

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 24 年 3 月 15 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22791418

研究課題名（和文） 疼痛と呼吸困難感の関係に関する研究

研究課題名（英文） The association of Pain and Dyspnea

研究代表者

八代 英子（YASHIRO EIKO）

千葉大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：70456028

研究成果の概要（和文）：疼痛と呼吸困難感にはいくつかの共通点が指摘されており、疼痛の感じ方と呼吸困難感の感じ方に類似点があるか調査した。健康成人において、呼吸困難感の感じ方から疼痛の感じ方を予測することはできないことがわかった。疼痛と呼吸困難の関係を明らかにするために、呼吸困難感刺激による疼痛の変化について調査した。健康成人男性では、2種類の呼吸困難感（空気飢餓感、呼吸努力感）によりほぼ同程度に、左下肢の氷水による疼痛が緩和される可能性が示された。

研究成果の概要（英文）：Dyspnea shares some common features with pain, but an individual's pain perception is shown to be unpredictable from an individual's dyspnea perception in healthy young subjects. The sensation of air hunger and the sensation of work/effort, which are different forms of dyspnea, seem to alleviate pain perception induced by cold-pressor test.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2011 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,900,000	870,000	3770,000

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：呼吸困難感・空気飢餓感・呼吸努力感・疼痛

1. 研究開始当初の背景

疼痛、呼吸困難感はともに、主観的な不快な感覚であり、生存のための警告でもある。心・肺疾患のみでなく、癌、神経変性疾患など多くの疾患において、また、手術後の患者においても同時に認められることもある症状であるが、その症状緩和が難しい場合には、鎮静せざるを得ない非常に厄介な身体的苦痛である。外科手術時の疼痛刺激による呼吸への影響（T Nishino, British Journal of

Anaesthesia 1994）、重症患者における呼吸困難感による疼痛増強など両者の関係について、以前より報告はなされていた。近年になり、呼吸困難感による実験的疼痛の軽減、（T Nishino, Anesthesiology 1999）、疼痛反射の抑制（Morelot-Panzini C, J of Neurophysiology 2007）が示され、疼痛と呼吸困難感の神経生理学的な関係が示されている。また、右島皮質の病変のある患者において、疼痛と呼吸困難感の知覚の低下があ

る可能性が認められている (Schön D, Am J Respir Crit Care Med 2008)。さらに、neuroimagingにより、共に、島、背側前部帯状回、扁桃核、視床が関与していること (von Leupoldt A, neuroImage 2009) が指摘され始め、以前より気づかれていた疼痛と呼吸困難感の類似性を含めた関係について、解明が進んできている。疼痛の多面性があることが示されたその半世紀後になり、呼吸困難感にも同様のモデルが示され始めたが、疼痛に比べ呼吸困難感の機序について明らかになっていることは微々たるものであり、両者の相互作用についてはさらに乏しいのが現状である (Banzett RB, Neurophysiol 2007)。しかし、呼吸困難感もその質による分類、機序の解明が進むにつれ、その緩和方法についての模索も進み始めている。そこで、本研究者の所属する研究機関では、世界でも数少ない疼痛と呼吸困難感の関係についての研究を行っていること、呼吸困難感の研究における臨床研究も行っていること、また、本研究者はがん終末期を含めた上記症状に苦しむ患者に接する機会が多いことから、少しでもその症状緩和に結びつく研究を行いたいと考え、疼痛と呼吸困難の関係に関する研究を行う着想に至った。

現在着手している研究からは、健常成人における、疼痛・呼吸困難感の感受性は同一個人において一致しない可能性、呼吸困難感による疼痛の知覚が減弱する可能性が明らかになりつつある。喘息患者において疼痛・呼吸困難感の不快感が感じられにくいことから、治療の遅れといった重篤な結果にいたる可能性も示唆されており (von Leupoldt A, Am J Respir Crit Care Med 2009)、健常成人における結果ふまえ、疾患のある患者を対象として疼痛と呼吸困難感の研究を行うことで、症状緩和だけでなく、療養上の問題へのアプローチもできる可能性がある。

2. 研究の目的

(1) 健常成人を対象とした研究で実験的に発生させた疼痛と呼吸困難感の個人的な感受性の差について検討し、次いで、疼痛と呼吸困難感の相互作用について検討する。

(2) 呼吸困難や疼痛を有する患者を対象とした研究で疼痛と呼吸困難感の相互作用について、臨床での関係性を、遺伝的影響や、環境の影響の問題についても検討し、上記の研究で得られた情報がペインクリニックやがん終末期医療の臨床の場で症状緩和に如何に結び付くかを検証する。

3. 研究の方法

(1) 疼痛と呼吸困難感の個人的な感受性の差に関する研究

① 千葉大学医学部倫理審査委員会承認された計画に基づき、同意が得られた健常成人のボランティアを対象とする。

② 疼痛は氷水の中に手を浸す方法 (cold pressor test) で発生させ、閾値 (pain threshold) および忍耐限界値 (pain tolerance) を求める。

③ 呼吸困難感は息こらえ法 (breath-holding test) あるいは呼吸抵抗付加法 (loaded breathing test) によって発生させ、疼痛と同様に閾値 (dyspnea threshold)、忍耐限界値 (dyspnea tolerance) を求める。

④ 呼吸困難感、疼痛の量的な変化は、VAS スコアを用いる。同時に現有設備のポリグラフを利用し、呼吸変数 (気流速度、気道内圧、呼気二酸化炭素分圧など) の測定を (消耗品: 圧トランスデューサー、リード付き電極、記録紙) 行う。

⑤ 取得したデータは記録計 (現有設備) に直接記録すると同時に MO ディスクに記録し、コンピューターで解析する。

⑥ 呼吸諸量の変化と呼吸困難感、呼吸困難感の閾値と忍耐限界点、各種刺激による疼痛の感受性、閾値、忍耐限界点を検討することで、個人における呼吸困難感と疼痛の感受性の関連性を明らかにする。

(2) 疼痛と呼吸困難感の相互作用に関する研究

① 千葉大学医学部倫理審査委員会承認された計画に基づき、同意が得られた健常成人のボランティアを対象とする。

② 疼痛は cold pressor test で発生させ、呼吸困難感は換気量低下、呼吸抵抗付加の2つの異なる方法で発生させる。

③ 呼吸困難感存在下で疼痛を発生させ、呼吸困難感が疼痛に与える影響を閾値、忍耐限界値の変化から検討する。

④ 呼吸困難感、疼痛の量的な変化は、VAS スコアを用いる。同時にポリグラフを利用し、呼吸変数の測定を行う。取得したデータは記録計に直接記録すると同時に MO ディスクに記録し、コンピューターで解析する。

⑤ 以上の解析によって、質の異なる呼吸困難感 (空気飢餓感および呼吸努力感) が疼痛に対してそれぞれ異なる影響を及ぼすか否かを検討する。

(3) 痛みの種類と部位による感受性に関する研究

① 試験開始前に STAI を施行する。

② 3種類異なる痛み刺激になれる。

③ 痛み刺激を開始する。

それぞれの痛み刺激は、氷水 (氷水ボックス: 0-2°C、最大2分間)、熱 (Thermometer)、電気 (Neurometer) にて与えられる。

また、それぞれの痛み刺激は、右手背、左手

背、右足背、左足背にランダムな順番で与えられる。

④疼痛閾値（氷水刺激時は、疼痛閾値時間、熱刺激時は、疼痛閾値温度、電気刺激時は、疼痛閾値電流）を測定する。

⑤氷水刺激時は、疼痛耐性として、疼痛耐性時間も測定する。

⑥痛みの種類、部位の違いと、痛みの感受性について検討する。

(4) オピオイドによる呼吸状態の変化に関する観察研究

①緩和ケア対象病床入院時に、患者背景、身体所見を確認する。

②覚醒安静時と以下の a) - c) の夜間睡眠時に経皮血液ガスモニターを装着する。

a) 入院早期

b) 呼吸状態の変化が報告されたとき

c) 呼吸状態の変化が予想される薬剤を使用するとき

③医療従事者が呼吸状態を確認する。

④モニターに記録されたデータを分析する。

4. 研究成果

(1) 呼吸困難感と疼痛に共通の生理学的、心理学的側面がみられることは古くから知られており、脳活性部位の近似性についても報告されている。本研究により、健康成人において、呼吸困難感と疼痛の同一個人における感受性は一致しない傾向が明らかになった。このことから、神経経路内で呼吸困難感と疼痛は、明らかに分化していることが示唆される。呼吸困難感への感受性から、疼痛の感受性を予測することはできないと考えられた。

(2) 呼吸困難感により、疼痛が緩和するという報告がある。健康成人男性において、空気飢餓感、呼吸努力感という質の異なる呼吸困難感刺激により、左下肢の氷水刺激による疼痛がほぼ同様に緩和される可能性が示された。Morelot-Panzini らにより呼吸努力感による鎮痛効果は、C 線維活動亢進を介した Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) の関与が指摘されている。空気飢餓感は、DNIC を惹起しないため鎮痛効果は認められないという予備研究の報告もなされている。しかし、本研究により、呼吸困難感による鎮痛効果において、C 線維活動亢進は必ずしも決定的要因ではないことが示された。今後、対象を拡大し、疾患による呼吸困難感、疼痛などの疾患をもつ患者における疼痛と呼吸困難感の相互作用について検討すること、呼吸困難感による鎮痛効果の機序を解明することが、呼吸トレーニングによる新たな鎮痛方法の開発に不可欠であると考えられる。

(3) 疼痛刺激部位や、疼痛刺激の種類の違いにより痛みの感受性が異なる可能性についての報告は散見されるが、一致した見解はない。また、同一個人において、すべての四肢を用い、3 種類の痛み刺激を用いた研究はなく、本研究が初めてである。目標症例数に到達しなかったため、現時点では、部位および種類の違いによる痛みの感受性については明らかになっていない。左下肢以外の部位に、氷水刺激以外を原因とした痛みを持つ患者を対象とした臨床研究を企画するためには非常に重要であり、今後も継続が必要である。

(4) Clemens らにより、呼吸困難感に対して治療に必要なオピオイドを使用した際に呼吸抑制は認められないことが経皮血液ガスモニターを用いた研究により示されている。しかし、術後痛に対して使用された場合には、呼吸数、酸素飽和度が正常であっても二酸化炭素分圧の上昇が認められたという報告もある。がん終末期や肺疾患患者の術後など、呼吸困難感と疼痛が同時に存在した場合における、呼吸状態について調査した研究はない。特にがん終末期では、睡眠薬の併用もあり、呼吸抑制のリスクも高いため、通常の呼吸数と酸素飽和度の観察のみでなく、血中二酸化炭素分圧も含めて調査を行った。目標症例数に到達しなかったため、現時点では、がん終末期患者におけるオピオイド使用時の呼吸数と血中二酸化炭素濃度については明らかになっていない。呼吸抑制により新たな呼吸困難感が生じた際には鎮痛薬の使用方法の検討が必要と考えられ、今後も継続が必要と考えられる。

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 1 件)

Eiko Yashiro, Natsuko Nozaki-Taguchi, Shiroh Isono, Takashi Nishino. Effects of different forms of dyspnoea on pain perception induced by cold-pressor test. *Respiratory physiology & neurobiology* 177 (2011) 320-326, 査読有

[学会発表] (計 3 件)

八代英子, Dyspnea and pain in patients with pulmonary malignancies.

12th Congress of the European Association for Palliative Care, 2011 年 5 月 19 日, Lisbon Congress Center

八代英子, Effects of different forms of dyspnea on pain perception induced by cold-pressor test. Meeting 2010 of the International Symposium on Respiratory Psychophysiology, 2010 年 9 月 26 日, Yeshiva University, New York

八代英子, 性質の異なる呼吸困難感と鎮痛作用について, 第 57 回麻酔科学会, 2010 年 6 月 4 日, 福岡国際会議場

6. 研究組織

(1) 研究代表者

八代 英子 (YASHIRO EIKO)
千葉大学・医学部附属病院・医員
研究者番号 : 70456028

(2) 研究分担者

()

研究者番号 :

(3) 連携研究者

()

研究者番号 :