

令和 3 年 4 月 16 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08875

研究課題名(和文) 遷延性術後痛の発症メカニズムの解明

研究課題名(英文) Elucidation of possible mechanisms underlying persistent postsurgical pain

研究代表者

廣瀬 宗孝 (Hirose, Munetaka)

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号：50275228

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)：手術後に創部の痛みが長期間続く遷延性術後痛は、その発症率が高いにも関わらず原因不明で、治療法も確立されていない。これまで術前の不安や手術侵襲が強い場合に遷延性術後痛の発症が多くなる可能性や、同じ手術侵襲でも遷延性術後痛の発症には個人差があることが報告されている。そこで本研究では、末梢血由来の痛み関連遺伝子のエピジェネティクスと、手術侵襲による全身麻酔下の侵害受容が、遷延性術後痛の発症にどのように関与しているか調査した。その結果、術前エピジェネティクスは、術前の痛みと相関関係が認められた。また術前の不安と術中の侵害受容に逆相関が認められた。今後さらに遷延性術後痛発症の原因を解明する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

手術後痛みが長期間に亘り継続することは、手術後のQOLの改善を妨げ、鎮痛薬の長期投与による副作用も問題となる。この遷延性術後痛の治療は、現在の医療でも困難な場合がある。そのような痛みが生じる原因を解明することが本研究の目的であり、この研究成果を治療法の開発に繋げたいと考えている。

研究成果の概要(英文)：Causes of persistent postoperative pain, in which pain in the wound continues for a long time after surgery, are unknown despite the high rate of onset, and no treatment for postoperative has been established. It has been reported that there is a possibility that the incidence of persistent postoperative pain increases when preoperative anxiety and surgical invasion are strong, and there is an individual difference in the incidence even in the same levels of surgical invasion. Therefore, in this study, we investigated how epigenetics of pain-related genes derived from peripheral blood and nociceptive responses under general anesthesia due to surgical invasion are involved in the development of persistent postoperative pain. In adult patients undergoing thoracic surgery, preoperative epigenetics was correlated with preoperative pain. Preoperative anxiety was also associated with nociceptive responses during surgery. We further plan to clarify the causes of persistent postoperative pain.

研究分野：麻酔科学、疼痛管理学

キーワード：エピジェネティクス 周術期管理 手術 侵害受容 神経障害性疼痛 麻酔 慢性術後痛

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

術後急性期の創部の痛みを術後急性痛、また術後慢性期に手術による創傷が治癒し、悪性腫瘍の再発や感染が認められないにも関わらず創部の痛みが生じている状態を、遷延性術後痛という。手術後も長期間に亘り創部の痛みが続く遷延性術後痛は、その発症率が高いにも関わらず原因不明で、治療法も確立されていない。また術後急性痛と遷延性術後痛の病態に、神経障害性疼痛がどのように関与しているのかも、よく分かっていない。

2. 研究の目的

末梢血由来の痛み関連遺伝子のエピジェネティクスと、手術侵襲による全身麻酔下の侵害受容、および遷延性術後痛の発症との関係を明らかにする。

3. 研究の方法

遷延性術後痛の発症頻度が高い開胸術を受ける成人患者を対象として、周術期データを収集した。術前は慢性疼痛疾患の有無、心理状態、神経障害性疼痛の指標の Douleur Neuropathique 4 (DN4)、血清 C 反応性タンパク (CRP) 値、全血の transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) の DNA メチル化等のデータを収集した。術中は、心拍数と収縮期血圧と還流指標を用いて開発した計算式 (特願 2018-23513) で得られる全身麻酔下の侵害受容を定量化した Nociceptive Response (NR) 値を、自動麻酔記録装置内に保存したデータを収集した。術後は、術後 1 日目の血清 CRP 値と手術直後から手術後 6 カ月～1 年までの急性術後痛と遷延性術後痛について調査した。これらのデータを用いて、様々な切り口で術前因子、術中の侵害受容、および術後痛それぞれの関係について検討した。

4. 研究成果

神経障害性疼痛をスクリーニングするためのツールである DN4 日本語版 (Matsuki et al. 2018) を用いて (図 1) 開胸術の手術前、術後 1, 6 日後、術後 3, 6, 12 か月後に、神経障害性疼痛の術後痛における関与を検討した。DN4 は 7 つの患者への問診項目と 3 つの診察項目からなり、1 項目 1 点で合計点数が 10 点中 4 点以上で神経障害性疼痛の可能性のあることをスクリーニングする。術後 3 か月目以降は、郵送で患者に 7 つの問診項目のみを問う方法 (DN2) を用いた。DN2 の場合は合計点数が 7 点中 3 点以上で神経障害性疼痛の可能性が示唆される。結果は、術後急性痛で DN4 (または DN2) 点数が術前より有意に増加した (Takenaka et al. 2020b) (図 2)。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

DN4

患者への問診

質問1：痛みにいずれかの特徴がありますか。

1. 焼けるような痛み はい いいえ
 2. 冷たく感じる痛み はい いいえ
 3. 電気が走る様な痛み はい いいえ

質問2：その同じ部位の痛みは次のいずれかの症状を伴いますか。

4. ピリピリ感じる はい いいえ
 5. 針に刺されるように感じる はい いいえ
 6. にぶい又はしびれているように感じる はい いいえ
 7. かゆく感じる はい いいえ

診察

質問3：痛みを感じる部位の触診を受けた際、下記の特徴があるか。

8. 触れられることに対する知覚低下 はい いいえ
 9. チクチク刺すような痛みに対する知覚低下 はい いいえ

質問4：痛い部位においてその痛みは、下記によって引き起こされたり増したりするか。

10. 軽くなる はい いいえ

点数 / 10

点数が ≥ 4 の場合、テストは陽性
(はいの数)

図1 DN4

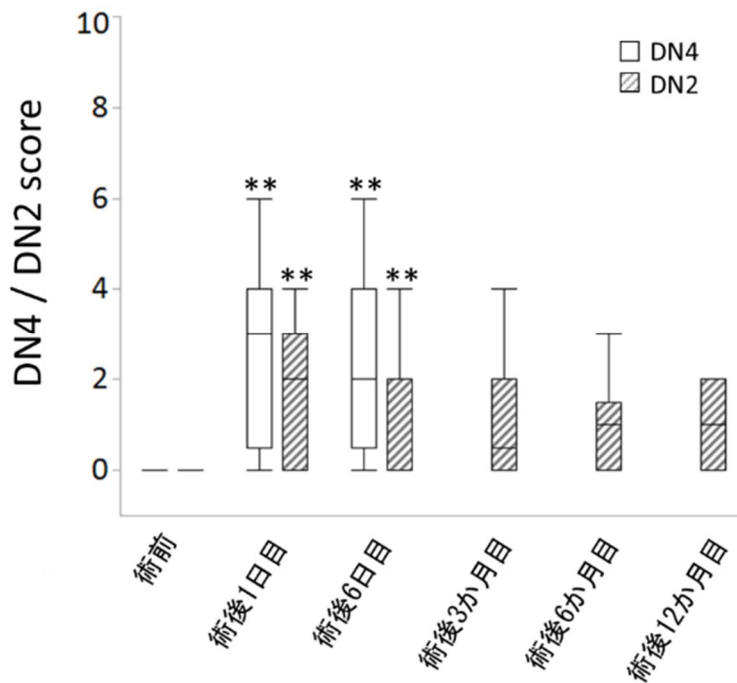


図2 開胸術における DN4/DN2 スコアの変化

**P<0.01 は術前値と有意差があることを示す

また、末梢血中の TRPA1 遺伝子におけるエピジェネティクスである DNA メチル化は、慢性腰痛患者の DN4 点数と関与することが知られているが、本研究では、術前の末梢血における TRPA1 遺伝子の DNA メチル化率を測定し、DN4 点数との関与を検討した。結果は、術前の TRPA1 遺伝子の DNA メチル化率の増加は、術前の DN4 点数の増加に関係が認められたが (図3)、術後痛に

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

おける DN4/DN2 点数との関係は認められなかった(Takenaka et al. 2020b)。以上より、開胸術後の急性期には、急性神経障害性疼痛と呼ばれる病態が存在する可能性が示唆された。一方、術前の全血中の TRPA1 遺伝子の DNA メチル化は、神経障害性疼痛の症状が存在する状態を反映するが、術後の神経障害性疼痛を予測する因子にならなかった。

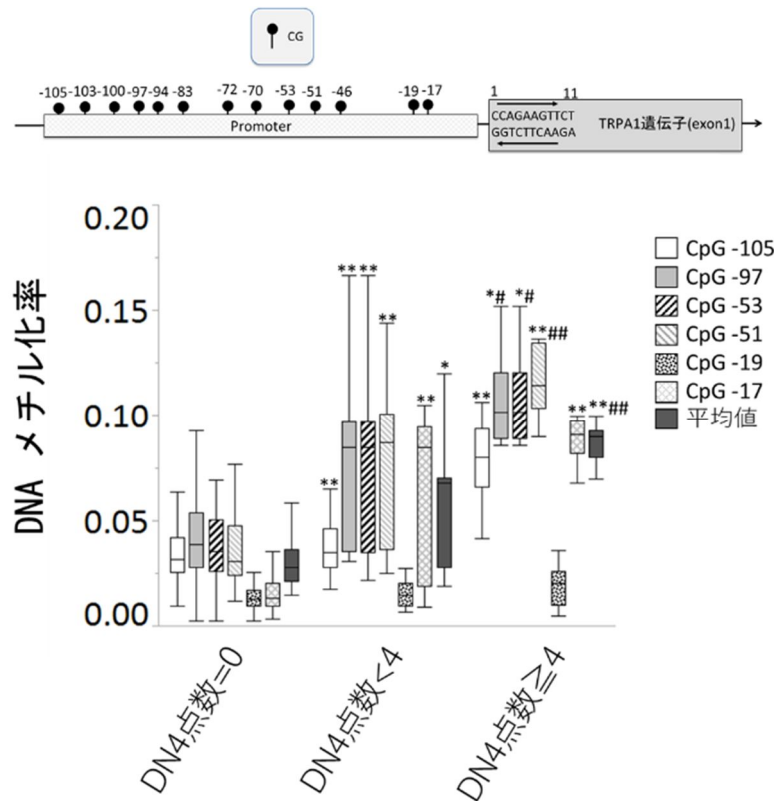


図3 全血中の TRPA1 遺伝子の DNA メチル化と DN4 スコアの関係

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ は DN4 点数=0 の値と有意差があることを示す。# $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ は DN4 点数<4 の値と有意差があることを示す。

また今回の研究では、手術侵襲による侵害受容と麻酔による抗侵害受容のバランスから生じる生体反応を表すと考えられる NR 値は(Hirose et al. 2018, Ooba et al, 2020)、術前の不安状態が高いと術中の NR 値が低いという関係を明らかにしたが(Takenaka et al. 2020a)、術後痛との関係は症例数が少なく結論に至らなかった。今後の検討課題である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Takenaka Shiho, Saeki Ayano, Sukenaga Norihiko, Ueki Ryusuke, Kariya Nobutaka, Tatara Tsuneo, Hirose Munetaka	4. 巻 99
2. 論文標題 Acute and chronic neuropathic pain profiles after video-assisted thoracic surgery	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e19629 ~ e19629
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.0000000000019629	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ishimoto D, Ogata H, Miyawaki H, Nakamoto S, Ueki R, Kariya N, Tatara T, Hirose M.	4. 巻 -
2. 論文標題 Association between intraoperative nociception and surgical invasiveness in patients undergoing non-cardiac surgery under general anesthesia: a retrospective cohort study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Clin Monit Comput	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10877-020-00492-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takenaka Shiho, Sukenaga Norihiko, Ohmuraya Masaki, Matsuki Yuka, Maeda Lynn, Takao Yumiko, Hirose Munetaka	4. 巻 99
2. 論文標題 Association between neuropathic pain characteristics and DNA methylation of transient receptor potential ankyrin 1 in human peripheral blood	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e19325 ~ e19325
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.0000000000019325	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Takenaka Shiho, Hirose Munetaka	4. 巻 249
2. 論文標題 Preoperative Anxiety and Intraoperative Nociception in Patients Undergoing Thoracic Surgery	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Surgical Research	6. 最初と最後の頁 13 ~ 17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jss.2019.12.017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamoto Shiroh、Hirose Munetaka	4. 巻 14
2. 論文標題 Prediction of early C-reactive protein levels after non-cardiac surgery under general anesthesia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0226032
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0226032	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Onoe Ken、Ogata Hiroki、Ishimoto Daisuke、Kaneko Takahiko、Ueki Ryusuke、Kariya Nobutaka、Tatara Tsuneo、Hirose Munetaka	4. 巻 61
2. 論文標題 No effect of intraoperative rocuronium doses on 30-day postoperative complications after sugammadex reversal in patients undergoing gastrointestinal surgery	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Anesthesia	6. 最初と最後の頁 109662 ~ 109662
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jclinane.2019.109662	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sukenaga Norihiko、Matsuki Yuka、Maeda Lynn、Nagai Takako、Hashimoto Kazuma、Takao Yumiko、Hirose Munetaka	4. 巻 Volume 12
2. 論文標題 <p>Neuropathic Characteristics In Patients With Persistent Idiopathic Facial Pain</p>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Pain Research	6. 最初と最後の頁 2801 ~ 2805
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/JPR.S218332	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ogata H、Nakamoto S、Miyawaki H、Ueki R、Kariya N、Tatara T、Hirose M.	4. 巻 -
2. 論文標題 Association between intraoperative nociception and postoperative complications in patients undergoing laparoscopic gastrointestinal surgery.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Clin Monit Comput	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10877-019-00347-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyawaki Hiroki, Ogata Hiroki, Nakamoto Shiroh, Kaneko Takahiko, Ueki Ryusuke, Kariya Nobutaka, Tataru Tsuneo, Hirose Munetaka	4. 巻 25
2. 論文標題 Effects of Thoracic Paravertebral Block on Nociceptive Levels After Skin Incision During Video-Assisted Thoracoscopic Surgery	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medical Science Monitor	6. 最初と最後の頁 3140 ~ 3145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.12659/MSM.914354	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 廣瀬宗孝
2. 発表標題 神経障害性疼痛の基礎と臨床
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会第52回大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 廣瀬宗孝
2. 発表標題 急性痛から慢性痛への移行: 最近の知見
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会第53回大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 廣瀬宗孝
2. 発表標題 侵害受容刺激反応と術後合併症
3. 学会等名 日本臨床麻酔学会第39回 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Munetaka Hirose
2. 発表標題 Nociceptive response (NR) under general anesthesia
3. 学会等名 Neurotalk-2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 廣瀬宗孝
2. 発表標題 薬物療法
3. 学会等名 第42回日本疼痛学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Munetaka Hirose	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 6186
3. 書名 Encyclopedia of Signaling Molecules, 2nd eds	

〔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
---------	---------