

平成 23 年 2 月 25 日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19791086
 研究課題名 (和文) カテコール-0—遺伝子の遺伝子多型が術後疼痛に及ぼす影響
 研究課題名 (英文) The correlation between DNA polymorphism of Cathecol-0-methyl transferase gene (val 158 met) and postoperative pain
 研究代表者
 茂木康一 (MOGI KOICHI)
 自治医科大学・医学部・助教
 研究者番号：80344919

研究成果の概要 (和文)：

本調査において、COMT val158met 多型解析と術後痛との関連について調査した。COMT 遺伝子の val158met 多型の日本人集団における出現頻度は、met/met type 91 (8.9%) met/val type 412 (40.5%) val/val type 512 (50.6%) であった。COMT val 158met 多型と術後痛との間には大きな関連は認め難かった。

研究成果の概要 (英文)：

We investigated the correlation between DNA polymorphism of Cathecol-0-methyl transferase gene (val 158 met) and postoperative pain. Our study of 1015 Japanese individuals reports that met/met type was 8.9%, met/val type 40.5 % and val/val type 50.6%. We couldn't find the correlation between DNA polymorphism and postoperative pain.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,500,000	0	1,500,000
2008 年度	500,000	150,000	650,000
2009 年度	400,000	120,000	520,000
年度			
年度			
総計	2,400,000	270,000	2,670,000

研究分野：麻酔・蘇生学

科研費の分科・細目：

キーワード：術後鎮痛 遺伝子多型 麻酔副作用

1. 研究開始当初の背景

全身麻酔から覚醒した患者にとって最大の気がかりは術後痛である。

近年、術後鎮痛の分野がクローズアップされ、患者自身がボタンを押して薬液を硬膜外腔もしくは静脈内に投与できる Patient controlled analgesia (PCA) が導入されているが、術後回診時に、手術を受けた患者様から「痛い」という声を聞くの

は、大変我々にとって辛い場面である。

カテコール-0-メチルトランスフェラーゼ (以下 COMT) 活性が高いと痛みを感じにくいと 2003 年 Jon-Kar Zubieta は Science に報告した (Science 2003; 299:1240-43)。同報告によると、COMT の遺伝子多型により 158 番目のアミノ酸残基が valine (以下 val) から methionine (以下 met) に変化している人は、COMT 活性が

valine 型の 1/3-1/4 であり、met/met homozygotes 型の COMT 遺伝子を持つ人は「痛がり」（高痛覚感受性）、val/val homozygotes の COMT 遺伝子を持つ人は「痛みに強」（低痛覚感受性）く、heterozygotes の COMT 遺伝子を持つ人はその中間であるとのことである。また、Diatchenko らは、COMT 遺伝子のうち、高痛覚感受性タイプの遺伝子多型を持つ人は、顎関節症を引き起こしやすいと報告した (Hum Mol Genet 2004; 14: 135-43)。このように、痛覚の感受性も個人差があることが明らかとなった。

また、Jon-Kar Zubieta によると、COMT 遺伝子 val158met 多型の met/met homozygotes は、 μ オピオイド受容体の機能低下を来し、痛みに過敏になるとの記載があった。そのため、 μ オピオイド受容体 1 (以下 OPRM1) 遺伝子多型 A118G についても本調査の対象にした。

近年、「オーダーメイド医療」という言葉が出現し、「その人の体質にあった医療」を行うことが提唱されてきた。我々は、遺伝子多型を利用し、個人の痛覚感受性に基いて術後鎮痛法を計画する基礎調査として、本研究を計画した。

2. 研究の目的

本研究において、調査し、明らかにしたいと考えたことは以下の通りである。

- 1) COMT 遺伝子の val158met 多型の日本人集団における出現頻度
- 2) 術後痛の出現頻度
- 3) COMT 遺伝子 val158met 多型と術後痛との関係
- 4) 嘔気嘔吐と遺伝子多型との関連

3. 研究の方法

対象は、自治医科大学附属病院及び社会保険紀南病院において、全身麻酔（及び全身麻酔+硬膜外麻酔）を受ける患者 1030 名。全員から本調査に参加する同意を書面にて

得た。全身麻酔（及び全身麻酔+硬膜外麻酔）導入の前に末梢より静脈血 2ml を採血した。手術終了後、リカバリールーム、手術 6 時間後及び手術翌朝の 3 回痛みの度合いを 0 - 4 の 5 段階（0 = 全く痛くないから 4 = 想像したうちでもっとも痛い）で患者より聴取し、記録した。また術後嘔気嘔吐については、対象患者のうち、手術終了 24 時間以内に嘔気のため制吐薬を投与されたもの及び嘔吐したものを「PONV 群」、それ以外を「PONV(-) 群」とした。

末梢静脈より採血した静脈血は、TaqMan probe 法により、COMT 遺伝子 val158met 及び OPRM1 A118G 多型を解析した。

本調査は、自治医科大学倫理委員会及び社会保険紀南病院倫理委員会の認可を受けて行われている。

4. 研究成果

- 1) COMT 遺伝子の val158met 多型の日本人集団における出現頻度は、met/met type 91 (8.9%) met/val type 412 (40.5%) val/val type 512 (50.6%) であった。

2) 術後痛の出現頻度及び 3) COMT 遺伝子 val158met 多型と術後痛との関係

リカバリールーム（安静）における pain score と COMT 多型

met/met type: 痛みスコア 0-63 人、1-12 人、2-3 人、3-1 人、4-0 人

met/val type: 痛みスコア 0-254 人、1-50 人、2-10 人、3-5 人、4-0 人

val/val type: 痛みスコア 0-321 人、1-73 人、2-10 人、3-7 人、4-0 人

手術 6 時間後（安静）における pain score と COMT 多型

met/met type: 痛みスコア 0—11 人、
1—9 人、2—2 人、3—0 人、4—0 人

met/val type: 痛みスコア 0—60 人、
1—25 人、2—5 人、3—1 人、4—1 人

val/val type: 痛みスコア 0—77 人、
1—36 人、2—16 人、3—2 人、4—0 人

手術翌朝 (安静) における pain score
と COMT 多型

met/met type: 痛みスコア 0—49 人、
1—30 人、2—1 人、3—0 人、4—0 人

met/val type: 痛みスコア 0—207
人、1—72 人、2—11 人、3—3 人、4—1
人

val/val type: 痛みスコア 0—253
人、1—112 人、2—21 人、3—3 人、4—1
人

4) 嘔気嘔吐と遺伝子多型との関連

OPRM1 A118G の出現頻度は、AA 219 人
(29.6%)、AG 355 人 (48.0%)、GG 166
人 (22.4%) であり、Allele frequency は
A 60.4%、G 39.6% であった。また、PONV
の出現頻度は 163 人 (21.1%) であった。
SNP 毎の PONV 出現頻度は、AA 群
63/219 (28.8%)、AG 群 70/355 (19.7%)、
GG 群 30/166 (18.1%) であった。

考察

既報によると、COMT 遺伝子多型により
「痛がり」の人と「痛みに強い」人に分け
られる。そのため、「痛がり」群の人は「痛
みに強い」群の人に比べ pain score は強
いのではないかと予想し、本調査を企画・
実行した。

一般に、術後痛は pain score は 0 若し
くは 1 にあることが望ましいとされている。
本研究では、リカバリールーム、手術 6 時
間後、手術翌朝の安静時の pain score が 0

若しくは 1 にあった割合は、それぞれ
met/met type 95%-91%-99%、met/val type
95-92-95%、val/val type 96-86-94% であ
り、同様の傾向が認められた。本調査で施
行された術後鎮痛法は、硬膜外麻酔施行例
においては 0.2% ropivacaine 240 ml+
fentanyl 0.5 mg, PCA 2 ml. lock out time
15 min., 4ml/h である。また、硬膜外麻酔
が施行できなかった例においては IV-PCA
(Normal saline 76 ml+ morphine 40 mg,
PCA 2ml, lock out time 10 min.) を施行
している。

本研究においては、いずれの群におい
ても、全例にオピオイドを使用し、オピオ
イドを使用した術後鎮痛法をも施行してい
るが、pain score においては差異を認めず、
翌朝においては 90%以上の患者が安静時に
「痛くない、若しくは 少し痛い」と感じ
る程度の痛みを示す程度であった。恐らく
は、本施設で施行されている術後鎮痛法が
ほぼ全例において有効であり、その有効性
は遺伝子多型に由来する COMT 活性の多寡
を凌駕していることを示唆していると考え
られる。

本研究を踏まえ、PCA のボタンを押した
回数、術後鎮痛法に基づく副作用の関連に
ついて検討をすすめていくことを考えてい
る。

また、COMT 遺伝子多型の調査に先立って、
4) OPRM1 A118G 多型と術後嘔気嘔吐と
の関連について調査した。本研究対象症例
は全例オピオイドを使用しているため、副
作用の一つである嘔気嘔吐との関連を調
査することは本調査とも関連すると考え
たからである。OPRM1 A118G は、痛みの感
受性やオピオイドの感受性との関連が注
目されている。A118G により、mu-opioid
receptor の細胞膜ドメイン 40 番アミノ

酸残基が変異し、G type は、A type に比べ、beta-endorphin への親和性が 3 倍高いとの報告がある (PNAS 1998; 95:9608-13)。また、OPRM1 118G type は、欧米人口にはほとんど存在がなく、アジア人口に多く存在 (Mol Psychiatry 1999; 4: 476-83) しているとの報告もあり、本研究は、本当にアジアに Gtype が存在するかどうか比較的大規模な母集団で確認するという意味でも意義あると考えた。OPRM1 A118G とオピオイドの副作用との関連についても複数の報告がある。今回の我々の調査では、AA 群は、GG 群に比べ、PONV の出現頻度が高い傾向が認められた。GG type は、AA type と比較して PONV の発生率が高いという報告 (LiSA 2010;17:762-5)、関係ないという報告 (Anesthesiology 2006;105: 334-7)、低いという報告 (Anesthesiology 2008; 109: 520-6) があり、その評価は一定していない。今回の調査においても、診療科、手術部位、年齢、性別、術後嘔気嘔吐に関連すると考えられるいくつかの因子についても検討することが必要と思われる。現在、術後嘔気嘔吐に関連する因子分析を解析中である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 1 件)

OPRM1 遺伝子 A118G と PONV との関連

茂木康一 中川雅史 井上荘一郎 瀬尾憲正
臨床麻酔科学会第 30 回大会 (徳島)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

茂木康一 (MOGI KOICHI)

自治医科大学・医学部・助教

研究者番号：80344919