

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25870179

研究課題名(和文) 苦痛を訴えられない慢性創傷を有する高齢患者の客観的創部痛アセスメント指標の開発

研究課題名(英文) Development of objective evaluation for wound pain in elderly patients with chronic wounds

研究代表者

玉井 奈緒 (TAMAI, Nao)

東京大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：80636788

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：自ら訴えることのできない患者の創部痛を客観的にアセスメントできる指標の作成を目的に実施した。本研究では静脈性潰瘍を有する成人患者を対象とし、非侵襲的にモニタリング可能な皮膚温・創滲出液中の疼痛関連マーカーと主観的な疼痛との関連を検討した。滲出液の採取は創部へのガーゼ貼付により、安全・安楽に実施することが可能であった。皮膚温では周囲皮膚より創内の温度が高い群は強い痛みを訴えていた。滲出液中のNGFは主観的評価の持続的・間欠的・神経障害性痛と負の相関を示し、S100A8/A9は現在の痛みの強さと正の相関を示した。これらのバイオマーカーが客観的な創部痛評価指標の一助となる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：To clarify the associations between the self-evaluated pain status and, skin temperature and two pain biomarker candidate in exudate from venous leg ulcer (VLU) for establishment of an objective pain evaluation. Each participant with VLU self-evaluated their pain status at each examination using the numerical rating scale and the short-form McGill Pain Questionnaire 2. The NGF and S100A8/A9 concentrations in the VLU exudate were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. The association between each pain status and, skin temperature and the two standardized protein concentrations was evaluated. Thirteen participants were analyzed. The pain intensity of the high temperature group was significantly higher than the normal temperature group. The standardized NGF concentration was negatively correlated with continuous, intermittent, and neuropathic pain. The standardized S100A8/A9 concentration was positively correlated with present pain intensity.

研究分野：老年看護学、創傷看護学

キーワード：疼痛 慢性創傷 高齢者 滲出液

1. 研究開始当初の背景

近年の高齢化に伴い、褥瘡や下肢潰瘍等の慢性創傷を保有する寝たきり高齢患者の数は増加している。慢性創傷は栄養状態等の全身的要因や圧迫、感染といった局所要因が複合的に関与すること、対象者の多くが高齢者であること等から、治癒遅延状態に陥りやすく、長期に渡るケアが必要である。慢性創傷の中でも動脈性・静脈性の下肢潰瘍は特に激しい創部痛を伴うことが多く、長期間の創部痛は患者の苦痛を増強させ、不眠や抑うつ状態に陥らせることもあり(Chrisman, 2010)、健康関連QOLを有意に低下させるという問題がある(Gonzalez-Consuegra, 2011)。

国際疼痛学会によると、痛みとは“実質的あるいは潜在的な組織損傷に起因するか、もしくは組織損傷から派生する不快な感覚的情動的体験”であると定義されている(Merskey, 1994)。つまり「痛み」とは各人独特の感覚的情動的要素を含むものであるため(宮崎, 2006)これまで主観的な評価方法の重要性が広く理解され、癌患者の痛みの評価をはじめとして visual analogue scale (VAS)や numeric rating scale(NRS)、face scale、McGill 疼痛質問票等(Chrisman, 2010)に代表される主観的アセスメント方法がゴールドスタンダードとして用いられてきた(中村, 2006)。

しかし上述の主観的アセスメント方法はいずれも患者自身が採点しなければならないため、意識障害を有する患者や認知症患者の日常生活を支援する看護師は、苦痛を十分表現できない患者のケアにあたり、訴えられない患者の疼痛の有無や強さ、種類の判断に苦慮すると共に、大きなジレンマを抱えながらケアを行ってきた。特に未曾有の高齢社会を迎えている今日の日本においては遷延性の意識障害を有する寝たきり高齢者や認知症患者の増加と共に、自ら苦痛を訴えることができない高齢患者も増えると予測される。これらのことから、従来一般的に用いられてきた主観的アセスメント方法のみでは疼痛を把握できないため、十分な疼痛管理や必要な看護ケアを受けられず、患者のQOLを維持できない可能性がある。そこで、訴えることのできない患者の尊厳を守り、健康関連QOLを改善するためにも、創部痛を客観的に感知可能な方法の開発と発展が必要であるが、創部痛の客観的な測定指標としてもゴールドスタンダードは確立されていない。

本研究ではまず、慢性創傷の中でも痛みが強いと言われている静脈性下肢潰瘍(Venous Leg Ulcer, VLU)を有する患者に着目し、無侵襲・非拘束で客観的に創部痛を捉えることができるアセスメント指標の抽出を目指す。

2. 研究の目的

痛みを訴えることができ、VLUを有する患者を対象とし、主観的な痛みの訴えと客観的な指標としての皮膚温・浸出液中の疼痛関連マ

ーカーの測定方法と、これらの関連を検討することとした。

3. 研究の方法

(1) 研究デザイン

創部痛と皮膚温の関係

2次データ解析であった。

創部痛と浸出液中の疼痛関連マーカーの関係

横断的観察研究であった。

いずれも東京大学および関連施設の倫理委員会の承認を得て実施した。

(2) 対象者

創部痛と皮膚温の関係

神奈川県内の総合病院に通院しており、VLUと診断され、質問紙への回答が可能な患者であった。2010年4月から11月にリクルートを実施した。

創部痛と浸出液中の疼痛関連マーカーの関係

神奈川県内の総合病院もしくは、東京都内の血管外科専門病院に通院しており、VLUと診断された患者であった。2014年4月から10月にリクルートを実施した。

(3) 方法

創部痛と皮膚温の関係

年齢、性別、body mass index (BMI)、創傷保有期間は、診療録から収集した。対象者の通常の創傷ケア中に、創部と周囲皮膚を含む部分のサーモグラフィを撮影した。創傷ケア実施後に対象者は、短縮版マギル質問紙(SF-MPQ)に回答した。

サーモグラフィ画像のアセスメントは、創底の温度より周囲皮膚が均一でなく、特異的に高い部分がある患者を高温群、温度が均一な患者をノーマル群とした(図1)。判定は研究者、WOCNの資格を有する研究者、創傷ケアを専門とする研究者が行った。評定者間一致率は0.9以上であった。

高温群とノーマル群の2群間のSF-MPQの痛みスコアを比較するため、Wilcoxonの順位和検定を行った。

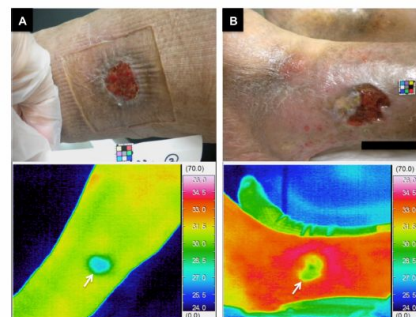


図1 創部とサーモグラフィ画像
A; ノーマル群、B; 高温群

創部痛と滲出液中の疼痛関連マーカーの関係

年齢、性別、BMI、創傷保有期間を診療録から情報収集した。

対象者は創傷ケア前に NRS で現在の痛みの強さを評価した。その後創部洗浄後に、創部の写真撮影、滲出液採取を行った。

滲出液採取は、滅菌ガーゼを創部に 3 分間貼付した後に、回収し、10mL のリン酸緩衝生理食塩水に浸し、分析まで -80 度で保管した。分析時には、解凍したサンプルを 30 分間 15,000rpm で遠心分離を行い、その上清を使用した。滲出液中の総蛋白濃度を Micro BCA™ Protein Assay Kit (Thermo Fisher Scientific Inc. IL, USA) で測定した。滲出液中の NGF 濃度測定は Human Beta-NGF ELISA Kit (RayBiotech Inc., GA, USA)、S100A8/A9 の濃度測定は Human S100 Calcium-binding Protein A8/A9 Complex (S100A8/A9) ELISA Kit (Cusabio Biotech, Wuhan, China) を用いた。

すべての創傷ケア終了後、対象者は SF-MPQ を評価した。創部の状態は、研究者が DESIGN ツールを用いて評価した。創サイズは ImageJ (National Institutes of Health, MD, USA) を用いて測定した。タンパク質濃度は創面積で標準化した。

痛みの強さと滲出液中の疼痛関連マーカー濃度の関係を Spearman の相関係数を用いて評価した。分析には JMP Pro Version 11.0.0 (SAS Institute Inc., NC, USA) を用いた。

4. 研究成果

創部痛と皮膚温の関係

8 名の患者の 39 画像の測定結果を得た。6 名が女性であった。年齢は 76.5 (四分位範囲; 65.8-82.8) 歳であり、創傷保有期間は 15.5 (6.0-23.0) 週であった。

22 画像が高温群、17 画像がノーマル群であった。高温群とノーマル群の SF-MPQ の比較では、全体的な痛み (PRI) (中央値 [四分位範囲]=5.0 [2.0-13.0]) (Z=-2.981, P=0.003)、感覚的な痛み (中央値 [四分位範囲]=4.0 [2.0-11.0]) (Z=-3.083, P=0.002)、情動的な痛み (中央値 [四分位範囲]=0.0 [0.0-3.0]) (Z=-2.764, P=0.006)、現在の痛みの強さ (PPI) (中央値 [四分位範囲]=1.0 [1.0-2.0]) (Z=-2.639, P=0.008) において、高温群がノーマル群よりも有意に高値であった (図 2, A-E)。

以上より、炎症による VLU の痛みをサーモグラフィを用いることで、客観的に評価できる可能性が示唆された。

創部痛と滲出液中の疼痛関連マーカーの関係

20 名の患者がリクルートされ、最終的には 13 名の患者の 30 サンプルを分析に使用した。年齢は 73.0 (47.5-76.5) 歳、BMI 値は 26.4 (21.0-33.1) kg/m²、創傷保有期間は 13.5

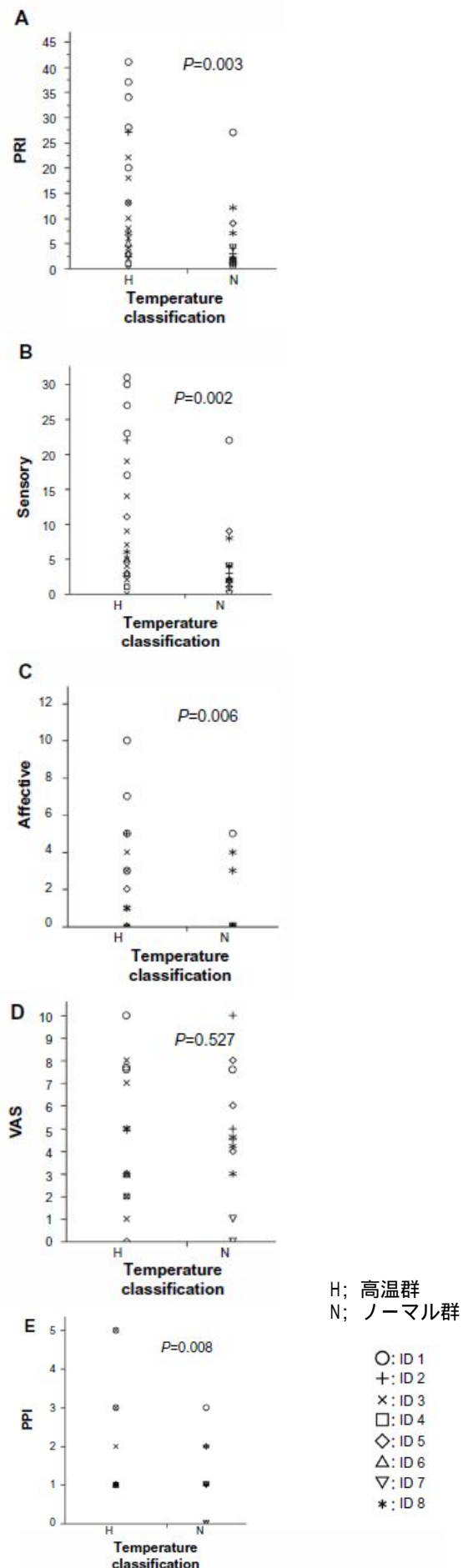


図 2 高温群とノーマル群の痛みの強さの比較

(5.0-42.0) 週であった。

30 サンプルのうち、29 サンプルが真皮までの創傷であった。非ステロイド抗炎症剤を内服していたのは29 サンプルであった。

現在の痛みの強さは NRS で 3.0 (0.8-5.0) であった。SF-MPQ-2 の持続的な痛み、間欠的な痛み、神経因性疼痛、情緒的な痛み、トータルスコアはそれぞれ、18.5 (6.5-30.0)、11.5 (0.0-28.5)、13.5 (3.0-22.3)、0.0 (0.0-10.0)、54.0 (13.3-78.5) であった。

NGF 濃度は 2 つのサンプルで、S100A8/A9 濃度は 8 つのサンプルで検出不可能であった。NGF 標準化濃度の中央値は、0.85(0.32-1.70) pg/mL/cm²、S100A8/A9 の標準化濃度の中央値は、0.05 (0.04-0.11) ng/mL/cm² であった。

NGF 標準化濃度は、持続的な痛み($\rho = -0.47$, $P = 0.01$)、間欠的な痛み($\rho = -0.48$, $P = 0.01$)、神経因性疼痛($\rho = -0.51$, $P = 0.01$)、トータルスコア($\rho = -0.46$, $P = 0.01$)と、負の相関を認めた。S100A8/A9 標準化濃度は、現在の痛み($\rho = 0.46$, $P = 0.03$)、持続的な痛み($\rho = 0.48$, $P = 0.03$)と、正の相関を示した(表 1)。創サイズと痛みの強さは相関しなかった。

表 1 Associations between pain intensity and standardized NGF and S100A8/A9 concentrations

	NGF (n = 28)		S100A8/A9 (n = 22)	
	ρ	P	ρ	P
NRS (present pain intensity)	-0.24	0.23	0.46	0.03
SF-MPQ-2				
Continuous pain	-0.47	0.01	0.48	0.03
Intermittent pain	-0.48	0.01	0.32	0.15
Neuropathic pain	-0.51	0.01	0.19	0.40
Affective descriptors	-0.11	0.58	0.30	0.18
Total score	-0.46	0.01	0.31	0.17

Notes: Values are presented as the calculated Spearman's correlation coefficient (ρ) followed by the P value. The measured protein concentrations were standardized according to the wound area.

Abbreviations: NRS, 10-points numerical rating scale; SF-MPQ-2, short-form McGill Pain Questionnaire 2; NGF, nerve growth factor.

本研究は VLU の滲出液に着目し、客観的かつ非侵襲的に痛みをアセスメントすることができる指標を探索した初めての取り組みである。

現在の痛みの強さである NRS の値は S100A8/A9 の標準化濃度と相関していた。これは NSAIDs の使用が影響していると考えられた。NSAIDs は、プロスタグランジン E2 の合成のためのアラキドン酸カスケードを抑制する。プロスタグランジン E2 は侵害受容器を感作し、炎症性メディエーターとして鎮痛作用を要する。その細胞外機能として、S100A8/A9 はアラキドン酸輸送に関与している (Kannan, 2003)。以上より S100A8/A9 は現在の痛みの強さを反映している可能性がある。

一方で NGF 標準化濃度は、持続的、間欠的、神経因性疼痛と負の相関を示した。NGF 標準

化濃度は炎症の亢進によって、分泌量が多くなるほど滲出液中で自身の分解が亢進し、滲出液中の動態として持続的な痛み、間欠的な痛みと負の相関を示したと思われた。N

本研究により、滲出液中から疼痛関連マーカーを検出できる可能性が示唆された。今後は、これらの指標の有用性についてのさらなる検証が必要である。

[引用文献]

・Chrisman CA. Care of chronic wounds in palliative care and end-of-life patients. *International wound journal* 7: 214-235, 2010.

・Gonzalez-Consuegra RV, Verdu J. Quality of life in people with venous leg ulcers: an integrative review. *Journal of advanced nursing* 67: 926-944, 2011.

・Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain - descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms (second ed.) Task force on taxonomy. Seattle, IASP press, 1994.

・宮崎東洋. The Fifth Vital Sign -痛みの評価-. *慢性疼痛*, 25(1): 31-40, 2006.

・中村重敏. 痛みの評価尺度 -VAS, NRS, McGill pain questionnaire, face scale-. *理学療法*, 23(1), 67-73, 2006.

・Kannan S. Inflammation: a novel mechanism for the transport of extracellular-nucleotide-induced arachidonic acid by S100A8/A9 for transcellular metabolism. *Cell Biol Int* 2003;27:593-5.

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)

[雑誌論文](計1件)

・Goto T, Naito A, Tamai N, Nakagami G, Oe M, Sanada H. Objective evaluation for venous leg ulcer-related nociceptive pain using thermography. *Chronic Wound Care Management and Research*. 2014;1:23-30. DOI:https://dx.doi.org/10.2147/CWCMR.S67054

[学会発表](計2件)

・後藤大地, 内藤亜由美, 玉井奈緒, 麦田裕子, 仲上豪二郎, 孟真, 真田弘美. サーモグラフィ画像を用いた静脈性下肢潰瘍に起因する痛みの客観的評価. *日本創傷・オストミー・失禁管理学会誌*. 2014;(18)2. (第23回日本創傷・オストミー・失禁管理学会学術集会, 213, 5月).

・後藤 大地, 玉井 奈緒, 仲上 豪二郎, 峰松 健夫, 北村 言, 内藤 亜由美, 広川 雅之, 下川 千佐子, 真田 弘美. 静脈性下腿潰瘍の滲出液中の神経成長因子および S100A8/A9 は創傷の痛みと関係する. *日本創傷・オストミー・失禁管理学会誌*第 24 回学

術集会抄録集. 2015;(19)2:150. (第24回
日本創傷・オストミー・失禁管理学会, 千葉,
5月)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

玉井 奈緒 (TAMAI, Nao)
東京大学医学系研究科・助教
研究者番号: 80636788

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし