福井大学リポジトリ
UNIVERSITY OF FUKUI
REPOSITORY

持続的な痛み刺激に対する自律神経反応の変化

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2020-02-28 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 宮前, 誠, 中江, 文, 曽雌, 崇弘, 次田, 裕美, 岸本, 千恵, 浦邊, 亮太朗, 峯岸, 芳樹, 中井, 國博, 柳田, 敏雄 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10098/10843

copyright (c) 2018-2020 KOKUSEIDO CO., LTD.

原　著

持続的な痛み刺激に対する自律神経反応の変化

宮前　誠[*1]　中江　文[*2,*3,*4]　曽雌　崇弘[*2,*3]　次田　裕美[*2]　岸本　千恵[*2]
浦邊亮太朗[*1]　峯岸　芳樹[*1]　中井　國博[*1]　柳田　敏雄[*2,*3]

キーワード：実験的疼痛刺激，自律神経反応，脈波振幅，脈拍数，パルスオキシメータ

要　旨

痛みは主観的なものであるが，その症状把握に客観的な指標の開発が望まれ，痛み刺激に対する自律神経反応をとらえる試みが報告されている。

われわれは実験的熱刺激に対する自律神経反応を，パルスオキシメータを用いて測定し，客観的な疼痛評価への適用の可能性を検討した。脈拍数および脈波振幅は痛み刺激により有意な変化を認めたが，変化は一時的にとどまり，強い痛みを感じている間であっても，ベースラインへ復帰した。パルスオキシメータを使用すると，強い痛みを感じたタイミングを検知できるが，痛みが持続する状況を必ずしも反映しないことが明らかになった。痛みの客観的評価の実現には，別の方法との組み合わせが必要と考えられた。

痛みは主観的な体験と定義される[1]が，治療を効果的に行ったり，過量投与による不幸な合併症を避けたりするためには客観的な評価法の開発が望まれている[2]。痛みに対する自律神経反応については過去さまざまな研究が行われ，呼吸数の増加，筋緊張の誘発，スキンコンダクタンスの増加，瞳孔の拡張などが痛みに対する反応の指標として用いられてきた[3]。なかでもパルスオキシメータによって測定される脈拍数（pulse rate：PR）や容積脈波振幅（pulse wave amplitude：PWA）は自律神経系反応を反映する非侵襲的で簡便な指標である[4)~6)]。今回，パルスオキシメータを用いて長時間持続する熱刺激を与えた際の自律神経反応を評価し，パルスオキシメータの客観的な疼痛評価のツールとしての可能性を検討した。

また，侵害刺激に対する自律神経反応には性差があることが知られており[7)8)]，男女間での比較も行ったので報告する。

1. 方　法

1）対　象

本研究は，大阪大学生命機能研究科倫理委員会の承認（承認番号 FBS29-15；日医治促 ID：JMA-IIA00286）を得たのち，被検者に研究の目的および方法を説明し，文書による同意を得て施行した。

学内のイントラネットで募集した男性12名〔年齢22.2±2.92歳，体型指数（body mass index：BMI）21.1±2.08 kg・m^{-2}〕，女性12名（年齢22.3±2.39歳，BMI 20.4±1.69 kg・m^{-2}）の健常者24名を対象とした。

2）実験方法

実験は室温および湿度を一定に保った室内で，椅子に深く腰掛けてリラックスした状態で行った。被検者の左前腕にPATHWAY™（Medoc，イスラエル）を装着し，図1のように実験的熱刺激を与えた。ベースの温度を36 ℃とし，48 ℃の熱刺激を59秒間提示した。温度上昇速度は2 ℃・sec^{-1}と設定し，上昇および下降にそれぞれ6秒間を要した。刺激は60秒間の休息期間を設けて5回繰り返し行った。右手でCoVAS™（Medoc，イスラエル）を操作することにより，主観的な痛み強度として視覚アナログスケール（visual analogue scale：VAS）を連続的に評定し，左手に装着した

*1 福井大学医学部附属病院形成外科
*2 大阪大学大学院生命機能研究科特別研究推進講座痛みのサイエンスイノベーション講座
*3 脳情報通信融合研究センター
*4 株式会社国際電気通信基礎技術研究所
2018年7月12日受領：2019年2月13日掲載決定

麻酔 2020；69：295—303.

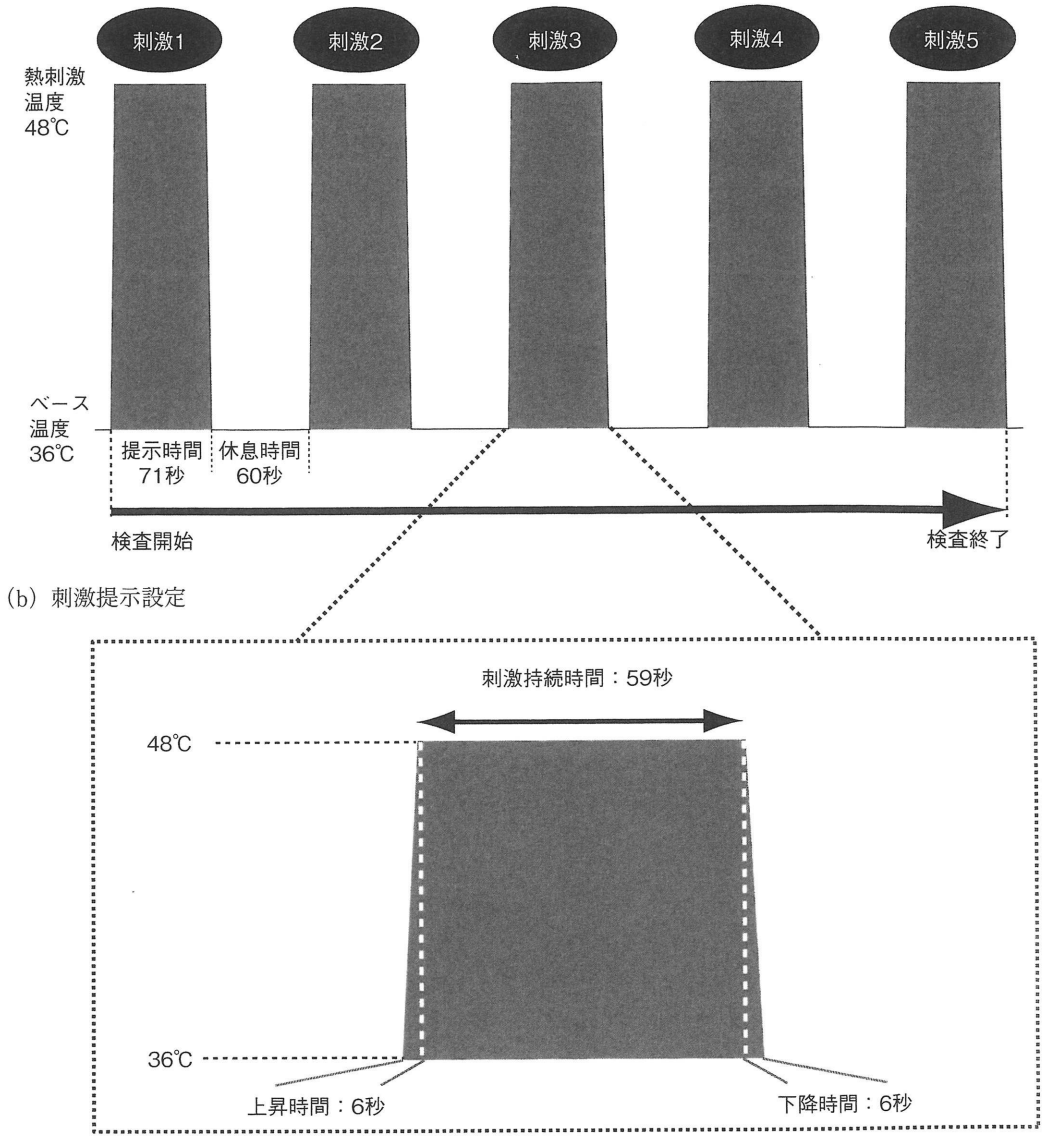


図 1　研究デザイン

(a) ベース温度を36℃とし，48℃の熱刺激を60秒間の休息期間を設けて5回繰り返し行った。
(b) 48℃の熱刺激を59秒間提示した。温度の上昇および下降にはそれぞれ6秒間を要した。

パルスオキシメータ（OLV-4202，日本光電工業，東京）から脈波形を経時的に記録した。実験的痛みの温度変化，VAS，脈波形，脈拍数のデータはPowerLab™ 16/35（PL3516，ADInstruments，オーストラリア）に入力させ，時刻を統一したデータとし，データ抽出はMATLAB® 2018（MathWorks，アメリカ）を用いて行った。また，健常者12名（男性8名，年齢40.0±14.3歳）を対象に両手にパルスオキシメータを装着し，同様の熱刺激を左前腕に与えたときの脈波形の左右差を比較した。

3）解析方法

（a）主観評価

刺激提示中連続的に記録したVASの値（0-100）を，刺激提示後から刺激提示区間と休息区間を含む120秒までを刺激ごとに解析した。全区間を重複しないように5秒区間単位で分割して，各区間のVAS平均値を個人ごとに算出した。

（b）生理指標

パルスオキシメータから抽出したPR，ならびに絶対値化し，個人ごとに標準化したPWAを主観評価と同様，刺激提示後から120秒間解析した。重複しないように5秒間隔ごとに分割し，各区間の平均値を算出した。

（c）統計検定

対応のあるt検定を用いて，VAS，PR，PWAについて各区間の変化を解析し，さらに男女の群間比較を行った。解析ソフトにはJMP® 12.0.1（SAS Institute，アメリカ）を用いた。

2. 結　果

1）主観的痛み評価（図2）

VASは，男女ともに刺激開始5秒後からベースラインと比較し有意な上昇を認め（男性群：P＝0.0170，女性群：P＝0.0053），刺激終了4秒後まで有意な上昇を認めた（男性群：P＝0.0216，女性群：P＝0.0232）。また，刺激開始15秒後（48 ℃に達した9秒後）から痛み強度は最大となり，この反応は48 ℃の熱刺激が終了する時点まで持続した。すなわち，刺激開始15秒後の時点と比較し，男性は48 ℃の刺激終了10秒後（P＜0.0001），女性では48 ℃の刺激終了5秒後の時点で（P＝0.0058）有意な減少を認めた。男女間の比較では，反応に有意差を認めなかった。

2）脈拍数の変化（図3）

PRは，男女とも刺激提示により有意な上昇を認め，その後は有意に減少し，その上昇が持続しないことが明らかになり，さらに，ベースラインへ復帰する時間に性差を認めた。男性群では刺激開始15秒後（P＝0.0082）から20秒後（P＝0.0368）において有意な上昇を認めた。一方，女性群では刺激開始10秒後（P＝0.0012）から刺激終了29秒後（P＝0.0110）まで有意な上昇を認め，刺激が終了してからベースラインへ戻るのに遅延が認められた。男女ともに刺激開始15秒（48 ℃に達した9秒後）で最大値を取り，最大となった時点と比較して男性は15秒後（P＝0.0099），女性は10秒後（P＝0.0132）に有意な減少を認めた（P＝0.0170）。男女間で比較すると刺激開始10秒後（F＝6.595，P＝0.0176）から25秒後（F＝6.4397，P＝0.0188），および刺激開始45秒後（F＝4.9977，P＝0.0359）から刺激終了4秒後（F＝4.8185，P＝0.0390）で女性群が男性群より有意に大きな変化を示し，女性群のほうが痛み刺激に対する反応が大きく，長く持続することを示した。

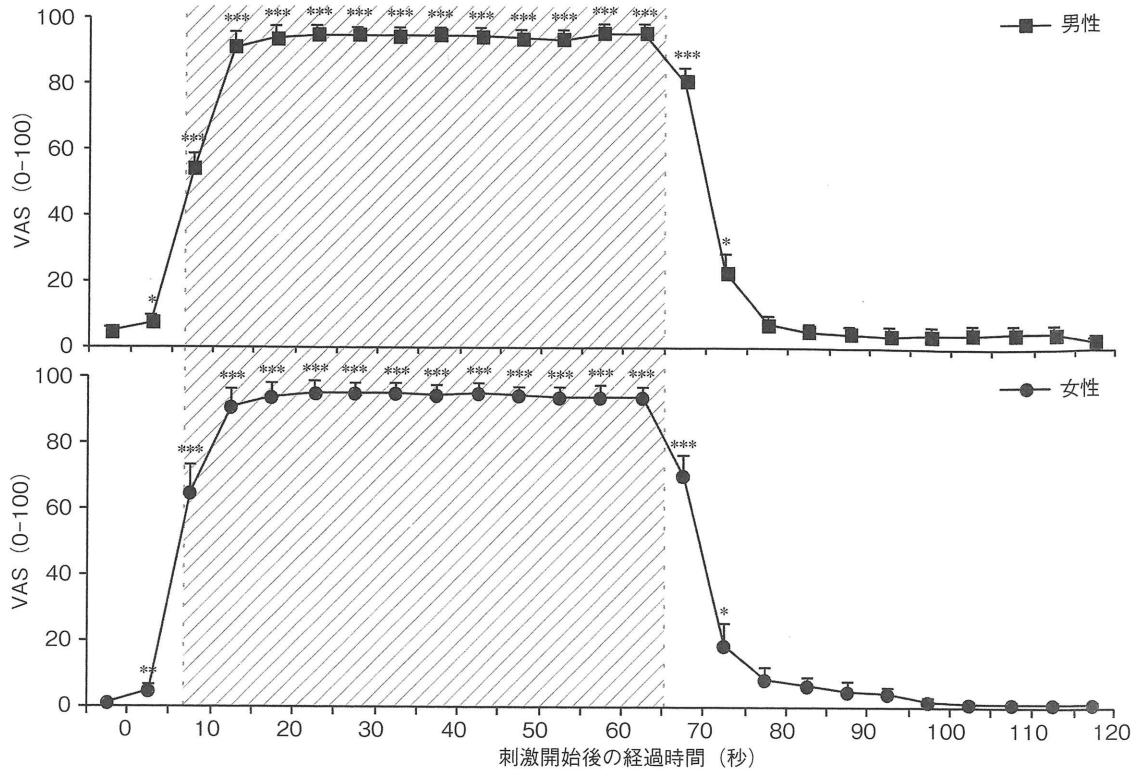
3）脈波振幅の変化（図4）

PWAは，男性群では刺激開始後15秒（P＝0.0004）から45秒後（P＝0.0381）まで有意な低下を示し，女性群では刺激開始後10秒（P＝0.0002）から30秒後（P＝0.0044）まで有意な低下を示した。男女ともにPWAは最低値となったあと徐々に上昇し，刺激提示中にベースラインへ戻った。すなわち，男性群は刺激開始20秒後（48 ℃に達した14秒後）に最低値を取り，最低値となった時点と比較して5秒後（48 ℃に達した19秒後）には有意な上昇を認めた（P＝0.0037）。同様に女性群では刺激開始15秒後（48 ℃に達した9秒後）に最低値を取り，最低値となった時点と比較して，20秒後（48 ℃に達した29秒後）に有意な上昇を認めた（P＝0.0388）。また，PWAは男女ともに刺激終了後に反跳性の上昇を示した。反跳性変化のパターンは，男女間で差があり，男性群は刺激終了9秒後（P＝0.0080）から49秒後（P＝0.0047）まで有意な上昇を示したのに対し，女性群では刺激終了14秒後（P＝0.0039）から29秒後（P＝0.0245）の間で有意な上昇を認めた。男女間で比較すると，刺激終了34秒後（F＝7.0511，P＝0.0145）から49秒後（F＝5.2145，P＝0.0324）で男性群が女性群より有意に変化が大きく，反跳性変化は女性が短時間でベースラインへ戻るのに対し，男性群は有意に長時間続くことを示した。

4）脈波振幅の刺激側・非刺激側の応答の検討（図5）

左右で得られた脈波振幅に有意差は認めなかった。

(a) 男女別のベースラインとの比較



(b) 男女の比較

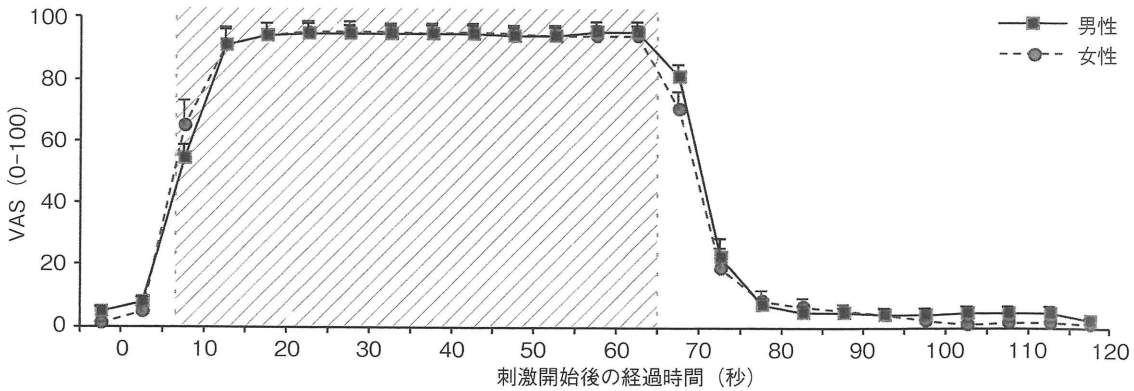


図 2　痛みの主観的評価

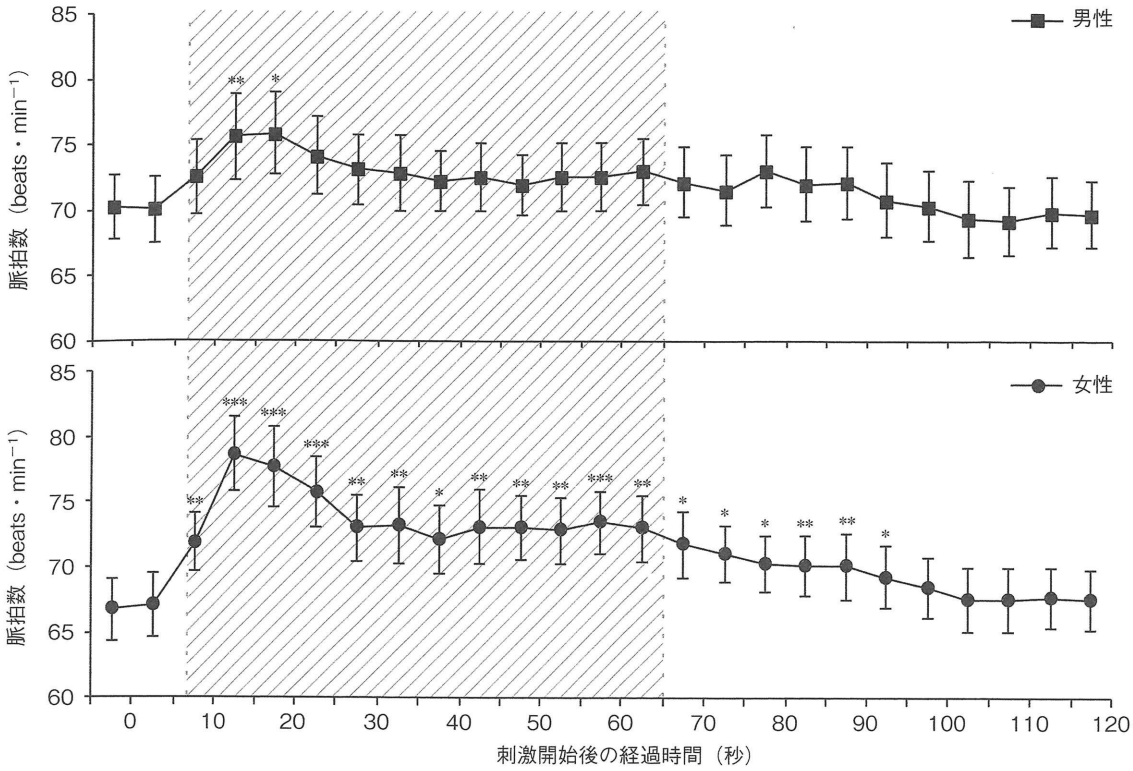
(a) 刺激開始前の5秒間の平均をベースラインとし，5秒ごとの各区間の平均とベースラインとの比較を男女それぞれで行った。

(b) ベースラインからの変化を男女間で比較した。

斜線範囲は 48 ℃熱刺激が提示されている期間を示す。

VAS：visual analogue scale（視覚アナログスケール），平均値±標準誤差，＊：$P<0.05$，＊＊：$P<0.01$，＊＊＊：$P<0.001$

(a) 男女別のベースラインとの比較



(b) 男女の比較

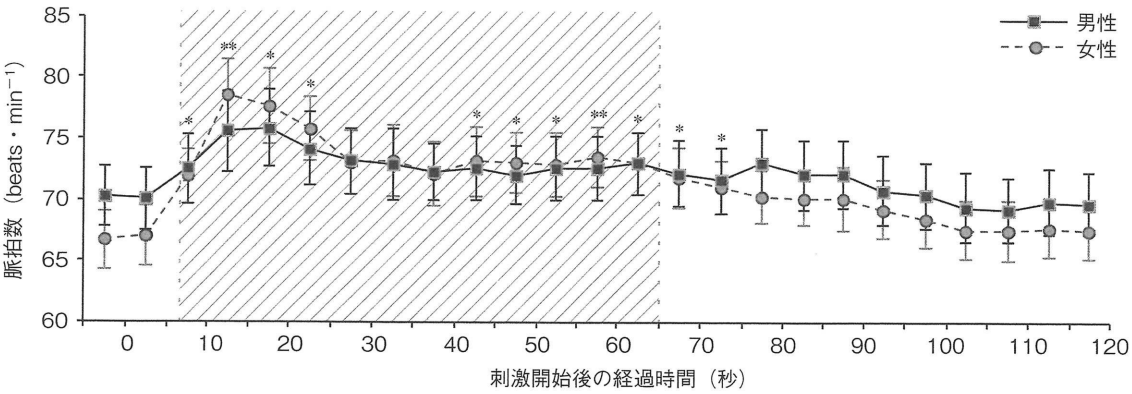


図 3　脈拍数の変化

(a) 刺激開始前の 5 秒間の平均をベースラインとし，5 秒ごとの各区間の平均とベースラインとの比較を男女それぞれで行った。

(b) ベースラインからの変化を男女間で比較した。

斜線範囲は 48 ℃熱刺激が提示されている期間を示す。

平均値±標準誤差，＊：P＜0.05，＊＊：P＜0.01，＊＊＊：P＜0.001

3. 考　　察

本研究では，48 ℃の熱刺激を健康な被検者に与えた際に，パルスオキシメータから得られた PWA，PR の変化ついて解析を行い，VAS の変化との関係を検討した。熱刺激により VAS，PR，

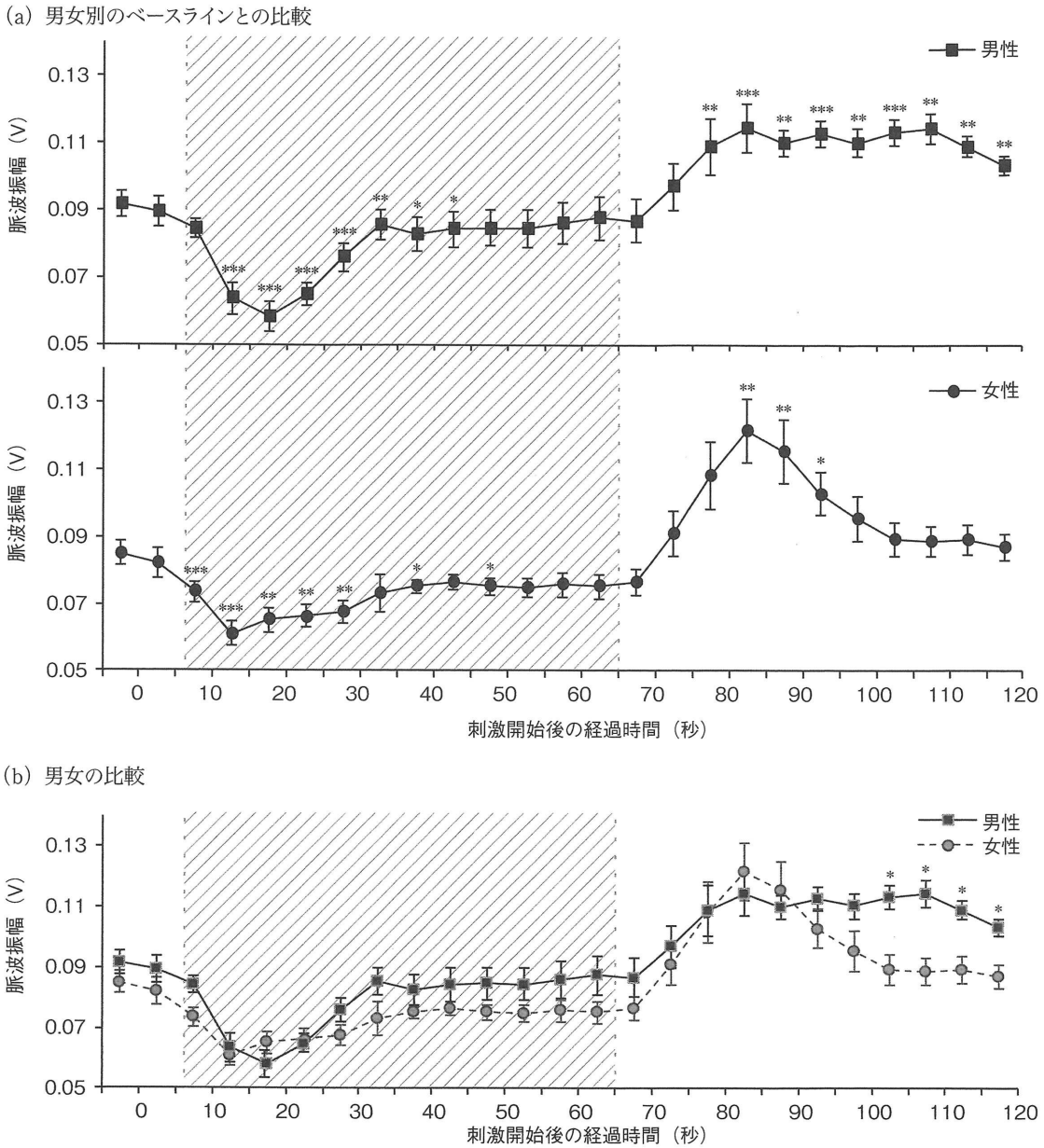


図 4　脈波振幅の変化

(a) 刺激開始前の5秒間の平均をベースラインとし，5秒ごとの各区間の平均とベースラインとの比較を男女それぞれで行った。

(b) ベースラインからの変化を男女間で比較した。

斜線範囲は 48 ℃熱刺激が提示されている期間を示す。

平均値±標準誤差，＊：P＜0.05，＊＊：P＜0.01，＊＊＊：P＜0.001

PWA は，いずれも有意な変化を示した。しかし，VAS は実験的熱刺激が持続する間，高値を維持するが，PR，PWA の動向は一致せず，痛みが持続しているにもかかわらず，その反応は消失することが明らかになった。

パルスオキシメータは熱刺激部位と同側に装着

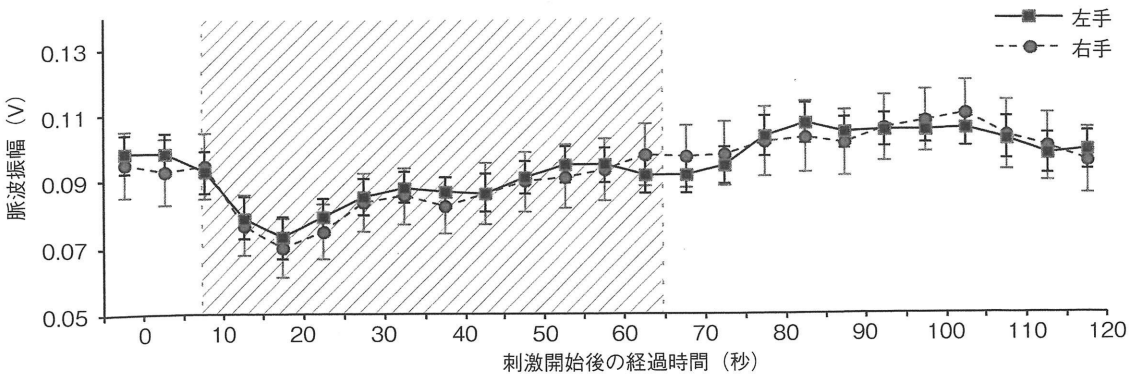


図 5　脈波振幅の左右差

ベースラインからの変化を左右間で比較した。斜線範囲は48 ℃熱刺激が提示されている期間を示す。
平均値±標準誤差

しており，パルスオキシメータの結果には全身性応答のほかに局所応答が含まれている可能性があった。そのため両側での刺激応答性を検討した結果，左右で脈波振幅に有意差を認めなかった。よって，本実験のパルスオキシメータの結果に局所応答の影響が含まれる可能性はあるが，全身性応答と比較し十分小さいと考えられる。

VASの変化の特徴は熱刺激を反映して有意に上昇を認めたが，VASが最大となるのは刺激温度が最大となった時点から9秒後であった。このように刺激のピークからVASがピークに達するまでに遅延が生じることは，さまざまな先行研究で報告[9)~11)]されている。この時間差は皮膚温度が上昇するのに要する時間や，侵害受容器が刺激されてからAδ線維およびC線維伝導に要する時間および運動反応に要する時間が関与していると考えられており，遅延時間は熱刺激の性質により異なることが報告[10)]されている。刺激終了後からVASが0へ戻るのに時間を要する点も先行研究と同様の結果であった[11)]。また，過剰な皮下脂肪により，熱刺激に対する感度の減少や痛み閾値の上昇が起こることが知られている[12)]が，本実験の被験者は非肥満の若年者を対象としており，BMIに性差を認めず（P=0.3432），その影響は十分に少ないと考えられる。

PRの変化は痛みが強くなるタイミングに一致して最大となり，そののち刺激が持続し，VASが高値を示しているにもかかわらず低下した。侵害刺激によりPRの上昇などの自律神経反応が見られることは，既知のとおりの結果であった[13)]。持続的熱刺激を与えたほかの研究においても刺激開始後15秒で心拍数（HR）の上昇を認め，そののち低下することが示されている[14)]。Möltnerら[15)]によれば，痛み刺激に対する心拍応答は，刺激後すぐの間は刺激強度のみに，その後は痛み強度のみに関連すると報告しており，この異なる反応段階が刺激期間中の反応の違いを反映している可能性がある。PRの変化は男性のほうが痛み強度を反映しており，ほかの同様の研究と同じ結果であった[5)]。自律神経系による心血管系の反応に性差があることはすでに知られており[16)]，その性差を生じさせる原因としては性ホルモンなどの関与が示唆されている[17)]。

PWAもPRと同様に，痛み強度が最大となるのと同じタイミングで最大の変化を示し，その後ベースラインへ復帰した。侵害刺激に対するPWAの低下は自律神経応答として知られている[18)]。PRと同様に，自律神経反応として痛い状況に対していったんは強い反応を示すが，適応性変化を呈し，その強い反応を和らげるような調節機構が働くのかもしれない。さらに，PWAは刺激終了9-14秒後にベースラインより，むしろ高くなる反跳性の有意な上昇を認めた。この反跳性変化も，軸索反射による局所応答[19)]の影響が考慮されるが，熱刺激側の反対側で測定した脈波振幅においても同様の反跳性変化を認めており，全身性の

応答と考えられる。

主観的痛みが最大になり，自律神経反応としてのPWAの低下がもっとも顕著であったタイミングからベースラインへ戻る変化，刺激がなくなり，反跳性にPWAが上昇する変化のパターンは似ており，体が痛みという有害刺激から防御する適応性変化のタイムラグを反映しているのかもしれない。

また，このPWAの反跳性変化は，限られた人数での検討ではあるが，性差を認めた。こういった性差が実際にどのような経路で生じるものかについては今後の検討が必要である。

PRおよびPWAは痛み刺激に対し有意な変化を呈し，痛み刺激を受容したことを同定することは可能であった。より正確に客観的に痛みの持続を評価するには，自律神経反応ではなく別のパラメーターが必要であると考えられた。

本研究は，株式会社PRINとの利益相反あり。

引用文献

1) IASP Terminology. http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698（最終アクセス：2018年6月15日）
2) Cauley CE, Anderson G, Haynes AB, Menendez M, Bateman BT, Ladha K. Predictors of in-hospital postoperative opioid overdose after major elective operations：a nationally representative cohort study. Ann Surg 2017；265：702-8.
3) Kyle BN, McNeil DW. Autonomic arousal and experimentally induced pain：a critical review of the literature. Pain Res Manag 2014；19：159-67.
4) Allen J. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. Physiol Meas 2007；28：R1-39.
5) Hamunen K, Kontinen V, Hakala E, Talke P, Paloheimo M, Kalso E. Effect of pain on autonomic nervous system indices derived from photoplethysmography in healthy volunteers. Br J Anaesth 2012；108：838-44.
6) Tousignant-Laflamme Y, Marchand S. Sex differences in cardiac and autonomic response to clinical and experimental pain in LBP patients. Eur J Pain 2006；10：603-14.
7) Nishimura T, Nakae A, Shibata M, Mashimo T, Fujino Y. Age-related and sex-related changes in perfusion index in response to noxious electrical stimulation in healthy subjects. J Pain Res 2014；7：91-7.
8) Tousignant-Laflamme Y, Rainville P, Marchand S. Establishing a link between heart rate and pain in healthy subjects：a gender effect. J Pain 2005；6：341-7.
9) Tousignant-Laflamme Y, Pagé S, Goffaux P, Marchand S. An experimental model to measure excitatory and inhibitory pain mechanisms in humans. Brain Res 2008；1230：73-9.
10) Hashmi JA, Davis KD. Effect of static and dynamic heat pain stimulus profiles on the temporal dynamics and interdependence of pain qualities, intensity, and affect. J Neurophysiol 2008；100：1706-15.
11) LaMotte RH, Torebjörk HE, Robinson CJ, Thalhammer JG. Time-intensity profiles of cutaneous pain in normal and hyperalgesic skin：a comparison with C-fiber nociceptor activities in monkey and human. J Neurophysiol 1984；51：1434-50.
12) Price RC, Asenjo JF, Christou NV, Backman SB, Schweinhardt P. The role of excess subcutaneous fat in pain and sensory sensitivity in obesity. Eur J Pain 2013；17：1316-26.
13) Tousignant-Laflamme Y, Rainville P, Marchand S. Establishing a link between heart rate and pain in healthy subjects：a gender effect. J Pain 2005；6：341-7.
14) Loggia ML, Juneau M, Bushnell MC. Autonomic responses to heat pain：heart rate, skin conductance, and their relation to verbal ratings and stimulus intensity. Pain 2011；152：592-8.
15) Möltner A, Hölzl R, Strian F. Heart rate changes as an autonomic component of the pain response. Pain 1990；43：81-9.
16) Riley JL 3rd, Robinson ME, Wise EA, Myers CD, Fillingim RB. Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli：a meta-analysis. Pain 1998；74：181-7.

17) Dart AM, Du XJ, Kingwell BA. Gender, sex hormones and autonomic nervous control of the cardiovascular system. Cardiovasc Res 2002；53：678-87.
18) Hamunen K, Kontinen V, Hakala E, Talke P, Paloheimo M, Kalso E. Effect of pain on autonomic nervous system indices derived from photoplethysmography in healthy volunteers. Br J Anaesth 2012；108：838-44.
19) Koyama N, Hirata K, Hori K, Dan K, Yokota T. Computer-assisted infrared thermographic study of axon reflex induced by intradermal melittin. Pain 2000；84：133-9.

ABSTRACT

Changes in Autonomic Nerve Responses to Continuous Pain Stimulation

Makoto MIYAMAE[*1], Aya NAKAE[*2,*3,*4], Takahiro SOSHI[*2,*3], Yumi TSUGITA[*2], Chie KISHIMOTO[*2], Ryotaro URABE[*1], Yoshiki MINEGISHI[*1], Kunihiro NAKAI[*1], Toshio YANAGIDA[*2,*3]

[*1]*Department of Plastic and Reconstructive Surgery, University of Fukui Hospital, Fukui 910-1193*
[*2]*Osaka University Graduate School of Frontier Bioscience, Special Research Promotion Group, Suita 565-0871*
[*3]*Center for Information and Neural Networks, Suita 565-0871*
[*4]*Advanced Telecommunications Research Institute International, Kyoto 619-0237*

Background：Although pain is subjective, our aim is to develop objective evaluation tools for checking the symptoms in pain patients. Evidence reveals that one way to evaluate pain objectively is to monitor the autonomic nerve response to pain.

Methods：After obtaining approval from the Osaka University's ethical committee, 12 women and 12 men participated in this study. After receiving written informed consent, 59-second experimental heat stimulation at 48°C with 60 second rest was applied to the left forearm using PATHWAY™ (Medoc, Israel) and was repeated 5 times, monitoring by pulse oximetry. Subjective pain intensity was continuously evaluated using a visual analogue scale. The relationship between pulse rate, pulse wave amplitude extracted from the pulse oximeter, and subjective pain intensity were analyzed with a paired t-test using JMP® 12.0.1.

Results：Pulse rate and pulse wave amplitude showed a significant change responding to pain stimulus, but the change was temporary and returned to baseline even while participants were feeling strong pain.

Conclusions：Pulse oximeter can detect the timing of strong pain, but it does not always reflect the nature of persistent pain. It was considered necessary to combine with another method to obtain objective pain evaluation.

key words：experimental pain stimulation, autonomic nerve response, pulse wave amplitude, pulse rate, pulse oximeter