

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 4 月 12 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24659696

研究課題名(和文) 痛みの客観的検査法の開発

研究課題名(英文) The development of objective evaluation of pain

研究代表者

真下 節 (Mashimo, Takashi)

大阪大学・その他部局等・名誉教授

研究者番号：10110785

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円、(間接経費) 870,000円

研究成果の概要(和文)：これまでの痛みの評価は患者からの自己申告だけで行われてきた。鎮痛薬を与えればある程度の効果は期待できるが、その効果を客観的に測定する系は存在せず、過量投与による重篤な副作用を恐れるあまり十分な疼痛管理がなされない現状があった。今回我々は人間の生理指標を元に、疼痛の客観化のアルゴリズムの作成をすることを目標に研究を行った。その結果、まず、脳波による痛みの客観的評価の試みを目指しその特徴を明らかにした。さらにその特徴をアルゴリズム化し現在特許出願準備中である。さらに、末梢循環の指標であるPerfusion Indexが脈拍が変化しない程度の痛み刺激によって変化を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：When we evaluate our patients' amount of pain, we have referred their self-reported pain until now. Of course we treat their pain using decided some of analgesics, but we have not enough considered of individual differences in pain sensitivity and in threshold of side effects. To resolve this situation, we need to develop the objective measurement tool for the amount of pain. Towards this end, we conducted a study to develop the algorithm of objective evaluation of pain using physiological indices of human beings.

Firstly, we revealed the feature of physiological parameter especially about the difference between age and sex using EEG and pulse-oximeter. The algorithm which extracted from EEG data is currently being prepared to do patent application. Moreover, we revealed that the perfusion index, which is an index reflecting the peripheral circulation, might be a good indicator when we evaluate the pain by the stimulation to the extent that the pulse rate did not change.

研究分野：麻酔・蘇生学

科研費の分科・細目：疼痛管理学

キーワード：痛みの客観的評価 脳波 末梢循環 誘発電位 パルスオキシメーター

1. 研究開始当初の背景

これまでの痛みの評価は患者からの自己申告だけで行われてきた。鎮痛薬を与えればある程度の効果は期待できるが、その効果を客観的に測定する系は存在せず、昨今医療機器として急激に普及している Pain Vision(ニプロ)がそれに近い機器ではあるが、それとて、患者がボタンを押して知らせるといふ点では真の客観性はない。医療現場では特に手術後の患者の疼痛管理においては鎮痛薬に対する感受性の個人差が大きいにもかかわらず、患者が欲しても呼吸抑制などの重篤な副作用を恐れるあまり十分な疼痛管理がなされない。これも、鎮痛薬の薬効を客観的に評価ツールがあれば容易に改善できるものである。

我々はこれまで、痛みの認知についての研究を行ってきた。右上図のように痛みはその刺激強度に比例して強く感じるのではなくある刺激強度から急に痛みが増し、緩和を欲する事を明らかにした。また、これまでの世界の研究者の知見で、神経障害があるとその反応波が減弱することや、異なる刺激に対する脳波の変化を捉えることによってその刺激強度に対する脳活動の大小を捉える事が出来るという報告が散見されるようになった (Rage et al.,2010 Clinical Neurophysiology)。しかし、これらの報告は皆、痛みの強さは刺激強度に対して正比例することを前提に解析されており、そのデータを用いた痛みの客観化には至っていない。我々は実験的痛みの刺激強度と脳波変化の量的関係を明らかにし、自覚的痛み変化のS字曲線の変化を考慮に入れた疼痛の客観化のアルゴリズムの作成をすることで、痛みの客観化が出来るのではないかと考えこの研究を着想した。

2. 研究の目的

本研究により痛みを主観の入らない客観的なデータとして表す理論とその評価法の構築を目指す。電気刺激、熱刺激を用いた実験的痛み刺激に対する脳各部位の脳波変化を捉えることによってその痛み刺激に対する脳の反応の定量を行う。

本研究により痛みを認知する脳部位、痛みの程度、薬の効果すら数値で表すことが出来、難治性疼痛に対して新しい疼痛治療薬開発のターゲット部位を見出す可能性がある。

さらに緩和ケアや術後患者の疼痛管理でも、術後監視モニタとしてパルスオキシメーターのように使用できるような簡便な装置の開発も夢ではない。よって、術後管理や緩和医療でもオーダーメイドな治療を可能とするデバイスの開発につながる。

3. 研究の方法

3-1. 参加者の収集

本研究は大阪大学医学部附属病院の倫理委員会の承認の後、文書による同意を得て行われた。本研究参加者は明らかな脳疾患や神経損傷のない健康被験者を対象とした。

3-2. 誘発脳波による評価法確立の試み

3-2-1. 熱刺激に対する誘発脳波

年齢20台から70台までの男女各4名ずつに対して、メドック社のPATHWAY(温冷痛覚刺激装置)の52度の瞬間的な熱刺激を使用して誘発脳波の取得を行った。その結果を他の4カ国のデータとあわせ、男女差、年齢差、データの左右差についての検討を行った。

3-2-2. 電気刺激に対する誘発脳波

年齢20-40歳の男性30名と60歳以上の男性15名に対し、熱刺激を用いた主観的痛み強度の標準化を行った後、PainVisionの刺激を用いて誘発脳波を取得した。そのデータを分析し、アルゴリズムの開発を行った。

3-3. 末梢循環指標(Perfusion Index: PI)を用いた評価法確立の試み

年齢20-40歳と60歳以上の男女16名に対し、電気刺激で徐々にその刺激強度が増強する装置(PainVision:ニプロ)で疼痛耐性閾値まで我慢させてそのときの末梢循環の変化をパルスオキシメーター(Radical 7:マシモジャパン)で測定した。そのデータを分析し、検討した。

4. 研究成果

4-1. 誘発脳波による評価法確立

4-1-1. 誘発脳波の特徴

熱刺激で世界5カ国60名の男女の被験者による検討の結果、誘発脳波に男女差はなく、年齢が上がるに従いその振幅が減少する特徴が明らかになり、American Neurological Association's2013 Annual Meetingで発表した。さらに、同じ被験者に対する左右差を検討したところ、健康被験者ではその誘発脳波の潜時・振幅に左右差はない事が明らかになり、30th International Congress of Clinical Neurophysiologyで発表した。

4-1-2. 誘発脳波を用いた痛み評価アルゴリズムの開発

電気刺激を用いた痛み評価アルゴリズムの開発を行い、現在学内特許相談中である。

4-2. PIを用いた評価法確立

4-2-1. 電気刺激に対する痛み感受性の特徴

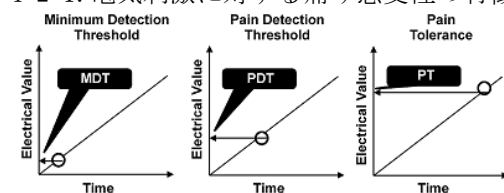


図1. 電気刺激の感受性検査

電気刺激による痛みの感受性の年齢による差を検討するために、ペインビジョンで最少感覚閾値 (MDT)、疼痛閾値 (PDT)、疼痛耐性閾値 (PT) のデータを取得した。

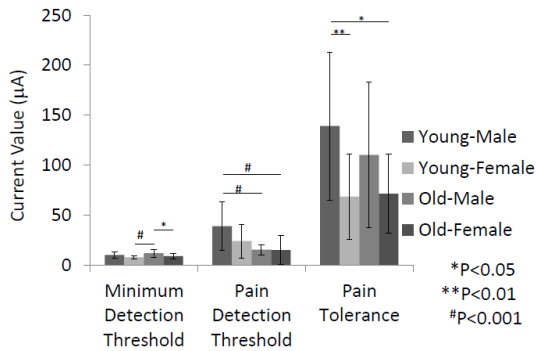


図2. 年齢・性別による電気刺激に対する痛み感受性の違い

その結果、図2に示すように、電気刺激に対する痛みの感受性は若年男子で有意に低い事が明らかになり、疼痛耐性閾値の男女差が明らかになった。

4-2-2. 電気刺激に対する末梢循環の変化の違い

電気刺激による痛みを与えたときの刺激前と刺激後の末梢循環の変化をマシモ社のパルスオキシメーターの Perfusion Index という拍動性成分と無拍動性成分の解析によってもたらされる末梢循環の指標を用いて解析した。

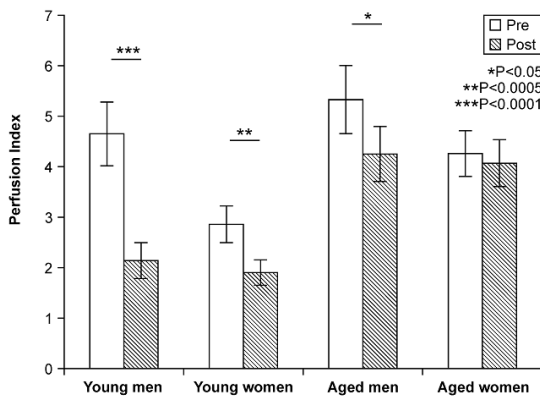


図3. 電気刺激前後末梢循環の変化

図3で明らかなように、対応のある t 検定の結果、高齢女性を除く全ての群で刺激前と刺激後で Perfusion Index の数値に有意差を認めた。

さらに、年齢のグループと男女で分けてその刺激前、刺激後の Perfusion Index の数値の違いを検討すると、高齢者群では有意に若年者群より刺激後の値が高値であった。このことは、自律神経機能が年齢に伴い外的刺激からの反応性という点で低下する現象を反映していると考えられた。さらに、若年女性で刺激前の値が低い傾向が観察された。このことは、若年女性の末梢循環の低い特徴を反映していると考えられた。これらの結果より、Perfusion Index を用いた痛みの評価は、若

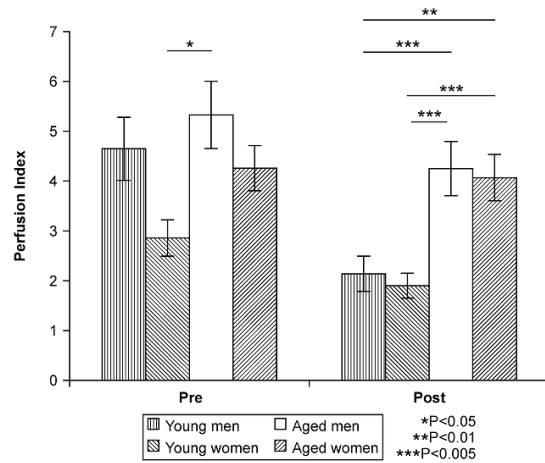


図4. 男女別年齢群別の Perfusion Index の違い
年者で特に有効であり、高齢男子で False Negative の懸念はあるものの有用性はあるが、高齢女子に本法を用いることは慎重であるべきであると考えられた。

4-2-3. 電気刺激に対する心拍数の変化の違い

疼痛耐性閾値に至る比較的強い電気刺激による心拍数の変化を同じくパルスオキシメーター用いて脈拍数の違いで解析した。今回の被験者の中に心房細動などの、心拍が不整な被験者は含まれなかった。

図5に示すように、今回与えた刺激は我慢できないところまで我慢させるという課題で

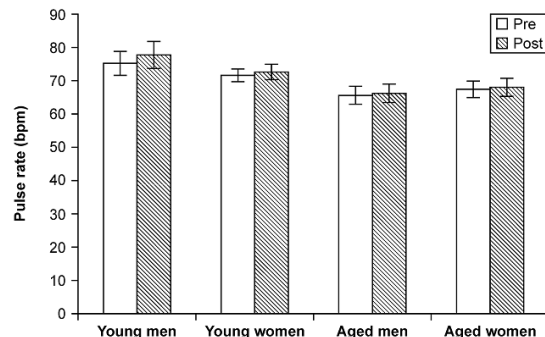


図5. 電気刺激前後の脈拍数の変化

あったにもかかわらず、いずれの群に置いても刺激前後で有意な差を認めなかった。

図6に示すように、男女別、年齢群別ごとに刺激前と刺激後の心拍数の違いを検討したが、刺激後の男性の間で年齢による違いが若干有意であったことを除き有意所見を認めなかった。このことは、今回用いたペインビジョンの刺激は主に Aβ 線維を刺激するため、かなり強い刺激にならないと痛みという状況になりにくかった可能性が考えられた。ペインビジョンはもともと痛みの度合いを数値化する臨床用の機器であるが、このことから、ペインビジョンは患者の体に大きな負担をかけることなく測定可能な機器である事が示唆された。

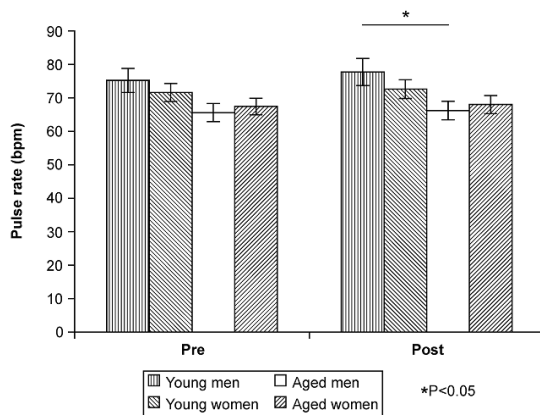


図 6. 男女別年齢群別の刺激前後の脈拍数の違い

最後に Perfusion Index の変化の度合いについて検討した。

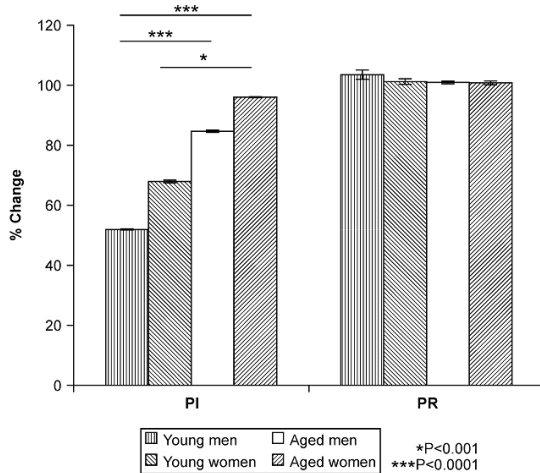


図 7. Perfusion Index と脈拍数の年齢性別ごとの変化割合

Perfusion Index は特に若年男子で約 50%まで低下し、顕著な指標となり得る。さらに、男性同士でも年齢によって有意差が生じている。女性も同様である。このことは、この指標を用いるときの感度・特異度には男女差・年齢差があることを示唆する。

4-3. まとめ

今回取り組んだ痛みの評価法は、まず、誘発脳波による評価という新たな分野に取り組み、その特徴を明らかにし、国際学会で発表を行った。さらに、そのアルゴリズム化にも取り組み、産学連携本部担当者の特許化が可能かどうか検討しており、一定の成果を上げる事が出来た。

生理指標により痛みの客観的評価のもうひとつの試みとして末梢循環で測定する試みを行ったが、特に若年者で予想を上回り、良い指標となり得る事が分かった。

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)

[雑誌論文] (計 2 件)

- 1) Nishimura T, Nakae A, Shibata M, Mashimo T, Fujino Y.
Age-related and sex-related changes in perfusion index in response to noxious electrical stimulation in healthy subjects.
J Pain Res. 2014; 10(7): 91-7.
- 2) Aya Nakae, Thomas Hermann, Takashi Ikeda, Teruko Sakurai, Tomonori Adachi, Hiroshi Ito, Toshiki Nishimura, Masahiko Shibata, Mariko Osaka, Takashi Mashimo.
Pain modulation by negative and positive emotional sounds.
Proceedings of 4th International Congress of Neuropathic pain 2013 43-48.
[学会発表] (計 10 件)
- 1) Aya Nakae, Satoshi Hagihira, Hiroshi Ito, Piyasak Vitrabrananont, Kan Hongling, Yuji Fujino .
Correlation between changes of brain activity and subjective pain intensity under sedation ~Contact heat evoked potential study~.
Euroanaesthesia 2014, Stockholm, 30 May-3rd June, poster
- 2) Yelena Granovsky, Praveen Anand, Aya Nakae, Osvaldo Nascimento, Benn Smith, Josep Valls-Sole, David Yarnitsky.
Contact heat evoked potentials (CHEPs) in healthy subjects – no laterality effect. 30th International Congress of Clinical Neurophysiology, 19-23th, March, poster
- 3) Benn Smith, Yelena Granovsky, Osvaldo Nascimento, Josep Valls-Sole, Aya Nakae, David Yarnitsky, Huson L,

- Praveen Anand.
The Influence of Age and Height on Latency and Amplitude of Contact Heat Evoked Potentials(CHEPS).
American Neurological Association's 2013 Annual Meeting, New Orleans, LA. 15th October,
poster
- 4) **Aya Nakae**, Toshiki Nishimura, Masahiko Shibata, Takashi **Mashimo**, Yuji Fujino.
Different effect of experimental electrical pain on autonomic nervous system derived from peripheral perfusion index in healthy volunteers. 8th Congress of the European Federation of IASP chapters-PAIN IN EUROPE VIII, Florence, 9-12th October (10th), 2013,
selected poster.
- 5) **Aya Nakae**.
Pain and executive function. International Symposium on Cognitive Neuroscience Robotics. Knowledge Theater, Osaka, Aug. 22nd, 2013.
Invited speaker
- 6) **Aya Nakae A**, Thomas Hermann, Takashi Ikeda, Teruko Sakurai, Tomonori Adachi, Hiroshi Ito, Toshiki Nishimura, Masahiko Shibata, Mariko Osaka, **Takashi Mashimo**.
Pain Modulation by Negative and Positive Emotional Sounds, 4th INTERNATIONAL CONGRESS ON NEUROPATHIC PAIN(IASP), Toronto, Canada, 24th May,
poster
- 7) **Aya Nakae**.

Pain and attention in elderly volunteers. International Symposium on Cognitive Neuroscience Robotics, Paul G. Allen Center for CSE, University of Washington, Seattle, Feb 1, 2013.

invited speaker

- 8) 伊藤 寛、中江 文、康、紅玲、萩平 哲、藤野 裕士。
鎮静下における痛み刺激に対する生理反応の違い。～プロポフォルとミダゾラムの比較～
第 7 回麻酔科痛みのメカニズムを語る会、東京、3月4-5日(3月5日)、2014、口演
- 9) 伊藤寛、康紅玲、中江文、柴田政彦、藤野裕士。
C 繊維の誘発電位の潜時に関する検討。第 35 回日本疼痛学会、大宮、7月12日-13日(13日)、2013、口演
- 10) 西村俊樹、中江文、柴田政彦、眞下節。
実験的痛みと末梢循環の変化。第 34 回日本疼痛学会、熊本、7月20日-21日(21日)、2012、口演

[図書] (計 1 件)

Aya Nakae.

“Mechanisms of Pain”.

Text book “Cognitive Neuroscience of Robotics” Chap.7. 2014. in press.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

眞下 節 (MASHIMO TAKASHI)

大阪大学大学院・名誉教授

研究者番号：10110785

(2) 研究分担者

中江 文 (NAKAE AYA)

大阪大学大学院医学系研究科・特任准教授

研究者番号：60379170