

氏 名 ほんま たかひろ
本間 崇浩

学位の種類 博士 (医学)

学位記番号 富医薬博乙第79号

学位授与年月日 令和3年2月10日

学位授与の要件 富山大学学位規則第3条第4項該当

学位論文題目

Postoperative neuropathic pain after thoracic surgery:
risk factors and preventive efficacy of 50_{mg} pregabalin
(呼吸器外科術後神経障害性疼痛のリスク因子と
プレガバリン50_{mg}内服予防効果)

論文審査委員

(主査)	教授	山崎	光章
(副査)	教授	中川	崇
(副査)	教授	川口	善治
(副査)	教授	西条	寿夫
(紹介教員)	教授	芳村	直樹

様式2

論 文 要 旨

論 文 題 目

Postoperative neuropathic pain after thoracic surgery:
risk factors and preventive efficacy of 50mg pregabalin

(呼吸器外科術後神経障害性疼痛のリスク因子とプレガバリン50mg内服予防効果)

氏 名 本間 崇浩

備考 ① 論文要旨は，2,000字程度とする。

② A4判とする。

〔目的〕

呼吸器外科術後、特に完全胸腔鏡下手術後の神経障害性疼痛の合併とリスク因子を明らかにし、術後神経障害性疼痛に対するプレガバリン 50mg/dayの予防効果を検討することです。

〔方法〕

リスク因子については、2010年から2011年の2年間、呼吸器外科手術を受けた18歳以上の185名を後向きに検討しました。除外基準は胸部外科手術歴、術前神経障害性疼痛、胸骨正中切開アプローチ患者です。評価項目は、年齢、性別、喫煙歴、糖尿病、Body Mass Index、術前睡眠薬服用、eGFR、診断、患側、術式、手術アプローチ（完全胸腔鏡下もしくは開胸）、硬膜外麻酔、術中出血量、手術時間、ドレーン留置期間、術後合併症、術後入院期間、術後追加鎮痛薬、術後神経障害性疼痛の出現日と持続期間で、神経障害性疼痛はS-LANSS Pain Scoreを用いて評価しました。情報は診療録およびデータベースから抽出しました。

術後疼痛管理は、経口鎮痛薬としてNSAIDs（ロキソプロフェン）および硬膜外麻酔併用を標準としました。eGFR < 50ml/minの場合には、NSAIDsではなくアセトアミノフェンを、硬膜外麻酔併用が実施出来ない症例には、フェンタニル持続静脈投与を行った。術後神経障害性疼痛リスク因子は単変量解析および多重ロジスティック回帰分析を用いました。

プレガバリン 50mg/dayの予防効果については、前向き無作為試験で、対象は2012年から2013年に肺切除術を受けた、20-89歳の待機患者です。除外基準は19歳以下、90歳以上、eGFR<30ml/min、神経障害性疼痛の既往、コントロール不良な疾患、妊娠中、挙示希望、胸骨正中切開アプローチ、試験参加困難な精神疾患としました。無作為にコントロール群（NSAIDs単独）とプレガバリン群（NSAIDsおよびプレガバリン 50mg/day）に分け、プレガバリンは25mg錠を朝夕食後に1錠ずつ、術後2日目から3ヶ月間服用しました。神経障害性疼痛はS-LANSS Pain Scoreによる神経障害性疼痛評価、Visual analogue scaleによる疼痛自覚評価、スパイロメトリーによる呼吸機能検査、アテネ不眠尺度を用いた不眠スケールを用いました。評価期間は術後3ヶ月間で、術後1、2、3、4、5、6、7日目、術後2週間、1、2、3ヶ月目に評価しました。

〔成績〕

2010年から2011年に、48名（25.9%）の患者が術後神経障害性疼痛を合併しました。9名（18.8%）は術後一年後も疼痛が持続しました。神経障害性疼痛は術後7日目（中央値）に出現し、50日間持続しました。神経障害性疼痛の有意な関連因子は、術前睡眠薬服用 [オッズ比 (OR) , 5.45; 95%信頼区間 (CI) ; 2.52- 12.17] 、手術時間2.5時間以上の手術時間 (OR, 2.72; 95% CI, 1.27- 6.09)で、完全胸腔鏡下手術は有意に合併が少ない因子でした (OR, 0.18; 95% CI, 0.073- 0.42) 。完全胸腔鏡下アプローチ、開胸アプローチ、肺切除、肺部分切除術、肺葉切除術の各サブグループにおける多変量解析いずれでも、術前睡眠薬服用が術後神経障害性疼痛のり


スク因子として検出されました。

プレガバリン 50mg/dayの予防効果試験については、計92名、両群46名ずつを検討しました。プレガバリン群で、統計学的有意に神経障害性疼痛の合併が少なく（19.6% vs. 41.3%; P=0.0404）、持続期間も短縮されました（30 vs. 90 days; P=0.024）。神経障害性疼痛の出現日、不眠スケール、呼吸機能検査は両群で有意差を認めませんでした。プレガバリンによる明らかな有害事象は認めず、術前睡眠薬の服用も両群で有意差を認めませんでした。

〔結論〕

今回の研究により術後神経障害性疼痛のリスク因子とプレガバリンの50mg/dayの予防効果が明らかになりました。呼吸器外科手術を受ける患者の多くが無症状であるため、術後も自覚症状がないことが理想的です。術後無症状を達成するためには、更なる低侵襲手術アプローチの改善（単孔式手術、ロボット支援下手術、剣状突起下アプローチ）や、疼痛コントロールなど多面的な試みが求められると考えられました。

学位論文審査の要旨

報告番号	富医薬博甲第 号 富医薬博乙第 号	氏 名	本間 崇浩
論文審査委員	職 名	氏 名	
	(主査) 教授	山崎 光章	
	(副査) 教授	中川 崇	
	(副査) 教授	川口 善治	
(副査) 教授	西条 寿夫		
指導（紹介）教員	芳村 直樹		
(論文題目) 呼吸器外科術後神経障害性疼痛のリスク因子とプレガバリン50mg内服 予防効果 (Postoperative neuropathic pain after thoracic surgery: risk factors and preventive efficacy of 50mg pregabalin)		(判定) 合格	
(論文審査の要旨)			
<p>【目的】 遷延性術後痛は、最も難治な慢性疼痛の一つであり手術後少なくとも3ヶ月持続する手術部位もしくはその関連領域に局限される痛みである。特に、開胸手術後に遷延性術後痛を発症する確率が高い（30～40%）ことが報告されており、術後に痛みが長期化し、Quality of Life の低下を招くため社会的にも大きな問題となっている。手術後に生じる疼痛の要因としては、侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、心理社会的疼痛の3つがあるが、今回、本間崇浩君は、神経障害性疼痛に焦点を当て、呼吸器外科手術後に神経障害性疼痛となる危険因子を明らかにし、慢性疼痛に対して用いられるプレガバリンを術後早期に投与することによる予防効果について検討を行った。</p> <p>【方法ならびに成績】 2010年～2011年の2年間、呼吸器外科手術を受けた18歳以上の185名を対象に、開胸手術後もしくは完全胸腔鏡下手術後の神経障害性疼痛の合併と危険因子について後ろ向きに検討した。胸部外科手術歴、術前から存在する神経障害性疼痛、胸骨正中切開アプローチ手術のある患者を除外した。項目として、年齢、性別、喫煙歴、糖尿病、Body Mass Index、術前睡眠薬服用歴、eGFR、術式、手術アプローチ（完全胸腔鏡下もしくは開胸手術）、硬膜外麻酔の有無、術中出血量、手術時間、ドレーン留置期間、術後合併症、術後入院機関、術後追加鎮痛薬、術後神経障害性疼痛の出現日および持続期間について検討した。術後疼痛管理は、経口鎮痛薬としてロキソプロフェンおよび硬膜外麻酔併用を標準とし、eGFR < 50ml/minの場合にはアセトアミノフェンを、硬膜外麻酔併用が実施できない症例には、フェンタニルの持続静脈投与を行った。神経障害性疼痛の</p>			

判定には、S-LANSS Pain Scoreを用いた。

48名（25.9%）の患者が術後に神経障害性疼痛を合併した。このうち、9名（18.8%）が術後1年後も疼痛が持続した。神経障害性疼痛は術後7日目（中央値）に出現し、平均50日間持続した。多重ロジスティック回帰分析による神経障害性疼痛発生の有意な危険因子は、術前睡眠薬服用（オッズ比 5.45; 95% 信頼区間 2.52 - 12.17）、2.5時間以上の手術時間（オッズ比 2.72; 95% 信頼区間 1.27 - 6.09）であり、完全胸腔鏡下手術（オッズ比 0.18; 95% 信頼区間 0.073 - 0.42）では有意に神経障害性疼痛の発生が少なかった。完全胸腔鏡下手術、開胸手術、肺切除、肺部分切除、肺葉切除の各サブグループにおける多変量解析で、術前睡眠薬服用が術後神経障害性疼痛の危険因子として検出された。

次に、神経障害性疼痛治療薬であるプレガバリン内服を行う臨床試験を施行した。20歳以上89歳以下の肺切除患者を対象にした前向き無作為試験である。eGFR < 30ml/min、神経障害性疼痛の既往歴、コントロール不良な疾患の合併、妊娠中、挙児希望、胸骨正中切開手術、試験参加困難な精神疾患のある患者は除外した。無作為にコントロール群（NSAIDs単独投与）とプレガバリン群（NSAIDsおよびプレガバリン投与）に分け、プレガバリンは 25mg錠を朝夕食後に1錠ずつ、術後2日目から3ヶ月間服用した。Visual analogue scaleによる疼痛自覚評価、鎮痛薬使用の種類、呼吸機能検査成績、アテネ不眠尺度を用いた不眠スケールについて、術後1、2、3、4、5、6、7日目、2週間後、1、2、3ヶ月後に評価した。

2012年～2013年の間に両群46名ずつが参加した。プレガバリン群で有意に神経障害性疼痛の合併が少なく（19.6% vs. 41.3%; P=0.0404）、持続時間も短縮された（30日 vs. 90日; P=0.024）。両群で、神経障害性疼痛の出現日、不眠スケール、呼吸機能検査には有意な差を認めなかった。プレガバリンによる有害事象は認めなかった。また、術前睡眠薬使用に関して、両群で有意な差を認めなかった。

【総括】

以上から、本間崇浩君は、呼吸器外科手術後の神経障害性疼痛の発生に対して、術前からの睡眠薬の服用、開胸操作によるアプローチ、手術時間2.5時間以上が有意なリスク因子であり、完全胸腔鏡下手術を行うと術後神経障害性疼痛が少なくなる事を見いだした。そして、プレガバリン 50mg/day を術後2日目から3ヶ月間内服することで明らかな副作用がなく、呼吸器外科手術後の神経障害性疼痛発生を予防することが可能であることを明らかにした。本研究成果によって、呼吸器外科手術後の神経障害性疼痛発生に関与する新たな危険因子の重要性を示したことは学術的に重要であり、術後疼痛が慢性化する前の亜急性期にプレガバリンを投与することにより神経障害性疼痛発生を予防できたことには新規性があり、今後の臨床的発展性を大いに期待させる。

以上より本審査会は本論文を博士（医学）の学位に十分値すると判断した。