

令和 6 年 9 月 23 日現在

機関番号：12301  
研究種目：若手研究  
研究期間：2019～2023  
課題番号：19K18287  
研究課題名（和文）乳房再建術の術後痛と生活の質に関する内因性鎮痛と脳機能相関/前向き観察研究

研究課題名（英文）Endogenous analgesia and brain function correlates of postoperative pain and quality of life after breast reconstruction surgery / Prospective observational study

研究代表者  
熊倉 みなみ（Kumakura, Minami）  
群馬大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：20827571  
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,900,000円

研究成果の概要（和文）：乳房再建術は半数以上に術後痛が発生し、生活の質（QOL: quality of life）を低下させる。患者のQOLの指標the short form-36 health survey (SF-36)を取得し、（Ogino et al. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2019）の線条体を中心としたROI [Region of interest]による二次解析を行った。結果、淡蒼球（線条体の一部）がQOLの精神面（ $p = 0.04$ ）と身体面（ $p = 0.009$ ）に相関関係を示し、QOLと脳神経適応性部位として線条体が挙げられることが分かった。

#### 研究成果の学術的意義や社会的意義

生活の質（QOL: quality of life）指標としてthe short form-36 health survey (SF-36)を用い（Ogino et al. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2019）脳の線条体を中心としたROI [Region of interest]（関心領域解析）による二次解析（閾値uncorrected  $p < 0.001$ ）を行った。線条体、特に淡蒼球が生活の質の精神と身体面の両面から関係があることが示唆された。脳神経適応性（学習や環境にあわせて形態と機能を柔軟に変化する性質）とQOLの相関部位として、線条体が挙げられる。

研究成果の概要（英文）：Breast reconstruction surgery causes postoperative pain in more than half of patients, reducing their quality of life (QOL) and hindering their return to society. In this study, in order to reevaluate the social significance of breast reconstruction, we placed importance on the subjective evaluation of patients, using the short form-36 health survey (SF-36) as a measure of quality of life (Mental Component Score: MCS) and Physical Component Score (PCS). The results showed that the entire striatum was analyzed as a region of interest (ROI) in the brain (Ogino et al., *Frontiers in Human Neuroscience*, 2019). The results showed that the azygos (part of the striatum) was correlated with MCS ( $p = 0.04$ ) and PCS ( $p = 0.009$ ), although the results were not significant when the entire striatum was used as the ROI. The significance of this study is that the striatum of the brain was identified as the site of correlation between cranial neural adaptability and quality of life (QOL).

研究分野：麻酔科学

キーワード：乳房再建術 術後痛 生活の質 内因性鎮痛 脳機能相関

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

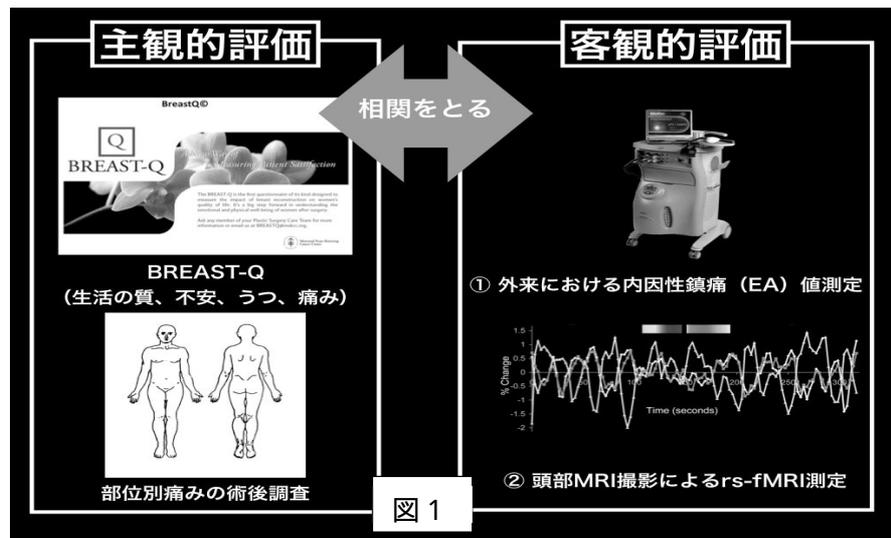
乳房再建術は乳癌患者数の増加とインプラントの保険認可により、世界的に急速に増加傾向である。術後、見た目の整容面ばかりが注目されがちだが、残念ながら半数以上の患者に深刻な術後痛が発生し、3ヵ月以上続く術後の痛みと定義される**遷延性術後痛** [Chronic postsurgical pain (CPSP)] へと発展する場合もある (Belfer et al. J Pain 2013; Roth et al. Breast 2017)。最近、そのリスク要因として、若年での再建術、両側乳房再建、激しい術後痛、不安、うつが挙げられている (Kulkarni et al. JPRAS 2017)。乳房再建術を受ける患者にとって**乳房再建術の急性術後痛と遷延性術後痛**は、その後の社会生活と生活の質を著しく損ねる深刻な問題でありながらも、アンケートのような主観的評価がほとんどで、病態や発生リスク追求する客観的評価は少ない。

しかしながら、これら先行研究は比較的大規模(対象患者数2000人前後)であるものの、患者の申告する主観的なアンケート調査のみで評価されており、比較対象群あるいはベースラインを設定できずにバイアスがかかるというアンケート手法の制限を抱えている。そのため、**乳房再建術後の術後痛・遷延性術後痛にも、客観的評価がなされた上でリスク評価をする余地がある**。近年、国内外において、乳房再建術を受ける患者に施行する健康関連 QOL 尺度は、患者申告型のアンケート：**BREAST-Q** (Pusic et al. Plast Reconstr Surg. 2009) (<http://qportfolio.org/breastq/>) が、国内外でのデファクトスタンダードになりつつある。この **BREAST-Q** アンケートには、患者女性の自尊心、身体イメージの回復の他、生活の質、痛み、不安、うつ傾向を評価する項目がもともと、組み込まれている。もともと乳癌再建術を希望する患者は、前向きな社会復帰を前提に、再建を希望する患者が多い (Groen et al. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2016)。しかし、患者・医療者ともに望まぬ術後痛・遷延性術後痛は、患者女性の社会復帰はもちろぬ、医療経済にとってマイナス要因となる (Groen et al. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2016)。また先行研究はない臨床的気付きとして、乳房再建術の術後痛には、再建部位の乳房部位の痛みよりも、移植フラップを作成した腹部あるいは側背部の方のひきつれ・痛みを強く訴える患者がいる。そうした“**術後痛の部位別追跡**”という微細な視点も、これまでの研究には欠けている。乳房再建術の術後痛において、これまでの患者主観的評価に加え、より詳細な部位別痛みの調査と、内因性鎮痛と脳機能画像解析といった客観視的評価が必要ではないだろうかと考えた。

主観的評価と客観的評価の両者の相関を調査することにより、より確証度の高い術後痛リスク要因が判明する。われわれが既に確立している「**痛みを客観視化する手法**」として、①**内因性鎮痛 (endogenous analgesia: EA) 測定**、②**脳機能画像**の二つがある。①**内因性鎮痛**は、ヒトの持つ生理的な「**痛みの修飾調整**」(conditioned pain modulation) を測定することにより、対象者がもつ内因性鎮痛能力 (EA 値) を数値化する手法である。この EA 値測定は、低侵襲熱刺激などの実験的痛みを与えた状態で、他の部位の傷み域値を測定する手法で、われわれは既に、外来での測定を確立している (Sugimine et al. Eur J Pain 2017)。②**脳機能画像**は、頭部の**磁気共鳴イメージング** (magnetic resonance imaging: **MRI**) のことであり、一般的にヒトを対象にしたマクロレベルでの脳科学研究として、脳形態、機能、機能的ネットワークを用いた解析手法である。なかでも、脳機能画像 (functional MRI [**fMRI**]) は、局所血流の増減を酸化ヘモグロビンと還元ヘモグロビンの磁性相違を画像数値化することにより神経活動を表象することが出来る (安静時の **fMRI**: resting-state functional MRI [**rs-fMRI**]) (Ogino et al. cerebral cortex 2007; Sugimine et al. Molecular Pain 2017)。

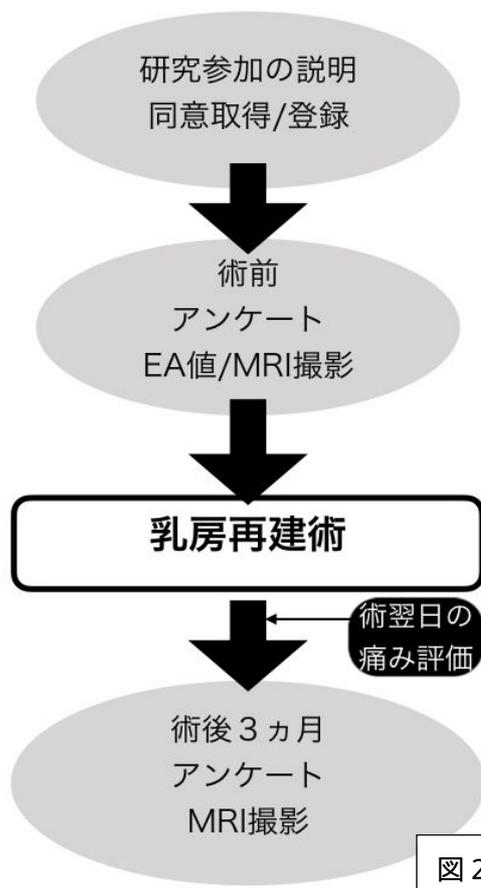
## 2. 研究の目的

本研究の目的は、予定乳房再建術の周術期における客観的指標を取得し（術前の内因性鎮痛と術前後の機能的脳画像解析）、従来からの主観的評価との相関解析することにより、術後痛発生因子を確立することである（図1）。



われわれの確立している客観的評価とは、①内因性鎮痛測定と②脳機能画像解析であり、主観的評価とは、患者申告型のアンケート（BREAST-Q 日本版と、部位別痛みの術後調査票）である（図1）。背景で言及したように、これまでの術後痛調査は大規模であっても、患者申告型のアンケートに基づくものであるため、本研究のようにBREAST-Q、痛みに関する質問票（部位別痛み調査票）等の主観的指標を測定した上で、内因性鎮痛（EA）測定値やMRI画像（客観的指標）との多変量解析を行う点は、本研究の独自点であり、創造性でもあった。乳房再建術には、一次的（乳癌切除と再建を同時に行う）と二次的（癌切除と再建が別々）に大別できる。本研究施設では一次的再建が80%、二次的再建が20%となっている。本申請研究では、一次的乳房再建術のみを対象とする（二次再建術は二期的になることがほとんどであるため）。

図2：研究ワークフローチャート



本研究は、一次再建30例を対象として、乳房再建前後の過程で生じる、生活の質（BREAST-Q）の調査の患者主観的变化を、再建術前と術後（術後3ヵ月時以降）と比較する。痛みに関しては術後翌日の急性期と術後（術後3ヵ月時以降）を調査する。以上の主観的指標と、外来で測定する術前EA値と術前後の頭部MRI画像解析を用いて明らかにする、前向き観察研究である。MRI画像解析は、#1脳形態・容積解析VBM（voxel based morphometry）、#2安静時脳活動解析・脳機能ネットワーク解析（rs-fMRI）の二つを実施する。

#1 VBM：3D-MRIを応用し脳の形状・容積変化を客観的に検出する方法で、標準脳と比較して差異の見られる領域も統計学的に調べることが可能な形態学的画像診断である。T1強調画像を利用する。

#2 rs-fMRI：機能の異なる多数の脳領域ネットワーク、機能的な結合を評価する。

図2

(1) 本研究で何をどのように、どこまで明らかにしようとするのか

先行研究からは、術前内因性鎮痛 (EA 値) の低い群は、術後痛のリスク要因であることが分かっている (Yarnitsky, Curr Opin Anaesthesiol 2010)。また健常者対象研究では、前帯状回と前頭前野の連絡性 (frontoparietal connectivity) が、痛みの発生に関わっている (Kong et al. PAIN 2013)。また、EA 値表出には高次中枢と脳幹の連絡性に関わっている (Youssef et al. Hum Brain Mapp 2016)。したがって、本研究では、以下二つの仮説を検証する。

仮説 1) 内因性鎮痛 (EA) が低い患者群と術後痛発生が相関する。EA が、術前における術後痛リスク因子として成り立つかどうか。

仮説 2) 乳房再建術後痛発生には、rs-MRI 解析において frontoparietal connectivity、もしくはは cerebro-brainstem connectivity の脆弱性に関わっている。

以上の仮説を検証できれば、乳房再建術後痛発生の重要な指標となり、周術期の鎮痛方法を選択する重要な指標となり、術後痛に苦しむ患者を減らすことに繋がる。

乳癌は、女性における癌罹患数最多であると同時に、比較的予後の良い癌である。そのため、乳癌患者の円滑な社会復帰は社会全体利益に繋がる。背景で言及したように、女性象徴の一つである乳房を再現する乳房再建術は、患者の行動変容を惹起し、社会復帰が推進されることが示唆されている (Groen et al. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2016)。しかし一方で、遷延性術後痛の発生率は半数以上と高く、その後の社会生活と生活の質を著しく損ねる深刻な問題である。また、乳房再建術周術期管理のなかで、再建乳房の痛みのみならず、移植片 (フラップ) 側の引きつれや痛みを訴え、生活への支障を訴える患者が多いことに、臨床的気づきとして気がついた。社会復帰へ大いなる支障となり得る術後痛については、アンケートのような主観的評価ばかりではなく、病態や発生リスクを訴求する客観的アプローチが必要なのではないかと着想した。

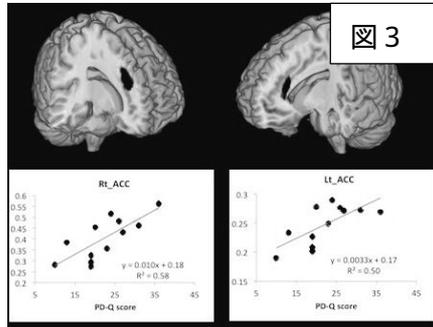


図 3

これまでも我々は、患者アンケートの主観的評価値と、①内因性鎮痛値や②MRI (脳機能・構造画像) などの客観的評価との相関を研究してきた実績があり、生活の質や術後の痛み (主観的指標) と、EA 値・MRI 活動を、一般化線形モデル (重回帰分析) を用いて解析する手法は既に確立している (Sugimine et al. Eur J Pain 2017; Molecular pain 2017) (図 3)。先ず、患者群を、術後痛の発生により二群に分け、その二群の術前後の機能的脳活動に違いがないかを比較すること。さらに、術前外来で測定した EA 値の高低により 4 つのマトリクスに区分し、それぞれの

#1 VBM #2rs-fMRI 解析を実施すれば、術後痛発生と相関のある脳部位、あるいは脳連絡性 (connectivity) が明らかになると着想した (図 4)。既に、別研究ではあるが「乳房再建を頭部 MRI を用いた脳科学的アプローチで評価する臨床研究」で、当院の形成外科 (牧口貴哉教授) と連携して共同研究が進行中であるので、data 取得における環境は整っている。本申請研究においては、新たに倫理申請から開始予定。

乳癌手術患者を対象にした研究では、術前に痛みのない患者では、術前 EA 値が術後痛発生に関わっていることは明らかである (Ruscheweyh et al. 2017)。しかし昨今、脳内神経変性の解析は、従来の個々領域における変化に加え、大脳皮質神経回路における機能的結合 (connectivity、ネットワーク) 解析の必要性が増しているが、rs-fMRI と術後痛の関係は明らかになっていない。また、乳房再建術の術後痛を部位別に調査し、移植片部位の痛みがあることを示した研究はない。

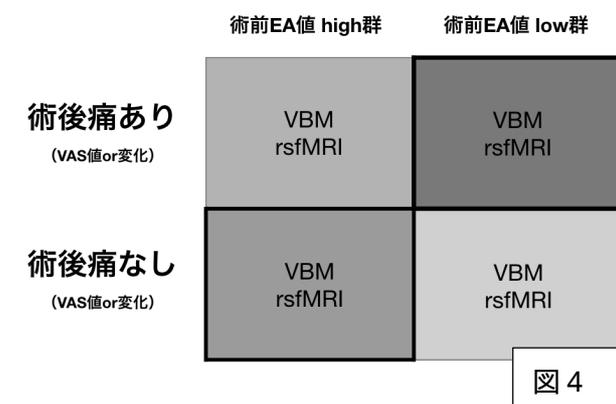


図 4

### 3. 研究の方法

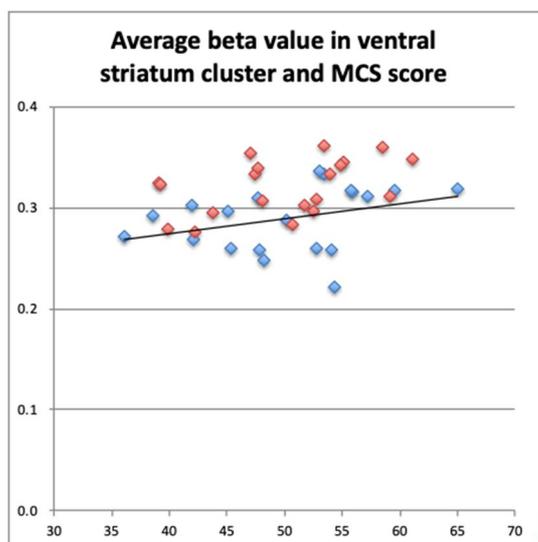
痛みを客観化する手法として、①内因性鎮痛 (endogenous analgesia: EA) 測定、②脳機能画像の二つがある。①内因性鎮痛は、ヒトの持つ生理的な「痛みの修飾調整」(conditioned pain modulation) を測定することにより、対象者がもつ内因性鎮痛能力 (EA 値) を数値化する手法である。②脳機能画像は、頭部の磁気共鳴イメージング (magnetic resonance imaging: MRI) のことであり、一般的にヒトを対象にしたマクロレベルでの脳科学研究として、脳形態、機能、機能的ネットワークを用いた解析手法である。予定乳房再建術の周術期における客観的指標を取得し、主観的評価との相関解析することにより、術後痛発生因子を確立する。われわれの確立している客観的評価とは、①内因性鎮痛測定と②脳機能画像解析であり、主観的評価とは、患者申告型のアンケート (BREST-Q 日本版と、部位別痛みの術後調査票) である。本研究では乳房一次再

建 30 例を対象として、乳房再建前後の過程で生じる、生活の質 (BRAST-Q) の調査の患者主観的变化を、再建術前と術後 (術後 3 ヶ月時以降) と比較することに取り組んでいる。痛みに関しては術後翌日の急性期と術後 (術後 3 ヶ月時以降) を調査する方針である。

#### 4. 研究成果

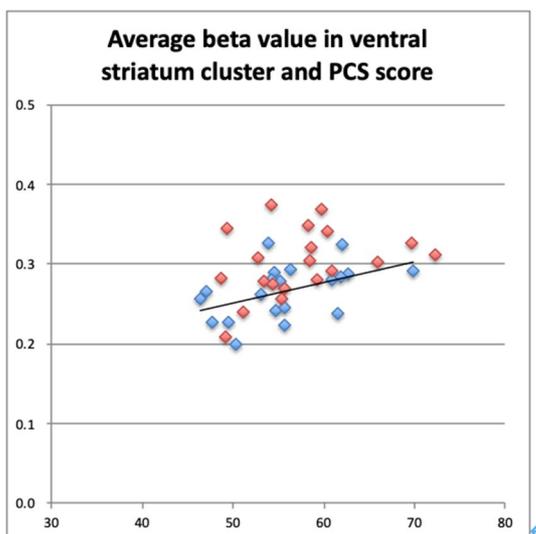
乳房再建術は乳癌患者数の増加とともに、その半数以上に術後痛が発生し、患者の生活の質を落とし、社会復帰への支障になっている事を背景として、乳房再建の社会的意義を再評価するとして、患者の主観的評価をより重要視した。その観点から生活の質 (QOL: quality of life) の指標として the short form-36 health survey (SF-36) 取得によって、精神面 (Mental Component Score: MCS) と身体面 (PCS: Physical Component Score) に分けて (Ogino et al. Frontiers in Human Neuroscience. 2019) の線条体を中心とした ROI [Region of interest] (関心領域解析) による二次解析 (閾値 uncorrected  $p < 0.001$ ) を行った。その結果、線条体全体 (淡蒼球 + 被殻 + 尾部) を ROI とすると有意な結果は得られなかったが、淡蒼球 (線条体の一部) が MCS ( $p = 0.04$ ) と PCS ( $p = 0.009$ ) に相関があることが分かった。その事から線条体、特に淡蒼球が生活の質における、精神面と身体面の両面に関係があることが分かった。コロナ禍と研究期間が重なることにより限定的なデータ取得となってしまったが、本研究の成果として脳神経適応性 (可塑性 [plasticity]: 学習や環境にあわせて形態と機能を柔軟に変化する性質) と、社会生活に影響がある生活の質 (QOL) との相関部位として、脳の線条体 (特に淡蒼球) を挙げたことにある。この研究成果は「われわれ人間の持つ社会性と環境が脳の適応性に与える影響」という次の研究テーマへと繋げて行く。

(ROI) (21, 2, -6) cluster average in Bilateral Pallidum (uncorrected  $p < 0.001$ )



重相関 R	0.40975953
切片	P
MCS	0.041597494
PCS	0.1860832

(ROI) (28, -9 -6) cluster average in Bilateral Pallidum (uncorrected  $p < 0.001$ )



重相関 R	0.440972578
切片	P
MCS	0.458425048
PCS	0.00945057

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------