

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月20日現在

機関番号：32665  
 研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2010～2012  
 課題番号：22591751  
 研究課題名（和文） 慢性疼痛疾患患者に対するドラッグチャレンジテストと脳循環調節機能の関係  
 研究課題名（英文） The relationship between drug challenge test and cerebral autoregulation on patients with chronic pain  
 研究代表者  
 小川 節郎 (OGAWA SETSURO)  
 日本大学・医学部・教授  
 研究者番号：80096792

研究成果の概要（和文）：疼痛と脳循環変化は密接かつ複雑な関係を有している。そこで、本研究では慢性疼痛疾患およびドラッグチャレンジテストに使用される各種薬剤が「脳循環調節機能」に及ぼす変化を明らかにすることを目的に実験を行った。その結果、慢性疼痛疾患患者では抵抗血管である脳細動脈の収縮により脳全体の血流量が低下しており、脳循環調節機能に変化が生じていることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：There is a close relationship between pain and cerebral circulation. The present study investigated the effects of cerebral autoregulation on chronic pain patients who receive drug challenge test. Chronic pain would reduce cerebral blood flow by constriction of cerebral arteriole, and might alter cerebral autoregulation.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
2012年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	2,200,000	660,000	2,860,000

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：医療・福祉，脳・神経，ペインクリニック，薬理学

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 疼痛による脳代謝変化や脳血流異常を調べた脳機能イメージングの報告に代表されるように、疼痛と脳循環変化は密接かつ複雑な関係を有している。さらに、局所脳血流が低下している慢性疼痛疾患患者に対する薬理的な疼痛機序判別試験（Drug Challenge Test）により、「痛みの改善（陽性反応）」と「脳血流の上昇」との関連が示唆されている。

これまでの報告では、ケタミン陽性症例において脳血流上昇を認めた要因として、疼痛の改善による可能性もしくはケタミンの脳代謝亢進による可能性などが示唆されているが、脳血流を制御する「脳循環調節機能」の改善・増強も合わさって起きている可能性も考えられる。

例えば、疼痛機序判別試験において中枢性神経機序の関与の際に使用されるケタミンとチアミラールは脳血流量を変化させるこ

とが知られている。その変化は相反するものであるが、両薬剤共にそれぞれ脳酸素消費量や交感神経活動に影響を及ぼす。またフェントラミンは $\alpha$ ブロッカーであり、交感神経活動を抑制する。このように、疼痛機序判別試験で使用される各種薬剤によって影響を受ける脳代謝と自律神経は「脳循環調節機能」に関係する重要な機構である。

(2) ヒトの脳血流は、自動調節能がよく働くとされていた体血圧の範囲内（平均動脈圧：約 60~150 mmHg）においても、血圧変動が急速（数秒あるいは十数秒間）な場合は影響を受けやすく、その影響の大きさは血圧変動の速さに依存していることが、近年、周波数解析の応用により解明されてきている。この血圧変化の速さに依存する調節を「動的な脳循環調節機能」と呼び、その変動の速さの違いによって調節の能力が異なること（周波数特性）が解明されている。

脳血流は、代謝性調節機構、筋原性調節機構、神経性調節機構、血管内皮由来物質などにより制御されており、血圧変動の速さの違いにより調節を行う機序も異なることから、調節能力に差が生まれると考えられている。例えば、十数秒の血圧変動には対する調節能力には筋原性調節機構が関与している可能性が高く、1分程の血圧変動には少なくとも神経性調節機構が、さらに遅い血圧変動には代謝性調節機構が主に働いていると考えられている。

(3) しかし、これまで慢性疼痛疾患やケタミンおよびチアミラール投与などが局所脳血流量や脳代謝、脳圧などに与える影響についての研究は多数有るものの、血圧変化に対して脳血流を一定に保つ働きをする脳循環調節に及ぼす影響を検討した研究は極めて少なく、特に血圧変動の速さに依存する「動的な脳循環調節機能」に及ぼす影響を検討した研究は一切成されていない。

## 2. 研究の目的

本研究では、慢性疼痛疾患患者の「動的な脳循環調節機能」を測定し、さらに疼痛機序判別試験による動的な脳循環調節機能の変化を検討することで、慢性疼痛疾患および各種薬剤が「脳循環調節機能」に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) プロトコール

薬理的な疼痛機序判別試験を予定された慢性疼痛疾患患者（のべ〇名）を対象とし、実験説明書を用いて研究内容を説明し、質問

を受け、文章にて同意を得た。その後、仰臥位安静にて非観血的連続血圧計、経頭蓋ドップラー、心電図、動脈血酸素飽和度モニター、呼気炭酸ガスモニターを装着し、動脈圧波形、脳血流速度波形、心電図波形の連続記録を開始した。末梢静脈路を確保し、十分な安静を取った後の5分間を「安静データ」として使用し、その後、薬剤テストを行った。

薬理的な疼痛機序判別試験において使用した薬剤の投与量は、ケタミンは1回 5mgを3回 計 15mgまで、チアミラールは1回 50mgを3回 計 150mgまで、フェントラミンは1回 5mgを3回 計 15mgまで、モルヒネは1回 3mgを5回 計 15mgまでとした。リドカインは1mg/kgを単回静注し、以後1mg/kg/30minで持続注入を行った。最終投与後の5分間を「各種薬剤テストデータ」として使用した。

また、慢性疼痛疾患患者の脳循環調節機能は疾患の影響で変化を起している可能性が考えられ、この可能性の検討のため、慢性疼痛疾患患者と年齢を合わせた健康成人ボランティアを対象とし、慢性疼痛疾患患者と同様な手法を用いて研究を実施した。仰臥位にて十分な安静を取った後の5分間を「安静データ」として解析し、慢性疼痛疾患患者の「安静データ」との比較に使用した。この比較により、慢性疼痛疾患の病態が脳循環調節機能に及ぼす影響を検討した。

### (2) データ解析

記録した連続平均動脈圧と中大脳動脈血流速度の区間平均値に加え、各自発変動に周波数解析および伝達関数解析を施し、脳循環調節機能を評価した（図1）。

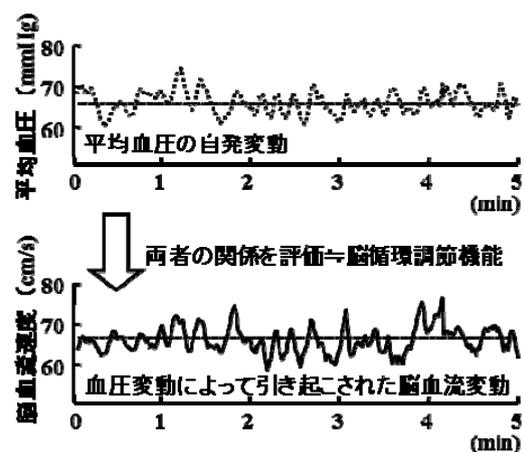


図1. 平均血圧の自発変動（上段）によって引き起こされた脳血流変動（下段）。その両者の関係を解析することで脳循環調節機能を評価する。

#### 4. 研究成果

(1) 慢性痛疾患患者に対する各種薬剤による脳循環への影響の検討は、薬剤による症例数にバラつきがあり、統計学的検討には至っていない。なお図2に脳血流量の変化における現在までの傾向を示す。

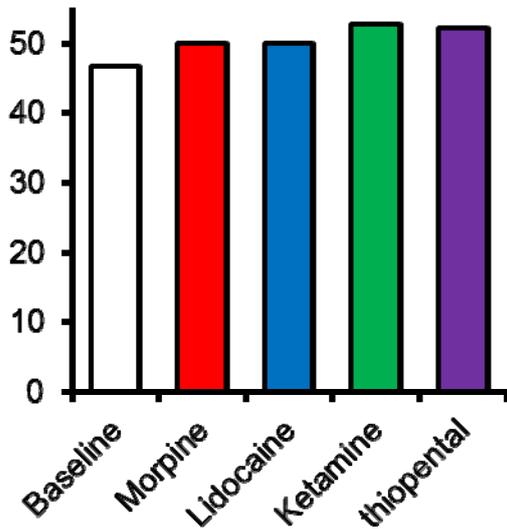


図2 脳血流速度 (cm/s)

\*フェントラン投与は研究機関中に对照患者が存在しなかったため、データ無し。

(2) 慢性痛疾患患者と对照群との比較 (t-検定) において、心拍数、平均血圧は両群間で差を認めなかったが、脳血流速度は对照群と比較して慢性痛疾患患者群で有意に低値を示し (図3)、脳細動脈の血管抵抗は有意な増加が認められた。さらに脳循環調節機能の評価指標においても両群間で有意な差が認められた (図4)。

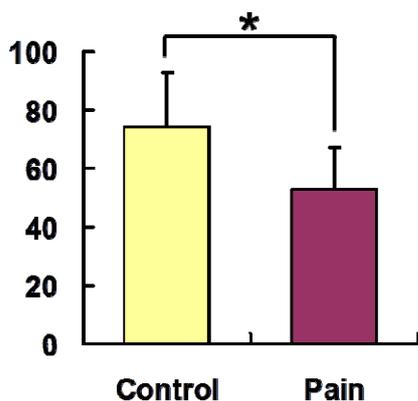


図3 脳血流速度 (cm/s)

对照群 (Control) と比較して、慢性疼痛患者群 (Pain) では脳血流速度の有意な低下を認めた。

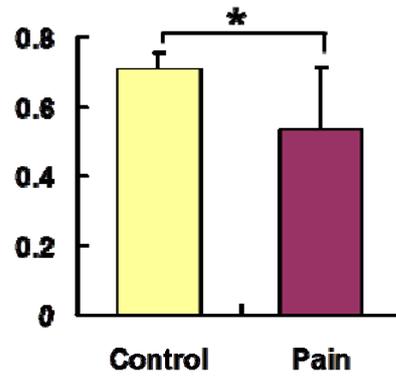


図4 脳循環調節機能の評価指標

对照群 (Control) と比較して、慢性疼痛患者群 (Pain) では有意な低下を認め、脳循環調節機能に変化が生じていた。

#### (3) まとめ

本研究結果から、慢性痛疾患患者では抵抗血管である脳細動脈の収縮により脳全体の血流量が低下しており、脳循環調節機能に変化が生じていることが示唆された。これらの変化を生じさせた要因としては、日常生活動作 (ADL) の低下、自律神経活動の変化、精神神経活動の低下、治療薬 (オピオイド、マイナートランキライザー、抗うつ薬、etc) の影響、血管内皮由来物質放出抑制、抑制性ニューロンの神経活動低下、カテコラミン受容体の感受性変化などが考えられる。今後、これら要因の影響も含め、ドラッグチャレンジテストの結果の詳細な検討が必要である。

#### 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)

[学会発表] (計1件)

小川洋二郎, 岩崎賢一, 上田 要, 後閑 大, 廣瀬倫也, 鈴木孝浩, 加藤 実, 小川節郎 : 慢性痛疾患に対する経頭蓋ドップラによる脳循環機能評価. 日本臨床麻酔学会第32回大会, 福島, 2012年11月

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

小川 節郎 (Ogawa Setsuro)  
日本大学・医学部・教授  
研究者番号: 80096792

##### (2) 研究分担者

加藤 実 (Kato Jitsu)  
日本大学・医学部・准教授  
研究者番号: 10224510

岩崎 賢一 (Iwasaki Kenichi)  
日本大学・医学部・教授  
研究者番号：80287630

後閑 大 (Gokan Dai)  
日本大学・医学部・助教  
研究者番号：70526095

小川 洋二郎 (Ogawa Yojiro)  
日本大学・医学部・助教  
研究者番号：60434073

廣瀬 倫也 (Hirose Noriya)  
日本大学・医学部・助手  
研究者番号：80366608

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：