

経へのサイトカインや BDNF の産生・遊離が促進されます。

さらに前頭葉・前帯状回・視床をはじめとする、中枢神経系の痛みの調整・認知機能不全も起こり、神経障害性疼痛の発症に寄与します。特に近年の、脳機能イメージング研究の発展により、神経障害性疼痛患者においては、対側視床での活動性の低下や前帯状回での血流増加の変化などが生じます。このような血流や活動性の変化が続くことによって、脳内に可塑的な変化が生じてくると考えられます。このために痛みの調整・認知機能不全が生じます。

また、痛みは慢性化すると、直接的な疼痛

刺激以外にも、他の心理的・社会的要因も痛みをひき起こす誘因になります。神経障害性疼痛が持続すると、不安やうつなどの情動異常が出現することが動物モデル実験で明らかにされています⁸⁾。神経障害性疼痛患者に、疼痛刺激を疑似体験させ、その時の脳活動を健康者と比較すると、疼痛患者では、前帯状回・前頭前野において活動の亢進が認められません。また、実際に不快な体験をすることが認められました^{9,10)}。この部位は、疼痛を情動の面からとらえる部位です。そのため、神経障害性疼痛患者においては、中枢において情動的に痛みをとらえる活動が亢進していると考えられます。

メモ5

●疼痛抑制系

中枢からの下行性疼痛抑制系とは、中脳水道灰白質を起点とした遠心性の疼痛伝達を抑制する神経系です。延髄大縫線核から脊髄側索路を經由して脊髄後角に向かう経路（セロトニン作動性）と、橋を中心とした脳幹から脊髄後角に向かう経路（ノルアドレナリン作動性）があります。その他に、脊髄後角内において GABA 作動性介在ニューロンを介して侵害刺激の伝達を抑制する系があります。

●ミクログリア細胞

中枢神経系にての免疫担当細胞であり、サイトカイン・ケモカイン・BDNF の産生・遊離をひき起こします。ミクログリア細胞は末梢神経障害に対して素早く反応し、細胞体の肥大、増殖を起こし、活性型ミクログリアに変化します。この活性型ミクログリアや放出された BDNF が神経障害性疼痛の成立に関与します。

Q なぜ、神経障害性疼痛は難治性なのでしょう？

A 神経障害性疼痛は、様々な機序のもと、成立しています。そのため、患者によって全く異なる症状をきたします。逆に、同一の症状であっても、全く異なる機序から成立していることもあります。さらに、単に一つ

の要因から成り立っているわけでは全くなく、様々な要因が複雑に絡み合って生じています。現在解明されていない領域も非常に多い分野の一つであります。このことが、病態を複雑化させており、治療を困難にしていま

す。そのため、我々は、できる限り発症機序と病態を見極めつつ、戦略を立てながら治療に臨む必要があります。

[文 献]

- 1) Loeser JD, Treede RD : The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. Pain 137 : 473-477, 2008
- 2) 日本ペインクリニック学会用語委員会：“ペインクリニック用語集 (改訂第 3 版)”. 真興交易医書出版部, 付録 3-16, 2010
- 3) 日本ペインクリニック学会用語委員会：“ペインクリニック用語集 (改訂第 3 版)”. 真興交易医書出版部, 付録 17-29, 2010
- 4) 小川節郎：日本人慢性疼痛患者における神経障害性疼痛スクリーニング質問票の開発. ペインクリニック 31 : 1187-1194, 2010
- 5) Treede RD, Kenshalo DR, Gracely RH et al : The cortical representation of pain. Pain 79 : 105-111, 1999
- 6) 倉田次郎：疼痛診断における fMRI の可能性. 麻酔 58 : 1350-1359, 2009
- 7) 小川節郎：慢性疼痛と交感神経活動. ペインクリニック 30 : s50-s56, 2009
- 8) Suzuki T, Amata M, Sakaue G et al : Experimental neuropathy in mice is associated with delayed behavioral changes related to anxiety and depression. Anesth Analg 104 : 1570-1577, 2007
- 9) Ploghaus A, Tracy I, Gati JS et al : dissociating pain from its anticipation in the human brain. Science 284 : 1979-1981, 1999
- 10) Ushida T, Ikemoto T, Taniguchi S et al : Virtual pain stimulation of allodynia patients activates cortical representation of pain and emotions : a functional MRI study. Brain topogr 18 : 27-35, 2005

aim at specifically reducing suffering from pain, with an eventual paradigm shift in pain treatment.

Keywords: Emotion; Pain; Psychiatric disorder; Pain matrix

PAIN RESEARCH 25 (2010) 199–209

痛みと情動

中江 文／眞下 節

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

はじめに

「病は気から」という古くからのことわざにあるように、我々の体の状態と感情・情動の関係は切り離すことはできない。我々のグループは神経損傷モデルマウスの行動を通して、痛みを長期にさらされているうちに不安行動、抑うつ状態が引き起こされること、すなわち、痛みが病的な情動の変化を起こすことを動物実験で世界に先駆けて明らかにした³³⁾。

「痛み」を考える上でも、古くは第2次世界大戦中の負傷した兵士がその痛みに対しモルヒネを始めとした鎮痛薬を欲しない場合があったとの報告がある³⁾。高度なストレスにさらされることによってヒトは痛みに対する不快な情動が起こらなくなるという顕著な報告で興味深い。

IASPの痛みの定義は、“Pain is an unpleasant sensory and *emotional* experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage.”となっており、emotional(情動的)な側面の重要性を銘記している。さらに、実際の組織障害の大小にかかわらず痛みが生じうることを記している。すなわち、痛みを考える上で組織の損傷とそのシグナル伝達と同じくらい痛みの情動的側面を考えていくことは重要である。

この総説では、

1. 情動とは
2. 痛みと情動
3. 痛みの脳内メカニズム
4. 痛みの病態モデルとしての精神疾患に分けて最近の知見を交えて論じてみたい。

1. 情動とは

情動の定義というものは脳科学、心理学、認知科学など立場によって異なるが、簡単に言えば「喜怒哀楽」のことである。喜ぶ、怒る、悲しむ、楽しむという表情や身振りなどの行動変化や、心拍数の上昇、血圧の上昇などの自律神経系の変化、さらには内分泌系の変化をも惹き起すものである。Fig.1に示すように情動の階層構造¹⁰⁾があり、情動を快情動、不快情動に分別し、そこからさらに基本情動と基本情動の細分化を言う2つの階層に分類している。

2. 痛みと情動

ヒトは冒頭で紹介したようにその状況によって同じ侵害刺激が加わっても痛みをより強く感じたり、弱く感じたりする場合がある。情動の変化に対し痛みはどうか。実験的な痛み

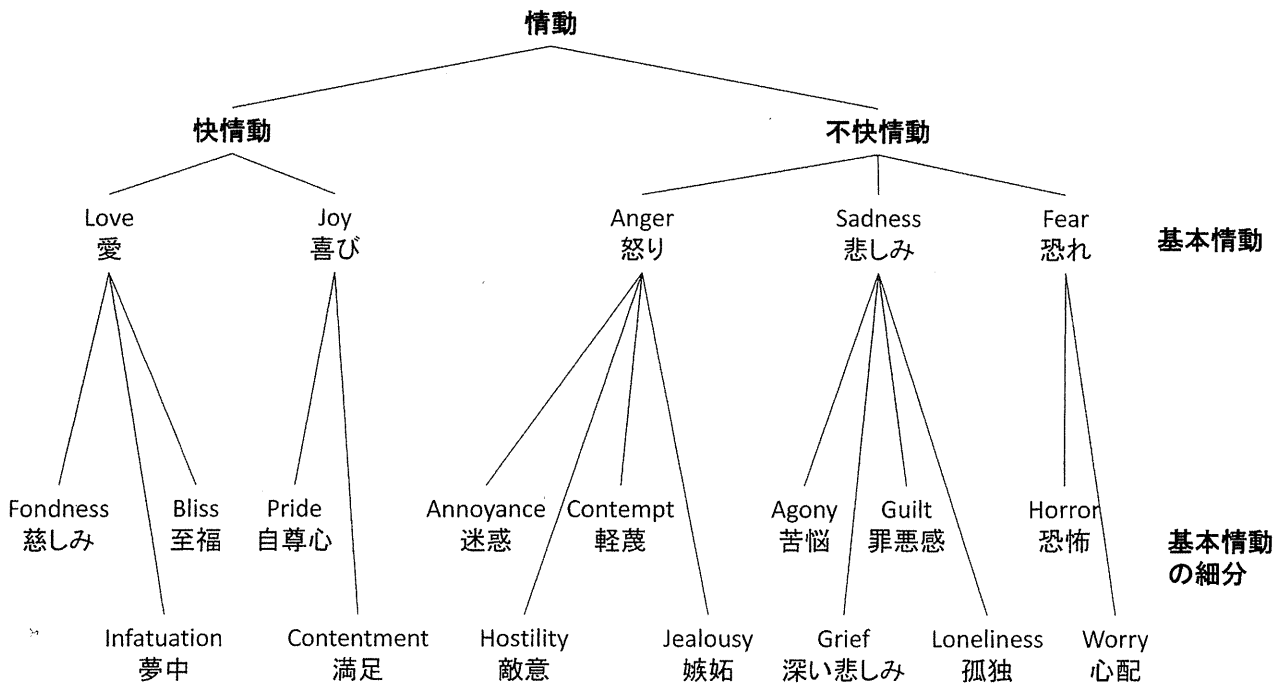


Fig.1 The structure of emotion.

Table 1 Emotion and pain

Emotional perspective regulates experimental and clinical pain.

		実験的痛み	臨床的痛み	参考文献
不快情動	恐れ	↑↓	↑	8),9)
	不安	↑	↑	5),6)
	悲しみ	↑	↑	15)
	孤独	↑	↑	12),13)
	怒り	↑	↑	14)
注意	↑	↑	3),11)	
快情動	幸福 など	↓	↓	17),18),19) 20)

基づいた研究や、臨床的知見に関して様々な報告がある (Table 1)。

2-1 不安と痛み

痛みに対する不安があると痛みをより強く感じる。しかし、恐ろしい刺激が来たらどうしようという不安と恐れそのものを区別することは難しく、不安感そのものが痛み閾値を下げるの

か恐れる感情が痛み閾値を下げるのかを分けて考えるのは困難である。手術患者において、術前の痛みに対する不安感が強いほど術後痛が強いという報告がある¹⁸⁾。また、不安障害と慢性痛の合併の頻度が7%から28.8%と高頻度に見られることが報告されている¹⁾。痛みのモデル動物において慢性痛によって不安行動が誘発されるとの報告がある^{24,33)}。また、不安行動が痛み行動を抑えるより少量の投薬でリバースされるとの報告があり、痛みと不安に共通するメカニズムが存在する可能性が示唆される²²⁾。

2-2 恐れ (Fear) と痛み

恐れには3段階あると言われている。第1段階はその刺激を脅威と解釈すること、第2段階はその解釈が正しいという気持ちが強まること、第3段階で防御的な行動に出るとい²⁷⁾。恐れと不安は互いに作用し合って痛みに対して悪影響を及ぼす。特に筋骨格系の痛みに対し、

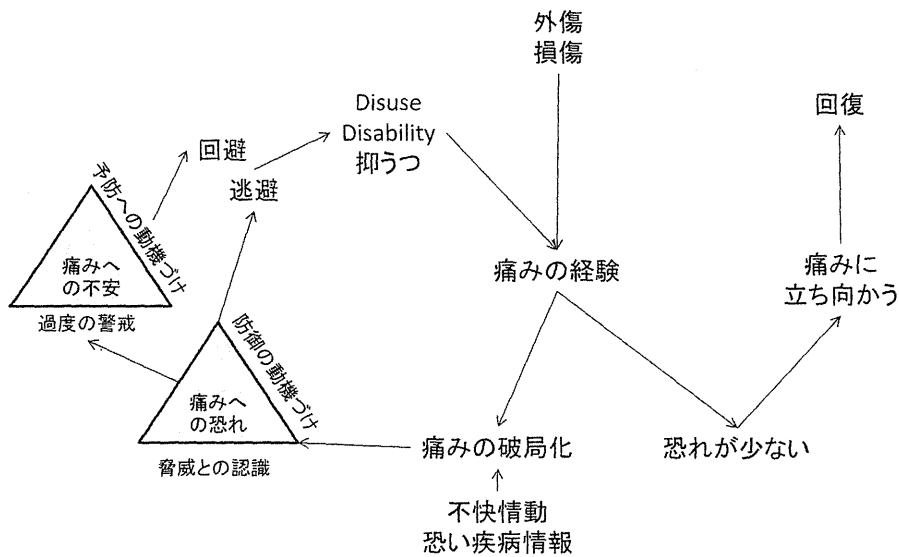


Fig.2 Fear-Avoidance model in chronic pain.

Fear-Avoidance-Model とされる考えがある¹⁹⁾ (Fig.2)。同じように痛みの原因となる疾患を発症し、外傷による痛みに対してもその慢性化が一部の患者にだけ起こってくることの説明となっている。ヒトで Fear や不安を誘導することにより疼痛閾値がどのように変化をきたすかの研究においては Fear の誘導では痛み閾値は上昇し、逆に不安を誘導すると痛みの閾値は低下するとの結果になっている²⁸⁾。不安と恐れを区別することは難しいが双方とも痛みに影響を与え得る。動物実験において恐れを見て体験するだけで防御行動が出現し、その行動が前帯状回 (Anterior Cingulate Cortex: ACC) の働きを実験的に止めることで恐れのある行動も止まるという報告がある。怖い場面を見て不安が増強し、痛みの情動面に作用し行動があらわれる。動物においても恐れと不安は互いに作用しあうという点でも興味深い¹²⁾。

2-3 注意と痛み

ヒトは何か夢中になっていると痛みを忘れてしまうものであるが、慢性疼痛患者では特に、

現在存在する痛みに対して注意が集中することで痛みを実際の予測される異常に強く感じることが問題である。わざと別のタスクに注意を向けさせながら痛み刺激を与えた脳機能画像研究において、痛みの感じ方が下がると共に、脳内の前帯状回 (ACC) と眼窩前頭皮質 (Orbitofrontal cortex: OFC) の活性化が見られ情動系への関与が示唆される報告となっている²⁾。

2-4 孤独と痛み

動物実験において社会から隔離されること (social isolation) と脳の発達、ひいては精神疾患の発症への関与を示唆する報告がある⁸⁾。動物実験において社会から分離させるストレスを与えた後痛み刺激を行うと熱刺激に対する閾値の低下を認めるという報告がある²¹⁾。少なくとも、社会からの分離というストレスが痛みに対し何らかの影響を及ぼし得ることは確かなようである。

2-5 怒りと痛み

不幸にも事故などでの負傷をきっかけにペイ

ンクリニック外来を受診する患者でその相手方に対し怒りを露わにする場面に出会うことがある。怒りは痛みにどのように影響を与えるのか。怒りの表出と痛みの強弱についての報告は多数あって、そのうちの多くが痛みの度合いが増すと結論付けている。そのメカニズムの一つとして内因性オピオイドによる疼痛抑制が働かないという考えがある。脳機能画像研究においても怒りで活性化する部位と痛みで活性化される部位の中に一致する部分として、rostral ACC, OFC, 島皮質 (Insula), 扁桃体 (amygdala), など多くみられる⁴⁾。

2-6 悲しみと痛み

悲しみの感情は臨床的に抑うつとよく関連する。実験的痛みの研究で悲しそうな顔の絵を見せながら刺激を与えると痛みは増し、それに伴い前帯状回 (ACC) の活動が上がる³⁷⁾。

2-7 破局化と痛み

痛み、特に慢性疼痛を考える上で痛みの破局化 (痛み体験に対する誇張された否定的な思考) が問題である。その破局化の程度を測る尺度として Pain Catastrophizing Scale (PCS: **Table 2**) がある。臨床現場で日本の慢性疼痛においても有用であることが示されている¹¹⁾。

2-8 快情動と痛み

快情動の研究も存在する。ボランティアに心地よい絵を見せられた時と不快な絵を見せられた時にヒトは実験的痛みに対しどう感じるか。結果は心地よい絵を見せられた方が痛みを感じにくくなるのである^{29,30)}。さらに、その効果を注意機能と区別して解析した報告も存在する。快情動による効果は心地よい刺激に気をと

Table 2 Pain Catastrophizing Scale (PCS) 日本語版

1. 痛みが消えるかどうかずっと気にしている。
2. もう何もできないと感じる。
3. 痛みはひどく、決して良くならないと思う。
4. 痛みは恐ろしく、痛みに圧倒されると思う。
5. これ以上耐えられないと感じる。
6. 痛みがひどくなるのではないかと怖くなる。
7. 他の痛みについて考える。
8. 痛みが消えることを強く望んでいる。
9. 痛みについて考えないようにすることはできないと思う。
10. どれほど痛むかということばかり考えてしまう。
11. 痛みが止まってほしいということばかり考えてしまう。
12. 痛みを弱めるために私にできることは何もない。
13. 何かひどいことが起きるのではないかと考える。

0 : 全くあてはまらない
 1 : あまりあてはまらない
 2 : どちらともいえない
 3 : 少しあてはまる
 4 : ひじょうにあてはまる。
 上記5段階で評価する。

られることによって痛みが軽減するだけでなく、快情動単独でも痛みの軽減効果があるということになる³⁶⁾。また、痛み患者に対し、快情動が痛みのコーピング効果と社会機能の關係に良い影響を与えるという報告もある²⁵⁾。

3. 痛みの脳内メカニズム (Fig.3)^{14,15)}

痛みの脳内メカニズムは、情動的な側面、感覚的な側面に分けて考えられることがある。ヒトのような高次機能の発達した動物においては非常に複雑なメカニズムが存在し、その相互作用

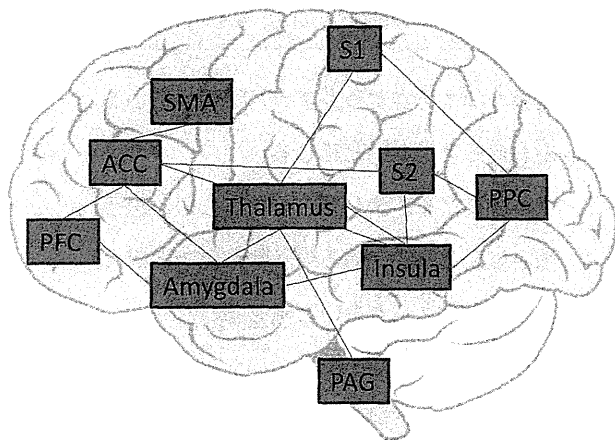


Fig.3 Activated brain regions to painful stimulation, so-called "pain matrix".

用も複雑に存在する。脳機能画像研究の発展により様々な部位が関与することがわかってきた。Pain Matrix と呼ばれる部分以外にも痛みによる苦しみに寄与する部分が多く研究されつつある。

3-1 痛みの感覚・弁別的側面

末梢神経からの信号は全て視床 (Thalamus) を経由し、脳内に伝わる。感覚情報は視床の中でも腹側基底核群と呼ばれる部位を経由し一次体性感覚野 (S1)、2次体性感覚野 (S2) に伝わる。

3-2 痛みの情動的側面

視床の髄板内核群を経由して大脳辺縁系をはじめとする全体に投射される。その代表的な部位について下記に記す。

3-2-1 扁桃体 (Amygdala)

扁桃体は側頭葉の内側に位置する情動と本能行動の統合中枢で、感覚性入力に基づきその情報の快不快を判断、恐れ、怒りなどの感情を引き起こす。痛みに関しても扁桃体は侵害受容情

報をこれまでに記憶された情報と照合し、不快感、恐怖、怒り、不安などの負の情動として評価し、闘争、逃避反応やフリーズ (すくみ状態) などの負の情動行動を惹き起す。

3-2-2 島皮質 (Insula)

島皮質は脳の外側面の奥、側頭葉と頭頂葉下部をわける外側溝の中に位置する。二次性体性感覚野 (SII) と視床 (Thalamus) から主要な入力を受けるが、扁桃体 (Amygdala) とも相互に連絡があることから痛みの感覚面、情動面の両方に関与すると考えられている。島皮質は身体状態に関連する情報を高次認知と情動の処理に統合する役割を持つと考えられており、自律神経を介したホメオスタシスの維持に役立っている。また、嫌悪学習とその回避にかかわる情動系の回路の一部であり、痛みの予測、プラセボ鎮痛にもかかわっている。

3-2-3 前帯状回 (Anterior Cingulate Cortex: ACC)

帯状回は脳梁を取り巻いている皮質組織で前帯状回、中帯状回、後帯状回に分かれる。前帯状回は島皮質だけでなく視床、中脳中心灰白質、青斑核 (下行性疼痛抑制系であるノルアドレナリン系の中枢部分)、扁桃体からの入力を受けており、解剖学的には実行、評価、認知、情動の4つの領域に分けられる。情動に関する領域は腹側にあり、扁桃体からの入力を受ける。認知に関する部位は背側にあり、脊髄にも投射し痛みの回避に関与している。前帯状回は大脳辺縁系で生み出される情動を喚起する役割を担っている。

3-2-4 前頭前野 (Pre frontal cortex: PFC)

前頭前野は、pain matrix と呼ばれる領域のひとつであり、島皮質、扁桃体とも相互連絡があり、痛みの情動系に関与すると考えられている。

Table 3 Association between psychiatric disorder with emotional and cognitive disturbances and pain thresholds

疾患名	臨床症状	実験的痛み刺激 に対する反応	臨床的痛みへ の反応	痛みの感受性の変化の要因 (仮説)		
				感覚の異常	情動の異常	認知の異常
統合失調症	思考・感情・注意・認知の障害	↓ or →	↓ or ↑	?	+?	+?
うつ病	意欲の低下・集中力の低下・抑うつ気分	↑	↑	-	+	?
境界性パーソナリティ障害	感情・思考の制御の障害、衝動的な自己破壊行為	↓	↓	-	+	+
広汎性発達障害	コミュニケーション障害・社会性障害・想像力の障害	↓ or ↑	↓ or ↑	+	+	+
PTSD	感情鈍麻・過覚醒	↓	↑	?	+	+
摂食障害	摂食行動異常・身体イメージの変調・コミュニケーション障害	↓	?	+?	?	?

↓, reduced sensitivity; ↑, enhanced sensitivity; +, alteration of pain component suggested; -, no alteration of pain component suggested; ?, alteration of pain component unclear.

Although the mechanisms remain unclear, psychiatric disorders are able to reflect brain mechanisms of pain processing.

3-2-5 眼窩前頭皮質 (Orbitofrontal cortex: OFC)

眼窩前頭皮質は網膜の裏側にあり、大脳辺縁系と前頭前野を繋ぐ。意思決定などの認知処理にかかわり、情動や報酬系に関与している。扁桃体とも相互連絡があり、情動系にも関与する。

を研究することにより、痛みの感受性と情動系の関係を明らかにする手掛かりになると考えられる³⁵⁾。

4-1 うつ病と痛み

うつ病とは気分の落ち込みや食欲の低下などをはじめとし、脳の機能全体が機能不全に陥る病気である。発症率が高く、その原因として遺伝的素因・環境要因があると考えられている。情動・意欲・思考の障害が見られる。痛みに関与している抑うつ状態になることがある一方、うつ病の代表的な症状に「痛み」がある。また、術後痛が遷延する病態 (CPSP: Chronic Post Surgical Pain)とうつ状態に相関を認めるという報告もある¹⁰⁾。うつ病のメカニズムの一つにセロトニン系やノルアドレナリン系の機能不全が挙げられる。セロトニン系、ノルアドレナリン系はいずれも脊髄における下行性疼痛抑制系に寄与する重要な神経伝達物質であり、その機能不全が痛みという症状を出やすくしている可能性が考えられている¹⁷⁾。

4. 病態モデルとしての精神疾患

(Table 3)^{13,35)}

精神疾患の罹患率は慢性疼痛患者で有意に高い³⁴⁾。その痛みによって機能が低下してしまう患者の中に精神疾患の合併が多いとの報告がある⁵⁾。特に慢性痛とうつ病の合併率は高く、うつ病の主症状に痛みが挙げられる。痛みを感じ続けているうちにうつ状態になることは動物実験においても示されている³³⁾。痛みを感じる部分が大脳である以上、特に痛みの情動的側面は大脳レベルで考えていく必要がある。精神疾患の中には痛みに対する感受性が変化するものがあり、そのメカニズムを示唆する様々な報告がある。精神疾患における痛み感受性の変化

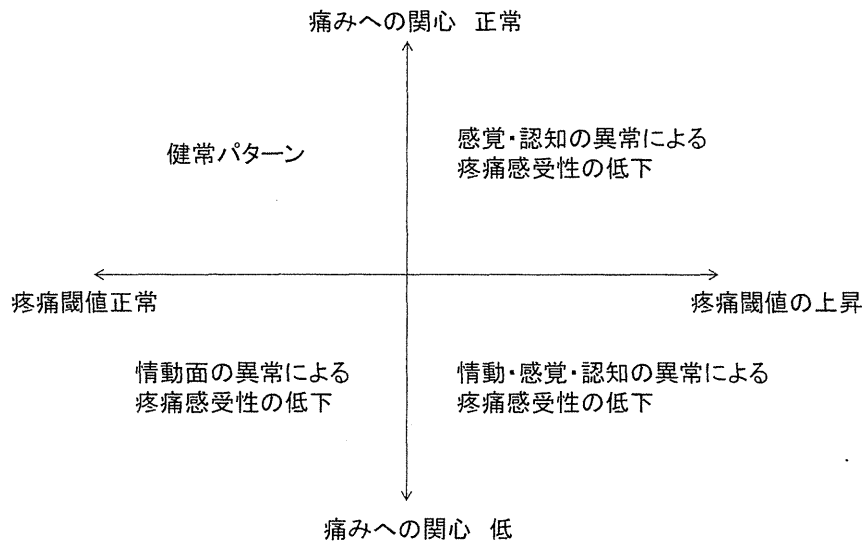


Fig.4 Pain sensitivity in patients with schizophrenia.

There are four patterns of the sensitivity to pain in patients with schizophrenia. The reason why patients with schizophrenia are less sensitivity to pain has two point of view, one is cognition and the other is attention.

4-2 境界性パーソナリティ障害と痛み

境界性パーソナリティ障害は情動的、認知的異常をきたす障害で、高頻度に自傷行為を繰り返すことで知られている精神疾患である。主な症状は不安定さ、衝動行為、空虚感を伴った抑うつ感である。実験的痛みに対して閾値は高く、感覚・弁別的側面の異常は見られない³¹⁾。熱刺激による実験的痛みの脳機能画像研究で患者においてDLPFC (dorsolateral prefrontal cortex) の反応が強く、前帯状回 (ACC) や扁桃体 (Amygdala) の反応が弱いことから、痛みの情動的側面の抑制が、自傷行為の繰り返しに関与しているのではないかと考えられている³²⁾。

4-3 統合失調症と痛み

統合失調症は幻聴・妄想に代表される特有の症状を呈する症候群である。これらの症候群は脳に発症脆弱性を持つ個体が有害なライフイベントに直面した時に示す代償不全と考えられて

いる。統合失調症患者の痛みの感受性の低下に関する報告は多数存在する。生体の危険信号としての痛みを認知せず、重症化するといった報告が存在する²³⁾。そのメカニズムとして、統合失調症における注意機能の障害、認知機能の障害と結び付ける報告があるが、いまだその詳細は明らかにはなっていない。我々の最新の知見によると痛みの閾値の顕著な上昇を認める患者群と一見正常に見える患者群が存在するが、疾患重症度や抗精神病薬の服薬量には相関しない。これまでに抗精神病薬の麻酔様作用を否定する報告も存在する²⁶⁾。実験的痛みに対する感受性が正常でも痛みの情動面での異常により疼痛に対する不快感が小さい患者が存在するようである (Fig.4)。また、統合失調症患者に熱刺激による痛みを与え脳機能画像解析した報告があるが、島皮質 (Insula) をはじめとした痛みの情動的な要素を担う部分の活性化が健常人に比べ弱いという結果となっている⁷⁾。Insulaの異常と思われるその他の異常も多くみられ

る³⁸⁾。統合失調症の動物モデルに対する痛み研究も行われつつあり⁸⁾、その解明が待たれる。

4-4 広汎性発達障害と痛み

自閉症は社会性の障害、コミュニケーション障害、想像力の障害とそれに基づく行動の障害を3兆候とする発達障害であるが、コミュニケーション障害が軽度である高機能の発達障害を含めこのグループ全体を広汎性発達障害と呼ぶ。疫学調査で、1.7%と高頻度であることが報告されている。自閉症スペクトラムの患者は触られることに顕著な不快感をもよおすことで知られているが、一般にその他の感覚のうち視聴覚に関しては敏感である。痛みの感受性に関しては敏感であるという報告と、変化がない、鈍感であるという報告が混在する。C線維とその伝達経路の異常が考察されているが詳細は明らかになっていない。一方、これらの患者はミラーニューロンと言われる他者に共感する部分の機能不全が報告され、痛みに関しても他者の痛みに関感できないことを示唆する研究がある。この疾患も症候群であり、病態学的背景は多岐にわたる。痛みの神経伝達が過敏なタイプと、痛みに対して情動系の関与が希薄になるタイプなどさまざまな状況が混在している可能性がある。

4-5 Posttraumatic stress disorder (PTSD) と痛み

PTSDは不安障害の一種である。この障害は1970年のベトナム戦争帰還兵や、レイプ被害者に見られる症候群として注目され、わが国でも1995年におきた阪神大震災、地下鉄サリン事件被害者に関する報道を通じて広く知られることとなった。診断は心的外傷となり得る重大な危機体験があり、①再体験症状（フラッシュバック

ク、出来事に関する悪夢など）、②回避、精神麻痺症状、③過覚醒症状の3つの症状が混在する症候群であるが、全般的な不安や抑うつ、アルコール・薬物依存などを合併している。慢性疼痛患者の中に合併している場合も少なくない。PTSD患者の画像研究において、扁桃体の機能亢進、再条件付けに関与する前帯状回（ACC）の機能低下が報告されている。痛みに関する研究においては、実験的痛み刺激に対する感受性は低下している一方で、一旦痛みを感じてしまうと強く反応する^{6,16)}ことから情動系の関与が考えられる。

全般性不安障害と慢性疼痛の合併もよく見られる¹⁾。

4-6 摂食障害と痛み

摂食障害は食行動に異常をきたす疾患であり、神経性食思不振症（拒食症）と神経性大食症（過食症）がある。原因として、素因、個々のストレス、社会的背景、思春期の心身の変化などさまざまな要因が考えられているが、普通の子供、若い女性の誰でもが罹患しうる病気と考えられている。この病気において前帯状回（ACC）の機能が変化しているという報告がある。痛みの感受性に関する研究は少ないが、実験的痛みに対する感受性は低下しているという報告がある。そのメカニズムは、末梢神経の問題ではなく、認知のゆがみによる可能性が考えられている¹³⁾。

まとめ

ペインクリニック外来に訪れる患者は痛みを治してほしいのではなく、痛みによる苦しみ（suffering）を取り除いて欲しくて来院するのだ

と表現した痛みの専門家がいる²⁰⁾。我々のように近代医学を学んだ者は、痛みの原因を検索し、その原因を取り除くことが最も重要であると考えられる傾向にある。しかし、痛みの原因となる外傷や疾患は契機にすぎず、これをきっかけとし、その患者を取り巻く社会環境が変化しその結果として痛みに苦しむ状況ができあがる場合も存在する。すなわち、痛みの情動面の強い関与により痛みの治療に難渋するのである。情動系の関与の大小を区別することは臨床的に困難を極めるが、その双方から同時に治療的アプローチができることが望まれる。現在のところ、痛みの情動面への働きかけを主眼とした鎮痛薬は存在しない。今後痛みの情動面への研究が進み、痛みによる苦しみを取り除くことをターゲットとした創薬が進むことで痛み治療のパラダイムシフトがおこることを期待する。

文 献

- 1) Asmundson, G.J.G., Katz, J., Understanding the co-occurrence of anxiety disorders and chronic pain: state-of-the-art, *Depression and Anxiety*, 26 (2009) 888-901.
- 2) Bantick, S.J., Wise, R.G., Ploghaus, A., Clare, S., Smith, S.M., Tracey, I., Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI, *Brain*, 125 (2002) 310-319.
- 3) Beecher, H.K., Pain in men wounded in battle, *Ann. Surg.*, 123 (1946) 96-105.
- 4) Bruehl, S., Burns, J.W., Chung, O.Y., Chont, M., Pain-related effects of trait anger expression: Neural substrates and the role of endogenous opioid mechanisms, *Neurosci. Biobehav. Rev.* 33 (2009) 475-491.
- 5) Chou, R., Shekelle, P., Will this patients develop persistent disabling low back pain? *JAMA*, 303 (2010) 1295-1302.
- 6) Defrin, R., Ginzburg, K., Solomon, Z., Polad, E., Bloch, M., Govezensky, M., Schrelber, S., Quantitative testing of pain perception in subjects with PTSD-implications for the mechanism of the coexistence between PTSD and chronic pain, *Pain*, 138 (2008) 450-459.
- 7) de la Fuente-Sandoval, C., Favila, R., Gomez-Martin, D., Pellicer, F., Graff-Guerrero, A., Functional magnetic resonance imaging response to experimental pain in drug-free patients with schizophrenia, *Psychiatry Res.*, 183 (2) (2010) 99-104.
- 8) Fone, K.C., Porkes, M.V., Behavioural and neurochemical effects of post-weaning social isolation in rodents-relevance to developmental neuropsychiatric disorders, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 21 (1997) 997-1018.
- 9) Franek, M., Vaculin, S., Yamamoto, A., Stastny, F., Bubenikova-Valesova, V., Rokyta, R., Pain perception in neurodevelopmental animal models of schizophrenia, *Physiological Research*, (2010) in press.
- 10) Hinrichs-Rocker, A., Schultz, K., Jarvinen, I., Lefering, R., Simanski, C., Neugebauer, E.A., Psychosocial predictors and correlates for chronic post-surgical pain(CPSP) – a systematic review, *Eur. J. Pain*, 13 (7) (2009) 719-730.
- 11) 岩城理恵, 有村達之, 小幡哲嗣, 船越聖子, 山城康嗣, 富岡光直, 奥澤朋奈, 久保千春, 細井昌子, 慢性疼痛患者での日本語版 Pain Catastrophizing Scale の有用性, 慢性疼痛学会抄録集, 97, 2010.
- 12) Jeon, D., Kim, S., Chetana, M., Jo, D., Ruley, H.E., Lin, S., Rabah, D., Kinet, J., Shin, H., Observational fear learning involves affective pain system and cav1.2 Ca²⁺ channels in ACC, *Nature Neurosci.*, 13 (4) (2010) 482-490.
- 13) Klossika, I., Flor, H., Kamping, S., Bleichhardt, G., Trautmann, N., Treede, R., Bohus, M., Schmahl, C., Emotional modulation of pain: A clinical perspective, *Pain*, 124(2006) 264-268.
- 14) 小山なつ, 脊髄からの痛みの伝導路, 痛みと鎮痛の基礎知識 下, 技術評論社, 2010, pp103-127.
- 15) 小山哲男, 痛みの認知機構, 柴田政彦, 吉矢生人, 眞下節 編集, 痛みの診療, 克誠堂出版, 2000, pp22-24.
- 16) Kraus, A., Geuze, E., Schmahl C., Greffrath, W., Treede, R., Bohus, M., Vermetten, E., Differentiation of pain ratings in combat-related posttraumatic disorder, *Pain*, 143 (2009) 179-185.
- 17) Kundermann, B., Hemmeter-Spernal, J., Strate, P., Gebhardt, S., Huber, M.T., Krieg, J., Lautenbacher, S., Pain sensitivity in major depression and its relationship to central serotonergic function as reflected by the neuroendocrine response to clomipramine, *J. Psychiatric Research*, 43 (2009) 1253-1261.

- 18) Lautenbacher, S., Huber, C., Schofer, D., Kunz, M., Parthum, A., Webwe, P.G., Roman, C., Griessinger, N., Sittl, R., Attentional and emotional mechanisms related to pain as predictors of chronic postoperative pain: A comparison with other psychological and physiological predictors, *Pain* (2010) in press.
- 19) Leeuw, M., Goosens, M.E.J.B., Linton, S.J., Crombez, G., Boersma, K., Vlaeyen, J.W.S., The fear-avoidance model of musculoskeletal pain: Current state of scientific evidence, *J. Behav. Medicine*, 30 (1) (2006) 77-79.
- 20) Loeser J.D., Pain and suffering, *The Clinical Journal of Pain*, 16 (2000) S2-S6.
- 21) Meng, Q., Li, N., Han, X., Shao, F., Wang, W., Peri-adolescence isolation rearing alters social behavior and nociception in rats., *Neurosci. letters*, 480 (2010) 25-29.
- 22) Munro, G., Erichsen, H.K., Mirza, N.R., Pharmacological comparison of anticonvulsant drugs in animal models of persistent pain and anxiety, *Neuropharmacology*, 53 (2007) 609-618.
- 23) Murakami, H., Tamasawa, N., Yanashita, M., Takayasu, S., Matsui, J., Suda, T., Altered pain perception in schizophrenia, *Lancet*, 375 (2010) 864.
- 24) Narita, M., Kaneko, C., Miyoshi, K., Nagumo, Y., Kuzumaki, N., Nakajima, M., Nanjo, K., Matsuzawa, K., Yamazaki, M., Suzuki, T., Chronic pain induces anxiety with concomitant changes in opioidergic function in the amygdala, *Neuropsychopharmacology*, 31 (2006) 739-750.
- 25) Park, S.H., Sonty, N., Positive affect mediates the relationship between pain-related coping efficacy and interference in social functioning, *J. Pain*, (2010) in press.
- 26) Potovin, S., Marchand, S., Hypoalgesia in schizophrenia is independent of antipsychotic drugs: a systematic quantitative review of experimental studies, *Pain*, 138 (2008) 70-78.
- 27) Rachman, S., Hodgson, R., Synchrony and desynchrony in fear and avoidance, *Behav. Res. Ther.*, 12 (1974) 311-318.
- 28) Rhudy, J.L., Meagher, M.W., Fear and anxiety: divergent effects on human pain thresholds, *Pain*, 84 (2000) 65-75.
- 29) Rhudy, J.L., Williams, A.E., McCabe, K.M., Rambo, P.L., Russell, J.L., Emotional modulation of spinal nociception and pain: The impact of predictable noxious stimulation, *Pain*, 126 (2006) 221-233.
- 30) Rhudy, J.L., Bartley, E.J., Williams, A.E., Habituation, sensitization, and emotional valence modulation of pain responses, *Pain*, 148 (2010) 320-327.
- 31) Schmahl, C., Greffrath, W., Baumgartner, U., Schlereth, T., Magerl, W., Philipsen, A., Lieb, K., Bohus, M., Treede, R., Differential nociceptive deficits in patients with borderline personality disorder and self-injurious behavior: laser-evoked potentials, spatial discrimination of noxious stimuli, and pain ratings, *Pain*, 110 (2004) 470-479.
- 32) Schmahl, C., Bohus, M., Esposito, F., Treeds, R., Salle, F.D., Greffrath, W., Ludaescher, P., Jochims, A., Lieb, K., Scheffler, K., Heming, J., Seifritz, E., Neural correlates of antinociception in borderline personality disorder, *Arch. Gen. Psychiatry*, 63 (2006) 659-667.
- 33) Suzuki, T., Amata, M., Sakaue, G., Nishimura, S., Shibata, M., Mashimo, T., Experimental neuropathy in mice is associated with delayed behavioral changes related to anxiety and depression, *Anesth. Analg.*, 104 (6) (2007) 1570-1577.
- 34) Turk, D.C., Audette, J., Levy, R.M., Mackey, S.C., Stanos, S., Assessment and treatment of psychosocial comorbidities in patients with neuropathic patients, *Mayo Clin. Proc.*, 85 (3) (2010) S42-S50.
- 35) 土島国利, 牛島定信, 武田雅俊, 丹羽真一, 宮岡等, *日本医師会雑誌 特別号 精神障害の臨床*.
- 36) Villemure, C., Bushnell, M.C., Mood influences supraspinal pain processing separately from attention, *J. Neurosci.*, 29 (3) (2009) 705-715.
- 37) Yoshino, A., Okamoto, Y., Onoda, K., Yoshimura, S., Kunisato, Y., Demoto, Y., Okada, G., Yamawaki, S., Sadness enhances the experience of pain via neural activation in the anterior cingulate cortex and amygdala: An fMRI study, *NeuroImage*, 50 (2010) 1194-1201.
- 38) Wylle, K.P., Tregellas, J.R., The role of insula in schizophrenia, *Schizophrenia Research*, (2010) in press.

Address for correspondence: Aya Nakae

Department of Anesthesiology & Intensive Care, Osaka University Graduate School of Medicine
2-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan
Tel: 06-6879-3133 / Fax: 06-6879-3139

Five-day pain management regimen using patient-controlled analgesia facilitates early ambulation after cardiac surgery

Yuta Izumi · Fumimasa Amaya · Koji Hosokawa ·
Hiroshi Ueno · Toyoshi Hosokawa ·
Satoru Hashimoto · Yoshifumi Tanaka

Received: 21 July 2009 / Accepted: 26 November 2009
© Japanese Society of Anesthesiologists 2010

Abstract

Purpose Excessive pain may interrupt early rehabilitation after cardiac surgery. The purpose of this study was to evaluate the efficacy of a longer patient-controlled analgesia (PCA) regimen for early ambulation after cardiac surgery.

Methods This study was designed to be a retrospective, single-institutional (focusing on an urban, university-affiliated hospital), pre-post intervention survey. Fifty-nine patients undergoing elective cardiac surgery were included. A long pain management regimen (subcutaneous fentanyl PCA for up to 120 h) protocol was implemented for the postoperative care for adult cardiac surgery patients. Before implementing this extended protocol, the same PCA regimen was used for up to 40 h. Perioperative and postoperative management was similar for all patients. The number of days required to walk more than 100 m without

assistance was recorded. Additional usage of analgesic drugs and pain intensity on movement were documented up to POD 5.

Results Time required to walk more than 100 m without assistance was significantly shorter in the 120 h PCA group. Need for another analgesic regimen and pain score during the ambulation phase were significantly lower in the 120 h PCA than in the 40 h PCA group. Frequency of side effects was similar for both groups.

Conclusion Pain management using a PCA system can be recommended for patients during the ambulation period after cardiac surgery. Subcutaneous PCA with fentanyl is a safe and effective analgesic regimen for this purpose.

Keywords Postoperative pain · Cardiac surgery · PCA · Ambulation

Introduction

Early ambulation is one of the key factors for a better quality of postoperative life. Poor recovery condition immediately after surgery is a predictive factor for poor quality of life [1]. Adequate pain management is essential for fast-track rehabilitation including early mobilization after abdominal surgery [2, 3]. Although pain after cardiac surgery is frequently severe [4], less attention has been paid to the management of pain during early mobilization after cardiac surgery.

Previous studies on the effect of patient-controlled analgesia (PCA) after cardiac surgery have focused mainly on early postoperative morbidity. PCA provides a better pain score [5] and reduced pulmonary complications [6] after surgery. Despite the apparently better effect of PCA on early postoperative parameters, few studies have

Y. Izumi · F. Amaya · K. Hosokawa · H. Ueno ·
T. Hosokawa · S. Hashimoto · Y. Tanaka
Department of Anesthesiology,
Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

F. Amaya · K. Hosokawa · S. Hashimoto
Division of Intensive Care Medicine,
Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

H. Ueno · T. Hosokawa
Department of Pain Treatment and Palliative Medicine,
Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

F. Amaya (✉)
Department of Anesthesia and Intensive Care,
Kyoto Prefectural University of Medicine,
Kajii-cho 465, Kamigyo-ku, Kyoto 6028566, Japan
e-mail: ama@koto.kpu-m.ac.jp

58 investigated the effect of pain management by PCA on
59 postoperative rehabilitation after cardiac surgery.

60 We hypothesized that longer pain management by PCA
61 during the early mobilization period could facilitate post-
62 operative rehabilitation after cardiac surgery. To test this
63 hypothesis, we compared the effect of two analgesic pro-
64 tocols on postoperative ambulation: one group in which
65 subcutaneous fentanyl PCA was discontinued before
66 ambulation, and another group in which subcutaneous
67 fentanyl PCA was continued during ambulation.

68 **Methods**

69 The study was approved by the institutional ethical com-
70 mittee, and all patients gave their informed consent before
71 surgery.

72 **Study design**

73 This study was a retrospective pre-post intervention survey
74 of the implementation of a management protocol for
75 postoperative vigorous pain involving the extended use of
76 PCA. Before protocol implementation, conventional pain
77 management using a fentanyl PCA system for up to 40 h
78 was implemented for postoperative care of cardiac surgery
79 patients (phase 1: from 1 May to 31 July 2006). A five-day
80 pain management protocol including the use of a fentanyl
81 PCA system for up to 120 h was implemented for post-
82 operative care from 1 August 2006 (phase 2: from 1 August
83 to 30 November 2006).

84 **Patients**

85 During the survey period, 108 consecutive patients under-
86 went heart surgery involving a full median sternotomy,
87 including off-pump coronary artery bypass grafting, valve
88 surgery and valve surgery with coronary artery bypass
89 grafting. Patients were excluded if they had a history of
90 cerebrovascular disease, paralysis of the limb, prolonged
91 (>24 h postoperatively) tracheal intubation, prolonged (>3
92 postoperative days) ICU stay, and withdrawing the PCA
93 system. After patient selection, data from 59 patients (29 in
94 phase 1 and 30 in phase 2) were reviewed based on their
95 medical records.

96 **Procedure**

97 Before surgery, all of the patients were familiarized with the
98 visual analog scale (VAS) pain score and were introduced to
99 the PCA pump and instructed in its use. In all patients,
100 surgical procedures and anesthetic managements were
101 performed uniformly according to standard procedures.

During the operation, the patients routinely received 102
between 15 and 30 µg/kg of fentanyl. Postoperatively, the 103
patients were transferred to the ICU with the tracheal tube 104
intubated and received mechanical ventilation. If required, 105
the patients were sedated with a continuous infusion of 106
propofol or dexmedetomidine before extubation. The tra- 107
cheal tube was removed if the patients fulfilled the extu- 108
bation criteria, including hemodynamic stability, minimal 109
bleeding (<100 ml/h), normothermia, satisfactory alertness, 110
and a PaO₂/F₁O₂ ratio of >300 mmHg. Patients were had 111
24-gauge cannulas inserted subcutaneously, which were 112
connected with a PCA system that consisted of a fentanyl 113
solution, immediately after ICU delivery. The cannula was 114
inserted to the anterior brachial region of the arm. The 115
concentration of fentanyl was determined according to the 116
patient's body weight and age (Table 1). We used a dis- 117
posable PCA infusion system (Baxter, J2C1954JPCA) with 118
a baseline flow of 0.5 ml/h, flush dosage of 0.5 ml with a 119
lock-out time of 60 min. Phase 1 patients were connected to 120
the PCA device which was filled with 20 ml of fentanyl 121
solution. Phase 2 patients were connected to the same PCA 122
device filled with 60 ml of fentanyl solution. Therefore, 123
phase 1 patients received fentanyl for up to 40 h, whereas 124
phase 2 patients received it for up to 120 h. The duration 125
was shortened when the patient received bolus (each bolus 126
shortened the duration of PCA by 1 h). Patients were 127
allowed to use the flushing device freely, and the nurse in 128
charge helped if required. We used a PCA device with 129
subcutaneous (SC) injection. Although intravenous (iv) 130
PCA is the most common procedure for postoperative 131
patients, we did not use this because (1) most of the patients 132

Table 1 Deriving the concentration of fentanyl required

Age	Points
Age > 80 years	0
80 years > age > 70 years	1
70 years > age	2
Body weight	Points
40 kg > BW	0
60 kg > BW > 40 kg	1
BW > 60 kg	2
Points for age + body weight	Fentanyl (µg/ml)
4	50
3	40
2	30
1	25
0	20

Fentanyl dose was decided according to the patient's age and body weight

133 did not require the iv route immediately after the cardiac
 134 surgery, and (2) prolonged intravenous line insertion is
 135 associated with various complications, including blood-
 136 stream infection [7]. SC-PCA is an effective alternative to
 137 iv-PCA [8] that yields comparable analgesic effects [9]
 138 and a better quality of sleep [10]. Patients were able to
 139 receive an additional analgesic drug if this PCA was not
 140 effective. Regimens of additional analgesics were 15 mg of
 141 intravenous pentazocine or oral administration of 60 mg of
 142 loxoprofen. The physical therapist initiated early rehabili-
 143 tation according to the protocol (Table 2). The procedure
 144 was suspended if an abnormal electrocardiogram was
 145 observed.

146 Data collection

147 The main outcome collected was successful rehabilitation,
 148 which was assessed based on the number of days required
 149 to walk more than 100 m without assistance. The nurse
 150 recorded the VAS number that the patient stated. All
 151 patients received uniform instructions before pain was
 152 assessed using the VAS system (0 is no pain and 100 is
 153 totally painful, as expected). Pain intensity on movement
 154 was documented three times per day up to POD 5 for the
 155 patients during both study periods. Adverse symptoms,
 156 including nausea, vomiting, respiratory depression, exces-
 157 sive sedation and urinary retention, were monitored by the
 158 nurse in charge and recorded. Additional usage of analgesic
 159 drugs up to POD 5 was documented.

160 Statistics

161 The data were analyzed on an intention-to-treat principle.
 162 Daily worst VAS values were analyzed using ANOVA
 163 following a Bonferroni test. Fisher's exact test was used to
 164 compare the two study groups with respect to baseline

165 characteristics, including sex and operative procedure. An
 166 unpaired *t*-test was used to compare patient age and body
 167 weight and fentanyl dose during anesthesia. Kaplan–Meier
 168 estimates of the number of days needed for successful
 169 rehabilitation and the length of ICU stay were compared
 170 using the logrank test. Statistical analysis was performed
 171 using the software package GraphPad Prism 3.0. Differ-
 172 ences were considered to be significant at $p < 0.05$. All of
 173 the data presented here are given as the mean \pm SEM.

174 Results

175 Population data including age, weight, gender ratio, oper-
 176 ation procedure, fentanyl dose during anesthesia and length
 177 of ICU stay were comparable between the two groups
 178 (Table 3).

179 The fentanyl concentration of the PCA regimen was not
 180 significantly different between phases 1 and 2 ($39.7 \pm$
 181 $1.5 \mu\text{g/ml}$ for phase 1; $40.7 \pm 1.8 \mu\text{g/ml}$ for phase 2). Two
 182 patients were dropped from the analysis; one patient in phase
 183 1 discontinued using PCA due to respiratory depression, and
 184 one patient in phase 2 felt an itching sensation and stopped
 185 using PCA halfway through. Two patients in phase 1 and 3
 186 patients in phase 2 developed symptoms of nausea, which
 187 was successfully treated by metoclopramide.

188 The number of days required to walk at least 100 m was
 189 significantly shorter (logrank, $p < 0.01$) in the phase 2
 190 group than the phase 1 group (Fig. 1). At POD 4, 87% of
 191 the patients in the phase 1 group succeeded in walking,
 192 while 48% of the patients in the phase 1 group were able to.

193 The daily worst VAS score on movement is shown in
 194 Fig. 2. The VAS score in the phase 2 group began to

Table 2 Postoperative ambulation protocol

POD1	POD2	POD3	POD4
Stand up	Stand up	Stand up	Stand up
	Walk 10m	Walk 10m	Walk 10m
		Walk 100m	Walk 100m
			Walk 200m

All patients processed postoperative ambulation according to this protocol

POD postoperative day

Table 3 Characteristics of the enrolled patients

Characteristic	Group		Significance
	2 day	5 day	
<i>N</i>	29	30	NS
Male	19/29 (65.5%)	24/30 (80.0%)	NS
OPCAB	15/29 (51.7%)	17/30 (56.7%)	NS
Valve	12/29 (41.4%)	11/30 (36.7%)	NS
Valve + CABG	2/29 (6.8%)	2/30 (6.7%)	NS
Age (year)	63.4 \pm 2.8	67.6 \pm 1.9	NS
Body weight (kg)	58.3 \pm 2.1	59.3 \pm 1.6	NS
Fentanyl ($\mu\text{g/kg}$)	16.1 \pm 1.2	15 \pm 0.7	NS
ICU stay (day)	2.2 \pm 0.1	2.5 \pm 0.5	NS
In-hospital day	16.9 \pm 0.86	17.9 \pm 0.75	NS

None of the patient characteristics differed significantly between the 2 groups

NS not statistically significant

Author Proof

B & W IN PRINT

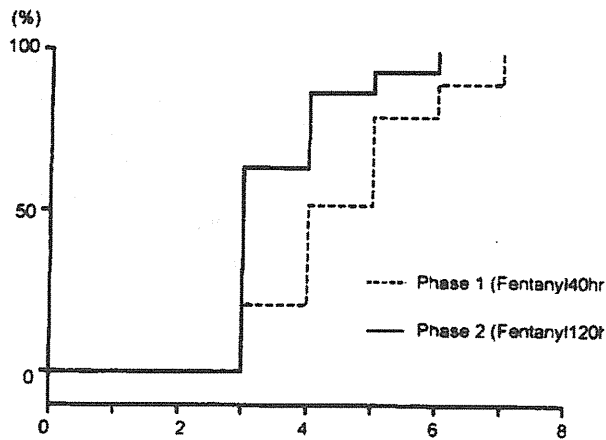


Fig. 1 Kaplan-Meier curve showing the days needed until the patients were able to walk >100 m without assistance

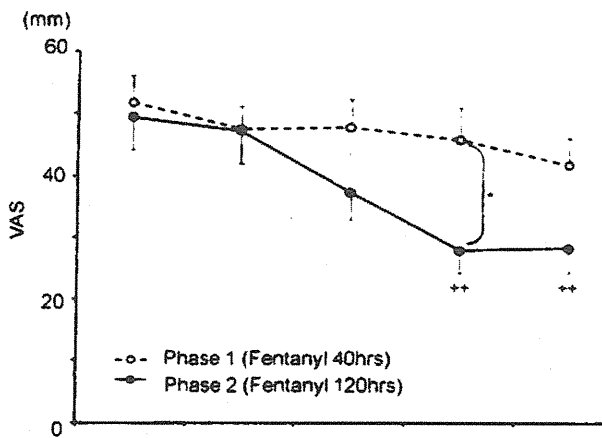


Fig. 2 Visual analog scores (VAS) for pain assessment for 5 days during the postoperative mobilization of cardiac patients. VAS ranges from 0 to 100 (mm). * $p < 0.05$ between phases 1 and 2. ++ $p < 0.01$ versus POD1

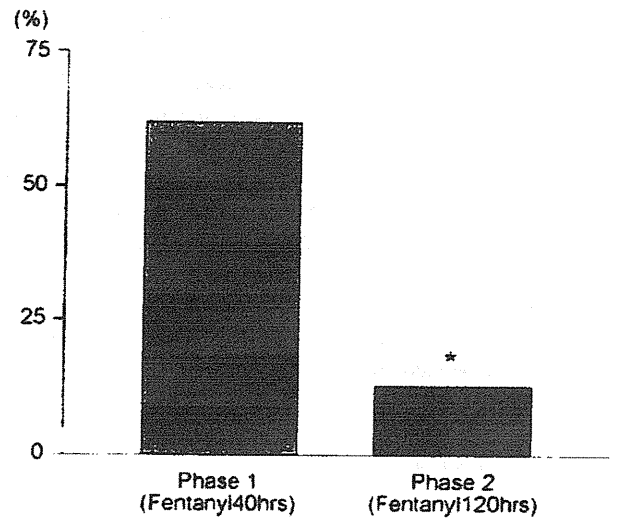


Fig. 3 Percentage of patients who required additional analgesics up to POD5. * $p < 0.01$ versus the phase 1 group

Table 4 The number of attempts to receive bolus infusion from PCA

	POD1	POD2	POD3	POD4
Phase 1	2.9 ± 0.3	1.6 ± 0.2		
Phase 2	2.7 ± 0.5	1.4 ± 0.3	0.4 ± 0.2	0.3 ± 0.1

Discussion

The present investigation demonstrates that postoperative patients who undergo cardiac surgery have a considerable amount of painful sensations during postoperative mobilization. Vigorous pain management with a PCA system during this period reduces the pain score and facilitates cardiac rehabilitation following surgery.

Pain due to median sternotomy has been thought to be weak probably due to the large amount of opioids used during the surgery [11], but recent investigations have demonstrated that patients have a high pain score immediately after surgery [4]. In addition, our results showed that, after cardiac surgery, patients feel a considerable amount of painful sensations during postoperative mobilization performed at POD 3–5. Patients in the phase 1 group, who discontinued the PCA system at 40 h, showed considerably higher VAS scores at POD 3–5 and frequently required additional analgesic drugs, including oral NSAIDs or intravenous pentazocine. Although previous investigations of intravenous PCA discontinued the PCA at POD 2–3 [12–16], we consider that employing PCA for only 2–3 days after cardiac surgery is not sufficient. Similarly, when thoracic epidural analgesia (TEA) was discontinued at POD 3, it did not shorten the length of hospital stay or rehabilitation procedure [17].

195 decrease at POD 3. The VAS scores in the phase 2 group at
 196 PODs 4 and 5 were significantly lower than that at POD 1
 197 ($p < 0.01$). The VAS score in the phase 1 group, by con-
 198 trast, did not decrease significantly until POD 5. Compar-
 199 ing between the phase 1 and phase 2 groups, the VAS score
 200 in the phase 2 group was significantly lower than that in
 201 the phase 1 group at POD 4 (46.0 ± 5.3 for phase 1;
 202 28.1 ± 4.1 for phase 2; $p < 0.05$).

203 The percentage of patients who required additional
 204 analgesic drugs was significantly lower in the phase 2
 205 group than the phase 1 group (Fig. 3; 13.3% in phase 1 and
 206 62.1% in phase 2, $p < 0.01$). The number of attempts to
 207 receive a bolus infusion from the PCA device is indicated
 208 in Table 4.

209 Length of hospital stay after the operation did not dif-
 210 fer significantly between the phase 1 and phase 2 groups
 211 (Table 3).

Author Proof

237 None of the phase 2 patients were reported to be drowsy,
 238 which shows that fentanyl administration according to our
 239 protocol does not affect the patients' levels of conscious-
 240 ness. The percentage of patients who withdrew the PCA
 241 did not differ between phases 1 and 2. Patients in the phase
 242 2 group achieved early postoperative ambulation compared
 243 to the phase 1 group, which is associated with a lower pain
 244 scale at POD 3–5. Moreover, extended use of the PCA also
 245 reduced the percentage of patients who required another
 246 analgesia regimen. In addition to the significant effect of
 247 PCA on the physical conditions of the patients immediately
 248 after cardiac surgery [6], our results indicate that PCA, if
 249 used during rehabilitation, can improve postoperative
 250 recovery by decreasing pain intensity during mobilization
 251 and facilitating early ambulation after cardiac surgery.

252 In conclusion, a longer pain management regimen after
 253 cardiac surgery facilitates early ambulation after such
 254 surgery. Subcutaneous PCA with fentanyl is a safe and
 255 effective analgesic regimen for achieving this.

256 **Acknowledgments** The authors did not have any conflicts of
 257 interest during this study. FA was supported by JSPS Grant-in-Aid for
 258 Scientific Research (J092004093). We thank Ms. Ayako Noguchi,
 259 Ms. Momoe Matsuoka and Ms. Kimiko Otsubo for data management.

260 **References**

261 1. Myles PS, Hunt JO, Fletcher H, Solly R, Woodward D, Kelly S.
 262 Relation between quality of recovery in hospital and quality of
 263 life at 3 months after cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2001;95:
 264 862–7.
 265 2. Bardram L, Funch-Jensen P, Jensen P, Crawford ME, Kehlet H.
 266 Recovery after laparoscopic colonic surgery with epidural anal-
 267 gesia, and early oral nutrition and mobilisation. *Lancet*. 1995;
 268 345:763–4.
 269 3. Raue W, Haase O, Junghans T, Scharfenberg M, Muller JM,
 270 Schwenk W. 'Fast-track' multimodal rehabilitation program
 271 improves outcome after laparoscopic sigmoidectomy: a con-
 272 trolled prospective evaluation. *Surg Endosc*. 2004;18:1463–8.

4. Mueller XM, Tinguely F, Tevaearai HT, Revelly JP, Chiolero R, 273
 von Segesser LK. Pain location, distribution, and intensity after 274
 cardiac surgery. *Chest*. 2000;118:391–6. 275
 5. Bainbridge D, Martin JE, Cheng DC. Patient-controlled versus 276
 nurse-controlled analgesia after cardiac surgery—a meta-analy- 277
 sis. *Can J Anaesth*. 2006;53:492–9. 278
 6. Gust R, Pecher S, Gust A, Hoffmann V, Bohrer H, Martin E. 279
 Effect of patient-controlled analgesia on pulmonary complica- 280
 tions after coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med*. 281
 1999;27:2218–23. 282
 7. Raad I, Hanna H, Maki D. Intravascular catheter-related infec- 283
 tions: advances in diagnosis, prevention, and management. *Lan- 284
 cet Infect Dis*. 2007;7:645–57. 285
 8. White PF. Subcutaneous-PCA: an alternative to IV-PCA for 286
 postoperative pain management. *Clin J Pain*. 1990;6:297–300. 287
 9. Doyle E, Morton NS, McNicol LR. Comparison of patient-con- 288
 trolled analgesia in children by i.v. and s.c. routes of adminis- 289
 tration. *Br J Anaesth*. 1994;72:533–6. 290
 10. Dawson L, Brockbank K, Carr EC, Barrett RF. Improving 291
 patients' postoperative sleep: a randomized control study com- 292
 paring subcutaneous with intravenous patient-controlled analge- 293
 sia. *J Adv Nurs*. 1999;30:875–81. 294
 11. Roediger L, Larbuisson R, Lamy M. New approaches and old 295
 controversies to postoperative pain control following cardiac 296
 surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2006;23:539–50. 297
 12. Munro AJ, Long GT, Sleigh JW. Nurse-administered subcuta- 298
 neous morphine is a satisfactory alternative to intravenous 299
 patient-controlled analgesia morphine after cardiac surgery. 300
Anesth Analg. 1998;87:11–5. 301
 13. O'Halloran P, Brown R. Patient-controlled analgesia compared 302
 with nurse-controlled infusion analgesia after heart surgery. 303
Intensive Crit Care Nurs. 1997;13:126–9. 304
 14. Pettersson PH, Lindskog EA, Owall A. Patient-controlled versus 305
 nurse-controlled pain treatment after coronary artery bypass 306
 surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2000;44:43–7. 307
 15. Searle NR, Roy M, Bergeron G, Perrault J, Roof J, Heermans C, 308
 et al. Hydromorphone patient-controlled analgesia (PCA) after 309
 coronary artery bypass surgery. *Can J Anaesth*. 1994;41:198–205. 310
 16. Tsang J, Brush B. Patient-controlled analgesia in postoperative 311
 cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care*. 1999;27:464–70. 312
 17. Hansdotir V, Philip J, Olsen MF, Eduard C, Houltz E, Ricksten 313
 SE. Thoracic epidural versus intravenous patient-controlled 314
 analgesia after cardiac surgery: a randomized controlled trial on 315
 length of hospital stay and patient-perceived quality of recovery. 316
Anesthesiology. 2006;104:142–51. 317
 318

Author Proof

第9回エピソードラスコピー研究会シンポジウム

エピソードラスコピーの現状と今後

エピソードラスコピーの合併症・偶発症

上野博司* 深澤圭太* 原田秋穂* 細川豊史*

[要旨] エピソードラスコピーの合併症は、手技に起因するもの、使用薬剤に起因するもの、感染によるものに分類される。そのなかでも癒着剥離時の生理食塩水の急速・大量投与が原因で脳脊髄液圧が上昇することによる頭痛、頸部痛、痙攣、視機能障害等の重篤な合併症が最も多く報告されている。局所麻酔薬や造影剤によるアレルギー反応、偶発的な血管内注入やくも膜下注入による合併症にも注意が必要である。また、感染についても十分に留意し、術中の清潔操作や術後の創部汚染防止などの感染予防策を行うことも重要である。エピソードラスコピーの安全性を高めるためには、合併症・偶発症についての知識とその対応策・予防策についての理解が不可欠である。

キーワード：エピソードラスコピー、合併症、偶発症、対応策

(日臨麻会誌 Vol.30 No.2, 297～303, 2010)

はじめに

エピソードラスコピーが本邦で導入され10年以上が経過し、アクセスキットの販売数から推測すると日本全国での総症例数は3,000例超とされ、ペインクリニック領域のIPT(interventional pain treatment)の代表的なものとなった。初期の頃に比べるとビデオガイドカテーテルやファイバースコープの改良・発達もあり、エピソードラスコピーは安全に施行できるようになってきた。しかし、エピソードラスコピーの安全性を高めるためには、合併症・偶発症についての知識とその対応策についての理解が不可欠である。本稿では、エピソードラスコピーを行う際に起こりうる合併症・偶発症を原因別に整理し、自験例や合併症の報告文献の紹介も交えて概説する。

I 合併症・偶発症の分類

エピソードラスコピーの実際の手技の詳細については他稿に譲るが、概略としては、仙骨裂孔からシースを挿入、それを通してビデオガイドカテーテルを硬膜外腔に誘導し、先端のファイバーから得られる画像やX線透視画像を参照しながら、カテーテルシャフトや生理食塩水(以下、生食)で硬膜外腔の癒着剥離を行い、同時に造影剤を用いた硬膜外造影、局所麻酔薬やステロイドの局所投与を行うことである。

こうした手順のなかで合併症をとらえ、原因に着目して分類、整理するのが最も理解しやすい。表1にエピソードラスコピー施行時に念頭におくべき合併症・偶発症を原因別にまとめた。

最も頻度が高いのはやはり手技に起因するもの

*京都府立医科大学麻酔科学教室

著者連絡先 上野博司
〒602-8566 京都府京都市上京区河原町通広小路上の梶井町465
京都府立医科大学麻酔科学教室

表1 エピドラスコピーの合併症の原因別分類

手技によるもの	粗雑な癒着剥離	硬膜・くも膜損傷，脊髄・馬尾損傷，神経根損傷，硬膜外血腫など
	生理食塩水注入による頸部硬膜外腔圧上昇	頭痛，頸部痛，脳脊髄液圧亢進，痙攣，網膜出血，視機能障害など
薬剤によるもの	局所麻酔薬	アナフィラキシー，局所麻酔薬中毒，高位脊麻など
	造影剤	アナフィラキシー，遅発性過敏反応，横紋筋融解症など
	ステロイド	易感染性，くも膜炎など
感染，その他	硬膜外膿瘍，細菌性髄膜炎，ウイルス性髄膜炎，創部感染など	

で，カテーテルシャフトでの癒着剥離を行うときの粗雑な手技による組織損傷，生食による癒着剥離を行う場合の脳脊髄液圧上昇によるものである。そのほかには，エピドラスコピーで使用する薬剤に起因するもの，創部，硬膜外腔，髄膜の感染によるものなどが重要である。以下，原因別にこれらの合併症につき解説する。

II 手技に起因する合併症

エピドラスコピーの手技の最も核となる部分はやはり硬膜外腔の癒着剥離である。これにより神経根の可動性改善，炎症性物質の除去，硬膜外ブロックの際の硬膜外腔での薬剤の広がり改善が得られ腰下肢痛の緩和が得られる。癒着剥離はカテーテルシャフトによる直接的な剥離と，カテーテル先端から生食を噴射することによる間接的な剥離の2つの方法がある。

まず，カテーテルシャフトによる直接的癒着剥離は粗雑に行うと硬膜外腔内の血管，硬膜およびくも膜，神経根，さらには脊髄・馬尾の損傷を起す危険性がある。これらの組織損傷が原因となり，硬膜外血腫，硬膜下血腫，脳脊髄液減少性頭痛，下肢不全麻痺，勃起障害，膀胱直腸障害などが生じる可能

性がある。また，硬膜，くも膜を損傷し，脳脊髄液内に局所麻酔薬が混入すると高位脊麻となることもある。こうした合併症を回避するには，カテーテルシャフトの操作は愛護的に行い，抵抗がある場合はカテーテルシャフトでの無理な癒着剥離を避け，生食での剥離に切り替える。また，内視鏡の画像を十分に観察し，癒着の程度，出血の有無，カテーテル先端が硬膜外腔にあること（くも膜下腔にある場合は馬尾が観察されることがある）などを確認する。

次に，カテーテルの先端から生食を噴射させて癒着剥離や洗浄を行う場合には，通常10mlないし20ml程度のシリンジを用いて用手的に生食を噴出させるが，水勢によって組織損傷が起こる可能性は低い。この操作で問題になるのは，生食を比較的大量（合計100～300ml程度）に使用することにより，頸部硬膜外腔圧が上昇し，それに伴って脳脊髄液圧が上昇することである。これにより，頭痛，頸部痛，全身痙攣，ミオクローヌス，網膜出血，視機能障害，脳内出血が生じることがある。こうした合併症を予防するため，われわれはエピドラスコピー施行前に，頸部硬膜外チュービングを行い，エピドラスコピー施行中の頸部硬膜外腔圧を測定して脳脊髄液圧の指標とし，頭痛・頸部痛との関連を解析した¹⁾。その

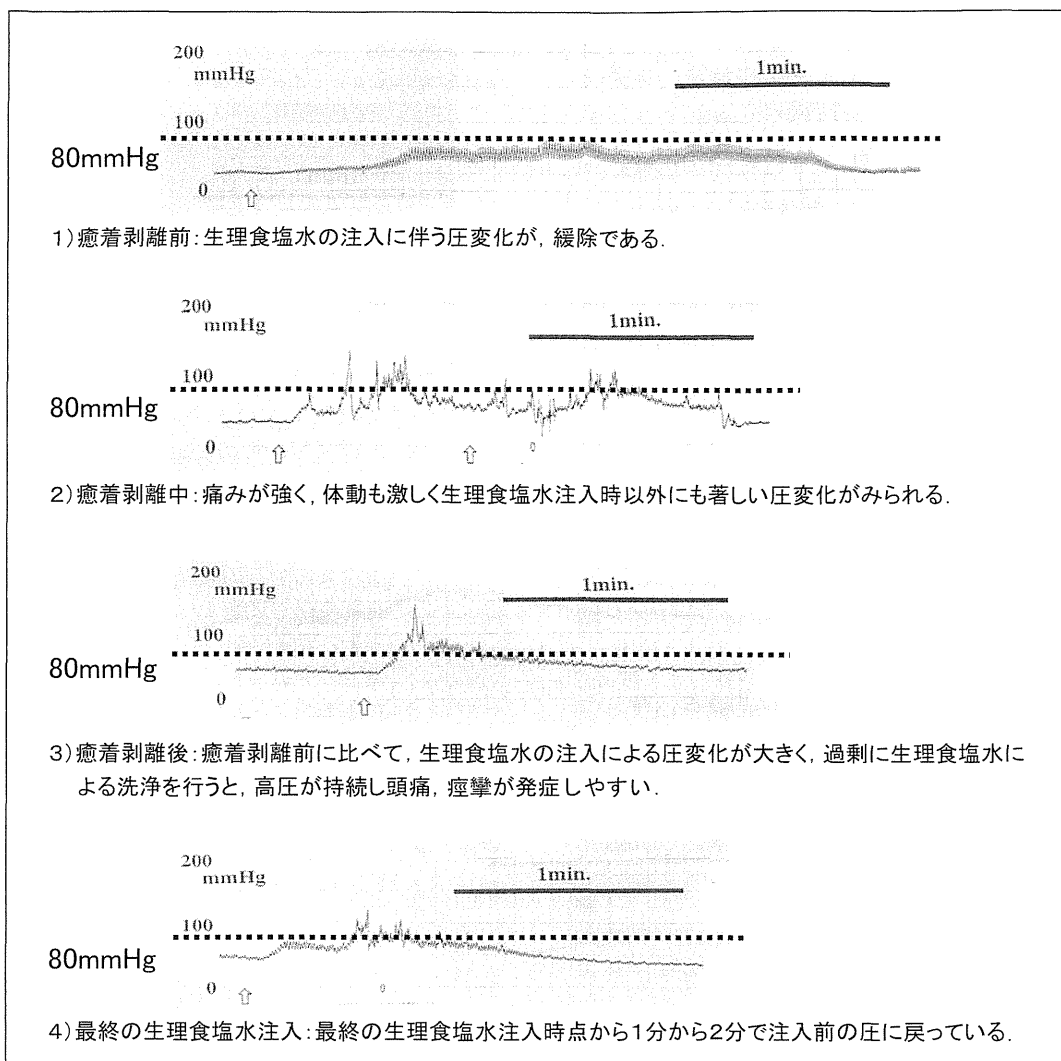


図1 エピソード中の頸部硬膜外腔圧の測定

頸部硬膜外腔圧が80mmHgを超えると高率に頭痛、頸部痛を発症する。生理食塩水の投与速度が急速になれば頸部硬膜外腔圧が上昇しやすく、特に癒着剥離が完了し硬膜外腔の交通が改善すると頸部へ圧が速やかに伝播し、頸部硬膜外腔圧が上昇しやすい状況となる。

結果を図1に示す。癒着剥離前は生食注入による圧変化が頸部までは伝播しにくく、頸部硬膜外腔圧の変化は緩徐であった。癒着剥離中は痛みが強いため体動やいきみも多く、生食注入時以外にもスパイク状の著しい圧変化が認められた。癒着剥離が終了すると全体の洗浄を行うことが多いが、その際に比較的大量の生食が注入される可能性があり、頸部への圧の伝播も改善していることから高圧状態が持続する。その結果、頭痛、頸部痛、さらには脳脊髄液圧

亢進による全身痙攣をはじめとした合併症が起りやすくなる。10例以上の症例で検討したところ、およそ頸部硬膜外腔圧が80mmHgを超えるあたりから、頭痛、頸部痛を訴える頻度が高くなることが明らかになった。一般的に脳脊髄液圧は咳嗽、腹圧によって50mmHgを超えることもあるが、一過性の圧上昇であるため脳への影響はないといわれている。一方、持続的に脳脊髄液圧が上昇する(脳圧亢進)状態は15mmHg以上と定義されており、