

論文の内容の要旨

論文題目 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

序文

肥満が筋骨格系の痛みを引き起こす機序は筋骨格系の機械的負荷と変性・炎症に関連すると考えられているが、筋骨格系の疼痛以外に例えば手術後痛においても疼痛重症化の危険因子となる。痛みは様々な身体的・精神的要因により引き起こされ、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。肥満は全身性炎症状態であるメタボリックシンドロームを引き起こし、手術後痛と非特異的炎症誘発性サイトカインとの密接な関連性が報告されている。アディポカインの遺伝子変異、特に一塩基多型はメタボリックシンドロームと関連していると報告されている。手術後痛は侵害受容性疼痛経路や鎮痛薬の薬物動態学・薬力学に関して遺伝的変異の影響を受けるため、今回の研究では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）の一塩基多型と手術後痛との関連性について調査し、次にこれらのアディポカインや非特異的炎症性サイトカインの血清値が手術後痛に影響を与えているかを調査した。

研究1

研究方法

肥満と神経障害性疼痛との関連性について検証した。研究プロトコールは東京大学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患者を対象とし、書面でインフォームドコンセントを取得した。研究の参加基準は(1) International Association for the Study of Pain (IASP) のガイドラインに基づき神経障害性疼痛と診断されていること、(2) 18才以上でインフォームドコンセントを取得可能なこと、(3) 神経障害性疼痛以外の神経学的・精神

学的障害のないことである。除外基準は (1)一人では日本語の質問を理解できないこと、(2)インフォームド・コンセントを取得できないこと、(3)意識レベルの変容があることである。

研究に参加した 49 人 (男性は 32 人 ; 年齢の平均値は 59.1 才 (標準偏差 14.8)) は IASP の診断基準により神経障害性疼痛と診断された。使用薬剤は特に (1)プレガバリン類似物、(2)三環系抗うつ薬、(3)オピオイドに関するデータを収集した。

研究参加 1 週間前の NRS で、神経障害性疼痛の平均疼痛強度が測定された。神経障害性疼痛の症状は Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI) で評価された。また Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ 日本語版) が使用された。参加者は Body Mass Index (BMI) 分類に基づき、(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・肥満群 (OW 群 : $\text{BMI} \leq 25\text{kg/m}^2$ 、 $n=14$)、(3)低体重群 (UW 群 : $\text{BMI} \leq 18.5\text{kg/m}^2$ 、 $n=5$) に分類された。UW 群の参加者は数が少なく、今回の研究では UW 群を除外した。Mann-Whitney テストを用いて、NW 群と OW 群を比較した。有意差は $P < 0.05$ とした。

結果

NW、OW の患者群で性別、年齢、疾病罹患期間、体重あたりの鎮痛薬の 1 日使用量、全ての SF-36 尺度で有意差はなかった (身体的側面の QOL サマリースコア (PCS) は $P=0.57$; 精神的側面の QOL サマリースコア (MCS) は $P=0.72$; 役割/社会的側面の QOL サマリースコア (RCS) は $P=0.80$)。OW 群で NW 群より有意に高い疼痛 (NRS : OW, 7.4 ± 2.1 ; NW, 5.8 ± 2.4 ; $P=0.04$) ・ NPSI 合計スコア (OW, 54.5 ± 18.7 ; NW, 39.9 ± 21.7 ; $P=0.03$) を示した。

研究 2

方法

開腹術痛とレプチン、アディポネクチン、レジスチンの遺伝子多型の関連性を調査した。各病院の倫理委員会により研究プロトコールが承認され、書面でインフォームドコンセントを取得された。57 人の成人患者が硬膜外麻酔併用全身麻酔下に大腸がんの開腹術を施行された。手術後痛は主にフェンタニルと 0.25% プピバカインの持続硬膜外麻酔で管理された。強い手術後痛を訴えた場合は、適切な量のオピオイドと非ステロイド性抗炎症薬が主治医の判断で全身投与された。手術中・手術後のオピオイド使用量は静注のフェンタニルに等量換算され、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た。手術後 24 時間の安静時痛の疼痛強度に Likert 尺度を使用した。遺伝子解析のために末梢血が採血された。

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。有意差は Bonferroni 修正後の $p < 0.0028$ とした。

結果

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変異 (rs375367) は手術後痛と有意な関連性を示し (Kruskal-Wallis テスト、 $p<0.016$ 、Bonferroni 修正)、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。3 つの群で肥満/非肥満患者の割合に差はなく ($p=0.95$)、体重あたりのオピオイド鎮痛薬も大差なかった (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 修正)。

研究 3

方法

病院の倫理委員会により研究プロトコールが承認され、書面でインフォームドコンセントが取得された。36 人の成人患者は全身麻酔下に子宮・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 (iv-PCA) を使用された。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。手術後痛は主にフェンタニルの iv-PCA で管理された。手術後の強い痛みを訴える場合には、適切な量のオピオイドと非ステロイド性抗炎症薬が主治医の判断で全身投与された。手術中・手術後のオピオイド使用量は静注のフェンタニルに換算され、手術後 24 時間の使用量は体重あたりの標準量に変換された。数的評価尺度 (NRS) で疼痛強度を表現した。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が採血された。

統計解析

オピオイド使用量を独立変数に、手術後の疼痛強度を依存変数にして、逐次重回帰分析を行った。有意差の指標は $p<0.05$ とした。

結果

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見られないものの ($p=0.26$)、多変量解析で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有意な関連性を示さなかった。

考察

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という仮説を検証するために研究 1 を行った。肥満症の神経障害性疼痛患者が鎮痛薬を使用して

いるにも関わらず、正常体重患者よりも重度の痛みを示した。今回の発見は肥満症が神経障害性疼痛のリスクファクターとなる可能性を示唆している。

今回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できなかったが、近年ヒトの μ -オピオイド受容体の遺伝子（OPRM1）上の遺伝子多型がオピオイドの鎮痛効果に影響を与えることが知られており、遺伝子変異が疼痛に影響を与えることが明らかになっている。今回研究2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分析の中でレジスチン遺伝子の一つのSNP（rs3745367）が手術後の疼痛強度と関連していることを示した。一方アディポネクチンや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。3つの群で肥満/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。多変量解析によって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たが、インターロイキン6、TNF- α 、アディポネクチン、レプチンは手術後痛と関連していなかった。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見られないものの多変量解析でレジスチンの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。

手術後痛に影響を与える機序は不明であるが、レジスチンが手術後痛軽減の新たな治療標的になりうると思う。