強度が有意に高かった( $p < 0.05$ )(表1)。二元配置共分散分析の結果で

は、術後1ヶ月のCSI(25.1±8.8 vs.15.2±7.6)とPCS score(18.5±9.8 vs.9.9±10.1)は、PMPSなし群よりPMPS群で有意に高かった( $p < 0.01$ )(表2)。重回帰分析では、Axと術後1ヶ月のCSIがPMPSの疼痛強度と能力障害の関連因子となった(BPI intensity・interference,  $p < 0.01$ , adjusted  $R^2 = 0.46$ )(表3)。

### D. 考察

本研究では、患者特性や治療関連因子などの共変量を調整しても、PPSP群は、PPSPなし群よりも術前・術後1ヶ月のCSIが高いことが示唆された。また、重回帰分析では、ALNDと術後1ヶ月のCS関連症状が、術後1年のPPSPの疼痛強度と能力障害の独立した予測因子であることが示された。

本研究の結果は、他の研究と同様にPPSP群はPPSPなし群に比べて、ALNDとRTの割合が有意に高く、術前の慢性疼痛と術後急性疼痛の強度も有意に高かった。ALNDとRTは、神経損傷を引き起こす可能性があり、これまでに治療関連因子による影響がPPSPに寄与している可能性が多く報告されている。しかし、本研究の重回帰分析では、ALNDだけでなく、術後1ヶ月のCS関連症状がPPSPの独立した予測因子であることが明らかになった。この結果は、乳がん術前と術後のCSIがより術後の疼痛強度と疼痛関連障害の危険因子となりうることを示した先行研究を支持する内容であり、CS関連症状が神経を過敏にさせ、疼痛強度や能力障害に影響している可能性がある。

本研究の結果は、いくつかの重要な臨床的意味を持つ。第一に、PPSPの予測因子として、治療関連因子以外に術後1ヶ月のCS関連症状が関与することが示唆されたことで、新たな治療としてCS関連症状に対する介入が有効である可能性がある。ALNDを省くことは、がん治療として困難であるが、CS関連症状に対する介入は可能であるため、今後、引き続き研究を進める予定である。第二に、我々の知る限り、本研究はアジア諸国における術後1年後のPPSPの疼痛強度と能力障害の予測因子を調査した最初の研究である。本研究の結果は、予測因子がアジア人とヨーロッパやアメリカなどの他の民族の間で類似していることを示した。近年、日本人女性の乳がん罹患率は諸外国に比べて増加しており、PPSPの有病率や罹患率も将来的に増加する可能性があるため、本研究は、

PPSP の適切な管理への貢献として非常に重要であると考えられる。

#### E. 結論

ALND と術後 1 ヶ月の CS 関連症状は、術後 1 年における PPSP の疼痛強度と能力障害の予測因子であることが示唆された。PPSP の予防には、術後早期から CS 関連症状を考慮した評価と介入が有効である可能性があり、今後も引き続き研究を進める予定である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Manfuku M, Nishigami T, Mibu A, et al. Predictors of persistent post-surgica

l pain intensity and interference at 1 year after breast cancer surgery: assessing central sensitization, central sensitivity symptoms, and psychological factors. Breast Cancer. 2023;30:271-281.

##### 2. 学会発表

萬福, 西上, 壬生ら. 乳がん術後 1 年における術後遷延痛の疼痛強度と能力障害に影響する予測因子の検討. 第 44 回日本疼痛学会. 2022.12.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

- |           |    |
|-----------|----|
| 1. 特許取得   | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他    | なし |

表 1 各群の人口統計学的変数, Clinical stage, 治療関連因子, 術前慢性痛・術後急性痛の疼痛強度

	PPSP (n=31)	PPSP (n=57)	p value
年齢	54.4 (8.0)	51.0 (11.3)	0.142
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.3 (2.9)	21.7 (2.6)	0.327
教育歴 (年)	13.0 (1.6)	13.6 (2.0)	0.156
術前の慢性痛	1.3 (1.4)	0.7 (1.2)	0.026*
術後急性痛 (術後 1 週)	4.0 (1.4)	3.2 (1.6)	0.023*
Clinical stage			
0 ~ I	14 (45.2)	36 (63.2)	0.120
II ~ III	17 (54.8)	21 (36.8)	
術式			
乳房切除術	15 (48.4)	34 (59.6)	0.372
乳房温存術	16 (51.6)	23 (40.4)	
リンパ節郭清			
腋窩リンパ節郭清	12 (38.7)	6 (10.5)	0.004*
センチネルリンパ節生検	19 (61.3)	51 (89.5)	
化学療法	10 (32.3)	11 (19.3)	0.198
放射線治療	22 (71.0)	27 (47.4)	0.044*
ホルモン治療			
なし	10 (32.3)	16 (28.1)	0.847
アロマターゼ阻害薬	9 (29.0)	15 (26.3)	
抗エストロゲン薬	12 (38.7)	26 (45.6)	

平均値±標準偏差または N (%) . \* $p < 0.05$ .

PPSP, 術後遷延痛

表2 各群でのCS関連症状, 心理的症状, CSの比較

	PPSP (n=31)			PPSP なし (n=57)			<i>p</i> value	
	術前	1ヶ月	1年	術前	1ヶ月	1年		
CSI(0-100)	21.0 (11.8)*	25.1 (8.8)*	22.6 (8.3)*	14.7 (9.0)	15.2 (7.6)	12.8 (7.3)	interaction	0.084
							group	<0.001
							time	0.013
PCS (0-52)	18.8 (8.9)	18.5 (9.8)*	17.2 (10.7)*	15.5 (11.2)	9.9 (10.1)	9.3 (9.9)	interaction	0.044
							group	0.001
							time	0.002
PHQ-2 (0-6)	0.9 (1.2)	1.0 (0.8)	0.9 (1.2)	0.7 (0.9)	0.4 (0.7)	0.4 (0.9)	interaction	0.311
							group	0.008
							time	0.283
GAD-2 (0-6)	1.2 (1.3)	1.0 (0.9)	1.0 (0.8)	0.8 (1.1)	0.5 (0.7)	0.4 (0.8)	interaction	0.518
							group	0.006
							time	0.031
PPT (N)	16.4 (5.3)	14.0 (4.4)	15.0 (5.2)*	17.5 (5.1)	14.2 (5.3)	18.7 (4.1)	interaction	0.047
							group	0.049
							time	<0.001
TS (NRS)	1.4 (1.7)	1.2 (1.7)	1.3 (1.5)	1.3 (1.8)	1.2 (1.2)	1.0 (1.4)	interaction	0.804
							group	0.809
							time	0.937

平均値±標準偏差またはN (%) . \*  $p < 0.05$ . PPSP, 術後遷延痛; CSI, central sensitization inventory; PCS, pain catastrophizing scale; PHQ-2, patient health questionnaire-2; GAD-2, generalized anxiety disorder-2; PPT, pressure pain threshold; TS, temporal summation; NRS, numerical rating scale.