

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 23 日現在

機関番号：13601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K20040

研究課題名(和文) 麻酔薬は本当に手術痛を抑制しているのか? : 侵害刺激誘発電位による検討

研究課題名(英文) Do anesthetic agents actually have an analgesic effect on surgical pain? : A study using nociceptive stimulation evoked potential on patients undergoing elective surgery.

研究代表者

峰村 仁志 (MINEMURA, Hitoshi)

信州大学・医学部附属病院・助教(診療)

研究者番号：40635877

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) : 最近, 真皮から表皮に分布している侵害受容性の一次知覚線維を特異的に刺激し、脳波にて疼痛が中枢神経へ伝達・伝導を陰性波-陽性波混合波形(N2-P2)で評価できる手法(Nociceptive Stimulation-evoked potential: NSP)が開発された。事前に研究内容を説明し、研究参加への同意を得た予定手術患者を対象に麻酔薬(レミフェンタニルまたはプロポフォール)投与前後でNSPを測定したところ、麻酔薬投与後に一次知覚神経刺激によるP2振幅は減少した。これは麻酔薬が実際に疼痛の中枢神経への伝達・伝導を抑制していることを示唆する。

研究成果の概要(英文) : Recently, the novel method (Nociceptive Stimulation-evoked potential: NSP) to specifically stimulate primary nociceptive afferent neurons in superficial dermis and inner skin. In combination with measurement of negative-positive commixture wave (N2-P2) in electroencephalogram, this method allows us to analyse conduction and transmission of nociceptive stimulation from peripheral nociceptive receptor to central nervous system. Fourteen patients undergoing elective surgery who were explained the detail of this research and agreed to participate in this research were enrolled. NSP was measured before administration of anesthetic agent (remifentanil or propofol), during administration of anesthetic agent and 10 minutes after cessation of administration. In result, both remifentanil and propofol were attenuate the amplitude of N2-P2 wave. This indicate that anesthetic agents actually attenuate conduction and transmission of nociceptive stimulation.

研究分野：疼痛学

キーワード：神経科学 疼痛学 麻酔薬 誘発電位

## 1. 研究開始当初の背景

これまでにいくつかの痛みの評価方法 (Visual analogue scale や Numerical rating scale) や痛覚定量分析装置 (Pain visionTM) が開発されたが、これらはいずれも覚醒時にしか利用できず、全身麻酔中に患者が体験している痛みの程度をモニタリングする方法はいまだに存在しなかった。最近、真皮から表皮に分布している侵害受容性の一次知覚線維が C 線維および A 線維であることに着目して、浅在性のこれら線維を特異的に電気刺激できる装置 (PNS-7000TM, 日本光電) が開発された (Kodaira, Kakigi et al., *Clon Neurophysiol* 2014)。本装置を用いると、C 線維および A 線維の刺激による一次痛覚脳皮質の電位変化 (Nociceptive Stimulation-evoked potential: NSP) が分別して記録できる。これは全身麻酔などの沈静・鎮痛処置を受けている患者でも測定可能であり、今後検討が進めば手術侵襲による侵害刺激の定量化を行える可能性がある。

一方、麻酔薬は電気生理学的には脊髄や視床などの中枢神経系において侵害受容刺激の一次痛覚脳皮質への伝導・伝達を抑制することが知られているが、そのことが手術患者において実際に手術侵襲による侵害刺激の上位中枢への伝導・伝達を抑制しているかは明らかになっていなかった。

## 2. 研究の目的

予定手術患者を対象に麻酔薬投与前後の NSP 測定を行い、侵害受容性の一次知覚線維から中枢神経系へのいたみの伝導・伝達が抑制されているか否かを検討した。

## 3. 研究の方法

研究対象は、事前に研究内容について説明し研究参加への同意を得た 20 歳～60 歳で American Society of Anesthesiologist Physical Status 1 または 2 の予定手術患者 14 名とした。糖尿病罹患患者および末梢神経障害を認める患者は除外した。NSP の刺激は、表皮内刺激電極 (NM-980W, 日本光電) を足背に貼付し、先行研究に従って C 線維特異的の刺激 (立上がり時間 0.1 ms, 平坦部時間 0 ms, 立下がり時間 0.1 ms, パルス数 10 回, パルス間隔 20 ms), A 線維特異的の刺激 (立上がり時間 0.1 ms, 平坦部時間 0 ms, 立下がり時間 0.1 ms, パルス数 2 回, パルス間隔 10 ms) を設定した。NSP の測定は誘発電位検査装置 (NeuropackTM, 日本光電) を用いて国際 10-20 法の Cz-A1 および Cz-A2 誘導での脳波測定を行い、10 回の刺激に対する平均加算で評価し、刺激間のインターバルは 30 秒に設定した。刺激は、まず覚醒時に足背の電気刺激を行い、各被験者の最小知覚閾値を測定し、その 1.5 倍の電流で刺激を行って陰性波-陽性波混合波形 (N2-P2) の振幅と潜時を評価した。また、覚醒時の疼痛の評価としては Visual analogue scale (VAS) を用いた。レミフェンタニル塩酸塩の NSP への影響を評価するため、各被験者 (C 線維群 5 名, A 線維群 5 名) は覚醒時・レミフェンタニル塩酸塩効果部位濃度 2.0 ng/ml 投与時・レミフェンタニル塩酸塩投与中止後 10 分でそれぞれ NSP を測定した。

プロポフォール A 線維刺激時の NSP への影響を評価するため、各被験者 (4 名) は覚醒時およびプロポフォール効果部位濃度

0.5  $\mu\text{g/ml}$  でそれぞれ NSP を測定した .

#### 4 . 研究成果

レミフェンタニル塩酸塩投与の C 線維群 ( 図 1 ) では VAS は覚醒時・薬剤投与中・薬剤中止後でそれぞれ  $12.8 \pm 5.0$ ,  $3.6 \pm 1.3$ ,  $9.2 \pm 1.1$  であり , N2-P2 の振幅はそれぞれ  $10.2 \pm 2.5 \mu\text{V}$ ,  $.3 \pm 2.4 \mu\text{V}$ ,  $8.4 \pm 2.3 \mu\text{V}$  であり , P2 潜時はそれぞれ  $1624 \pm 175 \text{ msec}$ ,  $1622 \pm 179 \text{ msec}$ ,  $1603 \pm 219 \text{ msec}$  であった .

レミフェンタニル塩酸塩投与の A 線維群 ( 図 2 ) では VAS は覚醒時・薬剤投与中・薬剤中止後でそれぞれ  $12.4 \pm 2.5$ ,  $4.6 \pm 2.1$ ,  $10 \pm 1.4$  であり , N2-P2 の振幅はそれぞれ  $22.6 \pm 9.1 \mu\text{V}$ ,  $5.8 \pm 4.5 \mu\text{V}$ ,  $9.6 \pm 6.5 \mu\text{V}$  であり , P2 潜時はそれぞれ  $387 \pm 33 \text{ msec}$ ,  $383 \pm 47 \text{ msec}$ ,  $376 \pm 58 \text{ msec}$  であった .

プロポフォール投与の A 線維では VAS は覚醒時・効果部位濃度  $0.5 \mu\text{g/ml}$  でそれぞれ  $26.2 \pm 15.8$ ,  $12.6 \pm 4.7$  であり , N2-P2 の振幅はそれぞれ  $202 \pm 22 \mu\text{V}$ ,  $208 \pm 25 \mu\text{V}$  であり , P2 潜時はそれぞれ  $341 \pm 40 \text{ msec}$ ,  $358 \pm 54 \text{ msec}$  であった .

レミフェンタニル塩酸塩は C 線維特異的の刺激および A 線維特異的の刺激における VAS スコアと NSP の N2-P2 振幅を減少させた . また、プロポフォールは A 線維特異的の刺激における VAS スコアと NSP の N2-P2 振幅を減少させた .

以上のように麻酔薬が NSP を抑制した結果から , 本研究は NSP が痛みのモニタリング手法として有用である可能性を示唆し , 沈静・鎮痛処置下での疼痛を定量的に評価する

ための足掛かりになるものと考えられる .

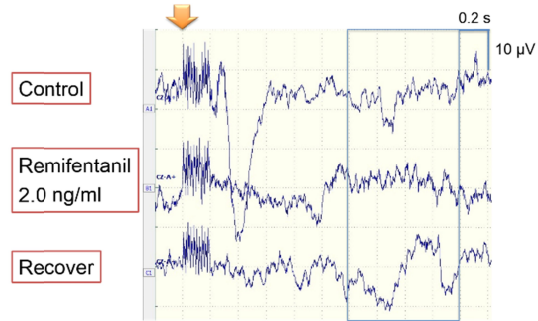


図 1 . レミフェンタニル塩酸塩投与時の C 線維刺激による NSP

レミフェンタニル塩酸塩投与による C 線維刺激における NSP 変化の代表的な例を示す . 矢印は足背の電気刺激を示している . コントロール時は N2-P2 波形が明瞭に観察されるがレミフェンタニル投与により振幅の減少と潜時の延長がみられた .

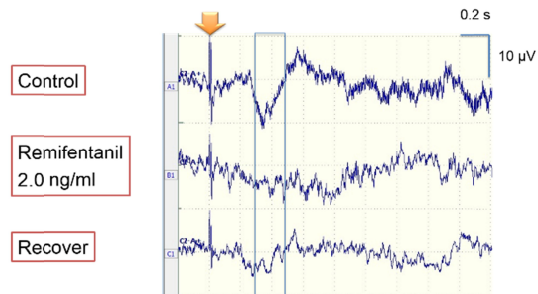


図 2 . レミフェンタニル塩酸塩投与時の A 線維刺激による NSP

レミフェンタニル塩酸塩投与による A 線維刺激における NSP 変化の代表的な例を示す . 矢印は足背の電気刺激を示している . コントロール時は N2-P2 波形が明瞭に観察されるがレミフェンタニル投与により振幅の減少と潜時の延長がみられた .

#### 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 )

6 . 研究組織

(1)研究代表者

峰村 仁志 (MINEMURA, Hitoshi)

信州大学・医学部附属病院・助教 (診療)

研究者番号 : 40635877