

令和 4 年 4 月 24 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09321

研究課題名(和文) 肥満による術後急性期疼痛の重症化機序と制御に関する研究

研究課題名(英文) Investigation to reveal the association between postoperative pain severity and obesity

研究代表者

穂積 淳 (Hozumi, Jun)

東京大学・医学部附属病院・届出研究員

研究者番号：70824192

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、肥満が術後痛重症度因子であることに着目し、我々がこれまでに報告してきたメタボリック症候群関連サイトカインであるレジスチンを基軸として、メタボリック症候群関連サイトカイン血中濃度とともに炎症マーカーの手術後時間的推移と術後痛との関連性を調査し、肥満による術後創部痛の重症化ネットワークを解明することを目的とした。開腹手術後患者を対象に、レジスチン、TNF- α 、IL-6、レプチン、アディポネクチンの血中濃度を計測し、手術を契機としてIL-6とTNF- α の増加のうちIL-6がレジスチンの血中濃度を増加させ、レジスチン血中濃度上昇が術後痛の重症度に影響するモデルが得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

術後疼痛はオピオイド鎮痛薬や神経ブロック治療により十分に管理される一方で、肥満・メタボリック症候群では術後痛が重症化することが知られている。我々は肥満・メタボリック症候群による術後痛の重症化機序を解明することにより、新規鎮痛薬の開発標的となる分子としてレジスチンおよびIL-6が候補に挙げることが出来た。加えて、予後の悪化、入院期間の延長、医療費増などの悪影響が知られている周術期合併症であるせん妄の発症予測因子を明らかにした。術前サイトカイン計測により術後痛の重症化およびせん妄発症の予測からその適正管理に繋がる可能性があり、適正な周術期管理が提供されることで医療費の削減も期待される。

研究成果の概要(英文)：This application investigated to reveal the underlying mechanisms how obesity and the metabolic syndrome affects postoperative pain. We measured serum metabolic syndrome-related cytokines (TNF-alpha, IL-6, resistin, leptin, adiponectin) during the perioperative periods, analyzed the association between these cytokines and postoperative pain) and finally constructed the model how these cytokines affect the 'downstream' postoperative pain. In the final model, TNF-alpha and IL-6 lay down the upstream, and then these increased the leptin level but only IL-6 increased the resistin level. Subsequently, postoperative pain intensity became severe by resistin but not leptin. Validity and appropriateness of the final model were demonstrated by several indexes. Adiponectin were inversely associated with leptin but not resistin, however adiponectin did not emerge in the model. In addition, one cytokine levels were associated with the incidence of postoperative delirium.

研究分野：疼痛医療

キーワード：肥満 メタボリック症候群 術後痛 サイトカイン レジスチン

1. 研究開始当初の背景

手術による術後急性期疼痛の重症化因子には肥満、若年、手術への不安、術式と手術時間など様々なものが知られているが、術後急性期疼痛の重症化を防ぐために介入可能な身体的要因は肥満だけである (Lancet 2013)。一方で、肥満による術後痛の重症化機序はまだ十分に明らかにされていないが、我々はメタボリック症候群関連サイトカインの一つであるレジスチンの術前血清濃度と遺伝子多型が術後痛と関連することを世界で初めて明らかにした (Hozumi, et al. Anesth Analg 2018)。レジスチンがメタボリック症候群に関連した炎症性サイトカインであることから手術侵襲による創部炎症と肥満に伴う全身慢性炎症状態の相互作用により術後急性疼痛の重症化に関連する可能性が考えられる。術後痛の管理では、NSAIDs の他にオピオイド鎮痛薬が用いられるが、術後急性疼痛の管理に用いられたオピオイド鎮痛薬に対して嗜癖が形成され慢性オピオイド依存に繋がる可能性指摘されている

(JAMA2017)。また、高齢者や静脈血栓症リスクを持つ患者の増加により抗凝固療法を周術期に併用することが珍しくなくなり区域麻酔による術後痛管理も十分に実施できない状況となっている。さらに、既存の鎮痛薬・方法では依然として十分な鎮痛ではなく、不十分な術後急性痛の管理は術後数ヶ月～年単位で継続する術後遷延性疼痛に発展する事も知られている。したがって、既存の治療薬・治療法では未だ十分ではなく術後急性痛に対する新規の鎮痛薬開発に対する臨床的需要は高いため、肥満およびメタボリック症候群に着目した術後創部痛の重症化機序を解明することで、新規鎮痛薬の開発標的を探索できると考え本研究を提案する。

2. 研究の目的

肥満およびメタボリック症候群に着目した術後創部痛の重症化機序を解明することを目的とし、これを通じて新規鎮痛薬の開発標的を探索する。

肥満によるメタボリック症候群では脂肪細胞から分泌される炎症性サイトカインであるレプチン分泌が増加し、一方、抗炎症性サイトカインであるアディポネクチンの分泌が低下する。これにより脂肪組織を場とする炎症状態が惹起され、脂肪細胞から単球走化性因子 (MCP-1) が分泌されることで脂肪組織内にマクロファージが集簇・活性化し、炎症性サイトカインのレジスチンがマクロファージから分泌される (Eur Cytokine Network 2006)。従って、炎症性サイトカインであ

るレプチンとレジスチンが増加し、抗炎症性サイトカインのアディポネクチンが減少する結果、好中球などから炎症性サイトカインである TNF- α と IL-6 が分泌増となり、これらが動脈硬化や肝細胞における CRP 生成に働くとともに、マクロファージや脂肪細胞の炎症反応を feedforward に強化する悪循環を形成する。さらに、レジスチンは血管収縮作用を持つエンドセリンを介した血管内皮炎症による動脈硬化に関連することが知られ、また、エンドセリンは脊髄後角レベルでの侵害受容を促進することが報告されている。今回の申請では、レジスチン他のメタボリック症候群関連サイトカインと共に、炎症マーカー、エンドセリンの血中濃度を術後急性期に経時的に計測、解析することによりこれらの疼痛重症度との変化の関連を明らかにするとともに、これらのサイトカイン・ネットワークモデルの解明から新規鎮痛薬開発の創薬標的を探索することを目標とする。

3．研究の方法

東京大学医学部附属病院において、全身麻酔下に腹部開腹手術を受ける成人患者 20 歳以上かつ 85 歳未満の患者 50 名を対象とする（症例数は我々の A&A 先行研究を基に算出）。意識障害のある患者は疼痛強度を訴えることができないため除外する。患者からは文書で同意を取得後に研究に協力いただく。手術開始直前後および手術後 4 日目まで毎日経時的に血液約 5ml を収集する（一名の患者につき採血ポイントは 6 回）。術後痛の強さは 0-10 までの 11 段階 Numerical rating scale (NRS) で評価し、オピオイド鎮痛薬と非オピオイド鎮痛薬他の使用状況等の臨床情報を合わせて記録する。血液試料を遠心分離後の血清からメタボリック症候群関連サイトカインとともに、非特異的炎症性サイトカインを計測する。これら計測した因子について、術後痛を目的変数に設定した重回帰分析を用いて解析する他、各因子の相対的な関係性をモデル化できる多変量解析であるパス解析を用いて、これらサイトカインの術後創部痛に影響する炎症カスケード・ネットワークモデルを解析することで、術後痛の重症化メカニズム解明を目指す。統計解析は SPSS（IBM 社；既存施設）を用いて行う。

4．研究成果

肥満人口は増加の一途を辿り、肥満は生活習慣病の誘因となるだけでなく、周術期合併症の重要なリスク因子となることが知られている。我々は疼痛医学を専門とする麻酔科医として周術期管理の観点から肥満と術後痛の関連性に着目し、

メタボリック症候群関連サイトカインのレジスチンの手術直前の血清濃度と遺伝子多型が術後痛と関連していることを世界で初めて明らかにしたが、肥満が術後痛を重症化させる機序は今なお解明されていない。今回の研究申請では、レジスチンを基軸として、メタボリック症候群関連サイトカイン血中濃度とともに炎症マーカーの手術後時間的推移と術後痛との関連性を調査し、肥満による術後創部痛の重症化ネットワークを解明することを目的とした。開腹手術後患者を対象に、レジスチン、TNF- α 、IL-6、レプチン、アディポネクチンの血中濃度を計測した。レジスチンが術後痛と有意に相関し、その他サイトカインは術後痛とは相関しなかった。また、レジスチンとIL-6、TNF- α 、レプチンとは高い相関を示した。アディポネクチンはレジスチンとは相関しなかったがレプチンと逆相関した。さらに、各サイトカインの相互作用を踏まえたネットワークをモデル化して解明することを目的にパス解析を実施し、最も良いモデルではIL-6とTNF- α が上流に位置付けられた。続いて、この2者がレプチン血中濃度の増加に影響を及ぼすものの術後痛にはレプチンは関連しなかった。レプチンと同レベルでレジスチンが位置付けられたが、レジスチンにはIL-6のみがその血中濃度の増加に影響を及ぼし、レジスチン血中濃度上昇が術後痛の重症度に影響するモデルが得られた。また、一つのサイトカインは術後せん妄に関連することも併せて明らかになった。術後痛の重症度予防に向け、炎症および抗炎症サイトカインのうち特にメタボリック症候群に関連するものが新規鎮痛薬の標的となる可能性がある。

術後疼痛はオピオイド鎮痛薬や神経ブロック治療により十分に管理される一方で、肥満・メタボリック症候群では術後痛が重症化することが知られている。我々は肥満・メタボリック症候群による術後痛の重症化機序を解明することにより、新規鎮痛薬の開発標的となる分子としてレジスチンおよびIL-6が候補に挙げることが出来た。加えて、予後の悪化、入院期間の延長、医療費増などの悪影響が知られている周術期合併症であるせん妄の発症予測因子を明らかにした。術前サイトカイン計測により術後痛の重症化およびせん妄発症の予測からその適正管理に繋がる可能性があり、適正な周術期管理が提供されることで医療費の削減も期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	阿部 博昭 (Abe Hiroaki) (70822815)	東京大学・医学部附属病院・講師 (12601)	
研究分担者	住谷 昌彦 (Sumitani Masahiko) (80420420)	東京大学・医学部附属病院・准教授 (12601)	
研究分担者	東 賢志 (Azuma Kenji) (80522292)	東京大学・医学部附属病院・届出研究員 (12601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------