

図1 疼痛の神経伝達経路 Pain Pathway

による神経系の易興奮性がアロディニアと痛覚過敏も惹起するため炎症性疼痛は生理的疼痛と病的疼痛の中間に位置する。

病的疼痛の代表例としては、帯状疱疹後神経痛や脊髄損傷後疼痛などのように神経障害が原因で自発的に疼痛が起きる神経障害性疼痛 neuropathic pain と、うつ病や身体表現性障害(疼痛性障害)などの精神疾患患者が訴える心因性疼痛 psychogenic pain があげられる。その他、器質的障害が明確でない慢性腰背部痛やむち打ち症(外傷性頸部症候群)、線維筋痛症、過敏性腸症候群などが病的疼痛に含まれる。

## b. 罹病期間に基づいた分類

### 1. 急性疼痛

急性疼痛の定義は明確にされていない。通常、次項に示す慢性疼痛よりも罹病期間が短い疼痛のことをさす。あるいは、極短時間の侵害受容によって知覚される疼痛のことをさすことが多い。ただし、疼痛の罹病期間の長短にかかわらず生理的疼痛全般を急性疼痛と呼ぶ場合もあるので注意を要する。

### 2. 慢性疼痛

慢性疼痛は“組織損傷が修復される期間(通常3ヵ月)以上継続する疼痛”と定義されている。一般臨床では、慢性疼痛症候群という言葉が用いられることがある。慢性疼痛症候群という言葉は、器質的疾患が証明されないにもかかわらず訴えられる疼痛や器質的障害があってもそれに比して過剰に述べられる疼痛のことを意図して使用している場合が多い。ただし、神経障害性疼痛や変形性関節症等に関連して述べられる疼痛のように器質的障害に対して妥当な疼痛の訴えも含めて単純に3ヵ月以上継続する疼痛のことを慢性疼痛症候群と総称することもある。重要なことは、慢性疼痛症候群という言葉の定義はなされておらず、いろいろな意味合いを含んだ言葉であるということを理解しておくことである。

表1 疼痛の分類とその具体例

		疼痛の罹病期間に基づく分類	
		急性疼痛	慢性疼痛 (3ヵ月以上経過した疼痛)
疼痛の 発症 機序 に 基 づく 分 類	生理的疼痛* (侵害受容性疼痛)	急性侵害受容性疼痛(術後疼痛, 骨折など外傷による疼痛)	慢性侵害受容性疼痛 (リウマチ性関節炎, 変形性関節症, 癌性疼痛など)
	病的疼痛	急性神経障害性疼痛 (急性帯状疱疹痛など), 急性心因性疼痛 (転換障害(ヒステリー)による発作的な疼痛など)	慢性神経障害性疼痛 (幻肢痛, 帯状疱疹後神経痛, 有痛性糖尿病性神経障害など), 慢性心因性疼痛 (うつ病患者の訴える疼痛など, 身体表現性障害など)

\*生理的疼痛を意味して急性疼痛という言葉が用いられることがあるので注意が必要である。

これら2つの疼痛の分類法は相容れない分類法ではなく、共存する分類であることが理解されなければならない(表1)。臨床的にはこれらの区別は必ずしも明確に行われるものではない。

### 3. 疼痛診療におけるリハビリテーションの役割

疼痛診療においてもっとも重要な点は、疼痛そのものを“疾患”として扱い治療対象とすることである。多くの場合、疼痛患者はADLの制限や睡眠障害、情動面の不安定性(抑うつや不安など)を伴うため、疼痛だけでなくADLとQOLの向上を治療目標とし、患者教育を十分に行うことも必要である。

## 2 慢性疼痛疾患

### a. 病気としての慢性疼痛の疫学

主要先進国の慢性疼痛の罹患率は10～30%とされる。日本で行われた慢性疼痛の大規模アンケート調査では、罹患部位は腰背部が58%ともっとも多く、年齢とともに罹患率は増加し、女性のほうが男性よりも疼痛の訴えが多い。それらの患者の45%が整形外科を受診していた。

### b. 慢性疼痛疾患各論

#### 1. 複合性局所疼痛症候群 complex regional pain syndrome (CRPS)

CRPSは、外傷や装具による固定(不動化)を契機として病的疼痛が遷延し、罹患部位の浮腫や発汗障害、皮膚血流障害(皮膚の色調変化, 皮膚温の左右差)を呈する疾患と定義されている。その他、筋骨格系の萎縮性変化、運動障害(関節可動域低下, 振戦など)もCRPSの特徴的症候として扱われることが多い。

**分類**

明らかな神経損傷を伴わないものを CRPS type 1 と分類する。CRPS type 1 は反射性交感神経性ジストロフィー reflex sympathetic dystrophy (RSD) やズーデック Sudeck 骨萎縮、肩手症候群とも呼ばれることがある。明らかな神経損傷を伴うものを CRPS type 2 と定義し、カウザルギー causalgia とも呼ばれている。日本では、労働災害等における障害認定のさいに CRPS という疾患名は用いられず、RSD とカウザルギーという言葉が用いられている。

**疫学**

CRPS の罹病率は 10 万人あたり 5～20 人とされる。

**病態生理**

CRPS type 2 では、神経損傷に伴う神経系の過剰興奮などが神経障害性疼痛の発症機序としてあげられる。一方、神経損傷が明確でない CRPS type 1 では疼痛の発症を裏付ける妥当な説明がほとんどなされていない。交感神経系の過剰興奮が CRPS の発症機序としてあげられることが多いが臨床的には否定的な意見も多く、最近では四肢の不動化が CRPS の発症に関与していることも報告されている。CRPS type 1 と 2 (神経障害の有無) にかかわらず浮腫などの症状は現れる。

**検査/診断**

CRPS を特異的に診断する臨床的検査はない。厚生労働省 CRPS 研究班による CRPS 判定指標 (表 2) に基づいて、患者の自覚症状と医療者が評価する他覚所見の組み合わせによって診断する。

**重症度**

CRPS であるかないか? CRPS type 1 であるか type 2 であるか? が疼痛や運動障害の重症度を表すわけではなく、CRPS 判定指標は重症度評価指標ではない。また、浮腫や皮膚血流症状、萎縮性変化などの症状の多彩さが重症度を表すわけでもない。CRPS 患者の機能障害・疼痛を特異的に評価する方法はなく、日常生活における上肢の能力低下や障害を評価できる DASH 日本語版 (日本手の外科学会作成) などを用いた通常の機能評価を行う。

**治療**

CRPS の治療は、①疼痛に対する治療 [薬物療法 (NSAIDs は一般に無効で抗痙攣薬や抗うつ薬、場合により麻薬性鎮痛薬を用いる)、神経ブロック療法、神経刺激療法 (脊髄/脳深部/大脳刺激)], ②機能障害に対するリハビリテーション治療 (理学・作業療法、経皮的電気刺激療法、温冷交代浴、光線療法等の物理療法)、③心理的治療 (認知行動療法等) を 3 本柱として並行して行う。疼痛の寛解だけを治療目標とせず機能障害の改善を治療の中心に設定することが重要である。

**予後**

完治例はあまり多くないが、治療の継続によって疼痛と機能障害が改善する患者は少なくない。

表2 臨床用 CRPS 判定指標 (日本版)

A	<p>病期のいずれかの時期に、以下の<u>自覚症状のうち2項目以上</u>該当すること。 ただし、それぞれの項目内のいずれかの症状を満たせばよい。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 皮膚・爪・毛のうちいずれかに萎縮性変化</li> <li>2. 運動障害 (関節可動域制限)</li> <li>3. 持続性ないしは不釣合いな痛み、しびれたような針で刺すような痛み (患者が自発的に述べる)、知覚過敏</li> <li>4. 発汗の亢進ないしは低下</li> <li>5. 浮腫</li> </ol>
B	<p>診察時において、以下の<u>他覚所見の項目を2項目以上</u>該当すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 皮膚・爪・毛のうちいずれかに萎縮性変化</li> <li>2. 運動障害 (関節可動域制限)</li> <li>3. アロディニア (触刺激ないしは熱刺激による) ないしは痛覚過敏 (ピンプリック)</li> <li>4. 発汗の亢進ないしは低下</li> <li>5. 浮腫</li> </ol>

(Sumitani M, et al. Pain 2010 ; 150, 243-249 より改変)

## 2. 腰背部痛 lumbar backache

### 疫学

日本では成人の30～40%が運動器の疼痛を罹患し、国民の有訴率のうち腰背部痛は男性で1位、女性で2位である。米国での調査では、労働者の7.2%は腰背部痛を中心とした運動器疼痛によって約5時間/週の労働制限を強いられ、米国全体での生産損失は約4兆円と試算されている。

### 病態生理

筋骨格系のすべての組織が疼痛の原因組織となる可能性があり、炎症・線維化や変性・神経障害がその原因とされている。腰背部痛の発症には加齢性変化も関与し、単一の原因を特定することは困難である。

### 症候

局所の疼痛から比較的広範囲に拡大する疼痛まで様々である。圧痛や筋力低下、筋硬直と運動制限を伴うことも少なくない。身体遠位部への放散痛も起こることがある。

### 診断

重篤な疾患 (悪性腫瘍や感染) や骨折等の有無をまず評価する。これらの場合は通常、限局した領域に疼痛や圧痛が誘発される。これらが除外された腰背部痛では、画像検査は診断に有用ではないことが多い。腰背部痛が腹部大動脈瘤のように内臓あるいは血管系の疾患に由来する関連痛の場合もあるので、発症の時間経過等の病歴聴取は重要である。腰背部の疼痛や機能障害の重症度評価は、ローランド・モリススコア Roland-Morris Disability Questionnaire (RMDQ) 日本語版が国際的に推奨されている。

### 治療

腰背部痛の治療は複数の専門領域の治療を多面的に組み合わせて行う。治療の中心となる保存療法として、理学療法 (主として筋力強化、ストレッチング、運動プログラム) と物理療法を併用する。装具での固定や安静指導は必要最低限の期間にとどめ

る。薬物療法はNSAIDsが中心で、場合により抗うつ薬や抗痙攣薬、麻薬性鎮痛薬等を併用する。心理療法（認知行動療法等）や環境整備（職場関係のストレス緩和など）を併用すると治療効果が向上する。四肢の神経障害性疼痛（神経根症）を伴わない腰背部痛に対する硬膜外ステロイド注射や脊椎外科的治療の有効性は否定的である。

#### 予後

多面的な治療の組み合わせを行うことにより、長期的に良好な改善（疼痛の改善、ADLの改善）が得られる。また、保存療法を中心とした多面的治療は他の侵襲的治療法にくらべて明らかに費用対効果が高く優れている。

### 3. 切断による疼痛

#### 疫学

四肢切断の患者の80～90%は切断後1年以内に切断部位に疼痛を伴っていることが報告されている。

#### 病態生理

四肢切断後の疼痛の発症には、神経切断による神経障害性疼痛、神経切断部の神経腫の形成が原因とされる（他に幻肢痛の関与が考えられるが、幻肢痛については各論II.J.「四肢切断および四肢欠損」を参照）。神経損傷部（神経腫）から自発的な神経興奮が起き、これが脊髄を経て大脳で疼痛として認知される。また、神経損傷時には交感神経系と体性感覚神経系との短絡（ショート）が起き、緊張などの交感神経刺激によって体性感覚神経が興奮し疼痛として認知されるなど複数の機序が知られている。

#### 診断

神経腫の存在はMRIなどの画像診断によって証明されることもあるが、解剖学的変化が観察されないことも多い。切断端の幻肢痛と神経腫による疼痛を明確に区別することは困難であるが、切断端局所の圧痛（トリガー）部位の存在とそこへの局所麻酔によって圧痛が消失する場合には神経腫の存在が疑われる。

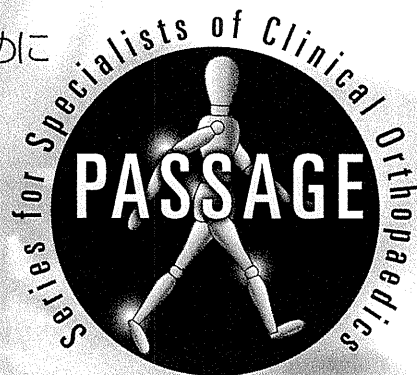
#### 治療

神経腫が強く疑われる場合には神経腫を切断端の骨皮質内に埋込むと圧痛が激的に改善することもある。神経腫の切除術は1～2年で再発（神経腫の再形成）することが多い。リハビリテーション的治療としては、義肢が切断端の神経腫を圧迫しないように成形することが必要である。神経腫に対しては経皮的電気刺激や光線療法等の物理療法や神経ブロック（局所麻酔）は一時的効果であることが多い。薬物療法では抗痙攣薬、抗うつ薬が中心となる。

#### 予後

四肢切断に伴う疼痛の予後は決して良くない。1年以上の疼痛保持率は60%以上とされ、20年以上の経過をもつ疼痛患者も少なくない。

運動器専門医の外来診療と保存療法のために



整形外科臨床  
パッセージ

8

# 運動器の ペインマネジメント

総編集

中村耕三 東京大学

専門編集

山下敏彦 札幌医科大学

中山書店

## 4. 運動器の痛みの治療

### 薬物療法

# 新しい疼痛治療薬

## 疼痛とは

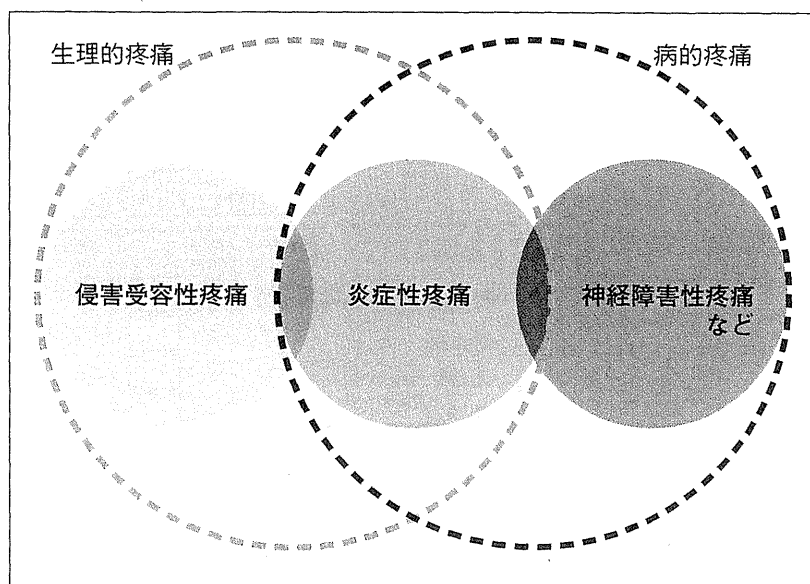
- 国際疼痛学会 (International Association for Study of Pain) は、疼痛 (pain) を「組織の実質的傷害ないしはその可能性と関連づけて述べられる不快な感覚的、情動経験」と定義している。
- 組織の傷害によって末梢神経上に存在する侵害受容器が興奮することによって生じる疼痛を侵害受容性疼痛 (nociceptive pain) とよび、このような疼痛は身体の危険に対する警告系として働く生理的な疼痛である。変形性関節症に伴う疼痛は、生理的疼痛の代表的なものである。
- 一方、侵害受容を伴わずに知覚される痛みは、病的疼痛 (pathological pain) と総称される。病的疼痛には、触刺激によって惹起される疼痛 (アロディニア (allodynia)) や侵害受容に比して過大に疼痛が知覚される痛覚過敏 (hyperalgesia) も含まれる。
- 組織の炎症によって惹起される痛みは炎症性疼痛 (inflammatory pain) とよばれるが、炎症物質による生理的な侵害受容性疼痛に加えて、侵害受容の遷延による神経系の過興奮から allodynia と痛覚過敏も生じるため炎症性疼痛は生理的疼痛と病的疼痛の中間に位置する (1)<sup>1)</sup>。
- 炎症性疼痛以外に病的疼痛には、うつ病患者が訴える心因性疼痛 (psychogenic pain) のほか、神経疾患や外傷などが原因で末梢神経系や中枢神経系の体性感覚伝導路に障害が生じることにより発症する神経障害性疼痛 (neuropathic pain) などがある。

## 神経障害性疼痛

### 定義と疫学

- 神経障害性疼痛は、「体性感覚系に対する損傷や疾患によって直接的に引き起こされる疼痛」と定義され<sup>2)</sup>、整形外科疾患のなかでは手根管症候群や脊髄損傷後疼痛、外傷性神経損傷後疼痛、四肢切断後幻肢痛、カウザルギー<sup>★1</sup>、腕神経叢引き抜き損傷後疼痛、神経根症などが該当する。
- 神経障害性疼痛は疼痛疾患のなかでもその重症度が高く罹病期間が長いいため、QOLの低下が著しいことが知られている<sup>3)</sup>。

★1  
複合性局所疼痛症候群  
(complex regional pain  
syndrome : CRPS)  
type 2.



① 生理的疼痛と病的疼痛

炎症性疼痛は遷延する侵害受容によって神経可塑的变化を引き起こす結果、生理的疼痛と病的疼痛の双方の性質を併せもつ。

- 正確な数字は明らかになっていないが、先進国の神経障害性疼痛の罹患率は1～7%と推定されており、日本でも数百万人規模の神経障害性疼痛患者が存在すると試算される。

神経障害性疼痛スクリーニングツール

- 神経障害性疼痛患者の訴える疼痛は、「灼けるような」「ピリッと走るような」「針でチクチクと刺されるような」「筋肉がつるような」「しびれたような」「切り裂かれるような」など、共通の特徴的な性質が認められる。
- これら特徴的な疼痛の性質から神経障害性疼痛をスクリーニングするアンケート調査も開発されており、神経障害性疼痛を鑑別診断にあげる際の重要なポイントとなる (2)<sup>4)</sup>。
- 患者の訴える痛みを神経障害性疼痛か否か（言い換えると、体性感覚系の損傷あるいは疾患が存在するか否か）の二者択一で判断するのは時として困難であるが、スクリーニングツールでは確定 (definite)、可能性が高い (probable)、可能性がほとんどない (possible) という3段階が用いられているため、神経障害性疼痛（体性感覚系の障害）の要素を含む可能性を議論することは比較的容易であり、続く診断と治療方針の決定に対する有用性が期待できる。

神経障害性疼痛の診断

- 国際疼痛学会の神経障害性疼痛分科会は神経障害性疼痛の再定義とともにフローチャート式の神経障害性疼痛診断ガイド (3) も提案している<sup>5)</sup>。この診断ガイドでは、まず疼痛の訴えに対して疼痛範囲の神経解剖学的所見と体性感覚系の損傷の既往や神経疾患の有無について評価し、それらが認められればさらに感覚機能の客観的検査を行ったうえで神経障害性疼痛であるか否



**painDETECT 痛みの質問票**

日付 \_\_\_\_\_ 名前 \_\_\_\_\_

いま現在のあなたの痛みは10点満点でどの程度ですか？  
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
 なし 最大

過去4週間で最も激しい痛みはどの程度でしたか。  
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
 なし 最大

過去4週間の痛みの平均レベルはどの程度ですか。  
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
 なし 最大

あなたの痛みの経過を表す図として、どれが最もあてはまりますか？にチェックを付けて下さい。

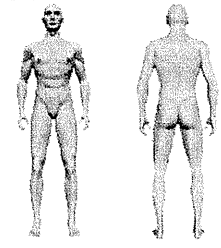
持続的な痛みで、痛みの程度に若干の変動がある

持続的な痛みで、時々痛みの発作がある

痛みが時々発作的に強まり、それ以外の時は痛みがない

痛みが時々発作的に強まり、それ以外の時も痛みがある

痛みのある場所を図に示してください。



痛みは他の部位にも広がりますか？  
 はい  いいえ  
 はいと答えた方は、その場所と広がり方も書いてください。

痛みのある部位では、焼けるような痛み(例:ピリピリするような痛み)がありますか？  
 一度もない  ほとんどない  少しある  ある程度ある  激しい  非常に激しい

ピリピリしたり、チクチク刺したりするような感じ(蟻が歩いているような、電気が流れているような感じ)がありますか？  
 一度もない  ほとんどない  少しある  ある程度ある  激しい  非常に激しい

痛みがある部位を軽く触れられる(衣服や毛布が触れる)だけでも痛いですか？  
 一度もない  ほとんどない  少しある  ある程度ある  激しい  非常に激しい

電気ショックのような急激な痛みの発作が起きることはありますか？  
 一度もない  ほとんどない  少しある  ある程度ある  激しい  非常に激しい

冷たいものや熱いもの(お風呂のお湯など)によって痛みが起きますか？  
 一度もない  ほとんどない  少しある  ある程度ある  激しい  非常に激しい

痛みのある場所に、しびれを感じますか？  
 一度もない  ほとんどない  少しある  ある程度ある  激しい  非常に激しい

痛みがある部位を、少しの力(指で押す程度)で押しても痛みが起きますか？  
 一度もない  ほとんどない  少しある  ある程度ある  激しい  非常に激しい

一度もない  ほとんどない  少しある  ある程度ある  激しい  非常に激しい

×0 = 0  ×1  ×2  ×3  ×4  ×5

**painDETECT 痛みの質問票のスコア**

日付 \_\_\_\_\_ 名前 \_\_\_\_\_

「痛みの質問票」の総スコアをここに書き写してください。

総計

該当する痛みの経過のパターンと痛みの広がり有無に応じて、以下の数値の合計を出し、それを総計スコアに加算して最終スコアを出してください。

持続的な痛みで、痛みの程度に若干の変動がある  0

持続的な痛みで、時々痛みの発作がある  -1 (これに印をつけた場合)

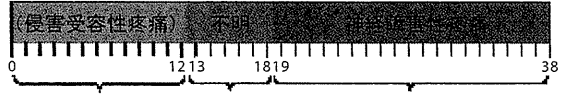
痛みが時々発作的に強まり、それ以外の時は痛みがない  +1 (これに印をつけた場合)

痛みが時々発作的に強まり、それ以外の時も痛みがある  +1 (これに印をつけた場合)

痛みの広がり  +2 (はいの場合)

最終スコア

スクリーニング結果  
最終スコア



神経障害性疼痛の要素はほとんど無い (<15%)

診断結果はどちらとも言えないが、神経障害性疼痛の要素は含まれている

神経障害性疼痛の要素が病態のほとんどを占める (>90%)

このシートは医師の診断に代わるものではありません。  
神経障害性疼痛の要素についてのスクリーニングに使用してください。

## ② 神経障害性疼痛スクリーニングツール PainDETECT 日本語版

(Freyenhagen R, et al. Curr Med Res Opin 2006<sup>4)</sup> / 日本語版：住谷昌彦, 山田芳嗣. 痛みのマネジメント—痛みの分類と神経障害性疼痛の定義・診断・治療について. 東京：Excerpta Medica；2010より)

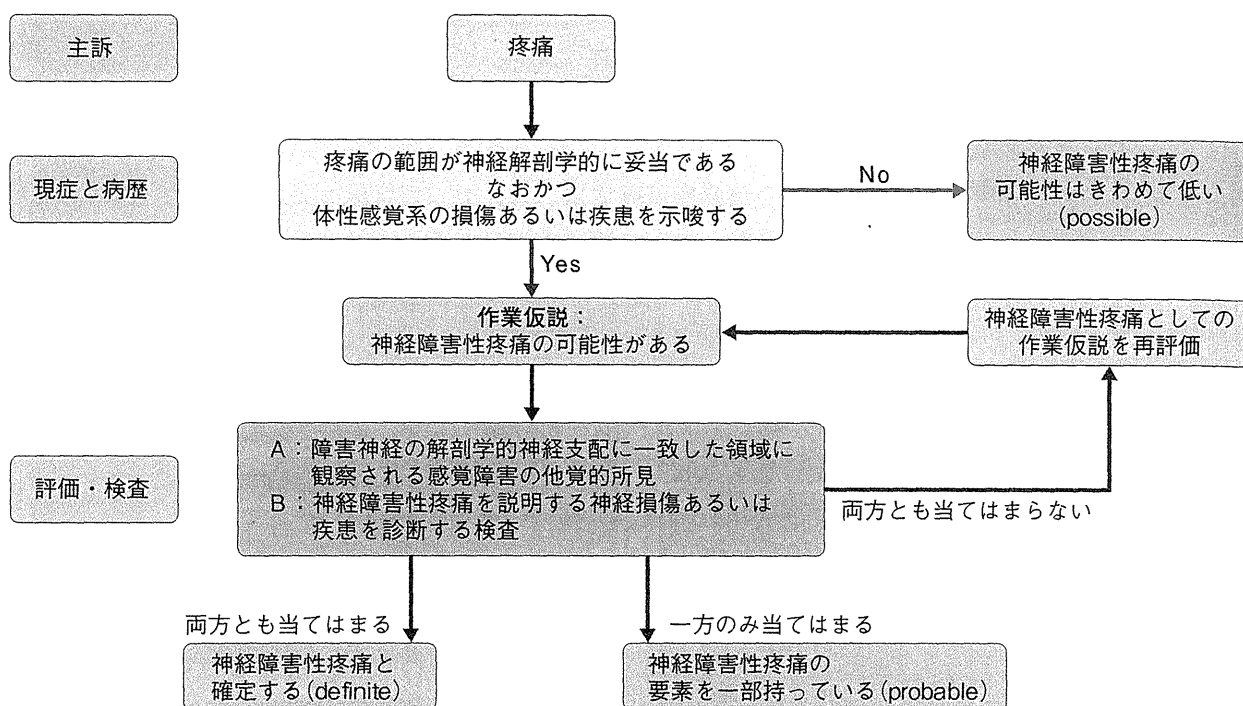
かを診断するとしている。

- 神経障害性疼痛診断フローチャートでも、①神経障害性疼痛と確定的に診断する (definite)、②神経障害性疼痛の要素が含まれていると考えられる (probable)、③神経障害性疼痛の可能性はほとんどない (possible) という3段階で評価している<sup>5)</sup>。
- このことは、神経障害性疼痛の再定義にある「体性感覚系の損傷あるいは疾患」を証明 (診断) することの臨床的困難さに対する救済措置、つまり体性感覚系の損傷や疾患を評価する絶対的な感度の高い検査法がなく電気生理学的検査などで検出できずに除外されてしまった神経障害性疼痛の偽陰性を減らすための措置であり、他覚的所見が明らかでない患者に対しても神経障害性疼痛に準じた治療導入が図られることを期待している。

## 神経障害性疼痛に対する薬物療法

- 神経障害性疼痛に対する薬物療法の無作為化臨床試験の大半は、帯状疱疹後神経痛または有痛性糖尿病性ニューロパチーのいずれか一方を対象としている。

#### 4. 運動器の痛みの治療



③ 国際疼痛学会神経障害性疼痛分科会が提唱している神経障害性疼痛のフローチャート式診断ガイド (Treede RD, et al. Neurology 2008<sup>5)</sup> より)

- ある種の神経障害性疼痛を対象とする無作為化臨床試験の成績を別のタイプに適用できる範囲は不明であるが、複数の神経障害性疼痛に対する有効性が立証されている薬剤を別の神経障害性疼痛疾患（病態）に適用することは妥

#### Column 手根管症候群を例に診断フローチャートを概説する

手掌の疼痛の訴えが、正中神経領域に局限しており、なおかつ起床時に疼痛が増強することや正中神経領域の感覚低下や母指球筋の萎縮を認める場合に、作業仮説として神経障害性疼痛を疑う。続いて、A. Phalen testで再現痛が得られることやTinel徴候が陽性の所見を認め、さらに、B. 正中神経伝達速度の低下やMRIで手根管の狭窄所見を認めれば、確定的に神経障害性疼痛と診断する。この際、Bの正中神経伝達速度やMRIで明らかな異常所見が認められなくてもAの他覚的所見が認められれば、疼痛の訴えのなかに神経障害性疼痛の要素が含まれると判断して、神経障害性疼痛に対する治療を導入する。

#### Column 腰部神経根症を例に診断フローチャートを概説する

下肢痛の訴えが、大腿後面から下腿へ広がる疼痛範囲が皮膚分節に沿っており、なおかつ歩行距離に応じて疼痛が増強する訴えや前傾姿勢での安静によって疼痛が寛解するような場合に、作業仮説として神経障害性疼痛を疑う。続いて、A. Lasègueテストで再現痛が得られることや腱反射の低下、当該神経根領域の筋力低下を認め、さらにB. MRIで神経根の圧迫所見を認めれば、確定的に神経障害性疼痛と診断する。

当であり、臨床的に必要な場面が多い。これは、さまざまなタイプの異なる神経障害性疼痛の病態に対する有効性が立証されている薬剤があれば、まだ検討されていない別の病態にも有効性を示す確率がきわめて高いと考えられるからである<sup>6)</sup>。

- また、神経障害性疼痛の無作為化臨床試験で用いられている研究方法にはばらつきがあり、異なる薬剤を直接1対1で比較するという手法はほとんど行われなため、多くの薬剤の相対的な安全性と有効性を直接比較するのは困難である。
- これらを考慮したうえで、神経障害性疼痛の患者に対して特定の薬剤を選択する場合には、①薬剤の有効性、②薬剤関連の副作用によって有害な転帰に至る可能性、③潜在的な薬剤相互作用、④薬剤の鎮痛以外の作用によって緩和される可能性のある併存症状（睡眠障害、抑うつ症状、不安など）、⑤薬物乱用の潜在的なリスク、⑥意図的および非意図的な過量投与のリスク、について個々の神経障害性疼痛患者の臨床像に応じて薬剤を選択する。
- 海外ではIASP<sup>7)</sup>やEFNS (European Federation of Neurological Societies)<sup>8)</sup>を代表として日常診療に即した神経障害性疼痛の薬物療法治療指針が提案されている(④)<sup>9, 10)</sup>。
- 本項では、これらの治療指針のなかから比較的新規の薬剤について以下に詳説する。

## 薬剤各論<sup>11)</sup>

### カルシウムチャンネル $\alpha_2\delta$ リガンド (ガバペンチン/プレガバリン)

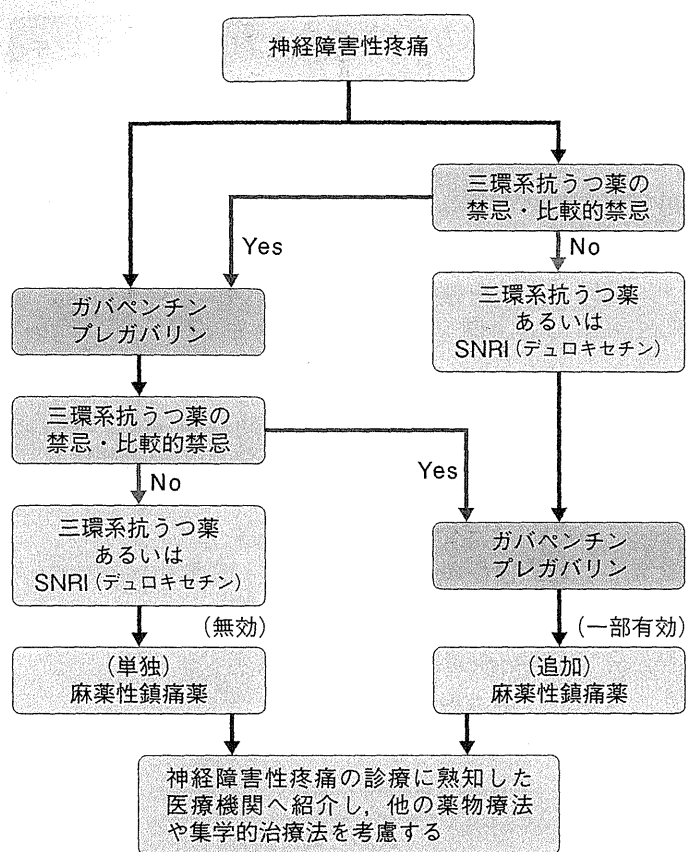
- ガバペンチン<sup>\*2</sup>およびプレガバリン<sup>\*3</sup>は中枢神経系において電位依存性カルシウムチャンネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットと結合することによりカルシウム流入を抑制し、グルタミン酸などの興奮性神経伝達物質の遊離を抑制する。
- ガバペンチンとプレガバリンは類縁化合物であり、同様の作用機序を有するが、プレガバリンは線形の薬物動態を示し、 $\alpha_2\delta$ サブユニットとの親和性も高い。

★2  
難治性てんかんに対して承認・市販。

★3  
帯状疱疹後神経痛および末梢性神経障害性疼痛に対して本邦で承認された。

### ガバペンチン

- ガバペンチンは、海外の試験では幻肢痛、脊髄損傷後疼痛、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロパチーによる痛み/しびれ、Guillain-Barré症候群、神経障害性がん性疼痛などさまざまな疾患・病態において、プラセボに比べて有意な疼痛緩和を示し、一部の試験ではQOLおよび情動に関連する評価項目でも改善が認められている。
- ガバペンチンは一般に安全性が高く、臨床的に重大な薬物相互作用も認められない。主な副作用は傾眠、浮動性めまいおよび末梢性浮腫であり、傾眠と浮動性めまいは投与量の漸増によって軽減することができる。
- なお、とくに高齢者をはじめとする一部の患者の場合、ガバペンチンによって認知障害や歩行障害が発生または増悪する可能性がある。



#### ④ 神経障害性疼痛に対する薬物療法アルゴリズム

(Gillon I, et al. CMAJ 2006<sup>9)</sup> / 住谷昌彦ほか. 神経障害性疼痛診療ガイドブック. 南山堂; 2010<sup>10)</sup>にて初訳)

#### ★4

注意：日本では難治性てんかんに対する2,400mg/日までの適応しかない。

- 2010年に末梢性神経障害性疼痛を適応病名として承認されたほか、日本ペインクリニック学会神経障害性疼痛薬物療法ガイドラインでも第一選択薬に挙げられている。
- 海外での試験では脊髄損傷後疼痛についても有効性が確認されており、2011年3月現在、本邦でも脊髄損傷後疼痛に対する臨床試験が実施されている。
- 米国では全般性不安障害を対象とした抗不安作用とそれに関連した抑うつ症状に対する有効性も確認されており、慢性疼痛を伴う患者に付加的な効果を提供することができる。
- プレガバリンは、ガバペンチンと同様の副作用が用量依存的に認められるが、臨床的に重大な薬物相互作用は認められない。プレガバリンとガバペンチンの両剤の有効性と忍容性はほぼ同じであると考えられるが、プレガバリンは内服用量と血中濃度の間に線形の相関がある点でガバペンチンと異なり、その効果発現の予測がプレガバリンの方が容易である。
- プレガバリン、ガバペンチンともに腎機能低下患者にはクレアチニンクリアランスに応じて投与量を減量する必要がある。
- 一般に150 mg/日の用量で治療を開始（2回または3回分割投与）し、服薬

- ガバペンチンは有効投与量に到達するまでに数週間を要する場合があります。通常は1,800～3,600mg/日が有効投与量となる。3回分割投与し、優先的に就寝時投与量を増量する<sup>\*4</sup>。ガバペンチンは高用量(>2,400mg)でも忍容性が良好であることが広く認識されている。
- 腎機能が低下している患者には、投与量を減らす必要がある。
- 短期間で増量した場合には治療開始から約2週間以内に作用発現が認められるが、多くの場合、効果がピークに達するのは治療量に到達してから約2週間後である。したがって、適切な治療とその評価を行う場合には2か月以上を要する<sup>(5)</sup><sup>11)</sup>。

#### プレガバリン

- プレガバリンは、国内および海外の試験では帯状疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロパチーに伴う痛み/しびれに対して、プラセボに比べ有意な疼痛緩和を示し、睡眠の質についても改善することが示されている。

### ⑤ 神経障害性疼痛に対する Ca チャネル $\alpha_2\delta$ リガンド (ガバペンチン/プレガバリン) とデュロキセチンの使用上の留意事項

薬剤クラス	カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ リガンド		SNRI
	ガバペンチン	プレガバリン	デュロキセチン
剤型	経口剤	経口剤	経口剤
開始用量*	就寝時に 100～300mg または 100～300mg, 1日3回	75mg, 1日2回 または 50mg, 1日3回	20mg, 1日1回
用量の漸増	忍容性が認められる場合には, 1～7日ごとに 100～300mg (1日3回) ずつ増量	3～7日後に1日量 300mg まで増量. その後は, 忍容性が認められる場合には, 3～7日ごとに 150mg/日ずつ増量	1週間後に1日1回 40～60mg まで増量
最大用量	1日量 3,600mg (1日3回分服); 腎機能の低下が認められる場合には減量する 本邦では, 2,400mg までしか承認されていない	1日量 600mg (200mg を 1日3回 または 300mg を 1日2回分服); 腎機能の低下が認められる場合には減量する	1日量 60mg を 1日1回 朝食後
治療効果判定のための期間	用量漸増期間としての 3～8週間に加え, 最大用量で 2週間	4週間	4週間
主要な副作用	眠気, 浮動性めまい, 末梢性浮腫, 体重増加	眠気, 浮動性めまい, 末梢性浮腫, 体重増加	悪心
使用上の注意	腎機能不全	腎機能不全	肝機能障害, 腎機能不全, アルコール乱用, ترامadol の併用
鎮痛以外の効果	睡眠障害の改善, 臨床的に顕著な薬物相互作用は認められない	睡眠障害の改善, 不安の改善, 臨床的に顕著な薬物相互作用は認められない	抑うつ症状の改善
本邦における状況	難治性てんかんに対して承認・販売されているが, 神経障害性疼痛に対する適応はない	帯状疱疹後神経痛や糖尿病性ニューロパチーを含む, 末梢性神経障害性疼痛に対して承認されている	うつ病に対して承認・販売されているが, 有痛性糖尿病性ニューロパチーに対しては開発中である

初期および 300mg/日以上では副作用の発現に十分に注意を要する。

- 高齢者など副作用が発現しやすい患者に対しては, 治療開始初期に副作用が生じる可能性を低くするため眠気についての説明を十分に行うことが必要で, さらに就寝時 75 mg/日を開始用量として採用していることもある (⑤)<sup>7)</sup>. また, 眠気やふらつきが問題となる場合には 300mg/日程度まで就寝前だけに内服させることもある。
- ただし, プレガバリンの 1日2回投与は, ガバペンチンに比して相対的に投与しやすい一因である。一般に, プレガバリンは 1～2週間以内に 300 mg/日に到達させることができ, 300～600 mg/日の維持用量で治療し始めてから 2週間後に最大限の鎮痛効果が得られる。

- したがって、プレガバリンはガバペンチンよりも疼痛軽減効果の発現が早いと考えられている。ただし、プレガバリンは新しい薬剤であるため、臨床使用における長期安全性情報には限りがあるが、国内の帯状疱疹後神経痛および有痛性糖尿病性ニューロパチーにおける52週間投与の試験では安全性が確認されている。

### SNRI(セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬)(デュロキセチン)

★5

抗うつ薬として承認・市販、有痛性糖尿病性ニューロパチーに対して承認申請中。

- セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬であるデュロキセチン<sup>★5</sup>は三環系抗うつ薬に比して安全に使用しやすく、心疾患のある患者ではより良い選択肢である。
- SNRIの鎮痛機序は疼痛下行性抑制系の賦活作用に起因すると考えられている。副作用による投与中止の相対的リスクは低く、薬物レベルをモニタリングする必要はない。
- デュロキセチンは国内で有痛性糖尿病性ニューロパチー患者を対象とする臨床試験でプラセボに比して疼痛軽減効果が確認されているが、他の神経障害性疼痛疾患については検討されていない。新しい薬剤のため長期安全性情報には限りがあるが、52週間の試験では安全性も確認されている。
- デュロキセチンは抗うつ薬および抗不安薬でもあるが、これらの作用が疼痛を伴う糖尿病性ニューロパチーに対する有益な鎮痛効果の理由になっているわけではなく、慢性的に疼痛を罹患している患者に対しては付加的効果があると考えられる。糖尿病性ニューロパチー患者の血糖値がやや増加することが明らかにされているが、臨床的に注意すべき心電図変化は認められない。
- 国内で行われた臨床試験では、デュロキセチンの副作用のうち発現率が5%以上でプラセボに比して有意に高かった症状は傾眠と悪心であるが、その程度は軽度または中等度であった。
- 投与初期の副作用の発現を抑制するために20mg/日から治療を開始し、1～2週間後に最適投与量(維持量)40～60mg/日まで増量する。この40～60mg/日という投与量により、デュロキセチンは投与開始後1週目から疼痛軽減効果が得られる(⑤)。海外では60mg/日を1日1回投与と1日2回分割投与とでは有効性が等しいと考えられ、60mg/日を1日2回分割投与のほうが副作用は減少する。
- 日本ではデュロキセチン以外のSNRIとしてミルナシプラン<sup>★6</sup>が利用できるが、神経障害性疼痛に対する有効性をエビデンスとして提示できる臨床試験は国内外で行われておらず、神経障害性疼痛に対して推奨する根拠がない。

★6

うつ病に対して承認・市販。

### 抗痙攣薬

★7

難治性てんかんに対して承認・市販。

### ラモトリギン<sup>★7</sup>

- ラモトリギンに関して、視床痛(脳卒中後疼痛)などいくつかの神経障害性疼痛疾患に対する有効性を裏づける報告が散見されるが、最近発表された大規模無作為化試験での解析では否定的な成績が得られている。

- ラモトリギンは概して忍容性良好である。
- 副作用には、浮動性めまい、悪心、頭痛および疲労感などがある。潜在的に重篤な皮膚過敏症反応のリスクを軽減するため、ラモトリギンを使用する場合には低用量から開始し漸増する必要がある。バルプロ酸と併用する際には詳細な経過観察が必要である。
- 投与は25mg/日より開始して2週間ごとに25mgずつ緩徐に増量する。ラモトリギンの有効投与量は200～400mg/日である。

### トピラマート<sup>★8</sup>

- トピラマートは有痛性糖尿病性ニューロパチーに対する有効性を認める報告がある一方で、プラセボに比して効果がないとする報告も多く、腰椎神経根症に対しても有効性が認められなかった。
- これらの臨床試験では100mgから漸増させて維持量(200～400mg)にするプロトコルが用いられていたが、神経障害性疼痛に対する推奨度は高くない。

### 抗うつ薬

- SSRI (選択的セロトニン再取り込み阻害薬) のパロキセチン<sup>★9</sup>40mg (初期量10～20mg) は有痛性糖尿病性ニューロパチーに対してある程度の有効性を裏づける根拠を示したが、フルボキサミン<sup>★10</sup>とセルトラリン<sup>★11</sup>は神経障害性疼痛に対する有効性をエビデンスとして提示できる臨床試験は国内外で行われておらず、神経障害性疼痛に対して推奨する根拠がない。
- SSRIの使用にあたっては、頻度は低いがセロトニン症候群を発症する可能性があり注意を要する。
- NaSSA (ノルアドレナリン作動性特異的セロトニン作動性抗うつ薬) のミルタザピン<sup>★12</sup>は神経障害性疼痛に対する有効性をエビデンスとして提示できる臨床試験は国内外で行われておらず、神経障害性疼痛に対して推奨する根拠がない。

#### ★8

難治性てんかんに対して承認・市販。

#### ★9

うつ病、パニック障害、社会不安障害、強迫性障害に対して承認・市販。

#### ★10

うつ病、強迫性障害、社会不安障害に対して承認・市販。

#### ★11

うつ病・うつ状態、パニック障害に対して承認・市販。

#### ★12

うつ病・うつ状態に対して承認・市販。

### まとめ

- 神経障害性疼痛の薬物療法の基本原則と比較的新規の薬剤の特徴について概説した。神経障害性疼痛の無作為化臨床試験で用いられている研究方法にはばらつきがあり、異なる薬剤を直接1対1で比較するという手法はほとんど行われなため、多くの薬剤の相対的な安全性と有効性を直接比較するのは困難である。
- これらの薬剤を組み合わせて用いることによる有用性についてはほとんど見がないが、臨床的には複数の薬剤を併用したほうが有効性が高いのは明らかである。
- ただし、神経障害性疼痛の発症機序はさまざまであるため、すべての薬剤を同時に投与すれば、すべての神経障害性疼痛が治療できるというわけではな

#### 4. 運動器の痛みの治療

く、個々の患者ごとの病態を考慮し、それに応じた薬物療法を行わなければならない。

##### ★ 13 NNT

50%以上の疼痛緩和を有する患者を1人得るために特定の薬物を用いた治療を必要とする総患者数。

##### ★ 14

例：クロスオーバーと平行群間デザインの比較など。

- 鎮痛薬の相対的な有効性を推定するための一つのアプローチとして、NNT (number needed to treat)<sup>\*13</sup>を利用することがあげられる。NNTは治療効果を推定するにとどまるため、試験間のばらつき<sup>\*14</sup>や多くの臨床試験が短い試験期間で行われていることなどから、NNTを用いた有効性の評価が絶対的ではないことを認識しなければならない。
- 神経障害性疼痛患者は、痛み以外にも不眠やQOLの低下など多くの問題を抱えている。これらの症状には睡眠導入薬や四環系抗うつ薬などが有用なことも多い。
- したがって、薬物療法における薬剤の選択は疼痛とそれに随伴する症状に対する治療効果に加え、重篤な副作用の発現の有無や費用対効果も考慮しなければならない。

(住谷昌彦, 山田芳嗣)

#### 引用文献

- 1) Devor M. Response of nerves to injury in relation to neuropathic pain. In : McMahon S, editors. Textbook of Pain. E-edition. Philadelphia : Churchill Livingstone ; 2005. p.905-24.
- 2) Loeser JD, Treede RD. The Kyoto Protocol of IASP Basic Pain Terminology. Pain 2008 ; 137 : 473-7.
- 3) Bouhassira D, et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. Pain 2008 ; 136 : 380-7.
- 4) Freynhagen R, et al. PainDETECT : A new screening questionnaire to detect neuropathic components in patients with back pain. Curr Med Res Opin 2006 ; 22 : 1911-20.
- 5) Treede RD, et al. Neuropathic pain : Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology 2008 ; 70 : 1630-5.
- 6) Hansson PT, Dickenson AH. Pharmacological treatment of peripheral neuropathic pain conditions based on shared commonalities despite multiple etiologies. Pain 2005 ; 113 : 251-4.
- 7) Dworkin RH, et al. Pharmacological management of neuropathic pain : Evidence-based recommendations. Pain 2007 ; 132 : 237-51.
- 8) Attal N, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. Eur J Neurol 2006 ; 13 : 1153-69.
- 9) Gilron I, et al. Neuropathic pain : A practical guideline for the clinician. CMAJ 2006 ; 175 : 265-75.
- 10) 住谷昌彦ほか. 薬物療法. 小川節郎編. 神経障害性疼痛診療ガイドブック. 東京 : 南山堂 ; 2010. p.44-8.



## Case Report

# Oral Local Anesthesia Successfully Ameliorated Neuropathic Pain in an Upper Limb Suggesting Pain Alleviation through Neural Plasticity within the Central Nervous System: A Case Report

Jun Hozumi,<sup>1</sup> Masahiko Sumitani,<sup>1</sup> Arito Yozu,<sup>2</sup> Toshiya Tomioka,<sup>1</sup> Hiroshi Sekiyama,<sup>1</sup> Satoru Miyauchi,<sup>3</sup> and Yoshitsugu Yamada<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Anesthesiology and Pain Relief Center, The University of Tokyo Hospital, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan

<sup>2</sup> Department of Rehabilitation Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

<sup>3</sup> Kobe Advanced ICT Research Center, National Institute of Information and Communications Technology, Kobe 651-2492, Japan

Correspondence should be addressed to Masahiko Sumitani, sumitanim-ane@h.u-tokyo.ac.jp

Received 20 December 2010; Revised 3 March 2011; Accepted 25 March 2011

Academic Editor: Kouichiro Minami

Copyright © 2011 Jun Hozumi et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Neural blockades are considered an alternative to pharmacotherapy for neuropathic pain although these blockades elicit limited effects. We encountered a patient with postbrachial plexus avulsion injury pain, which was refractory to conventional treatments but disappeared temporarily with the administration of the local anesthetic lidocaine around the left mandibular molar tooth during dental treatments. This analgesic effect on neuropathic pain by oral local anesthesia was reproducible. Under conditions of neuropathic pain, cerebral somatotopic reorganization in the sensorimotor cortices of the brain has been observed. Either expansion or shrinkage of the somatotopic representation of a deafferented body part correlates with the degree of neuropathic pain. In our case, administration of an oral local anesthetic shrank the somatotopic representation of the mouth, which is next to the upper limb representation and thereby expanded the upper limb representation in a normal manner. Consequently, oral local anesthesia improved the pain in the upper limb. This case suggests that pain alleviation through neural plasticity within the brain is related to neural blockade.

## 1. Introduction

Neuropathic pain typically appears following peripheral nerve injury due to neuropathies, plexopathies, and trauma to selected sites within the central nervous system (CNS). Recently, evidence-based recommendations of pharmacological treatments for neuropathic pain have been proposed based on both positive and negative results from multiple randomized controlled trials. However, approximately 10–15% of all neuropathic pain patients are refractory to pharmacotherapy. For these cases, more invasive pain-management interventions, such as intrathecal drug delivery, neurostimulation, or neural blockade, may be used. Ideally, blocking neural transmission, either temporarily by using local anesthetics or permanently by surgical nerve ablation, can reduce neuropathic pain; however, no neural blockades

have been found to be consistently successful [1]. Here, we report on a case of a patient with postbrachial plexus avulsion injury pain whose neuropathic pain had been refractory to several evidence-based pharmacotherapies and interventions, such as spinal cord stimulation, cervical epidural blockade, and brachial plexus blockade. His pain could be well controlled by oral local anesthesia, suggesting pain alleviation through neural plasticity within the CNS.

## 2. Case Report

A 49-year-old man, who had a left brachial plexus avulsion injury 10 years before, experienced severe neuropathic pain in his left upper limb immediately after the trauma. The patient complained of continuous burning, pressing, and

tingling pain in the upper limb. From the beginning of the perception of the pain in his upper limb, he felt illusory perceptions of fingers touching his face although he did not perceive pain or any other sensory deficits in the face. He had been treated several times for the pain through left brachial plexus blockades and cervical epidural blockades, with no success. His neuropathic pain decreased slightly when taking pregabalin and with the application of cervical spinal cord stimulation (SCS), but it remained severe. He did not have any pain or trigger areas in the face getting caries of the teeth. He once underwent a dental treatment for his left mandibular molar tooth. When local anesthesia was applied around the left mandibular molar tooth (3 mL, 0.5% lidocaine), he felt the enlargement of that region, which was followed by an immediate disappearance of his neuropathic pain. At that time, the illusory finger sensations in the face disappeared. Approximately 2 hours after the dental treatment, the neuropathic pain returned and gradually increased to pre-dental treatment levels. A nonsteroidal anti-inflammatory drug, loxoprofen, completely ameliorated the dental pain but was not effective against the neuropathic pain. Since then, the patient had 3 dental treatments, and local anesthesia around the left molar tooth consistently ameliorated his neuropathic pain. Analgesic effects consistently lasted for several hours following the administration of the local anesthesia. His neuropathic pain was able to be mildly controlled by a combination of pregabalin, SCS, and local anesthesia around the left molar tooth although the molar tooth had completely improved. The use of oral local anesthesia for breakthrough neuropathic pain had been especially effective.

We obtained the patient's consent to report his progress, in accordance with the Declaration of Helsinki.

### 3. Discussion

Under conditions of neuropathic pain, particularly for deafferentation pain following massive nerve injury, such as postamputation phantom limb pain, postbrachial plexus injury pain, or postspinal cord injury pain, cerebral somatotopic reorganization in the sensorimotor cortices of the brain is observed. Following deafferentation of an upper limb by nerve injury, the somatotopic region corresponding to the upper limb in the sensorimotor cortices shrinks, and the somatotopic region responding to the facial region, which is located next to the upper limb, expands (Figure 1(a)) [2, 3]. The degree of shrinkage of the upper limb representation correlated linearly with the severity of the neuropathic pain [4]. Further, expansion of the somatotopic representation of the affected body part correlated with pain alleviation through neurorehabilitation techniques [5–7]. Therefore, somatotopic reorganization in the sensorimotor cortices closely relates to pathophysiological mechanisms underlying neuropathic pain and its alleviation.

Concerning the somatotopic reorganization of the face and hand regions, the overlapping of these regions can sometimes induce the following illusion in patients with a deafferentation of a hand: touching the face creates obvious referred sensation of fingers in the face as if the fingers

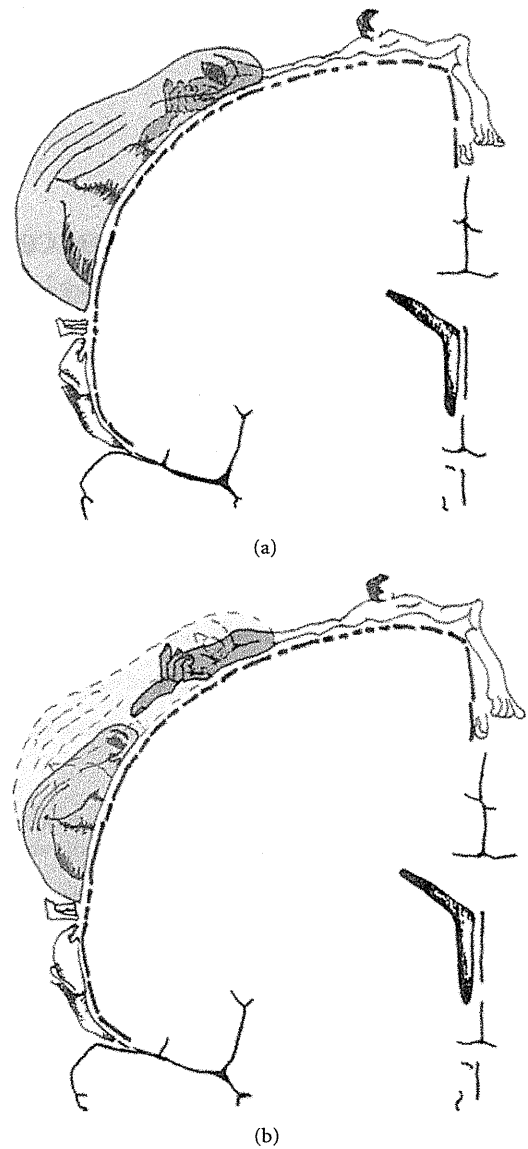


FIGURE 1: Topographical somatotopic reorganization in the sensorimotor cortices following deafferentation by a brachial plexus avulsion injury (a) and normalization of the reorganization by application of local anesthesia in the mouth (b).

are embedded in the face [8]. We consider one possibility that the analgesic effects of the oral local anesthesia in our case were derived from the neural plasticity in the sensorimotor cortices because our patient perceived a similar illusory sensation of fingers in the face. Deafferentation by local anesthesia, as well as that by nerve injury, shrinks the somatotopic representation of the exposed body part and simultaneously expands the nearby somatotopic representation in the sensorimotor cortices, and these are not associated with subcortical changes [9, 10]. On the basis of this notion, we speculated that, in our case, local anesthesia in the mouth shrank the mouth/face representation and subsequently expanded the somatotopic representation of the hand/upper

limb within the sensorimotor cortices (Figure 1(b)), resulting in amelioration of the neuropathic pain in the upper limb. The disappearance of the illusory finger sensations in the face soon after the oral local anesthesia supported the intimate relationship between analgesic effects of the upper limb pain and cerebral reorganization of hand/upper limb and face/mouth representations.

In general, neural blockades are applied to painful body parts in order to block neural transmission; however, the clinical significance of neural transmission blockades remains unclear for nerve-injured neuropathic pain because of deafferentation. Local anesthesia at an intact limb contralateral to the painful limb has been reported to display clear analgesic effects on postamputation phantom limb pain, suggesting pain alleviation through neural plasticity within the CNS [11]. Thus, several types of local anesthesia or neural blockades on unaffected body parts have distinct clinical significance compared to neural transmission blockades, whereas peripheral nerve blockades shrink the somatotopic area of the exposed body part and seem to have no analgesic effect on neuropathic pain in general. Specific analgesic effects on neuropathic pain from local anesthesia and neural blockade could be derived from CNS plasticity. In the future, functional brain imaging studies examining the relationship between neural blockade application for neuropathic pain and CNS plasticity need to be performed in order to better understand somatotopic reorganization in the sensorimotor cortices induced by neural blockades.

#### 4. Conclusion

For neural blockades, oral local anesthesia is a novel candidate for treating neuropathic pain in the upper limb, and the analgesic effect might be derived from its effects on neural plasticity within the CNS.

#### Acknowledgments

This paper was partially funded by the New Energy and Industrial Technology Development Organization (no. 08C46216) and the Ministry of Education, Science, Sports, and Culture (Young (B) no. 22791420). The authors declare no conflict of interests.

#### References

- [1] M. S. Chong and Z. H. Bajwa, "Diagnosis and treatment of neuropathic pain," *Journal of Pain and Symptom Management*, vol. 25, no. 5, pp. S4–S11, 2003.
- [2] H. Flor, L. Nikolajsen, and T. S. Jensen, "Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity?" *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 7, no. 11, pp. 873–881, 2006.
- [3] M. Sumitani, S. Miyauchi, A. Yozu, Y. Otake, Y. Saitoh, and Y. Yamada, "Phantom limb pain in the primary motor cortex: topical review," *Journal of Anesthesia*, vol. 24, no. 2, pp. 337–341, 2010.
- [4] H. Flor, T. Elbert, S. Knecht et al., "Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation," *Nature*, vol. 375, no. 6531, pp. 482–484, 1995.
- [5] H. Flor, C. Denke, M. Schaefer, and S. Grüsser, "Effect of sensory discrimination training on cortical reorganisation and phantom limb pain," *The Lancet*, vol. 357, no. 9270, pp. 1763–1764, 2001.
- [6] M. Sumitani, S. Miyauchi, C. S. McCabe et al., "Mirror visual feedback alleviates deafferentation pain, depending on qualitative aspects of the pain: a preliminary report," *Rheumatology*, vol. 47, no. 7, pp. 1038–1043, 2008.
- [7] K. MacIver, D. M. Lloyd, S. Kelly, N. Roberts, and T. Nurmiikko, "Phantom limb pain, cortical reorganization and the therapeutic effect of mental imagery," *Brain*, vol. 131, no. 8, pp. 2181–2191, 2008.
- [8] V. S. Ramachandran, "Behavioral and magnetoencephalographic correlates of plasticity in the adult human brain," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 90, no. 22, pp. 10413–10420, 1993.
- [9] P. M. Rossini, G. Martino, L. Narici et al., "Short-term brain 'plasticity' in humans: transient finger representation changes in sensory cortex somatotopy following ischemic anesthesia," *Brain Research*, vol. 642, no. 1–2, pp. 169–177, 1994.
- [10] M. Tinazzi, G. Zanette, A. Polo et al., "Transient deafferentation in humans induces rapid modulation of primary sensory cortex not associated with subcortical changes: a somatosensory evoked potential study," *Neuroscience Letters*, vol. 223, no. 1, pp. 21–24, 1997.
- [11] D. Gross, "Contralateral local anesthesia in stump, phantom and post-traumatic pain," *Anaesthetist*, vol. 7, no. 2, pp. 65–73, 1984.
- [12] D. B. Bayer and T. G. Stenger, "Trigeminal neuralgia: an overview," *Oral Surgery Oral Medicine and Oral Pathology*, vol. 48, no. 5, pp. 393–399, 1979.

## Impact of remifentanil introduction on practice patterns in general anesthesia

Kanji Uchida · Hideo Yasunaga · Hiroaki Miyata ·  
Masahiko Sumitani · Hiromasa Horiguchi ·  
Ken Kuwajima · Shinya Matsuda · Yoshitsugu Yamada

Received: 16 June 2011 / Accepted: 18 August 2011  
© Japanese Society of Anesthesiologists 2011

### Abstract

**Purpose** The introduction of new medicine can change clinical practice patterns and may affect patient outcomes. In the present study, we investigated whether introduction of remifentanil in Japan affected the practice patterns of anesthesia.

**Methods** Using the Japanese Diagnosis Procedure Combination database, we extracted records of 423,491 patients who underwent surgery with general anesthesia in 243 hospitals before (2006) and after (2007) the introduction of remifentanil, and identified anesthetic agents used for each patient. A hierarchical mixed-effects logistic regression analysis was performed to analyze the factors that affected selection of remifentanil. Further, we compared

postoperative length of stay (LOS), in-hospital mortality, and total costs between 2006 and 2007.

**Results** In 2007, remifentanil was used for up to 41.4% of all general anesthesia, accompanied by a reduction in nitrous oxide use and an increase in total intravenous anesthesia. Female gender, increasing age, and preoperative comorbidities including diabetes mellitus, hypertension, liver cirrhosis, and chronic renal failure were positively associated with the use of remifentanil, whereas accompanying cardiac disease and co-application of epidural anesthesia were negatively associated. In 2007, a similar in-hospital death rate, similar or decreased total costs, slightly reduced duration of anesthesia, and substantially reduced postoperative LOS were seen compared to those in 2006.

**Conclusions** Our data revealed rapid changes in practice patterns in anesthesia after the introduction of remifentanil in Japan. Remifentanil was used more often in patients with comorbidities and without epidural anesthesia, and its introduction did not affect increase in total medical costs.

**Electronic supplementary material** The online version of this article (doi:10.1007/s00540-011-1221-5) contains supplementary material, which is available to authorized users.

K. Uchida (✉) · M. Sumitani · K. Kuwajima · Y. Yamada  
Department of Anesthesiology, Tokyo University Graduate  
School of Medicine, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku,  
Tokyo 113-8655, Japan  
e-mail: UCHIDAK-ANE@h.u-tokyo.ac.jp

H. Yasunaga · H. Horiguchi  
Department of Health Management and Policy,  
Tokyo University Graduate School of Medicine,  
Tokyo, Japan

H. Miyata  
Department of Health Quality Assessment,  
Tokyo University Graduate School of Medicine,  
Tokyo, Japan

S. Matsuda  
Department of Preventive Medicine and Community Health,  
University of Occupational and Environmental Health,  
Kitakyushu, Japan

**Keywords** Remifentanil · Anesthetic practice ·  
Postoperative outcome · In-patient medical cost

### Introduction

The introduction of new medical devices such as the drug-eluting stent for angina pectoris [1] or new drugs such as anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  antibody for rheumatoid arthritis [2] had a major impact on medical practice patterns over a short time period, affecting not only patient outcomes but also total medical costs, although published reports gave variable results [3].

In anesthesiology, only a limited number of reports show changes in practice patterns in anesthesia [4]. It is