

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 8 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460612

研究課題名(和文) 開胸術後遷延痛における早期治療介入の予防効果と危険因子同定(遺伝子多型解析含む)

研究課題名(英文) Prevention and risk factors identification of early intervention in persistent pain after thoracotomy.

研究代表者

高橋 良佳 (TAKAHASHI, Yoshika)

順天堂大学・医学部・助教

研究者番号：70445550

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：研究開始後、患者のリクルートに問題が生じたため、研究計画を変更し観察研究に変更を行った。追跡可能であった15名の患者に関して、術後遷延痛の発生率は33%、NRS 5の強い痛みを残した患者は13%であった。創部の長さ(P=0.04)、手術時間(P=0.04)、麻酔時間(P=0.04)は術後遷延痛発生予測因子であった。

また、多施設共同研究として亜急性期術後研究会を発足させ、肺悪性腫瘍手術に関して後方視的研究を行った。511名の患者のうち、術後遷延痛発生率は術後3か月で17.8%、術後6か月で11.5%だった。術前の鎮痛薬使用は3か月後の、女性は6か月後の術後遷延痛発生と関連がみられた。

研究成果の概要(英文)：Fifteen patients who underwent thoracotomy for lung cancer were recruited. We analyzed the incidence of post-thoracotomy pain syndrome: PTPS, and predicting factors of PTPS. The incidence of PTPS two months after thoracic surgeries was 33%, and 13% of patients experienced severe pain (NRS 5). These results are consistent with results of previous reports. The length of incision and duration of anesthesia/ surgery are found to be predicting factors, assuming that greater surgical stress would cause more inflammation and develop central sensitization which prolong pain.

A retrospective study was performed for patients who underwent lung cancer surgery at seven university hospitals in Japan in 2013. The prevalence of PTPS at 3 and 6 months were 18% and 12% after lung surgery. In multivariate logistic regression analysis, preoperative analgesic use was found to be associated with PTPS. Female gender was significantly associated with PTPS 6 months.

研究分野：麻酔科学、疼痛制御学、社会学

キーワード：肺がん 開胸術後痛 術後遷延痛 危険因子 観察研究

### 1. 研究開始当初の背景

人類の長い歴史の中で、ここ数十年の公衆衛生の進歩は平均寿命を飛躍的に延ばし、加えて手術・麻酔を含む医療技術の進歩により、手術対象となる患者数も増加傾向にある。疼痛は、手術や外傷、感染などによって誘起されるが、回復と共に軽減・消失する。しかし、原因となる病態が治癒したにも関わらず、痛みが持続することがある。術後遷延痛はこの代表的な病態であり、世界疼痛学会でも解決すべき重要課題の1つとして掲げている。薬剤や医療機器の選択肢の拡大、機器や技術の進歩により、術直後の疼痛管理は大きな進歩がみられている。しかし術後数ヶ月、場合によっては何年も持続する術後遷延痛に関しては、いまだ具体的な解決法がないのが現状である。報告により多少の差はあるものの、術後急性期の痛みの強さと慢性痛への移行には相関関係が認められている。また、手術や疾患そのものへの不安や恐怖などの心理的要因が関係していることも報告されている。しかしながら、これらの研究における課題として 術後遷延痛は慢性痛であるにも関わらず術後の観察期間が十分でない 明確な評価方法やプロトコルが明示されていない 痛みのみの評価であり、生活の質の評価がない 本邦での前向き研究がない、などが挙げられる。

術後遷延痛の中でも肺癌などの手術に伴う開胸術後遷延痛は 30-40%と頻度が高く、また強い痛みを有するものは 10%、と全ての手術の中で最も高い頻度である。また、本邦における死亡原因の第一位は悪性新生物(がん)であり、全がんの中で肺がんは死亡原因の第一位を占めている。また手術件数の増加に伴って術後遷延痛患者数も増加することが予測され、これは非常に深刻な公衆衛生上の問題であるとの指摘がある。

### 2. 研究の目的

周術期の鎮痛のみならず、術後長期的にも痛みのない生活まで見通した戦略を立てていくことは、我々麻酔科医・ペインクリニックの使命である。そこで今回は 肺がんは本邦での死亡原因第1位であり、術後遷延痛の中でも頻度が高く、難治性である神経障害性痛の要素も含む、ことからその社会的損失が大きい開胸術後遷延痛に焦点を当て、危険因子の同定を行う。術前から術後長期に渡り、量的・質的な痛み、心理的要因、生活の質、遺伝子多型に関して前向き研究を行い、早期からの痛みの専門家の治療介入の予防効果を検証する。また経時的変化を追うことで、急性痛が慢性痛に移行する機序についても明らかにし、痛み治療や社会に還元する。

### 3. 研究の方法

(1) 順天堂大学病院呼吸器外科で肺癌手術予定の患者のうち同意の取れたものを対象とし、(A)ペインクリニックを定期受診する

群(介入群)と(B)呼吸器外科外来受診のみの群(対照群)に分けデータを収集する。

(2)術前に年齢、性別、Body Mass Index、喫煙歴、他の慢性疼痛疾患の有無、内服中の薬剤、合併症、質問票の情報を取得。質問票としては、痛みの定量的評価として 0-10 の数字で表す Numerical Rating Scale: NRS、質的評価として Pain DETECT (神経障害性痛の評価)、不安・抑うつの評価として Hospital Anxiety and Depression Scale: HADS・破局的思考の評価として Pain Catastrophizing Scale: PCS、生活の質として Pain Disability Assessment Scale: PDAS を使用する。

(3)術中または術後(必要時採血と同じタイミングで)血液検体を採取し、共同研究者の東京都医学研究所依存性薬物プロジェクトチームに遺伝子多型解析を依頼する。周術期は、手術記録に創部(部位・大きさ)

(4)開胸器・ドレーンの留置部位・使用時間に関して記載をする。術中の麻酔管理としては胸部硬膜外麻酔併用全身麻酔または全身麻酔とし、麻酔方法は術式によって同一のものとする。手術時間、麻酔時間、手術中に使用した局所麻酔・鎮痛薬の量が術後の遷延痛に影響を与えるのかも検討する。

(5)術後は質問票への回答(外来に来られない患者には郵送で行う)を術後6ヶ月(退院前、1・2・6ヶ月後)までフォローする。介入群は患者の痛みに応じてペインクリニックが術後早期から集学的治療を行い、対照群は呼吸器外科の現行の対応とする。また、原疾患のフォローアップは呼吸器外科医が行う。術後2ヶ月後を術後遷延痛と定義し(世界疼痛学会の定義による)、その時点で痛みがある群とない群に分けて危険因子を同定する。

(6)日本ペインクリニック学会、日本麻酔科学会などの学会にも働きかけ、多施設でのデータ収集、治療戦略構築のためのワーキンググループの発足も視野に入れる。

### 4. 研究成果

我々は、呼吸器外科、麻酔科、ペインクリニック、遺伝子多型解析チームと共同で研究を開始したものの、患者のリクルートに問題が生じたため、各部署と協議の上、研究計画を変更し介入試験から観察コホート研究に変更を行った。観察研究で15名の患者を追跡することができた。

15名の患者に関して、術後2ヶ月の時点で Numerical Rating Scale: NRS 4の患者を術後遷延痛群、NRS<4の患者を自然軽快群として危険因子同定を行った。平均年齢(標準偏差)は 67±14歳であった。術後遷延痛の発生率は33%、NRS 5の強い痛みを残した患者

は13%であった。5名が術後遷延痛群、10名が自然軽快群に割り当てられた。喫煙指数 (Brinkman Indexで評価)、術前の痛み、Pain DETECT、HADS、PCS、PDASは2群間で差がなかった。創部の長さ (P=0.04)、手術時間 (P=0.04)、麻酔時間 (P=0.04)は術後遷延痛群で長かった (Fig1,2)。本研究の結果は世界疼痛学会で報告した。

**Results:**

**Fig1:** multiple coefficient of determination (contribution ratio)

|             |       |
|-------------|-------|
| R           | 0.945 |
| R2          | 0.893 |
| adjusted R2 | 0.303 |

High R and R2, while adjusted R2 was 0.303

**Fig2:** Correlations between factors

|          | Sex    | Age    | BMI    | B.I    | Ane Time     | Ope Time |
|----------|--------|--------|--------|--------|--------------|----------|
| Sex      | 1      |        |        |        |              |          |
| Age      | 0.178  | 1      |        |        |              |          |
| BMI      | -0.538 | -0.088 | 1      |        |              |          |
| B.I      | -0.278 | 0.234  | 0.506  | 1      |              |          |
| Ane Time | -0.222 | -0.017 | 0.312  | 0.022  | 1            |          |
| Ope Time | -0.166 | 0.142  | 0.068  | -0.076 | <b>0.839</b> | 1        |
| Rib Cut  | -0.471 | -0.416 | 0.035  | -0.315 | 0.452        | 0.341    |
| Scar     | -0.266 | 0.035  | 0.382  | 0.358  | <b>0.767</b> | 0.62     |
| Pre Pain | 0.055  | 0.026  | 0.219  | -0.131 | 0.412        | 0.542    |
| Pre A    | -0.032 | -0.027 | 0.094  | -0.355 | -0.034       | -0.076   |
| Pre D    | 0.313  | 0.366  | -0.071 | 0.17   | 0.441        | 0.443    |
| 2m NRS   | -0.09  | -0.004 | 0.152  | -0.039 | 0.4          | 0.46     |

**Fig2:** (continued)

| Rib Cut | Scar   | Pre Pain | Pre A  | Pre D  | 2m NRS |
|---------|--------|----------|--------|--------|--------|
|         |        |          |        |        |        |
|         |        |          |        |        |        |
|         |        |          |        |        |        |
|         |        |          |        |        |        |
|         |        |          |        |        |        |
| 1       |        |          |        |        |        |
| 0.142   | 1      |          |        |        |        |
| -0.026  | 0.084  | 1        |        |        |        |
| 0.378   | -0.307 | -0.277   | 1      |        |        |
| 0.04    | 0.119  | 0.378    | -0.055 | 1      |        |
| -0.296  | 0.446  | 0.543    | -0.546 | -0.028 | 1      |

Pre A: preoperative HADS-Anxiety, Pre D: preoperative HADS-Depression,

また、多施設共同研究として亜急性期術後研究会を発足させ、術後遷延痛のうち発生頻度の高い肺悪性腫瘍手術 (Group L) に関して、他施設で後ろ向きにデータを収集し、解析を行った。術後3か月、術後6か月の時点での痛みと鎮痛薬の使用割合を調査した。日本国内7大学病院の2013年1年間のデータのカルテレレビューを行った。511人の患者のうち、術後遷延痛を発生していたものは術後3か月で17.8% (91/511人)、術後6か月で11.5% (44/511人) だった。術後3か月で鎮痛薬を使用していた患者は15.7% (80/511人)、8.6% (44/511人) であった。(Table 1)

Table1: 施設ごとの患者背景

| Group L                        | Jikei   | Juntendo | KPU      |
|--------------------------------|---------|----------|----------|
| N                              | 57      | 72       | 87       |
| Age, mean (SD), years          | 67 (11) | 66 (13)  | 67 (14)  |
| Gender; Male:Female, %         | 77:23   | 64:36    | 56:44    |
| Preoperative analgesics, N(%)  | 3 (5)   | 4 (6)    | 12 (14)  |
| Procedure, N(%)                |         |          |          |
| Thoracotomy                    | 1 (2)   | 71 (99)  | 10 (11)  |
| VATS                           | 56 (98) | 1 (1)    | 77 (89)  |
| Anesthesia type, N(%)          |         |          |          |
| General alone                  | 1 (2)   | 2 (3)    | 87 (100) |
| Epidural + General             | 54 (95) | 70 (97)  | 0 (0)    |
| Regional nerve block + General | 2 (4)   | 0 (0)    | 0 (0)    |
| Radiation therapy, N(%)        | 14 (25) | 25 (35)  | 46 (53)  |
| Chemotherapy, N(%)             | 2 (4)   | 1 (1)    | 7 (8)    |
| Outcomes, N (%)                | Jikei   | Juntendo | KPU      |
| 3M Pain                        | 2 (4)   | 6 (8)    | 16 (18)  |
| 3M Analgesics                  | 5 (9)   | 6 (8)    | 10 (11)  |
| 6M Pain                        | 1 (2)   | 6 (8)    | 9 (10)   |
| 6M Analgesics                  | 1 (2)   | 3 (4)    | 5 (6)    |
| Consultation with Pain Clinic  | 0 (0)   | 1 (1)    | 4 (5)    |

Table1 (続き)

| Shinshu | Tottori | Toyama   | Gifu    | Combined |
|---------|---------|----------|---------|----------|
| 92      | 80      | 43       | 80      | 511      |
| 67 (10) | 68 (12) | 69 (9)   | 66 (11) | 67 (12)  |
| 47:53   | 63:38   | 63:37    | 69:31   | 61:39    |
| 7 (8)   | 7 (9)   | 5 (12)   | 1 (1)   | 39 (8)   |
| 27 (29) | 28 (35) | 10 (23)  | 70 (88) | 217 (42) |
| 65 (71) | 52 (65) | 33 (77)  | 10 (13) | 294 (58) |
| 12 (13) | 12 (15) | 0 (0)    | 0 (0)   | 114 (22) |
| 80 (87) | 67 (84) | 43 (100) | 69 (86) | 383 (75) |
| 0 (0)   | 1 (1)   | 0 (0)    | 11 (14) | 14 (3)   |
| 25 (27) | 33 (41) | 17 (40)  | 39 (49) | 199 (39) |
| 1 (1)   | 4 (5)   | 3 (7)    | 3 (4)   | 21 (4)   |
| Shinshu | Tottori | Toyama   | Gifu    | Combined |
| 28 (30) | 13 (16) | 12 (28)  | 14 (18) | 91 (18)  |
| 20 (22) | 13 (16) | 10 (23)  | 16 (20) | 80 (16)  |
| 23 (25) | 7 (9)   | 6 (14)   | 7 (9)   | 59 (12)  |
| 16 (17) | 6 (8)   | 4 (9)    | 9 (11)  | 44 (9)   |
| 6 (7)   | 0 (0)   | 0 (0)    | 4 (5)   | 15 (3)   |

術前の鎮痛薬使用は3か月後の術後遷延痛発生と関連があった (OR=3.9, [95%CI 1.8-8.3])。女性は6か月後の術後遷延痛発生と関連がみられた (OR=2.9, [95%CI 1.7-5.2])。(Table2,3)

Table2-1: 術後3か月で痛みあり/なし患者の比較

| Group L                        | 3M       |          | P value |
|--------------------------------|----------|----------|---------|
|                                | pain (+) | pain (-) |         |
| N                              | 91       | 420      |         |
| Age, mean (SD), years          | 67 (11)  | 67 (12)  | 0.96    |
| Gender; M:F, %                 | 55 / 45  | 63 / 37  | 0.19    |
| Preoperative analgesics, N(%)  | 16 (18)  | 23 (5)   | < 0.001 |
| Procedure, N(%)                |          |          | 0.64    |
| Thoracotomy                    | 41 (45)  | 176 (42) |         |
| VATS                           | 50 (55)  | 244 (58) |         |
| Anesthesia type, N(%)          |          |          | 0.48    |
| General alone                  | 18 (20)  | 96 (23)  |         |
| Epidural + General             | 69 (76)  | 314 (75) |         |
| Regional nerve block + General | 4 (4)    | 10 (2)   |         |

Table2-2: 術後6か月で痛みあり/なし患者の比較

| Group L                        | 6M       |          | P value |
|--------------------------------|----------|----------|---------|
|                                | pain (+) | pain (-) |         |
| N                              | 59       | 452      |         |
| Age, mean (SD), years          | 66 (10)  | 67 (12)  | 0.47    |
| Gender; M:F, %                 | 39 / 61  | 64 / 36  | < 0.001 |
| Preoperative analgesics, N(%)  | 8 (14)   | 31 (7)   | 0.07    |
| Procedure, N(%)                |          |          | 0.78    |
| Thoracotomy                    | 26 (44)  | 191 (42) |         |
| VATS                           | 33 (56)  | 261 (58) |         |
| Anesthesia type, N(%)          |          |          | 0.87    |
| General alone                  | 13 (22)  | 101 (22) |         |
| Epidural + General             | 45 (76)  | 338 (75) |         |
| Regional nerve block + General | 1 (2)    | 13 (3)   |         |

Table3-1: 多変量ロジスティック回帰解析の結果 (術後3か月)

|                         | OR   | 95% CI    | P value |
|-------------------------|------|-----------|---------|
| Group L                 | 3M   |           |         |
| Age                     | 1.00 | 0.98-1.01 |         |
| Female gender           | 1.30 | 0.76-2.05 | 0.38    |
| Preoperative analgesics | 3.92 | 1.84-8.28 | < 0.001 |

Table3-1: 多変量ロジスティック回帰解析の結果 (術後6か月)

|                         | OR   | 95% CI    | P value |
|-------------------------|------|-----------|---------|
| Group L                 | 6M   |           |         |
| Age                     | 1.00 | 0.97-1.02 |         |
| Female gender           | 2.90 | 1.66-5.17 | < 0.001 |
| Preoperative analgesics | 2.43 | 0.97-5.55 | 0.06    |

OR: Odds Ratio, CI: Confidence Interval  
本研究は第 16 回世界疼痛学会で発表を行った。

また、本研究の結果を基に、多施設コホート研究のプロトコールを作成し、各研究機関での倫理申請を行っているところである。術後遷延痛に関する啓蒙活動として、日本ペインクリニック学会、世界疼痛学会バンガラディッシュ分科会での講演も行った (学会発表参照)。

#### 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 12 件)

Fukui M, Suzuki K, Oh S, Matsunaga T, Miyasaka Y, Kawagoe I, et al. Distribution of interstitial pneumonia: a new radiological predictor of 90-day mortality after resection of lung cancer. *Surg Today*. 2016;46:66-73.

Kawagoe I, Hayashida M, Suzuki K, Kitamura Y, Oh S, et al. Anesthetic Management of Patients Undergoing Right Lung Surgery After Left Upper Lobectomy: Selection of Tubes for One-Lung Ventilation (OLV) and Oxygenation During OLV. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016;30:961-6.

Kawagoe I, Inada E, Ishikawa S, Matsunaga T, Takamochi K, et al. Perioperative management of carinal pneumonectomy: a retrospective review of 13 patients. *J Anesth*. 2015;29:446-9.

Koga R, Iseki M, Ishikawa R, Enomoto T, Takahashi Y, Iseki M: Herpetic pain with complex regional pain syndrome-like symptoms that recovered with limited-duration spinal cord stimulation combined with physical therapy. *日本ペインクリニック学会誌*. 2016;23:33-6.

高橋良佳, 井関雅子. オピオイド徐放剤. *麻醉*. 2015;64:1133-40.

〔学会発表〕(計 6 件)

高橋良佳, 井関雅子, 松永健志, 池田和隆, 川越いつみ, 遷延性術後痛への対応 術後遷延痛の疫学と開胸術後遷延痛 Up to date として今後の課題. 第 49 回日本ペインクリニック学会、大阪、7月22日、2015

Takahashi Y, Iseki M. Postoperative Pain Management - experience of developed world. 17th Bangladesh Society for Study of Pain Congress; Dhaka, Bangladesh, Dec 5<sup>th</sup>, 2015

Takahashi Y, Onishi T. Severity scoring can be improved by applying computational complexity theory. 16th World Congress of Anaesthesiologists, Hong Kong, Aug 31<sup>th</sup>, 2016

Takahashi Y, Kawagoe I, Matsunaga T, Ikeda T, Iseki M. Preliminary Study of Post-Thoracotomy Pain Syndrome: PTPS Incidence in Our Institution. IASP 16th World Congress on Pain, Yokohama, Sep 29<sup>th</sup>, 2016

Sugiyama Y, Kojima K, Takahashi Y, Iseki M, Iida H. Prevalence of persistent post-operative pain after thoracotomy and total knee arthroplasty: a retrospective multicenter study in Japan (Japanese Study Group of Subacute Postoperative Pain). IASP 16th World Congress on Pain, Yokohama, Sep 27<sup>th</sup>, 2016

〔図書〕(計 8 件)

高橋良佳, 井関雅子. 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第 2 版, 真興交易医書出版部, 東京, 2016. 分担執筆: 第 4 章 手術後神経障害性疼痛. 116-9.

高橋良佳, 井関雅子. 慢性疼痛疾患 診断と治療の ABC, 最新医学社, 大阪, 2016. 分担執筆: 第 4 章 抗てんかん薬・抗うつ薬. 97-102.

高橋良佳, 井関雅子. 痛みの Science and Practice8 臨床に役立つ神経障害性痛の理解, 光文堂, 東京, 2015. 分担執筆: 問診, 理学的検査と知覚異常 32-7.

高橋良佳, 井関雅子. 経皮吸収型製剤開発における基礎と実務への応用, 情報機構, 東京, 2015. 分担執筆: 第 10 章 臨床現場における経皮吸収型製剤の要望と課題. 248-55.

川越いづみ, 林田眞和. 「鎮痛薬」の正しい  
使い方 よくある病棟での痛みへの鎮痛薬  
投与のポイント 術後痛. Expert Nurse.  
2014;30:58-62.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

高橋 良佳 (TAKAHASHI, Yoshika)  
順天堂大学・医学部・助教  
研究者番号: 70445550

### (2) 研究分担者

松永 健志 (MATSUNAGA Takeshi)  
順天堂大学・医学部・准教授  
研究者番号: 50445582

川越 いづみ (KAWAGOE Izumi)  
順天堂大学・医学部・准教授  
研究者番号: 10445520

井関 雅子 (ISEKI Masako)  
順天堂大学・医学部・教授  
研究者番号: 80221076

池田 和隆 (IKEDA Kazutaka)  
公益財団法人東京都医学総合研究所・精神  
行動医学研究分野・分野長  
研究者番号: 60281656