

機関番号：13601

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21791443

研究課題名（和文） 手術中の痛みの定量

研究課題名（英文）Quantitative evaluation of intraoperative pain

研究代表者

柴田 純平（SHIBATA JUNPEI）

信州大学・医学部・委嘱講師

研究者番号：20324262

研究成果の概要（和文）：侵害刺激時の脳機能の変化を解析することにより、手術中の痛みの定量化方法を検討することが、本研究の目的である。中潜時聴覚誘発電位の変化から鎮静度を評価する AEP 指数と、自発脳波の変化から鎮静度を評価するバイスペクトラルインデックス (BIS) を侵害刺激時に測定した。侵害刺激である気管挿管、外科的切開、電気痙攣療法時には、AEP 指数と BIS 値に明らかな変化は生じなかった。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to research the methods for quantifying the intraoperative pain by evaluating changes in cerebral functions due to noxious stimulation. Auditory evoked potential (AEP) index derived from changes in midlatency AEP and bispectral index (BIS) derived from spontaneous electroencephalogram were measured during noxious stimuli under general anesthesia. Tracheal intubation, surgical incision of the skin, and electroconvulsive therapy did not alter both AEP index and BIS.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合 計
2009 年度	2,700,000	810,000	3,510,000
2010 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
年度			
総 計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

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：痛みの定量化、バイスペクトラルインデックス、聴覚誘発電位、全身麻酔

1. 研究開始当初の背景

侵害刺激による痛みの程度を定量化する方法は未だ開発されていない。手術時には、侵襲に対する生体の反応を制御し、侵襲から患者を守ることが必要である。術中に患者を無痛状態に保つことは、生体防御の第一の要である。従来までは、手術侵襲の大きさは体性—交感神経系反射による循環変動により評価されてきた。しかし、麻酔深度や手術侵襲と循環変動の程度が、しばしば関連しない

ことが問題であった。

近年、脳血流測定方法が進歩し、痛みにより血流変化が生じる脳の局在が明らかになりつつある。しかし、その装置自体の大きさと取り扱いの煩雑さのため、手術室においてリアルタイムに脳血流を測定することにより、侵害刺激時の脳機能を評価することは困難であった。

簡便で非侵襲的な方法により、痛みによる脳機能の変化を捉え、術中の痛みを定量化す

る方法の開発が重要な課題となっていた。現在、麻酔中の脳波の変化から麻酔深度を推定する機器が臨床応用されている。脳波のリズム形成には、視床が大きく関わっており、大脳皮質細胞の自発的活動や誘発電位は、手術刺激などの種々の入力の影響も受けている。脳波モニターという簡便で非侵襲的な方法により、麻酔深度だけでなく疼痛を定量化できる可能性がある。

2. 研究の目的

脳波モニターを用いて、侵害刺激時の脳機能の変化を解析することにより、手術中の痛みの定量化方法を検討することが、本研究の目的である。

3. 研究の方法

本研究は観察研究であり、当施設の倫理委員会の承認を得た後に実施された。

(1) 脳波モニター測定と侵害刺激

自発脳波のリズムと振幅の変化から麻酔薬による鎮静度を評価する Bispectral index (BIS) と、一次聴覚野における中潜時 (midlatency) の聴覚誘発電位 (auditory evoked potential:AEP) の振幅と潜時の変化から鎮静度を評価する AEP 指数の変化を記録した。麻酔導入前に、BIS モニターのセンサを前額部に貼付し、BIS モニター (Model A-2000®, Aspect, USA) に接続した。AEP モニターのセンサを前額部と側頭部に貼付し、聴覚刺激用のイヤホンを両耳に装着し (図 1)、AEP モニター (aepEX®, Medical Device Management, United Kingdom) に接続した。両脳波モニターともに、0 (平坦脳波) -100 (完全覚醒) の数値を表示する。

侵害刺激としては、気管挿管、外科的皮膚切開、電気痙攣療法 (electroconvulsive therapy:ECT) を選択した。

(2) 気管挿管時の脳波モニター測定

①対象
27-80 歳のアメリカ麻酔科学会 (ASA) Physical Status (PS) 1-2 の予定手術患者で聴力に異常の無い 20 名を対象とした。インフォームドコンセントを行い承諾を得た。

②麻酔方法
前投薬は使用していない。手術室入室後、経皮的酸素飽和度、心電図、そして非観血的に血圧を測定した。BIS 値と AEP 指数が表示された後に 100%酸素をフェイスマスク下に 3 分間投与し、標的濃度調節持続静注 (target-controlled infusion: TCI) システム (TE371®, テルモ株式会社) を用いてプロポフォール の持続投与を行った。意識消失後に、ロクロニウム (0.9 mg/kg) で筋弛緩を得て気管挿管を施行した。気管挿管前には、担

当麻酔科医の判断で、フェンタニル、あるいはレミフェンタニルが投与された。

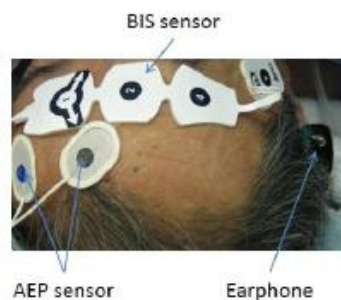


図 1 BIS センサ、AEP センサ、イヤホン

③測定項目

麻酔導入前から気管挿管後までの BIS 値と AEP 指数を記録した。

(3) 外科的切開時の脳波モニター測定

①対象

(1) と同一患者である。

②麻酔方法

気管挿管後の麻酔維持は、酸素 2 l/min, 空気 4 l/min, プロポフォールで行った。BIS 値が 40~60 の間となるように、プロポフォールの投与量が担当麻酔科医により調節された。

③測定項目

外科的切開前から切開後までの BIS 値と AEP 指数を記録した。

(4) 電気痙攣療法時の脳波モニター測定

①対象

薬物療法に抵抗性であり、精神科において ECT を予定されたうつ病患者と統合失調症患者を対象とした。

②麻酔方法

装着するモニターは (1) と同一である。チオペンタール 3-5 mg/kg を投与し意識消失後に、右上肢を 250-300mmHg の圧で駆血し、スキサメトニウム 0.8-1.0 mg /kg で筋弛緩を得た。数秒間の ECT は精神科医により実施された。自発呼吸が再開するまで呼吸補助を行った。

③測定項目

ECT 中の BIS 値と AEP 指数を記録した。

(5) 統計処理

各測定値は平均値±標準偏差で表した。統計学的検討は Student' s t-test を用い、 $p<0.05$ を有意とした。

4. 研究成果

(1) 気管挿管時の BIS 値と AEP 指数の変化

本研究の解析に用いられた 20 名の患者の年齢、性別、術式、併用された伝達麻酔を表

1に示す。

表 1 術式、併用伝達麻酔

年齢	性別	術式	併用伝達麻酔
40	F	乳腺悪性腫瘍摘出術	腕神経叢ブロック
42	M	右示指骨折手術	
71	F	肩関節形成術	
26	F	腹腔鏡下子宮付属器摘出術	
47	F	乳腺悪性腫瘍摘出術	硬膜外麻酔
44	F	子宮全摘術	
52	F	子宮全摘術	
70	M	腹壁癒着ヘルニア手術	
80	F	子宮全摘術	硬膜外麻酔
62	F	骨盤底再建手術	
56	F	乳腺悪性腫瘍摘出術	
27	F	子宮全摘術	
34	F	乳腺悪性腫瘍摘出術	硬膜外麻酔
62	F	子宮全摘術	
46	F	子宮全摘術	
70	M	胃切除術	
65	M	下肢軟部腫瘍手術	硬膜外麻酔
40	F	甲状腺悪性腫瘍手術	
80	M	ステントグラフト内挿術	
43	F	乳腺悪性腫瘍摘出術	

気管挿管時の BIS 値と AEP 指数の変化を図 2 に示す。麻酔導入により意識消失した際には、BIS 値は 96 ± 2 から 68 ± 12 に変化し、気管挿管直前には 54 ± 10 まで低下した。AEP 指数は、意識消失により 70 ± 11 から 50 ± 10 に変化し、気管挿管直前には 43 ± 7 まで低下した。気管挿管により、BIS 値と AEP 指数は有意な変化を示さなかった。気管挿管時のプロポフォールとフェンタニルの予測効果部位濃度は、それぞれ $2.8 \pm 0.7 \mu\text{g/ml}$ と $1.6 \pm 0.6 \text{ ng/ml}$ であった。

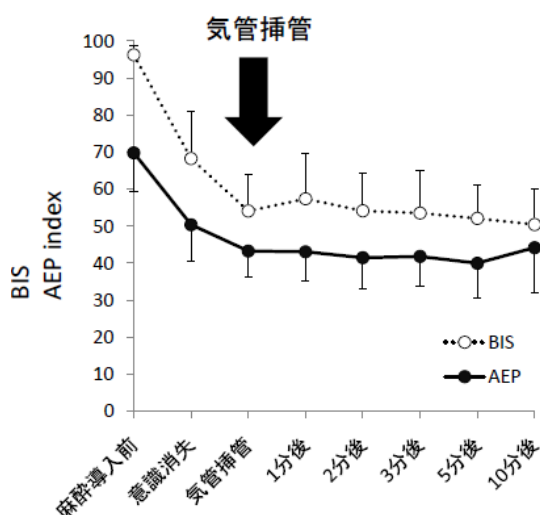


図 2 気管挿管時の BIS 値と AEP 指数の変化

(2) 外科的切開時の BIS 値と AEP 指数の変化
外科的切開前に表 1 に示した伝達麻酔により鎮痛が図られた。伝達麻酔を実施してな

い患者は、外科的切開前に鎮痛薬としてフェンタニル、あるいはレミフェンタニルが投与された。外科的切開直前のフェンタニルとレミフェンタニルの予測効果部位濃度は、それぞれ $0.8 \pm 0.7 \text{ ng/ml}$ と $1.9 \pm 1.6 \text{ ng/ml}$ であった。その時のプロポフォールの予測効果部位濃度は $3.0 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$ であった。手術開始時の BIS 値と AEP 指数の変化を図 3 に示す。外科的切開が始まって、BIS 値と AEP 指数は有意な変化を示さなかった。伝達麻酔、あるいはオピオイドの投与により、外科的切開に対して十分な鎮痛が図れていたと考えられる。

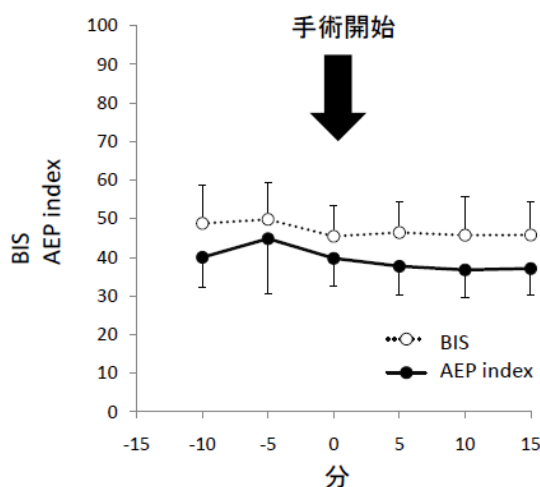


図 3 外科的切開時の BIS 値と AEP 指数の変化

(3) ECT 時の BIS 値と AEP 指数の変化

BIS 値と AEP 指数が測定された 13 名の患者背景を表 2 に示す。

表 2 患者背景

年齢	性別	疾患名
66	F	うつ病
79	M	うつ病
84	F	統合失調症
53	F	うつ病
65	F	うつ病
63	F	うつ病
59	F	うつ病
83	F	うつ病
23	M	統合失調症
32	F	統合失調症
69	M	うつ病
76	F	うつ病
76	F	うつ病

この 13 名に対して合計 25 回の ECT を施行した際の、BIS 値と AEP 指数の結果を図 4 に

示す。チオペンタール投与により、BIS 値は 90 ± 7 から 50 ± 11 に低下し、AEP 指数は 67 ± 12 から 42 ± 11 に低下した。ECT 施行により、血圧上昇と 18 ± 14 秒の痙攣が右上肢に発生した。図 4 に示すように BIS 値と AEP 指数は ECT 施行により変化を示さなかった。投与された薬剤は、鎮静薬のチオペンタールと筋弛緩薬であるスキサメトニウムのみであり、鎮痛薬は投与されていない。

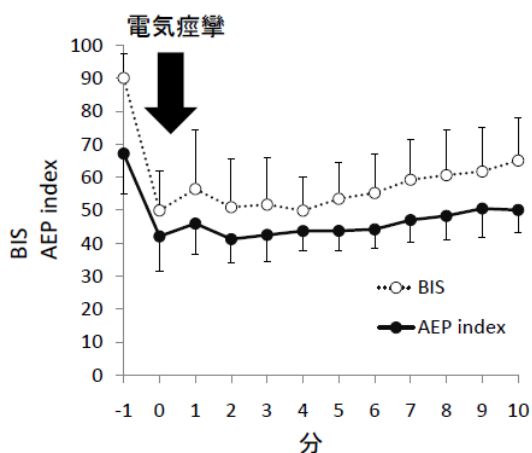


図 4 電気痙攣療法時の BIS 値と AEP 指数の変化

(4) 研究成果のまとめ

- ①気管挿管は BIS 値と AEP 指数を変化させない。
- ②外科的皮膚切開は BIS 値と AEP 指数を変化させない。
- ③電気痙攣療法は BIS 値と AEP 指数を変化させない。

本研究の条件下において、麻酔薬による鎮静の程度を推定する脳波モニターは、上記 3 種類の異なる侵害刺激により変化しなかった。脳波モニターの種類、侵害刺激の強度、鎮痛薬の量・濃度については今後の検討課題である。

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 11 件)

- ① 柴田純平、藤谷茂樹：集中治療に関する最新厳選 20 論文、Intensivist, 2: 448-453, 2010 (査読無)
- ② 柴田純平、藤谷茂樹：集中治療に関する最新厳選 20 論文、Intensivist, 2: 636-640, 2010 (査読無)
- ③ 柴田純平、藤谷茂樹：集中治療に関する最新厳選 20 論文、Intensivist, 2: 864-869, 2010 (査読無)
- ④ 柴田純平、藤谷茂樹：集中治療に関する

最新厳選 20 論文、Intensivist, 2:892-896, 2010 (査読無)

- ⑤ 柴田純平：ICU 回診から学ぶ全身管理の基本—呼吸に関する評価と治療方針—、レジデントノート 12: 1918-1925, 2010 (査読無)
- ⑥ 柴田純平、藤谷茂樹：集中治療に関する最新厳選 20 論文、Intensivist, 1: 422-425, 2009 (査読無)
- ⑦ 柴田純平、藤谷茂樹：集中治療に関する最新厳選 20 論文、Intensivist, 1: 666-669, 2009 (査読無)
- ⑧ 柴田純平、藤谷茂樹：集中治療に関する最新厳選 20 論文、Intensivist, 1: 892-896, 2009 (査読無)
- ⑨ 柴田純平：これで使える！ライフサポート機器-Q&A でわかるプロのコツ-NEW DEVICE pumpless extracorporeal lung assist (PECLA)、救急・集中治療 21: 1607-1610, 2009 (査読無)
- ⑩ 望月憲招、井出壮一郎、柴田純平、長谷川丈、田中聡、池野重雄、鬼頭剛、川真田樹人、生体部分肝移植レシピエントに発症した帯状疱疹後神経痛 3 症例の治療経験、麻酔 58: 92-95, 2009 (査読有)
- ⑪ 小野晃一、柴田純平、田中稔幸、坂本明之、長谷川丈、田中聡、鬼頭剛、川真田樹人、根治的膀胱全摘除術における希釈式自己血輸血法 (acute normovolemic hemodilution:AHN) の検討、麻酔 58: 160-164, 2009 (査読有)

〔図書〕(計 1 件)

- ① 柴田純平：丸善、ER 救急診療オンコール (訳書) 箕輪良行・藤谷茂樹監訳, 2009, pp2-5, pp141-148, pp194-197, pp213-216, pp234-239

6. 研究組織

(1) 研究代表者

柴田 純平 (SHIBATA JUNPEI)

信州大学・医学部・委嘱講師

研究者番号：20324262