

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 4 月 23 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究機関：2010～2011

課題番号：22659284

研究課題名（和文） 全身麻酔における鎮痛の役割の再評価

研究課題名（英文） Re-evaluation of the analgesic role in the general anesthesia

研究代表者

真下 節（MASHIMO TAKASHI）

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号：10110785

研究成果の概要（和文）：統合失調症患者は体の危険信号としての痛みすら感知せず、重症化するという臨床報告が存在するがその原因は明らかではない。今回、統合失調症患者の実験的痛みに対する感受性が健常人と異なることを明らかにした。熱刺激に対しては、感受性が低く、電気刺激に対してはむしろ感受性が高い。また、その感じる痛みの性質も異なることを明らかにした。さらに手術後患者の検討で統合失調症患者は術後の鎮痛薬必要量が有意に少ないことを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：There are many clinical reports about patients with schizophrenia who have less sensitivity to pain even in a severe clinical situation. However, it is unclear why these phenomenons occur. We clarified that patients with schizophrenia had different sensitivity to experimental pain; less sensitive to experimental heat stimulation and more sensitive to experimental electrical stimulation. And we clarified that the patients with schizophrenia had different feeling to each experimental pain. Furthermore we clarified that patients with schizophrenia needed less analgesics after major abdominal surgery.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,700,000	0	1,700,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,800,000	330,000	3,130,000

研究分野：疼痛認知

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：侵害受容・皮質脳波・統合失調症

## 1. 研究開始当初の背景

痛みの階層という考え方が存在する。従来の鎮痛の考え方の根幹はいかに侵害刺激（Nociception）をブロックし、痛み（Pain）

に至らないようにコントロールすることであった。全身麻酔中においても、術中に十分に鎮痛することが術後疼痛の遷延や慢性痛への移行を防ぐと言う考え方も存在する。

我々は統合失調症患者の研究に着手したばかりであるが（日本疼痛学会 2009、抄録）、統合失調症患者の中に強い術後痛が予測されるにもかかわらず鎮痛薬を欲しなかったり、自殺企図などによる脊髄損傷後の患者が鎮痛薬の投薬を受けずに生活をしていたりする場面に遭遇した。脊髄損傷後の患者はペインクリニックでも大変治療に難渋する疾患のひとつである。統合失調症患者の中にはこちらから痛みの有無を問うと痛みはあると答えるのにその痛みを全くとらわれていない（suffering されていない）ため、治療を望まないと思われる症例も存在した。これらの経験より、麻酔においても Nociception をブロックする点に加え、痛みを suffering されないように予防的に介入すること、すなわち「認知の転換」を司るポイントも重要である可能性が考えられ、この研究の発想に至った。すなわち全身麻酔中においては鎮痛薬を併用して侵害刺激をブロックする以外に脳内で認知の転換を図る部分を焦点にした新たな視点での全身麻酔薬の開発という発想が生まれる重要な研究となり得る。

## 2. 研究の目的

統合失調症患者は重症腹膜炎でも痛みを訴えないなど体の危険信号としての痛みすら感じず生命の危険にさらされるという臨床報告が散見される。統合失調症患者の痛み感受性の変化を実験的痛みで行った研究は存在するがいずれも小規模であり、その原因については注意機能・認知機能との関連を示唆する報告があるが未だ明らかになっていない。今回我々は、まず、過去の手術患者のうち統合失調症を合併している症例についてその疼痛管理の状況を調査し、実際に痛みに対する感受性がどうであるかを検討することを目的とした。次に、実験的痛み刺激に対する疼痛閾値、疼痛耐性閾値、さらにその痛みをどのようにとらえるかについて、統合失調症患者群、健常者群において比較し、その違いを検討した。さらに、ヒトにおいての侵害受容を脳波を用いてモニタリングできないかを誘発電位の手法を用いて検証すること、さらに、持続モニタリングで侵害受容を客観的に導き出すため、動物において脳波をモニタリングしその侵害受容を解析することを目的とした。

## 3. 研究の方法

### 1) 統合失調症患者研究

（前向き研究）

DSM-IV によって精神科医が診断した統合失調症患者 96 名、健常者 123 名に文書で同意を得た後、熱刺激（Pathway:Medoc. Co. Ltd.

イスラエル）により実験的痛みを与え暖かさを感じた温度（Warm Detection Threshold:WDT）、暖かさが痛さに変わった温度（Heat Pain Threshold:HPT）、熱くて痛くて我慢できない温度（Heat Tolerance:HT）の測定を行った。さらに、最も痛かった刺激に対しその痛みと不快感の程度を visual analogue scale (VAS) で測定し、感じ方について McGill Pain Questionnaire を用いた検討を行った。患者の症状として PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) での評価を精神科医によって行った。統計は JMP9.01 を使い、Student-t 検定、多変量の相関はペアワイズ法で行った。

統合失調症患者 10 名に対し Contact Heat Evoked Potentials (CHEPs) の測定を行った。各刺激に対し、痛みの程度の回答を 10 点満点で求め、その時の誘発電位の Amplitude を解析した。

（後ろ向き研究）

大阪大学医学部付属病院のデータベースより統合失調症合併手術患者 17 名、他の精神疾患患者 18 名、コントロールとして明らかな精神疾患がカルテ上記載のない患者 83 名を対象とした。術式は乳癌・人工股関節置換・帝王切開を含む定型的な婦人科手術を対象とした。その術後鎮痛の状況について、定期投与の鎮痛薬量と追加投与の鎮痛薬量に分けてそれぞれの手術について調査を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、精神疾患患者を対象とした研究である。被験者への説明とインフォームド・コンセント、個人情報の厳重な管理（匿名化）などを徹底させた。また、本研究は、大阪大学倫理審査委員会において承認を受けている。

本研究の説明を行う過程や、強制的な態度や同意の強要をしないことはいうまでもない。研究参加の依頼を拒否したからといって、診療行為等に不合理または不公平なことが行われることは全くない。また、同意はいつでも文書によって撤回することができる。治療中の患者様に関しては、研究参加を依頼することが主治医によって不適切であると判断された場合は、その依頼は行わない。措置入院している患者様は対象から除外する。

### 2) 動物実験

6 週の SD ラットの頭部に不感電極を含む 3 か所に全身麻酔下に電極の埋め込みを行った。セボフルレン麻酔下に持続的脳波モニタリングをしながら足底にホルマリンを投与し、その脳波変化をとらえた。さらにインドメタシンの前投与を行いそのホルマリンによる脳波変化がどのように影響を受けるかについて解析した。

#### 4. 研究成果

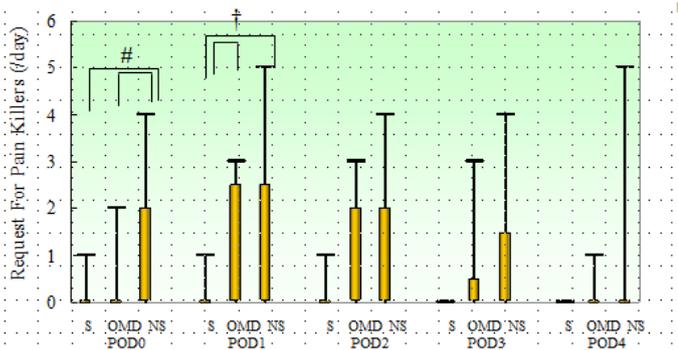
##### 1) 研究結果—統合失調症患者研究 (後ろ向き研究)

	Breast			THA			Gynecological		
	S (n=7)	OMD (n=3)	NS (n=29)	S (n=3)	OMD (n=5)	NS (n=25)	S (n=3)	OMD (n=9)	NS (n=29)
Age (yr)	52±12	49±4	55±12	44±29	47±21	53±5	43±16	49±8	48±11
Sex (M/F)	0/7	0/3	0/29	1/2	2/3	9/22	0/3	0/9	0/29
Height (cm)	158±8.0	158±6.2	156±7.4	160±4.7	161±16.1	158±5.8	155±4.7	160±6.3	158±5.8
Weight (kg)	60.4±13.1	49.0±4.4	53.1±8.7	63.2±5.5	64.8±21.6	53.8±8.2	69.4±13.5	63.8±16.7	58.0±10.0
BMI (kg/m <sup>2</sup> × 10 <sup>-5</sup> )	24.0±5.0	19.4±0.9	21.7±3.6	24.7±3.7	24.7±7.6	21.6±2.7	29.1±6.1	24.9±6.3	23.1±3.2
Antipsychotic drugs with CP conversion (mg)	631±499	48±53	0	250±348	128±326	0	353±352	16±32	0
usage of fentanyl during operation (mcg)	171±57	216±126	169±111	300±0	290±152	265±139	233±151	220±197	225±271

**Table1. Population Data**

Antipsychotic drugs were significantly different among three groups (repeated ANOVA and Dunnett test;  $p < 0.05$ )

上記のような患者群に対し調査を行った結果、乳癌術後、THA 術後のように本院では術式が定型的で術後鎮痛法が確立されているため有意差はなかったが、産婦人科開腹手術において手術日当日、翌日において鎮痛薬の追加投与量に有意差を認めた。術後2日目、3日目においても統合失調症患者ではほとんど鎮痛薬の追加投与を欲していなかった。このことから今回、患者数は少ないが、統合失調症患者は術後の侵害受容性疼痛に対して痛みを感じにくいことが明らかになった。



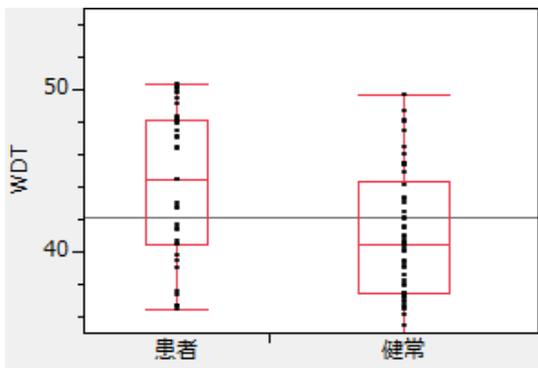
**Figure2 The number of additional request of pain killers during POD0-4 (Gynecological surgery)**

#: significantly different between Group NS and Group S/OMD (repeated ANOVA and Dunnett test;  $p < 0.05$ )

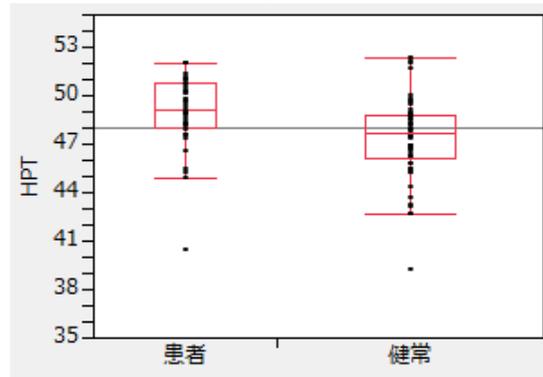
†: significantly different between Group S and Group NS/OMD (repeated ANOVA and Dunnett test;  $p < 0.05$ )

##### (前向き研究)

熱刺激で WDT は統合失調症患者において有意に高値 ( $P=0.00789$ ) を呈した。

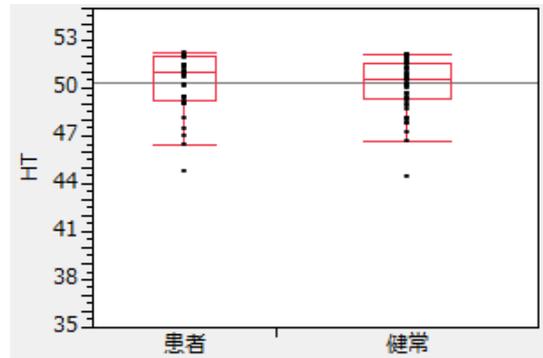


HPT は患者群で有意に高値 ( $P=0.0005$ ) で

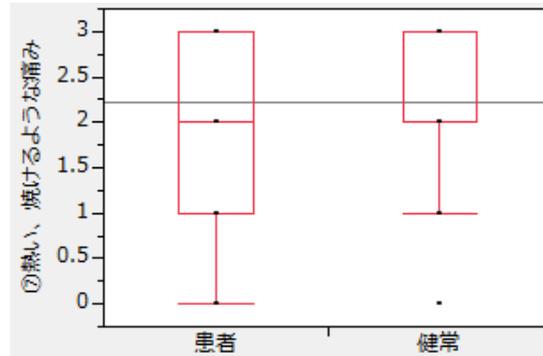


あった。

HT は有意差を認めなかった。



VAS については痛みの強さ (Intensity) 不快感 (Unpleasantness) とともに有意差を認めなかった。質問票の回答では「熱くて焼けるような痛み」のスコアが患者で有意に低値 ( $p < 0.05$ )



「かじり続けられるような痛み」、「割れるような痛み」のスコアがともに患者で高値であった ( $P < 0.01$ )。

測定値と患者の症状との関係では、WDT、HPT はいずれも相関は認めなかった。HT と陰性症状、評点 4 以上の陰性症状に逆相関を認めた。 ( $P < 0.05$ ) すなわち、陰性症状の得点が高いほど HT は低いという結果であった。また、陽性症状の得点と「かじり続けられるような痛み」「割れるような痛み」に相関を認めた ( $P < 0.05$ )。

誘発電位検査の結果、有意差を求めるには至らなかったが、患者の中に自覚的な痛みの



- 移によって観察できる、日本麻酔科学会第58回学術集会、神戸、5月19-21日(20日)、2011、ポスター発表
- 4) 中江 文、橋本 亮太、奥 知子、酒井 規広、柴田 政彦、眞下 節、痛みとは何か～統合失調症患者研究を通じた痛みの考察～、日本麻酔科学会第58回学術集会、神戸、5月19-21日(20日)、2011、口演
- 5) 中江 文、橋本 亮太、奥 知子、福本 素由己、大井 一高、安田 由華、山森 英長、武田 雅俊、柴田 政彦、眞下 節、痛みとは何か～統合失調症患者と健常者の痛みの感じ方の違い～、第40回日本慢性疼痛学会、東京、2月24-25日(25日)、2011、口演
- 6) 中江 文、橋本 亮太、前田 尚悟、奥 知子、安達 友紀、福本 素由己、大井 一高、安田 由華、山森 英長、酒井 規広、阪上 学、石垣 尚一、上出 寛子、萩平 哲、武田 雅俊、柴田 政彦、眞下 節、統合失調症患者の痛みの感受性、平成22年度岡崎生理研研究会『痛みの病態生理と神経・分子機構』岡崎、12月2-3日、2010、口演
- 7) Aya Nakae, Ryota Hashimoto, Shogo Maeda, Tomoko Oku, Motoyuki Fukumoto, Kazutaka Ohi, Yuka Yasuda, Hidenaga Yamamori, Norihiro Sakai, Gaku Sakae, Shoichi Ishigaki, Hiroko Kamide, Satoshi Hagihira, Masatoshi Takeda, Masahiko Shibata, Takashi Mashimo, Pain sensitivity changes in patients with schizophrenia, Neuroscience 2010, San Diego, USA, Nov.13-17(16) 2010, poster
- 8) 中江 文、橋本 亮太、前田 尚悟、奥 知子、安達 友紀、福本 素由己、大井 一高、安田 由華、山森 英長、酒井 規広、阪上 学、石垣 尚一、上出 寛子、萩平 哲、武田 雅俊、柴田 政彦、眞下 節、統合失調症患者における痛覚感受性の変化、第3回日本運動器疼痛研究会、名古屋、10月27日-28日、2010、口演
- 9) Norihiro Sakai, Aya Nakae, Ryota Hashimoto, Masaki Takashina, Takashi Mashimo, The less sensitivity to pain in patients with schizophrenia in a postoperative period, The 13th Asian Australasian Congress of Anesthesiologists, Fukuoka, Japan, June 1-5(3), 2010, poster,

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

眞下 節 (MASHIMO TAKASHI)

大阪大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：10110785

### (2)研究分担者

中江 文 (NAKAE AYA)  
大阪大学・大学院医学系研究科・特任准教授  
研究者番号：60379170

柴田 政彦 (SHIBATA MASAHIKO)  
大阪大学・大学院医学系研究科・  
寄付講座教授  
研究者番号：50216016

萩平 哲 (HAGIHIRA SATOSHI)  
大阪大学・医学部付属病院・講師  
研究者番号：90243229

### (3)連携研究者

橋本 亮太 (HASHIMOTO RYOTA)  
大阪大学・大学院大阪大学・金沢大学・  
浜松医科大学連合小児発達研究科附属  
子どものこころの分子統御機構研究  
センター・准教授  
研究者番号：10370983

(平成22年度は分担者として参加、23年度は連携研究者として参加)