

also not clear to what extent such changes affect medical costs and patient outcome [5].

Remifentanyl, a mu-opioid receptor agonist, has a unique pharmacokinetic profile, characterized by rapid equilibration with the central compartment, and a short half-life, independent of infusion duration [6, 7]. Although its use is common in Western countries [8], it was finally approved in Japan in December 2006, and its use in clinical practice commenced in January 2007. The unique pharmacological properties of this novel drug facilitated its rapid assimilation into Japanese clinical procedures, making a considerable impact on anesthetic practice. However, accurate data have not been reported on the expansion of remifentanyl use and the subsequent changes in practice patterns in general anesthesia. In addition, the effects of remifentanyl introduction on patient outcomes remain unclear.

In the present study, we investigated the proportion of remifentanyl use in the first year of its introduction and changes in the patterns of anesthetic drug use. Then, we analyzed factors affecting selection of remifentanyl. We also compared duration of anesthesia and total costs as well as postoperative length of stay (LOS) and in-hospital mortality before and after introduction of remifentanyl, using the nationwide Japanese administrative claims database, the Diagnosis Procedure Combination (DPC) database.

## Materials and methods

### DPC database and participants

The DPC is a mixed-case system, similar to the diagnosis-related groups (DRG) in the U.S. Medicare program. It was launched in 2002 by the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan and is linked with a lump-sum payment system. Key objectives of the DPC system are to implement a standardized electronic claims system and to provide transparency of hospital performance [9, 10]. All 82 university teaching hospitals must adopt the DPC system, and community hospitals can voluntarily adopt this system. Data are mainly used for profiling practice patterns, refining case-mix classification, and planning health policies such as resource allocation.

The DPC database comprises discharge abstracts and administrative claims, with data compiled between July 1 and December 31 each year by the DPC Research Group [10–13]. The database initially included 82 hospitals in 2003. The numbers of inpatients and participant hospitals are increasing each year, with around 3 million patients from 926 hospitals in 2007, which represented approximately 45% of all acute care inpatient hospitalizations in Japan [11]. The database includes the following data:

unique identification number of each hospital; patient age and sex; diagnoses recorded in the Japanese language together with the *International Classification of Diseases, 10th Revision*; surgical procedures coded with original Japanese codes; drugs and devices used; LOS; in-hospital mortality; and total costs (including costs for hospitalization, surgery, anesthesia, drugs and devices used).

The DPC database corresponds to the Nationwide Inpatient Sample in the United States [14] to some extent but has several advantages [10]. To optimize the validity of the recorded diagnoses, physicians in charge record the diagnoses in reference to the medical charts. Detailed data are available for the treatments administered on a daily basis (e.g., types of drugs administered, duration of anesthesia, volume of blood transfusion). Medical clerks and licensed medical information managers accurately record the dates of each surgery and other procedures and the dates of use of each drug and device. Physicians and hospitals consistently comply with data submission because it is mandatory to obtain DPC-based reimbursement of medical fees.

All patient identifiers have been removed from this database. Because of the anonymous nature of the data, obtaining informed consent from patients was unnecessary. The Institutional Review Board of the University of Occupational and Environmental Health approved this study design.

### Data extraction

To compare the pre-remifentanyl period (July–December 2006) with the remifentanyl treatment period (July–December 2007), we included data from all 243 hospitals that participated in the DPC survey in both years. We extracted data on all surgical patients who underwent general anesthesia in these hospitals, including type of hospital, type of admission, patient age, sex, surgical procedures, duration of anesthesia (min), volume of blood transfusion, postoperative LOS (days), in-hospital mortality, and total costs. General anesthesia was defined as anesthesia for surgery for at least 20 min with volatile anesthetics and/or intravenous anesthetics supplemented with oxygen via a mask including laryngeal mask or endotracheal tube.

We also extracted data regarding medications used for general anesthesia, including barbiturates, nitrous oxide, volatile anesthetic agents, muscle relaxants, hypnotics, and narcotics.

Patients who underwent the following eight classes of surgery in 2007 were subdivided to evaluate differences in distribution of remifentanyl among surgical subcategories: cardiac surgery, neurosurgery, thoracic surgery, vascular surgery, general surgery, gynecology, orthopedic surgery, and otolaryngology. When a patient underwent two or more surgeries during the hospitalization, the patient was

classified into one group according to the most recent surgery. If a patient underwent multiple surgeries at the same time, we selected the one surgery that required the most medical resources. Postoperative LOS was determined as the days between the day of the surgery and that of discharge.

#### Descriptive statistics

The proportions of patients who received each drug were compared between 2006 and 2007. Combinations of remifentanyl and fentanyl, and of nitrous oxide and volatile agents, were also compared between the 2 years. Further, postoperative in-hospital mortality, duration of anesthesia, postoperative LOS, and total costs were compared between the 2 years for all populations and eight surgical subcategories.

#### Logistic regression to determine factors for selecting remifentanyl

To determine possible contributing factors for selection of remifentanyl, we extracted the data of patients who had general anesthesia with either fentanyl alone or remifentanyl and fentanyl in 2007. In the logistic regression model, the dependent variable was set as "remifentanyl use" (fentanyl alone = 0; both remifentanyl and fentanyl = 1). A hierarchical mixed-effects logistic regression analysis was performed in which age, sex, intraoperative use of epidural anesthesia, comorbidities, and surgical subcategories were set as fixed effects, and sites (described by unique identifiers for all 243 hospitals) were used as random intercepts.

#### Statistical analysis

We performed univariate comparisons of variables for the two groups, using the Mann–Whitney *U* test for nonparametric data and the chi-square test for categorical data as appropriate. All statistical analyses were conducted using the SAS 9.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA), and *P* values <0.05 were considered to be significant. The exchange rate was assumed to be 100 yen to 1 U.S. dollar (USD).

## Results

#### Patient demographics

All 243 acute care hospitals that participated in DPC in both 2006 and 2007 were enrolled in this study. A total of 423,491 patients (206,102 in 2006 and 217,389 in 2007) were identified. Overall, 59.6% of patients were admitted

to 53 teaching hospitals, while the remaining 40.4% were treated at 190 non-teaching hospitals (Supplemental Tables 1, 2).

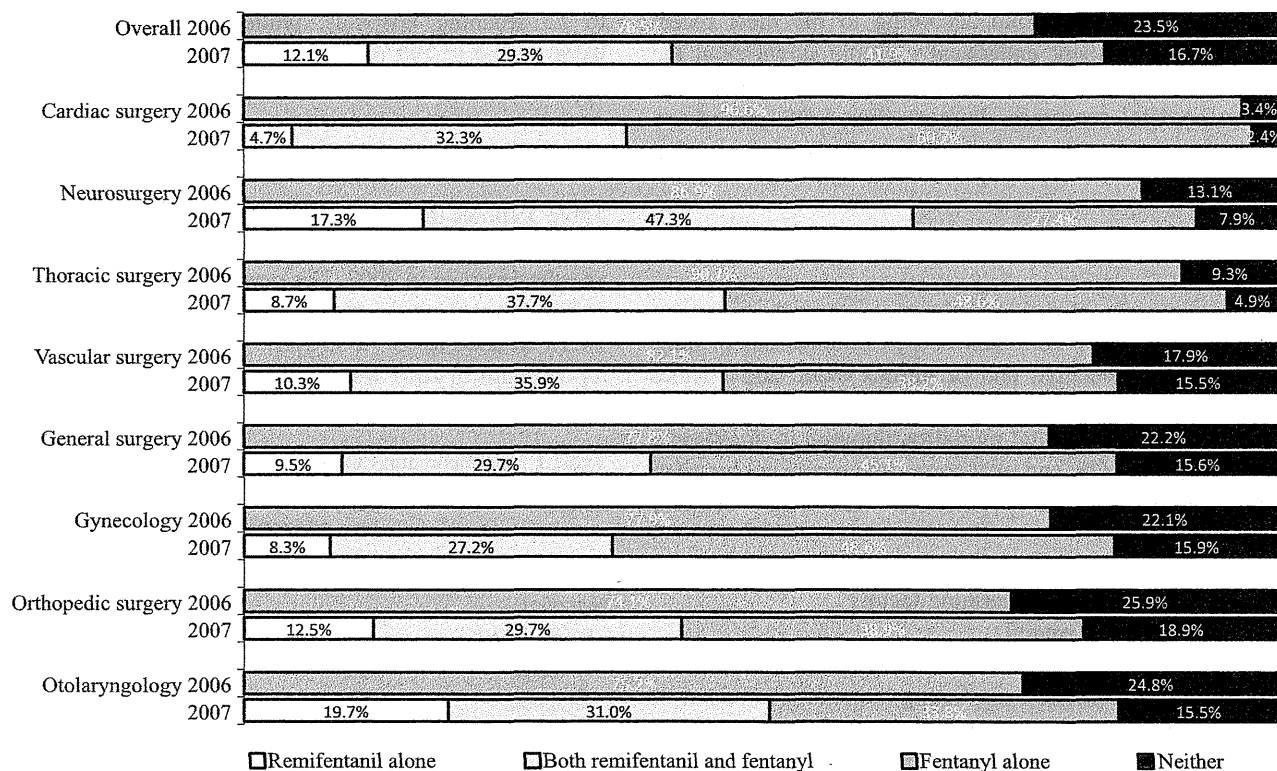
#### Anesthetic drug used

Table 1 shows the use of each anesthetic drug in 2006 and 2007. Remifentanyl accounted for 41.4% of all general anesthesia usage in 2007. The proportion of cases in which either fentanyl or remifentanyl was used increased from 76.5% in 2006 to 83.3% in 2007. The proportion including remifentanyl in 2007 was higher in teaching hospitals than

**Table 1** Anesthetic drugs used

Drug	2006 ( <i>n</i> = 206,102) (%)	2007 ( <i>n</i> = 217,389) (%)	<i>P</i> *
<b>Narcotics</b>			
Remifentanyl	0.0	41.4	<0.001
Fentanyl	76.5	71.2	<0.001
Morphine	13.7	13.4	<0.001
<b>Hypnotics</b>			
Barbiturates	18.4	14.9	<0.001
Propofol	72.8	76.9	<0.001
Midazolam	9.4	12.6	<0.001
Nitrous oxide	25.8	14.0	<0.001
<b>Volatile anesthetic agents</b>			
Sevoflurane	79.5	74.2	<0.001
Isoflurane	4.6	3.3	<0.001
Halothane	0.1	0.1	0.732
<b>Muscle relaxants</b>			
Suxamethonium	0.5	1.3	<0.001
Vecuronium	84.2	81.9	<0.001
Rocuronium	0.0	2.6	<0.001
Pancuronium	1.0	0.9	0.158
<b>Others</b>			
Droperidol	12.2	13.9	<0.001
Ketamine	5.1	3.8	<0.001
Diazepam	1.3	1.2	0.023
<b>Combination of fentanyl and remifentanyl</b>			
Neither	23.5	16.7	<0.001
Fentanyl alone	76.5	41.9	<0.001
Remifentanyl alone	0.0	12.1	<0.001
Both	0.0	29.3	<0.001
<b>Combination of nitrous oxide and volatile agents</b>			
Neither	14.0	21.0	<0.001
Nitrous oxide alone	2.1	1.6	<0.001
Volatile agents alone	60.1	65.0	<0.001
Both	23.8	12.4	<0.001

\* *P* value for the comparison between 2006 and 2007 evaluated with the chi-square test



**Fig. 1** Combination of remifentanyl and fentanyl in each surgical field: percentage of surgeries using fentanyl and/or remifentanyl in 2006 and 2007. *Open bars* cases in which remifentanyl alone was

used; *light gray bars* both remifentanyl and fentanyl; *dark gray bars* fentanyl alone; *closed bars* neither remifentanyl nor fentanyl

in non-teaching hospitals (48.1% vs. 36.9%,  $P < 0.01$ ). The use of remifentanyl in 2007 was exceptionally high in neurosurgery (64.6%) and otolaryngology (50.7%) (Fig. 1). The use of nitrous oxide decreased from 25.9% in 2006 to 14.0% in 2007. The proportion of patients who received neither nitrous oxide nor volatile agents, i.e., those undergoing total intravenous anesthesia (TIVA), increased from 14.0% in 2006 to 21.0% in 2007.

Barbiturate use was lower in 2007 (14.9%) than in 2006 (18.4%), whereas use of propofol was higher in 2007 (76.9%) than in 2006 (72.8%). Vecuronium was used in more than 80% of general anesthetics in both years, whereas rocuronium, which was introduced in September 2007, was utilized in 2.6% of surgeries in that year.

#### Factors associated with selection of remifentanyl

Among 217,389 patients in 2007, 91,097 received fentanyl alone, and 63,739 received both remifentanyl and fentanyl. Both patient factors and surgical factors affecting use of remifentanyl were analyzed with adjustment for site effects by incorporating hospital identification numbers into the hierarchical mixed-effects logistic regression model. Female sex, increasing age, and comorbidities including

diabetes mellitus, hypertension, liver cirrhosis, and chronic renal failure were positively associated with selection of remifentanyl. In contrast, cardiac diseases and intraoperative epidural anesthesia were negatively associated with selection of remifentanyl. Neurosurgical patients were more than fivefold more likely to receive remifentanyl compared with cardiac surgery patients (Table 2).

#### Postoperative outcomes

Table 3 shows in-hospital mortality, mean duration of anesthesia, mean postoperative LOS, and mean total cost in each surgical field. All outcomes were compared between 2006 and 2007. No significant difference in in-hospital mortality was seen in any surgical subcategory showed between the 2 years. The mean duration of anesthesia was slightly shorter in 2007 than in 2006, and the differences were statistically significant in general surgery, gynecology, and orthopedic surgery. Mean postoperative LOS was shorter in 2007 in all surgical subcategories, and most of these findings were statistically significant, except for otolaryngology cases. Total cost was comparable between the 2 years, except for general surgery and gynecology, which were significantly less in 2007 compared with 2006.

**Table 2** A hierarchical mixed-effects logistic regression analysis for selecting remifentanil (fentanyl alone = 0; both remifentanil and fentanyl = 1)

	Odds ratio	95% confidence interval	P value
Sex (female)	1.09	1.06–1.12	<0.001
Age	1.02	1.02–1.02	<0.001
Epidural anesthesia	0.36	0.35–0.37	<0.001
Diabetes mellitus	1.07	1.02–1.11	0.006
Hypertension	1.08	1.04–1.13	<0.001
Cardiac diseases	0.91	0.86–0.95	<0.001
Cerebrovascular diseases	1.07	1.00–1.15	0.068
Chronic lung diseases	1.01	0.93–1.08	0.888
Liver cirrhosis	1.19	1.00–1.41	0.049
Chronic renal failure	1.17	1.08–1.27	<0.001
Surgical category			
Cardiac surgery	Reference		<0.001
Neurosurgery	5.49	5.05–5.98	
Thoracic surgery	3.20	2.94–3.47	
Vascular surgery	2.36	2.17–2.58	
General surgery	2.00	1.87–2.13	
Gynecology	2.01	1.86–2.17	
Orthopedic surgery	1.89	1.76–2.02	
Otolaryngology	2.48	2.31–2.76	

## Discussion

### Population representation

According to the Survey of Medical Institutions 2008 in Japan, the average number of surgeries under general anesthesia throughout the country was 187,097 per month.

[Survey of Medical Institutions 2008 (in Japanese). Vital and Health Statistics Division, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. Available at: <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/iryosd/08/index.html>. Accessed June 14, 2011.] Our data included 423,491 cases in 12 months, representing about 19% of all patients who underwent general anesthesia during the data extraction period in Japan. The age distribution was similar to that in another large database of anesthesia maintained by the Japanese Society of Anesthesiologists [15, 16].

### Spread of remifentanil use and factors associated with its selection

Remifentanil was administered in more than 40% of all general anesthetics in the first year of its introduction, an extremely rapid increase in the proportion of its use [17].

Remifentanil was more frequently selected for patients with comorbidities, including hypertension, diabetes mellitus, and liver and kidney disease, presumably because it has advantages over other opioids such as a controllable, strong antinociceptive effect and rapid extrahepatic metabolism and elimination.

Epidural anesthesia was negatively associated with selection of remifentanil. Multiple publications suggest better patient intra- and postoperative condition with epidural anesthesia [18, 19]. It is anticipated that anesthesiologists did not believe it necessary to use remifentanil when they applied epidural anesthesia intraoperatively. The proportion of remifentanil use was higher in the nonepidural group than in the epidural group (45.2% vs. 30.6%). It was also higher in neurosurgery (64.6%) and otolaryngology (50.7%) cases. These results suggest that the pharmacological properties of remifentanil are highly

**Table 3** Comparison of in-hospital mortality, average duration of anesthesia, postoperative length of stay, and total cost between 2006 and 2007 in each surgical subcategory

	In-hospital mortality (%)			Duration of anesthesia (min)			Postoperative length of stay (days)			Total costs (USD)		
	2006	2007	P*	2006	2007	P†	2006	2007	P†	2006	2007	P†
Overall	1.41	1.36	0.242	211	208	<0.001	16.4	15.7	<0.001	12,733	12,648	0.051
Cardiac surgery	4.78	4.53	0.403	407	403	0.111	24.7	24.1	0.039	43,797	43,427	0.327
Neurosurgery	5.46	5.47	0.985	316	314	0.352	28.7	27.6	0.004	23,255	23,193	0.784
Thoracic surgery	1.73	1.69	0.862	259	255	0.296	14.5	14.0	0.046	15,926	15,820	0.669
Vascular surgery	3.59	3.50	0.761	267	262	0.074	24.0	22.6	0.002	18,489	18,458	0.927
General surgery	2.02	2.02	0.952	220	216	<0.001	16.9	16.1	<0.001	12,096	11,935	0.019
Gynecology	0.15	0.12	0.381	163	161	0.043	10.1	9.2	<0.001	7,046	6,951	0.042
Orthopedic surgery	0.66	0.56	0.092	191	188	<0.001	23.0	22.3	<0.001	14,108	14,112	0.957
Otolaryngology	1.33	1.43	0.314	177	174	0.429	12.3	12.1	0.222	8,448	8,555	0.330

### LOS length of stay

\* P value for the comparison between 2006 and 2007 evaluated with the chi-square test. Continuous variables, indicated with †, were evaluated using the Mann–Whitney U test

appreciated in those surgeries in which a neuraxial blockade cannot be applied.

Cardiac surgery had the smallest impact on the choice of remifentanyl, presumably because of the greater surgical insult to patients, who frequently require postoperative mechanical ventilation; therefore, anesthesiologists can apply a large dose of fentanyl intraoperatively without considering early postoperative emergence and extubation in the operating theater. Coexisting cardiac disease was negatively associated with selection of remifentanyl (Table 2). The well-known circulatory suppressive effect of remifentanyl [20] may be another reason for the anesthesiologists to refrain from applying it in cardiac surgery.

Bramhall pointed out three prerequisites for an anesthetic drug to obtain a major share in the market. (Bramhall J. Remifentanyl: Clinical use of an evanescent opioid. Available at: <http://faculty.washington.edu/bramhall/lectures/opioids/remife~1.htm>. Accessed June 14, 2011.) First, the drug must fit a “niche,” allowing techniques to be used that were previously impractical; second, the drug must be cost effective; and third, it must have a safer profile than currently available agents. The safety of novel agents is generally extensively evaluated before clinical application, but it is usually difficult to show that the drug is “safer” than other drugs before substantial use. Similarly, the cost-effectiveness of anesthetic drugs cannot be clearly determined before substantial use, because various parameters can affect postoperative medical costs [21]. In contrast, intraoperative clinical advantages of remifentanyl are evident even before substantial use. Its unique property as an ultra-short-acting opioid allowed application of new techniques that were previously impractical. For example, it enabled extensive opioid use as primary treatment for intraoperative pain that did not affect early postoperative emergence [22]. Bramhall also stated that the superiority of a drug over others should be assessed quite accurately, even if subjectively, by individual anesthesiologists in their daily practice. Because other short-acting opioids, i.e., sufentanyl and alfentanyl, had not been introduced into clinical use in Japan, the effect of remifentanyl was likely to have a greater impression on Japanese anesthesiologists, and this may have boosted its penetration into the market.

The Japanese health insurance system does not offer economic incentives to anesthesiologists, and the reimbursement of costs for surgery and anesthesia is based on a fee-for-service system [23]. Therefore, anesthesiologists in Japan choose drugs according to their clinical applicability and convenience, with little economic consideration. Indeed, the present study revealed that sevoflurane was used in an exceptionally large population of general anesthesia cases despite its relatively high costs compared with other volatile agents (Table 1) [24]. Because there was more than a 10-year delay in the clinical application of

remifentanyl in Japan from Western countries, anesthesiologists should already have been familiar with its pharmacological properties and practical clinical application, thus making it easy for them to bring it into their clinical practice.

#### Change in patterns of drugs used for general anesthesia

Along with the rapid escalation of remifentanyl use, an increase in TIVA and a reciprocal decrease in nitrous oxide use were obvious. Increase in propofol users by 4.1% in contrast to the reduction in barbiturates users by 3.5% may be the consequence of the increase in TIVA population, because propofol, which is the most popular hypnotic for maintenance of TIVA, can also substitute for barbiturates as an induction agent. Remifentanyl may be superior to nitrous oxide for pain control with less environmental effect (i.e., contamination of the atmosphere in the operating room) and fewer adverse effects on patients, such as postoperative nausea and vomiting [25]. Other volatile anesthetic agents, specifically sevoflurane and isoflurane, were significantly reduced in use in 2007, but the magnitudes are less than that of nitrous oxide (Table 1). These observations may possibly be the result of their known organ-protective effects [26], recognized by most of the anesthesiologists in Japan, as well as their easy and titratable properties in regular clinical practice.

#### Impact on patient postoperative outcome and cost

Postoperative LOS was significantly reduced in all the surgeries except for otolaryngology, although the magnitude of surgical insult indicated by duration of anesthesia were relatively similar in both years. However, whether application of remifentanyl led to better postoperative recovery is not clear. Currently few publications have reported association between use of remifentanyl and better postoperative recovery [27]. Other factors, such as less-invasive surgical techniques and improved perioperative care, which affects enhanced recovery after surgery [28], may have contributed to the reduction in postoperative LOS in surgical patients.

Remifentanyl is relatively expensive, a 2-mg vial costing 25.34 USD, about 10 times that of fentanyl (0.1 mg ampule for 2.45 USD) in Japan. Rapid increase in the proportion of remifentanyl use was anticipated to cause increase in total costs. However, all surgical subcategories showed similar or less total cost in 2007 compared with 2006. Although multiple factors affect patient postoperative outcome and total costs, we can at least say from the present results that application of remifentanyl did not affect increase in total costs. To disclose the possible contribution of remifentanyl to better postoperative recovery, further evaluation using a wider dataset or a randomized controlled trial is necessary.

## Limitations

Several limitations to this study should be acknowledged. The first is the use of an administrative claims database. Generally, the recorded diagnoses in such databases are less well validated than those in planned prospective surveys. However, several advantages of the data submission processes in the DPC database, such as physician-dependent diagnosis reporting, requirement of data entry via a strict data format, and mandatory submission linked with reimbursement, maximize the accuracy and consistency of reporting. Second, the database does not include actual doses of each anesthetic that might affect patient outcome. Detailed information about patients' signs and symptoms or laboratory data are also missing; thus, it is impractical with the present data to determine whether introduction of remifentanyl affected postoperative LOS and in-hospital mortality.

In conclusion, our data revealed a rapid increase in the proportion of surgeries using remifentanyl following its introduction in 2007. Comorbidities including diabetes mellitus, hypertension, liver cirrhosis, and chronic renal failure were positively associated and epidural anesthesia and coexisting cardiac diseases were negatively associated with the use of remifentanyl. Postoperative LOS was reduced in 2007, and total cost was comparable in the 2 years, indicating higher drug acquisition costs for remifentanyl could be offset by reduced postoperative hospital LOS.

**Acknowledgments** This study was funded by Grants-in-Aid for Research on Policy Planning and Evaluation (grant number: H19-Policy-001) from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.

## References

- Horiguchi H, Yasunaga H, Hashimoto H, Matsuda S. Impact of drug-eluting stents on treatment option mix for coronary artery disease in Japan. *Circ J*. 2010;74:1635–43.
- van Vollenhoven RF. Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5:531–41.
- Ligthart S, Vlemmix F, Dendukuri N, Brophy JM. The cost-effectiveness of drug-eluting stents: a systematic review. *CMAJ*. 2007;176:199–205.
- Clergue F, Auroy Y, Péquignot F, Jouglu E, Lienhart A, Laxenaire MC. French survey of anesthesia in 1996. *Anesthesiology*. 1999;91:1509–20.
- Cohen MM, Rose DK, Yee DA. Changing anesthesiologists' practice patterns. Can it be done? *Anesthesiology*. 1996;85:260–9.
- Egan TD. Remifentanyl pharmacokinetics and pharmacodynamics. A preliminary appraisal. *Clin Pharmacokinet*. 1995;29:80–94.
- Kapila A, Glass PS, Jacobs JR, Muir KT, Hermann DJ, Shiraishi M, Howell S, Smith RL. Measured context-sensitive half-times of remifentanyl and alfentanil. *Anesthesiology*. 1995;83:968–75.
- Komatsu R, Turan AM, Orhan-Sungur M, McGuire J, Radke OC, Apfel CC. Remifentanyl for general anaesthesia: a systematic review. *Anaesthesia*. 2007;62:1266–80.
- Matsuda S, Ishikawa KB, Kuwabara K, Fujimori K, Fushimi K, Hashimoto H. Development and use of the Japanese case-mix system. *Eurohealth*. 2008;14:25–30.
- Sumitani M, Uchida K, Yasunaga H, Horiguchi H, Kusakabe Y, Matsuda S, Yamada Y. Prevalence of malignant hyperthermia and relationship with anesthetics in Japan. Data from the diagnosis procedure combination database. *Anesthesiology*. 2011;114:84–90.
- Kuwabara K, Matsuda S, Imanaka Y, Fushimi K, Hashimoto H, Ishikawa KB, Horiguchi H, Hayashida K, Fujimori K, Ikeda S, Yasunaga H. Injury severity score, resource use, and outcome for trauma patients within a Japanese administrative database. *J Trauma*. 2010;68:463–70.
- Yasunaga H, Yanaihara H, Fuji K, Horiguchi H, Hashimoto H, Matsuda S. Impact of hospital volume on postoperative complications and in-hospital mortality following renal surgery: data from the Japanese Diagnosis Procedure Combination Database. *Urology*. 2010;76:548–52.
- Matsui H, Hashimoto H, Horiguchi H, Yasunaga H, Matsuda S. An exploration of the association between very early rehabilitation and outcome for the patients with acute ischaemic stroke in Japan: a nationwide retrospective cohort survey. *BMC Health Serv Res*. 2010;10:213.
- Park B, Messina L, Dargon P, Huang W, Ciocca R, Anderson FA. Recent trends in clinical outcomes and resource utilization for pulmonary embolism in the United States: findings from the Nationwide Inpatient Sample. *Chest*. 2009;136:983–90.
- Morita K, Kawashima Y, Irita K, Iwao Y, Seo N, Tsuzaki K. Perioperative mortality and morbidity in the year 2000 in 520 certified training hospitals of Japanese Society of Anesthesiologists with a special reference to age: report of Japanese Society of Anesthesiologists Committee on Operating Room Safety. *Masui (Jpn J Anesthesiol)*. 2002;51:1285–1296 (in Japanese with English abstract).
- Iwao Y, Kawashima Y, Seo N, Kobayashi T, Goto Y, Morita K, Irita K, Tsuzaki K, Dohi S, Tanaka Y, Shiraishi Y, Tozaki Y, Nakao Y, Japan Society of Anesthesiologist Committee on Operating Room Safety. Perioperative mortality and morbidity for the year 2000 in 532 Japanese Society of Anesthesiologists certified training hospitals with a special reference to surgical sites: report of the Japan Society of Anesthesiologists Committee on Operating Room Safety. *Masui (Jpn J Anesthesiol)*. 2002;51:791–800 (in Japanese with English abstract).
- McGavock H, Webb CH, Johnston GD, Milligan E. Market penetration of new drugs in one United Kingdom region: implications for general practitioners and administrators. *Br Med J*. 1993;307:1118–20.
- Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, Cowan AR, Cowan JA Jr, Wu CL. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *JAMA*. 2003;290:2455–63.
- Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology*. 1995;82:1474–506.
- Elliott P, O'Hare R, Bill KM, Phillips AS, Gibson FM, Mirakhor RK. Severe cardiovascular depression with remifentanyl. *Anesth Analg*. 2000;91:58–61.
- Pedersen T. Evidence-based anaesthesia and health economics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006;20:347–60.
- Scott LJ, Perry CM. Spotlight on remifentanyl for general anaesthesia. *CNS Drugs*. 2005;19:1069–74.
- Nomura H, Nakayama T. The Japanese healthcare system: the issue is to solve the "tragedy of the commons" without making another. *Br Med J*. 2005;331:648–9.

24. Stachnik J. Inhaled anesthetic agents. *Am J Health Syst Pharm.* 2006;63:623–34.
25. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, Kerger H, Turan A, Vedder I, Zernak C, Danner K, Jokela R, Pocock SJ, Trenkler S, Kredel M, Biedler A, Sessler DI, Roewer N, IMPACT Investigators. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med.* 2004;350:2441–51.
26. De Hert SG, Turani F, Mathur S, Stowe DF. Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesth Analg.* 2005;100:1584–93.
27. von Dossow V, Luetz A, Haas A, Sawitzki B, Wernecke KD, Volk HD, Spies CD. Effects of remifentanyl and fentanyl on the cell-mediated immune response in patients undergoing elective coronary artery bypass graft surgery. *J Int Med Res.* 2008;36:1235–47.
28. Fearon KC, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M, Revhaug A, Dejong CH, Lassen K, Nygren J, Hausel J, Soop M, Andersen J, Kehlet H. Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clin Nutr.* 2005;24:466–7.

## ◆症例

## 閉塞性動脈硬化症に対する脊髄刺激実施中の末梢組織経皮的酸素分圧の測定が有用であった1症例

石川慧介\*1 住谷昌彦\*1 辛 正廣\*2 市原剛夫\*1 佐藤可奈子\*1 関山裕詩\*1 山田芳嗣\*1

**要旨** 難治性の閉塞性動脈硬化症に対する脊髄刺激療法で、術中の末梢組織経皮的酸素分圧の測定が有用であった1症例を報告する。65歳の男性で、閉塞性動脈硬化症で足趾の切断術を受けたが、切断部に強い痛みが残存した。外科的腰部交感神経節切除術は無効で、薬物療法で痛みは軽減しなかった。痛みの軽減と局所血流の改善を目的に、脊髄刺激療法を試みた。試験の電気刺激時に痛みは即時的に軽減しなかった。しかし、患肢の末梢組織経皮的酸素分圧が上昇し、足趾切断部から出血した。脊髄刺激療法で患肢の血流増加が期待できると判断し、脊髄刺激電極およびジェネレーターを一期的に埋め込んだ。その後、脊髄刺激により下肢痛は軽減し、血管造影で末梢動脈血流が改善した。脊髄刺激療法の適応判断に術中の末梢組織経皮的酸素分圧の測定が有用であることが示唆された。

**キーワード** 脊髄刺激療法, 術中末梢組織経皮的酸素分圧, 末梢動脈疾患

(日本ペインクリニック学会誌 Vol.18 No.1, 15~18, 2011)

## I はじめに

脊髄刺激療法は外傷性の神経損傷後の痛みや複合性局所疼痛症候群 (CRPS), 脊椎手術後症候群などの神経障害痛に対する有用性が示されている。狭心症や末梢血管障害のような虚血性疾患に対して、脊髄刺激療法が虚血痛に対する治療のみならず、循環障害に対する治療法としても有用であることが報告されている<sup>1)</sup>。

今回われわれは、末梢血管障害の代表的疾患である閉塞性動脈硬化症の患者に対する脊髄刺激電極の挿入術中に患肢の経皮的酸素分圧 (tcpO<sub>2</sub>) が上昇したので、一期的に脊髄刺激ジェネレーターを埋め込んだ症例を報告する。

## II 症 例

65歳, 男性, 身長163 cm, 体重50 kg

主訴: 右足部の痛み, しびれ

既往歴: 特記事項なし

現病歴: 6カ月前から両側足趾の蒼白と右第1趾の擦傷および安静時痛が起った。右足趾の擦傷が増悪し、右第1趾基部が腫脹した。4カ月前に右足趾全体に浮腫が発現し、右第1趾の黒色化や潰瘍が進行した。安静時痛は数値評価スケール (numerical rating scale: NRS) で7であった。3カ月前に当院血管外科を受診し、血管造影でFontaine IV<sup>o</sup>の右下肢閉塞性動脈硬化症と診断された。右第1趾周囲の発赤や黒色壊死が急速に進行し、右第1趾切断術を施行されたが、術後も右第1趾切断部に強い痛みが残存した。ブプレノルフィンの持続皮下注 (初期用量0.4 mg/日) やブプレノルフィン坐薬 (0.2 mg) で痛みを治療したが、痛みは軽減せず、創部の肉芽形成が不良であった。2カ月前に右腰部交感神経節切除術を外科的に施行されたが、右第1趾切断部の痛みは不変であった。

その後から、われわれが痛みの治療に関与した。

\*1 東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター

\*2 東京大学医学部附属病院脳神経外科

(2010年1月4日原稿受領/2010年7月19日掲載承認)

J-STAGE 早期公開論文 (2010年11月8日早期公開)

著者連絡先 住谷昌彦

〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1

東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター



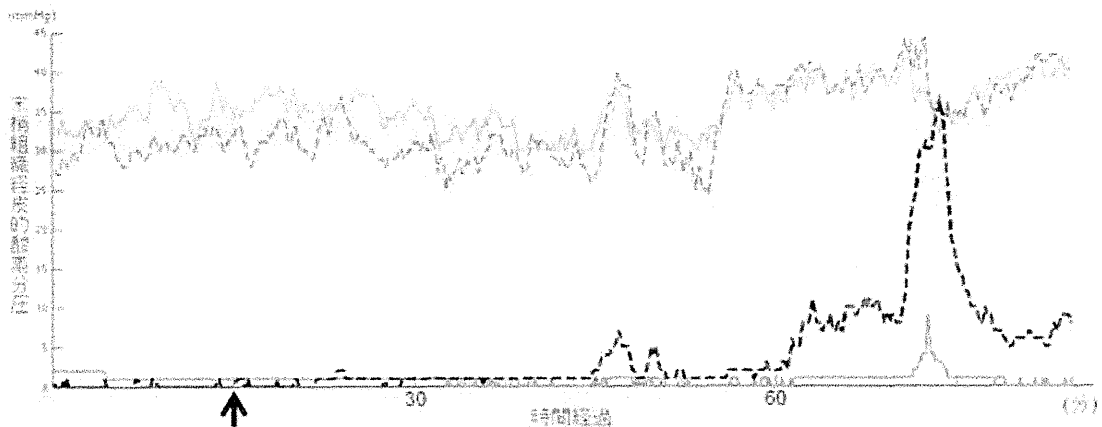


図1 脊髄刺激療法施行中の末梢組織経皮的酸素分圧測定の経時的変化

太点線は右（患側）足第1趾基部，太灰色線は右足第5趾基部，細点線は左（健側）足第1趾基部，細灰色線は左足第5趾基部での測定結果を示す。矢印時点からテスト脊髄刺激を開始した。

0.2%ロピバカインの硬膜外腔持続注入（5 ml/時間），ブプレノルフィン坐薬（0.2 mg）を投与したが，痛みは軽減せず，ガバペンチン（初期用量 600 mg/日，3日ごとに 300 mg/日ずつ増量，維持量 2,400 mg/日）および非ステロイド性抗炎症薬（セレコキシブ 200 mg/日）の内服を開始した。ロピバカインの硬膜外腔持続注入とブプレノルフィンの持続皮下注を漸減中止し，外来通院が可能となった。しかし，NRSで5の痛みが持続し，痛みの治療と局所血流改善を目的として脊髄刺激療法を予定した。

患者を手術台上で腹臥位とし，両足部に経皮酸素ガス分圧測定装置〔TCM400（ラジオメーター社）〕を装着した。第2/3腰椎椎間から脊髄刺激電極を第10胸椎レベルの硬膜外腔に留置し，電気刺激で右下肢全体に刺激感覚を得られた。さらに，第4/5腰椎椎間から脊髄刺激電極を第1腰椎レベルの硬膜外腔に挿入し，電気刺激で右第1足趾を中心とした足部全体に刺激感覚が得られた。手術室入室時の組織酸素分圧（tcpO<sub>2</sub>）は左足部 30–40 mmHg に対して右足部 0–2 mmHg（図1）であった。脊髄の試験刺激を開始した後から，右足部の tcpO<sub>2</sub> は 10–15 mmHg へと漸増し，最大 30 mmHg に上昇した（図1）。試験刺激開始から 80 分後には，右第1趾切断部から出血しだした。試験刺激術中に痛みは即時的に軽減しなかったが，tcpO<sub>2</sub> の上昇および右第1趾の出血から，右下肢血流増加の効果が期待できると判断し，脊髄刺激ジェネレーターを右下腹部に一次的に埋め込んで手術を終了した。

術後は脊髄刺激療法により，痛みは NRS で 2 と軽減し，ブプレノルフィン坐薬を中止しても痛みは増強しなかった。術後 7 週間目の tcpO<sub>2</sub> は，右足部は 18–28 mmHg，

左足部は 60 mmHg に上昇していた。術後 8 週間目の下肢血管造影で，下肢血流は増加していた。

### III 考 察

脊髄刺激療法は難治性疼痛疾患のみならず，末梢循環障害や狭心症などの非疼痛性疾患にも適応が広がっている。本症例は各種の治療に抵抗性の虚血性疾患であった。局所麻酔薬の硬膜外腔持続注入は血流改善や痛みの治療に有用とされる。しかし，本症例では詳細な機序は不明であるが，中枢神経系レベルでの侵害受容応答の過剰興奮により硬膜外腔持続注入に対して抵抗性を示したと推測される。このような理由から痛みの治療だけでなく血流改善を目的として脊髄刺激療法を選択した。

脊髄刺激療法の作用機序は，脊髄での侵害受容性神経伝達物質の分泌抑制や下行性疼痛抑制系の賦活化，局所循環の改善による効果など，複数の鎮痛機序が考えられている。虚血痛に対する鎮痛効果は，脊髄刺激により介在ニューロンを介してカプサイシン受容体含有求心性線維が逆行性に刺激され，CGRP や一酸化窒素が末梢組織中に放出されることによる血管拡張作用との関連が推測されている<sup>2)</sup>。さらに，脊髄刺激は自律神経系を直接的に調節し，二次的に交感神経の緊張を低下させ，血管拡張作用を持つことも推測されている<sup>3,4)</sup>。

経皮的酸素分圧（tcpO<sub>2</sub>）は局所組織血流量や皮膚の酸素拡散能および酸素消費量を反映し<sup>5)</sup>，末梢組織での微小循環の評価法として広く利用されている。足趾血圧や足関節・上腕血圧比などは，微小循環の変動に対する感度が低く，脊髄刺激療法による治療効果の判定には有用で

ないとされている<sup>6)</sup>。虚血肢の tcpO<sub>2</sub> は、重症度判定のみならず、長期的な予後予測の指標としても有用である<sup>7)</sup>。末梢血管障害に対する脊髄刺激療法の有効性について、鎮痛効果だけでなく血流改善の効果からも評価し、術前の tcpO<sub>2</sub> 値が将来的な四肢保存率や大四肢切断率を予測する指標となる可能性が示されている<sup>8)</sup>。

本邦では脊髄刺激療法の実施に当たり、刺激電極を留置後に、試験的な刺激期間を設けて鎮痛効果や日常生活の改善を評価した上で、ジェネレーターの埋め込みを選択する施設が多い。われわれも基本的には同様の治療方針である。しかし、本症例では痛みの軽減だけでなく虚血性病変に対する血流改善も大きな目的であり、急速進行性の病態を抑制すること、創部治癒の観点からも早急な血流改善が望まれた。

本症例は1本目の電極リードは電気刺激による刺激感覚を右下肢全体に得られるように留置し、2本目の電極リードは電気刺激による刺激感覚を痛みの中心である右足部に限局して得られるように留置した。2本目の刺激電極の留置部位の決定を慎重に行ったので、留置に90分を要した。その間に右足部の tcpO<sub>2</sub> は上昇し(20 mmHg以上)、患部から出血しだした。

末梢血管障害に対する脊髄刺激療法の効果として、術前の tcpO<sub>2</sub> 値が10 mmHg以上30 mmHg以下あるいは術前の tcpO<sub>2</sub> 値が10 mmHg以下で、試験刺激72時間後に20 mmHg以上となる場合には、術後の四肢保存率が向上する<sup>8)</sup>。平均5.6 ± 3.8日の試験刺激期間に tcpO<sub>2</sub> が上昇すれば、痛みは軽減する<sup>9)</sup>。試験刺激時に tcpO<sub>2</sub> が上昇した症例は、永久埋め込み術後に、tcpO<sub>2</sub> はさらに上昇し、痛みは軽減し、日常生活が改善することが報告されている<sup>10)</sup>。このような報告を基に、本症例では試験刺激時に tcpO<sub>2</sub> が20 mmHg以上上昇したので、一期的にジェネレーター埋め込んだ。7週間目の再評価で、tcpO<sub>2</sub> はさらに改善していた。

脊髄刺激療法の適応を判断する時に、tcpO<sub>2</sub> は痛みとは異なるパラメーターとなり得る可能性が示唆される。一期的にジェネレーターを埋め込んだ利点として、一度の手術で終わり、低侵襲となり患者の負担は軽減する。さらに、手術に伴う感染や合併症の危険性を減少させることが挙げられる。しかし、脊髄刺激療法の効果が十分に

ない場合には、電極リードおよびジェネレーターを後日抜去する必要がある点が欠点であるので、その適応は慎重に検討しなければならない。

下肢の虚血性疾患に対する脊髄刺激療法では、痛みの軽減と血流改善が治療方針の決定に重要であり、その評価には感度の高い tcpO<sub>2</sub> が有用であることが示唆された。

## 文 献

- 1) Claeys LG, Berg W, Jonas S. Spinal cord stimulation in the treatment of chronic critical limb ischemia. *Acta Neurochir Suppl* 2007; 97: 259–65.
- 2) Croom JE, Foreman RD, Chandler MJ, et al. Cutaneous vasodilation during dorsal column stimulation is mediated by dorsal roots and CGRP. *Am J Physiol* 1997; 272: H950–7.
- 3) Wu M, Komori N, Qin C, et al. Roles of peripheral terminals of transient receptor potential vanilloid-1 containing sensory fibers in spinal cord stimulation-induced peripheral vasodilation. *Brain Res* 2007; 1156: 80–92.
- 4) Croom JE, Foreman RD, Chandler MJ, et al. Role of nitric oxide in cutaneous blood flow increases in the rat hindpaw during dorsal column stimulation. *Neurosurgery* 1997; 40: 565–70.
- 5) Iabichella ML, Melillo E, Mosti G. A review of microvascular measurements in wound healing. *Int J Low Extrem Wounds* 2006; 5: 181–99.
- 6) Petrakis E, Sciacca V. Prospective study of transcutaneous oxygen tension (TcPO<sub>2</sub>) measurement in the testing period of spinal cord stimulation in diabetic patients with critical lower limb ischaemia. *Int Angiol* 2000; 19: 18–25.
- 7) Cina C, Katsamouris A, Megerman J, et al. Utility of transcutaneous oxygen tension measurements in peripheral arterial occlusive disease. *J Vasc Surg* 1984; 1: 362–71.
- 8) Horsch S, Schulte S, Hess S. Spinal cord stimulation in the treatment of peripheral vascular disease: results of a single-center study of 258 patients. *Angiology* 2004; 55: 111–8.
- 9) Amann W, Berg P, Gersbach P, et al. Spinal cord stimulation in the treatment of non-reconstructable stable critical leg ischaemia: results of the European Peripheral Vascular Disease Outcome Study (SCS-EPOS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 26: 280–6.
- 10) Provenzano DA, Jarzabek G, Georgevich P. The utilization of transcutaneous oxygen pressures to guide decision-making for spinal cord stimulation implantation for inoperable peripheral vascular disease: a report of two cases. *Pain Physician* 2008; 11: 909–16.

## Spinal cord stimulation and intraoperative transcutaneous oxygen pressure : report of a case

Keisuke ISHIKAWA \*<sup>1</sup>, Masahiko SUMITANI \*<sup>1</sup>, Masahiro SHIN \*<sup>2</sup>, Gou ICHIHARA \*<sup>1</sup>,  
Kanao SATO \*<sup>1</sup>, Hiroshi SEKIYAMA \*<sup>1</sup>, Yoshitsugu YAMADA \*<sup>1</sup>

\*<sup>1</sup>Department of Anesthesiology and Pain Relief Center, University of Tokyo Hospital

\*<sup>2</sup>Department of Neurosurgery, University of Tokyo Hospital

We report a patient with limb ischemia whose peripheral tissue oxygen tension predicted good results with spinal cord stimulation. A 65-year-old man underwent amputation of the right first toe because of arteriosclerosis obliterans. Pain persisted in the stump. Surgical sympathectomy and medications did not improve peripheral circulation or pain of the toe. Electrical test stimulation of the spinal cord did not lessen the pain; however, tissue oxygen tension increased and blood began to ooze in the toe during the electrical stimulation. A pulse generator was implanted immediately after test stimulation. Spinal cord stimulation gradually lessened the pain. Angiography showed improved circulation to the affected foot. We conclude that peripheral tissue oxygen tension during electrical test stimulation of the spinal cord can be a good predictor to implant a pulse generator for the treatment of ischemic limb.

**Keywords:** spinal cord stimulation, transcutaneous oxygen pressure, peripheral arterial disease

Journal of Japan Society of Pain Clinicians (JJSPC) Vol.18 No.1, 2011

## Neuropathic Pain Symptom Inventory 日本語版を用いて 脊髄損傷後疼痛の治療効果を評価した1例

平井絢子\*<sup>1</sup> 住谷昌彦\*<sup>2</sup> 富岡俊也\*<sup>2</sup>  
関山裕詩\*<sup>2</sup> 山田芳嗣\*<sup>2</sup>

[要旨] 混合性結合組織病(MCTD)の経過中に生じた脊髄炎により脊髄損傷後疼痛に類似した難治性の神経障害性疼痛を呈した患者に対して、ガバペンチンを400mg/日から開始し2週間で2,000mg/日まで短期間に漸増することによりVAS(0-100mm)は70/100から30/100に低下した。疼痛の重症度評価にはVAS以外にNeuropathic Pain Symptom Inventory(NPSI)日本語版も用い、治療前後で38から15に低下した。ガバペンチンを極短期間に漸増することで神経障害性疼痛の治療期間を飛躍的に短縮することができ、NPSIはVASの推移とも並行し、神経障害性疼痛のより詳細な重症度評価に有用と考えられる。

キーワード：神経障害性疼痛、ガバペンチン、Neuropathic Pain Symptom Inventory日本語版

### はじめに

膠原病やその類縁疾患の中には経過中にまれに脊髄炎を発症し、脊髄損傷後疼痛に類似した神経障害性疼痛を生じることがある。脊髄損傷後疼痛は薬物療法や神経ブロック療法などさまざまな治療法が試みられているが治療抵抗性であることが多く慢性化し、quality of life(QOL)を大きく損なう。しかし近年、脊髄損傷後疼痛などの神経障害性疼痛に対するガバペンチンの有効性が多数報告されている。今回われわれは、混合性結合組織病(mixed connective tissue disease : MCTD)の経過中に脊髄炎を生じた非常にまれな神経障害性疼痛症例に対してガバペンチンの短期間漸増投与が著効し、また疼痛の重症度評価にNeuropathic Pain Symptom Inventory(NPSI)

を邦訳して用いたので報告する。

### I 症 例

65歳、女性。身長146cm、体重49.2kg。

主訴：胸背部痛、しびれ。

現病歴：29歳時にMCTDと診断され、プレドニゾロン5mg/日の内服を行っていた。65歳時に左肩甲部に焼けるような痛みとしびれが出現し、徐々に臍上部から胸背部へと疼痛範囲が拡大した。2ヵ月後には左上下肢の脱力が出現し歩行困難となり神経内科に入院した。Lhermitte兆候陽性、徒手筋力テストでは左上肢のすべての筋が4/5と左下肢のすべての筋が3/5に低下(右上下肢の筋力は正常)し、両側下肢腱反射が減弱していた。感覚系の異常として、第6頸椎レベル以下の表在感覚が左優位に中等度低

\*<sup>1</sup> 虎の門病院麻酔科

\*<sup>2</sup> 東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター

受理日 2010. 9. 2.

採択日 2011. 2. 2.

著者連絡先

〒113-0033

住谷昌彦

東京都文京区本郷7-3-1  
東京大学医学部附属病院  
麻酔科・痛みセンター

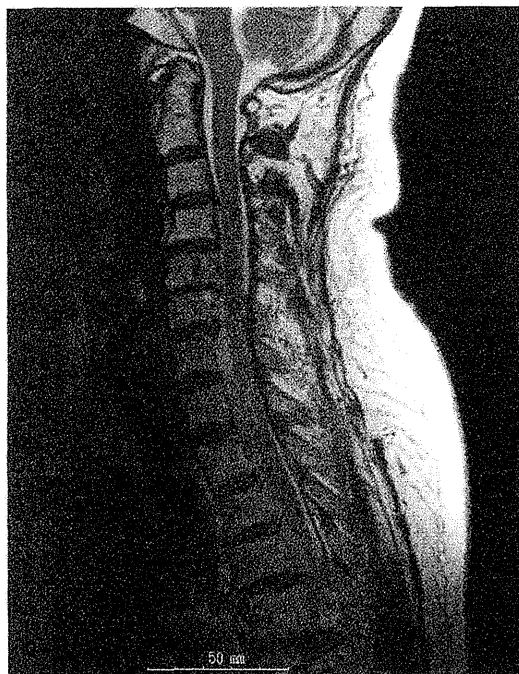


図1 脊髄MRI  
T2強調画像で第1胸椎レベル脊髄を中心に頭尾方向に約4cmの高信号域を示す。

下し、両側第3胸椎皮膚分節に針で差し込まれるような痛みと灼熱感を訴えた。脊髄MRI T2強調画像で第1胸椎レベルの脊髄内高信号領域があり(図1)、感染性変化、腫瘍性変化、多発性硬化症の可能性を除外し、MCTDに起因した脊髄炎と診断された。神経内科でステロイドパルス療法を3クール施行後、プレドニゾロン40mg/日が開始され、左上下肢の筋力と脊髄MRIでの炎症所見が改善した。アミトリプチリン10mg/日を投与されていたが痛みの改善はなく、発症から約3ヵ月後に当科を受診した。

当科初診時、visual analogue scale(VAS:0-100mm)は70/100であった。またNPSI日本語版では、焼けつくような自発痛、圧迫されるような自発痛、電気ショックのような発作痛、針でチクチクとつつかれるような、ビリビリとしびれたような異常感覚を特に強く訴え、総得点は38であった(表1)。口渇が強いためアミトリプチリンの内服を中止し、ガバペン

チン400mg/日の投与を開始した。その後1日ごとに200mgから400mgずつガバペンチンを漸増し14日で2,000mg/日まで増量した。ガバペンチンの漸増に伴い痛みは改善し、当科での治療開始から14日後にはVAS 30/100, NPSI 15に改善した。神経障害性疼痛は漸減し、当科受診から6ヵ月の時点でほぼ消失し、現在、3年を経て再発していない。

## II 考 察

膠原病やその類縁疾患の中には経過中にまれに脊髄炎を生じるものがあり、自己抗体等による脊髄微小血管の炎症や梗塞によると考えられている。このような膠原病関連脊髄炎の中では全身性エリテマトーデスでの報告が最も多く、全身性エリテマトーデス患者の1~3%に生じるとされる。MCTDも神経症状として末梢神経炎、三叉神経痛、痙攣などを生じることがあるが、脊髄炎の発症は非常にまれであり、これまで8症例しか報告されていない。膠原病関連脊髄炎の治療法は確立されたものではなく、ステロイドパルス療法や免疫抑制療法が行われている<sup>1)</sup>。

脊髄炎を発症すると運動障害だけでなく感覚神経系の障害として神経障害性疼痛を生じることがある。神経障害性疼痛には薬物療法、理学療法、神経ブロック療法、脊髄刺激療法などさまざまな治療法が試みられているが、いまだに決定的な治療法は確立されていない。ガバペンチンは複数の末梢性神経障害性疼痛疾患に対する高い有効性から、欧米の神経障害性疼痛薬物療法指針<sup>2),3)</sup>で第一選択薬とされており、中枢性神経障害性疼痛である脊髄損傷後疼痛に対する有効性も報告されている<sup>3)</sup>。神経障害性疼痛に対するガバペンチンの実際の投与スケジュールを検討した報告では、ガバペンチンの鎮痛効果は投与開始1週目で出現し、その投与量は900~1,200mg/日であり、明らかな臨床症状の改善は投与開始から2週目で、その投与量は1,800mg/日とされる。この間20~30%の症例に眠気、めまいの

表1 ガバペンチンによる治療開始前後でのNPSI日本語版の変化

疼痛のタイプ		治療前	治療後
自発痛	焼けつくような	6	4
	絞り上げられるような	0	0
	圧迫されるような	4	0
発作痛	電気ショックのような	8	5
	刃物で刺されるような	2	0
誘発痛	皮膚をこすられると	2	0
	皮膚を押されると	0	0
	冷たいもので触れると	0	0
異常感覚	針でチクチクとつつかれるような	8	3
	ビリビリとしびれたような	8	3
得点総計		38	15

副作用を認めたがほぼ10日以内に消失したとしている<sup>4)</sup>。神経障害性疼痛に対してガバペンチンを使用する際は、一時的に眠気等の副作用が出現することを十分に説明した上で、短期間に漸次増量し有効量に早く到達させることで疼痛緩和と患者満足度が得られると考えられ、本症例でもガバペンチンを投与開始時の400mg/日から2週間で2,000mg/日まで増量し、服薬開始時に現われ速やかに消失した軽度の眠気のみで重篤な副作用を生じることなく良好な鎮痛効果が得られた。

また、疼痛の重症度評価をVASとともにNPSI日本語版を用いて行った。NPSIは神経障害性疼痛の症状を自発痛、発作痛、誘発痛、異常感覚の4要素に分類して、それぞれの重症度を0～10の11段階で評価する質問紙である(表1)。NPSI原本<sup>5)</sup>をわれわれと非医療専門家が邦訳し、さらにその邦訳分を日英2言語使用者の非医療専門家が英訳し、原本との相違点を確認後、再び日本語訳の校正を行って日本語版を作成した<sup>6)</sup>。疼痛発症機序が明らかにできれば原因療法が可能となるが、神経障害性疼痛患者の疼痛発症機序を解明することは現時点では難しい。そこで、臨床的に疼痛発症機序を推測する方法として疼痛の性質を評価することが有用である<sup>7)</sup>。NPSIは神経障害性疼痛の性質を評価し、治療効果判定の感度が高いことが海外では検証<sup>8)</sup>されてお

り、本症例でもガバペンチン投与前後でNPSIは38から15に減少しVASの推移と並行していたが、“焼けつくような”性質の痛みは治療前後で6から4に減少するにとどまったのに対して、“針でチクチクとつつかれるような”痛みは8から3に減少し“圧迫されるような”痛みは4から0に減少した。このように、痛みの性質によって治療効果は大きく異なった。

今回は1例の報告だけであるが、このような薬物療法の効果と痛みの性質の変化を調査することによって、今後、神経障害性疼痛の各要素に特異的な発症機序やそれに対する薬物療法の選択基準の作成につながる可能性が示唆される。したがって、VAS以外にNPSIのような評価尺度の使用が臨床的に有用であると考えられ、今後NPSI日本語版の妥当性と信頼性の検証が行われなければならない。

### まとめ

膠原病に関連した脊髄炎による神経障害性疼痛に対して、ガバペンチンの短期間漸増投与が著効した。神経障害性疼痛の評価はNPSI日本語版を用い、ガバペンチンによるVASの減少とNPSI日本語版の減少の推移は並行していた。NPSI日本語版は、神経障害性疼痛の重症度評価および治療効果の評価に有効であると考えられた。

### 参考文献

- 1) Bhinder S, Harbour K, Majithia V : Transverse myelitis, a rare neurological manifestation of mixed connective tissue disease - a case report and a review of literature. *Clin Rheumatol* 26 : 445-447, 2007
- 2) Gilron I, Watson CPN, Cahill CM, et al. : Neuropathic pain : a practical guide for the clinician. *CMAJ* 175 : 265-275, 2006
- 3) Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. : Pharmacologic management of neuropathic pain : evidence-based recommendations. *Pain* 132 : 237-251, 2007
- 4) Backonja M, Glanzman RL : Gabapentin dosing for neuropathic pain : evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther* 25 : 81-104, 2003
- 5) Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, et al. : Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory.
- 6) 住谷昌彦, 山田芳嗣 : 神経障害性疼痛の重症度評価, 痛みのマネジメント. *エルゼビア・ジャパン, Excerpta Medica*, 東京, 2010, 18-19
- 7) Sumitani M, Miyauchi S, McCabe CS, et al. : Mirror visual feedback alleviates deafferentation pain, depending on qualitative aspects of the pain : a preliminary report. *Rheumatology* 47 : 1038-1043, 2008
- 8) Crawford B, Bouhassira D, Wong A, et al. : Conceptual adequacy of the neuropathic pain symptom inventory in six countries. *Health Qual Life Outcomes* 6 : 62, 2008

## Evaluation of the Severity of Neuropathic Pain Due to MCTD-related Myelitis, Using the Japanese Version of the Neuropathic Pain Symptom Inventory (Case Report)

Ayako HIRAI\*<sup>1</sup>, Masahiko SUMITANI\*<sup>2</sup>, Toshiya TOMIOKA\*<sup>2</sup>,  
Hiroshi SEKIYAMA\*<sup>2</sup>, Yoshitsugu YAMADA\*<sup>2</sup>

\*<sup>1</sup>Department of Anesthesiology, Toranomon Hospital

\*<sup>2</sup>Department of Anesthesiology and Pain Relief Center, The University of Tokyo Hospital

A 65-years-old woman, who had suffered from mixed connective tissue disease(MCTD), had back pain and numbness, and the symptoms expanded to her left limbs. From the MRI study and neurological findings, she was diagnosed as having MCTD-related myelitis. Three months after she first experienced such pain, we began to prescribe gabapentin 400 mg/day orally and gradually increased the dosage to 2,000 mg/day within 2 weeks. Two weeks after the initiation of our treatment, her pain was alleviated considerably, the visual analogue scale score improved from 7 to 3, and the Japanese version of the Neuropathic Pain Symptom Inventory(NPSI)score improved from 38 to 15 as well. Thus we truly succeeded in treating neuropathic pain rapidly due to the gradual increase of gabapentin in the short term. Furthermore, we suggest that NPSI is useful for evaluating the severity of neuropathic pain and the analgesic effects of its treatments.

Key Words : Neuropathic pain, Gabapentin, Neuropathic Pain Symptom Inventory

The Journal of Japan Society for Clinical Anesthesia Vol.31 No.4, 2011

## ◆ 症 例

## 脊髄電気刺激療法による神経障害痛に併発した睡眠障害の改善を客観的に評価した 2 症例

大淵麻衣子\*1 住谷昌彦\*1 平井絢子\*2 佐藤可奈子\*1 富岡俊也\*1  
小川 真\*1 辛 正廣\*3 関山裕詩\*1 山田芳嗣\*1

**要旨** 慢性痛の重大な併発症として睡眠障害が挙げられるが、睡眠障害は患者の自覚的な訴えやアンケート調査によってしか評価されていない。睡眠・覚醒リズムを判定することができる腕時計型高感度加速度センサー (actigraphy®) を用いて慢性痛患者の睡眠障害を脊髄電気刺激療法の前後で客観的に評価した 2 症例を報告する。症例 1 は腕神経叢引き抜き損傷後痛み、症例 2 は閉塞性動脈性硬化症による足趾切断術後の難治性の痛みであった。いずれも薬物療法抵抗性の痛みであり、深刻な睡眠障害を併発していたことを客観的に評価できた。両症例とも脊髄刺激療法の導入によって睡眠効率 (就床から起床までの時間に対する実睡眠時間の割合) が改善した。難治性痛みの治療は痛みだけでなく quality of life (QOL) の改善が重要であるが、睡眠障害の客観的評価は新たな評価基準に成りうる可能性がある。

**キーワード** 慢性痛, 神経障害痛, 睡眠障害, actigraphy®

(日本ペインクリニック学会誌 Vol.18 No.2, 44~47, 2011)

## I はじめに

神経障害痛を代表とする慢性痛患者の 70-80% が睡眠障害を罹患しているとされ、痛みとともに著明な QOL 低下を招く併発症である。これまで慢性痛に関連した睡眠障害の評価は主に患者の主観的な訴えやアンケート調査を基に評価されており、客観的で定量的な評価は十分に行われていない。そこで今回われわれは、脊髄電気刺激療法 (spinal cord stimulation: SCS) を実施した神経障害痛患者 2 名を対象に、SCS 導入前日から導入後 6 日目まで actigraphy® を装着させ、睡眠効率 (= 就床時間内における actigraphy® によって睡眠状態であると判断された時間の割合) を指標とする睡眠障害の客観的評価を行った。

## II 症 例

## &lt; 症例 1 &gt;

58 歳女性で、2 年前に全型腕神経叢引き抜き損傷と左副神経損傷と診断され、第 4-6 肋間神経-筋皮神経縫合術を施行されていた。受傷直後から左上肢全体の痛みがあり、複数の薬物療法で寛解しないため、SCS を実施した。SCS 施行前の視覚的アナログスケール (visual analogue scale: VAS) による痛みの強さは 70 (0-100) だった。第 2 頸椎レベル硬膜外腔に刺激電極を挿入し、SCS 療法を実施すると左前腕~手まで広がる良好な刺激感が得られ、SCS 実施直後から痛みは VAS が 30 まで軽減した。

SCS 導入前日から導入後 6 日目まで actigraphy® を毎日 20:00 以降の入眠時から起床時まで装着させ、入床時間や睡眠総時間が大きくばらつく際にも睡眠を概念的に評価できる睡眠効率<sup>1)</sup> [= 睡眠時間 (分)/床上時間 (分)] を SCS 導入前後で計測した。SCS 挿入当日は SCS の設定の問題から入眠時には SCS を使用せず、また創部痛の関与が考えられるため評価の対象としなかった。50 歳代健常者の睡眠効率は 73-95%<sup>1)</sup> とされるが、本症例では SCS 導入前日は 63.5% であった。患者は、SCS 電極挿入

\*1 東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター

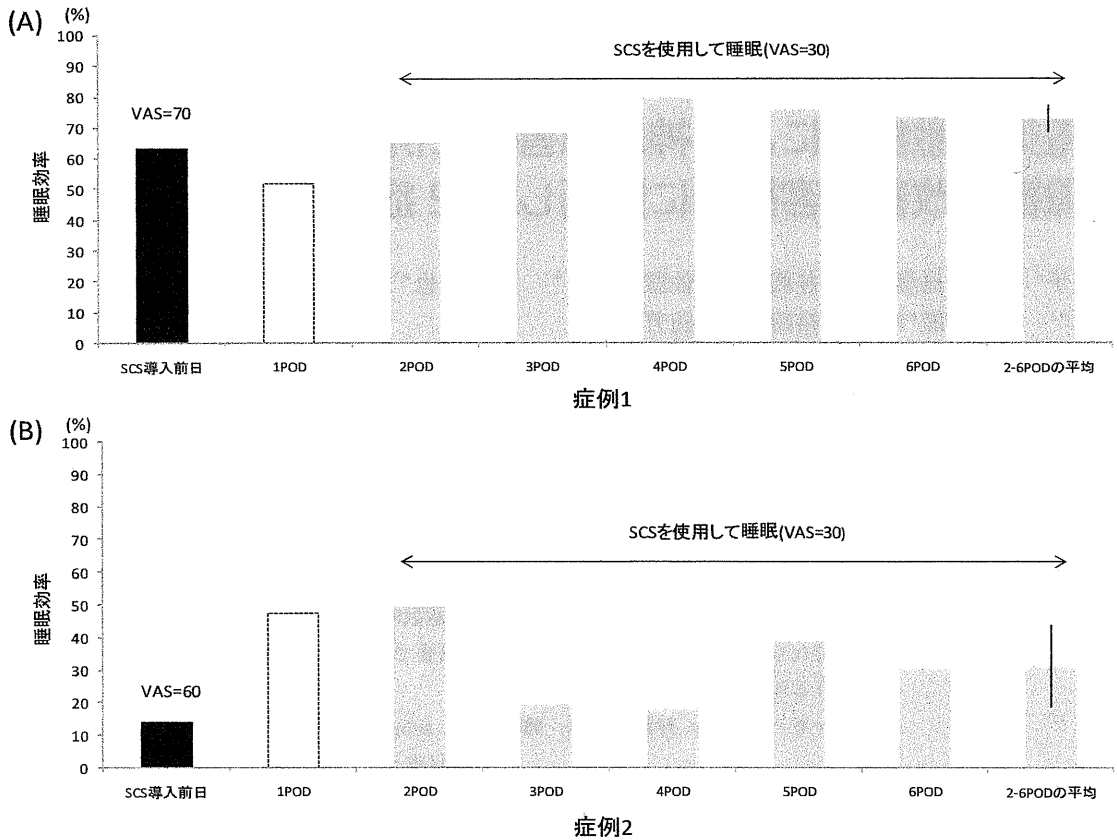
\*2 虎の門病院麻酔科

\*3 東京大学医学部附属病院脳神経外科

J-STAGE 早期公開論文 (2011 年 5 月 18 日早期公開)

著者連絡先 住谷昌彦  
〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1  
東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター





**図1 各症例におけるSCS療法前後での睡眠効率とVASの推移**  
 症例1:SCS導入前は睡眠効率が63.5%、VASは70であったが、導入後2~6日間の睡眠効率は72.3±5.9(平均±標準偏差)%,VASは30であった(A).  
 症例2:SCS導入前は睡眠効率が14.0%、VASは60であったが、導入後2~6日間の睡眠効率は31.5±13.2%,VASは30であった(B).  
 VAS: visual analogue scale, POD: post-operative day

翌日から覚醒時に任意の時間および回数、刺激設定でSCSを使用した。SCS導入後2~6日間の睡眠効率は72.3±5.9%(平均±標準偏差)であり、痛みとともに睡眠効率が改善した(図1A)。患者の主観的な熟眠感もSCS導入後に改善した。

<症例2>

右下肢閉塞性動脈硬化症に罹患した65歳男性で、SCS導入6カ月前から両足趾の蒼白と右第1趾の擦傷および安静時痛が生じ、徐々に腫脹、黒色化、潰瘍化が進行した。右第1趾切断術を施行したが、術後も切断部位の強い痛みが残存し(VASで60)、各種薬物療法や外科的腰部交感神経節切除術を施行したが、痛みは不変だった。痛みの緩和および局所血流改善目的でSCSを施行した。第10胸椎レベルと第1腰椎レベルでのSCSを実施し、痛みはVASで30に改善した。

本患者に対しても症例1と同様にSCS施行前日から施行6日目までactigraphy®を用いた睡眠障害の評価を行い、SCS実施当日は評価対象外とした。患者はSCS電極挿入翌日から覚醒時に任意の時間および回数、刺激設定でSCSを使用した。SCS導入前は14.0%であった睡眠効率がSCS導入2~6日間は31.5±13.2%となり、痛みの改善とともに睡眠効率が改善した(図1B)。SCSによって熟眠感の改善を自覚したが、この患者と同年代の健常者の睡眠効率は62.0-89.0%<sup>1)</sup>とされ、残存する痛みとともに睡眠障害に対する治療が今後も必要である。

III 考 察

睡眠障害は、難治性痛みの最も一般的な併存症状の一つである。痛みは睡眠障害のさまざまな症状と関連があり、痛みが睡眠障害を引き起こすだけではなく、睡眠障

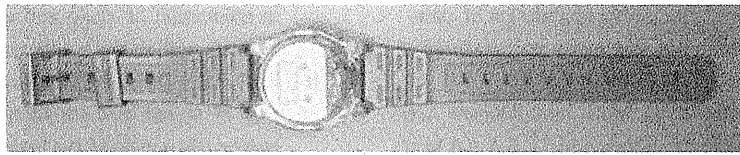


図2 腕時計型高感度加速度センサー (actigraphy®)

害がさらに痛みやそれに伴う抑うつ状態を悪化させる<sup>2)</sup>。具体的には、睡眠導入の困難、頻回の中途覚醒、早朝覚醒、日中の眠気、いびき、覚醒時の不快感、不十分な睡眠時間(6時間未満)のいずれの要因も痛みを増悪させる。また、深い睡眠時に出現する $\delta$ 波は身体組織の修復や免疫反応の正常化と関連しているが、睡眠中に $\delta$ 波が欠損すると関節痛、筋肉痛、頭痛などの痛み症状を訴える頻度が高いことなども報告されている<sup>2)</sup>。さらには、健常者の睡眠を実験的に阻害すると痛みの閾値が低下する<sup>3)</sup>。このように睡眠障害は、痛みが付随する一症状というだけでなく、それを相乗的に増悪させるため、痛みとともに睡眠障害の評価・治療が重要である。

Actigraphy®は米国国立衛生研究所の技術サポートを受けて開発された高感度加速度センサーで、被験者の微細な体動を感知して単位時間ごとの活動量を計測・記録できる。一般的に覚醒時には活動量が多く睡眠時には活動量が少ないことを利用し(ただし、活動量の少ない覚醒時と睡眠時の区別はほぼ正確に行われる)、actigraphy®から得られた活動量を特定のアルゴリズムを適用することによって睡眠・覚醒の自動判定を行える。Actigraphy®によって得られた活動・睡眠の判定は、脳波を基準とした活動・睡眠の標準的な検査方法である睡眠ポリソムノグラフの結果と高い相関性があり信頼性が高い<sup>4)</sup>。睡眠障害の評価はこれまでさまざまな方法を用いて行われている。最も簡便な方法は、睡眠障害を訴える患者の睡眠・覚醒パターンを患者あるいはその家族が睡眠日誌やアンケートに記録する方法だが、このような方法では睡眠中の現象を患者本人が把握することは困難であり、また家族にとっても夜間の負担が大きい欠点がある。さらに、アンケート調査などでは主観的な評価しか行えず、客観性は保証されない。客観的な睡眠障害の代表的な評価方法としては、睡眠ポリソムノグラフが挙げられる。睡眠ポリソムノグラフは、脳波、眼球運動、筋電図、心電図、呼吸センサー等を組み合わせて実施するため睡眠に関する詳細な情報が得られ睡眠評価のゴールドスタンダードであるが、被験者の負担は大きい。また、睡眠ポリソムノグラフから得られた情報の解析は膨大で高い専門性と

経験が必要であり簡便性がきわめて低い<sup>5)</sup>。一方、actigraphy®は被験者の負担はほとんどなく、非侵襲的に長期間にわたって客観的な睡眠・覚醒リズムの記録が可能であることから、小児から高齢者までの幅広い年代の臨床患者を対象に睡眠障害や行動障害、睡眠時無呼吸症候群などの評価に広く使用されている<sup>6,7)</sup>。Actigraphy®では活動量のみから睡眠・覚醒リズムを判定するため、睡眠深度やREM/non-REM睡眠の区別はできないが、actigraphy®による睡眠判定は睡眠ポリソムノグラフの睡眠判定と健常者では90%以上、睡眠障害患者でも78-95%合致すると報告されており信用性の高い検査である。

今回われわれは、actigraphy®を用いて難治性の痛みの患者の睡眠障害を客観的に評価することに成功した。さらに、SCSによって痛みと全体的な睡眠障害の両方の改善を認め、SCSによる痛みの緩和が睡眠障害の改善に繋がったと考えられる。痛みと睡眠障害はともに、患者の身体的、精神的、社会的機能に悪影響を与え、QOLを低下させる因子である<sup>8,9)</sup>。SCSは痛みの改善に伴ってQOLが改善する<sup>10)</sup>、このことは睡眠障害の改善とも関連している可能性がある。今後は症例を重ねてさらなる検討が必要であるが、慢性痛患者の睡眠障害の診断補助、治療評価、臨床研究などにおいてもactigraphy®は広く用いられる可能性がある。ただし、今回われわれが用いた睡眠評価はSCS実施前は1日しかなく入院という睡眠環境の変化によって結果が修飾されている可能性が限界点として挙げられる。

本稿の要旨は、日本ペインクリニック学会第43回大会(2009年7月、名古屋)において発表した。

## 文 献

- 1) Hirshkowitz M, Sharafkhaneh A. Diagnostic assessment methods. In: Kryger MH, editor. Atlas of clinical sleep medicine. Philadelphia, Saunders, 2009, pp261-82.
- 2) Wachholtz A, Binks M, Suzuki A, et al. Sleep disturbance and pain in an obese residential treatment-seeking population. Clin J Pain 2009; 25: 584-9.
- 3) Tiede W, Magerl W, Baumgärtner U, et al. Sleep restriction

- attenuates amplitudes and attentional modulation of pain-related evoked potentials, but augments pain ratings in healthy volunteers. *Pain* 2010; 148: 36–42.
- 4) Gotoh Y. The latest model of the mini-motionlogger Actigraph made by Ambulatory Monitoring Inc. U.S.A (A.M.I). *J Int Soc Life Info Sci (ISLIS)* 2006 ; 24 : 429–30.
  - 5) 田村義之, 千葉 茂. 睡眠障害の臨床におけるアクティグラフの有用性. *モダンフィジシャン* 2005; 25: 23–8.
  - 6) Litter M, Kushida C, Anderson WM, et al. Practice parameters for the role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms: an update for 2002. *Sleep* 2003; 26: 337–41.
  - 7) Laakso ML, Leinonen L, Lindblom N, et al. Wrist actigraphy in estimation of sleep and wake in intellectually disabled subjects with motor handicaps. *Sleep Med* 2004; 5: 541–50.
  - 8) Taylor RS, Taylor RJ, Van Buyten JP, et al. The cost effectiveness of spinal cord stimulation in the treatment of pain: a systematic review of the literature. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27: 370–8.
  - 9) De Andrés J, Van Buyten JP. Neural modulation by stimulation. *Pain Pract* 2006; 6: 39–45.
  - 10) Lee AW, Pilitsis JG. Spinal cord stimulation: indications and outcomes. *Neurosurg Focus* 2006; 21: E3.

### Objective evaluation of neuropathic pain-related sleep disorders treated by spinal cord stimulation : two case reports

Maiko OBUCHI<sup>\*1</sup>, Masahiko SUMITANI<sup>\*1</sup>, Ayako HIRAI<sup>\*2</sup>, Kanako SATO<sup>\*1</sup>, Toshiya TOMIOKA<sup>\*1</sup>, Makoto OGAWA<sup>\*1</sup>, Masahiro SHIN<sup>\*3</sup>, Hiroshi SEKIYAMA<sup>\*1</sup>, Yoshitsugu YAMADA<sup>\*1</sup>

<sup>\*1</sup>Department of Anesthesiology and Pain Relief Center, The University of Tokyo Hospital

<sup>\*2</sup>Department of Anesthesia, Toranomon Hospital

<sup>\*3</sup>Department of Neurosurgery, The University of Tokyo Hospital

Although sleep disorders are serious complications of chronic pain, they have only been subjectively assessed on the basis of patients' complaints or questionnaires. Here, we report two neuropathic pain cases in which we objectively evaluated chronic pain-related sleep disorders with the use of actigraphy. Actigraphy is a wrist-watch-typed medical instrument that can estimate participants' sleep/wake patterns. Both patients exhibited refractory pain and had severe sleeping difficulties. Having each patient wear an actigraphy, we determined the change of sleep efficiency before and after the introduction of spinal cord stimulation (SCS). We succeeded in objectively demonstrating how sleep quality improves by treating sleep disorders with SCS.

**Keywords:** chronic pain, neuropathic pain, sleep disorders, actigraphy

Journal of Japan Society of Pain Clinicians (JJSPC) Vol.18 No.2, 2011

## 痛みをモニターする

小川節郎\*

[要旨] 国際疼痛学会が痛みを、「実際に組織損傷が起こったか、あるいは組織損傷の可能性のあるとき、またはそのような損傷を表す言葉によって述べられる不快な感覚と情動体験」と定義しているように、痛みという感覚はあくまで主観的なものであることから、これを客観的に評価、定量化することが困難である。しかし、臨床の場面では患者の訴える痛みにつき少しでも適切に評価する必要がある。そのために行う方法として、痛みを適正に評価するための条件、痛みのスケール、機器を用いる方法、脳画像診断、薬理的疼痛機序判別試験について解説した。今後、より客観的な評価法の開発が求められる。

キーワード：痛み、評価法、疼痛尺度、質問表

### はじめに

痛みは主観的なもので、それを客観的に測定することはできない。また「痛み」をモニターするといった場合、痛みの何を見るのかによってその評価は異なってくる。評価の対象となる項目としては、発生原因、強さ、持続時間、部位、変化の程度、痛みに影響を与える因子、社会・心理的要因の関与なども含まれてくる。一方、痛みは患者のADLに大きな影響を与えるので、このADLを評価することも痛みをモニターする手段の一つとなろう。本稿では上記の要素をふまえ、現在、臨床で用いられている痛みのモニター法につき述べる。

### I 適正な痛みの評価法の条件

日本臨床麻酔学会第29回大会における獨協医科大学・濱口眞輔氏の教育講演から引用するが、痛みを評価する上で、その方法は適正でなければならな

い。その条件としては、①診断、治療効果の判定に不可欠かつ有用であること、②医師が主観に寄らずに患者の状態を把握できるようなものであること、③患者が自分の状態を複数の医師や医療関係者に伝えられるようなものであること、④患者や医師の肉体的背景にかかわらない方法であること、そして⑤科学的に信頼性、妥当性が認められるものであること、などがあげられる。

### II 痛みのスケール

痛みの強さについては、それを線分や言語、あるいは表情を示した図、痛みの性状、心理的・行動面の変化で評価する質問表などがよく用いられている<sup>1)</sup>。

#### 1. 痛みの強さを線分や言語で表わしたもの

Visual Analogue Scale (VAS), Numerical Rating Scale (NRS), Verbal Rating Scale (VRS) が代表的なものである(図1)。

\* 日本大学医学部麻酔科学系麻酔科学分野

著者連絡先 小川節郎  
〒101-8309 東京都千代田区神田駿河台1-8-13  
駿河台日本大学病院麻酔科