

主所見  
との  
概念に  
基、発  
ンチの  
があっ  
病態生  
するも  
り混乱  
いて明  
Sには  
が報告  
する病  
えて広  
に進行  
みられ  
性で重  
とめに  
いる。  
は説明  
病態の  
るのが  
無で分  
評価す  
伝達速  
する方  
傷を評  
、他覚  
とと組  
析した  
ことか  
もある  
とでは  
られる  
CRPS  
在では

以上のように、CRPSにはさまざまな要因が関与して症状を形成していると考えられ疾患概念の確立そのものが困難であるが、定義がなければ信頼性の高い研究が不可能であり、治療法の評価も困難であるため何らかの基準が必要である。1994年に国際疼痛学会が診断基準を定めたが、その特異度が低いことが問題とされ1999年に新たな基準が提案された<sup>7)</sup>。本邦においてもCRPSの概念についての問題があり2005年にCRPS研究班が設立され、全国の臨床データに基づいた新たな判定指標が策定された(表)。

### 病態

上記のごとくCRPSに分類される症例の病態は複数の機序が関与しており、明確に述べることはできないが、歴史的にも末梢説と中枢説とがあり今日でもその論争は続いている<sup>8)</sup>。神経損傷後の痛みの機序の末梢説としては、神経腫にNaチャンネルなどが集積し刺激に対して容易に反応する病態が末梢神経に形成されるとするものであり、中枢説とは末梢神経の損傷がきっかけとなり脊髄後角に可塑的な変化がおこるとするもので、近年ではグリア細胞の役割が注目されている。神経損傷のない症例についての機序にも末梢説<sup>9)</sup>と中枢説<sup>10)</sup>とがあり、双方の関与があると思われる。

### 治療

治療には薬物治療、理学療法、神経ブロック、電気刺激療法、外科手術などが推奨されている。しかしながら、信頼性の高い臨床研究は数少なく、実際には症状から類推した病態を考慮しつつ効果をみながら治療法を選択することになる。

### 文献

- 1) Drummond PD, Finch PH, Smythe GA. Reflex sympathetic dystrophy: the significance of differing plasma catecholamine concentrations in affected and unaffected limbs. *Brain*. 1991; 114: 2025-36.
- 2) Veldman PH, Reynen HM, Arntz IE, et al. Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *Lancet*. 1993; 342: 1012-6.
- 3) Stanton-Hicks M, Janig W, Hassenbusch S, et al. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain*. 1995; 63: 127-33.
- 4) 柴田政彦, 眞下 節. 難治性疼痛と関する研究と治療の最前線. 痛み各論 Up to Date CRPSの病態と治療. 医学のあゆみ. 2007; 223: 742-6.
- 5) Atkins RM, Duckworth T, Kanis JA. Features of algodystrophy after Colles' fracture. *J Bone Joint Surg (Br)*. 1990; 72: 105-10.
- 6) Harden RN, Bruehl S, Galer BS, et al. Complex regional pain

### CRPS 判定指標 (臨床用)

病気のいずれかの時期に、以下の自覚症状のうち2項目以上該当すること。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。

1. 皮膚・爪・毛のうちいずれかに萎縮性変化
2. 関節可動域制限
3. 持続性ないしは不釣り合いな痛み、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
4. 発汗の亢進ないしは低下
5. 浮腫

診察時において、以下の他覚所見の項目を2項目以上該当すること。

1. 皮膚・爪・毛のうちいずれかに萎縮性変化
2. 関節可動域制限
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(ピンブリック)
4. 発汗の亢進ないしは低下
5. 浮腫

### CRPS 判定指標 (研究用)

病気のいずれかの時期に、以下の自覚症状のうち3項目以上該当すること。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。

1. 皮膚・爪・毛のうちいずれかに萎縮性変化
2. 関節可動域制限
3. 持続性ないしは不釣り合いな痛み、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
4. 発汗の亢進ないしは低下
5. 浮腫

診察時において、以下の他覚所見の項目を3項目以上該当すること。

1. 皮膚・爪・毛のうちいずれかに萎縮性変化
2. 関節可動域制限
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(ピンブリック)
4. 発汗の亢進ないしは低下
5. 浮腫

※但し書き 1 1994年のIASP(国際疼痛学会)のCRPS診断基準を満たし、複数の専門医がCRPSと分類することを妥当と判断した患者群と四肢の痛みを有するCRPS以外の患者とを併別する指標である。臨床用判定指標を用いることにより感度82.6%、特異度78.8%で判定でき、研究用判定指標により感度59%、特異度91.8%で判定できる。

但し書き 2 臨床用判定指標は、治療方針の決定、専門施設への紹介判断などに使用されることを目的として作成した。治療法の有効性の評価など、均一な患者群を対象とすることが望まれる場合には、研究用判定指標を採用されたい。

外傷歴がある患者の遷延する症状がCRPSによるものであるかを判断する状況(補償や訴訟など)で使用すべきでない。

また、重症度・後遺障害の有無の判定指標ではない。

syndrome: are the IASP diagnostic criteria valid and sufficiently comprehensive? *Pain*. 1999; 83: 211-9.

- 7) Bruehl S, Harden RN, Galer BS, et al. External validation of IASP diagnostic criteria for complex regional pain syndrome and proposed research diagnostic criteria. *International Association for the Study of Pain*. 1999; 81: 147-54.
- 8) Janig W, Baron R. Is CRPS I a neuropathic pain syndrome? *Pain*. 2006; 120: 227-9.
- 9) Oaklander AL, Rissmiller JG, Gelman LB, et al. Evidence of focal small-fiber axonal degeneration in complex regional pain syndrome-I (reflex sympathetic dystrophy). *Pain*. 2006; 120: 235-43.
- 10) Moseley GL. Why do people with complex regional pain syndrome take longer to recognize their affected hand? *Neurology*. 2004; 62: 2182-6.

The Journal of the Japan Society of Pain Clinicians

# 日本ペインクリニック学会誌

別冊



日本ペインクリニック学会

## ◆症 例

## セルジンガー法で硬膜外脊髄刺激電極を入れ替えた症例

松村陽子\*<sup>1</sup> 柴田政彦\*<sup>2</sup> 松田陽一\*<sup>1</sup> 松田留美子\*<sup>1</sup> 阪上 学\*<sup>1</sup>  
井上隆弥\*<sup>3</sup> 安部剛志\*<sup>1</sup> 上林卓彦\*<sup>1</sup> 真下 節\*<sup>1</sup>

**要旨** 硬膜外脊髄刺激電極埋め込み術を受けた患者で、刺激閾値が上昇し、刺激電極リード（電極リード）の断線が強く疑われたので、電極リードの入れ替えを計画した。術前の刺激閾値は上昇していたが、至適部位の刺激感が得られており、硬膜外腔の同一位置へ電極リードを再留置する必要があった。硬膜外腔の癒着が予想されたので、X線透視下に留置中の電極リードをガイドとして、セルジンガー法で、入れ替え前と同じ場所に新しい電極リードを再留置できた。新しく挿入した電極による刺激で、入れ替え前と同じ部位に刺激感が得られ、疼痛のコントロールを維持できた。セルジンガー法を用いた硬膜外脊髄刺激電極の再留置は、組織の切開を最小限にすることができ、入れ替えによる刺激電極の変位を少なくすることができる。

**キーワード** 硬膜外脊髄刺激療法、合併症、電極リード断線、セルジンガー法

(日本ペインクリニック学会誌 Vol.16 No.1, 27~29, 2009)

## I はじめに

硬膜外脊髄刺激電極埋め込み後に刺激電極リード（電極リード）の断線により十分な刺激が得られなくなった症例で、留置中の電極リードをガイドとしてセルジンガー法で電極リードを入れ替えた症例を報告する。

## II 症 例

46歳の男性で、主訴は右下肢の痛み、灼熱感としびれであった。13年前に工事現場でクレーン付トラックが体の上に倒れ受傷した。骨盤骨折、右腰仙骨神経叢損傷、膀胱破裂、尿道断裂にて手術が施行された。受傷直後よ

り、右下肢全体の感覚・運動麻痺があり、術後より右下肢全体の絞られるような痛みと灼熱感が出現した。オピオイドの硬膜外持続注入と鎮痛薬の内服で、痛みの範囲は右L5、S1神経領域に局限するようになった。残存した右下肢痛に対して、受傷5カ月後に右L5横突起切除術、神経剥離術、右L5神経根ブロックが施行された。受傷7カ月後（12年前）に当科を紹介され、受診した。坐骨神経ブロック、腰部交感神経節ブロック、自律訓練法などを施行したが、効果は一時的であった。11年前に職場復帰したが、疼痛のコントロールは不十分な状態であった。8年前に硬膜外脊髄刺激電極挿入術（PICSES Quad lead, Medtronic社製）をL3/4間から経皮的アプローチで行い、電極先端はL1椎体中央レベルに留置させ、左側腹部に刺激装置（Itrel 3, Medtronic社製）を固定した。

今回の手術の3カ月前ごろから十分な刺激感が得られなくなった。刺激装置の電池の残量は十分であったが、4つの電気回路のうち患者が日常使用していた回路を含む2つの回路の抵抗値が4,000オーム以上を示し、電極リード回路の部分断線が考えられたので、電極リードの再挿入術を計画した。

再挿入術では、電気刺激部位のずれを可能な限り少なくするために、留置中の電極リードと同じ場所に新しい

\*<sup>1</sup>大阪大学大学院医学系研究科生体統御医学麻酔集中治療医学講座

\*<sup>2</sup>大阪大学大学院医学系研究科疼痛医学寄附講座

\*<sup>3</sup>大阪大学大学院医学系研究科漢方医学寄附講座

著者連絡先 松村陽子  
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2  
大阪大学大学院医学系研究科生体統御医学麻酔集中治療医学講座  
E-mail: bdbdj024@w9.dion.ne.jp

※この論文には編集室からのコメント（日本ペインクリニック学会誌2009;16:26）があります。

電極を再留置する必要があった。患者と十分に検討し、留置中の電極リードをガイドとしてセルジンガー法による電極リードの入れ替えを計画した。同一部位への入れ替えは困難なことが多く、入れ替え操作中に電極リードが断線し、残存する可能性があるため、患者には電極リード入れ替え術を行うにあたり、経皮的アプローチが極めて困難な場合には無理をせず、後日観血的に電極リードの入れ替えを行うこと、仮に電極リードが硬膜外腔に残存した場合にも抜去が可能であろうということを十分に説明し、同意を得た。

刺激電極の再挿入術は、患者を腹臥位として前回の手術痕に沿って皮膚切開を行い、電極リード周囲の癒着を剥離しながら筋膜上で固定していたアンカーを切離した。アンカー切離後、電極リードをガイド下に14ゲージのTuohy針を挿入した。電極リード周囲の線維化した筒状の組織を先が鈍の小さなハサミで約3cm切り離しながら進めた。黄色靭帯を確認し、電極リードの可動性を確認した。電極リードは抵抗なく出し入れができ、X線透視でも出し入れの操作により硬膜外腔に留置されている電極リードの先端が円滑に動くことが確認できた。X線透視下に、電極リードをガイドとし、針先の鋭利な部分が電極リードに接触しないように注意し、電極リードの出し入れが抵抗なくできることを確認しながらTuohy針を5mm程度慎重に進めていくと抵抗が変化する感覚があり、電極リードもTuohy針の中を通して円滑に抜き差しできるようになったので、Tuohy針の先端が硬膜外腔に進入したと判断した。

電極リードはほとんど抵抗なく抜去することができ、電極リードを留置していたコンパートメントであることをイオトロラン1mlを用いて造影し、確認した(図1)。以前と同じ電極リードをTuohy針に挿入し、X線透視下に硬膜外腔内で同じ経路であることを確認しながら緩徐に進めていくと抵抗感が出現し、電極リードを進められなくなった。新しく挿入した電極リードの先端は、抜去した電極リードの先端位置と同部位のL1椎体中央レベルであった。刺激装置と接続し、手術前と同じ部位に良好な刺激感が得られたので、電極リードを筋膜上に固定した。電極リードの再挿入術後には、以前と同様の良好な刺激感が得られ、疼痛は断線前と同じ程度でコントロールされた。

### III 考 察

硬膜外脊髄刺激電極埋め込み術後の患者では、電極の

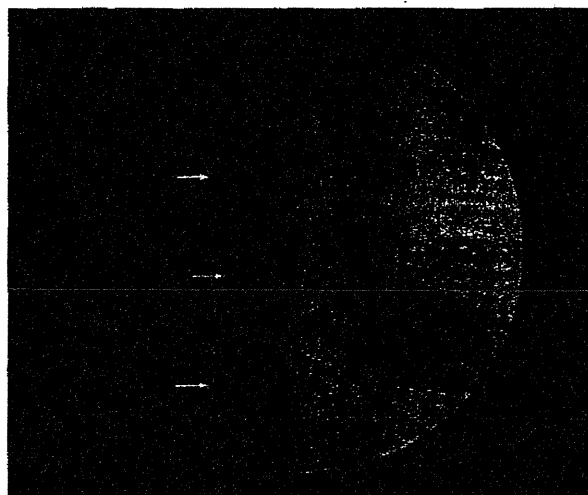


図1 イオトロラン1mlによる硬膜外造影  
電極リードが留置されていたコンパートメントのみが造影されている(矢印)

ずれ、断線、新しいタイプの電極への交換などのために電極リードの入れ替えが必要になることがある。硬膜外脊髄刺激療法における重篤な合併症はまれである。しかし、装置に起因した合併症は比較的多く、その中で、電極リードの断線は、電極リードの位置ずれ(13.2%)に次いで多く、9.1%に生じたとの報告がある<sup>2)</sup>。電極リードの入れ替えに際し問題となるのは、長期間電極を留置していた症例では硬膜外腔の電極リード周囲が線維化し、線維鞘が形成され、同じ部位への電極リード挿入が困難となったり、入れ替え操作中に合併症が生じやすいことである。例えば、硬膜穿刺や脊髄損傷により新たな痛みやしびれが発生することがある<sup>3)</sup>。

経皮的電極リードの入れ替え法として、Logéら<sup>4)</sup>は棘間靭帯まで切開し、留置中の電極リードを直視下に抜去し、同じ場所に新しい電極リードを挿入する手技を報告している。この方法では再留置できない症例もあり、経皮的穿刺を再施行しても硬膜外腔の線維化により良好な刺激が得られる場所へ再留置できなかったことを報告している。

われわれは電極リードの入れ替えを、Tuohy針を用いたセルジンガー法で行なった。この方法では、留置中の電極リードをガイドとしてTuohy針を硬膜外腔まで挿入でき、硬膜外腔に存在するコンパートメントへ容易に再留置ができた。セルジンガー法ではTuohy針が硬膜外腔へ到達したことを生理食塩液による抵抗消失法で確認できないが、直視下に黄色靭帯を確認できるまで電極リード周囲を十分に剥離し、Tuohy針が黄色靭帯に挿入

された状態でX線透視下に電極リードが無理な力を必要とすることなく出し入れ可能であることを確認しながら、抵抗が変化する感覚を見逃さないように、硬膜外腔にTuohy針を慎重に進めることで、硬膜穿刺や脊髄損傷などの重篤な合併症が避けられると考える。しかし、電極リードをTuohy針で損傷する可能性があるため、無理な力を加えることは絶対に避けなければならない。

セルジンガー法を用いて硬膜外脊髄刺激電極を入れ替えた症例を報告した。今回は、黄色靭帯まで刺激電極リード周囲の線維化した組織を円滑に切離することが可能であったが、全例で可能であるかどうかは多くの症例での検討が必要である。

## 文 献

- 1) Lind G, Meyerson BA, Winter J, et al. Implantation of laminotomy electrodes for spinal cord stimulation in spinal anesthesia with intraoperative dorsal column activation. *Neurosurgery* 2003; 53: 1150-3.
- 2) Cameron T. Safety and efficacy of spinal cord stimulation for the treatment of chronic pain: a 20-year literature review. *J Neurosurg* 2004; 100 (3 Suppl Spine): 254-67.
- 3) Meyer SC, Swartz K, Johnson JP. Quadriplegia and spinal cord stimulation: case report. *Spine* 2007; 32: E565-8.
- 4) Logé D, Devulder JE, De Coster O, et al. The epidural fibrous sheath: a guide for the replacement of a spinal cord stimulation electrode. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27: 353-6.

## Re-insertion of an electrode lead for spinal epidural electrical stimulation with Seldinger method: case report

Yoko MATSUMURA\*<sup>1</sup>, Masahiko SHIBATA\*<sup>2</sup>, Yoichi MATSUDA\*<sup>1</sup>, Rumiko MATSUDA\*<sup>1</sup>, Gaku SAKAUE\*<sup>1</sup>, Takaya INOUE\*<sup>3</sup>, Tsuyoshi ABE\*<sup>1</sup>, Takahiko KAMIBAYASHI\*<sup>1</sup>, Takashi MASHIMO\*<sup>1</sup>

\*<sup>1</sup> Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine

\*<sup>2</sup> Department of Pain Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine

\*<sup>3</sup> Department of Kampo Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine

We report re-insertion of an electrode lead for spinal epidural electrical stimulation with Seldinger method. A patient had received spinal epidural electrical stimulation. The electrical stimuli covered the painful area; however, the threshold for electrical stimulation increased, suggesting damage of the electrodes. Since adhesion of the epidural space was expected and a new one should be placed at the previous position, it was inserted into the epidural space at the previous position with Seldinger method guided by a Tuohy needle under fluoroscopy. Electrical stimuli via the newly inserted electrode lead covered the painful area. The pain was well controlled. We conclude that re-insertion of an electrode lead for spinal epidural electrical stimulation with Seldinger method can minimize the incision for re-insertion and displacement of the electrode lead.

**Keywords:** spinal cord stimulation, complication, damaged electrode, Seldinger method

Journal of Japan Society of Pain Clinicians (JJSPC) Vol.16 No.1, 2009

# Statistical Validation of the Relationships of Cancer Pain Relief With Various Factors Using Ordered Logistic Regression Analysis

Yuko Kanbayashi, MPh,\* † ‡ Kousuke Okamoto, PhD, ‡ Takanori Ogaru, PhD, † §  
Toyoshi Hosokawa, MD, PhD,\* and Tatsuya Takagi, PhD † || ¶

**Objective:** To clarify the relationships of cancer pain with various factors that prevent pain control statistically.

**Methods:** The participants were 71 terminal cancer patients admitted to the Department of Hematology/Oncology or Department of Gastroenterology/Hepatology, University Hospital, Kyoto Prefectural University of Medicine in whose pain control a pharmacist was involved as part of her clinical duties from January 2004 to November 2006. The effectiveness of pain control was evaluated using a 5-point verbal rating scale (0 = excellent, 1 = good, 2 = moderate, 3 = poor, and 4 = very poor) by interviewing the patients. As pain was rated using a graded scale and as many factors were involved in pain, analysis was performed using ordered logistic regression analysis. Moreover, prediction of an optimal model was performed by leave-one-out cross-validation to eliminate unnecessary variables. A program to perform leave-one-out cross-validation by ordered logistic regression analysis was prepared, independent variables used in the model were increased one by one, and calculation was performed in all combinations. Then, the optimal model was predicted by calculating the percent accuracy of predictions and Spearman rank correlation coefficient.

**Results:** Nausea [odds ratio (OR) = 1.948,  $P = 0.0232$ ], sex (OR = 2.322,  $P = 0.0030$ ), and bone metastasis (OR = 2.367,  $P = 0.0017$ ) remained as variables significantly correlated with pain when the number of independent variables was 5, and sex (OR = 2.167,  $P = 0.006$ ) and bone metastasis (OR = 2.093,  $P = 0.005$ ) remained when the number of variables was 6.

**Discussion:** The statistical identification of factors preventing pain control is considered to contribute to the establishment of an evidence-based approach to cancer pain relief.

**Key Words:** cancer pain, pain relief, palliative care, ordered logistic regression analysis, sex differences

(*Clin J Pain* 2009;25:65–72)

Received for publication November 23, 2007; revised March 11, 2008; accepted April 28, 2008.

From the \*Department of the Pain Treatment and Palliative Care Unit; †Department of Hospital Pharmacy, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto; ‡Graduate School of Pharmaceutical Sciences; §Genome Information Research Center, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University; ¶Research Collaboration Center on Emerging and Re-emerging Infections, Suita; and §Medicinal Chemistry Laboratories, Tanabe Seiyaku Co Ltd, Osaka, Japan.

Reprints: Tatsuya Takagi, PhD, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, 1-6 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan (e-mail: ttakagi@PHS.osaka-u.ac.jp).

Copyright © 2008 by Lippincott Williams & Wilkins

Both pain treatment and palliative care have been areas farthest from evidence-based medicine (EBM), and many treatments in these fields have been performed on the basis of experience. EBM must also be established in pain relief by performing clinical studies on problems including pain assessment, effective use of drugs, and methods for the management of adverse effects.

Cancer pain is one of the major physical symptoms of cancer patients and the symptom that appears earliest among them, being reportedly observed in 30% to 40% of patients at the diagnosis of cancer and in 65% to 85% of patients with advanced cancer.<sup>1–3</sup> Cancer pain can be palliated by pain relief treatments of the World Health Organization in 85% to 95% of patients,<sup>4–9</sup> but pain control is still insufficient in some patients despite the administration of analgesics at sufficient doses. In the year 2002, the World Health Organization emphasized that “palliative care is an approach that improves the quality of life of patients and their families facing the problem associated with life-threatening illness, through the prevention and relief of suffering by means of early identification and impeccable assessment and treatment of pain and other problems, physical, psychosocial, and spiritual.”<sup>10</sup> In the year 1996, the American Society of Clinical Oncology also declared in the mission statement, “it is the oncologists’ responsibility to care for their patients in a continuum that extends from the moment of diagnosis throughout the course of the illness. In addition to appropriate anticancer treatment, this includes symptom control and psychosocial support during all phases of care, including those during the last phase of life.”<sup>11</sup>

Pain is nothing other than the report of “pain” by patients. However, pain is multifaceted, and Twycross<sup>12</sup> observed in his *Symptom Management in Advanced Cancer* that pain is easier to understand when it is regarded as total pain consisting of physical, psychologic, social, and spiritual pain.

We performed this study to clarify the relationships of cancer pain relief with various factors that prevent pain control. The actual procedure used was ordered logistic regression analysis, as pain was evaluated by a graded scale and as multiple factors involved in pain must be evaluated simultaneously.

## PATIENTS AND METHODS

### Study Term and Participants

The participants were 71 terminal cancer patients admitted to the Department of Hematology/Oncology or Department of Gastroenterology/Hepatology, University Hospital, Kyoto Prefectural University of Medicine from

January 2004 to November 2006 in whose pain control a pharmacist was involved as part of her clinical duties. This study was performed with approval of the Ethical Review Boards of Kyoto Prefectural University of Medicine and Osaka University. Patients with whom no communication was possible throughout the hospitalization period were excluded from the participants. Opioids were administered for the control of cancer pain Table 1 shows the characteristics of the 71 patients.

**TABLE 1.** Patients Characteristics and Extracted Factors That May Affect Pain When Pain State (After) was Evaluated (n = 71)

	n (0/1)*	Mean ± SD	Range
Sex, female/male	24/47		
Age (y)		65 ± 10	35-84
Infection	33/38		
Previous chemotherapy	7/64		
Married	8/63		
Bone metastasis	45/26		
Outcome	47/24		
Physical symptoms			
Nausea	36/35		
Vomiting	47/24		
Constipation	33/38		
Appetite	67/4		
Dyspnea	48/23		
Cough	48/23		
Fever	29/42		
Psychiatric symptoms			
Depression	47/24		
Delirium	44/27		
Malaise	16/55		
Sleep disorders	46/25		
Confusion	43/28		
Hallucination	45/26		
Sleepiness	39/32		
Concomitant medications			
NSAIDs	14/57		
Steroids	39/32		
Analgesic adjuvants	59/12		
Daily dosage of opioid			
Morphine IV mg		16.6 ± 81.6	0-670
Log (morphine IV mg)		-0.18 ± 1.51	-2-2.8
Fentanyl patch µg		3.13 ± 4.7	0-20
Log (fentanyl patch µg)		-0.55 ± 1.34	-2-1.4
Oxycodone p.o. mg		3.8 ± 9.16	0-40
Log (oxycodone p.o. mg)		-1.37 ± 1.29	-2-1.60
Liver function			
AST, U/L		200.1 ± 545	8-4410
ALT, U/L		102.3 ± 230	7-1856
ALP, U/L		903 ± 875	66-4690
γ-GT, U/L		187.6 ± 206.2	12-1018
Bilirubin, mg/dL		6.5 ± 10.5	0.21-38.6
Kidney function			
Serum creatinine, mg/dL		1.42 ± 1.43	0.28-8.54

**TABLE 1.** (continued)

	n (0/1)*	Mean ± SD	Range
Other laboratory test items			
Total protein, mg/dL		5.93 ± 1.29	3.3-11.3
Hemoglobin, g/dL		9.13 ± 2.13	3.1-13.3
Platelet, × 10 <sup>3</sup> /µL		176 ± 119	3-468
Type of cancer			
Gastric	10		
Esophageal	10		
Pancreas	17		
Liver	11		
Gall bladder	4		
Cholangiocarcinoma	3		
Lymphoma	7		
Myeloma	2		
Others	7		

\*The binary scales were female = 0 and male = 1 for sex, death = 0 and hospital change or discharge = 1 for outcome, and absent = 0 and present = 1 for others.

ALP indicates alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; γ-GT, γ-glutamyltransferase; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; P.O., peros.

### Evaluation of the State of Pain

Three kinds of the states of pain were evaluated by interviewing the patients using a 5-point verbal rating scale (VRS; 0 = excellent, 1 = good, 2 = moderate, 3 = poor, and 4 = very poor).

The dependent variable ( $Y = \text{after}$ ) was defined as the state of pain just before hospital discharge or the last opportunity of communication. The dependent variable ( $Y = \text{before}$ ) was defined as the state of pain on admission when pain control was poorest. The dependent variable ( $Y = \text{before-after}$ ), improvement factor.

### Statistical Analysis

#### Extraction of Variables

Variables were extracted in preparation for the analysis of multiple factors concerning pain control by regression analysis. The rating of pain on the VRS ( $Y = \text{after}$ ) was 0 in 28 patients, 1 in 29, 2 in 11, 3 in 3, and 4 in none; the rating of pain on the VRS ( $Y = \text{before}$ ) was 0 in 0 patients, 1 in 2, 2 in 12, 3 in 24, and 4 in 33; and improvement factor ( $Y = \text{before-after}$ ) was 0 in 0 patients, 1 in 8, 2 in 31, 3 in 28, and 4 in 4 (Table 2).

The minimum number of patients necessary to form a category of the dependent variable was 4 in the ordered logistic regression analysis used in this study and fewer patients were rated as 3 or 4 ( $Y = \text{after}$ ). Therefore,  $Y = \text{after}$  was recategorized into 3 levels: new level 0 indicates the original levels 0, new level 1 indicates the original levels 1, and new level 2 indicates the original levels 2, 3, and 4 (Table 3). Similarly, improvement factor ( $Y = \text{before-after}$ ) was recategorized into 3 levels: new level 1 indicates the original levels 0 and 1, new level 2 indicates the original levels 2, and new level 3 indicates the original levels 3 and 4 (Table 4).

**TABLE 2.** The Rating of Pain on the VRS (After, Before) and Improvement Factor (n = 71)

VRS	After Male (Female)	Before (Male, Female)	Improvement Factor (Male, Female)
0	28 (14)	0	0
1	29 (20)	2 (1)	8 (7)
2	11 (10)	12 (9)	31 (23)
3	3 (3)	24 (12)	28 (15)
4	0	33 (25)	4 (2)

VRS indicates verbal rating scale.

Table 1 shows the independent variables (*X*) extracted from clinical records (retrospective survey). Binary scales were female = 0 and male = 1 for sex, death = 0 and hospital change/discharge = 1 for outcome, and no = 0 and yes = 1 for other factors.

### Analytical Procedure

#### Ordered Logistic Regression Analysis (JMP 6: SAS Institute)

Ordered logistic regression analysis examines whether changes in variable *Y* (dependent variable) can be explained by changes in *m* variables ( $X_1, X_2, \dots, X_m$ ) (independent variables). For example, changes in the dependent variable *Y* are represented by the model:  $Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_mX_m$  in multiple regression analysis and by the model:  $\log\{Y/(1-Y)\} = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_mX_m$  in logistic regression analysis. In these models,  $b_0$  is a constant member in the equation and  $b_1, b_2, \dots, b_m$ , which represent the relationship between *Y* and  $X_i$  after elimination of the effects among the independent variables, are called partial regression coefficients. Regression analysis allows prediction concerning unknown data by constructing a model representing the phenomenon defined as the dependent variable on the basis of available data. Also, by evaluating the degree of the effect of each independent variable on the dependent variable according to the partial regression coefficient, it allows the analysis of factors (independent variables) that affect the dependent variable. In multiple regression analysis, dependent variables are continuous data, such as the concentration of a substance in blood, that are assumed to be linearly related to the independent variable. This concept of multiple regression can also be used to simultaneously examine the relationships among 2 or more categorical variables. However, the relationships among categorical variables are not simply linear, because the ranges of their values are finite. Therefore, generalized

**TABLE 3.** Dependent Variable (*Y*=After): Categorization of Data

Dependent Variable ( <i>Y</i> )	VRS	No. Patients (71)
0	0	28
1	1	29
2	2, 3, 4	14

VRS indicates verbal rating scale.

**TABLE 4.** Dependent Variable (*Y*=Improvement Factor): Categorization of Data

Dependent Variable ( <i>Y</i> )	Before-After	No. Patients (71)
1	0, 1	8
2	2	31
3	3, 4	32

linear models are used. If quantitative variables are included in independent variables, and if the dependent variable is a categorical variable, logistic regression analysis can be performed by applying a generalized linear model through converting the probability that the value of a categorical variable falls in a particular category (*p*) into  $\log\{p/(1-p)\}$ , which can take infinitely small to infinitely large values (logit conversion). A logistic regression analysis can be used for binary variables such as pain (present or absent). If there are 3 or more categorical variables in this study, ordered logistic regression analysis can be used. Ordered logistical regression analysis was performed in this study to efficiently use the variables (*Y* = after, before, or improvement factor) extracted by means of a 5-point scale and because a large number of factors (*X* in Table 1) are involved in pain.

#### Leave-one-out Cross-validation (LOOCV)

The ultimate objective of many multivariate analysis procedures is to construct a model for the prediction of related factors. In regression analysis, the relationships between the quantitative properties of samples of a variable (dependent variable) with those of 1 or more independent variables are established as a model. A common phenomenon that requires caution in all regression analysis procedures is that if the number of variables simultaneously considered in the model (*m*) is excessively large, results that “overfit” the data may be obtained to reduce the predictive ability of the model. Also, if the number of samples of each variable is insufficient, the reliability of the model is impaired. Usually, the necessary number of samples (*n*) is reported to be 5 to 10 times the number of variables (*m*). After the construction of a model by applying multivariate analysis, the appropriateness of the model must be confirmed by checking, for example, whether overfitting, which was described above, has occurred.

Overfitting is a loss in the applicability of the model to data other than training data (data used for the preparation of a model) owing to overadjustment of the estimated values of the parameter to training data in the learning process of a categorization model using many parameters. To avoid overfitting, parameters must be selected using cross-validation, according to the precision of categorization of the test data prepared for the measurement of the predictive ability using data other than the training data.

Cross-validation means dividing data into 2 parts, preparing a model using one of them as training data, and examining the predictive ability of the model using the other part as test data. It is a technique to evaluate the number of variables used and predictive ability of the model equation itself. The procedure of LOOCV used in this study was as follows. First, 1 sample is temporarily excluded from the training data and a model is constructed



using the remaining training data. By employing this model, the dependent variable of the excluded sample is predicted, and the difference between the actual and predicted values of the dependent variable is recorded. Thereafter, the excluded sample is returned to the training data, another sample is excluded, a new model is constructed, and a new predicted value and its difference compared with the actual value are obtained. This process is repeated until all samples have been excluded once each. The optimal model can, thus, be selected from multiple models by comparison of the predictive ability.

Statistics and criteria used for this comparison are described as follows.

1. The percent accuracies of the model using test data by LOOCV.
2. Spearman rank correlation coefficients calculated according to the following expressions.

$$(R^2) = 1 - \frac{6 \sum d^2}{n^3 - n}$$

*d* = the difference between each rank of corresponding values of *x* (= observed value) and *y* (= the predicted value), and *n* = the number of pairs of values.

## RESULTS

### Course of Analysis and Results

First, to accurately preserve the model, independent variables unnecessary for expressing the data as a model were excluded by calculating the percent accuracy. Independent variables were further screened by examining the multicollinearity, which occurs when there are correlations among independent variables and leads to the preparation of inappropriate models. As a result, 23 independent variables could be selected (Table 5) and the accuracy was 53/71.

Independent variables were further eliminated by estimating the optimal model on the basis of the evaluation of the predictive ability by LOOCV. A program to perform LOOCV by ordered logistic regression analysis was coded

by us, and the optimal model was predicted by calculating the percent accuracy of the prediction results and Spearman rank correlation coefficients between the actual dependent variable and prediction results.

In the process of reducing independent variables one at a time from the 23, the calculation program stopped when all variables had been applied. Therefore, we divided the 23 independent variables into 4 categories consisting of 6, 6, 6, and 5 variables and further eliminated them. The 4 categories were established by combining independent variables considered to be most closely interrelated and distributing independent variables considered to affect pain control among these categories markedly.<sup>12</sup> For example, category A includes characteristics of patients (eg, sex), B includes physical factors (eg, nausea), C includes psychosocial factors (eg, depression), and D includes laboratory test values (eg, bilirubin). Eliminated independent variables varied according to how they were categorized and the results were unreliable. Therefore, we decided to extract necessary independent variables rather than eliminate unnecessary ones. The predictive ability was calculated first in all models in which only 1 variable was used and by adding 1 variable to the models in all possible combinations. As a result, independent variables that always remained (sex, bone metastasis, and nausea) could be determined when the number of independent variables used in the models was increased to 3-6. The results are shown below.

### Procedure 1 [Y= After, Selection of Variables (X) When the Number of Variables was Increased to 5]

Among the combinations of 5 independent variables that gave the highest accuracy (41/71), Spearman rank correlation coefficient was highest (0.516) for the combination of sex, bone metastasis, nausea, sleep disorders, and cough. Ordered logistic regression analysis was performed using these independent variables. As a result, nausea, sex, and bone metastasis were significant (Table 6).

Spearman rank correlation coefficient was highest (0.538) for 8 combinations, all of which included sex, bone

TABLE 5. 23 Independent Variables that Remained After Elimination

Scale of Variable	Selected (23 Variables)	Eliminated (15 Variables)
Binary	Previous chemotherapy, sex, marriage, bone metastasis, outcome	Infection
	Physical symptoms: nausea, appetite, cough, fever	Physical symptoms: nausea, constipation, dyspnea
	Psychiatric symptoms: depression, sleep disorders, sleepiness	Psychiatric symptoms: delirium, malaise, confusion, and hallucination
	Concomitant medications: NSAIDs, steroids, analgesic adjuvants	
Continuous	Age	Opioid: daily dosage of morphine, fentanyl and oxycodone, log (daily dosage of morphine)
	Opioid: log (daily dosage of fentanyl and oxycodone)	Liver function: AST, ALP, $\gamma$ -GT
	Liver function: ALT, bilirubin	Other laboratory test items: platelet
	Kidney function: Serum creatinine Other laboratory test items: total protein, hemoglobin	

ALP indicates alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase;  $\gamma$ -GT,  $\gamma$ -glutamyltransferase; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

**TABLE 6.** Result of Procedure 1-1 (*Y*= After, Selected Variables When the Number of Variables was Increased to 5 on the Basis of the Percent Accuracy (Accuracy: 41/71, Spearman Rank Correlation Coefficient: 0.516)

Item	Estimated Value	Standard Error	$\chi^2$ Value	<i>P</i>	Odds Ratio	Confidence Interval of Odds Ratio	
						Lower 95%	Upper 95%
Sex	0.749	0.273	7.491	0.0061*	2.116	1.262	3.691
Bone metastasis	0.787	0.267	8.678	0.0032*	2.198	1.314	3.797
Nausea	0.553	0.259	4.561	0.0326*	1.738	1.054	2.947
Sleep disorders	0.297	0.262	1.284	0.2571	1.346	0.806	2.259
Cough	-0.123	0.273	0.204	0.6507	0.883	0.510	1.498

\**P* < 0.05.

metastasis, and nausea (total protein, fever, depression, cough, sleepiness, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and steroids were also included in some of them), and the accuracy was 39/71. As a result of ordered logistic regression analysis using these independent variables, nausea, sex, and bone metastasis were also significant (Table 7).

**Procedure 2 [*Y*=After, Selection of Variables (*X*) When the Number of Variables was Increased to 6]**

Spearman's rank correlation coefficient was highest (0.545) for the combination consisting of sex, bone metastasis, nausea, alkaline phosphatase, outcome, constipation, and appetite, and the accuracy was 39/71. Ordered logistic regression analysis was performed using these independent variables. As a result, sex and bone metastasis were significant (Table 8).

**Procedure 3 (*Y*=Improvement Factor)**

Improvement factor (*Y* = before-after) was also evaluated. Similarly to the process performed when the final state of pain (*Y* = after) was selected as the dependent variable, the percent accuracy and multicollinearity were examined and variables were eliminated by LOOCV. As a result, sex, nausea, steroids, and log (daily dosage of morphine) (accuracy, 40/71; Spearman rank correlation coefficient, 0.328) were selected when the number of

variables was increased to 4. When ordered logistic regression analysis was performed using these variables as independent variables, only sex was significant (Table 9).

**DISCUSSION**

The result of ordered logistic regression analysis revealed cancer pain to be significantly correlated with nausea, sex, and bone metastasis. As shown in Tables 6 to 8, the odds ratio (OR) indicated that pain is exacerbated when the patient is male and has nausea and bone metastasis. The data distribution of these 3 independent variables was 47:24 (male:female) for sex, 35:36 (present:absent) for nausea, and 26:45 (present:absent) for bone metastasis, showing no marked disparity between the categories.

Bone metastasis was significantly correlated with cancer pain. There has been no previous study in which the relationship between bone metastasis and cancer pain was statistically analyzed, but bone metastasis is widely perceived in palliative medicine as the greatest factor that impairs the quality of life.<sup>13-15</sup> External irradiation is a standard pain control treatment for bone metastasis, but internal radiotherapy is also considered in patients with multiple bone metastases to reduce their burden.<sup>16-19</sup> Recently, a report that bisphosphonate is also effective for pain relief has attracted attention, but the evidence is

**TABLE 7.** Result of Procedure 1-2 (*Y*= After, Selected Variables When the Number of Variables was Increased to 5 on the Basis of Spearman Rank Correlation Coefficient (Accuracy: 39/71, Spearman Rank Correlation Coefficient: 0.538)

Item	Estimated Value	Standard Error	$\chi^2$ Value	<i>P</i>	Odds Ratio	Confidence Interval of Odds Ratio	
						Lower 95%	Upper 95%
Sex	0.842	0.283	8.805	0.0030*	2.322	1.367	4.144
Bone metastasis	0.861	0.275	9.769	0.0017*	2.367	1.392	4.187
Nausea	0.666	0.293	5.147	0.0232*	1.948	1.088	3.615
Total protein	-0.026	0.051	0.255	0.6129	0.974	0.886	1.081
Fever	0.107	0.318	0.112	0.7372	1.112	0.589	2.102
Depression	-0.232	0.301	0.595	0.4401	0.792	0.425	1.443
Cough	-0.125	0.329	0.145	0.7027	0.881	0.446	1.699
Sleepiness	0.076	0.283	0.072	0.7875	1.079	0.617	1.882
NSAIDs	0.012	0.322	0.001	0.9679	1.013	0.522	2.013
Steroids	0.040	0.256	0.024	0.8752	1.041	0.624	1.738

\**P* < 0.05.

NSAIDs indicates nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

**TABLE 8.** Result of Procedure 2 (Y=After, Selected Variables When the Number of Variables was Increased to 6 on the Basis of Spearman Rank Correlation Coefficient (Accuracy: 39/71, Spearman Rank Correlation Coefficient: 0.545)

Item	Estimated Value	Standard Error	$\chi^2$ Value	P	Odds Ratio	Confidence Interval of Odds Ratio	
						Lower 95%	Upper 95%
ALP	0.0001	0.0002	0.347	0.555	1.000	0.999	1.000
Sex	0.7734	0.2848	7.372	0.006*	2.167	1.267	3.874
Outcome	-0.2769	0.2812	0.969	0.324	0.758	0.429	1.312
Constipation	0.2347	0.2593	0.819	0.365	1.264	0.760	2.110
Appetite loss	-0.0482	0.5401	0.007	0.928	0.952	0.308	2.833
Bone metastasis	0.7390	0.2670	7.660	0.005*	2.093	1.254	3.604
Nausea	0.4772	0.2640	3.266	0.070	1.611	0.971	2.733

\*P < 0.05.

ALP indicates alkaline phosphatase.

still insufficient. Research on optimal palliative therapy for bone pain in which approaches including chemotherapy and radiotherapy are combined is anticipated.<sup>20-22</sup>

There have been a number of reports on sex differences in pain sensitivity.<sup>23-50</sup> Among their reports that there is a sex difference in the sensitivity of  $\kappa$ -opioid receptors, and that, because of their higher sensitivity,  $\kappa$ -opioids produce stronger analgesic effects in females.<sup>27-30</sup> On the other hand, many reports concluded that there is no sex difference, or females more frequently report pain, in many chronic pain types, including cancer pain.<sup>31-50</sup> In the study of the differences between women and men in their experience of cold-pressor pain, Keogh et al reported that women who concentrated on the emotional aspects of their pain may actually experience more pain as a result, possibly because the emotions associated with pain were negative.<sup>41-43</sup> Hau et al found that "testosterone reduced responsiveness to nociceptive stimuli in a wild bird.<sup>44</sup>" It was demonstrated that analgesic drugs such as morphine activated GIRK2. Thus, the male has higher threshold of tolerable pain because GIRK2 in male was present more than in female.<sup>45,46</sup> Moreover, there are many studies that proved the involvements of individual variations were larger than the sex differences in threshold of tolerable pain.<sup>47-49</sup> We know that women's pain threshold varies across the menstrual cycle.<sup>50</sup> Pain caused by cancer is multifaceted<sup>12</sup> and more, for example, is very different to that caused by physical injuries. However, as our study showed that cancer pain is exacerbated when the patient is

male significantly for the first time, it may become a preface of the new discussions on sex differences in pain sensitivity in terminal cancer patients.

Unexpectedly, only nausea remained among many symptoms observed in terminal cancer patients. Patients having poorly controlled pain may more often report unpleasant symptoms such as "pain" and "sickness." Reports pain may also be related to the degree of patient satisfaction, that is, they may more often report pain when they are dissatisfied. Among previous studies, Meuser et al<sup>51</sup> discussed the importance of symptomatic relief in the treatment of cancer pain. This study indicated that the alleviation of nausea leads to better pain control. Multivariate analysis using nausea as the dependent variable and adding medication history including antiemetics and anti-cancer agents and opioids as independent variables is considered to be meaningful for further clarification of causative factors of nausea.

When independent variables were reduced one by one from the initial number of 23 in LOOCV, the calculation program stopped when all variables had been entered. As this program was designed to predict the optimal variable by changing the coefficient little by little, the number of variables that can be handled by the program may be surpassed if there are too many variables for the number of data, leading to a suspension of the calculation.

In the selection of independent variables by LOOCV for multivariate analysis using "after" as the dependent variable, sex, bone metastasis, nausea, alkaline phosphatase

**TABLE 9.** Results of Procedure 3 (Y=Improvement Factor)

Item	Estimated Value	Standard Error	$\chi^2$ Value	P	Odds Ratio	Confidence Interval of Odds Ratio	
						Lower 95%	Upper 95%
Sex	-0.603	0.260	5.369	0.0204*	0.547	0.321	0.898
Nausea	-0.209	0.240	0.757	0.3840	0.811	0.500	1.300
Log (daily dosage of morphine)	-0.161	0.161	1.004	0.3162	0.850	0.614	1.160
Steroids	-0.206	0.237	0.757	0.3842	0.813	0.509	1.291

\*P < 0.05.

(Accuracy: 40/71, Spearman rank correlation coefficient: 0.328).

tase, outcome, constipation, and appetite were included in the combinations that showed satisfactory results when the number of independent variables in the model was increased to 6. When ordered logistic regression analysis was performed using these 7 variables, nausea was not a significant variable. The inclusion of the 7 variables may have reduced the significance of nausea.

In multivariate analysis using the improvement factor as the dependent variable, Spearman rank correlation coefficient was low at 0.328. As the improvement factor was a variable prepared on the basis of a binary expression of subjective pain as "after" or "before," its use in objective evaluation may have been difficult. Selection of the dependent variable is difficult for the objective evaluation of subjective pain. To further improve correlation coefficients, other nonlinear regression analysis methods such as generalized additive models and logistic partial least squares analysis need to be evaluated.

As a result of this study, sex, bone metastasis, and nausea were factors that prevent pain relief. The effects of analgesics, which are reported to be affected by genetic factors, remain largely unclear, and our results do not explain everything. However, statistical identification of sex, bone metastasis, and nausea as factors that prevent pain control is considered to contribute to the establishment of EBM in pain relief and palliative care.

#### ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Professor Masafumi Taniwaki and Assistant Professor Kenichi Nomura and all other medical and nursing staff (Department of Hematology/Oncology and Department of Gastroenterology/Hepatology, University Hospital, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto) for their clinical advice and assistance.

#### REFERENCES

- Larue F, Colleau SM, Brasseur L, et al. Multicentre study of cancer pain and its treatment in France. *Br Med J*. 1995; 310:1034–1037.
- Greenwald HP, Bonica JJ, Bergner M. The prevalence of pain in four cancers. *Cancer*. 1987;60:2563–2569.
- Zenz M, Zenz T, Tryba M, et al. Severe undertreatment of cancer pain: a 3-year survey of the German situation. *J Pain Symptom Manage*. 1995;10:187–191.
- World Health Organization. *Cancer Pain Relief*. Geneva: WHO; 1986.
- Ventafriidda V, Tamburini M, Caraceni A, et al. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer*. 1987;59:850–856.
- Walker VA, Hoskin PJ, Hanks GW, et al. Evaluation of WHO analgesic guidelines for cancer pain in a hospital-based palliative care unit. *J Pain Symptom Manage*. 1988;3:145–149.
- Schug SA, Zech D, Dörr U. Cancer pain management according to WHO analgesic guidelines. *J Pain Symptom Manage*. 1990;5:27–32.
- Zech DF, Grond S, Lynch J, et al. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain*. 1995;63:65–76.
- Mercadante S. Pain treatment and outcomes for patients with advanced cancer who receive follow-up care at home. *Cancer*. 1999;85:1849–1858.
- National Cancer Control Programmes. *Policies and Managerial Guidelines*. 2nd ed. Geneva: WHO; 2002.
- American Society of Clinical Oncology. Cancer care during the last phase of life. *J Clin Oncol*. 1998;16:1986–1996.
- Twycross R. *Symptom Management in Advanced Cancer*. Oxford and New York: Radcliffe Med Press; 1995.
- Mancini I, Dumon JC, Body JJ. Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of opioid-resistant bone pain associated with metastatic bone disease: a pilot study. *J Clin Oncol*. 2004;22:3587–3592.
- Mercadante S, Villari P, Ferrera P, et al. Optimization of opioid therapy for preventing incident pain associated with bone metastases. *J Pain Symptom Manage*. 2004;28:505–510.
- Pinski J, Dorff TB. Prostate cancer metastases to bone: pathophysiology, pain management, and the promise of targeted therapy. *Eur J Cancer*. 2005;41:932–940.
- Turner SL, Gruenewald S, Spry N, et al. Metastron Users Group. Less pain does equal better quality of life following strontium-89 therapy for metastatic prostate cancer. *Br J Cancer*. 2001;84:297–302.
- Hillegonds DJ, Franklin S, Shelton DK, et al. The management of painful bone metastases with an emphasis on radionuclide therapy. *J Natl Med Assoc*. 2007;99:785–794.
- Lam MG, de Klerk JM, van Rijk PP, et al. Bone seeking radiopharmaceuticals for palliation of pain in cancer patients with osseous metastases. *Anticancer Agents Med Chem*. 2007;7:381–397.
- Liepe K, Kotzerke JA. Comparative study of 188Re-HEDP, 86Re-HEDP, 153Sm-EDTMP and 89Sr in the treatment of painful skeletal metastases. *Nucl Med Commun*. 2007;28:623–630.
- Hoskin PJ. Radiotherapy in symptom management. In: Doyle D, Hanks G, Cherny N, et al, eds. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. 3rd edn. New York: Oxford University Press; 2005:239–255.
- Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2007;25:2464–2472.
- Gnant MF, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, et al. Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25:820–828.
- Hirsh AT, Waxenberg LB, Atchison JW, et al. Evidence for sex differences in the relationships of pain, mood, and disability. *J Pain*. 2006;17:592–601.
- Ochroch EA, Gottschalk A, Troxel AB. Women suffer more short and long-term pain than men after major thoracotomy. *Clin J Pain*. 2006;22:491–498.
- Elklit A, Jones A. The association between anxiety and chronic pain after whiplash injury gender-specific effects. *Clin J Pain*. 2006;22:487–490.
- Myers CD, Riley JL III, Robinson ME. Psychosocial contributions to sex-correlated differences in pain. *Clin J Pain*. 2003;19:225–232.
- Fillingim RB, Gear RW. Sex differences in opioid analgesia: clinical and experimental findings. *Eur J Pain*. 2004;8:413–425.
- Gear RW, Miaskowski C, Gordon NC, et al. Kappa-opioids produce significantly greater analgesia in women than in men. *Nat Med*. 1996;2:1248–1250.
- Gear RW, Miaskowski C, Gordon NC, et al. The kappa opioid nalbuphine produces gender- and dose-dependent analgesia and antianalgesia in patients with postoperative pain. *Pain*. 1999; 83:339–345.
- Binder W, Carmody J, Walker J. Effect of gender on anti-inflammatory and analgesic actions of two kappa-opioids. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000;292:303–309.

31. al' Absi M, Wittmers LE, Ellestad D, et al. Sex differences in pain and hypothalamic-pituitary-adrenocortical responses to opioid blockade. *Psychosom Med.* 2004;66:198–206.
32. Edrington JM, Paul S, Dodd M, et al. No evidence for sex differences in the severity and treatment of cancer pain. *J Pain Symptom Manage.* 2004;28:225–232.
33. Hallin RG. Pain more painful in women. Gender perspective neglected in research on the biological mechanisms of pain. *Lakartidningen.* 2003;100:3738–3741.
34. Unruh AM. Gender variations in clinical pain experience. *Pain.* 1996;65:123–167.
35. Riley JL III, Robinson ME, Wise EA, et al. Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis. *Pain.* 1998;74:181–187.
36. Fillingim RB. Sex, gender, and pain: women and men really are different. *Curr Rev Pain.* 2000;4:24–30.
37. Sheffield D, Biles PL, Orom H, et al. Race and sex differences in cutaneous pain perception. *Psychosom Med.* 2000;62:517–523.
38. Unruh AM, Ritchie J, Merskey H. Does gender affect appraisal of pain and pain coping strategies? *Clin J Pain.* 1999;15:31–40.
39. Uchiyama K, Kawai M, Tani M, et al. Gender differences in postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2006;20:448–451.
40. Myers CD, Tsao JC, Glover DA, et al. Sex, gender, and age: contributions to laboratory pain responding in children and adolescents. *J Pain.* 2006;7:556–564.
41. Keogh E, Bond FW, Hanmer R, et al. Comparing acceptance- and control-based coping instructions on the cold-pressor pain experiences of healthy men and women. *Eur J Pain.* 2005;9:591–598.
42. Keogh E, Mounce C, Brosnan M. Can a sexually dimorphic index of prenatal hormonal exposure be used to examine cold pressor pain perception in men and women? *Eur J Pain.* 2007;11:231–236.
43. Kowalczyk WJ, Evans SM, Bisaga AM, et al. Sex differences and hormonal influences on response to cold pressor pain in humans. *J Pain.* 2006;7:151–160.
44. Hau M, Dominguez OA, Evrard HC. Testosterone reduces responsiveness to nociceptive stimuli in a wild bird. *Horm Behav.* 2004;46:165–170.
45. Blednov YA, Stoffel M, Alva H, et al. A pervasive mechanism for analgesia: activation of GIRK2 channels. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100:277–282.
46. Igor M, Marta M-M, Semon B, et al. Contribution of GIRK2-mediated postsynaptic signaling to opiate and  $\alpha_2$ -adrenergic analgesia and analgesic sex differences. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100:271–276.
47. Yelle MD, Rogers JM, Coghill RC. Offset analgesia: a temporal contrast mechanism for nociceptive information. *Pain.* 2008;134:174–186.
48. Koyama T, McHaffie JG, Laurienti PJ, et al. The subjective experience of pain: where expectations become reality. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102:12950–12955.
49. Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, et al. COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science.* 2003;299:1240–1243.
50. Smith YR, Stohler CS, Nichols TE, et al. Pronociceptive and antinociceptive effects of estradiol through endogenous opioid neurotransmission in women. *J Neurosci.* 2006;26:5777–5785.
51. Meuser T, Pietruck C, Radbruch L, et al. Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain.* 2001;93:247–257.

# 疼痛(痛み)の概念

細川 豊史

**Clinical Neuroscience** 別冊

Vol. 27 No. 5 2009年5月1日発行

中外医学社

# 疼痛(痛み)の概念

細川 豊史

## 痛みの定義

痛みは、1981年に国際疼痛学会(IASP: International Association; Study of Pain)の用語委員会により、「実際に何らかの組織損傷がおこったとき、あるいはそのような損傷の際に表現されるような不快な感覚および情動体験」と定義されている。これが現在最も普遍的に用いられている痛みの定義である。医学大辞典(医学書院)では、「組織の実質的または潜在的な障害によって生じる不快な感覚情動体験、あるいは心因のみによって生じる同様の体験」と記載されている。具体的には、痛みは、末梢に生じた刺激が末梢神経の侵害受容器から脊髄後根、脊髄、脳へ至る痛覚伝導路を経て、脳の一部で感じる感覚である。この感覚が、個々の体験や経験、環境などに影響されながら、多くは交感神経緊張を惹起し、発汗、頻脈、血圧上昇、代謝異常、過呼吸、性格変化、表情の変化、恐怖感、不穏、不安、不眠などの疼痛反応を生じてくる。つまり痛みには、感覚の側面と同時に情動の側面がある。これは他者とその感覚対象を共有できる視覚や聴覚と異なり、極めて主観的な意識である。痛みを客観的に評価することが困難なのはこのためである。

さて痛みは、臨床的には“急性疼痛”と“慢性疼痛”に分類されることが多い。“急性疼痛”は組織損傷が生じたとき、もしくは生じそうなきに生じる痛みで、通常は生体への警報の役目を担っている。これは本来、生体防御に寄与する感覚として機能している。このため急性疼痛は“生理学的疼痛”ということもできる。ところが、“慢性疼痛”は組織損傷がない場合や治癒しているにも関わらず生じるもしくは存在する痛みで、警報や生体防御の役割は果たしておらず、生体にとって不利益のみを及ぼす痛みである。したがって、慢性疼痛は“病理学的疼痛”と言い換えることができる。

慢性疼痛は、痛み研究と痛み治療のパイオニアである Bonica 博士により、「急性疾患の通常の経過あるいは創傷の治癒に要する妥当な時間を越えて持続する痛み」と定義されている。臨床的には、慢性疼痛は急性疼痛から移行す

ることが多いのだが、その移行期の設定や持続時間で慢性疼痛を定義することは、専門家間で考えが大きく異なるため、現在のところこの方法での定義は行われていない。一般的に慢性疼痛は、病態生理学的には、多発性関節リウマチのように侵害受容性疼痛が持続している“侵害受容性慢性疼痛(nociceptive chronic pain)”と、CRPS(complex regional pain syndrome)や帯状疱疹後神経痛に代表される“神経障害性疼痛(neuropathic pain)”, 最近では、身体表現性疼痛障害と呼称される心因性疼痛(psychogenic chronic pain)の三つに分類されている。痛みの分類については、次章で詳しく解説される。

## 痛みの特徴

多くの著書には、「痛みはもともと、生体に不利益となる刺激から逃れようとする反射を引き起こす、あるいは体の安静を保って、身体内部の異常状態の回復を図ろうとする生体の防御機構の一つである」と説明されている。これも痛みの持つ一側面である。疾患や外傷に伴う痛みは、多くは急性疼痛であり、部位や疾患に特徴的な性質の痛みであることが多く、痛みを生じている原疾患の診断に寄与することが多い。医療機関を訪れる患者の70%が痛みを主訴に受診するといわれていることから、**“痛みからの診断”**の重要性を今一度認識しなおすべきと筆者は考えている。

一般的な急性疼痛は炎症や侵害受容性刺激により生じる炎症性疼痛、侵害受容性疼痛<sup>\*1</sup>といわれるものである。しかし、これらの単純な痛みが非常に強かったり、長く放置されて持続していたりすると、痛みの悪循環<sup>\*2</sup>を介して原因よりもはるかに強い痛みを生じたり、関連痛<sup>\*3</sup>として違った部位に痛みを生じたり、やがて痛みの本来の目的と異なって、痛みがストレスとして生体に害を与えるようになる。また一部は神経障害性疼痛と呼称される難治性疼痛

\*1 侵害受容性疼痛： 機械的刺激、熱刺激、冷刺激、化学的刺激などの様々な侵害刺激により局所に生じたブラジキニン、ヒスタミン、プロスタグランジン(PG)、セロトニン、サブスタンスP、CGRP(calcitonin gene-related peptide)などの、いわゆる発痛物質により侵害受容神経線維(一次求心性神経線維)、つまり痛みを伝える末梢神経線維であるA $\delta$ 線維、C線維の末梢の自由終末にある侵害受容器が刺激されて生じる疼痛である。

ほそかわ とよし 京都市立医科大学/疼痛緩和医療学講座  
京都市立医科大学附属病院/疼痛緩和医療部病院教授

を生じてくる。こういった痛みが慢性疼痛として、多くの患者とその家族、医療者を悩ませることになる。

### 神経障害性疼痛

神経障害性疼痛は、慢性疼痛の最右翼に君臨する痛みである。末梢神経、中枢神経の一部が傷害されることにより、それぞれの神経の刺激に対する感受性が変化することにより生じる。この感受性の変化を神経の可塑性<sup>\*4</sup>と呼ぶ。神経障害性疼痛は難治性の痛みの代表格であり、通常の鎮痛薬の効果が殆ど期待できない疾患群である。その理由は末梢神経系、中枢神経系、交感神経系そして患者の心理的要因を巻き込んだ多様な病態および発症機序が一様でないという複雑さにある。

IASPは1994年に、神経障害性疼痛を「Pain initiated or caused by a primary lesion or dysfunction in the nervous system」と定義した。邦訳では、「神経系の一次的な損傷、あるいはその機能異常が原因となって生じた疼痛」である。しかしこの定義は、神経障害性疼痛と侵害受容性疼痛の特徴を見分けるには有用性が高いが、診断の特異性や解剖学的正確性に欠けているなど、あいまいな点が多いため、IASPには神経障害性疼痛を専門とする委員会がTreedeらを中心に組織され、この定義の欠点を補うための改定案として、「Pain arising as a direct consequence of a lesion or disease affecting the somatosensory system」、邦訳では、「体性感覚系に影響を与える損傷や疾患の直接的結果として生じている疼痛」という新定義を提案している。

近年の研究で、神経障害性疼痛の発症機序の一端は解明されつつあるが、まだまだ不明が先行した状態である。末梢神経系だけでなく、脊髄損傷後、脳梗塞や脳出血後などの中枢神経系のあらゆる部位の損傷に伴い様々な機序、様相で生じてくる。一般的には末梢神経系、中枢神経系、交

\*2 痛みの悪循環： 強い痛みや引き続く痛みは、脊髄反射により交感神経と運動神経を強く刺激し、血管収縮による血流低下と筋緊張亢進による酸素消費増加とから、局所に異常状態を惹起し、内因性発痛物質放出を生じることがある。この発痛物質による痛みがさらに同様の強い反射をおこし、発痛物質がまた放出されるという繰り返いで痛みが増幅されていく現象。

\*3 関連痛： 共通の神経で痛覚が伝達されているために、最初の痛みと違った部位に生じてきた痛みのこと。胆嚢炎のときの右肩の痛みや狭心症で生じる左腕の痛みなど。

\*4 可塑性： 一般的に固体に外力を加えて、弾性限界を超えた変形を与えたときに、外力を取り去っても変形、歪みがそのまま残る現象をいうが、痛み研究に関与する神経生理学の領域では、電気生理学的に神経細胞の入力に対する反応が変化する現象をいう。

感神経系機序などに分けて考えられることが多いが、実際にはこれらの各神経系の機能的(可塑性)、器質的变化が複雑に絡み合い発症している場合が殆どで、このため一薬剤や一治療法で簡単に解決がつかないことが多い。

### 痛みの治療

痛みは疾患ではなく、症状である。本来その原因となる疾患、たとえばリウマチなどのように原疾患が痛みへの関与が多い場合は、現疾患を治療することが本質である。しかし、慢性疼痛では、痛みが生体に免疫異常や精神的苦痛など様々な有害な影響を与えることも含め、痛みそのものを緩和することが患者にとっては急務で最も重要となる場合が多い。ペインクリニックや各科で行われている痛みの治療法は、神経ブロック、低出力レーザーなどの光線療法、鍼灸などの東洋医学的療法、さらに心理療法、薬剤療法など多岐に及ぶ。薬剤療法は、非ステロイド性消炎鎮痛剤、オピオイド製剤などの鎮痛薬投与に限らず、抗うつ薬、抗痙攣薬、抗不整脈薬などの鎮痛補助薬、漢方薬なども使用される。個々の治療法については本特集の各論に詳述されている。

### むすび

米国では、痛みによる経済的損失が年間8兆円にも及ぶと試算されている。このため、2001~2010年を「痛みの10年」と定め、痛みの基礎研究や社会の認識、対応を喚起している。また血圧、脈拍、呼吸、体温に加え、痛みを第5番目のバイタルサインと位置づけ、臨床医に診療の場で痛みの評価を義務づけている。本邦でも、痛みの基礎研究の成果は上りつつあるが、同時に高齢化社会の中で、帯状疱疹後神経痛や脊椎術後の疼痛、糖尿病性神経障害などに代表される神経障害性疼痛を持つ患者が、刻々と増加している。今回本誌のメインテーマに、神経障害性疼痛が取り上げられたことは極めてタイムリーであり、臨床家諸氏の“痛み”と“神経障害性疼痛”の理解に、この特集が役立つことを期待する。

### 文献

- 1) Bonica JJ. Chronic non-cancer pain. Lancaster, Boston, The Hague, Dordrecht: MTP Press; 1987. p. 11-4.
- 2) 細川豊史. 疼痛管理, 五感の生理, 病態, 臨床. 別冊医学のあゆみ. 2006; 104-10.
- 3) Merskey H, et al. Classification of chronic pain. 2nd ed. IASP Press; 1994. p. 207.
- 4) Treede RD. Consensus Statement on Redefinition of Neuropathic Pain and a Proposal for a Grading System. Eur J Pain. 2007; 11(S 39): 16.
- 5) 細川豊史. 神経因性疼痛(ニューロパシクペイン)の機序, 痛みと臨床. 2003; 3: 2-9.



# 臨床 腫瘍 プラクティス

The Practice of Medical Oncology

別 刷

Vol. 5 No. 2 (2009)

ヴァン メディカル

## 特集 最善の緩和医療をめざして

### 4. がん疼痛緩和のポイント

## 2) 薬物による除痛の進め方

上野博司<sup>1)</sup>，細川豊史<sup>2)</sup>

京都府立医科大学麻酔科学教室 <sup>1)</sup>助教，<sup>2)</sup>准教授  
京都府立医科大学附属病院疼痛緩和医療部 <sup>1)</sup>副部長，<sup>2)</sup>部長

### View Points !

- ▶ がん疼痛の薬物療法の基本は、WHO 方式がん疼痛治療法の 5 原則および WHO の 3 段階除痛ラダーにしたがって除痛を進めていくことである。
- ▶ がん疼痛では NSAIDs の投与が長期化し副作用の危険性が高くなるため、COX-2 阻害選択性の高い NSAIDs を使用することが重要である。
- ▶ オピオイドを使用する場合は、各種オピオイドの特性を理解した上で、適量かつ適切な投与を行い、同時に副作用対策も行うことが重要である。
- ▶ NSAIDs やオピオイドに対して抵抗性の疼痛では、必要に応じて鎮痛補助薬を用いて疼痛コントロールを行う必要がある。

- がん疼痛の薬物療法の基本は、世界保健機構 (WHO) が 1986 年に発表した WHO 方式がん疼痛治療法の 5 原則 (表 1) および WHO の 3 段階除痛ラダー (図 1) にしたがって除痛を進めていくことである<sup>1)</sup>。
- WHO 方式がん疼痛治療法の発表から 20 年以上が経過し、欧米と同様、わが国でも使用できるオピオイド製剤、非オピオイド製剤の種類や剤型が増加し、薬物療法の選択肢も幅広くなってきた。また、神経障害性疼痛に関する研究も進み、鎮痛補助薬の使用法も確立されつつある。
- がん疼痛のメカニズムを知り、使用する薬物の特性を熟知し、WHO の 3 段階除痛ラダーを正しく理解することが、がん疼痛に対する薬物療法を行う上で重要である。

### ■ がん疼痛のメカニズム<sup>2)</sup>

- がん患者の持つ痛みは、がんの増殖、転移、浸潤による痛み、手術、化学療法、放射線療法などがんの治療に伴う痛み、長期臥床による筋肉痛、带状疱疹の併発による痛みなど、がんとは直接関係のない痛みの 3 つに分類される。
- がん疼痛は神経学的には侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛に分けられる。侵害受容性疼痛には骨・筋肉など体動時増強を伴う体性痛と内臓に発生する局在の不明瞭な内臓痛がある。NSAIDs、オピオイドなどの鎮痛薬が有効な場合が多い。一方、神経障害性疼痛にはがんの神経浸潤や化学療法に伴う四肢の末梢神経障害、術後に遷延する創部の痛みなどがあり、鎮痛薬が奏効しにくい場合がしばしばある。

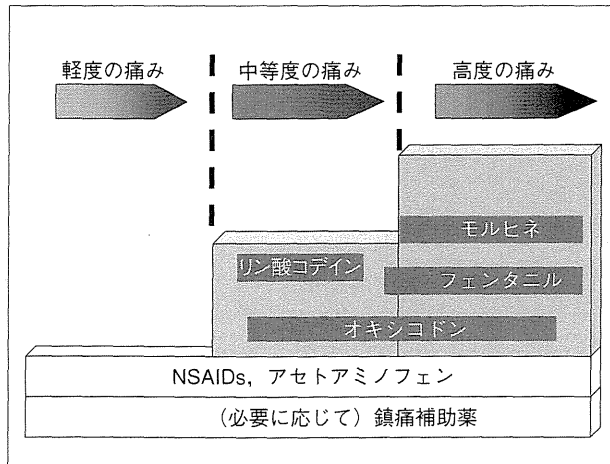


図1 WHOの3段階除痛ラダー

表1 WHO方式がん疼痛治療法の5原則

1. 経口投与で	(by mouth)
2. 時間を決めて規則正しく	(by the clock)
3. 除痛ラダーにそって効力の順に	(by the ladder)
4. 患者毎の個別的な量で	(for the individual)
5. その上で細かい配慮を	(attention to detail)

- がん疼痛は疼痛の原因が取り除かれない場合が多く、痛みを我慢させ放置しておく、末梢神経の感受性が変化し(末梢性感作)、通常より強く痛みを感じるようになったり、さらに脊髄後角や中枢神経系の感受性も変化し(中枢性感作)、痛みの範囲が広がったりする。つまり、侵害受容性疼痛の放置が、神経障害性疼痛につながる危険性がある。
- がん疼痛の特徴として、一旦除痛の得られた患者に「突出痛」という一過性の痛みの増強が認められる。疼痛自体が一定でない場合、体動時に疼痛が増悪する場合、鎮痛薬の切れ目に出現する疼痛など原因によっていくつかのサブタイプに分類される。こうした場合、後述するレスキューによって対応することが重要である。

### WHO方式除痛ラダーの第1段階： 非オピオイド鎮痛薬の使用

- 非オピオイド鎮痛薬には、非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)とアセトアミノフェンが含まれる。
- がん疼痛の初期段階では、がんの増殖、浸潤による組織損傷によって局所に炎症が生じ、それに伴って疼痛が生じている場合が大半である。このため、NSAIDsが奏効する場合が多い。
- NSAIDsは、炎症によって増加するプロスタグランジン(PG)合成に関与するシクロオキシゲナーゼ(COX)を阻害することで、消炎鎮痛作用を発揮する<sup>3)</sup>。
- PG合成酵素であるCOXには、COX-1とCOX-2という2種類のアイソザイムが存在する。COX-1は生体の恒常性維持(腎血流維持、胃粘膜保護、血小板凝集など)に重要であり、COX-2は炎症刺激により合成され炎症と疼痛に大きく関与する<sup>4)</sup>(図2)。
- NSAIDsはCOX-2だけでなくCOX-1も同時に阻害するため、消化管障害、腎機能障害といった重大な副作用を生じる。特に

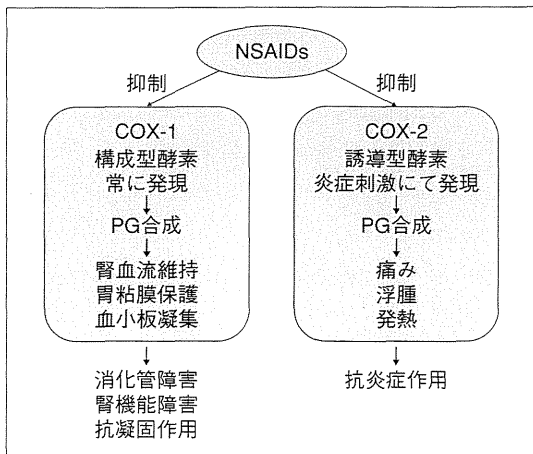


図2 COX-1とCOX-2

がん疼痛緩和に用いる場合は、疾患の完治が望めない場合が多いため、NSAIDsの投与が長期化し副作用発現の危険性が高くなる。こうした副作用を予防するため、COX-2阻害選択性の高いNSAIDsを使用することが重要である。

- COX-2阻害選択性の高いNSAIDsとして我々は、エトドラク、メロキシカムを好んで用いている。エトドラクは800mg分2もしくは600mg分3、1日最大投与量1,600mg程度で使用しないと十分な鎮痛効果がみられないケースが多い。
- 消化管障害の予防として、COX-2阻害選択性の高いNSAIDsを使用することはもとより、必要に応じて消化管粘膜保護薬、ヒスタミンH<sub>2</sub>受容体遮断薬、プロトンポンプ阻害薬などを併用することが重要である<sup>5)</sup>。
- 腎機能の低下が著しい場合にはNSAIDsの使用を控え、アセトアミノフェンの使用を考慮する必要がある。
- アセトアミノフェンは、NSAIDsと異なり、副作用は肝機能障害以外はほとんどない。高度腎機能低下症例や消化性潰瘍罹患症例でも使用することが可能である。アセトア

ミノフェンはオピオイドやNSAIDsと併用すると、鎮痛に関して相加作用があることが報告されている<sup>6)</sup>。

- アセトアミノフェンは1回700~1,000mg(4~6時間毎)、1日最大投与量4,000mg程度で使用しないと、十分な鎮痛効果が得られない。
- NSAIDs, アセトアミノフェンを投与する場合、眠前を基準に8時間おき、12時間おきというように投与間隔を一定にすることが望ましい。
- NSAIDs, アセトアミノフェンには有効限界(ceiling effect)があるため、必要量以上に増量しても効果は変わらず、副作用ばかりが問題になる。増量しても疼痛コントロールが思わしくない場合は、オピオイドの使用開始(つまりWHOの除痛ラダーの第2段階)を考慮する必要がある。

### WHO方式除痛ラダーの第2, 3段階：オピオイドの使用

- 疼痛の程度が悪化し、NSAIDsだけでは十分な除痛が得られなくなった場合にオピオイドの使用開始を検討する。
- オピオイドは脊髄、中枢神経のオピオイド受容体に作用し鎮痛作用を発揮する薬剤である。オピオイド受容体には様々なサブタイプがあり、鎮痛作用は $\mu_1$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ 受容体が関与する。またオピオイドの副作用である、嘔気・嘔吐、便秘、眠気などは $\mu_2$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ 受容体を介して引き起こされる<sup>7)</sup>(表2)。
- WHO方式除痛ラダーの第2段階はオピオイドの導入期であり、リン酸コデインと低用量のオキシコドンが使用される。
- オピオイドを初めて導入する際には、患者に十分な説明をし、理解を得てから使用することが望ましい。使用する薬剤が医療用麻薬であること、処方するオピオイドの特