

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：13601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K20036

研究課題名(和文) オキシトシンは帝王切開術後痛の回復を促進させるか？～妊婦と動物モデルによる検討

研究課題名(英文) Does oxytocin facilitate recovery of cesarean section-induced postoperative pain?: an examination of analgesic effects of oxytocin on postoperative pain.

研究代表者

布施谷 仁志 (Fuseya, Satoshi)

信州大学・学術研究院医学系(医学部附属病院)・助教

研究者番号：00588197

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、まず授乳回数と帝王切開術後痛の回復との関連性を検討した。次いで、血液サンプルから血中オキシトシン濃度を測定し、それと帝王切開術後痛の回復との関連性について検討した。その結果、授乳回数が多いほど創部の2次性痛覚過敏範囲の回復が早かった。しかし、血中オキシトシン濃度と2次性痛覚過敏範囲の回復には、正の相関が得られなかった。この結果は、授乳回数と帝王切開術後痛の回復とに関連があるとするデータの支持しなかったため、オキシトシン濃度測定法の変更を試みた。しかし安定した測定結果が得られず、研究成果は当初の予定よりも限定的なものとなった。

研究成果の概要(英文)：First, we examined whether lactation facilitated relief of cesarean section-induced postoperative pain. Second, we examined whether plasma concentrations of oxytocin were involved in relief of cesarean section-induced postoperative pain. We found that lactation facilitated relief of cesarean section-induced postoperative pain including areas of secondary hyperalgesia. However, plasma concentrations of oxytocin showed no positive correlation with areas of secondary hyperalgesia. Since these results were not consistent with the results showing that lactation facilitated relief of cesarean section-induced postoperative pain, we changed the measurement of plasma concentrations of oxytocin to measurement of saliva concentrations of oxytocin. However, we were not able to obtain stable results for measurements of oxytocin concentrations and thus the results of our study were more limited than the initial plan.

研究分野：術後痛

キーワード：オキシトシン 術後痛 帝王切開

1. 研究開始当初の背景

(1) 術後痛の中でも開腹術後痛は強く、患者の苦痛は大きい。帝王切開術後には、弛緩出血予防のため、子宮収縮作用を持つオキシトシンを投与する。このため、帝王切開術後は、創部痛とともに子宮収縮による内臓痛も同時に体験する。にもかかわらず、術後 1-2 日目には離床し、歩行可能である術後の妊婦も臨床上よく経験する。妊婦と非妊婦は術後痛の回復が異なる可能性がある。

(2) これまでも、開腹モデル動物を用いて、術後痛の回復に関する検討がなされてきた (Martin et al., Anesthesiology 2004; Kfoury et al., Anesth Analg 2011; Charlet et al., J Pain 2011)。しかし、これらはいずれも非妊娠動物で行われたもので、妊娠動物で検討した報告はない。また、ヒト妊婦を対象とした急性期開腹術後痛の回復に関する検討も報告がない。このように、妊婦の術後痛やその回復機序が、非妊婦と異なるのかどうかについては、不明である。

(3) 妊婦は、成人男性や非妊婦とは生理学的特徴が異なり、性ホルモンであるエストロゲンやオキシトシンが増加している。これらの性ホルモンには鎮痛作用があり、エストロゲンは脳内のセロトニン受容体を増加させ (Rybczyk et al., BMC Women's Health, 2005)、下行性痛み抑制系を活性化する (Okuda et al., J Anesth, 2011)。オキシトシンは、脊髄介在ニューロンからの GABA 放出の増加や (Rojas-Piloni et al., Brain Res, 2007) 中脳からのセロトニン作動性ニューロンを活性化することによって (Fields et al., Textbook of pain 2005) 鎮痛作用があると考えられている (図 1)。このように、妊婦の痛みに対する応答が成人男性や非妊婦とは異なるため、術後痛の程度や持続が異なる可能性がある。

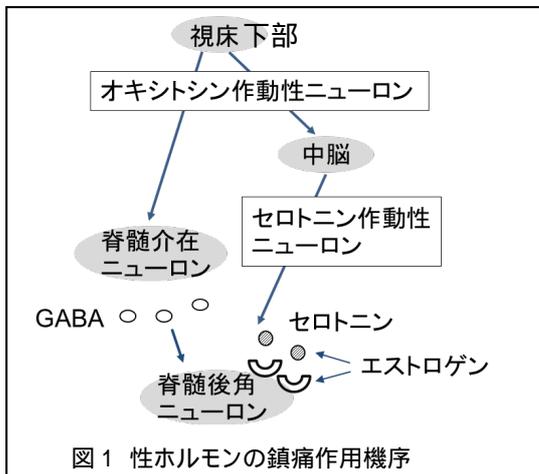


図 1 性ホルモンの鎮痛作用機序

(4) そこでわれわれは、妊婦の帝王切開術後痛と非妊婦の開腹術後痛について、創部痛覚閾値、および痛覚過敏範囲などに関して、予備研究を行った (図 2)。

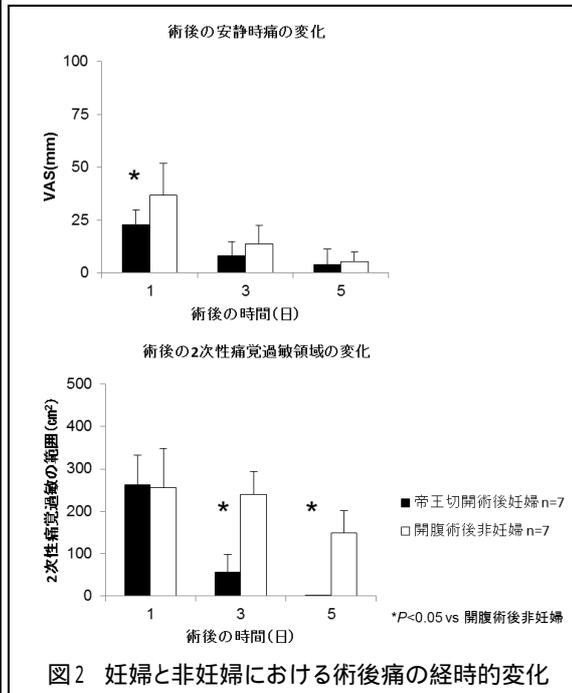


図 2 妊婦と非妊婦における術後痛の経時的変化

術後 1 日目の安静時痛は、妊婦の方が非妊婦よりも有意に小さかった。さらに、術後 3 日目および 5 日目の 2 次性痛覚過敏の範囲も、妊婦の方が非妊婦よりも有意に減少した。2 次性痛覚過敏は脊髄を含む中枢神経系の過剰興奮で起こると考えられている。したがって、中枢性機序により、妊婦は非妊婦よりも術後痛の回復が早く、回復の程度も大きいことが示唆される。このような術後痛の回復の違いは、前述した性ホルモンの鎮痛作用によって引き起こされている可能性がある。

2. 研究の目的

エストロゲン産生は、分娩後速やかに減少するのに対し、オキシトシン産生は分娩後に授乳によって増加する。したがって、エストロゲンではなくオキシトシンが帝王切開術後痛の回復を促進させるのではないかとわれわれは考えた (図 3)。

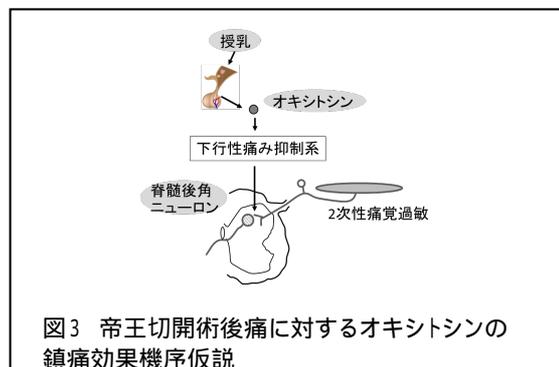


図 3 帝王切開術後痛に対するオキシトシンの鎮痛効果機序仮説

本研究の目的は、オキシトシンにより術後痛回復促進作用があるのかを明らかにするとともに、その機序を解明することである。具

体的には、授乳回数や血中オキシトシン濃度と妊婦の帝王切開術後痛の回復との関連性があるのかどうかを調べた。また、生理的に分泌されるオキシトシンが、術後痛を構成するどの痛みに、どのように作用して鎮痛効果を生じているかを調べた。

3. 研究の方法

本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言（2013年フォルタレザ改訂）及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成26年12月22日）に従って本研究を実施した。本研究は、研究開始前にUMINに登録（UMIN試験ID 000017970）して行った。

（1）対象患者

帝王切開術を受けた妊婦で、以下の適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とした。

（2）適格性の基準

（2-1）選択基準

入院し、単胎の妊娠で予定帝王切開を受けた20-45歳の妊婦。

（2-2）除外基準

以下の除外基準のいずれにも該当しない患者を対象とした。

緊急帝王切開をうける妊婦

双胎以上の多胎妊娠症例

全身麻酔で帝王切開を受ける妊婦

術前に非ステロイド性抗炎症薬やオピオイドを慢性的に使用している患者

末梢神経障害を有する患者

痛みの程度や性状を具体的に表現できない認知障害を有する患者や外国籍の患者

（3）方法

（3-1）研究の種類・デザイン

介入を伴わない前向き研究(前向き観察研究)

（3-2）研究のアウトライン

授乳回数や血中オキシトシン濃度と妊婦の帝王切開術後痛の回復との関連性を明らかにするため、授乳回数および血中オキシトシン濃度の測定と帝王切開術後痛の評価を行い、両者の関連性について検討した。0.5%高比重ピバカイン（1.5-2.5 ml）+フェンタニル 10 µg による脊髄も膜下麻酔に、必要に応じて1%キシロカインを硬膜外投与することで必要な麻酔レベルを得た。児娩出後に弛緩出血予防目的にオキシトシン5単位を20分かけて投与した。オキシトシンは術後にも同用量を投与した。術中は、プロポフォルを血中濃度2-3 µg/mlとなるように Target controlled infusion (TCI)ポンプで持続投与し、bispectral index (BIS)50-70となるように鎮静した。術後鎮痛は、フェンタニル 0.6

µg/kg/hを児娩出後から開始し24時間持続投与した。術後1日目の昼からは、アセトアミノフェン 600 mg/回を1日3回、5日間定時内服した。フェンタニル投与前後で痛みが増悪した場合には、ペンタゾシン点滴静注（生食50 mlに対し、体重>50 kgで30 mg、体重<50 kgで15 mg溶解し、15分間で投与）またはジクロフェナク坐薬の投与（体重>50 kgで50mg、体重<50 kgで25 mg）をそれぞれ1日3回まで使用した。

術後の安静時痛と体動時痛を visual analog scale (VAS)で評価した。術前後の創部痛覚閾値と二次性痛覚過敏の範囲を von Frey フィラメントを用いて調べた。創部の長さ、術後のペンタゾシン・ジクロフェナクの使用量、授乳回数を記録した。血中オキシトシン濃度も測定した。これらは術後1、3、5日目に調べ、痛みの推移を評価した。

（4）観察・検査項目とスケジュール

被験者背景：年齢、身長、体重、出産経験数、術式、手術時間、麻酔時間、術中の局所麻酔薬の総使用量、術中のプロポフォルの総投与量

観察項目：安静時 VAS、体動時 VAS、痛みの性状、痛みの中心部位、創部の長さ、創部痛覚閾値、2次性痛覚過敏の範囲、ペンタゾシンの使用回数、ジクロフェナク坐薬の使用回数、授乳回数

検査項目：血中オキシトシン濃度は Radioimmunoassay により測定した

（5）エンドポイント

主要評価項目(Primary endpoint)：術後体動時痛の減少

副次的評価項目(Secondary endpoint)：術後安静時痛の減少、創部痛覚閾値の上昇、2次性痛覚過敏範囲の減少、術後使用された鎮痛薬の減少、授乳回数および血中オキシトシン濃度とこれらの痛みの諸指標との相関

4. 研究成果

当初の計画では、妊婦と非妊婦の開腹術後痛の違いを検討する予定であった。しかし、われわれの施設では、非妊婦の研究対象が十分に集まらなかった。そこで、まずはサブグループ解析として位置付けていた、帝王切開術後妊婦を対象とし、授乳回数や血中オキシトシン濃度と術後痛の回復との関連性を検討した。

（4-1）患者の登録と割り付け

総対象患者数 39 名、このうち参加の同意不取得 4 名、参加への拒否 2 名、除外基準に一致 20 名で、参加登録者 13 名であった。追跡脱落者 0 名、解析できた患者 13 名となった。

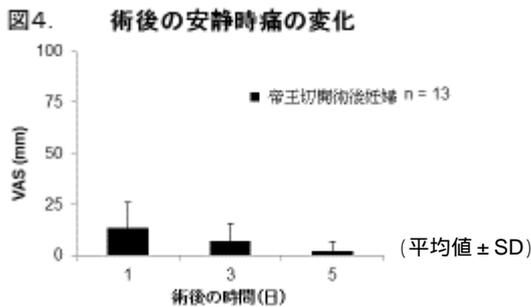
(4 - 2) 患者の特徴 (表 1)

患者の特徴	
帝王切開術後妊婦	
人数	13
年齢	34.1 ± 4.3
身長(cm)	156.3 ± 3.3
体重(kg)	62.6 ± 7.0
麻酔時間(分)	95.4 ± 20.0
手術時間(分)	70.8 ± 14.4
0.5%高比重マーカイン投与量(mL)	2 ± 0.1
プロポフォル投与量(mg)	224 ± 55.2
創部の長さ(cm)	11.5 ± 1.1
(平均値 ± SD)	

平均年齢 34 歳、平均麻酔時間 95 分、平均手術時間 70 分、0.5%高比重マーカイン使用量 2ml だった。

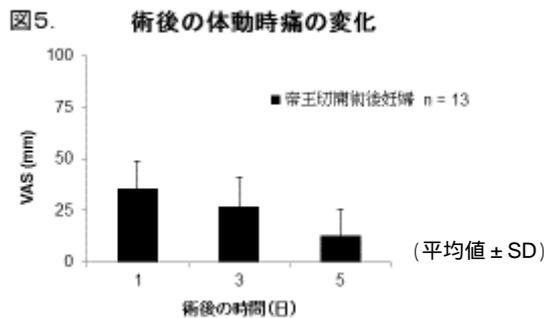
(4 - 3) 分娩時期と帝王切開の適応
既往帝切 62%、低置胎盤 15%、骨盤位 23% だった。

(4 - 4) 術後安静時痛の変化 (図 4)



術後 1 日目の VAS は 13.8 ± 12.4 で以降も VAS10 以下で推移した。

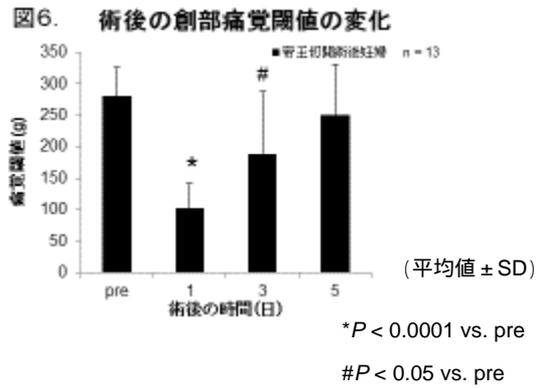
(4 - 5) 術後体動時痛の変化 (図 5)



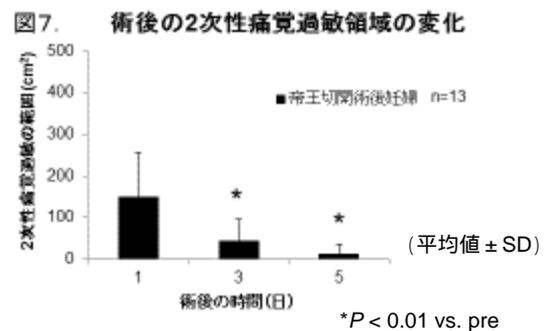
術後 1 日目の VAS は 35.4 ± 13.5 で以降も VAS30 以下で推移した。

(4 - 6) 術後の創部痛覚閾値の変化 (図 6)

創部痛覚閾値は、pre と比較して術後 1 日目と 3 日目に有意に低下し、5 日目に pre と同等に戻った。

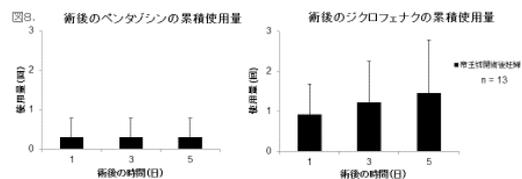


(4 - 7) 術後の 2 次性痛覚過敏領域の変化 (図 7)



術後の 2 次性痛覚過敏領域は、1 日目と比較して術後 3 日目および 5 日目に有意に減少した。

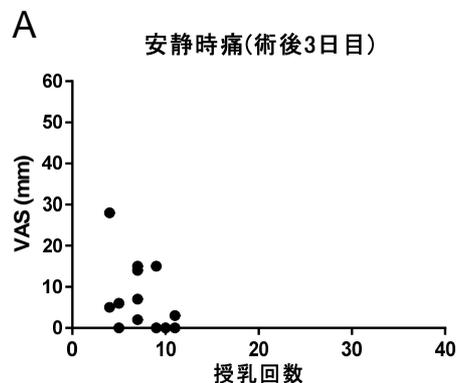
(4 - 8) 術後のペンタゾシンおよびジクロフェナクの使用量 (図 8)

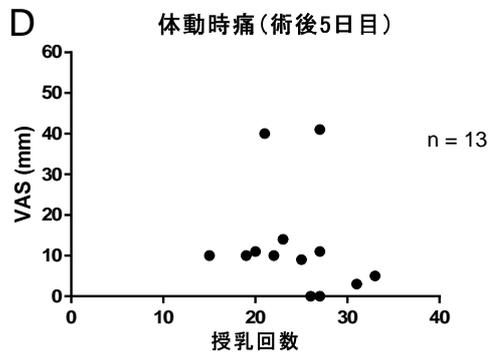
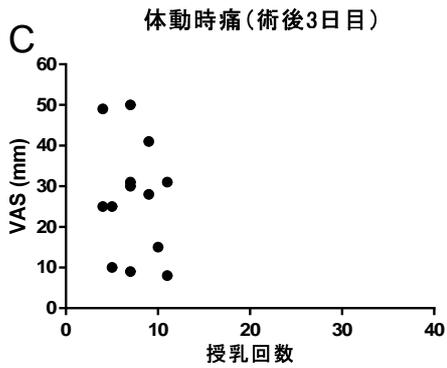
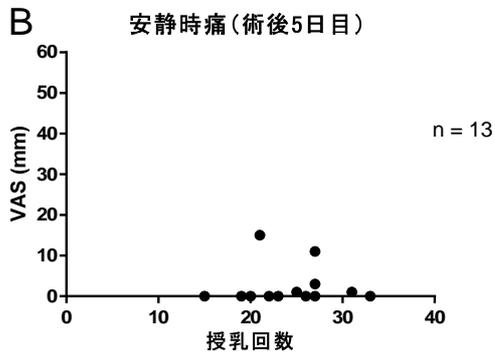


鎮痛補助としての追加投与はペンタゾシンで 1 回、ジクロフェナクで 2 回以内だった。

(4 - 9) 術後の安静時痛・体動時痛と授乳回数との関係 (図 9)

図 9 . 術後の安静時痛・体動時痛と授乳回数との関係



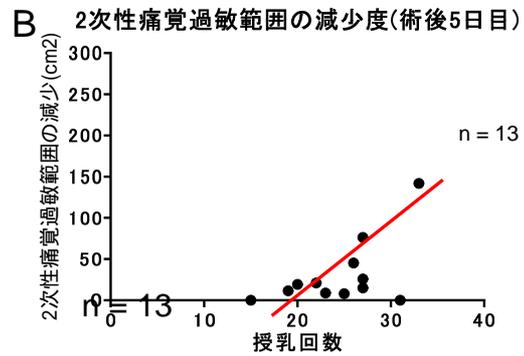
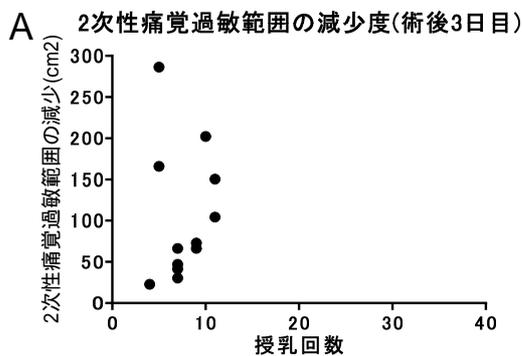


授乳回数と安静時痛・体動時痛の回復との間には、有意な相関関係は得られなかった。

(4-10) 2次性痛覚過敏範囲の減少と授乳回数との関係(図10)

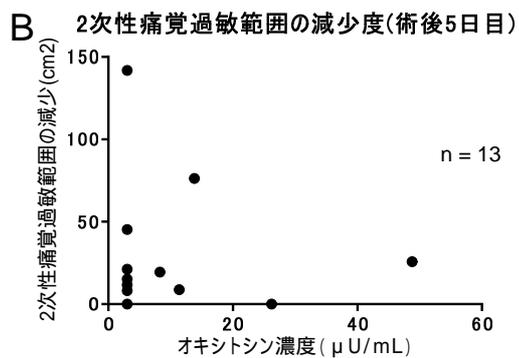
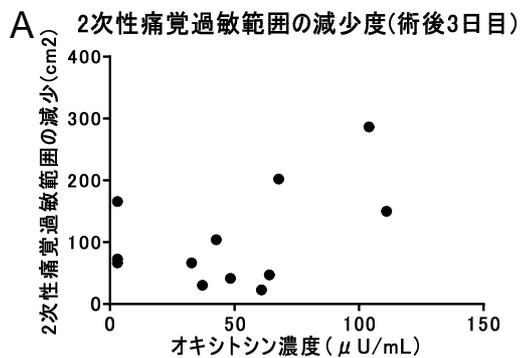
術後3日目における2次性痛覚過敏範囲の減少と授乳回数との間には正の相関関係は得られなかった。一方、術後5日目における2次性痛覚過敏範囲の減少と授乳回数との間には弱い正の相関関係が得られた。(相関係数 $r = 0.578$, 95%信頼区間 $0.006 \sim 0.865$)

図10. 2次性痛覚過敏範囲の減少と授乳回数との関係



(4-11) 2次性痛覚過敏範囲の減少と血中オキシトシン濃度との関係(図11)

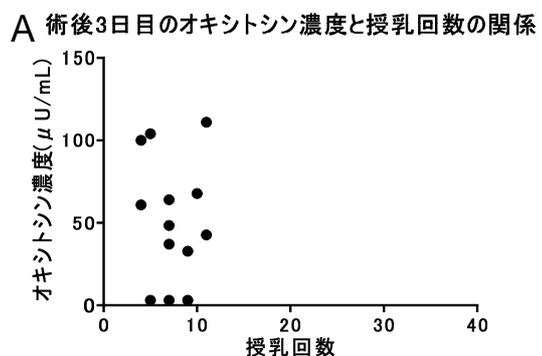
図11. 2次性痛覚過敏範囲の減少と血中オキシトシン濃度との関係



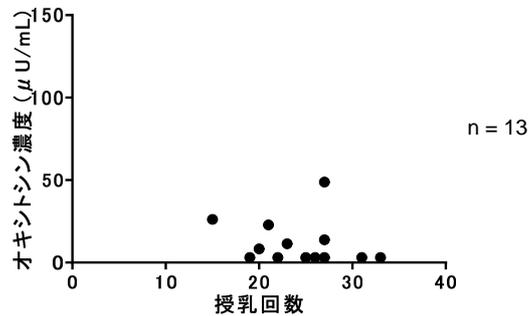
2次性痛覚過敏範囲の減少と血中オキシトシン濃度との間には、有意な相関関係は得られなかった。

(4-12) 血中オキシトシン濃度と授乳回数との関係(図12)

図12. 血中オキシトシン濃度と授乳回数との関係



B 術後5日目のオキシトシン濃度と授乳回数との関係



術後の血中オキシトシン濃度と授乳回数との間に有意な相関関係は得られなかった。

(4-13) 成果のまとめ

本研究では、帝王切開術後妊婦を対象とし、授乳回数や血中オキシトシン濃度と術後痛の回復との関連性を検討した。

予備研究では、妊婦は非妊婦と比較して安静時痛が小さく、二次性痛覚過敏範囲の減少も早かった。体動時痛も小さい傾向にあった。

しかし、本研究では術後の授乳回数と安静時痛や体動時痛の回復との間には有意な関連は見いだせなかった。

一方、術後の授乳回数と二次性痛覚過敏範囲の回復には弱い関連性があり、授乳回数が多いほど二次性痛覚過敏範囲の減少が早かった。これは予備研究の結果を支持するものであった。

の機序解明のため、血中オキシトシン濃度と二次性痛覚過敏範囲の減少との関連を検討したが、有意な関連を見いだせなかった。授乳回数が増えれば血中オキシトシン濃度は上昇するはずであるとの見通しであったが、授乳回数と血中オキシトシン濃度との関連を検討したところ、両者に有意な関連を見いだせなかった。オキシトシンは代謝が早く、血中半減期が短いため、授乳後早期に血中濃度が減少してしまい、持続しない可能性が示唆された。オキシトシン濃度の測定を授乳直後行うか、例えばオキシトシンの総代謝産物量を何らかの方法で測定するなどの修正が必要だと考えられた。

オキシトシン測定法の代替案を検討中に、これまで血中オキシトシン濃度測定を依頼していた検査機関で測定を取りやめてしまった。別の検査機関に適当な施設がなく、他の測定手法も測定結果にばらつきが多く、やむを得ず当初の研究計画を断念した。

オキシトシンは、術後痛のなかでも二次性痛覚過敏を早期に回復させる可能性がある。本研究ではオキシトシンがもつ鎮痛効果の一端を見出したが、さらなる検討が必要である。

5. 主な発表論文等

〔学会発表〕(計 1件)

Kawamata M. Obstetric anesthesia. 25th

6. 研究組織

(1) 研究代表者

布施谷 仁志 (FUSEYA, Satoshi)
信州大学・学術研究院医学系(医学部附属病院)・助教
研究者番号 00588197

(2) 研究協力者

川真田 樹人 (KAWAMATA, Mikito)
信州大学・学術研究院医学系・教授
研究者番号: 90315523

清澤 研吉 (KIYOSAWA, Kenkichi)
信州大学・医学部附属病院・助教(診療)
研究者番号: 50624772

田中 聡 (TANAKA, Satoshi)
信州大学・学術研究院医学系・准教授
研究者番号: 60293510

丸山 友紀 (MARUYAMA, Yuki)
信州大学・医学部附属病院・医員
研究者番号: なし