

【要約】

**Postoperative pain and quality of life after lung cancer surgery
: A prospective observational study**

(肺悪性腫瘍術後の疼痛と生活の質-前向き観察研究)

千葉大学院医学薬学府
先端医学薬学専攻
(主任：吉野 一郎 教授)
大橋 康太

要約

目的

胸部手術後の創部に継続するもしくは抵抗性の痛みは開胸術後疼痛症候群 (PTPS) と定義されている。本研究は肺悪性腫瘍に対する手術後の疼痛及び生活の質 (QOL) に関連する因子の検索、PTPS 発症と疼痛閾値 (PST)、フェンタニル感受性 (FS)、手術アプローチとの関連性について明らかにすることを目的とした。

方法

当施設で解剖学的肺切除が施行された肺悪性腫瘍の患者を対象とした前向き観察研究を計画した。術前に麻酔科による PST、FS の測定し、術後 1 週間、1 ヶ月、3 ヶ月において疼痛及び QOL を含んだ 9 項目の質問表 Brief pain inventory (BPI) を用いて評価を行った。術後疼痛管理は全ての患者で一律化した。

結果

対象期間中に 146 人を登録し、100 人が最終解析対象とした。42 人が胸腔鏡下手術、58 人が開胸手術 (52 人は金属性開胸器を用いない低侵襲開胸) が施行された。PST 及び FS は患者間で正規分布を示した。PTPS は 9 人の患者で認められたが、PST、FS、手術アプローチとの関連性は乏しかった。PST 及び FS は疼痛及び QOL スコアとの関連は認めなかった。術後 1 週間の平均疼痛が開胸群において胸腔鏡群と比較して有意に強かった ($p < 0.050$)。最小疼痛は術後各時期において両群間で違いを認めなかった。QOL (日常生活、気分、対人、生活の楽しむ) は術後 1 週間の時点でのみ胸腔鏡群が開胸群よりも有意に良好であった ($p < 0.050$)。

結論

患者個々の PST 及び FS は主観的な疼痛及び QOL スコア、PTPS 発症、手術アプローチとの関連は乏しかった。胸腔鏡手術は急性期において開胸と比較しても疼痛及び QOL が良好であったが、慢性期では開胸と胸腔鏡手術で疼痛及び QOL に違いを認めなかった。

序論

開胸手術後の患者で少なくとも 2 か月間、開胸瘢痕に沿って繰り返すもしくは持続する疼痛を開胸術後疼痛症候群 (PTPS) と定義されています。発症率は 5~65% と報告されており、術後 QOL 低下が問題となっている。PTPS 発症に開胸手術と胸腔鏡下手術 (VATS) で有意差がないとの報告がある一方で、VATS で発症率が低下していたとの報告もあり、議論が分かれています。PTPS のリスク因子として若年、女性、遺伝子や心理的要因、術前からの疼痛、麻酔方法、手術アプローチが報告されている。術後疼痛の研究では疼痛評価方法が患者主観的

な質問形式のため、患者因子の影響が大きく試験に影響していることが懸念されてきました。本研究は肺悪性腫瘍術後の PTPS 発症と患者因子である疼痛閾値 (PST) やフェンタニル感受性 (FS) との関連、手術アプローチと術後疼痛、QOL の関連を解明することを目的としました。

方法

千葉大学医学部倫理委員会の承認を (No. 2464、UMIN000027556) を得て、2017 年 5 月から 2018 年 11 月まで千葉大学医学部附属病院で症例登録を行いました。対象は肺悪性腫瘍もしくはその疑いのある症例、解剖学的肺切除となる肺区域切除術以上の手術を予定した症例、術前の PS は 0 もしくは 1、全例で硬膜外麻酔併用全身麻酔、鎮痛薬の使用可能な症例としました。除外基準として術前から疼痛のある患者、術前から他臓器での担癌患者、術後 3 ヶ月以内に肺癌の再発、認知症患者は除外としました。手術室で疼痛閾値・フェンタニル感受性を麻酔科医師により測定し、手術アプローチ別に開胸群、胸腔鏡群の 2 群にわけて術後 1 週間、1 ヶ月、3 ヶ月に Brief Pain Inventory (BPI) で評価しました。開胸群は最大皮切 8cm 以上と定義し、8cm 未満を胸腔鏡群と定義しました。ポート数は開胸群で 0-1 個、胸腔鏡群でポート孔は 3-5 個としました。疼痛閾値とフェンタニル感受性評価方法ですが、圧痛計を使用し、指定された箇所を圧力をくわえることで痛いと感じたときを疼痛閾値、フェンタニルを投与した後に疼痛閾値を再測定し、フェンタニル疼痛前後の疼痛閾値の差をフェンタニル感受性としました。

結果

146 人が登録されて、100 人が最終解析対象としました。胸腔鏡群が 42 例でその内訳は VATS が 30 例、RATS が 12 例でした。開胸群が 58 例で非金属製開胸器を用いた非侵襲的開胸が 52 例、金属製開胸器を用いたものが 6 例でした。除外症例としては、硬膜外麻酔挿入なしが 16 例、術式については部分切除が 8 例、胸壁合併切除が 1 例、開胸方法が後側方開胸 8 例、疼痛閾値やフェンタニル感受性の未測定が 11 例、術後合併症が 2 例 (人工呼吸器管理 : 1 例、膿胸 : 2 例) でした。PST 及び FS は患者間で正規分布を示した。PTPS は 9 人の患者で認めたが、PST、FS、手術アプローチとの関連は乏しかった。PST 及び FS は疼痛及び QOL スコアとの関連は認めなかった。術後 1 週間の平均疼痛が開胸群において胸腔鏡群と比較して有意に強かった ($p < 0.050$)。最小疼痛は術後各時期において両群間で違いを認めなかった。QOL (日常生活、気分、対人、生活の楽しむ) は術後 1 週間のみ胸腔鏡群が開胸群よりも有意に良好であった ($p < 0.050$)。

考察

開胸術後疼痛症候群の発症機序は手術侵襲によりマクロファージやシュワン細胞から疼痛伝達シグナル伝達物質の TNF- α や NGF が産生され、脊髄後根や後角に作用します。その結果、脊髄後根での異所性疼痛信号が亢進し、脊髄後角での遺伝子発現、活動性変化がおこり、抑制系介在ニューロンが減少することで PTPS が生じると報告されている。

これまでに胸腔鏡手術と開胸手術を比較して、術後疼痛に関して研究した報告があるが、その結果としては、胸腔鏡手術と開胸手術で同等、胸腔鏡手術の方が開胸手術よりも痛みが少なく低侵襲であったとの報告がされている。我々の施設では腋窩開胸、非金属製の開胸器、肋間神経ブロックを行うことで低侵襲開胸をおこなっている。本研究により低侵襲開胸であったとしても、術後急性期疼痛は胸腔鏡手術で有意に低いことが判明した。ただし、これまでの報告では、痛みや QOL の評価方法が、患者の主観的な評価尺度を使用した質問用紙での報告となっていた。そのため患者因子による影響が大きく試験に作用していることが示唆されていた。しかし、本研究で個人差の源である疼痛閾値やフェンタニル感受性は疼痛及び QOL に影響を与えていなかった。

今後の展望は神経障害を客観的な数値として評価可能である Neurometer は糖尿病性神経障害や乳がん術後の神経障害の評価に使用されている。各神経線維を選択的に刺激することで、疼痛を感じたときの刺激を数値している。胸部外科手術では術後開胸創部では A β 、A δ 神経で触覚・圧痛や熱刺激に特化した神経繊維が術後 1 週間で開胸群において胸腔鏡群と比較して障害されていることが報告されている。また、ドレーン刺入により A β 繊維が障害されることも報告されている。Neurometer は患者因子による影響を減らすことで手術アプローチによる侵襲の純粋な評価が可能とあり、術後疼痛を評価する研究では、このような介入研究を併せて行うことが今後は必要と考えられた。また、本研究は単施設の観察研究のため多施設のランダム化研究を行うことで、より正しい答えを導き出すことができると考えられた。また、胸腔鏡下アプローチの RATS、VATS でより低侵襲なアプローチ方法を解明することも今後の展望としては重要と考えられた。結論は PTPS 発症に疼痛閾値やフェンタニル感受性との関連は乏しかった胸腔鏡手術の方が低侵襲開胸と比較して、術後早期の疼痛・QOL を有意に改善していた。