

表7 海外における神経障害性疼痛治療薬に関する臨床試験の実施状況（文献25より改変）

	Antide- pressants	Anticon- vulsants	Opioids	NMDA antago- nists	Mexi- letine	Topical lidocaine	Capsa- icin	Other	Total
Central post-stroke pain 脳卒中後疼痛	1	2	-	-	-	-	-	-	2
Spinal cord injury pain 脊髄損傷後疼痛	1	3	-	-	1	-	-	-	5
Painful polyneuropathy 有痛性多発神経障害	13	16	4	2	4	-	5	1	44
Postherpetic neuralgia 帯状疱疹後神経痛	4	5	3	3	-	2	2	-	18
Phantom limb pain 幻肢痛	1	1	1	2	-	-	-	-	5
Trigeminal neuralgia 三叉神経痛	-	5	-	-	-	-	-	-	5
Post mastectomy pain 乳房切除術後疼痛	2	-	-	-	-	-	1	-	3
HIV-neuropathy HIV 神経障害	2	3	-	-	2	1	1	-	8
Peripheral nerve injury 末梢神経損傷	-	-	-	-	1	-	-	-	1
Post-surgical pain 術後疼痛	-	-	-	-	-	-	1	-	1
Multiple sclerosis 多発性硬化症	-	-	-	-	-	-	-	1	1
Brachial plexus avulsion 腕神経叢裂離	-	-	-	-	-	-	-	1	1
Mixed patients	2	4	3	2	1	1	1	3	14
Total	26	39	11	7	9	4	11	6	105

Other : Cannabinoides, Glycine antagonist, Combination (Gabapentin + Venlafaxine, Gabapentin + Morphine) を含む

効性・安全性を検討することにより、広義の適応症とすることが妥当である。

検討すべき末梢性神経障害性疼痛の病態モデルは、診断や病態が確立された神経障害性疼痛で、エビデンスレベルの高い臨床試験を実施できると考えられる「帯状疱疹後神経痛」および「糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛」が妥当であると考えられる。これまでに海外で実施された神経障害性疼痛に関する無作為比較臨床試験を検討しても、その6割が帯状疱疹後神経痛と糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を対象とした試験であった(表7)²⁵⁾。日本においても、

これら2疾患は、適切な規模の臨床試験の実施が可能であり、十分なエビデンスを示すことができるかと推測される。さらに、両疾患は様々な病態を呈することから^{17,26)}、この2疾患に対して有効性が確認できれば、その他の病態についても同様の臨床効果を期待できると代言でき、末梢性神経障害性疼痛全般に対する有効性を示すことができると考える。

中枢性神経障害性疼痛については、海外での臨床試験の実績は少ないものの、脳卒中後疼痛あるいは脊髄損傷後疼痛が代表的な病態モデルであると考えられる。欧州での開発ガイドライ

ンでも示されているように、末梢性神経障害性疼痛に対する有効性が検討されていれば、いずれかの病態モデルでエビデンスを示すことにより、中枢性神経障害性疼痛全般への効果を期待できる。なお、中枢性の病態のうち、脳卒中後疼痛は頭蓋内病変に起因し、その他は脊髄病変に起因するため、薬物の有効性に差異が出る可能性があるため、どちらの病態モデルでも有効性を検討できるとよいが、これまで十分なエビデンスが示されたデータが少ないことを考慮すると、どちらか一方でも臨床試験が実施されることの意義は大きいと思われる。

8. 今後の展望

神経障害性疼痛は治療に難渋する病態であり、わが国においても多くの患者が存在する。さらに今後、患者数の増加が予測され、神経障害性疼痛の概念の啓発と、診断および治療の統一化が望まれる。そのためには、エビデンスに基づいた神経障害性疼痛に対する本邦版薬物治療ガイドラインの作成が必要であると考えられる。また、神経ブロックや理学療法などの有効性のある非薬物療法に加えて、欧米と同様の神経障害性疼痛に適応を有する薬物の早期の開発承認が望まれる。さらに、ガイドライン作成において、本疾患が慢性の病態であることや激しい疼痛による睡眠障害や抑うつ症状などの気分障害を伴う患者が多いことを考慮すると、疼痛に対する有効性に加え、患者のQOL、睡眠、社会活動に及ぼす影響なども含めた社会的な側面からの薬物評価も重要であると考えられる。

まとめ

わが国における神経障害性疼痛の現状をまとめ、欧米の状況と比較して各専門領域からの意見をまとめて報告した。今後、エビデンスに基づいた薬物治療の本邦版ガイドラインの作成、原因疾患ごとではない神経障害性疼痛という広義の病態に適応とする開発中薬物の承認が、より適切な治療につながり、さらには患者の

QOLの改善に結びつき、社会的損失を補填する一助となることが期待される。

なお、今回の専門家によるコンセンサス会議はファイザー社のサポートにより開催した。

文献

- 1) Merskey H, Lindblom U, Mumford JM, et al: Pain terms: A current list with definitions and notes on usage. (Merskey H, Bogduk N: Classification of chronic pain, 2nd ed.) Seattle, IASP press, 1994, 207-213
- 2) Loeser JD, Treede RD: The Kyoto Protocol of IASP Basic Pain Terminology. Pain 137 : 473-477, 2008
- 3) Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et al: Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. Arch Neurol 60 : 1524-1534, 2003
- 4) Boivie J.: Pain in Parkinson's disease. Pain 141 : 2-3, 2009
- 5) 田邊 豊, 宮崎東洋.: 神経因性疼痛の病態および診断. 治療学 39 : 827-830, 2005
- 6) Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, et al: Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. Pain 136 : 380-387, 2008
- 7) Sadosky A, McDermott AM, Brandenburg NA, et al: A review of the epidemiology of painful diabetic peripheral neuropathy, postherpetic neuralgia, and less commonly studied neuropathic pain conditions. Pain Pract 8 : 45-56, 2008
- 8) Melzak R, Katz J: Pain assessment in adult patients. (Wall PD, Melzak R: eds: Textbook of Pain, 4th ed.) New York, Churchill Livingstone, 2008, 291-316
- 9) 服部政治, 佐野博美, 田中清高, 他: 日本における慢性疼痛を保有する患者に関する大規模調査. ペインクリニック 25 : 1541-1551, 2004
- 10) 廣田一紀, 比嘉和夫: 帯状疱疹後神経痛. (弓削孟文・編: ニューロパシクペインの今), 東京, 文光堂, 2002, 51-55
- 11) 田嶋尚子, 松島雅人, 松岡健平, 他: 首都圏糖尿病患者における糖尿病性神経障害の実態調査. 糖尿病 46 : 301-310, 2003
- 12) 上條陽子, 鈴木義信, 山中 徹, 他: 糖尿病患者に伴う神経障害発生頻度に関する臨床的研究. 独協医誌 9 : 39-44, 1993
- 13) 弘世貴久, 河盛隆造.: 糖尿病性神経障害診療の実態と薬物療法の限界. Prog Med 25 : 1415-1423, 2005
- 14) 佐藤 譲, 馬場正之, 八木橋操六, 他: 糖尿病神経障害の発症頻度と臨床診断におけるアキレス腱反射の意義-東北地方 15,000 人の実

- 態調査 - 糖尿病 50 : 799-806, 2007
- 15) 特定非営利活動法人日本せきずい基金. 脊髄損傷に伴う異常疼痛に関する実態調査報告書. 2004
 - 16) Woolf CJ, Mannion RJ: Neuropathic pain: Aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 353 : 1959-1964, 1999
 - 17) Attal N, Fermanian C, Fermanian J, et al: Neuropathic pain: Are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion? *Pain* 138 : 343-353, 2008
 - 18) Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al: Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 70 : 1630-1635, 2008
 - 19) 日本ペインクリニック学会・編: ペインクリニック治療指針作成委員会: ペインクリニック治療指針 改訂第2版. 日本ペインクリニック学会誌別冊号 2006年4月25日発行
 - 20) Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al: Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain* 132 : 237-251, 2007
 - 21) Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, et al: EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 13 : 1153-1169, 2006
 - 22) Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, et al: Pharmacological management of chronic neuropathic pain: consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag* 12 : 13-21, 2007
 - 23) European Medicines Agency: Guideline on clinical investigation of medicinal products intended for the treatment of neuropathic pain. 2004
 - 24) Rappaport BA: Current FDA position on analgesic drug and biologic products development. Eastern Pain Association Annual Meeting September 7, 2007
 - 25) Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, et al: Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 118 : 289-305, 2005
 - 26) Dworkin RH: An overview of neuropathic pain: syndromes, symptoms, signs, and several mechanisms. *Clin J Pain* 18 : 343-349, 2002

※ ※ ※

The Different Effects of Midazolam and Propofol Sedation on Dynamic Cerebral Autoregulation

Yojiro Ogawa, DDS, PhD,* Ken-ichi Iwasaki, MD, PhD,* Ken Aoki, PhD,* Dai Gokan, MD, PhD,†
Noriya Hirose, DDS, PhD,† Jitsu Kato, MD, PhD,† and Setsuro Ogawa, MD, PhD†

BACKGROUND: Although midazolam and propofol reduce cerebral blood flow (CBF) similarly, they generate different effects on the autonomic nervous system and endothelium-induced relaxation. Midazolam induces sympathetic dominance, whereas propofol induces parasympathetic dominance. Midazolam has no effect on endothelium-dependent relaxation, whereas propofol suppresses endothelium-dependent relaxation. Moreover, midazolam apparently constricts cerebral arterioles. We therefore hypothesized that midazolam and propofol have different effects on dynamic cerebral autoregulation.

METHODS: Ten healthy male subjects received midazolam, propofol, and placebo administrations in a randomized, single-blind, crossover study. The modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation scale was used to assess sedation depth. After reaching a target depth of sedation (Observer's Assessment of Alertness/Sedation scale score 3, responds only after name is called loudly and/or repeatedly) or after 15 minutes of normal saline administration as placebo, dynamic cerebral autoregulation was evaluated by spectral and transfer function analyses between mean arterial blood pressure variability in the radial artery measured by tonometry, and CBF velocity variability in the middle cerebral artery measured by transcranial Doppler ultrasonography.

RESULTS: Steady-state CBF velocity decreased significantly with midazolam and propofol administration (significant interaction effects, $P = 0.024$). However, transfer function gain in the low-frequency range decreased significantly only with midazolam administration (significant interaction effects, $P = 0.015$), suggesting a reduced magnitude of transfer from mean arterial blood pressure oscillations to CBF fluctuations during midazolam sedation.

CONCLUSION: Our results suggest that midazolam and propofol sedation have different effects on dynamic cerebral autoregulation despite causing equivalent decreases in steady-state CBF velocity. Only midazolam sedation is likely to improve dynamic cerebral autoregulation. (*Anesth Analg* 2010;111:1279–84)

Midazolam and propofol reduce cerebral blood flow (CBF) similarly via a decrease in the cerebral metabolic rate of oxygen.^{1,2} However, these 2 types of sedatives have different effects on the autonomic nervous system and endothelium-induced relaxation. In the autonomic nervous system, midazolam induces sympathetic dominance, whereas propofol induces parasympathetic dominance.^{3,4} Although midazolam has no effect on endothelium-dependent relaxation, propofol may suppress the action of nitric oxide in smooth muscle cells.⁵ Moreover, midazolam shows apparent augmentation of cerebrovascular resistance.^{6,7} The autonomic nervous system, endothelium-derived factors, and cerebrovascular smooth

muscle relate to regulation of not only steady-state but also dynamic changes in CBF.^{8–11} Therefore, the contrastive effects of midazolam and propofol may lead to different alterations in dynamic cerebral autoregulation.

The ability of cerebral arterioles to buffer changes in CBF induced by rapid changes in arterial blood pressure is referred to as dynamic cerebral autoregulation.^{9,12} Several studies of cerebral autoregulation have evaluated dynamic cerebral autoregulation in addition to assessing time-average CBF.^{13,14} Transfer function analysis between arterial blood pressure oscillations and CBF fluctuations reveals a frequency-dependent property of dynamic cerebral autoregulation.^{9,10} In addition, several studies have shown that alterations in dynamic cerebral autoregulation can occur regardless of changes in time-average CBF velocity.^{11,15,16} These reports suggest that the evaluation of dynamic cerebral autoregulation by transfer function analysis provides different information from the assessment of time-average CBF velocity.

We evaluated dynamic cerebral autoregulation during midazolam and propofol sedation using spectral and transfer function analysis of arterial blood pressure variability and CBF velocity variability, to investigate whether midazolam and propofol have different effects on dynamic cerebral autoregulation.

From the *Department of Social Medicine, Division of Hygiene; and †Department of Anesthesiology, Division of Anesthesiology, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan.

Accepted for publication July 19, 2010.

Supported by a Grant-in-Aid for Young Scientists (B) (19791551) promoted by The Ministry of Education, Culture, Sports and Technology, Japan.

Disclosure: The authors report no conflicts of interest.

Address correspondence and reprint requests to Ken-ichi Iwasaki, MD, PhD, Department of Social Medicine, Division of Hygiene, Nihon University School of Medicine, 30-1 Oyaguchi-Kamimachi, Itabashi-ku, Tokyo 173-8610, Japan. Address e-mail to kiwasaki@med.nihon-u.ac.jp.

Copyright © 2010 International Anesthesia Research Society

DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181f42fc0

METHODS

The IRB of Nihon University School of Medicine approved this study. All study volunteers provided written informed consent as well as a medical history, and were screened based on a physical examination including electrocardiography, arterial blood pressure, and CBF velocity measurements. Exclusion criteria included failure to obtain CBF velocity signals in the middle cerebral artery by transcranial Doppler ultrasonography. One volunteer was screened out because of inadequate CBF velocity signals and 1 volunteer was screened out because of a food allergy. Ten healthy, normotensive men with a mean age of 22 years (range, 20–24 years), height of 172 cm (range, 163–179 cm), and weight of 67 kg (range, 58–84 kg) were enrolled. All subjects were familiarized with the measurement techniques and experimental conditions before starting the study. A customized Doppler probe holder was made for each subject using a polymer mold to fit individual facial bone structure and ear, after the optimal angle of insonation with the highest velocity and best-quality Doppler signal had been identified in screening procedures.¹⁷

Before the experiments, all subjects fasted for at least 2 hours, and refrained from heavy exercise and consuming caffeinated or alcoholic beverages for at least 24 hours. Subjects lay supine in a comfortable bed, in an environmentally controlled experimental room, at an ambient temperature of 23°C to 25°C. An electrocardiograph (BP-508; Colin, Aichi, Japan), pulse oximeter (NPB-75; Nellcor Puritan Bennett, Inc., Pleasanton, CA), nasal cannula for monitoring end-tidal carbon dioxide (ETCO₂) (NPB-75; Nellcor Puritan Bennett, Inc., Pleasanton, CA), and a bispectral index monitor (BIS XP®; Aspect Medical Systems, Inc., Norwood, MA) were used to monitor vital signs. Beat-to-beat arterial blood pressure was measured in the radial artery at heart level using tonometry with a noninvasive arterial blood pressure monitor (JENTOW 7700; Colin). To calibrate continuous (beat-to-beat) arterial blood pressure, intermittent arterial blood pressure was also measured by an oscillometric method with a sphygmomanometer cuff placed over the brachial artery. The calibration was performed just before every data acquisition trial to avoid potential changes in the sensitivity of the tonometric sensor by movement of subjects and passing time. CBF velocity in the middle cerebral artery was continuously measured by transcranial Doppler ultrasonography (WAKI; Atys Medical, St. Genis Laval, France). A 2-MHz probe was placed over the temporal window and fixed at a constant angle with the customized probe holder made to fit individual facial bone structure and ear by an experienced technician.¹⁷ Excellent reliability of CBF velocity measured by transcranial Doppler ultrasonography has been reported.¹⁸ The waveforms of continuous arterial blood pressure, CBF velocity, and electrocardiography were recorded at a sampling rate of 1 kHz using commercial software (Notocord-hem 3.3; Notocord, Paris, France) throughout the experiment. A 22-gauge catheter was inserted into a forearm vein for drug administration.

The study was a randomized, single-blind, crossover comparison among midazolam, propofol, and a placebo (normal saline). The sequence of drugs and placebo administration in each subject was determined at random, and the

subjects were blinded to types of administrations. All subjects received all 3 types of administration, and at least 7 days were allowed between administrations. The modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation (OAA/S) scale was used to assess sedation depth.^{3,19} An OAA/S scale score of 5 (responds readily to name spoken in normal tone) was defined as the baseline state and an OAA/S scale score of 3 (responds only after name is called loudly and/or repeatedly) was defined as a conscious sedation state. An OAA/S scale score of 3 was the end point for titration of the drug administrations. BIS was used to confirm the stability of sedation depth during data acquisition.

Drugs were administered after recording baseline data for 6 minutes after at least 30 minutes of rest. Midazolam was administered at an initial bolus dose of 0.5 mg, and the additional bolus dose of 0.5 mg was administered every 2 minutes after OAA/S assessment until OAA/S scale score 3 was reached. Propofol was infused at an initial dose of 2.0 mg/kg/h for 5 minutes and increased in increments of 0.5 mg/kg/h every 5 minutes after OAA/S assessment until OAA/S scale score 3 was reached. Normal saline was administered for approximately 21 minutes as a placebo to evaluate the possible effects of time factors. After reaching OAA/S scale score 3 or 15 minutes after beginning the normal saline administration, drug administration data were recorded for 6 minutes. Infusions of propofol and normal saline continued during data collection.

Six minutes of continuous arterial blood pressure, CBF velocity, and electrocardiographic waveforms were used for spectral and transfer function analyses during spontaneous respiration of room air. Mean values for steady-state mean arterial blood pressure (MAP), CBF velocity, and heart rate were obtained by averaging the 6 minutes of data. Values of respiration rate, ETCO₂, and arterial oxygen saturation were manually recorded every minute on one-off measures. The values at 7 time points (0, 1, 2, 3, 4, 5, and 6 minutes) during this period were averaged and used as each subject's individual data.

Beat-to-beat values of MAP and CBF velocity were obtained by integrating signals within each cardiac cycle using PC-based Notocord-hem 3.3 software (Notocord) for spectral and transfer function analyses. Using previously validated algorithms,^{9,10} MAP and CBF velocity beat-to-beat data were then linearly interpolated and resampled at 2 Hz. The time series of the data were first detrended with third-order polynomial fitting. Fast Fourier transform and transfer function analyses were performed using a Hanning window on 256-point segments with 50% overlap. This process resulted in 5 segments over the 6 minutes of data. These data were then analyzed using DADiSP software (DSP Development, Cambridge, MA). The spectral power of MAP variability and CBF velocity variability, mean value of transfer function gain, phase and coherence function were calculated in the very-low-frequency (0.02–0.07 Hz), low-frequency (0.07–0.20 Hz), and high-frequency (0.20–0.30 Hz) ranges (Fig. 1). These ranges were specifically selected to reflect different patterns of the dynamic pressure-flow relationship.^{9,10} A coherence function (strength of association) between 0 and 1 reflects the linear relationship between MAP and CBF velocity. Phase reflects the temporal relationship between the 2 variables. To avoid

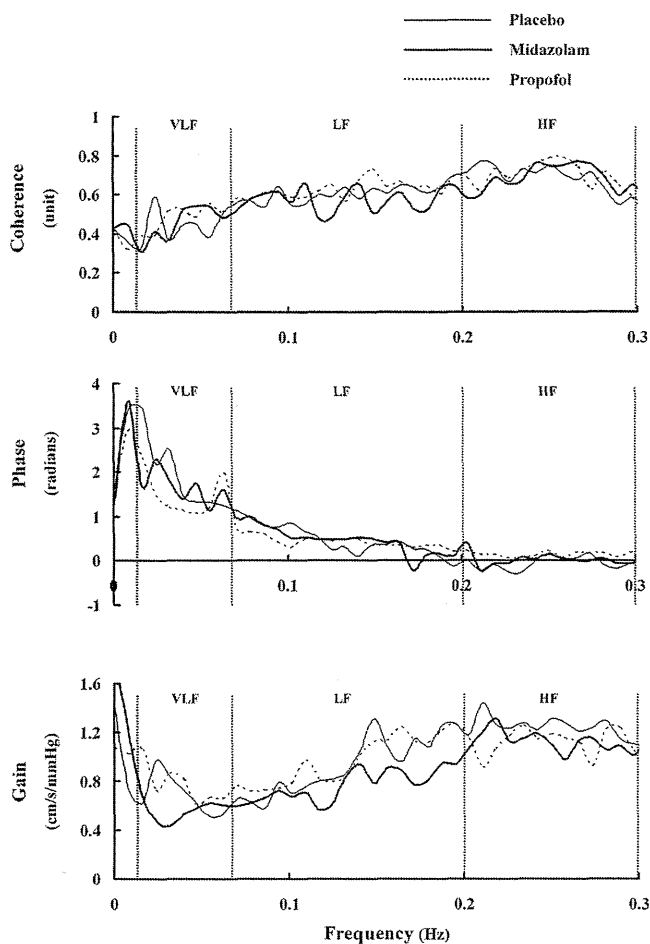


Figure 1. Group-averaged transfer function analysis between mean arterial blood pressure (MAP) and cerebral blood flow (CBF) velocity during placebo, midazolam, and propofol administration. Coherence = coherence function; phase = phase relationship between MAP and CBF velocity; gain = transfer function gain between MAP and CBF velocity; VLF = very-low-frequency range (0.02–0.07 Hz); LF = low-frequency range (0.07–0.20 Hz); HF = high-frequency range (0.20–0.30 Hz). Solid line = placebo; thick line = midazolam sedation; dotted line = propofol sedation.

the occurrence of phase “wrap-round,” we corrected the negative value by adding a constant, 2π , inspecting for each harmonic before the averaging phase in the very-low-frequency range. Transfer function gain (magnitude of transfer) reflects the ability of the distal cerebral arterioles to buffer changes in CBF velocity induced by transient changes in arterial blood pressure at different frequencies. A small gain indicates that any given change in pressure leads to a small change in flow, implying improved autoregulation.

Variables were compared using 2-way repeated-measures analysis of variance with Stage (baseline and drug administration) \times Drug (midazolam, propofol, and placebo). The interaction effect was considered the most relevant for determining drug effects. To determine where significant differences occurred, a Student-Newman-Keuls post hoc test was used for all pairwise comparisons. A P value <0.05 was considered statistically significant. Analyses were performed using PC-based software (SigmaStat;

Systat Software, Inc., Chicago, IL). Data are presented as mean \pm SD.

RESULTS

Continuous measurement of respiratory data was not possible in 1 subject because of a water drop in the sampling tube for ETCO_2 monitoring during propofol administration. These values were excluded from the group-averaged data for statistical analysis.

Table 1 shows the average values of steady-state hemodynamic ($n = 10$) and respiratory ($n = 9$) data. Steady-state CBF velocity decreased significantly with midazolam and propofol administration, relative to levels with placebo administration (significant interaction effects, $P = 0.024$). Steady-state MAP decreased significantly with propofol administration (significant main effect of Time, $P = 0.043$). Respiration rate with placebo administration was lower than with midazolam and propofol administration (significant main effect of Drug, $P = 0.036$), whereas arterial oxygen saturation decreased slightly but significantly with midazolam and propofol administration (significant main effect of Time, $P = 0.012$). BIS decreased significantly with all drug administrations (significant main effect of Time, $P = 0.001$).

Table 2 shows group-averaged frequency domain data and Figure 1 shows group-averaged transfer function analysis of beat-to-beat changes in MAP and CBF velocity after drug administrations. The low-frequency power of MAP variability did not change at any drug administration, but the low-frequency power of CBF velocity decreased significantly with midazolam and propofol administration (significant main effect of Time, $P = 0.014$). Coherence in this range decreased significantly with midazolam administration (significant main effect of Time, $P = 0.042$). The transfer function gain decreased significantly with midazolam administration, in contrast to no measurable change with propofol or placebo administration (significant interaction effects, $P = 0.015$). Phase, spectral power, and transfer function indices in the very-low-frequency and high-frequency ranges did not change with any drug administration.

DISCUSSION

The primary finding of this study was that, although the decrease in the steady-state CBF velocity was equivalent for midazolam and propofol administration, change in transfer function gain between MAP variability and CBF velocity variability was significantly different between the 2 drugs. Only midazolam administration resulted in a decrease in transfer function gain in the low-frequency range, suggesting improvement of dynamic cerebral autoregulation.

Cerebral autoregulation maintains steady-state CBF at relatively constant levels despite large sustained changes in perfusion pressures.²⁰ However, CBF velocity responds briskly to rapid changes in arterial blood pressure even under normal conditions.^{9,12} Continuous measurement of CBF velocity by transcranial Doppler in a large cerebral artery provides data with high temporal resolution, and reveals prominent beat-to-beat fluctuations,¹² similar to the oscillations observed in arterial blood pressure.^{9,10} The regulation of these rapid changes in CBF is recognized as

Table 1. Steady-State Hemodynamics and Respiratory Conditions

	Placebo		Midazolam		Propofol	
	Baseline	Drug administration	Baseline	Drug administration	Baseline	Drug administration
CBF velocity (cm/s)	63 ± 14	61 ± 12	65 ± 12	62 ± 13*	63 ± 14	58 ± 12*
MAP (mm Hg)	75 ± 10	73 ± 9	74 ± 8	72 ± 7	77 ± 6	70 ± 10*
Range of MAP (mm Hg)	18 ± 5	20 ± 9	17 ± 6	19 ± 5	20 ± 5	18 ± 7
HR (beats/min)	59 ± 7	56 ± 7	60 ± 9	62 ± 9	62 ± 5	63 ± 6
RR (breaths/min)	15 ± 2	14 ± 1††	15 ± 1	15 ± 2	16 ± 1	16 ± 2
ETCO ₂ (mm Hg)	44 ± 3	45 ± 2	44 ± 2	45 ± 2	43 ± 2	43 ± 5
Spo ₂ (%)	97 ± 1	97 ± 0	97 ± 1	96 ± 1*	97 ± 0	96 ± 0*
BIS	86 ± 9	76 ± 12*	89 ± 8	74 ± 3*	87 ± 8	76 ± 6*

Values are means ± SD.

CBF = cerebral blood flow; MAP = mean arterial blood pressure; range of MAP = range in MAP variations; HR = heart rate; RR = respiration rate; ETCO₂ = end-tidal carbon dioxide pressure; Spo₂ = arterial oxygen saturation; BIS = bispectral index.

* $P < 0.05$ (versus each baseline).

† $P < 0.05$ (versus midazolam in drug administration).

†† $P = 0.052$ (versus propofol in drug administration).

Table 2. Spectral and Transfer Function Analysis of Arterial Blood Pressure and Cerebral Blood Flow Velocity

	Placebo		Midazolam		Propofol	
	Baseline	Drug administration	Baseline	Drug administration	Baseline	Drug administration
VLF _{MAP} (mm Hg ²)	3.36 ± 2.80	4.33 ± 3.56	3.06 ± 1.89	4.89 ± 2.56	3.24 ± 1.82	3.61 ± 4.15
VLF _{vef} (cm ² /s ²)	2.20 ± 0.77	4.36 ± 3.97	3.54 ± 1.93	2.97 ± 1.96	3.12 ± 2.98	3.08 ± 1.78
CohVLF (U)	0.43 ± 0.17	0.46 ± 0.19	0.41 ± 0.20	0.47 ± 0.16	0.45 ± 0.16	0.49 ± 0.16
PhaseVLF (radians)	1.63 ± 0.75	1.60 ± 0.54	1.55 ± 0.59	1.25 ± 0.50	1.90 ± 0.74	1.56 ± 0.51
GainVLF (cm/s/mm Hg)	0.59 ± 0.18	0.70 ± 0.31	0.66 ± 0.19	0.54 ± 0.20	0.66 ± 0.31	0.71 ± 0.25
LF _{MAP} (mm Hg ²)	1.73 ± 1.40	2.10 ± 2.30	1.73 ± 1.88	1.27 ± 0.82	2.50 ± 2.28	1.42 ± 1.55
LF _{vef} (cm ² /s ²)	2.24 ± 2.76	1.99 ± 2.72	2.11 ± 2.32	1.11 ± 0.84*	2.74 ± 2.38	1.42 ± 1.30*
CohLF (U)	0.63 ± 0.14	0.59 ± 0.15	0.67 ± 0.16	0.56 ± 0.17*	0.66 ± 0.13	0.62 ± 0.13
PhaseLF (radians)	0.60 ± 0.18	0.50 ± 0.23	0.52 ± 0.25	0.49 ± 0.37	0.57 ± 0.18	0.43 ± 0.31
GainLF (cm/s/mm Hg)	0.98 ± 0.30	0.90 ± 0.24	1.02 ± 0.21	0.75 ± 0.22*†	0.94 ± 0.22	0.94 ± 0.24
HF _{MAP} (mm Hg ²)	0.11 ± 0.11	0.17 ± 0.15	0.22 ± 0.37	0.32 ± 0.31	0.22 ± 0.26	0.30 ± 0.24
HF _{vef} (cm ² /s ²)	0.25 ± 0.26	0.34 ± 0.26	0.34 ± 0.38	0.57 ± 0.95	0.51 ± 0.98	0.48 ± 0.53
CohHF (U)	0.61 ± 0.15	0.69 ± 0.14	0.66 ± 0.16	0.71 ± 0.16	0.60 ± 0.10	0.70 ± 0.16
PhaseHF (radians)	0.01 ± 0.17	-0.06 ± 0.17	-0.01 ± 0.17	0.02 ± 0.18	0.06 ± 0.35	0.13 ± 0.14
GainHF (cm/s/mm Hg)	1.22 ± 0.39	1.25 ± 0.37	1.30 ± 0.35	1.11 ± 0.35	1.17 ± 0.44	1.13 ± 0.41

Values are means ± SD.

VLF_{MAP} = very-low-frequency component of the mean arterial blood pressure variability; VLF_{vef} = very-low-frequency component of cerebral blood flow (CBF) velocity variability; CohVLF = coherence in the very-low-frequency range; PhaseVLF = phase in the very-low-frequency range; GainVLF = transfer function gain in the very-low-frequency range; LF_{MAP} = low-frequency component of the mean arterial blood pressure variability; LF_{vef} = low-frequency component of the CBF velocity variability; CohLF = coherence in the low-frequency range; PhaseLF = phase in the low-frequency range; GainLF = transfer function gain in the low-frequency range; HF_{MAP} = high-frequency component of the mean arterial blood pressure variability; HF_{vef} = high-frequency component of the CBF velocity variability; CohHF = coherence in the high-frequency range; PhaseHF = phase in the high-frequency range; GainHF = transfer function gain in the high-frequency range.

* $P < 0.05$ (versus each baseline).

† $P < 0.05$ (versus placebo and propofol in drug administration).

dynamic cerebral autoregulation. Transfer function analysis quantifies the buffering ability of distal cerebral arterioles in response to beat-to-beat fluctuations in arterial blood pressure, and yields insights into dynamic, frequency-dependent properties of cerebral autoregulation.^{9,10} This buffering ability is dependent on the frequency of arterial blood pressure oscillations, and the dynamic pressure-flow relationship has consistently shown a pattern resembling a high-pass filter. For example, coherence and transfer function gain are generally higher and phase is lower at relatively higher frequencies (>0.1 Hz), indicating that fluctuations in CBF velocity are more dependent on relatively faster oscillations in arterial blood pressure. Using this analysis method to evaluate dynamic cerebral autoregulation regardless of changed or unchanged time-average CBF velocity has provided novel

information on cerebral circulation.^{11,15,16} However, the transfer function approach relies solely on the relationship between spontaneous oscillations in arterial blood pressure and fluctuations in CBF velocity. Therefore, diminution of spontaneous oscillations influences the analysis by this approach. However, the 17 to 20 mm Hg of the range in MAP variations observed during spontaneous respiration in this study is comparable to the approximately 10 to 20 mm Hg variation induced by phenylephrine infusion or the thigh cuff deflation method.^{12,13} Thus, transfer function analysis would be reasonable for evaluation of autoregulation and the methods with manipulation of arterial blood pressure.

In this study, steady-state CBF velocity decreased with both midazolam and propofol administration, consistent with previous studies.^{1,2,6,7} This change in CBF velocity

may have been induced by a decrease in the cerebral metabolic rate of oxygen.^{1,2} Also, apparent augmentation of cerebrovascular resistance due to midazolam administration^{6,7} and the suppressive effects of propofol on endothelium-dependent relaxation⁵ might reduce the steady-state CBF velocity, respectively.

Despite decreases in steady-state CBF velocity under both types of sedatives, transfer function gain (magnitude of transfer) in the low-frequency range significantly decreased only with midazolam. This change differed significantly from the absence of change in transfer function gain with propofol. These results suggest that the ability of distal cerebral arterioles to respond to rapid spontaneous oscillations in arterial blood pressure is augmented during midazolam sedation, indicating improvement of dynamic cerebral autoregulation. Conversely, the present findings demonstrated no changes in transfer function gain in any frequency range with propofol administration, despite a decrease in steady-state CBF velocity. These findings suggest that dynamic cerebral autoregulation is not altered by propofol sedation, consistent with the results of propofol anesthesia reported in a previous study.¹³ To our knowledge, this study is the first to demonstrate that midazolam and propofol sedation lead to different alterations in dynamic cerebral autoregulation. That is, dynamic control of cerebral circulation is augmented during midazolam sedation compared with during propofol sedation. This difference in effect on dynamic cerebral autoregulation may result from the different neurological and/or vasoactive functions of midazolam and propofol mentioned in the beginning of the article. Compared with propofol, midazolam causes sympathetic dominance of autonomic balance³ and strong constriction of cerebral arterioles.^{6,7} These particular effects of midazolam may relate to a decrease in transfer function gain in the low-frequency range. Previous frequency domain studies have indicated that dynamic cerebral autoregulation in the low-frequency range may be partly modulated by autonomic and myogenic mechanisms.^{10,11} Although we did not attempt to elucidate in this study the specific factors and/or mechanisms behind changing dynamic cerebral autoregulation, we speculate that the improved dynamic cerebral autoregulation during midazolam sedation may be induced by multiple factors, including autonomic and myogenic mechanisms.

We used BIS in the assessment of sedation depth and stability during measurement of the data. Compared with baseline, BIS decreased during data collection for all drug administrations. A previous study showed that light natural sleep occurred at BIS values of 75 to 90.²¹ In the present study, BIS values with all drug administrations were approximately 75. However, sedative drugs have direct hypnotic effects that placebo lacks. Therefore, "natural sleep" is not necessarily equal to "sedation" by sedative drugs. In the present study, whether depth of "sleep" by placebo was equal to that of "sedation" by sedative drugs is unknown. BIS has several limitations in the assessment of sedation depth.^{21,22} For example, BIS indicates various and wide values among individuals and effects of age, in addition to drug-specific characteristics.^{22,23} Also, different sedation depths sometimes show similar BIS values.²² It would be

difficult to rigorously define the equivalent depth of sedation between drugs. However, BIS has been widely used for the assessment of sedation depth in clinical practice, and is generally believed to be clinically reliable.^{22,23} We therefore believe that there was no clinically significant difference in sedation depth between midazolam and propofol and that the stability of the 2 drugs is comparable.

One limitation of the present protocol is the use of transcranial Doppler ultrasonography for measurements of middle cerebral artery blood flow. The validity of using transcranial Doppler ultrasonography to estimate changes in CBF is based on the assumption that the diameter of the middle cerebral artery changes minimally (<4.0%), confirmed during hypocapnia,^{24,25} hypercapnia,²⁵ hypotension, and hypertension.^{25,26} Although direct vasoconstrictive effects of midazolam and propofol on the middle cerebral artery are unclear, these sedative drugs do not alter the diameter or tone of large arterioles in pial vessels.^{27,28} Therefore, the potential change of the middle cerebral artery during midazolam and propofol sedation is likely to be minimal.

There is also the possibility that changes in arterial CO₂ concentration may have influenced the present results. Midazolam and propofol have depressive effects on respiration. An increase in arterial CO₂ concentration reportedly impairs dynamic cerebral autoregulation.^{9,29} Thus, if increases in arterial CO₂ occurred, we may have underestimated the improvement of dynamic cerebral autoregulation.

The present regime and volume of midazolam and propofol would lead to light or moderate sedation. Therefore, the regime and volume may be appropriate for sedation in clinical settings where a reaction to verbal instructions is required, such as dental treatment, fiberoptic checkup, or operations during local and lumbar anesthesia. To select an optimum sedative for each patient and operative condition, anesthesiologists must also consider sedative characteristics, such as circulatory effect, context-sensitive half-life, and the presence of antagonists. The present findings may contribute new information to assist in sedative selection. However, whether midazolam sedation restores impaired cerebral autoregulation is unknown. To directly reveal the clinical significance of these findings, clinical studies that investigate the effects of midazolam on impaired cerebral autoregulation will be needed.

In this study, we investigated the basic effects of midazolam and propofol sedations on cerebral circulation in healthy volunteers and discovered that midazolam and propofol have different effects on dynamic cerebral autoregulation, despite having equivalent decreases in steady-state CBF velocity. Midazolam leads to a potential improvement of dynamic cerebral autoregulation. ■■

AUTHOR CONTRIBUTIONS

YO helped with study design, conduct of study, data collection and analysis, and manuscript preparation; KI helped with study design, conduct of study, and manuscript preparation; KA, DG, and NH helped with conduct of study and data collection; and JK and SO helped with study design and manuscript preparation.

REFERENCES

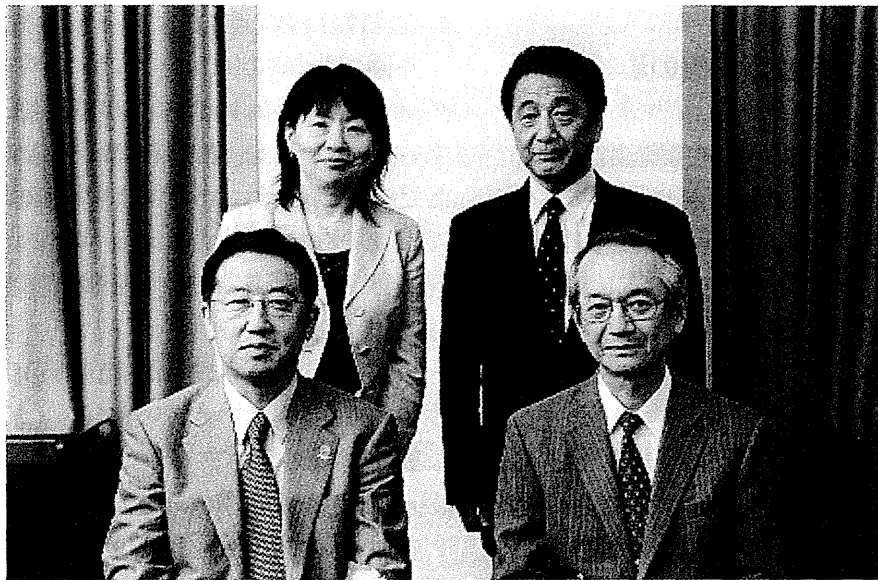
- Wolff J. Cerebrovascular and metabolic effects of midazolam and flumazenil. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1990;92:75-7
- Oshima T, Karasawa F, Satoh T. Effects of propofol on cerebral blood flow and the metabolic rate of oxygen in humans. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:831-5
- Win NN, Fukayama H, Kohase H, Umino M. The different effects of intravenous propofol and midazolam sedation on hemodynamic and heart rate variability. *Anesth Analg* 2005;101:97-102
- Deutschman CS, Harris AS, Fleisher LA. Changes in heart rate variability under propofol anesthesia: a possible explanation for propofol-induced bradycardia. *Anesth Analg* 1994;79:373-7
- Miyawaki I, Nakamura K, Terasako K, Toda H, Kakuyama M, Mori K. Modification of endothelium-dependent relaxation by propofol, ketamine, and midazolam. *Anesth Analg* 1995;81:474-9
- Nugent M, Artru AA, Michenfelder JD. Cerebral metabolic, vascular and protective effects of midazolam maleate: comparison to diazepam. *Anesthesiology* 1982;56:172-6
- Forster A, Juge O, Morel D. Effects of midazolam on cerebral hemodynamics and cerebral vasomotor responsiveness to carbon dioxide. *J Cereb Blood Flow Metab* 1983;3:246-9
- White RP, Vallance P, Markus HS. Effect of inhibition of nitric oxide synthase on dynamic cerebral autoregulation in humans. *Clin Sci (Lond)* 2000;99:555-60
- Giller CA. The frequency-dependent behavior of cerebral autoregulation. *Neurosurgery* 1990;27:363-8
- Zhang R, Zuckerman JH, Giller CA, Levine BD. Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregulation in humans. *Am J Physiol* 1998;274:H233-41
- Zhang R, Zuckerman JH, Iwasaki K, Wilson TE, Crandall CG, Levine BD. Autonomic neural control of dynamic cerebral autoregulation in humans. *Circulation* 2002;106:1814-20
- Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, Nornes H. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke* 1989;20:45-52
- Strebel S, Lam AM, Matta B, Mayberg TS, Aaslid R, Newell DW. Dynamic and static cerebral autoregulation during isoflurane, desflurane, and propofol anesthesia. *Anesthesiology* 1995;83:66-76
- Ogawa Y, Iwasaki K, Aoki K, Kojima W, Kato J, Ogawa S. Dexmedetomidine weakens dynamic cerebral autoregulation as assessed by transfer function analysis and the thigh cuff method. *Anesthesiology* 2008;109:642-50
- Ogawa Y, Iwasaki K, Aoki K, Saitoh T, Kato J, Ogawa S. Central hypervolemia with hemodilution impairs dynamic cerebral autoregulation. *Anesth Analg* 2007;105:1389-96
- Low DA, Wingo JE, Keller DM, Davis SL, Cui J, Zhang R, Crandall CG. Dynamic cerebral autoregulation during passive heat stress in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009;296:R1598-605
- Giller CA, Giller AM. A new method for fixation of probes for transcranial Doppler ultrasound. *J Neuroimaging* 1997;7:103-5
- Brodie FG, Atkins ER, Robinson TG, Panerai RB. Reliability of dynamic cerebral autoregulation measurement using spontaneous fluctuations in blood pressure. *Clin Sci (Lond)* 2009;116:513-20
- Chernik DA, Gillings D, Laine H, Hendler J, Silver JM, Davidson AB, Schwam EM, Siegel JL. Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10:244-51
- Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1990;2:161-92
- Sleigh JW, Andrzejowski J, Steyn-Ross A, Steyn-Ross M. The bispectral index: a measure of depth of sleep? *Anesth Analg* 1999;88:659-61
- Ibrahim AE, Taraday JK, Kharasch ED. Bispectral index monitoring during sedation with sevoflurane, midazolam, and propofol. *Anesthesiology* 2001;95:1151-9
- Denman WT, Swanson EL, Rosow D, Ezbicki K, Connors PD, Rosow CE. Pediatric evaluation of the bispectral index (BIS) monitor and correlation of BIS with end-tidal sevoflurane concentration in infants and children. *Anesth Analg* 2000;90:872-7
- Serrador JM, Picot PA, Rutt BK, Shoemaker JK, Bondar RL. MRI measures of middle cerebral artery diameter in conscious humans during simulated orthostasis. *Stroke* 2000;31:1672-8
- Giller CA, Bowman G, Dyer H, Mootz L, Krippner W. Cerebral arterial diameters during changes in blood pressure and carbon dioxide during craniotomy. *Neurosurgery* 1993;32:737-41
- Larsen FS, Olsen KS, Hansen BA, Paulson OB, Knudsen GM. Transcranial Doppler is valid for determination of the lower limit of cerebral blood flow autoregulation. *Stroke* 1994;25:1985-8
- Kumano H, Shimomura T, Furuya H, Yomosa H, Okuda T, Sakaki T, Kuro M. Effects of flumazenil during administration of midazolam on pial vessel diameter and regional cerebral blood flow in cats. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993;37:567-70
- Wallerstedt SM, Reinstrup P, Uski T, Bodelsson M. Effects of propofol on isolated human pial arteries. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:1065-8
- Panerai RB, Deverson ST, Mahony P, Hayes P, Evans DH. Effects of CO₂ on dynamic cerebral autoregulation measurement. *Physiol Meas* 1999;20:265-75

座談会：がん疼痛治療の現状と今後の展望

司会 小川 節郎 (駿河台日本大学病院 院長, 日本大学医学部麻酔科学系麻酔科学分野 教授)

出席者 (発言順) 志真 泰夫 (筑波メディカルセンター病院緩和医療科 副院長, 在宅ケア事業 統括部長)
井関 雅子 (順天堂大学医学部附属病院麻酔科学・ペインクリニック講座 専任准教授, 緩和ケアセンターアドバイザー)

鈴木 勉 (星薬科大学薬品毒性学教室 教授, 世界保健機関薬物依存専門家委員会 委員, 日本緩和医療薬学会 理事長)



企画趣旨

がん疼痛治療は WHO 方式除痛ラダーに沿って行うことが推奨されており、これまで第二段階の薬物としては弱オピオイドであるコデインや低用量オキシコドンが臨床使用されてきた。2010年9月に医療用麻薬でないトラマドール塩酸塩のカプセル剤が新たに上市され、臨床現場に加わることで、がん疼痛治療における薬物選択肢が広がった。そこで、がん疼痛治療の現状を踏まえた上で、今後の治療にどのような影響を与えるのかについて、「がん疼痛治療の現状と今後の展望」を議論した。
(ペインクリニック 31:1651-1656, 2010)

キーワード：がん疼痛治療, WHO 方式除痛ラダー, トラマドール

はじめに

現在、がん疼痛治療薬には多くの種類があり、臨床現場で使用可能です。その一方で、薬剤の特性を理解しているか、患者の痛みを確実に評

価できているか、患者との意思疎通がうまく図れているか、WHO 方式除痛ラダーをうまく使いこなしているか、など様々な課題が残されています。そこで新たに上市されたトラマドール塩酸塩カプセル剤や今後開発が期待される薬剤も含めて、がん疼痛治療にどのような進展を見



司会 小川 節郎 先生



志真 泰夫 先生

い出すことができるか、4人のエキスパートの先生方に話し合っていました。

日本におけるがん疼痛治療の現状

小川：2007年4月にがん対策基本法が施行されて約3年が経過しましたが、日本におけるがん疼痛治療には、現在、どのような課題がありますか。

志真：国連の麻薬統制委員会が、世界各国の緩和ケアの水準の一つの指標として医療用麻薬の消費量を取り上げて比較していますが、日本は先進各国に比べ非常に少ない状況です（図1）。これは事実ですが、アメリカなどの国々では非がん疼痛にもオピオイドが使われており、日本のようにがん疼痛以外にはあまりオピオイドが使われていないという状況を考慮して比較する方が良いと思います。現時点で日本のがん疼痛治療がどのような状況にあるのかという科学的なデータは残念ながら存在しません。

小川：そこを明らかにすることが現状の課題の一つであるといえますね。日本緩和医療学会で対応されていることはありますか。

志真：日本緩和医療学会では、現在「PEACEプロジェクト」^注という緩和ケアの基本的な知識や技術の普及に努めるプロジェクトを進めています。現在、全国各地で進められている教育研修の成果を明らかにする意味でも、今後は全国的にがん疼痛治療の現状と問題点を明らかにする必要があると思われます。

小川：がん対策基本法では、がん疼痛治療の

均霑化^{きんてん}の促進が求められていますね。井関先生の大学では、がん疼痛治療について診療科間による差はみられますか。

井関：当院では、各科でWHO方式除痛ラダー（図2）に沿ったがんの痛みの緩和を行っていますので、診療科間による差はありません。ただ当院以外で、いろいろな地域の方々からがんの告知も含めたオピオイドの導入が困難な状況にあると聞いており、地域差があるように感じます。

小川：オピオイドの使用状況について鈴木先生のお考えはいかがですか。

鈴木：あるアンケート調査では、痛みのあるがん患者の6割以上が疼痛治療を受けていないという報告²⁾がありました。おそらく、がんを受け入れられない、がんの進行を許容できない、医師との信頼関係が築けていないなどの理由により、患者さんの痛みを聞き出せていないのではないかと考えています。

小川：麻薬に対する偏見は日本では大変大きい問題です。患者や医師に対する教育についてはどのような状況でしょうか。

志真：2010年6月発行の「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン」において、「患者のオピオイドについての認識」という項目を設けました。日本では医療用麻薬に対する誤解がかなり多く、麻薬中毒や耐性、副作用に対する心配のほか、痛みを耐えることを美化する考えから多くの方が「痛みを訴えない良い患者になるう」と考えてしまうことがあるようです。医師、看護師など医療者側の考え方を改めること



井関 雅子 先生



鈴木 勉 先生

はもちろんのこと、同時に一般の方々のオピオイドに対する認識を正しい方向へ導くことも非常に重要であると思っています。

注) PEACE (Palliative care Emphasis program on symptom management and Assessment for Continuous medical Education) プロジェクト：医師に対する緩和ケア基本教育プログラム

WHO 方式がん疼痛治療指針の普及と理解

小川：日本では、1986年頃からWHO方式がん疼痛治療指針の普及が始まり、日本緩和医療学会においても導入されています。薬剤師の方々におけるWHO方式除痛ラダーの認識についてはいかがでしょうか。

鈴木：オピオイドをいかに薬剤師の方々に理解してもらうか、それはやはり教育が重要だと思います。薬剤師の国家試験でもがん疼痛治療に関する出題は十数年欠かすことなく続いていますし、教科書も変わってきました。つまり、若い薬剤師には浸透していますが、年齢層によるギャップが起きていることは否めません。

小川：井関先生の大学ではどのように捉えられていますか。

井関：NSAIDsやアセトアミノフェンで効果不十分な場合にオピオイドを追加するということが、非常にわかりやすいラダーではないでしょうか。実際、多くの医師が参考に使っていると思いますが、第二段階があまり明瞭でないよ

うに感じています。

小川：第二段階を通り過ぎて第三段階に進むべきだという意見もあると思いますが、これについてはいかがでしょうか。

志真：ガイドライン作成時には薬物選択に関して、第二段階のあり方について論議がありました。つまり、非オピオイドによる治療が不十分な場合にオピオイドに進むという「二段階」でも良いのではないかという意見もありました。しかし、私は第二段階として低用量のオキシコドンや少量のモルヒネ、コデイン、またトラマドールを使用することは選択肢として当然ありうるので、第二段階を飛ばした「二段階」にはならないと考えています。

井関：モルヒネに限らず、ガイドラインに記載されている薬剤であれば、その国で使用できるものをできるだけ早く投与して、患者さんの痛みを緩和するという点において非常に的確であると考えています。

小川：やはり、患者さんを診ながらということになるのでしょうか。

鈴木：モルヒネの現状についてももう少し言及すると、統計的に使用量が顕著に減ってきています。モルヒネを基本に、他の新しいオピオイドという選択肢があるように思うのですが。

志真：現在はオキシコドン、特に徐放性製剤から開始する方法がわが国では普及してきており、タイトレーション（至適用量を決定すること）やアドヒアランス（患者が積極的に治療方針の決定に参加し、その決定に従って治療を受けること）面からモルヒネ以外の代替オピオイ

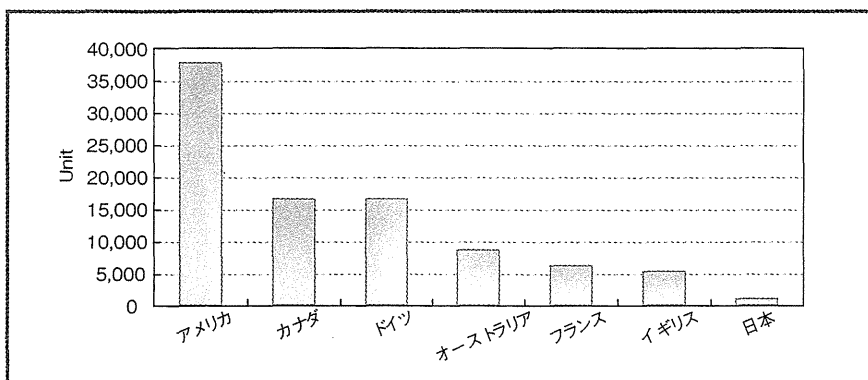


図1 医療用麻薬消費量の国際比較 (2004～2006年) (文献1より抜粋)
100万人/日あたりの医療用麻薬消費量を示す。本グラフに使用されている単位は、Defined Daily Doses for Statistical Purposes (S-DDD) であり、INCBで定められた換算表により総医療用麻薬消費量が計算されている (The Report of the International Narcotics Control Board for 2007)

ドが普及し始めています。これも、今日、モルヒネの使用量が減っている背景の一つとなっているかもしれません。

鈴木：まずはいろいろな薬理作用を持ち、剤形も豊富なモルヒネを使用し、経験を重ねていく必要があると思います。

志真：薬物やその剤形の種類が増えたことにより、緩和ケアの専門医でなくても、ある一定のレベルの疼痛治療ができるようになるために、基本的な教育が必要な時代になりましたね。

オピオイドの鎮痛効果と副作用

小川：オピオイドの副作用対策は重要な課題ですね。

志真：オピオイドの副作用、すなわち鎮痛効果以外の作用の解決が必要であり、確実に副作用をコントロールできるような薬物を、今後、開発していく必要があるかと思っています。

井関：吐き気に関しては、日本人はもともと麻薬に対する苦手意識がありますので、嘔気を経験させないように最初のうちは制吐剤と併用しています。

鈴木：現在、末梢性の μ 受容体拮抗薬の開発が行われています。そのうちの一つは日本でも導入されそうですが、そういった吐き気も含めた副作用の防止を目的とした薬の開発により、

副作用対策は改善されていくものと思われます。

小川：WHO方式除痛ラダーの第二段階にオキシコドンの低用量が使用されているようですが、コデインの使用についてはいかがですか。

井関：以前に比べ使用頻度は少なくなりましたが、皆無ということではありません。吐き気や眠気対策にコデインを使用するとスムーズに導入できるようなこともあり、有用性は高いと思います。

小川：コデインは代謝されるとモルヒネになることから、モルヒネを使う前にモルヒネによる効果の判定を判断することもできますね。

志真：最近の私が経験したエピソードとして、呼吸器内科の医師から緩和ケアチームにコンサルテーションがあった際、オピオイドのいずれでも嘔気などの副作用が発現してしまうため、患者さんにコデインを推奨したところ、副作用なく疼痛は緩和されました。呼吸器内科の医師は、コデインは「咳止め」であり「鎮痛薬」ではないと思っていたとのことで、オピオイドに関する基本的な教育の不足を実感しました。

医療用麻薬でない薬剤の臨床応用への期待

小川：コデインの1%は医療用麻薬ではなく、使いやすい薬物であるといえますね。また、ト

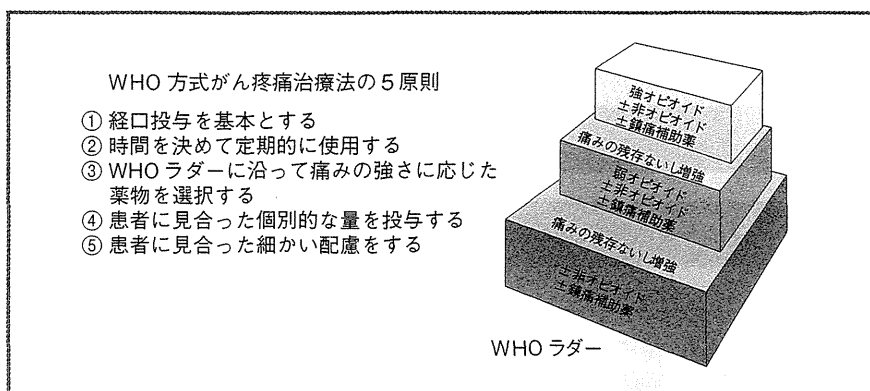


図2 WHO 方式がん疼痛治療法 (文献1より抜粋)

ラマドールも医療用麻薬ではなく μ 受容体に対するアゴニストであり、下行性抑制系を賦活するというのですが、どのような印象を持たれていますか。

鈴木：トラマドールは μ 受容体にほとんど結合せず、代謝物であるM1が μ 受容体に結合し、上行伝導路を抑制するとともに、トラマドール自体はセロトニン・ノルアドレナリンの再取り込みを阻害することで抗うつ薬と同様の作用を示し、神経障害性疼痛にも有効であるといわれています³⁾。これまでのオピオイドとは作用が異なるオピオイドであるといえますね。各種調査の結果から乱用が起こるのは10万人中1人くらいであったということです。

小川：いわゆるオピオイド、かつ医療用麻薬でないということは臨床では使いやすいように思います。第二段階での使用についてはいかがですか。

志真：トラマドールは欧州では非常にポピュラーな薬物です。国内での第Ⅱ相試験の結果から副作用が比較的少なく、中等度の痛みに対しては有効性が高いという印象がありました。また、国内での第Ⅲ相の二重盲検比較試験の結果からは、低用量モルヒネ(20~60mg/日)とトラマドール(100~300mg/日)の鎮痛効果はほぼ同等で、トラマドールでは便秘が少ないという実感がありました(図3)。

小川：モルヒネとトラマドールは1:5という効力比になるわけですね。

志真：トラマドールを300mg/日程度まで増量しても痛みが残る場合には、躊躇せずにモル

ヒネやオキシドロンなどの強オピオイドに移行する方が良いと思います。痛みの評価を定期的に行い、漫然と使用することは避けるべきです。

井関：副作用の面では、便秘が少ないなどの消化器系におけるメリットを感じています。

小川：NSAIDs, アセトアミノフェンなどの第一段階を飛ばしてトラマドールを使用することは考えられますか。

井関：WHO方式除痛ラダーを考慮して、第一段階の後が基本であると思います。ただし、第一段階の薬物で、例えば胃腸障害など副作用があるような場合、早めにトラマドールへ移行するということになります。

小川：トラマドールはプロスタグランジン抑制作用を有しないため、胃粘膜に対する刺激が少ないということですね。また、神経障害性疼痛に効果があるともされています。

志真：例えば、痛みの程度は強くないが、明らかに神経障害性疼痛の要素がある場合には、早期にトラマドールを使用するという可能性として考えられると思います。医療用麻薬でない薬物ということは、医師や薬剤師にとって使用しやすいだけでなく、患者さんにとっても受け入れやすいかもしれません。

小川：神経障害性疼痛と侵害受容性疼痛の両方があるような場合、まずトラマドールという選択はメリットがあると考えられ、実際、神経障害性疼痛のアルゴリズムにおいて、最終的な薬物がトラマドールとなっていること⁵⁾からもその有効性が期待できます。

井関：トラマドールとNSAIDsの併用によ

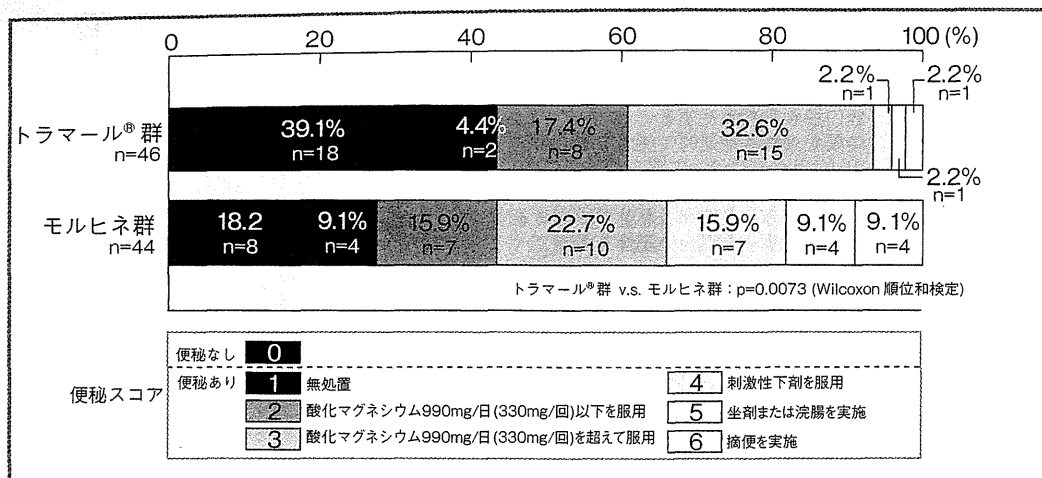


図3 ترامール®カプセルとモルヒネの便秘スコア（文献4より引用）

対象：オピオイド鎮痛薬未投与かつ非オピオイド鎮痛薬投与中でVAS値が25mm以上の日本人がん疼痛患者95症例。

方法：患者を ترامール®群，モルヒネ群の2群に分け，各薬物を2週間投与した。

・ ترامール®群（48症例）： ترامール®カプセルを1日4回（朝・昼・夕・就寝前），投与。

・ モルヒネ群（47症例）：モルヒネ硫酸塩徐放性製剤を1日1回，朝に投与し，昼・夕・就寝前にはプラセボを投与。

安全性：安全性解析対象95症例において， ترامール®群48症例中34症例（70.8%）71件，モルヒネ群47症例中43症例（91.5%）141件に副作用（臨床検査値異常を含む）が発現した。主な副作用は， ترامール®群で便秘28症例（58.3%），傾眠および悪心各12症例（25.0%），嘔吐9症例（18.8%）等，モルヒネ群で便秘36症例（76.6%），悪心20症例（42.6%），嘔吐16症例（34.0%），傾眠14症例（29.8%）等であった。

る，相乗的な鎮痛効果も期待できると思います。

鈴木：作用機序が全く異なるため，オピオイドにはNSAIDsを併用すべきという専門家の意見もあります。

志真：トラマドールはオピオイドの敷居が低くなったという観点からすれば，緩和ケアを専門としない医師にとっての第一選択として使いやすいのではないかと思います。オピオイドへの移行が，トラマドールによって少しでも早くなればいいのではないかと私は思います。同時に，常に痛みの評価をしっかりと行い，患者の状態に最適な薬物を選ばなくてはならないと思います。

小川：その通りですね。様々な特性の薬があり，医師はそれを適正に使用していかに患者さん自身の状態を診ているかということが非常に重要です。

本日はどうもありがとうございました。

（開催：2010年7月30日）

【提供：日本新薬株式会社】

文献

- 1) 日本医師会・監：がん性疼痛治療のエッセンス。東京，青海社，2008
- 2) ボストンコンサルティンンググループ：ボストンコンサルティンングがん患者インターネット調査。MMJ June 4：533, 2008
- 3) Frink MC, Hennies HH, Englberger W, et al: Influence of tramadol on neurotransmitter systems of the rat brain. *Arzneim-Forsch* 46：1029-1036, 1996
- 4) 平賀一陽，大熊誠太郎，浅野弘明，他：癌性疼痛を対象とした弱オピオイド鎮痛薬NS-315（トラマドール塩酸塩）の第III相臨床試験－モルヒネを対照としたランダム化二重盲検並行群間比較試験－。 *臨床医薬* 26：569-584, 2010
- 5) Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, et al: Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. *Pain* 118：289-305, 2005

特集

「難治性疼痛の診断と最新の治療」

各種疼痛についての総論

小川 節 郎

日本大学医学部麻酔科学系麻酔科学分野

Introduction: Pain and its Mechanism

Setsuro OGAWA

Department of Anesthesiology, Nihon University School of Medicine

Classification of pain and their mechanisms are described in this chapter. Pain is classified into three categories according to the mechanisms; these are nociceptive pain, neuropathic pain and psychological pain. Nociceptive pain is caused by tissue damage and accompanies inflammation. Neuropathic pain is defined as pain arising as a direct consequence of a lesion or disease affecting the somatosensory system. Psychological pain is pain that is particularly attributable to the thought process, emotional state, or personality of the patient in the absence of an organic or delusional cause or tension. The characteristics of these different types of pain and methods of pain assessment are also described.

Key words: pain, nociceptive pain, neuropathic pain, psychological pain

痛み, 侵害受容性疼痛, 神経障害性疼痛, 心因性疼痛

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2010; 69 (3): 154-158)

はじめに

医療機関を受診する患者の主訴の7割は痛みであるとされている。しかし少し考えをめぐらせて見ると、痛みの中にはその部位、痛み方、持続時間、など様々なものが含まれていることが思い浮かぶ。例えば、痛みの性状に関しても、ヒリヒリする、ずきずきする、鈍痛である、刃物で切られるようだ、などのほか、電気が走るような、四六時中続く、どきどきと2-3時間続く、朝はよいが徐々に強くなっていく、などなど、その種類は多い。すなわち「痛み」と一言に言っても、その種類や発生機序は様々なのである。

このように非常に複雑な基盤の上にたつ症状である「痛み」を定義することは歴史的にも興味あるものであった。すなわち痛みを考える立場によって、哲学的なとらえ方、神経学的なとらえ方など様々な考え方があった。そもそも痛みを表す英語 pain の原語はラテン語の poena, あるいはギリシャ語の poine とされ、それぞれ penalty とか punishment を意味していた。古代ギリシャでは痛みは脳ではなく、心臓に直結するものと考えられていた¹⁾。17世紀になると、デカルトは痛みの伝導系を考えた²⁾。すなわち、例えば火に足を近づけると、非常に速度の速い火の粒子がその部に存在する神経の紐を引っ張る。引っ張られたひもへの力が脳に伝わり、その紐が到達している頭の中の孔を開き、引っ張られたひもに対応するベルがなる、とした。この説の基本的考え方は、末梢からの刺激が中枢神経に至って痛みを生じるとするものであり、この概念が以後300年余にわたって痛みを考えるうえの基礎となってきた。この概念は19世紀に von Frey による触覚、温覚、冷覚、そして痛覚の分別

に至り、それぞれに特異的な受容器の存在が考えられるようになってきたのである。

一方、このような痛みを起す要素・原因、あるいは刺激が無くとも、人は「痛い!」と訴えることがある。さまざまな近代的な検査装置や血液化学検査によっても痛みの原因が同定されないことも希ではない。ではそれらは痛みではないのであろうか? これらの点も考慮した痛みの定義がなされたのは1981年になってからであった。

1. 痛みの定義

明視できる外傷や病理学的な異常存在すれば、痛みが存在することは客観的にも想像できる。しかし上記のように、ある人間のみが痛みを訴えている場合、そして、その痛みを明らかに説明できるような病理学的な状態がないと判断されるような場合でも、痛みを訴えるその人にとって痛みは痛みである。そこで、このような状態も含めて世界疼痛学会は1981年に痛みの定義を発表した³⁾。すなわち痛みとは、「組織の実質的あるいは潜在的な傷害に結びつくか、そのような傷害を表す言葉を使って表現される不快な、感覚、情動体験である」とした。英文では「an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage」としている。

この定義につき例を示して説明してみよう。

(1) 外傷による痛み：組織の実質的傷害による不快な感覚である。

(2) 癌による痛み：同上

(3) リウマチ性関節炎発症時の関節痛：組織の潜在的傷害による不快な感覚(まだ、リウマチによる関節滑膜の炎症が不明瞭な場合)である。

(4) 神経損傷治癒後の神経痛：同上（組織損傷は完全に治癒していても、神経の機能異常による痛みが起こっている）

(5) 例えば登校拒否児が訴える頭痛（検査上、異常ない場合）：頭痛という言葉を使って表現された不快な情動体験である。

(6) がんノイローゼによる痛み：例えば便秘による下腹部痛を大腸がんによる痛みではないかと強く疑っている患者の下腹部痛（検査上は異常ない場合）。

このように、その患者が「痛い」といった場合、それも立派な痛みであることになるし、事実、患者は痛いのである。

上記のように、痛みには色々な種類があることが認識されてきている。それではそのような種類の痛みがあるのであろうか？

II. 痛みの種類

まず、痛みを発生の原因別に分類すると3つに分類される。すなわち、侵害受容性疼痛 (nociceptive pain)、神経障害性疼痛 (neuropathic pain)、そして心因性疼痛 (psychological pain) である。侵害受容性疼痛とは組織損傷による痛みであり、外傷、手術、がん、炎症などが原因となる。神経障害性疼痛とは神経組織の物理的損傷、機能的変化により発生する痛みであり、組織損傷が完全に治癒した後も続く疼痛である。この痛みを発生する病態には帯状疱疹後神経痛、脊髄損傷後の痛み、切断されてすでに存在しない部位が痛む幻視痛、完全に直っているにもかかわらず痛む手術痕痕部の痛み、などが含まれる。

心因性疼痛は痛みの原因となる病態生理学的異常がないにもかかわらず発生する疼痛であり、精神心理学的、社会心理学的な異常が原因となる。

侵害受容性疼痛はまた、体性痛 (somatic pain) と内臓痛 (visceral pain) に分かれる。体性痛は皮膚のほか、内臓・神経組織以外の組織損傷により侵害受容器が刺激されて起こる痛みである。痛みの発生源がはっきりとわかる特徴がある（例えば、右の膝関節が痛い！など）。内臓痛は内臓機能を司っている自律神経の中の内臓求心線維によって運ばれる。痛みの局在が不明瞭であるのが特徴であり、例えば、大腸炎でも「おなかが痛い」と表現される。

III. 各種痛みの発生機序と特徴

(1) 侵害受容性疼痛 (Fig. 1, 2)

組織が損傷されると、カリウムイオン、セロトニン、ヒスタミン、ブラジキニンなどが遊離、産生されて末梢神経末端に作用し、ナトリウムチャンネルを開いて神経発火を起こす (Fig. 1)。またブラジキニンは炎症を起こし、炎症の3徴候である疼痛、発赤、腫脹を発生させる。ブラジキニンによる痛みの発生はブラジキニンが末梢神経末端のブラジキニン受容体を活性化して神経発火を起こすことによる。さらに組織が損傷されるとホスホリパーゼA2が活性化され、この酵素の作用により細胞膜を構成するアラキドン酸が遊離され、さらにリポキシゲナーゼによりロイコトリエンが、シクロオキシゲナーゼによりプロスタグランジンが産生される。これらの物質はブラジキニンの作用を増強させて痛みを増強する (Fig. 2)。

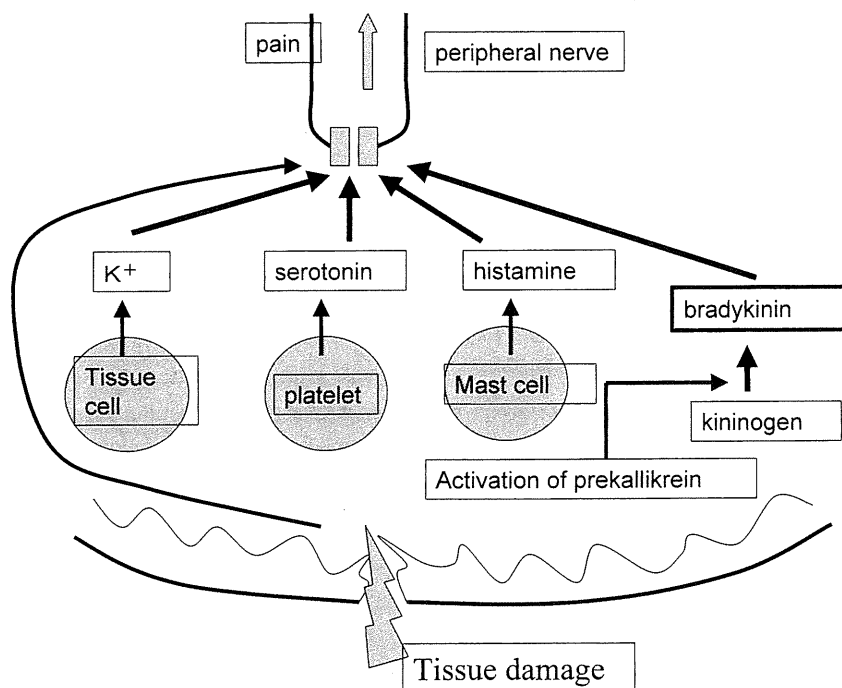


Fig. 1 Tissue damage and activation of Na⁺ channel on the peripheral nerve.

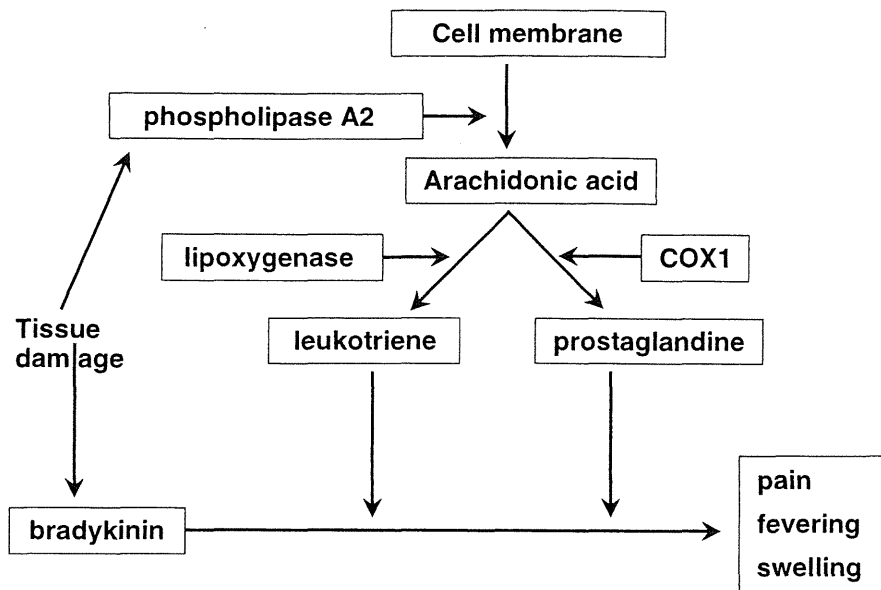


Fig. 2 Arachidonic acid cascade.

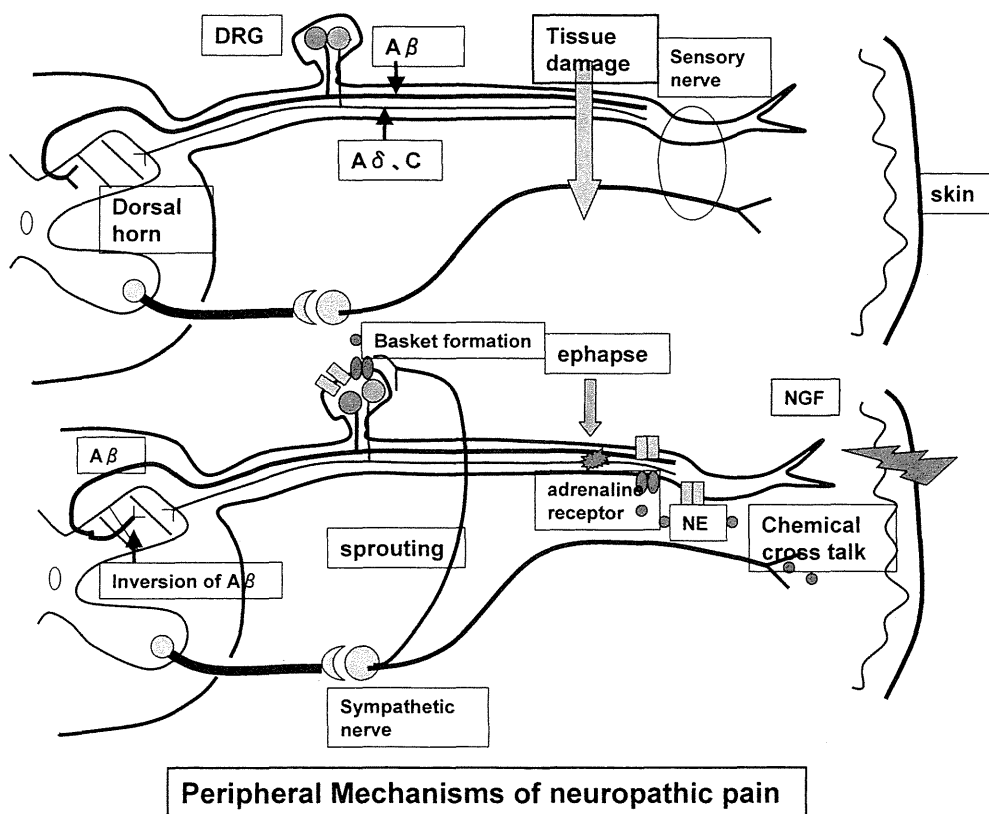


Fig. 3 Peripheral mechanisms of neuropathic pain.

一方、43度以上の熱刺激や氷水などの冷刺激によっても痛みが発生する。熱や冷刺激がそれらに反応する侵害受容器 (TRPV 受容体: transient receptor potential vanilloid 受容体) を刺激して起こるのでこれも急性痛に入る。そのほか化学物質も痛みを起こすが、これらに対する受容体も同定されている。

受容体の種類には、針や切創などに反応する高域値機

械受容器、熱、機械的刺激のほか熱や化学的的刺激にも反応するポリモーダル受容器がある。

【侵害受容性痛の特徴】

侵害受容性痛が起こるとその刺激は脊髄に到達し、そこで神経反射を起こす。それにより侵害刺激からの逃避反応が起こる。また、交感神経が刺激され、障害部の血

管収縮を起こして「止血」として作用する。また交感神経の緊張により血圧や脈拍数の上昇をきたす。すなわち、侵害受容性痛は生体に対して異常事態を知られる警報装置と考えてよいであろう。

(2) 神経障害性疼痛の発生機序 (Fig. 3)

神経組織に外傷や炎症などが発生し、その後、組織損傷や急性炎症症状が消失したあとにも遷延して続いたり、あるいは急性の痛みが一度消失したあとに新たに痛みが発生するといった状態で起こることが多い。そのような痛みは、神経組織に以下のようなさまざまな形態的、機能的異常が発生して神経障害性疼痛が発生する。

① 損傷部における異所性ナトリウムチャネルや α アドレナリン受容体が発現と異常な神経発火の発生。

② カプサイシン受容体 (Transient Receptor Potential: TRP スーパーファミリーに属する TRPV1 受容体) の炎症による過敏化。35°C 程度の通常温度により神経の異常興奮が発生する。

③ 損傷された末梢神経内の交感神経線維の後根神経節への発芽 (basket formation) による自発痛の発生。

④ 組織損傷に伴って脊髄において産生され発現するリゾフォスファチジン酸による神経線維の脱髄。隣接する神経線維同士の電気的短絡を起こし、異常な神経発火を起こす。

⑤ 末梢神経が損傷後の脊髄後角における触覚を司る A β 線維の疼痛伝達に参与する脊髄 2 次ニューロンとの直接接合。触刺激が脊髄で痛みに変換されてしまい、アロデニア (触れても痛みが起こる状態) の原因となる。

⑥ 痛み刺激の繰り返し中枢神経入力による中枢神経細胞の過敏化 (中枢性感作)。

⑦ 疼痛抑制系神経系である下行性疼痛抑制神経系の機能低下。

⑧ 神経反射機構の亢進。すなわち、痛み刺激が交感神経や運動神経を興奮させ、局所の循環障害、筋緊張が起こり、それが痛みを発生してまたそれが交感神経や運動神経を興奮させるといった痛みの悪循環が起こる。

⑨ 一方、触覚を司る有髄の太い線維が刺激されると疼痛を抑制することが知られており、これを痛みの門調節機構 (gate control mechanism) といっているが、帯状疱疹後神経痛などのようにこの太い有髄線維が選択的に減少するような病態では、門調節機構が破綻して痛みの原因になる可能性がある。

【神経障害性疼痛の特徴】

組織損傷はすでに治癒しているにもかかわらず起こっている痛みであるので、患者はよく「他の人はみな、私に痛みがあることをわかってくれない」などと訴えることがある。詐病、精神的な問題などと判断されてしまうこともある。この痛みの特徴は様々な知覚障害を伴うことである。たとえば、普通では痛みを起こさない刺激

(軽く皮膚を触る、風が当たるなど) によっても痛みが起こる状態 (アロデニア, allodynia という) や、知覚過敏・鈍麻、痛覚過敏・鈍麻などを伴うことが多い。痛みの特徴は火傷様 (causalgic pain) で、ひりひり、びりびりと表現されることが多い。

【主な神経障害性痛】

帯状疱疹後神経痛、複雑性局所疼痛症候群、術後癒痕疼痛症候群、脊椎手術後疼痛症候群、針刺し事故後の遷延痛、糖尿病性神経症、脊髄損傷後の疼痛、脳卒中後の全身痛、がん疼痛の一部、特発性三叉神経痛などが含まれる。

(3) 心因性疼痛について

心理社会的な問題から痛みを訴えるようになる患者がいる。これらの中には、うつ状態、うつ病、人格障害 (身体表現性、てんかん性、など)、PTSD などが含まれる。この痛みの特徴としては、想定できる痛みの強度を超えて強い痛みを訴える、痛みの部位が診察のつど異なる、対人ストレスなどにより発生・増強する、通常の鎮痛薬に抵抗する、深夜に鎮痛薬の注射を希望して緊急室を受診するなどの疼痛行動をとる、などの特徴を有するが詳細は成書に譲る。

IV. 痛みの評価

痛みの感覚は全く主観的なもので、客観的にその程度や性状を評価することは困難である。しかし、現実的には痛みの消長や性質の変化は治療効果の評価にも必要であるので、以下に述べるようないくつかの評価法が行われている⁴⁾。

(1) VAS (visual analogue pain scale, 視覚的評価スケール)⁵⁾

臨床上、標準的なスケールである。100 mm の線分を描き、一方の端を痛みなしの 0 点、もう一方を、想像できる最も強い痛みとして 100 点とし、現在の痛みが 0 点からどのくらいかを線分上にマークしてもらう。例えば 78 mm の点にマークが入った場合には、その患者の VAS は 78 と表現する。患者によって痛みの程度の絶対値が異なるが、個々の患者における痛みの推移を調べるのに適している。

(2) PRS (pain relief score, 疼痛減少度スコア)

治療前の痛みの強さを 10 点とし、治療や経過上、それが難点まで減少したかを聴取する方法。

(3) VRS (verbal rating scale, 口頭評価スケール)⁶⁾

痛みの程度を原語により予め示しておき、現在の痛みの程度がどのどれに当たるかを示してもらう方法。通常は、0:痛みなし、1:少し痛い、2:かなり痛い、3:耐えられないほど痛い、などの 4 段階に分けることが多い。

(4) Face scale (フェース・スケール)

表情を描いた顔面の絵を用意し、痛みの程度をどの表

情の絵に一致するかを示してもらう方法。小児に用いることが多い。

これらの評価尺度を統計学的に処理することがあるが、その際、VASは連続数として扱われる。しかし、異なる患者間における同じVAS値が同じ程度の疼痛を表しているのではないので、ノンパラメトリックの統計法が安全である⁷⁾。

(5) 機器を用いた疼痛の評価

最近、痛みの程度を測定する器機としていくつかの装置が開発された。知覚神経線維の有髄A β (触覚), A δ (伝達速度の速い痛み), および無髄C線維(伝道速度の遅い痛み)はそれぞれ、頻度の異なる電気刺激によって別々に刺激されることを利用して、それぞれの神経線維の機能を見ようとする器機としてNeuro-meter[®]がある。また、痛みの程度を客観的に評価しようとする器機であるPain Vision[®]が用いられている⁸⁾。この器機の原理は、「人は同時に二つの部位の痛みを感じるができない」ことを利用したもので、痛みのある患者の健常部位に電気刺激を徐々に与えていって、その患者がもともと有する痛みより電気刺激の法が強く感じたときにボタンを押してもらい、そのときの電流値を持って「痛み

度」とするものである。画期的な疼痛強度測定装置として臨床の場面で用いられてきている。

文 献

- 1) 花岡一雄. 痛みのメカニズム. *Medicina* 1989; **26**: 2478-2480.
- 2) Bonica JJ. History of pain concepts and therapies. The Management of Pain, Bonica JJ. ed. 2nd ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1990; pp. 2-17.
- 3) Bonica JJ. History of pain concepts and therapies. The Management of Pain, Bonica JJ. ed. 2nd ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1990; pp. 18-27.
- 4) 加藤 実. VAS, PRS, VRS, VDS. 小川節郎編集, ペインクリニックのためのキーワード100. 真興交易医書出版部, 東京, 2000; pp. 241-243.
- 5) Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain* 1986; **27**: 117-126.
- 6) Jensen MP, Karoly P. Self-report scales and procedures for assessing pain in adults, Handbook of Pain Assessment, ed. by Turk DC, Melzack R. New York, The Guilford Press, 1992; pp. 135-151 (VRS).
- 7) Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain. *Pain* 1976; **2**: 175-184.
- 8) 加藤 実, 後閑 大, 小林あずさ. Pain Vision[®]. ペインクリニック, 2009; **30**: 23-27.