

アロマターゼ阻害剤誘発筋骨格系症状と中枢性感作関連症状との関連に関する検討

研究分担者 西上智彦 県立広島大学保健福祉学部保健福祉学科理学療法学コース

研究協力者 萬福允博 医療法人 乳腺ケア 泉州クリニック

研究分担者 住吉一浩 医療法人乳腺ケア泉州クリニック

研究要旨

本研究の目的は、アロマターゼ阻害薬(AI)誘発性筋骨格系症状 (AIMSS)と中枢性感作関連症状の関連について検討することである。乳がん患者の73名のうち、31名(42.4%)が AIMSS を有していた。AIMSS 群は化学療法有りの割合が有意に高く、CSI スコアが有意に高値であった。多重ロジスティック回帰分析の結果、化学療法の有無と CSI スコアが AIMSS の有無と有意に関連していた。

A. 研究目的

アロマターゼ阻害薬 (AI) は、ホルモン受容体陽性乳がんの閉経後の女性に対する術後ホルモン療法として推奨されている。これまでに、AI 療法は再発率や転移率を低下させ、無病生存率を延長させることが報告されている。AI はホルモン受容体陽性乳がん患者にとって有効かつ重要な治療法であるが、関節痛、筋肉痛、関節や筋肉のこわばり、筋力低下などの副作用である AI 誘発性筋骨格系症状 (AIMSS) を引き起こすことがあり、AIMSS の有病率は 46%であったことが報告されている。関節痛が最も一般的な症状であり、多くの場合は両側性で、特に手、膝、股関節に起こるが、他の関節に起こることもある。AIMSS は、患者の健康関連 QOL を低下させ、AI の服用の中断や中止を招き、乳がんの再発や死亡率に影響する重要な問題と考えられている。

AIMSS の発症機序も未だ完全には解明されていない。AIMSS のメカニズムとして示唆されているもののうち、中枢神経系における侵害受容過程の調節は中枢性感作 (CS) と呼ばれている。これまでの研究で、慢性疼痛を有する乳がん生存者は、疼痛のない人や健康女性と比較して、圧痛閾値 (PPT) の低下や中枢性感作症候群質問表 (CSI) の高得点を示した。さらに、CSI を用いて評価した術前術後の CS 関連症状は、術後 1 年の疼痛強度と疼痛関連障害を予測することができることが報告されている。CS は AIMSS に関与している可能性があるが、これらの先行研究は AIMSS だけでなく、乳がんの術後女性が有する可能性のある様々

な種類の疼痛にも焦点を当てているため、AIMSS に限定した CS 関連症状の関連性は完全には明らかにされていない。

本研究の目的は、AIMSS と中枢性感作関連症状の関連について検討することである。

B. 研究方法

対象は乳がん術後 1 年が経過し、AI 内服 から半年以上経過している患者 73 名(平均年齢 61.9±7.6 歳)とした。患者背景(年齢, BMI, LMP, 化学療法の有無), AIMSS の有無, 中枢性感作関連症状(CSI)を評価した。統計解析は、まず、AIMSS の有病率を算出し、Student の t 検定またはカイ二乗検定を用いて、AIMSS の有無による人口統計学および臨床的パラメータを比較した。連続変数については Cohen の d を、カテゴリー変数については Cramer の V を用いて、効果量を算出した。次に、AIMSS と AIMSS に関連すると考えられる因子との関係の評価するために、多重ロジスティック回帰分析を用いた。統計解析はすべて JMP® 16 (SAS Institute, Cary, NC) を用いて行った。統計的有意水準はすべての解析において $p = 0.05$ とした。

(倫理面への配慮)

本研究は甲南女子大学施設倫理委員会の承認を得た。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

131名の女性がリクルートされた。80歳以上(n=4), 胸部または腋窩部位の術後疼痛(n=35), 神経因性疼痛(n=10), リウマチ性疾患の既往(n=2), 整形外科疾患の手術歴(n=2), 転移または再発BC(n=5)の参加者は除外し, 73名を解析対象とした。疼痛評価の結果, 31人(42.4%)がAIMSS群に, 42人(57.6%)が非AIMSS群に分けられた。

AIMSS群のCSIスコアは非AIMSS群より有意に高かった(AIMSS: 28.9 ± 9.4 , 非AIMSS: 13.5 ± 9.4 , $p < 0.01$) (表 1)。化学療法歴のある参加者の割合は, AIMSS群が非AIMSS群より有意に高かった(AIMSS: 51.6%, 非AIMSS: 28.6%, $p < 0.05$)。CSIスコアは大きな効果量($d = 1.66$)を示したが, 化学療法歴は小さな効果量($V = 0.23$)を示した。年齢, BMI, LMPには両群間に有意差はなかった。

多重ロジスティック回帰分析はAIMSSの有無を従属変数とし, LMP, 化学療法歴, CSI重症度を独立変数として解析を行った。その結果, 化学療法歴の有無を基準とした場合, AIMSSの発症率は化学療法歴のある参加者で有意に高く, オッズ比は4.21であった($p < 0.05$)。さらに, 低CSI重症度を基準とした場合, CSI重症度が中程度以上の参加者のAIMSS発症率は有意に高く, オッズ比は13.43($p < 0.01$)であった。AIMSSに対するLMPでは有意差は認められなかった。

D. 考察

AIMSS群のCSIスコアは非AIMSS群に比べ有意に高く, 大きな効果量が認められた。さらに, 多重ロジスティック回帰分析の結果, 化学療法歴およびCSI重症度が中程度または高いことがAIMSSと有意に関連しており, CSI重症度のオッズ比は化学療法歴のオッズ比よりも高かった。これらの結果は, AIMSSの危険因子と考えられてきた化学療法歴に加えて, CS関連症状がAIMSSの予防および治療において重要な因子である可能性を示唆している。

本研究の結果は臨床的に重要な意味を持つ。AI療法や化学療法は乳がん患者にとって重要な術後治療であり, AIMSSを予防・軽減するためにこれらを実施しない, あるいは中止することは, 再発や死亡のリスクを高めるため, 有益ではない。一方, 本研究でAIMSSとの関連が認められたCS関連症状は, CSを標的とした治療により改善することが示唆されている。我々は, 乳房切除後の疼痛が持続する女性において, 疼痛神経科学教育を併用した運動療法が, 生物医学教育を併用した運動療法と比較して, CS関連症状, 疼痛強度, 疼痛関連障害を改善することを示している。AIMSSを有する女性におけるCS関連症状を標的とした介入の効果を検討するためには, さらなる研究が必要である。

E. 結論

本研究は, CSIを用いて評価されたCS関連症状がAIMSSと強く関連している可能性を示した初めての研究である。AIMSSを効果的に予防・治療するためには, 因果関係やCSを対象とした介入の有効性を調査するさらなる縦断的研究が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Mibu A, Manfuku M, Nishigami T, Yamashita H, Imai R, Kanamori H, Sumiyoshi K. Association of Aromatase Inhibitor-Induced Musculoskeletal Symptoms with Central Sensitization-Related Symptoms: A Cross-Sectional Study (In submitted)
2. Nishigami T, Manfuku M, Lahousse A. Central Sensitization in Cancer Survivors and Its Clinical Implications: State of the Art. *J Clin Med*. 2023;12(14):4606. Published 2023 Jul 11.
3. Nijs J, Malfliet A, Nishigami T. Nociceptive pain and central sensitization in patients with chronic pain conditions: a terminology update for clinicians. *Braz J Phys Ther*. 2023;27(3):100518.
4. Nijs J, Lahousse A, Fernández-de-Las-Peñas C, et al. Towards precision pain medicine for pain after cancer: the Cancer Pain Phenotyping Network multidisciplinary international guidelines for pain phenotyping using nociceptive pain criteria. *Br J Anaesth*. 2023;130(5):611-621.

1. 学会発表

なし

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 AIMSS の有無による対象者の人口統計学的および臨床的変数

	AIMSS 群 (n = 31)	non-AIMSS 群 (n = 42)	p-value	Effect size
年齢 (年)	60.7 ± 7.8	62.9 ± 7.5	0.24	d = 0.29
BMI (kg/m ²)	22.6 ± 2.9	21.8 ± 3.2	0.33	d = 0.26
教育歴 (年)	13.0 ± 1.4	13.1 ± 2.3	0.93	d = 0.05
LMP (年)				
< 5	8 (25.8%)	7 (16.7%)		
5-10	7 (22.6%)	9 (21.4%)	0.59	V = 0.12
10 >	16 (51.6%)	26 (61.9%)		
乳がん手術の種類				
乳房切除術	18 (58.1%)	18 (42.9%)		
乳房温存手術	13 (41.9%)	24 (57.1%)	0.20	V = 0.15
化学療法				
+	16 (51.6%)	12 (28.6%)		
-	15 (48.4%)	30 (71.4%)	< 0.05	V = 0.23
AI 投与期間 (月)	11.1 ± 8.1	10.0 ± 2.2	0.38	d = 0.20
疼痛強度	3.7 ± 1.7	-	-	
CSI score	28.9 ± 9.4	13.5 ± 9.2	< 0.01	d = 1.66

Note: Values are mean ± standard deviation or number (%).

Abbreviation: AIMSS, Aromatase inhibitor-induced musculoskeletal symptoms; BMI, body mass index;

LMP, last menstrual period; AI, Aromatase inhibitor; CSI, central sensitization inventory