

審査の結果の要旨

氏名 穂積淳

肥満は疼痛の増悪因子と考えられているが、本研究は、①肥満と神経障害性疼痛との関連を検討すること、②手術後痛が肥満で増悪する機序を明らかにすることを目的としたものであり、②では特にアディポカイン、炎症性サイトカインとの関連を検討し、下記の結果を得ている。

1, 東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンターに受診した神経障害性疼痛患者 49 人について、Body Mass Index (BMI) 22 をカットオフ値とした肥満群と正常体重群に分けて検証した結果、2つの患者群での性別、年齢、罹患期間や体重あたりの鎮痛薬の1日使用量、QOL 尺度である SF-36 に有意差はなく、肥満群は正常体重群よりも有意に疼痛強度が強く、Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI) の合計スコアも正常体重群よりも有意に高値であった。肥満と神経障害性疼痛とが関連している可能性が示唆された。

2, 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 人の成人患者について遺伝子多型と疼痛強度、オピオイド使用量の関連性を解析した結果、レジスチン遺伝子の一つの一塩基多型である rs3745367 は手術後痛と有意な関連性を示した。またレジスチンの一塩基多型の遺伝子型に基づいた 3 つの患者群（マイナー対立遺伝子のホモ接合体患者、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）で体重に基づいたオピオイド鎮痛薬の1日の全投与量は差がなかったが、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、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。

3, 東京大学医学部附属病院で全身麻酔下に子宮・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 人の成人女性患者で、アディポカインや炎症性サイトカインの血中濃度と手術後痛との関連性を検証した結果、レジスチンのみが手術後痛と有意に正の相関を示すことが示された。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。

以上、本論文は①肥満と神経障害性疼痛との関連性および②手術後痛が肥満で増悪する機

序の解析から、肥満やアディポカインが神経障害性疼痛や手術後痛に与える影響について明らかにした。これまでに神経障害性疼痛と肥満との関連を検討した報告は少なく、また手術後痛とアディポカインとの関連についての研究も少ない。本研究はこれらの関係を明らかにしたという点で新規性があり、学位の授与に値するものと考えられる。