



Title	術後疼痛管理の重要性
Author(s)	城戸, 幹太
Citation	北海道歯学雑誌, 44, 2-5
Issue Date	2023-09-15
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/90476
Type	article
File Information	44_01.pdf



[Instructions for use](#)

最新の歯学

術後疼痛管理の重要性

Postoperative pain management in oral and maxillofacial surgery

北海道大学 大学院歯学研究院 口腔病態学分野 歯科麻酔学教室
城戸 幹太

はじめに

医療の歴史は痛みとの長い闘いの歴史でもあった。歯科医師であるMortonが19世紀半ばにエーテルによる全身麻酔を初めて成功させて以来、麻酔学は飛躍的に進歩・発展してきた。歯科麻酔科医にとって手術中の手術侵襲や痛みから患者を守ることはもっとも重要な使命の一つであるが、時代はより安全で快適な周術期管理を要求するようになり、われわれの果たす役割も術中のみならず術前・術後管理にまで拡大してきた。事実、令和4年度の診療報酬改訂により術後疼痛管理チーム加算が新設され、全国の施設で麻酔科医を中心に術後疼痛管理チーム（Acute pain service: 以下、APS）の整備が急速に進んでいる（残念ながら北海道大学病院ではまだその動きは無いようである）。

世界では年間3億件以上の手術が行われているが、様々な鎮痛法、鎮痛薬があるにもかかわらず、現在でもなお50-70%の手術患者が術後に中等度以上の痛みを感じているといわれる¹⁾。さらに近年では、不十分な術後疼痛管理は痛みの遷延化・慢性化（遷延性術後痛）を引き起こす重要な因子になると言われており²⁾、術後痛発症機序の詳細な解明とそれに基づくより効果的な鎮痛戦略の開発が求められている。本稿では、術後痛の概念およびこれまで我々が行ってきた術後痛モデルを用いた基礎研究、そして現在の歯科口腔外科領域における術後鎮痛法について概説する。

術後痛の発症機序

手術による組織損傷から創傷治癒期に生じる術後痛には、侵害受容性疼痛と炎症性疼痛（広義には侵害受容性疼痛に含まれる）が主に関与しており、さらに手術操作による神経損傷が原因となる神経障害疼痛の成分が関わってくる（図1）。しかし、この痛みが生じる詳細なメカニズムはいまだ不明な点が多い。これは、術後痛が前述の疼痛成分が混在した複雑な病態のためである。

組織損傷とそれに続く炎症や虚血、神経損傷による侵害刺激が一次求心性線維を介して脊髄神経支配領域では脊髄後角に、顔面口腔領域では三叉神経脊髄路核中間亜核―尾

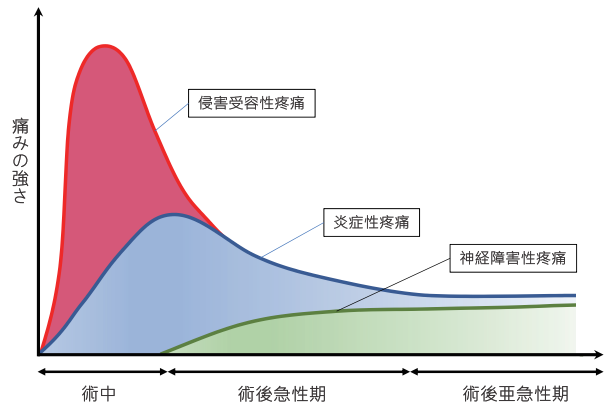


図1 術後痛の性質の変化（城戸, 2022³⁾を引用改変）

手術時は侵害受容性疼痛が主体で、同時に炎症の進展とともに炎症性疼痛が出現、さらに神経の障害程度によって神経障害性疼痛が続く。

側亜核移行部（Vi/Vc）に入力され、高次中枢で痛みとして認識される。末梢では、損傷により炎症反応が即時に惹起され免疫細胞が活性化する。H⁺、ブラジキニン、セロトニン、ATPなどが放出され侵害受容器を刺激すると同時に、プロスタグランジン、ロイコトリエンなどが産生される。また炎症細胞からは様々な炎症性サイトカインが放出され、さらに侵害受容器を興奮させる⁴⁾。この他にも、神経自由終末から軸索反射により放出されるサブスタンスPやCGRPが肥満細胞の脱顆粒を誘導したり、NGFやBDNFなどが神経周囲の細胞から産生されたりすることによりさらなる痛覚過敏が惹起される。これを末梢性感作という。一方中枢では一次求心性線維からの侵害受容刺激が、Vi/Vcや脊髄後角においてグルタミン酸とAMPA受容体、NMDA受容体を介して二次ニューロンへと伝達される。この刺激が持続的に入力されると、中枢でのニューロンの種々の可塑性変化が起こり長期にわたる痛覚過敏状態を惹起する。これを中枢性感作という。また、近年では神経周囲に存在するグリア細胞が活性化することにより痛みの増強や持続を様々な修飾していることが分かってきており、新たな鎮痛薬の標的として注目されている。

術後痛が生体におよぼす影響

術後の痛みは全身にさまざまな生体反応を生じ、時に重大な合併症を引き起こす。心・血管系への影響としては、痛みにより交感神経が興奮し副腎髄質からカテコラミンが分泌されると、これらは心臓の $\beta 1$ 受容体に直接作用し、心拍数の増加、心収縮力の増大を生じるとともに末梢血管の $\alpha 1$ 受容体に作用して血管を収縮させ血圧を上昇させる。心仕事量の増加にともない心筋の酸素消費量が増加するため、虚血性心疾患や不整脈などの循環器系合併症を誘発しやすくなる。また、急激な血圧上昇にともなう脳内出血や動脈瘤破裂の危険性も上がる。

呼吸器系への影響としては、痛みは侵害受容器から伝達され大脳皮質へ伝えられるが、痛みによる上位中枢への入力がどのように修飾され、呼吸機能に影響を与えるか、詳細はまだよく分かっていない。しかし上腹部や胸部の手術では創部の痛みによって直接的に呼吸機能が障害される。痛みによる浅い速い呼吸は直接的に肺の伸展を妨げ、術後無気肺や肺炎、低酸素血症の原因となり得る。

代謝・内分泌系への影響も大きい。痛みは生体の防御反応として副腎皮質刺激ホルモン、コルチゾール、レニンアンジオテンシン、アルドステロン、ノルアドレナリンなどのホルモンの分泌を促進し様々な代謝変化を惹起する。カテコラミンの増加は末梢血管抵抗増大や心機能亢進を生じ、副腎刺激ホルモンやコルチゾールの分泌増加は、末梢のインスリン抵抗性を亢進するとともに糖新生とグリコーゲン分解亢進により高血糖状態を誘導しやすくなり、糖尿病患者では注意が必要となる。周期期の疼痛は、多くのストレスホルモンの産生を増加し、これによってさまざまな代謝活動を変化させる。

免疫系への影響としては、手術や感染などの侵襲により誘導される場合と、交感神経—内分泌系を介するものがある。痛みや手術のストレスは、視床下部で統合され交感神経—副腎髄質系を介してカテコラミンが、下垂体前葉—副腎皮質系を介してグルココルチコイドなどの種々のホルモンが分泌される。これらが、免疫担当細胞であるリンパ球やマクロファージの受容体と結合し、免疫抑制作用を示す。つまり、痛みによるストレスは免疫系に抑制的に働き、適切な鎮痛は手術にともなう免疫抑制反応を軽減できると考えられている。一方で麻薬性鎮痛薬をはじめとする多くの鎮痛薬には用量依存性に免疫抑制作用があることが分かっており、鎮痛をはかりつつ副作用を軽減するような適切な鎮痛薬・鎮痛法の使用が求められる。

術後痛動物モデルを用いた術後痛研究

Brennanらがラットの足底切開モデルを報告⁵⁾して以降、術後痛動物モデルとして広く用いられている(図2)。これ

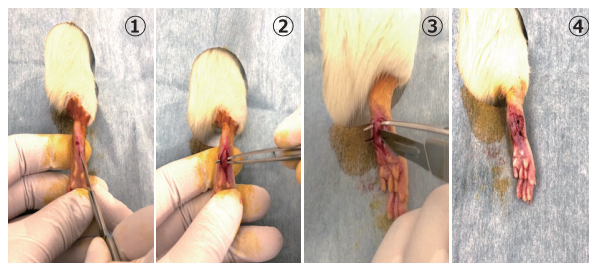


図2 ラット足底切開手術による術後痛モデル
術直後から痛覚過敏行動が観察され、約1週間持続する。

はラット足底部の皮膚および筋肉に切開を加え、創部周囲への熱刺激または機械刺激による逃避行動を経時的に観察することで痛覚過敏を評価するモデルである。術直後から約1週間痛覚過敏状態が観察され、実際の臨床における術後経過とよく関連するため多くの術後痛研究がこのモデルを用いてメカニズムの詳細な検討を行っている。

深部組織損傷と術後痛の関連

足底切開モデルにおいて、皮膚切開のみに比べ、深部の筋膜・筋肉まで切開を行った場合、術後痛がより長期間続く⁶⁾。損傷後の筋肉においては組織内酸素分圧や組織pHが低下することが分かっており⁷⁾、このpH変化に対して一次神経終末における侵害受容器の感受性が高まり、酸感受性イオンチャネル(ASIC: Acid-sensing ion channel)の活性化を介して痛みを増強している可能性が示唆された⁸⁾。このことは術後痛の遷延に深部組織の損傷とそれに伴うpHの低下が深く関わっていることを示している。

肥満細胞と術後痛の関連

肥満細胞は、結合組織や皮下、粘膜下に“gate keeper”として多く存在し、組織障害を受けると脱顆粒により様々な炎症性メディエーターを放出、毛細血管透過性亢進や好中球浸潤を生じる。この肥満細胞に着目し、術後痛との関連を検討した。足底切開前に脱顆粒抑制作用のあるクロモグリケートを創部に前投与し痛覚過敏を観察したところ、術後48時間程度痛覚過敏を抑制した⁹⁾。次に、肥満細胞から放出される様々なメディエーターのうち、トリプターゼが結合するProtease-activated receptor-2 (PAR2)に着目して検討を行った。PAR2アゴニストであるSLIGRL-NH₂を用いた検討では、足底注射後15分ほどで自発痛は消失し、痛覚過敏も約1日後には消失した。またPAR2拮抗薬であるENMD-1068前投与による術後痛軽減効果もやはり限定的であった。これをin vitro skin-nerve preparationによる単一神経電位記録法で観察したところ、アゴニスト刺激により神経の自発活動は増加したが、機械刺激や熱刺激に対する閾値にほとんど変化は見られなかった。このことは、

PAR2単独の活性化は初期の術後痛成立には関与するが、その後の痛覚過敏の持続には他の疼痛関連因子が必要であることを示唆しており¹⁰⁾、過去のセロトニンやヒスタミンの関連研究からも肥満細胞は術後痛初期のトリガーとしての役割を果たしていると考えられた。

遷延性術後痛の予防

手術後少なくとも3ヶ月以上持続あるいは増悪する痛みを遷延性術後痛と言い、本来急性である術後痛が慢性化するものを言う。発症率は全手術患者の10～50%、さらにその中の2～15%は日常生活に支障をきたすほど重篤化し、近年社会問題となっている。胸部手術や下肢切断手術後に発症しやすい。歯科治療や口腔外科手術に起因する遷延性術後痛の発生頻度は不明であるが、侵害受容性成分と神経障害性成分に加え、様々な要因から急性痛が慢性痛へと移行し、いつまでも痛みが残るといった病態は決してまれではない。我々は、この術後痛に対しても遷延性術後痛モデルを使用し、検討を進めている。中枢性感作が重要な発症機序と推測されているため、NMDA受容体拮抗作用のある硫酸マグネシウムの前投与を行ったところ、術後の遷延化を抑制できた¹¹⁾。現在さらに術後痛遷延化の機序解明を目指して研究を進めている。

歯科口腔外科領域の術後疼痛管理

治療や手術による痛みは炎症性疼痛を含めた侵害受容性疼痛が主体となる。侵襲により刺激を受けた侵害受容器が、続けて生じる炎症によって様々に修飾、さらに刺激を受け痛みが増強する。つまり、組織損傷による侵害受容性疼痛を確実にブロックすること、そしてその後に生じる炎症反応のうち、特に発痛物質を効果的に抑えることが術後疼痛管理の基本となる。通常は非ステロイド性消炎鎮痛薬NSAIDsやアセトアミノフェンを投与することになるが、効果が不十分な場合、あるいは使用制限がある場合の次の一手を考えておく必要がある。特に口腔外科手術後の中等度以上の痛みに対しては、multimodalな鎮痛対策が必要となる。

①術後鎮痛を目的とした局所麻酔薬の使用

歯科領域では、手術中の局所麻酔薬の使用がそのまま術後鎮痛法として使用されることが多い。レボピバカインやロピバカインなどの長時間作用型の局所麻酔薬を神経ブロックあるいは浸潤麻酔として使用することで術後長時間にわたる鎮痛が可能となる。特にロピバカインは浸潤麻酔としての使用が保険適外使用請求として認められており、我々も例えば痛みにも敏感な小児の正中過剰埋伏歯抜去の際に使用したり、腸骨採取時の浸潤麻酔として使用したりす



図3 患者自己調節鎮痛法のための機械式電動ポンプ(CADD®-Legacy, スミスメディカル社)

患者が好きな時に自らボタンを押すことで鎮痛をはかる。投与間隔や量を設定することで安全に使用できる。

ることで術後長時間の良好な鎮痛を得ている。また最近では超音波エコーガイド下に上顎神経や下歯槽神経ブロックを行う手技も開発されており、歯科口腔外科領域における今後の応用が期待される。

②患者自己調節鎮痛法 Patient-controlled analgesia (PCA)

機械式もしくはディスプレイ式ポンプを用いて、痛い時に患者が自らボタンを押して鎮痛薬を自己コントロールする方法である¹²⁾(図3)。投与経路には静脈、皮下、硬膜外などがあるが、歯科口腔外科領域では経静脈的(intravenous patient-controlled analgesia, IV-PCA)に鎮痛薬を投与することが多い。使用薬剤としてはフェンタニル、モルヒネなどの麻薬性鎮痛薬、ペンタゾシンやブプレノルフィンなどの麻薬拮抗性鎮痛薬、さらに制吐剤を併用することも多い。

これらを組み合わせて、NRS (Numerical rating scale)の10段階評価で3または4程度には抑えたい。

おわりに

前述したように、令和4年度の診療報酬改正により術後疼痛管理チーム加算が医科歯科ともに新設されるなど、術後痛対策が重要性を増している。これは、質の高い疼痛管理により患者の苦痛を軽減し合併症を予防することで早期退院を促し、生活の質の向上と円滑な社会復帰を促進することを目的としており、今後さらに加速する超高齢化社会へ向けてその必要性は高まる一方である。

我々は、術後痛モデルを用いた基礎研究から術後痛成立のさらなる詳細な機序の解明を目指すと共に、目の前の患者に良質な術後疼痛管理が行えるよう日々研鑽を積んでいく必要がある。

参 考 文 献

- 1) Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK, Brennan TJ. Postoperative pain--clinical implications of basic research. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 21: 3-13, 2007.
- 2) Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 367: 1618-1625, 2006.
- 3) 城戸 幹太：臨床家のための疼痛コントロール (CheckPoint2) 総論 歯科診療のための疼痛コントロールの基礎. *歯界展望*, 140: 672-683, 2022.
- 4) Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 139: 267-284, 2009.
- 5) Brennan TJ, Vandermeulen EP, Gebhart GF. Characterization of a rat model of incisional pain. *Pain* 64: 493-502, 1996.
- 6) Xu J, Brennan TJ. Comparison of skin incision vs. skin plus deep tissue incision on ongoing pain and spontaneous activity in dorsal horn neurons. *Pain* 144: 329-339, 2009.
- 7) Kang S, Lee D, Theusch BE, Arpey CJ, Brennan TJ. Wound hypoxia in deep tissue after incision in rats. *Wound Repair Regen* 21: 730-739, 2013.
- 8) Kido K, Gautam M, Benson CJ, Gu H, Brennan TJ. Effect of deep tissue incision on pH responses of afferent fibers and dorsal root ganglia innervating muscle. *Anesthesiology* 119: 1186-1197, 2013.
- 9) Yasuda M, Kido K, Ohtani N, Masaki E. Mast cell stabilization promotes antinociceptive effects in a mouse model of postoperative pain. *J Pain Res* 6: 161-166, 2013.
- 10) Kido K, Katagiri N, Kawana H, Sugino S, Yamauchi M, Masaki E. Nociceptive Sensitization by Activation of Protease-Activated Receptor 2 in a Rat Model of Incisional Pain. *Brain Sci* 11: 2021.
- 11) Kido K, Katagiri N, Kawana H, et al. Effects of magnesium sulfate administration in attenuating chronic postsurgical pain in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 534: 395-400, 2021.
- 12) Katagiri N, Sakai R, Izutsu T, Kawana H, Sugino S, Kido K. Postoperative Pain Management in Patients With Ulcerative Colitis. *Anesth Prog* 67: 158-163, 2020.