

博士論文

神経障害性疼痛と肥満との関連性および術後痛とメタボリック症候群関連サイトカインとの関連性

穂積 淳

目次

要旨	1
序文	2
研究 1. 肥満が神経障害性疼痛の疼痛強度を増悪させることの検証	8
< 方法 >	8
< 結果 >	12
研究 2. レジスチン(RETN)遺伝子の Single Nucleotide Polymorphism (SNP) (rs3745367)が手術後の疼痛強度と関連していることの検証	16
< 方法 >	16
< 結果 >	19
研究 3. TNF- α 、IL-6、レプチン、アディポネクチン、レジスチンの中でレジスチンと手術後痛との関連性の解析	25
< 方法 >	25
< 結果 >	27
考察	32
結語	42
引用文献	44
参考資料	55

要旨

今回肥満と神経障害性疼痛との関連性、アディポカインの遺伝子変異と手術後痛との関連性、アディポカイン・非特異的炎症性サイトカインと手術後痛との関連性について分析した。

Body Mass Index (BMI) 25 をカットオフ値とした「BMI 高値」群で有意に神経障害性疼痛が強かった。レジスチン遺伝子の一塩基多型 (rs3745367) は手術後の疼痛強度と関連した。Tumor necrosis factor (TNF)- α 、Interleukin (IL)-6、レプチン、アディポネクチン、レジスチンの中でレジスチンのみが手術後痛と有意に関連した。

今回肥満が神経障害性疼痛の疼痛強度を悪化させること、レジスチン遺伝子の一塩基多型やレジスチンが手術後痛と有意に関連することを明らかにした。

序文

肥満は腰背部痛や変形性関節症、頸部痛のような筋骨格系の障害の危険因子となる。肥満が筋骨格系の痛みを引き起こす潜在的機序は筋骨格系の過剰な体重による機械的負荷とその結果生じる筋骨格系の変性・炎症に関連すると考えられている[1]。その他、肥満は筋骨格系の疼痛以外にも他の疼痛疾患とも関連していることが知られ、例えば手術後痛（開腹術や人工股関節全置換術など）においても肥満は疼痛重症化の危険因子として知られている[2]。筋骨格系の痛みと異なり、手術後痛は必ずしも高度な機械的負荷と関連しているわけではない。なぜなら、回復期の中に患者は横たわったまま回復し、それゆえ手術創の部位は体重の過重の影響を受けづらいからである。さらに、片頭痛も機械的負荷の影響とは無関係であるが、肥満患者では重症度が高いことが報告されている[3]。これらの手術後痛と片頭痛に関する注意点を考えると、高度な機械的負荷とは異なる機序が肥満に関連した疼痛を惹起する可能性が考えられる。これまでに報告されている知見では、肥満症の片頭痛患者を対象とした前向き試験において胃バンディング（gastric banding）による減量手術の結果、有意な体重減少をきたした後に片頭痛も改善することが知られている [4]。また、脂肪組織から分泌されたアディポカイン類は荷重関節ではない関節（例：肩関節、手関節など）での変形性関節症の発症や痛みの強さに影響を与える[5]。さらに、疼痛閾値に

関しても、肥満症で線維筋痛症に罹患し筋骨格系の痛みを感じている患者では低い疼痛閾値を示すことも報告されている[6]。一方、肥満患者が外科手術により体重減少をきたした後にも高い痛覚閾値を継続したとする報告 [7]もあり、単に体重増加だけでなく肥満と疼痛との関係はいまだ議論的になっている。

痛みは様々な身体的・精神的要因により引き起こされており、侵害受容性、神経障害性あるいは、両者の混合と分類されている。侵害受容性疼痛はがんの内臓浸潤や骨転移による疼痛のような組織損傷によって引き起こされる疼痛で、筋骨格系の変性や血管病変による虚血、手術創を含む組織損傷など様々な原因によって引き起こされる。侵害受容性疼痛の病態生理学的機序は、末梢組織に広く分布する末梢神経終末上に位置する侵害受容器の活性化である。炎症物質（例えば、ブラジキニン、プロスタグランジン、セロトニン等）は直接的に侵害受容器を刺激し、炎症性疼痛の原因となる。それゆえ、炎症性疼痛は侵害受容性疼痛の一種であると言える。片頭痛のよく知られた説明モデルに三叉神経血管説がある。三叉神経の活性化がサブスタンス P、セロトニン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド等の神経ペプチドの放出を引き起こし、これらの神経ペプチドが脳表面の硬膜血管の拡張を起こし、脳表面および硬膜の局所の炎症や疼痛を引き起こす。このような片頭痛の潜在的な病態生理学的機序は、脳血管の拡張および神経ペプチドによる侵害受容器の直接的刺激であることから、片

頭痛の病態は侵害受容性・炎症性疼痛であると考えられている [8]。このような考えからは、これまでの肥満による疼痛の増悪に関する知見は、侵害受容性疼痛と肥満症の観点から検証されてきたと言える。

侵害受容性疼痛とは異なる身体器質的疼痛の病態には、神経障害性疼痛がある。神経障害性疼痛は、体性感覚神経系の病変や疾患によって引き起こされる疼痛と定義されている。私の知る限りでは、侵害受容性疼痛とは異なり、神経障害性疼痛と肥満との関連性は明らかにされていない。肥満症と神経機能についての関連では、抑うつ [9]や認知機能障害 [10]のような中枢神経系の機能障害に対してリスクファクターとなることが示されている。また、末梢神経機能との関連では、電気生理学的検査によって肥満患者では運動神経機能および感覚伝導検査のいずれでも神経活動電位が有意に障害されていることが示されており、熱疼痛閾値の上昇が関連するという報告もある [11]。このように肥満は神経機能に対して悪影響を与えることが示されており、神経障害性疼痛に対しても肥満が悪影響を与えることが考えられる。そこで、今回の研究は肥満が神経障害性疼痛の強度に影響するかを検証することを目的に実施した。上述のように肥満と抑うつは相互に悪影響を及ぼし、抑うつは痛みを増悪させる主要な危険因子の一つであると知られているため [12]、研究に参加した患者の精神心理的状態も評価対象とした。

肥満は手術後痛においても疼痛重症化の危険因子として知られている[13,14]が、肥満は内臓痛とも関連しており、末梢性・中枢性感作が痛みに影響を及ぼしていることが知られている[15]。しかし、肥満がなぜ手術後痛を増悪させるかという機序について十分解明している報告はない。

そこで、今回の研究は、第一に肥満と神経障害性疼痛とが関連しているかを検証することを目的とし、第二の研究として手術後痛が肥満で増悪する機序を解明することを目的とした。侵害受容性疼痛と異なり、肥満と神経障害性疼痛との関連性についての報告がないため調査したが、神経障害性疼痛患者は疾患が多岐にわたり、抑うつや社会経済的補償などの精神心理社会的な問題を抱えることが少なくないため、均質な患者群とは言い難く肥満の疼痛増悪機序を解明するためには考慮すべき要因が複雑である。そこで、より均質な背景情報の患者群として我々は手術後痛の患者に注目した。手術の侵襲が加わると、ブラジキニンやプロスタグランディンのような炎症性分子が切開創から放出され、直接的に侵害受容器を刺激する。このような手術部位の持続的な炎症反応が炎症性疼痛を長引かせる原因となる。一方、脂肪組織と炎症との関連性についての最近の内分泌学的な研究では、脂肪組織は単なるエネルギー貯蔵庫として機能するだけでなく、脂肪組織が炎症過程を修飾する可能性が示されており、肥満

は全身性炎症状態、すなわちメタボリックシンドロームを引き起こす[16]。脂肪組織の肥大や過形成はレプチンなどの炎症性サイトカインの分泌を増加させ、抗炎症性のアディポネクチンの分泌を減少させる。炎症を起こした脂肪組織において、マクロファージが集簇して活性化され、その結果レジスチンのような炎症性サイトカインを分泌する[17]。これらの脂肪組織関連サイトカイン（アディポカインと呼ぶ）の病的状態は Tumor necrosis factor (TNF)- α や Interleukin-6 (IL-6) などの非特異的炎症性サイトカインの増加と双方向性の関連があり、各種臓器の炎症状態を惹起する。これまで、筋骨格系の変性や痛みと非特異的炎症性サイトカインとが関連[18,19]していることが報告され、さらにメタボリックシンドロームの感受性や重症度には非特異的炎症性サイトカインだけでなくアディポカインの血清濃度も影響することが知られている[20,21]。手術後痛についても非特異的炎症性サイトカインとの直接的な関連性[22,23]が明確に示されているが、いまだアディポカインの血清濃度との関連は報告されていない。アディポカインの血清濃度以外に、アディポカインの遺伝子変異、特に一塩基多型がメタボリックシンドロームと関連している[24-27]ことが報告されている。他方、手術後痛は侵害受容性疼痛経路あるいは鎮痛薬の薬物動態学・薬力学に関する遺伝的変異の影響を受ける[28-30]。

そこで、今回の研究の中で 3 つの主要なアディポカイン（レプチン、アディポ

ネクチン、レジスチン) と 2 つの非特異的炎症性サイトカイン (TNF- α 、IL-6) に焦点をあてた。なぜならこれらの血清濃度は肥満によって変化し、炎症過程におけるこれらの重要な役割は確立されているためである[17]。肥満患者では、肥満に関連したサイトカインであるアディポカインや非特異的炎症性サイトカインの血中濃度が変化することが知られている[31]が、その遺伝子多型と痛みとの関連性についての報告はほとんどない。そのため、今回研究 2 として肥満に関連したサイトカインであるアディポカインの遺伝子多型と比較的均質な患者群である手術後痛患者の術後痛との関連性を調査した。また別のコホートではあるが、肥満に関連したサイトカインであるアディポカインや非特異的炎症性サイトカインと手術後痛との関連性を研究 3 で調査した。

研究 1. 肥満が神経障害性疼痛の疼痛強度を増強させることの検証

方法

今回の研究プロトコールは東京大学の施設内審査委員会の倫理委員会の承認を得ている。東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンターの外来を受診した患者に、この研究への参加協力を依頼した。参加者は書面でインフォームド・コンセントを取得された。今回の研究に参加する条件は、以下の 3 つの基準を満たした患者である。(1)熟練したペインクリニックの専門家により **International Association for the Study of Pain (IASP)** のガイドライン[32]に基づいて神経障害性疼痛と診断されていること、(2)少なくとも 18 才以上で、文書同意が取得可能なこと、(3)神経障害性疼痛以外の神経学的・精神医学的障害のないことである。

神経障害性疼痛の診断のための **IASP 神経障害性疼痛のガイドライン**では、患者の疼痛の範囲が神経解剖学的に妥当であり、末梢性ないしは中枢性に体性感覚神経系に影響を及ぼす説明可能な病変や疾患があり、その上で少なくとも一つの神経学的検査によって体性感覚神経系の異常を説明できる、あるいは少なくとも一つの検査（例えば、画像研究や電気生理学的研究等）により体性感覚神経系の病変や疾患の存在が説明可能な時に、神経障害性疼痛と診断した。

神経障害性疼痛の強さの強弱による試験組み入れ基準を設けずに、0-10 までの

11 段階数的評価尺度 (numerical rating scale: NRS) で 1 以上の患者であれば全て試験に組み入れた。これは、肥満が軽度から重度までのいずれの強さの痛みにも影響を与えるかを調査するためである。また研究の参加基準に神経障害性疼痛の持続時間を含めなかった。これは慢性の侵害受容性疼痛 (例えば、変形性関節症等) だけでなく、急性の侵害受容性疼痛 (例えば、開腹術後痛等) でも肥満によって増悪することが報告されているため、神経障害性疼痛の重症度に対する肥満の影響が急性期 (罹病期間が短い) でも観察されると考えたためである。さらに、神経障害性疼痛の疼痛部位を限定しなかった。これは、肥満は身体の中のどの部位 (例えば、頭、腰背部、腹部、膝関節等) の侵害受容性疼痛にも影響を与えていることが示されていたからである。今回の研究では、次の 3 つの場合は除外した: (1)一人で日本語の質問紙に回答できないこと、(2)文書でのインフォームド・コンセントを取得することができないこと、(3)意識レベルの障害を起こしていること。

今回の研究に参加した人数は 49 人 [男性は 32 人; 年齢の平均値は 59.1 才 (標準偏差は 14.8)] で、IASP の神経障害性疼痛の診断基準により神経障害性疼痛 (帯状疱疹後神経痛、幻肢痛、腕神経叢引抜き損傷後疼痛、脊髄損傷後疼痛、中枢性脳卒中後痛、糖尿病性・化学療法誘発性ポリニューロパチー、脊椎手術後疼痛症候群に関連した脊髄神経損傷、手根管症候群、頸部・腰部の椎間板へ

ルニアによる神経根症、脊髄空洞症)と診断された患者である。身長と体重を含む患者データを記録するとともに、現在の服薬状況も合わせて記録した。特に、次の3つの鎮痛薬は神経障害性疼痛の最も重要な治療薬であり、用量に依存して鎮痛効果を示すことが知られている[33]。その治療薬とは、(1)プレガバリンとガバペンチン(ガバペンチンの1日の使用量の1/5をプレガバリン等量として換算)、(2)三環系抗うつ薬、(3)オピオイド(経口モルヒネへ等量換算を行い算出)である。慢性痛に使用する薬物は持続的な鎮痛効果を得るために、1日の総量で評価することも多く、薬物使用量については、体重あたりの用量が血中濃度と比例するという報告[34]や体重あたりの投与量に応じて鎮痛効果を示すという報告[35]があることから、体重あたりの用量に換算した。患者は研究参加1週間前の11段階数的評価尺度(NRS)(0点は全く痛みがなく、10点は想像できる最大の痛みを示す)で、神経障害性疼痛の平均的な痛みの強さが測定された。神経障害性疼痛の症状の評価は、5つの異なるdimensionを評価できるNeuropathic Pain Symptom Inventory(NPSI)で行った[36](参考資料2)。NPSIは「焼けるような(表面の)自発痛」、「押されるような(深部の)自発痛」、「発作痛」、「誘発痛」、「感覚異常・知覚異常」の痛みの性質にもとづき、神経障害性疼痛の重症度を評価することができる。NPSI日本語版はフランスで開発されたオリジナルの質問票と比較して異文化にある日本でも等価の効力を示してお

り、心理的な妥当性と優れた信頼性が検証されている。NPSI のオリジナル版は、明確な神経障害性疼痛の性質をもつ患者をサブグループ化し、神経障害性疼痛の機序を特定することで、様々な薬物療法への反応を予想することができると考えられている[37]。また、痛みの知覚と感情的な要素を別々に評価できる Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ 日本語版) を使用した(参考資料 3)。SF-MPQ 日本語版も心理的な評価尺度としてオリジナル版と等価であることが確認されている[38]。筋骨格系の痛みや肥満に関する報告[39]の中で、患者の生活の質 (QOL) の評価は、機能性、健康状態、症状の自己管理型ツールである Short Form-36 (SF-36) に基づいて行われている。疾患特異的に QOL を測定することは、臨床的尺度 (例えば、変形性膝関節症での Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index (WOMAC) 尺度等) [40](参考資料 4)として妥当であるが、私の知る限りでは神経障害性疼痛に特異的な QOL 評価尺度は存在しない。そこで今回の研究に参加した患者には、一般的な視点から健康面を評価することができる SF-36 を用いて QOL を評価した。SF-36 は 3 つの dimension と 8 つの domain を評価できる 36 個の質問から構成されている[41]。今回の研究に参加した患者は Body Mass Index (BMI) 分類に基づき[42](参考資料 5)、(1)正常体重群 (NW 群 : $18.5\text{kg/m}^2 < \text{BMI} < 25\text{kg/m}^2$ 、 $n = 30$)、(2)過体重あるいは肥満群 (OW 群 : $\text{BMI} \leq 25\text{kg/m}^2$ 、 $n = 14$)、そして(3)低体重群 (UW

群 : BMI \leq 18.5kg/m²、n = 5) に分類した。UW 群の参加者は数が少なく、他の 2 つの群と比べて、患者データ (例えば、年齢や性別等) に偏りがあるため、今回の研究では UW 群を除外した。NW 群と OW 群の 2 群の比較には Mann-Whitney テストまたはカイ二乗テスト (JMP version 11, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いて、患者データ、痛みの点数、体重あたりの薬物使用量を比較した。統計学的有意差は P<0.05 に設定し、この研究のすべての変数は平均値と標準偏差を用いて示した。

倫理委員会の承認番号

東京大学医学部倫理委員会 3334

結果

NW 群と OW 群の患者の患者データを表 1 に示す。

表 1. 患者の臨床的特性

変数	肥満 (n = 14)	正常体重 (n = 30)	P 値	低体重 (n = 5)
年齢	57.3±13.6	61.7±13.9	0.39	49.2±16.7
性別(男性/女性)	9/5	19/11	0.95	4/1
身長(m)	1.67±0.12	1.64±0.08	0.23	1.63±0.08
体重(kg)	82.4±18.1	58.4±8.2	<0.0001	47.4±4.1
BMI(kg/m ²)	29.4±4.6	21.7±1.8	<0.0001	17.9±0.26
疾病罹患期間 (月)	89.1±85.2	51.1±43.5	0.19	74.4±53.3
プレガバリン類 (mg/kg/day)	4.6±3.8	4.1±3.9	0.66	7.6±4.6
三環系抗うつ薬 (mg/kg/day)	0.11±0.17	0.03±0.11	0.06	0.12±0.24
オピオイド (mg/kg/day)	0.25±0.59	0.59±0.87	0.12	0.26±0.52

患者データを平均値±標準偏差で表している。体重の分類はNational Heart, Lung, and Blood Institute の Federal Obesity Guidelines に基づき、正常体重 (BMI は 18.5 以上 25kg/m² 未満)、肥満 (BMI25kg/m² 以上)、低体重 (BMI18.5kg/m² 未満) で定義している。低体重群の患者数が少ないため、統計解析から除外している。体重あたりの 1 日の薬物使用量についてもデータを示した。Mann–Whitney U テストまたはカイ 2 乗テストを用いて P 値を表している。

2つの患者群での性別、年齢、罹患期間に有意差はなかった。体重あたりの鎮痛薬の1日使用量も有意差はなかった。全てのSF-36尺度で2つの群での有意差はなかった。(身体的側面のQOLサマリースコア (physical component summary; PCS) は $P=0.57$; 精神的側面のQOLサマリースコア (mental component summary; MCS) は $P=0.72$; 役割/社会的側面のQOLサマリースコア (role/social component summary; RCS) は $P=0.80$)。OW群の疼痛強度はNW群より有意に高値であった(痛みの11段階数的評価尺度 (NRS) : OW, 7.4 ± 2.1 ; NW, 5.8 ± 2.4 ; $P=0.04$)。加えて、OW群のNPSIスコアの合計はNW群よりも有意に高値であった (OW, 54.5 ± 18.7 ; NW, 39.9 ± 21.7 ; $P=0.03$)。NPSIの5つのdimensionの中で、「発作痛」で有意差 ($P=0.049$) があり、「感覚異常・知覚異常」で有意傾向があった ($P=0.06$)。残りの3つのdimensionでは両群間で有意差がなかった (Table 2)。さらに、OW群のSF-MPQの合計スコアは、NW群より有意に高かった (OW, 21.1 ± 7.7 ; NW, 15.3 ± 8.8 ; $P<0.05$)。SF-MPQでは知覚要素の有意差はなかった (OW, 13.9 ± 6.1 ; NW, 10.7 ± 6.4 ; $P=0.12$) が、感情的要素で有意差が示された (OW, 7.1 ± 3.1 ; NW, 4.6 ± 3.5 ; $P=0.03$) (Table 2)。

表 2. 体重の疼痛強度や患者の症状、QOL（生活の質）への影響

変数	肥満 (n = 14)	正常体重 (n = 30)	P 値	低体重 (n = 5)
NRS	7.4±2.1	5.8±2.4	0.04	6.8±1.5
NPSI スコア合計	54.5±18.7	39.9±21.7	0.03	36.6±21.2
焼けるような（表面）	5.6±3.0	4.2±3.1	0.15	4.4±3.6
自発痛（深部）	3.5±2.7	3.1±2.9	0.62	3.9±3.6
絞られるような	3.7±3.5	3.3±3.5	0.73	3.2±3.9
圧迫されるような	3.3±2.9	2.8±3.4	0.50	4.6±3.8
発作痛	3.6±2.7	1.9±2.6	0.049	2.4±3.1
電気ショックのような	4.6±3.9	2.3±3.3	0.05	3.0±3.7
刃物で刺されるような	2.6±3.4	1.6±2.6	0.31	1.8±2.7
誘発痛	4.5±2.9	3.2±2.8	0.20	1.9±2.4
皮膚をこすられると	4.6±3.5	3.3±3.3	0.23	2.8±3.4
皮膚を押されると	4.7±3.3	3.5±3.1	0.27	1.4±2.8
冷たいものでふれると	4.3±3.2	2.9±3.0	0.17	1.6±3.2
異常感覚	6.6±2.6	5.1±2.7	0.06	3.5±2.4
ビリビリと痺れたような	7.7±2.8	6.3±3.1	0.06	4.6±3.8
針でつかれるような	5.4±3.3	3.8±3.3	0.16	2.4±3.0
SF-MPQ 合計	21.1±7.8	15.3±8.8	0.049	16.4±6.4
感覚面	13.9±6.1	10.7±6.4	0.12	11.0±4.4
感情面	7.1±3.1	4.6±3.5	0.03	5.4±3.6
SF-36				
PCS	32.0±12.7	32.9±17.0	0.57	36.6±13.7
MCS	43.2±10.6	44.2±12.6	0.72	39.6±8.9
RCS	36.7±15.1	36.8±14.8	0.80	30.8±15.5

データを平均値±標準偏差で表している。NRS は 11 点の数的評価尺度である。

BMI = Body Mass Index; NRS = Numerical Rating Scale; NPSI = Neuropathic Pain Symptom Inventory;

SF-MPQ = McGill Pain Questionnaire Short-Form; SF-36 = Short-Form 36 health survey; PCS= physical component summary;

MCS = mental component summary; RCS = role/social component summary

研究 2. レジスチン(RETN) 遺伝子の Single Nucleotide Polymorphism (SNP)

(rs3745367)が手術後の疼痛強度と関連していることの検証

方法

私は、開腹術を受けた患者の手術後痛とレプチン、アディポネクチン、レジスチンの遺伝子多型との関連性について調査した。各病院での倫理委員会によって研究プロトコールが承認され、すべての参加者が書面でインフォームド・コンセントを取得された。硬膜外麻酔併用全身麻酔下に大腸がんの開腹術をうけた 57 人の成人患者が、今回の研究に参加した。患者の手術後痛は主にフェンタニルと 0.25% ブピバカイン（下位胸椎や上位腰椎の硬膜外腔に留置されたカテーテルを通じて 2ml/h での持続投与が行われた）の持続硬膜外麻酔で管理された。患者が持続硬膜外麻酔の投与にも関わらず、患者が手術後の強い痛みを訴える場合には、主治医が患者の全身状態と痛みの訴えを総合的に勘案し、追加投与が必要と判断した場合に適切な量のフェンタニル、ペンタゾシン等のオピオイドとジクロフェナクやフルルビプロフェン等の非ステロイド性抗炎症薬を全身投与した。手術中のフェンタニル使用量と手術後のオピオイド使用量について、フェンタニル静脈注射量に等量換算され、手術後 24 時間の使用量が体重あたりの標準量に変換されて評価された。患者は手術後に 24 時間経過した時点での安

静時痛の痛みの強さを 5 段階の数的尺度である Likert 尺度（0=痛みなし、1=軽度の痛み、2=中等度の痛み、3=重度の痛み、4=きわめて重度の痛み）を用いて点数化した。末梢血の試料を研究参加者から遺伝子解析のため収集し、ゲノム DNA を末梢血のリンパ球から標準的塩析法を用いて単離した。ゲノム DNA は事前に用意された 1140419 個の一塩基多型マーカーを含む Omni-Quad BeadChip[®]を用いてジェノタイピングした。各サンプルの標準化データは SNP の遺伝子型により蛍光強度を変換する GenomeStudio ソフトウェアを用いて判定した。Omni-Quad BeadChip[®]に搭載された一塩基多型の中から、アディポネクチン（ADIPOQ）、レプチン（LEP）、レジスチン（RETN）の各遺伝子領域について 26、14、5 個の一塩基多型（メジャー対立遺伝子、マイナー対立遺伝子、ヘテロ接合体）と疼痛強度についての関連解析を行った。

下位分析として、Body Mass Index（BMI）25 をカットオフ値とした肥満の有無により患者を 2 群に分類し、手術後痛および遺伝子型との関連について検証した。

統計解析

遺伝子多型と疼痛強度、オピオイド使用量の関連性を Kruskal-Wallis テストと Bonferroni の事後解析により分析した。有意差の指標は Bonferroni 補正後の

p<0.0028 とした。Body Mass Index (BMI) 25 をカットオフ値とした肥満の有無により 2 群に分類し、肥満患者群と非肥満患者群の各群でメジャー対立遺伝子、マイナー対立遺伝子、ヘテロ接合体の患者数を求め、これらと遺伝子型との関連についてカイ二乗分析を用いて統計分析した。

表 3. 倫理委員会の承認番号

参加施設名	倫理委員会の承認番号
東京大学医学部	G2804
東邦大学医療センター佐倉病院	15-7
東京都医学総合研究所	15-7
福井大学医学部附属病院	倫審 22 第 51 号
京都府立医科大学附属病院	RBMR-G-85
大阪大学医学部附属病院	559
がん研有明病院	第 2010-1064 号

結果

参加者の統計データは表 4 に記した。

表 4. 患者背景 (N=57)

	平均値±標準偏差
年齢 (才)	62.8±12.2
性別 (男性/女性)	27/30
身長 (cm)	158.3±8.4
体重 (kg)	54.8±10.0
BMI (kg/m ²)	21.8±3.3
肥満の有無 (肥満患者/非肥満患者)	9/48
手術時間 (分)	197.8±83.8
手術後痛 (NRS)	3.8±1.1
フェンタニル使用量 (mcg·kg ⁻¹ ·day ⁻¹)	10.2±3.8

BMI=Body Mass Index 、NRS = 11 段階数的評価尺度 (numerical rating scale)

肥満患者=BMI 25 以上、非肥満患者=BMI 25 未満

表 5. 患者の臨床的特性

	肥満患者 (N=9)	非肥満患者 (N=48)	<i>P</i> 値
年齢 (才)	59.9±13.2	63.4±12.0	0.36
身長 (cm)	160.6±8.3	157.8±8.4	0.36
体重 (kg)	70.7±6.0	51.8±7.5	<0.0001
BMI (kg/m ²)	27.5±2.1	20.7±2.2	<0.0001
手術時間 (分)	220.0±77.3	193.7±85.0	0.31
手術後痛 (NRS)	3.4±1.3	3.8±1.1	0.40
フェンタニル使用量 (mcg·kg ⁻¹ ·day ⁻¹)	8.5±2.5	10.6±3.9	0.14

Mann-Whitney U テストまたはカイ 2 乗テストを用いて P 値を表している。

BMI=Body Mass Index、NRS = 11 段階数的評価尺度 (numerical rating scale)

肥満患者=BMI 25 以上、非肥満患者=BMI 25 未満

表 6. 肥満の有無と遺伝子多型による群別データ

	メジャー対立 遺伝子	ヘテロ接合体	マイナー対立 遺伝子	合計
肥満群	5 (17.2%)	3 (14.3%)	1 (14.3%)	9
非肥満群	24 (82.8%)	18 (85.7%)	6 (85.7%)	48
人数の合計	29	21	7	57

各遺伝子型における肥満群と非肥満群の人数（割合）を示している。

肥満群=BMI 25 以上、非肥満群=BMI 25 未満

27 個の SNPs(ADIPOQ: 5、LEP: 20、RETN: 2 ; 参考資料 1)のマイナー対立遺伝子を示す患者はいなかった。そのため、これらを除外し、18 個の SNPs (表 7) を解析対象とした。アディポネクチンとレプチンの遺伝子領域に手術後痛と有意に関連する SNP は存在しなかった。レジスチン遺伝子の一つの一塩基多型 (rs3745367) は手術後痛と有意な関連性を示した (Kruskal-Wallis テスト、 $p<0.0016$ 、Bonferroni 補正)。マイナー対立遺伝子のホモ接合体患者 (n=7; 女性 3 人; 年齢, 64.9 ± 10.1 才; 痛みの NRS : 2.3 ± 1.3) は、メジャー対立遺伝子のホモ接合体患者 (n=29; 女性, 15 人; 年齢, 62.3 ± 12.6 才; 痛みの NRS : 3.8 ± 1.0 ; $p=0.004$)、マイナー対立遺伝子のヘテロ接合体患者(n=21; 女性, 12 人; 年齢, 63.0 ± 12.7 才; 痛みの NRS : 4.2 ± 0.8 ; $p=0.001$)と比べて、手術後痛は低かった (図

1)。体重に基づいたオピオイド鎮痛薬の 1 日の全投与量は一塩基多型の遺伝子型による 3 つの患者群で大差はなかった（メジャー対立遺伝子のホモ接合体, $9.0 \pm 2.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$; ヘテロ接合体, $11.8 \pm 4.7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$; マイナー対立遺伝子のホモ接合体, $10.9 \pm 3.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$; Kruskal Wallis テスト, $p=0.03$, Bonferroni 補正)。

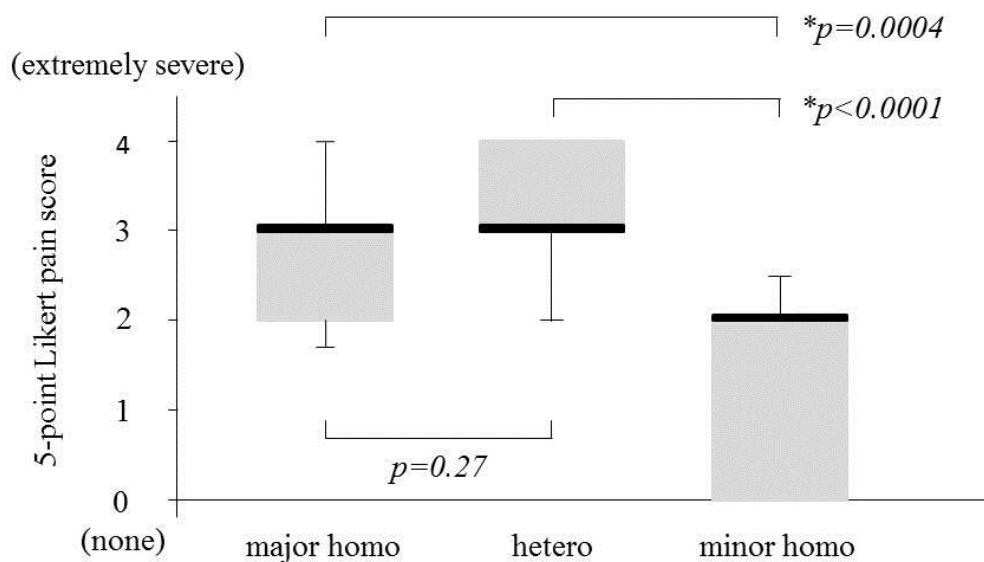
肥満と遺伝子型の関連性についてのカイ 2 乗検定の結果は、カイ 2 乗値 0.09、自由度 2、P 値 0.95 であった。

表 7. 手術後痛やオピオイド消費量と関連のある ADIPOQ (アディポネクチン)、LEP (レプチン)、RETN (レジスチン) 遺伝子の 18 の一塩基多型の遺伝子型

Gene	SNP	Location	Major allele	Minor allele	Minor allele frequency	<i>P-value</i>	
						<i>For pain intensity</i>	<i>for opioid consumption</i>
ADIPOQ	rs16861205	186843845, Chromosome 3	A	G	0.09	0.93	0.42
	rs7627328	190021528, Chromosome 3	C	T	0.09	0.55	0.47
	rs1501299	186853334, Chromosome 3	A	C	0.11	0.07	0.56
	rs3821799	186853697, Chromosome 3	C	T	0.14	0.37	0.47
	rs3774262	186854025, Chromosome 3	A	G	0.05	0.04	0.96
	rs6773957	186855916, Chromosome 3	A	G	0.14	0.34	0.66
	rs1063537	186856286, Chromosome 3	C	T	0.05	0.04	0.96
	rs1063538	186856394, Chromosome 3	C	T	0.14	0.37	0.66
	rs1063539	186857603, Chromosome 3	A	G	0.05	0.04	0.71
LEP	rs2167270	128241296, Chromosome 7	A	G	0.02	0.09	0.02
	rs2278815	128241798, Chromosome 7	A	G	0.02	0.09	0.04
	rs12706832	128247086, Chromosome 7	A	G	0.02	0.09	0.04
	rs11763517	128250009, Chromosome 7	C	T	0.02	0.09	0.02
	rs11760956	128251034, Chromosome 7	A	G	0.02	0.09	0.02
	rs2060715	128259076, Chromosome 7	A	G	0.04	0.92	0.18
RETN	rs7408174	7668069, Chromosome 19	C	T	0.12	0.07	0.35
	rs3219175	7668969, Chromosome 19	A	G	0.02	0.32	0.75
	rs3745367	7669625, Chromosome 19	A	G	0.12	0.002*	0.03

SNP = single nucleotide polymorphism. Kruskal-Wallis 検定; 有意差は多重検定のため $p < 0.0028$ とした。

図 1. レジスチンの遺伝子多型と手術後痛の疼痛強度との関連性



上図の各遺伝子多型の箱ひげ図において、箱の上端・下端はそれぞれ第一四分位・第三四分位を表し、ひげの上端・下端はそれぞれ最大値・最小値を表す。中央値を黒の太線で記載している。

マイナー対立遺伝子のホモ接合体患者は、メジャー対立遺伝子のホモ接合体患者、マイナー対立遺伝子のヘテロ接合体患者と比べて、手術後痛の低い疼痛強度を示した。

研究 3. TNF- α 、IL-6、レプチン、アディポネクチン、レジスチンの中でレジスチンと手術後痛との関連性の解析

方法

東京大学医学部倫理委員会により研究プロトコールが承認され、すべての患者から書面でのインフォームド・コンセントが取得された。全身麻酔下に子宮・卵巣がんの開腹術を受け、手術後に経静脈的患者管理鎮痛法（intravenous patient-controlled analgesia : iv-PCA）が用いられた 36 人の成人女性患者が参加した。除外基準は(1)20 歳未満の患者、(2)免疫抑制療法中の患者、(3)手術前に白血球数 $12000/\text{mm}^3$ 以上あるいは体温 38 度以上の患者、(4)自己免疫疾患の患者、(5)疼痛強度を訴えることのできない意識障害のある患者である。患者の手術後痛は主にフェンタニルの経静脈的患者管理鎮痛法 (iv-PCA) で管理された。鎮痛薬の持続静脈内投与に関わらず、患者が手術後の強い痛みを訴える場合には、主治医が患者の全身状態と痛みの訴えを総合的に勘案し、追加投与が必要と判断した場合に適切な量のフェンタニル、ペンタゾシン等のオピオイドとジクロフェナクやフルルビプロフェン等の非ステロイド性抗炎症薬を全身投与した。手術中のフェンタニル使用量と手術後のオピオイド使用量はすべてフェンタニル静脈注射等量に換算され、手術後 24 時間の使用量が体重あたりの標準量

に変換された。手術後 24 時間経過した時点で参加者は 11 段階数的評価尺度 (NRS) で疼痛強度を回答した。アディポカインやサイトカインの血中濃度を測定するため手術開始直前に末梢血を採集した。末梢血は採血後すぐに 1000G で 10 分間遠心分離され、血清が分離された後に、-80 度で冷凍保存された。TNF- α 、IL-6、レプチン、アディポネクチン、レジスチンの血中濃度は市販の酵素結合型免疫溶解分析キット (Procarta Immunoassay kit, Human by request, Panomics, Inc. CA, U.S.) を用いて測定した。検出限界は TNF- α 、IL-6、レプチン、アディポネクチン、レジスチンでそれぞれ 0.2、0.3、10.2、11.0、2.2pg/ml であった。

また、手術前の炎症状態や手術侵襲などの手術関連要因と開腹術後痛の 11 段階数的評価尺度 (NRS) との相関性について Pearson 相関分析により検証した。

統計解析

これらのアディポカインと非特異的炎症性サイトカインは相互作用を及ぼすため、今回の測定値とオピオイド使用量を独立変数に設定し、手術後の疼痛強度を目的変数にして、重回帰分析を行った。有意差の指標は $p < 0.05$ とした。統計解析は SPSS Statistics for Windows, version 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) を用いて行った。

東京大学医学部倫理委員会の承認番号

10203-(1)

結果

参加者の患者背景を表 8 に記した。既往歴に糖尿病がある患者は 2 名のみであった。表 9 には肥満の有無による患者の臨床的特性を表した。表 10 は重回帰分析の結果を示している。表 11 に手術関連要因と開腹術後痛との相関分析の結果を示す。最終モデルではレジスチンのみが手術後痛と有意に正の相関を示した ($p=0.006$)。他の非特異的サイトカイン、アディポカインとオピオイド使用量は手術後痛との有意な関連性を示さなかった。血中のレジスチン濃度と手術前検査の CRP 値との相関係数は 0.74 ($p<0.0001$) であった。

表 8. 患者背景 (N=36、全員女性)

	平均値±標準偏差
年齢 (才)	49.9±13.9
身長 (cm)	156.0±7.1
体重 (kg)	57.7±11.0
BMI (kg/m ²)	23.7±4.2
肥満の有無 (肥満患者/非肥満患者)	15/21
手術後痛 (NRS)	3.2±2.3
手術時間 (分)	383.3±140.2
出血量 (ml)	806.8±846.1
フェンタニル使用量 (mcg·kg ⁻¹ ·day ⁻¹)	8.7±3.1

BMI=Body Mass Index 、NRS = 11 段階数的評価尺度 (numerical rating scale)

肥満患者=BMI 25 以上、非肥満患者=BMI 25 未満

患者の統計データと手術後痛の強度 (NRS)、経静脈的患者管理鎮痛法 (iv-PCA) で使用されたフェンタニルの使用量(mcg·kg⁻¹·day⁻¹)を示す。

表 9. 患者の臨床的特性

	肥満患者 (N=15)	非肥満患者 (N=21)	P 値
年齢 (才)	48.3±11.9	50.9±16.1	0.69
身長 (cm)	156.7±5.3	155.5±8.2	0.79
体重 (kg)	68.2±7.9	50.1±4.8	<0.0001
BMI (kg/m ²)	27.8±2.7	20.8±2.1	<0.0001
手術後痛 (NRS)	3.6±2.3	3.0±2.2	0.41
フェンタニル使用量 (mcg·kg ⁻¹ ·day ⁻¹)	6.9±1.8	10.0±3.2	0.004
手術時間 (分)	400±134.4	371.4±146.4	0.53
出血量 (ml)	1135±1016.8	572.4±625.1	0.04
出血量(ml)/体重(kg)	16.7±14.1	11.2±11.7	0.18
IL-6 (pg/ml)	3.0±5.4	0.4±1.0	0.0498
TNF-α (pg/ml)	4017.9±5264.5	3054.6±3411.9	0.91
Leptin (pg/ml)	5617.2±8752.0	375.8±791.7	0.005
Adiponectin (pg/ml)	11997180±5570433.7	21923819±15985686	0.02
Resistin (pg/ml)	29349.8±23585.5	22607.4±11380.6	0.26

Mann-Whitney U テストまたはカイ 2 乗テストを用いて P 値を表している。

BMI=Body Mass Index、NRS = 11 段階数的評価尺度 (numerical rating scale)

肥満患者=BMI 25 以上、非肥満患者=BMI 25 未満

表 10. 重線形回帰分析の結果

変数	血清濃度 (pg/ml) [平均値±標準偏差]	回帰係数	<i>P</i> 値
(定数)	-	-	0.007
レジスチン	25416.7 ± 17546.7	0.453	0.006
TNF- α	2.1 ± 2.1	-0.230	0.22
IL-6	1.5 ± 3.7	0.600	0.76
レプチン	6013.6 ± 6137.0	0.390	0.85
アディポネクチン	17787719 ± 13530356	0.119	0.45
オピオイド使用量 (mcg·kg ⁻¹ ·day ⁻¹)	8.7 ± 3.1	0.075	0.63

レジスチン、TNF- α 、IL-6、レプチン、アディポネクチンの中で、レジスチンのみが有意に手術後痛と関連していた。オピオイド使用量と手術後痛との関連性はみられなかった。

表 11. 手術関連要因と開腹術後痛との相関性

	相関係数	<i>P</i> 値
手術前検査での CRP 値 (mg/dl)	0.39	<i>0.02</i>
手術翌日の CRP 値 (mg/dl)	0.26	<i>0.12</i>
手術時間 (分)	0.06	<i>0.72</i>
出血量 (ml)	0.34	<i>0.04</i>

考察

肥満は筋骨格系の健康状態に負の影響を与えることが知られてきたが神経障害性疼痛と肥満とに関連があるかどうかはこれまでに報告はなく、また、肥満による痛みの増悪の機序についても解明されていない。

肥満が筋骨格系の侵害受容性疼痛とは別の機序で生じる神経障害性疼痛にも関連しているかを検証するために研究 1 を行った。参加した患者数は限定された人数であったが、肥満症の神経障害性疼痛患者は体重あたりの鎮痛薬量に有意差がないにもかかわらず、正常体重患者よりも重度の痛みを訴えていることを示した。特に、肥満患者はより重度の発作痛を経験し、神経障害性疼痛の陰性症状（つまり、感覚異常・知覚異常）が増悪する傾向にあった。肥満患者における QOL の精神的要素は正常体重患者と同様であったが、SF-MPQ では特に感情的側面で肥満患者は有意に障害されていた。

肥満症は侵害受容性疼痛（変形性関節症や開腹術後痛等）のリスクファクターとして知られていたが、今回の結果は、肥満症が神経障害性疼痛のリスクファクターでもあることを示唆する。既に多くの知見があるが、肥満と抑うつは悪循環を形成する[43-45]。抑うつのような気分障害は疼痛発生の主要な危険因子であると考えられている[11]が、今回の研究では肥満患者の SF-36 による精神的健康状態は正常体重群の患者と同様であったため、肥満患者で神経障害性疼痛

がより重症であった結果は必ずしも抑うつとは関連がないと考えられる。ただし、今回の研究では肥満と抑うつとの直接的な関連については検証していない。肥満症患者はしばしば日常生活動作（ADL）が制限される傾向にあるが、今回の研究結果では SF-36 の身体的側面の QOL サマリースコア（PCS）は、肥満症患者と正常体重患者で同等であった。ADL と痛みは相互に関連する（例えば、ADL 低下は疼痛増強と関連しており、逆もまた同様である）が、ADL 低下が神経障害性疼痛を増強させるという結論にはならない[46]。

NPSI の dimension で肥満患者では正常体重群の患者と比べて、「発作痛」のスコアが有意に悪く、神経障害性疼痛の陰性症状（感覚異常・異常感覚）のスコアは悪い傾向であった。発作痛や陰性症状は解剖学的神経傷害による典型的な症状であり[47]、肥満患者では末梢神経の損傷や病変が悪化していることを表している可能性が考えられる。肥満患者では末梢神経の活動電位が障害され、疼痛閾値が増大するという過去の報告での電気生理学的研究結果を裏付けするとと言える[48]。

肥満患者で神経の活動電位が障害される機序の一つは、耐糖能異常と関連する機序が報告されている[49]。ただし、今回は研究対象者の血中ブドウ糖濃度を測定しておらず、また、研究参加者の多くは手袋靴下型の疼痛分布を示していないため、耐糖能異常が末梢神経病変の重症度を増大させるという機序では単純

には説明できない。

そこで、肥満患者で神経障害が生じる機序の観点からも、末梢神経の損傷や病変、神経障害性疼痛の増悪についての機序を考える必要がある。肥満患者では、脂肪組織から分泌される炎症誘発性サイトカインの分泌増加や抗炎症性サイトカインの分泌低下が観察され、これらは炎症誘発性サイトカインの血中濃度（例えば、TNF- α や IL-6 等）を増加させ、全身性炎症状態となることが知られている。メタボリックシンドロームと呼ばれる内臓肥満に起因するさまざまな代謝異常の集積が全身性炎症状態と関連していることが指摘されている[17]。炎症は疼痛伝達系の末梢性・中枢性感作を起し、結果的に痛覚過敏やアロディニアを起こす。これらの症状も神経障害性疼痛患者でしばしば観察される。しかし、今回の研究では NPSI の「発作痛」の項目においてのみしか肥満群と正常体重群の患者間で差はみられなかった。したがって、疼痛伝達系の中枢性感作によって肥満が神経障害性疼痛を悪化させている訳ではないかもしれない。末梢神経に解剖学的損傷が起こった際に、炎症性サイトカインの TNF- α が神経の軸索損傷や脱髄をより促進するという報告がある[50]。この知見に基づくと、肥満による全身性炎症状態は解剖学的神経ダメージを増悪させることによって、神経障害性疼痛の発作症状や陰性症状を増強するのかもしれない。私の知る限りでは、肥満が全身性炎症状態に関連した末梢の神経損傷や病変を悪化させる直接的な

エビデンスは示されていないが、神経根の神経障害性疼痛の発症および重症度に対して腰椎椎間板中の TNF- α 濃度が関連している[51]ことや、炎症性サイトカインの IL-6 の遺伝子変異が神経障害性疼痛と密接に関連している[52]とする報告はあり、炎症による神経障害性疼痛の増悪機序は十分に考えられる。

肥満が神経障害性疼痛の重症度を増悪する病態生理学的機序を直接明らかにすることはできていないが、臨床現場で慢性疼痛疾患患者に遭遇した時、肥満が神経障害性疼痛や末梢神経損傷を増悪させる一因として挙げられる可能性を示唆している。さらに、肥満が末梢神経病変や神経障害性疼痛を悪化させる機序や体重減少によって神経障害性疼痛が改善するかどうかを今後の研究で確かめる必要がある。

肥満は手術後痛と関連していることが知られているが、全身炎症状態であるメタボリックシンドロームにおいては、炎症性サイトカインの分泌が増加し抗炎症性サイトカインの分泌が低下することから、局所においても炎症状態を増強させ、炎症性・侵害受容性疼痛を増強する可能性が考えられる。手術後痛を対象とした研究において、 μ -オピオイド受容体 (OPRM1) 遺伝子多型が、オピオイド鎮痛の効果と術後痛の重症度に影響を与えることが知られている[30]。炎症性サイトカインは手術後痛と密接に関連していることが示されているが、私の

知る限りではメタボリック症候群に関連したアディポカインの遺伝子変異と手術後痛について報告された研究はないため、今回研究 2 の中で、3 つのアディポカイン（レプチン、アディポネクチン、レジスチン）の遺伝子多型と手術後痛との関連性について解析した。その結果、レジスチン遺伝子（RETN）の一つの SNP (rs3745367) が手術後の疼痛強度と明らかに関連していることを示した。しかし、他の主要なアディポカイン（アディポネクチンとレプチン）の遺伝子多型は手術後痛と関連を示さなかった。レジスチンの一塩基多型の遺伝子型（メジャー対立遺伝子、マイナー対立遺伝子、ヘテロ接合体）の 3 群間で肥満/非肥満患者の割合に差はなく、遺伝子多型によって手術後痛の疼痛強度に差がみられることから、体重増加（肥満）よりも遺伝子型が手術後痛の重症度に影響を与えていることが示唆された。研究 2 では、手術時間について肥満の有無で有意差はなく、手術侵襲が直接開腹術後痛に影響を与えているとは言えない結果であった。

レジスチンは、人間では単球やマクロファージで主に発現する炎症性サイトカインと考えられている[53]。これまでの報告の中でレジスチン遺伝子の遺伝子多型が糖尿病と関連する[54,55]ことや、レジスチン遺伝子の遺伝子多型の中に血中のレジスチン濃度を上昇させるものがあることが報告されている[56,57]。これらの発見はレジスチンが全身性炎症状態の病態生理において重要な役割を果

たすことを示唆している。実際、全身性炎症状態が疾患の発現に関連することが示されている脳梗塞や糖尿病において、rs3745367 遺伝子多型が発症に関連することが報告されている[56,58]。ただし、今回明らかにしたレジスチン遺伝子の rs3745367 の遺伝子多型は、メタボリック症候群の危険因子や血中のレジスチン濃度と関連するとして報告されているレジスチン遺伝子中の既知の遺伝子多型（例えば、rs1477341、rs4804765、rs1862513、rs3219175）とは異なっており[56,57]、今回の研究 2 の対象患者におけるレジスチン遺伝子多型とレジスチンの血中濃度は計測しておらず、また、過去の糖尿病や脳梗塞との関連を示した報告[56,58]でも直接的にレジスチン血中濃度と rs3745367 遺伝子多型との関連性は示されていない。したがって、今回発見した rs3745367 遺伝子多型がレジスチンの発現や機能に対してどのような影響を持つかについて今後の解析が必要である。

手術後痛の別のコホートであるが、研究 3 においてタンパク質レベルでの解析を行い、レジスチンの血中濃度が手術後痛の疼痛強度に影響しているかを調べた。炎症性サイトカインの血中濃度と手術後痛との関連については IL-1 β 、IL-6 や TNF- α のような非特異的炎症性サイトカインがそれぞれ手術後痛を増悪させるための重要な役割を持っていることが明らかになっている[22,59-62]。これら

の非特異的炎症性サイトカインに加えて、レジスチン、アディポネクチン、レプチンや他の脂肪組織に関連するサイトカインは相互に作用して、メタボリック症候群のような全身性炎症状態における複雑なネットワークを形成している [17]。これらが相互に影響を与えるため、多変量解析を用いて検証した結果、レジスチンの血清濃度が独立して手術後の疼痛強度と相関していることを明らかにし、また、IL-6 と TNF- α 、アディポネクチン、レプチンは手術後痛と関連性を示さないことを明らかにした。これまでの知見の中で、肥満による全身の炎症状態では、レプチン、IL-6 などの炎症性サイトカインが血中に増加し、アディポネクチンが減少することが知られている [17]が、今回の研究 3 での結果はこれを裏付ける結果となった。また、レジスチンは体重増加と相関するという報告 [56]やレジスチンは体重増加と相関しないという報告 [63]があるが、肥満/非肥満患者での比較ではレジスチンの血中濃度に差はないものの多変量解析でレジスチン血中濃度が疼痛の重症度と相関するという結果であり、体重増加（肥満）よりもレジスチンが手術後痛に対して直接的に悪影響を与えていることが示唆された。肥満患者群は非肥満患者群と比べて、出血量が多かったが、体重あたりの出血量や手術時間では差がなかった。また、肥満患者群と非肥満患者群とで開腹術後痛に差はなく、肥満の有無だけで直接開腹術後痛に影響を与えるわけではなかった。研究 2 と 3 のいずれも参加者数が少ない pilot study である

ことから、Body Mass Index (BMI)による除外基準を設けず全ての参加者を対象とした。今回の研究を立案する契機として肥満患者の術後痛が強いとの過去の報告[64]があり、私の診療経験でも合致するところであるが、一方で必ずしも肥満患者が常に強い痛みを訴える訳ではなく、また、低体重の患者でも痛みが強い患者がいることを経験する。そこで、肥満と関連するメタボリック症候群関連サイトカインに着目し、術後痛の個人差の原因としての遺伝子多型や体重にかかわらずサイトカインの血中濃度との関連解析を行った。研究 2 では肥満/非肥満の患者割合に差がないにもかかわらず遺伝型の違いによって手術後痛の重症度に差があり、また、研究 3 でも肥満/非肥満でレジスチンの血中濃度に差は無いもののレジスチン血中濃度が手術後痛に関連を認めた結果は、必ずしも肥満であること自体が疼痛の重症度と関連しないと言え、今回の研究結果の新規性を強化すると考えられる。その他、全身の炎症に影響を与える疾患として糖尿病が挙げられるが、研究 3 で糖尿病の既往のある患者は 2 人しかおらず、糖尿病が手術後痛に与えた影響について評価することは困難であった。病期や腫瘍の浸潤についての影響は参加者数が少なく、様々であったため、今回の研究で手術後痛に与えた影響の評価は困難であった。血中のレジスチン濃度は手術前の CRP 値と有意に相関を示していたため、手術前の炎症状態が炎症性サイトカインであるレジスチンの血中濃度を上昇させている可能性は否定できないが、

手術前の CRP 値と開腹術後痛との関連性については、相関係数は 0.39 と比較的
低く臨床的に意義があるとは判断できないと考えられる。

研究 2 と 3 からレジスチンが遺伝子レベルおよびタンパク質レベルで手術後の
疼痛強度を増悪させることを明らかにしたが、その疼痛重症化の機序を解明し
なければならない。手術後痛は炎症メディエータや炎症反応により引き起こさ
れるが、手術後痛は手術部位の炎症の重症度と相関する。レジスチンによる刺
激は、炎症組織局所のマクロファージによって直接的・間接的に TNF- α 、IL-1 β 、
IL-6 の分泌を誘発する [65]。これらの非特異的炎症性サイトカインは末梢の侵害
受容ニューロンを活性化し感作することで持続痛や痛覚過敏の増悪に寄与する
[66]。そのため、レジスチンが非特異的炎症性サイトカインの媒介下で手術後の
炎症性疼痛を増悪させる可能性が考えられる。しかし今回の結果は、非特異的
炎症性サイトカインが手術後痛の重症度とは関連しないことを示しており、全
身性炎症を惹起する肥満の有無によって手術後痛の重症度に差がみられないこ
とから、レジスチンの手術後痛に関する病態生理学的機序は炎症過程と別個に
存在しているのかもしれない。このような炎症とは切り離して考えられる説明
として、レジスチンとエンドセリンの直接的な関係による疼痛重症化機序が挙
げられる。レジスチンは内皮細胞機能不全を引き起こすことが示されており、

末梢組織のエンドセリンの発現や放出を増加させる[67]。皮膚のエンドセリン A 受容体は切創後の疼痛を増強させることが報告されている[68]ことから、このようなエンドセリンを介した疼痛重症化機序がレジスチンによって強化されるのかもしれない。

私の調べた限りでは、レジスチンと手術後痛との密接な関連性を報告した研究は存在しない。この研究にはいくつかの **limitation** がある。第一に、炎症性サイトカインの血清濃度は手術部位の切開直前に測定され、切開の影響やその結果として生じる炎症については考慮されていない。臨床現場で手術後の疼痛強度を予測する観点からは手術開始前の血清サイトカイン濃度を測定することの意義が考えられるが、手術による炎症を反映している訳ではなく、必ずしも手術後痛の重症度と炎症の直接的な関連を示すわけではない。次に、研究 2 の参加者全員の総数は少数であり、レジスチン遺伝子の一塩基多型のマイナー対立遺伝子のホモ接合体患者はごく限られた人数である。このことは偽陽性の原因となりうるため、今後より大きなサンプルサイズの大規模研究で検証されるべきである。研究 3 では、レジスチンの血清濃度と手術後痛の疼痛強度とが関連していることを確認したが、手術後痛に影響を与える機序は不明である。研究 2 と研究 3 では、術後痛の管理において体重あたりのオピオイド使用量と体重との間に関連性を指摘する報告[69]もあることから、体重あたりのオピオイド使用

量に差があるのかを調べるため、体重あたりのオピオイド使用量を用いて検討した。研究 2 と 3 でレジスチンが遺伝子レベルおよびタンパク質レベルで手術後の疼痛強度を増悪させることを明らかにしたが、遺伝子レベルあるいはタンパク質レベルでレジスチンを治療標的にすることで、手術後痛軽減の新たな治療戦略を生み出す可能性が考えられる。

結語

肥満と神経障害性疼痛の関連性を検証した研究 1 では、Body Mass Index (BMI) 25 をカットオフ値とした「BMI 高値」群で有意に神経障害性疼痛が高く、肥満が神経障害性疼痛を悪化させることを明らかにした。メタボリックシンドロームに関連するアディポカインの遺伝子変異と手術後痛との関連性を検証した研究 2 では、レジスチン (RETN) 遺伝子の一塩基多型 (rs3745367) が手術後痛と関連していることを明らかにした。アディポカイン・非特異的炎症性サイトカインと手術後痛との関連性を検証した研究 3 では、TNF- α 、IL-6、レプチン、アディポネクチン、レジスチンの中で、レジスチンのみが手術後痛と有意に関連することを明らかにした。

今回の研究で、肥満が神経障害性疼痛を悪化させるだけでなく、肥満と関連するサイトカインであるレジスチンの遺伝子レベル・タンパク質レベルの両方で

手術後痛と関連しており、肥満が神経障害性疼痛と手術後痛に悪影響を与える可能性が示された。

引用文献

- [1] Sharma, L., Lou, C., Cahue, S. & Dunlop, D.D. The mechanism of the effect of obesity in knee osteoarthritis: the mediating role of malalignment. *Arthritis and Rheumatism* 43, 568-575 (2000).
- [2] Wu, C.L. & Raja, S.N. Treatment of acute postoperative pain. *Lancet* (London, England) 377, 2215-2225 (2011).
- [3] Bigal, M.E. et al. Body mass index and episodic headaches: a population-based study. *Archives of Internal Medicine* 167, 1964-1970 (2007).
- [4] Bond, D.S., Vithianathan, S., Nash, J.M., Thomas, J.G. & Wing, R.R. Improvement of migraine headaches in severely obese patients after bariatric surgery. *Neurology* 76, 1135-1138 (2011).
- [5] Gandhi, R. et al. Obesity-related adipokines predict patient-reported shoulder pain. *Obesity Facts* 6, 536-541 (2013).
- [6] Neumann, L. et al. A cross-sectional study of the relationship between body mass index and clinical characteristics, tenderness measures, quality of life, and physical functioning in fibromyalgia patients. *Clinical Rheumatology* 27, 1543-1547 (2008).
- [7] Dodet, P. et al. Sensory impairment in obese patients? Sensitivity and pain detection thresholds for electrical stimulation after surgery-induced weight loss, and comparison

with a nonobese population. *The Clinical Journal of Pain* 29, 43-49 (2013).

[8] Bigal, M.E., Lipton, R.B., Holland, P.R. & Goadsby, P.J. Obesity, migraine, and chronic migraine: possible mechanisms of interaction. *Neurology* 68, 1851-1861 (2007).

[9] Wurtman, J.J. Depression and weight gain: the serotonin connection. *Journal of Affective Disorders* 29, 183-192 (1993).

[10] Miller, A.A. & Spencer, S.J. Obesity and neuroinflammation: a pathway to cognitive impairment. *Brain, Behavior, and Immunity* 42, 10-21 (2014).

[11] Miscio, G. et al. Obesity and peripheral neuropathy risk: a dangerous liaison. *Journal of the Peripheral Nervous System: JPNS* 10, 354-358 (2005).

[12] Kuch, K. Psychological factors and the development of chronic pain. *The Clinical Journal of Pain* 17, S33-38 (2001).

[13] Ip, H.Y., Abrishami, A., Peng, P.W., Wong, J. & Chung, F. Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* 111, 657-677 (2009).

[14] Chung, F., Ritchie, E. & Su, J. Postoperative pain in ambulatory surgery. *Anesthesia and Analgesia* 85, 808-816 (1997).

[15] Liu, B., Liu, R. & Wang, L. A meta-analysis of the preoperative use of

gabapentinoids for the treatment of acute postoperative pain following spinal surgery.

Medicine 96, e8031 (2017).

[16] Juge-Aubry, C.E., Henrichot, E. & Meier, C.A. Adipose tissue: a regulator of inflammation. Best practice & research. Clinical Endocrinology & Metabolism 19, 547-566 (2005).

[17] Bastard, J.P. et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. European Cytokine Network 17, 4-12 (2006).

[18] Griffin, T.M. et al. Diet-induced obesity differentially regulates behavioral, biomechanical, and molecular risk factors for osteoarthritis in mice. Arthritis Research & Therapy 12, R130 (2010).

[19] Bas, S. et al. Adipokines correlate with pain in lower limb osteoarthritis: different associations in hip and knee. International Orthopaedics 38, 2577-2583 (2014).

[20] Srikanthan, K., Feyh, A., Visweshwar, H., Shapiro, J.I. & Sodhi, K. Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population. International Journal of Medical Sciences 13, 25-38 (2016).

[21] Genre, F. et al. Adipokines, biomarkers of endothelial activation, and metabolic syndrome in patients with ankylosing spondylitis. BioMed Research International 2014,

860651 (2014).

[22] Motaghedi, R. et al. Association of obesity with inflammation and pain after total hip arthroplasty. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 472, 1442-1448 (2014).

[23] Chen, Y.W. et al. Exercise training attenuates postoperative pain and expression of cytokines and N-methyl-D-aspartate receptor subunit 1 in rats. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 38, 282-288 (2013).

[24] Khodaeian, M., Enayati, S., Tabatabaei-Malazy, O. & Amoli, M.M. Association between Genetic Variants and Diabetes Mellitus in Iranian Populations: A Systematic Review of Observational Studies. *Journal of Diabetes Research* 2015, 585917 (2015).

[25] Hishida, A. et al. Significant interaction between RETN -420 G/G genotype and lower BMI on decreased risk of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in Japanese--the J-MICC Study. *Endocrine Journal* 60, 237-243 (2013).

[26] Onuma, H. et al. Plasma resistin is associated with single nucleotide polymorphisms of a possible resistin receptor, the decorin gene, in the general Japanese population. *Diabetes* 62, 649-652 (2013).

[27] Ortega Moreno, L. et al. Evidence of a causal relationship between high serum adiponectin levels and increased cardiovascular mortality rate in patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology* 15, 17 (2016).

[28] Duan, G. et al. A single-nucleotide polymorphism in SCN9A may decrease postoperative pain sensitivity in the general population. *Anesthesiology* 118, 436-442 (2013).

[29] Ren, Z.Y. et al. The impact of genetic variation on sensitivity to opioid analgesics in patients with postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain Physician* 18, 131-152 (2015).

[30] Hayashida, M. et al. Analgesic requirements after major abdominal surgery are associated with OPRM1 gene polymorphism genotype and haplotype. *Pharmacogenomics* 9, 1605-1616 (2008).

[31] Aygun, A.D., Gungor, S., Ustundag, B., Gurgoze, M.K. & Sen, Y. Proinflammatory cytokines and leptin are increased in serum of prepubertal obese children. *Mediators of Inflammation* 2005, 180-183 (2005).

[32] Treede, R.D. et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 70, 1630-1635 (2008).

[33] Dworkin, R.H. et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 132, 237-251 (2007).

[34] May, T.W., Rambeck, B., Neb, R. & Jurgens, U. Serum concentrations of pregabalin in patients with epilepsy: the influence of dose, age, and comedication.

Therapeutic Drug Monitoring 29, 789-794 (2007).

[35] Niesters, M., Hoitsma, E., Sarton, E., Aarts, L. & Dahan, A. Offset analgesia in neuropathic pain patients and effect of treatment with morphine and ketamine. *Anesthesiology* 115, 1063-1071 (2011).

[36] Bouhassira, D. et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain* 108, 248-257 (2004).

[37] Bouhassira, D. et al. Neuropathic pain phenotyping as a predictor of treatment response in painful diabetic neuropathy: data from the randomized, double-blind, COMBO-DN study. *Pain* 155, 2171-2179 (2014).

[38] Arimura, T. et al. Pain questionnaire development focusing on cross-cultural equivalence to the original questionnaire: the Japanese version of the Short-Form McGill Pain Questionnaire. *Pain Medicine (Malden, Mass.)* 13, 541-551 (2012).

[39] Ray, L., Lipton, R.B., Zimmerman, M.E., Katz, M.J. & Derby, C.A. Mechanisms of association between obesity and chronic pain in the elderly. *Pain* 152, 53-59 (2011).

[40] Brazier, J.E., Harper, R., Munro, J., Walters, S.J. & Snaith, M.L. Generic and condition-specific outcome measures for people with osteoarthritis of the knee. *Rheumatology (Oxford, England)* 38, 870-877 (1999).

[41] Suzukamo, Y. et al. Validation testing of a three-component model of Short

Form-36 scores. *Journal of Clinical Epidemiology* 64, 301-308 (2011).

[42] Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obesity Research* 6 Suppl 2, 51s-209s (1998).

[43] Lasserre, A.M. et al. Depression with atypical features and increase in obesity, body mass index, waist circumference, and fat mass: a prospective, population-based study. *JAMA Psychiatry* 71, 880-888 (2014).

[44] Olvera, R.L., Williamson, D.E., Fisher-Hoch, S.P., Vatcheva, K.P. & McCormick, J.B. Depression, obesity, and metabolic syndrome: prevalence and risks of comorbidity in a population-based representative sample of Mexican Americans. *The Journal of Clinical Psychiatry* 76, e1300-1305 (2015).

[45] L. A. Pratt & D. J. Brody. Depression and obesity in the US adult household population, 2005–2010. *NCHS Data Brief* 167, 1–8 (2014).

[46] Froud, R. et al. A systematic review and meta-synthesis of the impact of low back pain on people's lives. *BMC Musculoskeletal Disorders* 15, 50 (2014).

[47] T. S. Jensen. Pathophysiology of pain: from theory to clinical evidence. *European Journal of Pain Suppl* 2, 13–17 (2008).

[48] Pradalier, A., Willer, J.C., Boureau, F. & Dry, J. Relationship between pain and

- obesity: an electrophysiological study. *Physiology & Behavior* 27, 961-964 (1981).
- [49] Singleton, J.R., Smith, A.G. & Bromberg, M.B. Painful sensory polyneuropathy associated with impaired glucose tolerance. *Muscle & Nerve* 24, 1225-1228 (2001).
- [50] Myers, R.R., Campana, W.M. & Shubayev, V.I. The role of neuroinflammation in neuropathic pain: mechanisms and therapeutic targets. *Drug Discovery Today* 11, 8-20 (2006).
- [51] Andrade, P. et al. Tumor necrosis factor-alpha levels correlate with postoperative pain severity in lumbar disc hernia patients: opposite clinical effects between tumor necrosis factor receptor 1 and 2. *Pain* 152, 2645-2652 (2011).
- [52] Karppinen, J. et al. Is the interleukin-6 haplotype a prognostic factor for sciatica? *European Journal of Pain (London, England)* 12, 1018-1025 (2008).
- [53] Jamaluddin, M.S., Weakley, S.M., Yao, Q. & Chen, C. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *British Journal of Pharmacology* 165, 622-632 (2012).
- [54] Ochi, M. et al. Frequency of the G/G genotype of resistin single nucleotide polymorphism at -420 appears to be increased in younger-onset type 2 diabetes. *Diabetes* 56, 2834-2838 (2007).
- [55] Ma, X., Warram, J.H., Trischitta, V. & Doria, A. Genetic variants at the resistin

locus and risk of type 2 diabetes in Caucasians. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87, 4407-4410 (2002).

[56] Hivert, M.F. et al. Association of variants in RETN with plasma resistin levels and diabetes-related traits in the Framingham Offspring Study. *Diabetes* 58, 750-756 (2009).

[57] Kawamura, R. et al. Genome-wide association study of plasma resistin levels identified rs1423096 and rs10401670 as possible functional variants in the Japanese population. *Physiological Genomics* 48, 874-881 (2016).

[58] Yan, A. et al. Relevance Study on Cerebral Infarction and Resistin Gene Polymorphism in Chinese Han Population. *Aging and Disease* 7, 593-603 (2016).

[59] Hashim, S., Chin, L.Y., Krishnasamy, S., Sthaneswar, P. & Raja Mokhtar, R.A. Effect of sternal closure with biological bone adhesive on pain visual analogue score and serum cytokine. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 10, 32 (2015).

[60] Wen, Y. et al. A Comparison of Fentanyl and Flurbiprofen Axetil on Serum VEGF-C, TNF-alpha, and IL-1ss Concentrations in Women Undergoing Surgery for Breast Cancer. *Pain Practice : the official journal of World Institute of Pain* 15, 530-537 (2015).

[61] Chen, J.Q. et al. Preoperative and postoperative analgesic techniques in the treatment of patients undergoing transabdominal hysterectomy: a preliminary

randomized trial. *BMC Anesthesiology* 15, 70 (2015).

[62] Honerlaw, K.R., Rumble, M.E., Rose, S.L., Coe, C.L. & Costanzo, E.S. Biopsychosocial predictors of pain among women recovering from surgery for endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 140, 301-306 (2016).

[63] Kimura, Y. et al. Association of adulthood weight gain with circulating adipokine and insulin resistance in the Japanese population. *European Journal of Clinical Nutrition* 69, 462-466 (2015).

[64] Rashiq, S. & Dick, B.D. Post-surgical pain syndromes: a review for the non-pain specialist. *Canadian Journal of Anaesthesia = Journal Canadien D'anesthesie* 61, 123-130 (2014).

[65] Zuniga, M.C. et al. PKC-epsilon and TLR4 synergistically regulate resistin-mediated inflammation in human macrophages. *Atherosclerosis* 259, 51-59 (2017).

[66] Sommer, C. & Kress, M. Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: peripheral mechanisms in inflammatory and neuropathic hyperalgesia. *Neuroscience Letters* 361, 184-187 (2004).

[67] Jung, H.S. et al. Resistin is secreted from macrophages in atheromas and promotes atherosclerosis. *Cardiovascular Research* 69, 76-85 (2006).

[68] Mujenda, F.H., Duarte, A.M., Reilly, E.K. & Strichartz, G.R. Cutaneous endothelin-A receptors elevate post-incisional pain. *Pain* 133, 161-173 (2007).

[69] Roehl, B.C., Breese McCoy, S.J., Payton, M.E. & Witter, L.C. Morphine after tubal ligation with bupivacaine: dosage versus body weight. *JSL: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons* 18 (2014).

参考資料1

レプチン(*LEP*)、アディポネクチン(*ADIPOQ*)、レジスチン(*RETN*)遺伝子領域の一塩基多型で今回の研究から除外したもののリスト

LEP

rs28954081, rs10262600, rs28954095, rs7795794, rs7796202, rs28954098,
SNP7-127679345, rs17151919, rs28954116, rs28954118, rs17151922, rs6966536,
rs28959469, rs28959470, rs28959471, rs28959473, rs28959474, rs4731427,
rs13306517, rs3750034

ADIPOQ

rs12492612, rs17366743, rs6444174, rs12495941, rs2082940

RETN

rs35547567, rs35139946

参考資料 2. Neuropathic Pain Symptom Inventory 日本語版

疼痛のタイプ	
自発痛	焼けつくような
	絞り上げられるような
	圧迫されるような
発作痛	電気ショックのような
	刃物で刺されるような
誘発痛	皮膚をこすられると
	皮膚を押されると
	冷たいもので触れると
異常感覚	針でチクチクとつつかれるような
	ビリビリとしびれたような

参考資料 3. Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ) (日本語 version1)

	Original English version	Japanese version 1	Backward translation version
1	Throbbing pain	ずきんずきんする痛み	Throbbing pain
2	Shooting pain	ビーンと走る痛み	Shooting pain
3	Stabbing pain	刃物でつき刺されるような痛み	Stabbing pain
4	Sharp pain	鋭い痛み	Sharp pain
5	Cramping pain	ひきつるような痛み	Cramping pain
6	Gnawing pain	かじられるような痛み	Continuous dull pain
7	Hot-burning pain	焼けるような痛み	Burning pain
8	Aching pain	うずくような痛み	Aching pain
9	Heavy pain	重苦しい痛み	Heavy pain
10	Tender	さわると痛い	Pain caused by touch
11	Splitting pain	割れるような痛み	Splitting pain
12	Tiring-exhausting	疲れてくたくたになるような	Tiring pain
13	Sickening	気分が悪くなるような	Sickening pain
14	Fearful	恐ろしい	Fear
15	Punishing-cruel	拷問のように苦しい	Torcher-like pain
16	Electric-shock pain	電気が走るような痛み	Electric-shock-like pain

17	Cold-freezing pain	冷たくて凍てつくような痛み	Cold freezing pain
18	Piercing	貫くような	Piercing pain
19	Pain caused by light touch	軽く触れるだけで生じる痛み	Pain caused by light touch
20	Itching	むずがゆい	Itching pain
21	Tingling or 'pins and needles'	ちくちくする/ピンや針	Tingling pain/pins and needles
22	Numbness	感覚の麻痺/しびれ	Numbness
score	0=none, 10=worst possible	0=なし、10=最悪の痛み	0=none, 10=worst pain possible

参考資料 4.

The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)

0.なし 1.軽度 2.中等度 3.重度 4.とても重度

痛み	歩行時	0	1	2	3	4
	階段昇降時	0	1	2	3	4
	夜間時	0	1	2	3	4
	安静時	0	1	2	3	4
	荷重時	0	1	2	3	4

こわばり感	朝のこわばり	0	1	2	3	4
	1日の終わりのこわばり	0	1	2	3	4

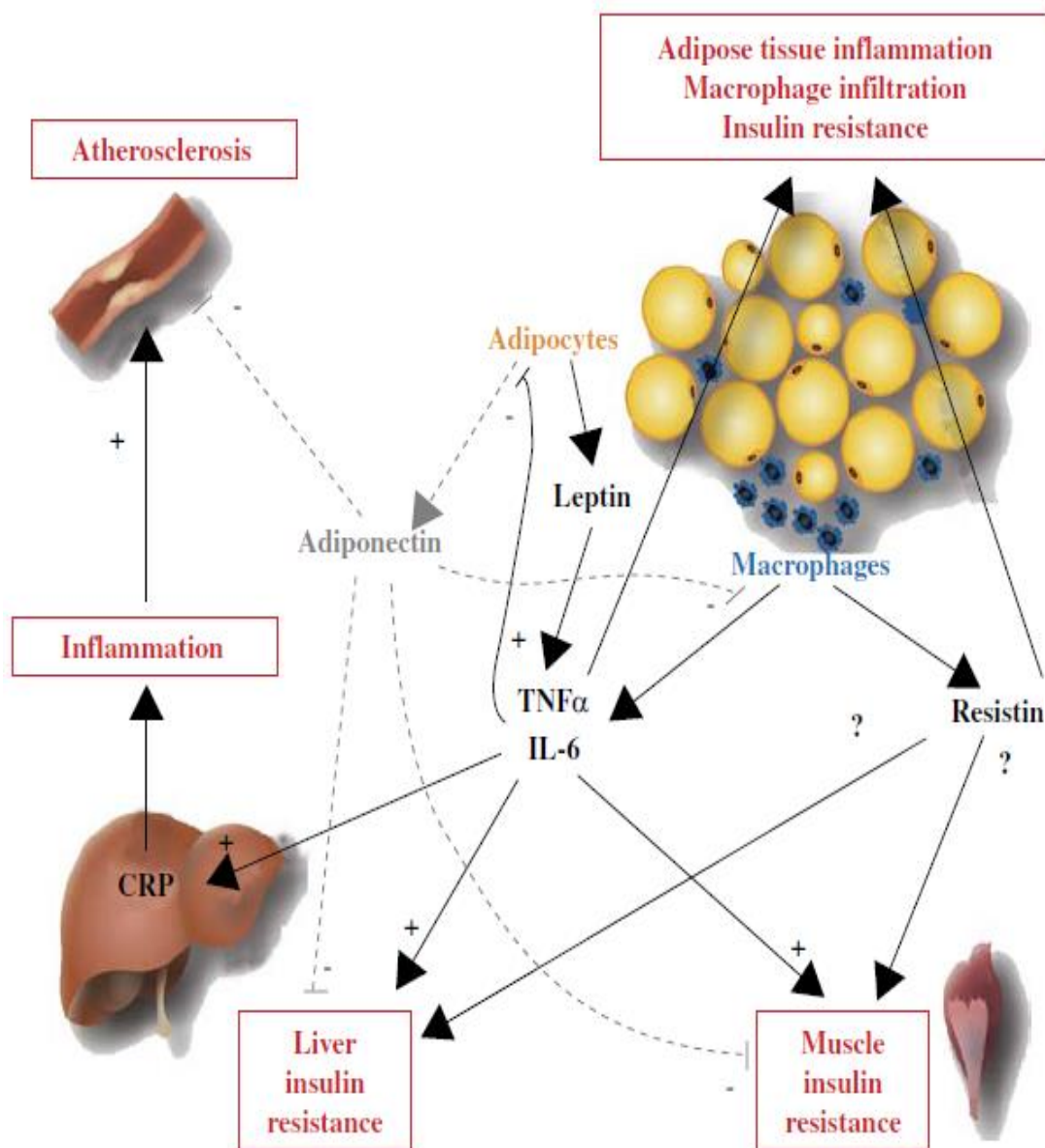
身体機能	階段の降段	0	1	2	3	4
	階段の昇段	0	1	2	3	4
	座位からの立ち上がり	0	1	2	3	4
	立位	0	1	2	3	4
	床へのしゃがみ込み	0	1	2	3	4
	平らな地面を歩く	0	1	2	3	4

	車の乗り降り	0	1	2	3	4
	買い物に行く	0	1	2	3	4
	靴下を履く	0	1	2	3	4
	ベッドで寝る	0	1	2	3	4
	靴下を脱ぐ	0	1	2	3	4
	ベッドから起き上がる	0	1	2	3	4
	浴槽への出入り	0	1	2	3	4
	座位	0	1	2	3	4
	トイレの出入り	0	1	2	3	4
	重労働な家事動作	0	1	2	3	4
	軽い家事動作	0	1	2	3	4

参考資料5. Body Mass Index (BMI)による肥満の分類

	肥満の等級	BMI(kg/m ²)
低体重		< 18.5
正常		18.5-24.9
過体重		25.0-29.9
肥満	I	30.0-34.9
	II	35.0-39.9
高度肥満	III	≥40

参考資料 6. メタボリックシンドロームによる全身性炎症カスケード



引用文献:

Bastard, J.P. et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. European Cytokine Network 17, 4-12 (2006).