



FACT SHEET

FACT SHEETS

Generation and Appraisal of Evidence for Integrative Approaches to Pain Management

疼痛管理への統合的アプローチに関するエビデンスの生成と評価

2023 年の統合的疼痛ケア

GLOBAL YEAR

機会と課題

疼痛管理への統合的なアプローチには、多くの場合、補完/代替医療、伝統医学、またはその両方のさまざまな分野からの複数の治療法が含まれる。個別の治療法には、痛みの自己管理、心理社会的療法、身体療法(徒手療法を含む)、および伝統的な療法(瞑想、ヨガ、鍼治療、アーユルヴェーダなど)があり、多くの場合、鎮痛剤などの主流の医学的アプローチと組み合わせる(12)。広く利用されているにもかかわらず、多くの個別の非薬物介入および一部の薬物介入の有効性に関する質の高

いエビデンスは限られており、作用機序も不明なことが多い。統合的ケアモデルのような介入の組み合わせについては、さらによく研究されていない。

非薬理的介入に関する研究には特異的な課題がある。薬理学的研究に関しては、研究のゴールドスタンダードは二重盲検ランダム化比較試験だが、このような盲検化を伴う試験デザインは、複雑な介入に医療者との継続的なやり取りが含まれる場合には困難であり、現実世界の臨床効果や統合的ケア内の相互作用に対応するものではない。したがって、統合的疼痛ケアを研究するには、求められる臨床疑問に回答するために、薬理学的介入の研究に使用される研究手法とは異なる研究手法を使用する必要がある。ここでは、研究を計画および評価する際に考慮すべき要素をレビューし、疼痛管理への統合的アプローチの証拠基盤の構築におけるそれらの役割に焦点を当てる(10、1)。

内的および外的の妥当性を理解する

内的妥当性とは、調査対象の介入が、調査研究の結果として観察された変化の原因であり、交絡因子ではないということをどの程度確信できるかということである。交絡変数は、実験者の個人的な信念や、治療内容、時間的経過、または患者の症状の自然な変化に最適に反応する可能性のある参加者の選択である可能性がある。多くの研究手法は、そのようなバイアスを制限し、内的妥当性を高めることを目的としている。例えば、患者を異なるグループ(例えば、実験介入群と対照群)に無作為に割り当てると、いくつかの交絡変数のバランスをとることができる。

外的妥当性とは、試験で直接研究されていない集団、環境、状況に対して研究結果を一般化する能力に関するものである。RCT は多くの場合、実験室タイプの環境(設備の整った大学病院など)で実施され、登録する患者とその治療方法を厳密に

制限することでバイアスを軽減する。したがって、そのような研究結果を現実世界の状況に一般化することには問題が生じる可能性がある。実用的な臨床試験は、「実際の」臨床実践を再現しようとするものであり、一般化可能となる可能性が高くなるが、内的妥当性が低い可能性がある。したがって、異なる集団、環境、状況で研究を再現することは重要だが、実行されないことがよくある(11)。

統合的疼痛ケアにどの介入を組み込むかを決定する際には、さまざまな種類の研究からの裏付けとなるエビデンスが必要である。信頼できる試験結果を生み出すことに重点を置いた試験(高い内的妥当性を持つ)試験と、特定の臨床現場への導入を可能にする(高い外的妥当性を持つ)研究が存在する必要がある。

エンドユーザーの視点

統合的疼痛ケアの一部を構成する多くの治療法は個人中心であり、生物心理社会的要因に対処しており、自己管理を促進するためのコミュニケーションと教育が含まれている(9)。痛みとともに生きる人々の意見や経験は、研究課題や臨床上の意思決定に情報を与えるために非常に重要である。そのため、患者である利害関係者の研究への関与はますます一般的になってきており、歓迎されるべきである(8)。研究前後のフォーカスグループ・インタビュー、調査を含めた特定の研究的な努力により、患者の体験に対する理解を高めることができる。ここでは定性的手法については詳しく説明しないが、すべての臨床研究デザインは患者からの意見から恩恵を受ける。

ランダム化比較試験(RCT)

薬物試験では、研究グループ間の治療効果の期待値のバランスを取るために、ある患者グループに「ダミー」錠剤が投与される。このようなプラセボ錠剤は本物の

薬を含む錠剤と同じように見え、試験参加者に自分が治療群にいるのか対照群にいるのかを「知らせない」ために使用される。良くなるという患者の期待は治療結果に影響を与える可能性があるため、この試験デザインにより、薬剤の特定の効果と患者の期待による有益な効果を区別できる。この高度に管理された設計により、医師や他の医療者とのやり取りがすべての研究グループで同じになることも保証される。対照的に、非薬物治療は複雑であり、医療者とのより個人的なやり取りなど、薬物治療よりも多くの要素が含まれており、これが患者の転帰に影響を与える可能性がある。したがって、プラセボ薬の試験デザインの基本的な考え方を一部の介入に適用することは困難な場合がある。アクティブな超音波装置は、スイッチを切った超音波装置による「治療」と比較することができるが、そのような「見せかけの」対照治療は、運動や心理的介入のために設計および解釈するのがより困難になる(5、6)。議論の余地はあるものの、個々の介入を(統合的疼痛ケアで行われるように)より大きなケアパッケージに統合する前に、介入がプラセボ効果を超える利益をもたらすかどうかを理解することが重要であると考えられており、一般的に使用されているいくつかの介入ではこの点に関するエビデンスが限られている(16)。

これに続いて、他の研究方法を使用して、治療法が実際の臨床環境で機能するかどうか、または組み合わせた治療パッケージがどれほど効果的であるかを評価できる。このような方法の例としては、いわゆる「プラグマティック」トライアルがある。これらは、より厳密に再現されるか、現実世界の実践に組み込まれた試験である(たとえば、治療の提供方法がより柔軟になる可能性がある)。したがって、実用的な試験は医療機関での意思決定を容易にし、より幅広い人々が治療を受けられるようになる(12)。実用的な試験は、多くの場合「有効性の比較」試験でもあり、試験介入をプラセボと比較するのではなく、何もしない場合、通常のケアまたは別の

確立された治療を受ける場合と比較する(7)。これは、統合的疼痛ケアに関連する臨床疑問であることがよくある。

シングルケース実験デザイン (SCED)

SCED(単一被験者または「N-of-1」デザインの種類)は、患者を独自の対照として使用して介入の効果をテストすることを目的としている(15)。SCEDは、2つ以上の条件下で転帰(例えば、患者が報告する転帰)を繰り返しかつ体系的に測定することによって、個人から前向きにデータを収集する。体系的かつ頻繁に測定することにより、科学的な正確さが得られる。単一の参加者に対して介入を順次適用および/または撤回することにより、その参加者に特有の結論を引き出すことができる。同じプロトコルで一連の SCED を使用すると、参加者間でデータをプールすることができる。個人中心のケアへの関心が高まるにつれて、SCED はさらに注目を集めている(14)。SCED の強みには、少数の参加者で質の高い研究を可能にすることが含まれる。RCT から除外されることが多い異なる特徴を持つ参加者を含めたり、最適な介入が不確実な場合や反応に大きな個人差が予想される場合の臨床的課題の探索などである。対応する対照群が必要ないため、このアプローチでは、(プラセボ試験の場合のように)患者への介入を制限するという倫理的ジレンマが解消される。SCEDは臨床現場に適しており、臨床医がより個別化されたケアを提供できる可能性がある。SCED の限界には、頻繁な介入に対する適切かつ有効な結果尺度を特定する難しさ、研究を十分に強化するために必要な反復測定の回数が多いことによる参加者の負担、研究外の集団への一般化可能性の制限などが含まれるが、これは SCED を反復して知見を蓄積することで軽減できる(13,15)。

前臨床研究

動物モデルや健康な人の被験者を用いた基礎研究と現実世界との関連性については、多くの議論がなされている。どちらもヒトの慢性疼痛状態の複雑さを完全に再現するものではないが、有効性を裏付けるエビデンスを提供し、根底にあるメカニズムを明らかにし、治療の最適化をサポートすることができる。人間の自然な病気の経過を反映する、臨床的に関連したモデルの使用を優先する必要がある。

動物および他のモデル系における基礎研究は、交絡的なプラセボ効果がない場合の有効性のエビデンスを提供することができる。さらに、細胞モデルシステムの使用により、中枢神経系の細胞に対する治療の効果など、ヒトでは不可能な分子および細胞の効果の研究が可能になる。

伝統的な西洋科学は生物学的プロセスに焦点を当てている。瞑想などの複雑な非薬理的介入の探索は前臨床モデルでは難しいかもしれないが、前臨床モデルやボランティア患者を使用して、学習効果と認知評価の基礎となるメカニズム、ストレスの影響、社会的相互作用の重要性、たとえば痛みの経験を探索することができる。さらに、鍼治療、ストレッチ、マッサージなどの介入を動物で研究することもできる(4,2)。メカニズムを理解することは臨床使用の前提条件ではないが、既知のメカニズムに基づく、または生物学的変化に関連する治療アプローチは、患者、医療者、医療保険制度の担当者に受け入れられる可能性が高くなる。

最後に、例えば、天然成分の輸送、代謝、生物学的利用能を調べる前臨床研究は、ヒトにおける最適な使用の指針となり、毒性研究は安全ガイドラインに貢献できる。前臨床モデルは、臨床で一緒に使用した場合に相乗効果を生み出す可能性がある統合的治療間の相互作用を調査するために使用することもできるが、前臨床研究ではほぼ独占的に単独の治療が研究されてきた。

結論

さまざまな研究方法またはそれらの組み合わせは、痛みを持つ人々からの情報を得て、痛みを持つ人々を中心とした、統合的な痛みの管理のための多面的なエビデンス基盤の構築に貢献する。介入効果に関する結論を引き出す際には、内的妥当性を考慮する必要がある。同時に、研究固有の条件が介入結果の一般化可能性に影響を与える可能性があるかどうかを考慮することが重要である。臨床推奨、メタ解析、系統的レビューにおける非薬理的介入の検討は複雑であるため、二重盲検 RCT ではない研究が割引かれたり過小評価されたり、薬物試験との必要な差異が無視されたりすることがよくある。患者の価値観と視点が臨床研究の指針となることがますます増えており、これらは個別化された統合的疼痛ケアの構成要素を決定する際の重要な要素となっている。

参考文献

1. Becker WC, DeBar LL, Heapy AA, Higgins D, Krein SL, Lisi A, Makris UE, Allen KD. A Research Agenda for Advancing Non-pharmacological Management of Chronic Musculoskeletal Pain: Findings from a VHA State-of-the-art Conference. *J Gen Intern Med* 2018;33:11–15.
2. Bove GM, Chapelle SL, Barrigar MJ, Barbe MF. Manual Therapy Research Methods in Animal Models, Focusing on Soft Tissues. *Frontiers in Integrative Neuroscience* 2022:57.
3. Coffey CS. Adaptive design across stages of therapeutic development. *Clinical Trials in Neurology: Design, Conduct, & Analysis*. Cambridge University Press, 2012, Vol. 91. p. 100.
4. Corey SM, Vizzard MA, Bouffard NA, Badger GJ, Langevin HM. Stretching of the Back Improves Gait, Mechanical Sensitivity and Connective Tissue Inflammation in a Rodent Model. *PLOS ONE* 2012;7:e29831.
5. Hohenschurz-Schmidt D, Draper-Rodi J, Vase L, Scott W, McGregor A, Soliman N, MacMillan A, Olivier A, Cherian CA, Corcoran D, Abbey H, Freigang S, Chan J, Phalip J, Nørgaard Sørensen L, Delafin M, Baptista M, Medforth NR, Ruffini N,

Skøtt Andresen S, Ytier S, Ali D, Hobday H, Santosa AANAA, Vollert J, Rice ASC. Blinding and sham control methods in trials of physical, psychological, and self-management interventions for pain (article I): a systematic review and description of methods. PAIN 2023;164:469.

6. Hohenschurz-Schmidt D, Draper-Rodi J, Vase L, Scott W, McGregor A, Soliman N, MacMillan A, Olivier A, Cherian CA, Corcoran D, Abbey H, Freigang S, Chan J, Phalip J, Sørensen LN, Delafin M, Baptista M, Medforth NR, Ruffini N, Andresen SS, Ytier S, Ali D, Hobday H, Ngurah Agung Adhiyoga Santosa AA, Vollert J, Rice ASC. Blinding and sham control methods in trials of physical, psychological, and self-management interventions for pain (article II): a meta-analysis relating methods to trial results. PAIN 2023;164:509.

7. Hohenschurz-Schmidt D, Kleykamp BA, Draper-Rodi J, Vollert J, Chan J, Ferguson M, McNicol E, Phalip J, Evans SR, Turk DC, Dworkin RH, Rice ASC. Pragmatic trials of pain therapies: a systematic review of methods. PAIN 2022;163:21.

8. Holzer KJ, Veasley C, Kerns RD, Edwards RR, Gewandter JS, Langford DJ, Yaeger LH, McNicol E, Ferguson M, Turk DC, Dworkin RH, Haroutounian S. Partnering with patients in

clinical trials of pain treatments: a narrative review. PAIN 2022;163:1862–1873.

9. Hutting N, Caneiro JP, Ong'wen OM, Miciak M, Roberts L. Patient-centered care in musculoskeletal practice: Key elements to support clinicians to focus on the person. Musculoskeletal Science and Practice 2022;57:102434.

10. Jonas WB. Building an evidence house: challenges and solutions to research in complementary and alternative medicine. Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd 2005;12:159–167.

11. Kazdin AE. Research Design in Clinical Psychology. Cambridge University Press, 2021.

12. Keefe FJ, Jensen MP, Williams AC de C, George SZ. The yin and yang of pragmatic clinical trials of behavioral interventions for chronic pain: balancing design features to maximize impact. PAIN 2022;163:1215–1219.

13. Kerns RD, Krebs EE, Atkins D. Making Integrated Multimodal Pain Care a Reality: A Path Forward. J GEN INTERN MED 2018;33:1–3.

14. Nikles J, Onghena P, Vlaeyen JWS, Wicksell RK, Simons LE, McGree JM, McDonald S. Establishment of an International Collaborative Network for N-of-1 Trials and Single-Case Designs. *Contemp Clin Trials Commun* 2021;23:100826.

15. Tate RL, Perdices M. Research Note: Single-case experimental designs. *J Physiother* 2020;66:202–206.

16. Williams AC de C, Fisher E, Hearn L, Eccleston C. Evidence-based psychological interventions for adults with chronic pain: precision, control, quality, and equipoise. *PAIN* 2021;160:2149–2153

Authors

DAnne Soderlund, PhD, David Hohenschurz-Schmidt, M.Sc, Laura Stone, PhD, and Michele Sterling, PhD, MPhty, BPhty, FACP

Translation

Mizuho Sumitani, MD



Department of Pain and Palliative Medicine, The University of
Tokyo Hospital, Tokyo, Japan

Masahiko Sumitani, MD, PhD

Department of Pain and Palliative Medicine, The University of
Tokyo Hospital, Tokyo, Japan

Department of Pain and Palliative Medical Sciences, Faculty of
Medicine, Tokyo, Japan