

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 25 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24792169

研究課題名(和文) 痛みによるストレス反応を客観的にとらえる指標の検討

研究課題名(英文) The study of objective capture indicators stress reaction due to pain

研究代表者

栗原 淳(kurihara, jun)

東北大学・歯学研究科(研究院)・助教

研究者番号：10508899

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：痛みによるストレス反応を客観的にとらえる指標を検討することで、術後痛の早期からの抑制を目的とした。唾液 アミラーゼ活性は客観的なストレスマーカーになりうる可能性が示唆された。今後も追加の検討が必要であると考えられた。また、肥満細胞からトリプターゼは一次求心性線維の自由神経終末に存在するPAR-2に結合し、活性化させることで神経性炎症が惹起される。PAR-2は、術後早期の痛みの成立に関与するが、それ以降は他の因子が関与すると思われる。これからの研究課題として、検討する予定である。

研究成果の概要(英文)：By considering the objective and withstand indicators stress response by pain, aimed at suppression of the early post-operative pain. Salivary -amylase activity may potentially can become objective stress markers have been suggested. Future it also considered to require additional examination. Also, tryptase from mast cells bind to PAR-2 which is present in the free nerve endings of primary afferent fibers, neurogenic inflammation induced by activated. PAR-2 are involved in the establishment of early postoperative pain, later it thinks that other factors are involved. As a future research agenda, it is planned to study.

研究分野：口腔外科

キーワード：術後痛 ストレス反応 唾液 アミラーゼ活性 PAR-2

1. 研究開始当初の背景

痛みによるストレス反応を客観的にとらえる指標は、現在のところ明確なものは、あげられていない。

歯科治療および顎口腔外科領域の手術は、術中のみならず、術後も激しい疼痛や痛覚過敏の状態を引き起こし、患者へ多くの不快感を与えるばかりか、QOLも低下させる。

手術侵襲ならびにそれに伴う痛みによって生体には様々なストレス反応が引き起こされ、術後痛などの発生に深く関わっていると考えられている。

生体ストレス反応により刺激・産生される物質がいくつかのストレスマーカーとして確認されているが、周術期の痛みによるストレス反応を正確にとらえるものは確認されていない。

ストレスマーカーの中で痛みに対応するものとして、唾液 アミラーゼ活性および脂質過酸化物質である血清マロンジアルデヒド値があるが、痛みを定量・均一化した際のこれらの変動に関する研究は行われていない。また顎顔面領域の手術におけるこれらストレスマーカーの有用性についても、現在のところ確認されていない。

一般的に痛みの評価には、VAS (Visual analogue scale) 法が用いられている。この指標は簡便でかつ非侵襲的に使用できるという特徴を持ち、広く普及している方法であるが、患者もしくは被験者の主観によって左右されやすいという問題があり、また全身麻酔などの意識のない状態では使用できない。

痛覚伝導経路には複雑な疼痛制御機構があり、どのように麻酔薬が作用しているかは不明であるが、この部位に作用するいわゆる鎮痛薬とは異なったクラスの薬剤により術後疼痛反応が緩和されることが知られている。

さらに、手術による末梢神経損傷で放出される神経成長因子等が、疼痛制御機構に作用し、複雑な術後疼痛の発生を引き起こすことが示唆され、薬剤の感受性を変化させることが示されてきている。

術後痛などの痛みによるストレス反応により、生体には様々な有害事象が起こりうる。術後疼痛の軽減により、患者の QOL の向上を図ることが可能となる。これにより、入院期間の短縮ならびに医療費の削減につながる可能性が考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、顎顔面口腔外科領域の術後の疼痛の軽減することを目標とする。

第一に、健常者を対象に痛みを実験的に誘発し、知覚・痛覚定量分析装置を用いて定量・均一化した痛みに対する唾液 アミラーゼ活性等の変動を測定し、痛み刺激に対して有用かつ客観性のある指標になりうるかを検討する。

また、この変動が主観的な痛みと関連しているかを評価するため、VAS 法を利用した痛みと客観的な指標であるストレスマーカーとの関連を分析する。次の段階として、顎顔面口腔外科領域の手術患者に対して上記のストレスマーカーを周術期に測定し、その有用性を検討する。

研究期間内に検討する内容

1. 動物実験において術後痛の発生機序に関して検討する。具体的には肥満細胞の放出するケミカルメディエータの作用について検討する。
2. 臨床研究において健常者を対象に痛みを実験的に誘発し、知覚・痛覚定量分析装置を用いて定量・均一化した痛みに対する唾液 アミラーゼ活性等の変動を測定し、痛み刺激に対して有用かつ客観性のある指標になりうるかを検討する。
3. 顎顔面口腔外科領域の患者を対象に上記ストレスマーカーを測定し、周術期を通してどのような変動を示すかを観察し、その有用性を検討する。

本研究の特徴として、臨床研究と基礎研究を関連して行う点にあると考えている。

痛みによるストレス反応を客観的にとらえる指標を検討することで、術後痛の早期からの抑制を目的とした。

今回の研究は、手術侵襲と術中ストレス反応との関連性を明らかにし、術後痛発生のメカニズムを解明することで、実際の患者の医療を行う上でどのように作用し、役立っているかを検討できる研究でもある。

術後鎮痛状態が改善されれば患者の術後ストレスや不安が軽減され、術後の QOL を向上させることが可能となる。

これにより手術適応の拡大も可能となり、入院日数の短縮、ひいては医療費の削減へとつながると考えられる。

3. 研究の方法

(1) 臨床研究

公募した一般健常人を対象者とした。実験的な痛みの誘発は、重量によるものであり、先端の平坦な、直径 3mm のロッドの上におもりを負荷して皮膚を圧迫することで発生させる。

痛みを与える部位は、各被験者の下腿脛骨骨幹部前面とした。段階的におもりの負荷量を増加させ、痛みの強度を変化させる。

痛みの均一化を知覚・痛覚定量分析装置 Pain-vision により行い、

被験者が増大する電気刺激を最初に感じた電流値

= 最小感知電流

おもり・温度によって生じた痛みの大きさに相当する感覚を与えた電流値

= 痛み対応電流

を測定

これらより

痛み度 = (痛み対応電流 - 最小感知電流) / 最小感知電流

を決定し、均一化された痛みとする。

同等の痛みを 3 段階設定し、これらを誘発するおもり・温度を各被験者で決定する。測定項目はストレスマーカーと痛み度の相関関係で、唾液 α -アミラーゼ活性と VAS (Visual analogue scale) を用いる。

測定項目

- 1) ストレスマーカーと痛み度との相関関係
- 2) VAS 法により測定した痛みの値と痛み度との相関関係
- 3) VAS 法により評価した痛みの値とストレスマーカーと相関関係

(2) 基礎研究

近年、術後痛の発生機序の一つとして、肥満細胞の関与が示されてきている。粘膜組織や皮膚に存在する肥満細胞が種々の刺激により、肥満細胞が脱顆粒するとヒスタミン、セロトニン、トリプターゼ、PAF などのケミカルメディエーターが放出される。種々のケミカルメディエーターが放出されるが、このうち、トリプターゼは一次求心性線維の自由神経終末に存在する Protease-activated

receptor (PAR-2) に結合し、活性化させることで神経性炎症が惹起される。そこで、肥満細胞と PAR-2 ならびに術後痛との関連を調べるため、以下の実験を行った。

吸入麻酔薬による全身麻酔下に、PAR-2 のアゴニスト (SLIGRL-NH₂) を 1mM, 100 μ L にてラット足底に注射する。

注射後、30 分・1 時間・2 時間・4 時間・1 日・2 日・4 日・7 日において、あらかじめ設定した時間・日時に

- 1 自発痛
- 2 機械刺激
- 3 熱刺激
- 4 冷刺激

等の種々の刺激を与えて、痛覚過敏の状態を観察し、コントロール群と比較する。

4. 研究成果

(1) 臨床研究

唾液 アミラーゼ活性と痛み度は正の相関関係を示した。また、VAS と唾液 アミラーゼ活性は正の相関関係を示した。

このことより唾液 アミラーゼ活性は客観的なストレスマーカーになりうる可能性が示唆された。今後は他のストレスマーカーも含め、追加の検討が必要であると考えられた。

(2) 基礎研究

自発痛は 1mM SLIGRL-NH₂ にて惹起されたが、その反応は注射後 15 分以内で、ほぼ消失した。

機械刺激による逃避行動は、注射後 1 日目まで過敏化していたが、それ以降は術前値と変わらなかった。

熱刺激による逃避行動は 4 日後まで、続き、7 日後に消失していた。

冷刺激による逃避行動は観察できなかった。(実験方法が適切ではなかった。)

これらは PAR-2 を介して種々の TRP チャネルを活性化している可能性がある。

次に、ラット術後痛モデルを用いて PAR-2 のアンタゴニストの前処置効果を検討した。

10mM ENMD1068 100 μ L をラット足底部に皮下注射して、30 分後に足底切開した。

切開後、経時的に自発痛の観察および、機

械刺激、熱刺激に対する反応を評価した。

PAR-2 のアンタゴニストにより、術後早期の自発痛、機械的アロディニア、熱痛覚過敏が抑制された。これらより、PAR-2 は、術後早期の痛みの成立に関与するが、それ以降は他の因子が関与すると思われる。これからの研究課題として、検討する予定である。

5．主な発表論文等

6．研究組織

(1)研究代表者

栗原 淳 (kurihara, Jun)
東北大学・大学院歯学研究科・助教
研究者番号：10508899