

者に対してどのように接するべきであるか？」を教育し、診療チームの一員として可能な限り治療に参加させることによって、患者の疼痛緩和やADLおよびQOLの向上が促進される。例えば、患者の家族を診療チームの一員として教育し、家族が積極的に患者に対して“治療者”として働きかけることによって、神経損傷に伴う麻痺肢のCRPS発症を回避できたことが報告されている<sup>16)</sup>。治療が成功する（あるいは良い方向に向かう）ならば、難治性疼痛患者を抱えながら生活することで感じている心理的ストレスを軽減することができ、患者だけでなく患者周囲の人々にとっても有益であることを説明すると、患者周囲の人々が診療チームの一員として行動する動機付けとなる。

## おわりに

慢性疼痛症候群の病態は複雑で、さらにその疼痛を修飾する因子も多岐にわたる。複数の異なる専門領域の医療職者が連携して治療を行い、日毎に変化する疼痛に対してその時々で必要な治療法を組み合わせることで相乗効果が得られる<sup>17)</sup>。従来の治療で得られる身体活動の改善度が約35%とされるのに対して、このような理想的なチーム医療介入では約65%の改善が期待でき復職率も68%と高い（従来の治療では38%）。痛みに対する効果だけに注目すると、従来からの治療では4%の軽減率に対してチーム医療でも約32%と高くない。これらのことを総合的に判断すると、集学的なチーム医療によって実践される患者の心理面への教育効果が重要であると考えられる（森本温子，吉本隆彦，牛田享宏：運動器痛のマネジメントにおけるインターディシプリナリーアプローチ，国際疼痛学会世界運動器痛年 <http://www.iasp-pain.org/Content/NavigationMenu/GlobalYearAgainstPain/20092010MusculoskeletalPain/FactSheets/default.htm>）。このような慢性疼痛症候群に対する標準的治療としての集学的なチーム医療の成功のためには、共通の治療目標を設定し、さらに他の医療職者が担当する治療目標も理解し、それに対する配慮も必要である。決して自身

の専門分野の結果だけを求めるような態度をとってはいけない。医療連携に関わる医療職者全員が共通の治療目標の達成に向けて診療をしなければ、患者は集学的な治療を受けることに疑問を持ち、患者にとって都合の良い治療にのみ固執してしまう危険性があることを銘記する必要がある。

## 文 献

- 1) Merskey H, Bogduk N: Classification of Chronic Pain. IASP Press, Seattle, 1994
- 2) Meyer-Rosberg K et al: Peripheral neuropathic pain—a multidimensional burden for patients. *Eur J Pain* 5: 379–389, 2001
- 3) O'Connor AB: Neuropathic pain: Quality-of-life, impact, costs and cost effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics* 27: 95–112, 2009
- 4) The American Society of Anesthesiologists Task Force: Practice Guidelines for Chronic Pain Management. *Anesthesiology* 112: 810–833, 2011
- 5) Waddell G, Burton AK: Concepts of rehabilitation for the management of low back pain. *Best Prac Res Clin Rheumatol* 19: 655–670, 2005
- 6) Revicki DA, Ehreth JL: Health-related quality-of-life assessment and planning for the pharmaceutical industry. *Clin Ther* 19: 1101–1115, 1997
- 7) Stanton-Hicks MD et al: An update interdisciplinary clinical pathway for CRPS: Report of and expert panel. *Pain Practice* 2: 1–16, 2002
- 8) Boon H et al: From parallel practice to integrative health care: a conceptual framework. *BMC Health Service Research* 4: 15, 2004
- 9) Wittink H, Carr DB: Outcomes and effective pain treatment. *Pain Clinical Updates* 16: 1–4, 2008
- 10) Weissman D, Haddox J: Opioid pseudoaddiction: an iatrogenic syndrome. *Pain* 36: 363–366, 1989
- 11) 住谷昌彦，柴田政彦：心理療法—心理面への配慮。神経障害性疼痛診療ガイド（小川節郎編），110–114。南山堂，2010
- 12) Kerns RD et al: Readiness to adopt a self-management approach to chronic pain: the Pain Stages of Change Questionnaire (PSOCQ). *Pain* 72: 227–234, 1997
- 13) Kerns RD, Rosenberg R: Predicting responses

to self-management treatments for chronic pain : application of the pain stages of change model. *Pain* 84 : 49-55, 2000

- 14) Jensen MP et al : Further evaluation of the pain stages of change questionnaire : is the transtheoretical model of change useful for patients with chronic pain? *Pain* 86 : 255-264, 2000
- 15) Haythornthwaite JA : Clinical trials studying pharmacotherapy and psychological treat-

ments alone and together. *Neurology* 65 : S20-31, 2005

- 16) Braus DF et al : The shoulder-hand syndrome after stroke : a prospective clinical trial. *Ann Neurol* 36 : 728-733, 1994
- 17) Flor H et al : Efficacy of multidisciplinary pain treatment centers : a meta-analysis. *Pain* 49 : 221-230, 1992
- 18) 住谷昌彦・他 : 痛みの量的評価と質的評価. 脊髄神経ジャーナル 24(5) : 354-360, 2011

お知らせ

### 日本離床研究会主催 教育講座

< 2日間集中講座 急性期リハビリテーションにおける臨床評価のポイント >

日時 : 7月23日(土) 14:30~19:30

24日(日) 9:40~16:15

会場 : ポートメッセ名古屋 (愛知県)

講師 : 梶川元 他 日本離床研究会講師陣

受講費 : 2日間 19,800円 (税込)

内容 : ベッドサイドで必要となる臨床検査, 薬剤, 周辺機器の知識を臨床家が指導する即戦力養成講習会

1. 病棟で必要な心機能・循環動態の基礎評価
2. 血液生化学データ~栄養・電解質バランスの評価
3. 病棟で使用されている薬剤 系統別ポイント講座
4. 体水分 IN OUT Balance にまつわる臨床判断の仕方
5. 血液ガスデータの読み方 酸塩基平衡と臨床症状
6. 胸腹部 X線単純撮影の基本的な画像評価の仕方

< シリーズ「人工呼吸器」人工呼吸器装着時の呼吸ケアと早期離床の実際~理論編~ >

日時 : 7月23日(土) 14:30~19:00

24日(日) 9:40~16:10

会場 : 新小倉ビル (福岡県北九州市)

講師 : 梶川元 他 日本離床研究会講師陣

受講費 : 2日間 17,800円 (税込)

内容 : 人工呼吸器装着患者の, スグ臨床で活用できるケアのポイントとリスク管理を徹底して学びます.

1. 人工呼吸器の仕組みと基礎を学ぼう!
2. なぜ人工呼吸管理になったのか? 装着が必要となる病態を学ぶ
3. 症例形式で学ぶ! 人工呼吸器管理に必要なパラメータの読み方
4. ウィーニング困難例から考える成功の鍵
5. 人工呼吸器装着患者の評価・フィジカルアセスメント
6. 離床時におこりうるトラブル対応のすべて
7. 人工呼吸器装着患者における早期離床の実際

申込み : ホームページよりオンラインで申込み

HP : <http://www.rishou.org/>

問合せ : 日本離床研究会事務局

TEL 03-3350-0526

# MEDICAMENT NEWS

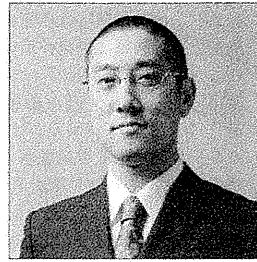
第2059号 2011年8月5日 金曜日

発行所  
株式会社 ライフ・サイエンス  
発行人/市原 敬之  
〒150-0001  
東京都渋谷区神宮前5-53-67コスモス青山  
Medicament News 編集部  
(電話)03-3407-8952(直通)  
03-3407-8963(代表)  
ISSN 1347-3204  
購読料/1万円(税込)  
(毎月3回5・15・25日発行)

## 特集＝がんサポーターシップケアの話題

### ■ がん性疼痛 ■

● がん性疼痛の病態生理 ● 早期からのがん性疼痛治療の重要性



東京大学医学部附属病院 麻酔科・痛みセンター

すみたに 昌彦(助教) 写真, やまだ よしつぐ 芳嗣(教授)

## INTRODUCTION

1986年にWHO(世界保健機関)が発行したがん性疼痛治療ガイドライン「がんの痛みからの解放」に基づき、終末期がん性疼痛治療が普及し、その質は飛躍的に向上した。疼痛はQuality of Life (QOL)の重大な阻害因子であるため、がん性疼痛治療の成功はがん患者のQOLを大きく改善することができた<sup>1)</sup>。WHOのガイドラインにおける緩和ケアとは「死亡するまでの期間をがん患者が出来る限り活動的に過ごせることを支持する」「がん患者を抱える家族が、患者の病(死亡)を受け入れることを支持する」などが定義されていたため、1980年代の緩和ケアの提供は終末期がん患者に限られていた。しかし、1986年当初から提唱している通り、「緩和ケアは疾患(がん)の治療初期から導入されるべき」であり、国際的にはがん根治的治療期からの緩和ケア導入が進み、がん治療に伴う痛みなどの不快な症状に対して緩和ケア的に対処することによってがん患者の生命予後が延長し、がん治療中のQOLの低下が予防できることが示された<sup>2)</sup>。本邦では「緩和ケア＝終末期医療」とい

う考えが根強いが、がん性疼痛にはA)がん終末の痛みとB)がん治療期の痛みの総称であることが提唱されており、本稿でもこの概念を基盤として、痛みの病態生理に応じた治療法について概説する。

### ■ がん性疼痛の病態生理

#### 1. 侵害受容性(炎症性)疼痛＝がん内臓痛

末梢組織中に存在する末梢神経終末上の侵害受容器が興奮した際に起こる疼痛を侵害受容性疼痛という。内臓を主とするがんの組織浸潤では、組織破壊と炎症による侵害受容器の興奮が惹起されて、炎症性疼痛の要素を含む侵害受容性疼痛が発現する。がん終末期患者の80%以上ががん内臓痛を主体とした侵害受容性疼痛を感じているとされており、このような侵害受容性/炎症性疼痛に対する薬物療法では、痛みが軽度であれば非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)や選択的COX-2阻害薬、アセトアミノフェンなどの非オピオイド鎮痛薬を用いて治療を開始し、中等度の痛みには弱オピオイド鎮痛薬を併用、そして高度のがん性疼痛に対しては強オピオイド鎮痛薬に切り替え

ることを推奨する3段階除痛ラダー(3-step analgesic ladder)が提案されている。これまで本邦では、第2ステップで用いられる弱オピオイド鎮痛薬はオピオイド受容体の部分作動薬(拮抗性オピオイド鎮痛薬)が主で、続

第3ステップで導入される強オピオイド鎮痛薬の効果を阻害する懸念があったが、最近オピオイド受容体の完全作動薬であるトラマドール経口剤が承認販売されるようになった。さらに、トラマドールはオピオイド鎮痛薬としての作用だけでなく、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害(SNRI)作用も持つことから抗うつ効果の付加価値も期待できる可能性が示唆されている。第2、3ステップでのオピオイドの使用にあたっては、①可能な限り経口投与、②定期的に使用する、③段階的に使用する、④患者毎に投与量を設定する、⑤きめ細かい対応をする——ことが5原則として挙げられている。最近では、 $\mu$ オピオイド受容体等に関する遺伝子多型によってがん内臓痛を管理するオピオイド鎮痛薬の必要量が2倍以上異なることも明らかにさ

JCOPY: <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本紙の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構(電話03-3513-6969, FAX03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

れており、侵害受容性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬の使用にあたっては、患者毎に鎮痛必要量を十分に用いることが必要である。ただし、患者の疼痛治療に対する満足度は鎮痛効果だけでなく、オピオイド鎮痛薬による副作用(主に悪心・嘔吐、便秘、眠気)とのバランスに規定される。したがって、オピオイド治療を開始するには十分な副作用対策を併用するようにしている。

## 2. 神経障害性疼痛＝がんの神経組織への浸潤による疼痛や化学療法誘発性神経障害性疼痛

神経障害性疼痛は「体性感覚系に対する損傷や疾患によって直接的に引き起こされる疼痛」と定義され、がん関連の神経障害性疼痛としてはパノコースト腫瘍(肺がん)による腕神経叢浸潤や脊髄転移による脊髄障害、さらに化学療法誘発性末梢神経障害などが該当する。神経障害性疼痛の病態は、末梢神経終末の興奮が惹起する侵害受容性(炎症性)疼痛とは明らかに異なり、全がん患者のうち30%が神経障害性疼痛を有するとされているが、概して疼痛強度が高く、薬物治療に抵抗性であることが多いという特徴を持っている。侵害受容性疼痛の治療に一般的に用いられるNSAIDsやCOX-2選択的阻害薬は神経障害性疼痛には基本的に無効であり、その一方で、侵害受容性疼痛に対してほとんど鎮痛作用を示さない抗うつ薬や抗痙攣薬の投与が奏効することがある。国際疼痛学会をはじめとして日常診療に即した非がん性神経障害性疼痛に対する薬物療法の治療指針が提案されており、第1選択薬として三環系抗うつ薬あるいはプレガバリン/ガバペンチンのいずれかを投与し、無効な場合はもう一方の薬剤を投与する。両剤の有効性が十分でなければ抗うつ薬SNRI(本邦ではデロキサセチンのみが該当する)に切り替え、さらに治療抵抗性であれば強オピオイド鎮痛薬あるいはトラマドールを投与するという段階的な治療アルゴリズムが提唱されている。本邦の臨床現場では、神経障害性疼痛はオピオイド鎮痛薬に抵抗性であるという考え方が根強く残っ

ているように見受けられるが、神経障害性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬の鎮痛効果は、侵害受容性疼痛と異なり、用量依存性を示さないことがある。このことが「神経障害性疼痛＝オピオイド鎮痛薬抵抗性」という考え方につながる一因になっていると考えられる。強オピオイド鎮痛薬の中でもオキシコドンは神経障害性疼痛に対しても用量依存性の鎮痛効果が期待でき、さらにプレガバリン/ガバペンチンとの併用で相乗的に強力な鎮痛効果を示す<sup>2)</sup>。さらには、プレガバリン/ガバペンチンをオピオイド鎮痛薬と併用することによって嘔気・嘔吐の発現を抑制できることから<sup>3)</sup>、我々はがんの神経組織への浸潤によって発症した神経障害性疼痛には、第一選択薬としてオピオイド鎮痛薬とプレガバリンを併用し、両薬剤を十分な鎮痛効果が得られるまで増量している。

ただし、強オピオイド鎮痛薬を化学療法誘発性神経障害性疼痛のように根治的治療期の患者、すなわち良好な生命予後が期待できる患者に長期間使用する際には、乱用・嗜癖の問題を避けるための十分な観察と注意が必要である。神経系を含めた身体の傷害に伴う疼痛が持続的に存在する状況下ではオピオイド鎮痛薬に対する乱用・嗜癖は基本的に形成されないことが明らかにされており、過剰に心配する必要はないが、疼痛は不快な身体的経験であると同時に情動的経験でもあるため、化学療法など根治的治療を終了してから一定期間を経過した患者の痛みの訴えが実際に身体の傷害、特に神経の損傷に関連しているかどうかには常に配慮しなければならない。このようながん治療期の神経障害性疼痛に対しても我々はオピオイド鎮痛薬とプレガバリンを併用しているが、がん終末期侵害受容性疼痛(内臓痛)ではオピオイド鎮痛薬の上限を設定しないのに対して、がん治療期の神経障害性疼痛ではオピオイド鎮痛薬はモルヒネ換算100~200 mg/日を上限とすることが推奨されている<sup>4)</sup>。非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬の効果には天井作用があると考え、痛みの訴えが強

くてもオピオイド鎮痛薬の使用量を制限しなければ副作用によって痛みのために低下しているQOLがさらに低下し、さらに嗜癖や依存を引き起こす可能性があることを銘記しなければならない。

## 3. その他の痛み＝骨に関連したがん性疼痛

がんが骨に転移した際に起こるがん骨疼痛では、病的骨折や骨破壊に伴う骨動揺性の発現とそれに伴う持続痛だけでなく、運動時痛が特徴的である。運動時痛は離床や歩行の妨げとなり患者のActivities of Daily Living (ADL)が大きく損なわれるため徹底的な治療が必要である。しかし、骨疼痛の病態については大腿骨髄内腫瘍細胞注入モデル動物を用いて様々な研究が行われているもの、まだ十分に解明されていないのが現状である。臨床的には、がん骨転移に伴う疼痛は持続痛と運動時痛ともに内臓痛に比べて治療抵抗性であることが多く、骨疼痛の病態を骨折や骨破壊に伴う単純な侵害受容性(炎症性)疼痛と判断することはできない。骨疼痛が薬物療法抵抗性である1つの可能性として、骨転移または骨浸潤によって骨髄内および骨膜上に存在する末梢神経線維が傷害され神経障害性疼痛に準じた病態が出現することが示唆されている。オピオイド鎮痛薬の中でもオキシコドンは神経障害性疼痛に対して最も強力な鎮痛効果が期待できるが、がん骨疼痛に対しても同様である。具体的には、がん骨疼痛に対するオキシコドンはモルヒネ、フェンタニルの鎮痛作用を検討した結果、安静時痛(後肢防衛行動で評価)に対してはすべてのオピオイド鎮痛薬が比較的良好な用量依存性の鎮痛効果を示したが、体動時痛(後肢歩行異常で評価)に対してはモルヒネ、フェンタニルの鎮痛効果が弱い一方、オキシコドンのみが安静時痛に対する効果に準じた用量依存性の鎮痛作用を示すことが明らかにされている。

乳がんや前立腺がんに対するホルモン療法によっても骨疼痛が起こることが最近では注目されており、アロマトーゼ阻害薬誘発性関節痛(AI関節痛)

と呼ばれている<sup>5)</sup>。AI関節痛は、ホルモン療法中の患者の約47%が発症し、その疼痛部位は四肢だけでなく脊椎や顎関節など全ての関節に生じうる。AI関節痛の痛みは、67%が中等度~重症であるとされ、痛みのために5~10%がホルモン療法を減量・中止せざるを得ないと報告されている<sup>6)</sup>。AI関節痛は関節レントゲン撮影を行っても骨軟骨破壊は確認できないことがほとんどで、その病態はまだ十分に解明されていない。しかし、オピオイド鎮痛薬に対する治療反応性は悪くなく、WHO 3段階除痛ラダーに則った早期からの治療介入が有用であると考えられる。

## 2 早期からのがん性疼痛治療の重要性

終末期がん性疼痛治療がヒトの尊厳を守りQOLを高める上で重要であることは言うまでもないが、冒頭で述べたように疼痛治療を含めた緩和ケアを早期から実施することによって、がん患者の生命予後が改善したというRCTの成績が報告され、緩和ケアの重要性が改めて注目されている<sup>7)</sup>。早期からの緩和ケア介入が生命予後を改善する直接的な理由は明らかにされていないが、例えば、化学療法施行時の神経障害性疼痛、口腔粘膜炎や放射線治療時の皮膚炎と皮膚潰瘍痛、AI関節痛など、根治的治療に伴う疼痛を緩和することによって治療の完遂率が向上することもその理由の1つではないかと考えられる。

終末期がん性疼痛とがん治療期の疼痛に対しては、その病態に応じて薬剤の選択基準と用量設定の原則が異なることを十分に理解した上で積極的に治療することで、患者のADLおよびQOLの向上につながり、生命予後まで改善する可能性が示されているので、早期から徹底的に取り組むことが極めて重要である。

## 文 献

- 1) Thienthong S. et al : Pain and Quality of Life of Cancer Patients: a multi-center study in Thailand. J Med Assoc Thai 89 : 1120-1126.

- 2006
- 2) Temel JS. et al : Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* **363** : 733-742. 2010
- 3) Dworkin RH. et al : Pharmacologic management of neuropathic pain : Evidence-based recommendations. *Pain* **132** : 237-251. 2007
- 4) Gatti A. et al : Controlled-release oxycodone and pregabalin in the treatment of neuropathic pain : results of a multicenter Italian study. *Eur Neurol* **61** : 129-137. 2008
- 5) Tiippana EM. et al : Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? A systemic review of efficacy and safety. *Anesth Analg* **104** : 1545-1556. 2007
- 6) Halvorson KG. et al : Similarities and differences in tumor growth, skeletal remodeling and pain in osteolytic and osteoblastic model of bone cancer. *Clin J Pain* **22** : 587-600. 2006
- 7) Paice JA : Chronic treatment-related pain in cancer survivors. *Pain* **152** : s84-89. 2011

## 多様な病態を示すがん性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬の有用性

—オキシコドンの鎮痛プロファイルを中心に—

住谷 昌彦 山田 芳嗣\*

[*Jpn J Cancer Chemother* 38(6): 977-982, June, 2011]

Clinical Efficacy of Oxycodone against Cancer-Related Pain with a Wide Variety of Pathophysiology: Masahiko Sumitani and Yoshitsugu Yamada (*Dept. of Anesthesiology and Pain Relief Center, The University of Tokyo Hospital*)

## Summary

Cancer-related pain has a wide variety of pathophysiology. It is well known that many cancer patients suffer from visceral pain, neuropathic pain and bone pain, not only during the terminal phase but also in the active treatment phase. In general, opioids are highly effective against cancer-related pain. It is essential that opioids be selected appropriately based on the pathophysiology of pain, since the analgesic properties of opioids are not homogeneous; the sensitivities of each opioid on neuropathic pain and bone pain differ markedly. In clinical practice, it is also important that potential adverse effects of opioids are taken into account carefully. It has been demonstrated that oxycodone has favorable analgesic potency against neuropathic pain of both malignant and non-malignant origin, such as chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain; however, we should be extremely cautious so as to avoid abuse and addiction to opioids when they are prescribed in the active treatment phase. Oxycodone could be effective on refractory bone pain that has a complicated pathophysiological mechanism. Furthermore, it has been reported that oxycodone may have a superior safety profile compared to morphine. Taking these characteristics into consideration, it appears that oxycodone is suitable as a first-line medication for the management of cancer-related pain that comes in a wide variety of pathophysiology. **Key words:** Cancer-related pain, Pathophysiology, Oxycodone, Visceral pain, Neuropathic pain, Bone pain (Received Feb. 1, 2011/Accepted Mar. 25, 2011)

**要旨** がん性疼痛の発現機序は複雑で、内臓痛、神経障害性疼痛、骨疼痛などの多様な病態を呈する。オピオイド鎮痛薬は治療薬として高い有効性を示すが、効果的な疼痛治療を行うためには疼痛の病態に応じた薬剤の選択が重要である。各種オピオイドの鎮痛プロファイルは均一ではなく、特に神経障害性疼痛と骨疼痛に対する反応性は各オピオイド間で大きく異なることが少なくない。オピオイド鎮痛薬の使用に際しては副作用への配慮も欠かすことができない。また、根治的治療期の化学療法などに伴う神経障害性疼痛の治療にオピオイド鎮痛薬を使用する場合は、乱用・嗜癖を防ぐための十分な配慮が求められる。オキシコドンは神経障害性疼痛に対する有効性のエビデンスが高く、治療抵抗性の骨疼痛に対しても鎮痛効果を期待できることに加えて、安全性プロファイルに優れているという報告も公表されているので、多様な病態を示すがん性疼痛に対するオピオイド治療の第1選択薬に適していると考えられる。

## はじめに

1986年にWHO（世界保健機関）が公表したがん性疼痛治療ガイドライン「がんの痛みからの解放」において、軽度のがん性疼痛に対しては非ステロイド性消炎鎮痛薬（NSAIDs）やアセトアミノフェンなどの非オピオイド鎮痛薬を用いて治療を開始し、中等度のがん性疼痛に対しては弱オピオイド鎮痛薬を併用、そして高度のがん性疼痛に対しては強オピオイド鎮痛薬に切り替えることを推

奨する3段階除痛ラダー（3-step analgesic ladder）が提案された。この除痛ラダーに準じた治療法の普及によって、がん性疼痛治療の質は飛躍的に向上した<sup>1)</sup>。さらに、疼痛はquality of life（QOL）の重大な阻害因子であるため、がん性疼痛治療の成功はがん患者のQOLを大きく改善することができる<sup>2)</sup>。しかし、WHOの提唱した除痛ラダーは主に侵害受容性疼痛、特に内臓痛を対象としており、疼痛の病態に応じた鎮痛薬の選択については十分に議論されていない。そこで本稿では、内臓痛、神経障

\* 東京大学医学部附属病院・麻酔科・痛みセンター

害性疼痛、骨疼痛など多様な病態を呈するがん性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬の有用性について、特にオキシコドンに着目して概説する。

### I. 内臓痛 (visceral pain)

**症例 1:** 50 歳代、男性。上腹部痛、胸背部痛を主訴に受診し、原発不明癌による多発内臓転移によるがん性内臓痛と診断された。ジクロフェナク坐剤とロキソプロフェンでは鎮痛効果が不十分のため麻酔科ペインクリニック外来を受診し、オキシコドン徐放錠 5 mg (就寝前内服) に加え、悪心・嘔吐対策としてプロクロルペラジン 15 mg/日 (毎食後分服)、便秘対策としてセンノシド 12 mg 1 錠 (頓用) を開始し、オキシコドン徐放錠を 20 mg/日 (朝食後と夕食後に分服) まで 1 週間かけて漸増したところ疼痛はほぼ緩解した。

末梢組織中に存在する末梢神経終末上の侵害受容器が興奮した際に起こる疼痛を侵害受容性疼痛という。内臓を主とするがんの組織浸潤では、組織破壊と炎症による侵害受容性の興奮が惹起されて、炎症性疼痛の要素を含む侵害受容性疼痛が発現する。このような内臓痛に対してオピオイド鎮痛薬は中枢神経系 (脊髄・脳幹) で強力な鎮痛作用を示し、用量依存性の鎮痛効果が得られる。オキシコドンなどの強オピオイド鎮痛薬は侵害受容性疼痛に対して天井効果 (ある一定の薬物量で鎮痛効果が制限されてしまうこと) がないため、3 段階除痛ラダーでは高度のがん性疼痛に対する第 3 段階の治療薬として、疼痛が緩和する必要量を十分に使用することが推奨されている。また、中等度の内臓痛 (侵害受容性/炎症性疼痛) に対しては低用量の強オピオイド鎮痛薬を用いることによって除痛ラダーの第 2 段階からの使用が可能である。

ただし、ここで注意を要するのは患者の疼痛治療に対する満足度は鎮痛効果と副作用発現のバランスに規定されることである。したがって、オピオイド治療を開始するには十分な副作用対策が必要である。オピオイド鎮痛薬の副作用は、悪心・嘔吐、便秘、眠気が主なものである。十分な副作用対策を行うことでオピオイド鎮痛薬の副作用発現を抑えることができるが<sup>3)</sup>、オピオイド鎮痛薬の投与を開始した直後は慎重な副作用のモニタリングが必要である。

安全性プロファイルに優れたオピオイド鎮痛薬の選択を考慮することも重要である。強オピオイド鎮痛薬のなかでもオキシコドンは、モルヒネと比べて悪心・嘔吐の他、搔痒や幻覚の副作用が少ないという臨床報告があり<sup>4-6)</sup>、さらにオキシコドン徐放錠には 5 mg という低規格の製剤があるので、オピオイドの開始薬として安全に

使用することができると考えられている。したがって、3 段階除痛ラダーの第 2 段階に相当する中等度の内臓痛に対して、オキシコドン徐放錠を低用量から開始することが可能であり、疼痛が増強した場合は、必要量まで増量することで第 3 段階まで継続的に使用できる。

### II. がん関連の神経障害性疼痛 (cancer-related neuropathic pain)

**症例 2:** 60 歳代、男性。右胸部痛と左下肢の電撃痛を主訴に受診し、右下葉肺癌と第 5 腰椎椎体転移と診断された。腰部 MRI では第 5 腰椎椎体から左椎弓にかけて転移性腫瘍が存在し、第 4 腰部脊髄神経根が圧迫・浸潤されていた。麻酔科ペインクリニック外来を受診し第 4 腰椎神経根ブロックを実施したが鎮痛効果は数時間しか続かず、同時に開始したオキシコドン徐放錠とガバペンチンを漸増させ、4 週間後にはオキシコドン徐放錠 30 mg/日、ガバペンチン 1,200 mg/日の定期内服に加え、オキシコドン速放散 5 mg を疼痛増強時に頓用することによって胸部痛、下肢痛ともに visual analogue scale (VAS)=2 まで改善した (図 1)。

**症例 3:** 50 歳代、男性。悪性リンパ腫の腰部クモ膜下浸潤に伴う両下肢の運動麻痺、および高度の灼熱痛とビリビリとした痺れと痛みに対して麻酔科ペインクリニック外来を紹介受診し、オキシコドン徐放錠 60 mg/日、ガバペンチン 1,600 mg/日の内服に加え、オキシコドン速放散 10 mg のレスキュードーズを間欠的に服用することで下肢痛は VAS=3 まで改善した。

**症例 4:** 60 歳代、男性。8 年前に精巣癌に対してシスプラチン、イホスファミド、エトポシドによる化学療法の開始直後から四肢末端の glove & stocking パターンの化学療法誘発末梢神経障害を発症し、皮膚の内側から大量の針で刺されているような高度の持続痛が継続していた。麻酔科ペインクリニック外来を受診し、オキシコドン徐放錠 60 mg/日、ガバペンチン 1,600 mg/日、脊髄刺激療法を併用し VAS=3~4 まで低下した。さらに、デュロキセチン 40 mg/日を追加することによって VAS=0~1 まで改善した。

神経障害性疼痛は“体性感覚系に対する損傷や疾患によって直接的に引き起こされる疼痛”と定義され<sup>7)</sup>、がん関連の神経障害性疼痛としてはパコースト腫瘍 (肺癌) による腕神経叢浸潤や脊椎転移による脊髄障害、さらに化学療法誘発末梢神経障害などが該当する。神経障害性疼痛の病態は、末梢神経終末の興奮が惹起する侵害



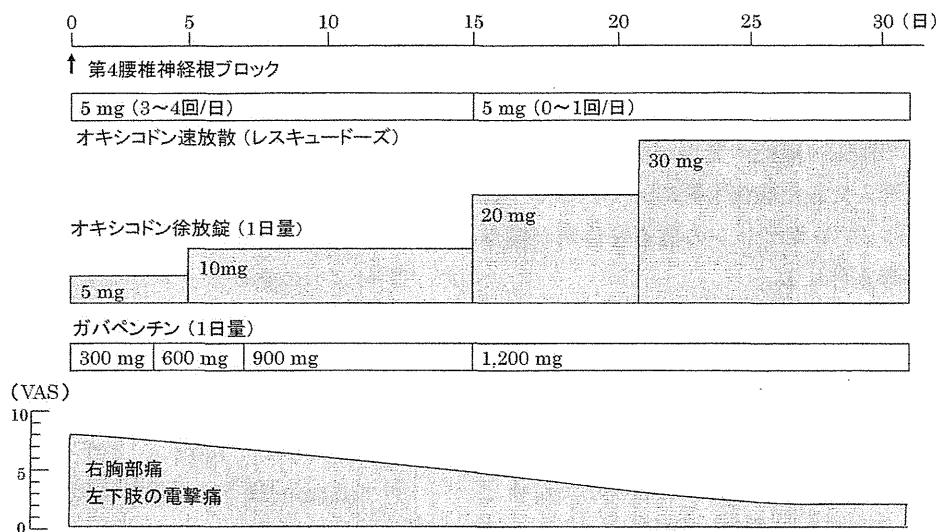


図1 右下葉肺癌・第5腰椎椎体転移例（症例2）の疼痛治療の経過

受容性疼痛や炎症性疼痛とは明らかに異なり、概して疼痛強度が高く、薬物治療に抵抗性であることが多いという特徴をもっている。侵害受容性疼痛や炎症性疼痛の治療に一般的に用いられるNSAIDsやCOX-2選択的阻害薬は神経障害性疼痛には基本的に無効であり、その一方、侵害受容性疼痛や炎症性疼痛に対してほとんど鎮痛作用を示さない抗うつ薬や抗癌薬の投与が奏効することがある。

神経障害性疼痛に対する薬物治療の有効性は無作為化比較試験（randomized controlled trial: RCT）の結果によって判定され、その有効性の度合い（どの程度有効か）は複数のRCTに基づくNNT（number needed to treat: 何人の患者を治療すれば1人の患者で50%以上の疼痛軽減が得られるか=1人の患者で疼痛が50%軽減する確率）によって定量化される。薬物治療の有用性については、副作用と認容性に対する評価も必要であり、その評価指標となるのがNNH（number needed to harm: 何人の患者を治療した時に臨床問題となるような副作用を発症する1人の患者が出現するか）である。NNTとNNHの両方を総合的に判断して、海外では国際疼痛学会や欧州神経学会などによる日常診療に即した神経障害性疼痛に対する薬物療法の治療指針<sup>8,9)</sup>が提案されている。各治療指針の内容は類似しており、第1選択薬として三環系抗うつ薬あるいはガバペンチン/プレガバリンのいずれかを投与し、無効な場合はもう一方の薬剤を投与する。両剤の有効性が十分でなければセロトニン-ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（注: 本邦ではデュロキセチンのみが該当する）に切り替え、さらに治療抵抗性であれば強オピオイド鎮痛薬あるいはトラマドールを投与するという段階的な治療アルゴリズムが提唱されている<sup>10)</sup>。がん関連の神経障害性疼痛も非がん性神経障害性

疼痛と病態が共通しており、その薬物治療の効果は相互参照可能な場合が多いとされる<sup>11)</sup>。

ここで注意を要する点は、がん関連の神経障害性疼痛に対する強オピオイド鎮痛薬およびトラマドールの扱いである。非がん性神経障害性疼痛では疼痛が数年以上の長期間にわたって遷延する可能性があるため、非がん性神経障害性疼痛の治療にオピオイド鎮痛薬を使用する場合は、副作用を最小限に抑えるために第3または第4選択薬とすることが推奨されている<sup>8)</sup>。しかし、有効性だけに注目すると強オピオイド鎮痛薬のNNTは2~3と優れており、神経障害性疼痛に対して最も高い有効性が期待できる薬剤の一つである<sup>12)</sup>。したがって、侵害受容性疼痛や炎症性疼痛と混在することが多いがん関連の神経障害性疼痛に対しては、オピオイド鎮痛薬を第1選択薬の一つとして考慮することが推奨されている<sup>8)</sup>。

臨床の現場では、神経障害性疼痛はオピオイド鎮痛薬に抵抗性であるという考え方が根強く残っているように見受けられるが、侵害受容性疼痛や炎症性疼痛と異なり、神経障害性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬の鎮痛効果は用量依存性を示さないことがあり、この現象が「神経障害性疼痛=オピオイド鎮痛薬抵抗性」という考え方につながる一因になっている。このような認識は、主に長年にわたるモルヒネの臨床使用の経験から導かれたものであり、基礎研究の領域ではモルヒネの活性代謝物M-6-Gが神経障害性疼痛に対する鎮痛作用減弱に関与している可能性も示唆されている<sup>13)</sup>。一方、同じ基礎研究の成績では、オキシコドンは神経障害性疼痛に対しても強力な鎮痛作用をもつことが示されている<sup>13)</sup>。さらに、オキシコドンはガバペンチンまたはプレガバリンとの併用で相乗的な鎮痛効果の増強を示すという臨床試験も報告されており<sup>14,15)</sup>、われわれは症例2~4で提示しているよう



に、がん関連の神経障害性疼痛に対してはオキシコドンとガバペンチンまたはプレガバリンを必ず併用するようにしている。オキシコドンとガバペンチン/プレガバリンを併用することで嘔気・嘔吐の発現が抑制され、円滑にオキシコドンを導入できた症例も経験しているが、これにはガバペンチン/プレガバリンの抗不安作用が関与している可能性が考えられる。

ただし、強オピオイド鎮痛薬を症例4のような根治的治療期の患者、すなわち良好な生命予後が期待できる患者に長期間使用するには、乱用・嗜癖の問題を避けるための十分な観察と注意が必要である。神経を含めた身体の傷害に伴う疼痛が持続的に存在する状況下ではオピオイド鎮痛薬に対する乱用・嗜癖が基本的に形成されないことが明らかにされている<sup>16)</sup>。しかし、疼痛は不快な身体感覚的経験であると同時に情動的経験でもあるため、化学療法など根治的治療を終了してから一定期間を経過した患者の痛みの訴えが実際に身体の傷害、特に神経の損傷に関連しているかどうかを鑑別するのは困難である。そこでわれわれは、神経の損傷に関連した疼痛を抽出するために、患者の訴える痛みの性質にフォーカスした評価を行っている。様々なパターンを示す疼痛のなかでも、神経障害性疼痛を有する患者は特異的な性質の痛みを訴えることが多い。具体的には、雷に打たれたような痛み、針で刺されるような痛み、灼け付くような痛み、氷を押しつけられているような痛み、ピリピリ・ジンジンするような痺れを伴う痛みなどと表現される疼痛が、傷害された神経の支配領域に表出する。患者がこのような性質の痛みを訴える場合は、がんに関連した身体的傷害に基づく神経障害性疼痛と判断し、経過を注意深く観察しながら強オピオイド鎮痛薬を用いた治療を行っている。根治的治療期の患者の神経障害性疼痛に対しても、オキシコドン徐放錠を第1選択のオピオイド鎮痛薬として使用している。

### Ⅲ. 骨疼痛 (bone pain)

**症例 5:** 40 歳代、女性。乳癌術後、化学療法後 2 年で頸椎転移による中等度の頸部痛が発現。腸骨転移による高度の臀部痛と股関節周囲痛も認められ、乳腺外科からモルヒネ徐放錠 50 mg/日 が処方されていたが、体動時痛の管理を目的に麻酔科ペインクリニック外来を受診した。モルヒネ徐放錠は安静時痛に対してある程度有効であったため、体動 30 分前にモルヒネ速放錠 10 mg を内服することによって床上での体動時痛は緩和したが、歩行時痛にはまったく無効であった。そこで、オキシコドン徐放錠 40 mg/日 と体動 30 分前にオキシコドン速放錠 5 mg を処方したところ、安静時痛はほぼ寛解し、体動時

痛も緩和されて歩行可能となった。

**症例 6:** 70 歳代、女性。肺癌の第 2 腰椎転移による腰痛、右側頭骨転移による側頭部痛に対して呼吸器外科でオキシコドン徐放錠 10 mg/日 とロキソプロフェンが処方されていたが疼痛コントロール不良のため、フェンタニル貼付剤へのオピオイドローテーションを目的に麻酔科ペインクリニック外来を受診した。患者はオキシコドン徐放錠の服用開始から若干の鎮痛効果を自覚し副作用もなかったため、除痛に必要な分量のオキシコドンが投与されていないと判断し、オキシコドン徐放錠を 2 週間かけて 80 mg/日 まで増量して疼痛はほぼ寛解した。

骨疼痛の病態については大腿骨髄内腫瘍細胞注入モデル動物を用いて様々な研究が行われているが、まだ十分に解明されていないのが現状である。臨床的には、骨疼痛は内臓痛と比べて治療抵抗性であることが多く、骨疼痛の病態を骨折や骨破壊に伴う単純な侵害受容性疼痛または炎症性疼痛と定義することはできない。骨疼痛が治療抵抗性である理由として、骨転移または骨浸潤によって骨髄内および骨膜上に存在する末梢神経線維が傷害され神経障害性疼痛に準じた病態が出現することが示唆されている<sup>17)</sup>。われわれはこの考えに基づき、強オピオイド鎮痛薬のなかでも神経障害性疼痛に対して高い有効性が期待できるオキシコドンを骨疼痛に対しても第 1 選択薬として用いている。実際、治療抵抗性の骨疼痛に対してオキシコドン (平均投与量 55 mg/日) を導入することにより、ほぼ全例で疼痛が寛解したという報告もある (ただし、放射線治療や他の鎮痛補助薬の併用を妨げるものではない)<sup>18)</sup>。

さらに、骨疼痛の特徴として、病的骨折や骨破壊に伴う骨動揺性の発現とそれに伴う体動時痛、運動時痛があげられる。体動時痛や運動時痛は離床や歩行の妨げとなり患者の ADL (activities of daily living) が大きく損なわれる。このような骨動揺性に伴う体動時痛に対するオキシコドンの有用性が、がん骨疼痛モデル動物研究によって明らかにされている。がん骨疼痛に対するオキシコドン、モルヒネ、フェンタニルの鎮痛作用を検討した結果、安静時痛 (後肢防御行動で評価) に対してはすべてのオピオイド鎮痛薬が比較的良好な用量依存性の鎮痛効果を示したが、体動時痛 (後肢歩行異常で評価) に対してはオキシコドンのみが安静時痛に対する効果に準じた用量依存性の鎮痛作用を示した (図 2)<sup>19)</sup>。

他の強オピオイド鎮痛薬に抵抗性であった骨疼痛症例をオキシコドン徐放錠に切り替えて、等力価換算量よりも低用量で疼痛緩和が得られたという報告も、オキシコ

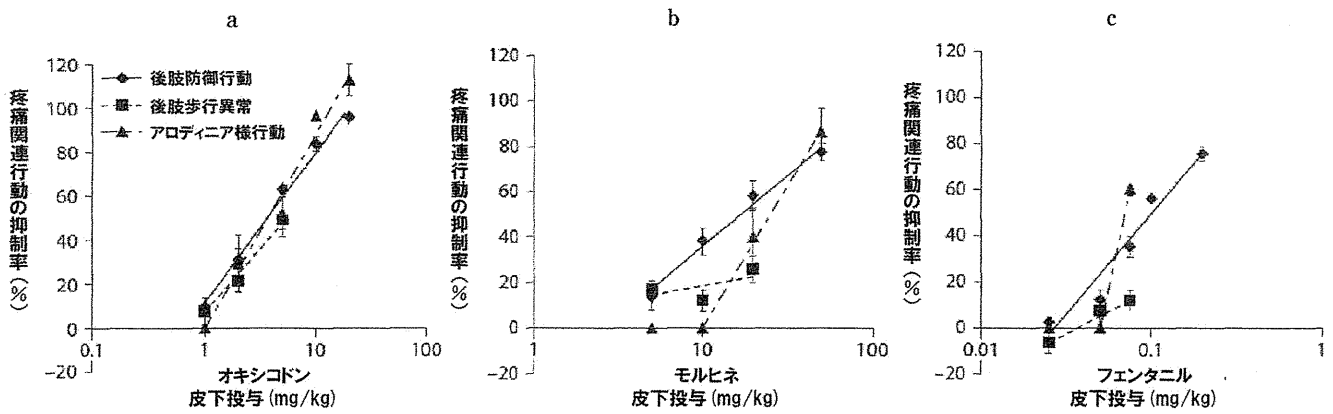


図2 骨疼痛モデルマウスにおけるオキシコドン、モルヒネ、フェンタニルの鎮痛作用（文献19より一部改変・引用）  
骨疼痛モデルマウスで発現した疼痛関連行動に対する強オピオイド鎮痛薬（a:オキシコドン、b:モルヒネ、c:フェンタニル）の抑制率を示している。オキシコドンは体動時痛の指標となる後肢歩行異常に対しても用量依存性に線形の鎮痛作用を示した。

※後肢防御行動→安静時痛の指標、後肢歩行異常→体動時痛の指標、アロディニア様行動→アロディニアの指標

表1 オキシコドン徐放錠へのオピオイドローテーションが有効であった骨疼痛症例（文献20より引用）

症例	患者背景	前投薬オピオイド (投与量)	オキシコドン徐放錠	
			等力価換算量	実際に疼痛緩和が得られた投与量
1	40歳代、男性 悪性リンパ腫	経口モルヒネ (150 mg/日)	100 mg/日	40 mg/日
2	50歳代、女性 悪性骨髄腫	フェンタニル貼付剤 (75 µg/時)	120 mg/日 <sup>※</sup>	40 mg/日
3	50歳代、女性 大腸がん	フェンタニル貼付剤 (25 µg/時)	40 mg/日 <sup>※</sup>	10 mg/日
4	60歳代、男性 肝臓がん	経口モルヒネ (360 mg/日)	240 mg/日	80 mg/日

※: フェンタニル貼付剤と経口モルヒネの効力比を 100:1 に設定してオキシコドン徐放錠の等力価対応量を計算

経口モルヒネ、フェンタニル貼付剤では疼痛管理不良であった骨疼痛症例4例をオキシコドン徐放錠に切り替え、等力価換算量の25~40%の用量で疼痛緩和が得られた。

表2 がん性疼痛治療に適したオキシコドン徐放錠の特性

- 化学療法などが誘発する根治的治療期の神経障害性疼痛、多くのがん患者が経験する骨疼痛など、多様な病態を示すがん性疼痛に対して幅広い鎮痛効果を期待できる。
- 5 mg という低規格の製剤があるので、オピオイド治療の開始薬として有効、安全に使用できる。
- オキシコドンに反応する痛みであれば、疼痛が増強した場合も、必要量まで増量することで継続的な疼痛管理が可能である。

ドンが骨疼痛に対して特異的な鎮痛プロファイルをもっている可能性を示唆するものである（表1）<sup>20)</sup>。

おわりに

疼痛治療を含めた緩和医療が早期から介入することでがん患者の生命予後が改善したという RCT の成績が報告され、早期からの緩和医療の重要性が改めて注目され

ている<sup>21)</sup>。早期からの緩和医療介入が生命予後を改善する直接的な理由は明らかにされていないが、たとえば、化学療法施行時の口腔粘膜炎や放射線治療時の皮膚炎など、根治的治療に伴う疼痛を緩和することによって治療の完遂率が向上することもその理由の一つではないかと考えられる。このように、根治的治療期から、がん自体の進展が引き起こす疼痛だけでなく、がん治療に関連した疼痛も積極的に治療することは、患者の ADL および QOL の向上につながり、生命予後まで改善する可能性が示されているので、早期からの疼痛治療への取り組みは極めて重要である。さらに、がん性疼痛の治療においては、疼痛の病態に応じた治療の実践が求められる。オキシコドンは内臓痛に代表される侵害受容性疼痛や炎症性疼痛に対して有効なだけでなく、オピオイド鎮痛薬が効きにくいと考えられてきたがん関連の神経障害性疼痛や骨疼痛に対しても幅広い鎮痛効果を期待できる。また、オキシコドン徐放錠には低規格の製剤があり、中等

度の痛みの段階からオピオイド治療の開始薬として有効かつ安全に使用することができるので、臨床的に広い有用性が期待できる (表2)。

#### 文 献

- 1) Zech DFJ, Grond S, Lynch J, *et al*: Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* **63**(1): 65-76, 1995.
- 2) Thienthong S, Pratheepawanit N, Limwattananon C, *et al*: Pain and quality of life of cancer patients: a multi-center study in Thailand. *J Med Assoc Thai* **89**(8): 1120-1126, 2006.
- 3) Ishihara M, Iihara H, Okayasu S, *et al*: Pharmaceutical interventions facilitate premedication and prevent opioid-induced constipation and emesis in cancer patients. *Support Care Cancer* **18**(12): 1531-1538, 2010.
- 4) Lauretti GR, Oliveira GM and Pereira NL: Comparison of sustained-release morphine with sustained-release oxycodone in advanced cancer patient. *Br J Cancer* **89**(11): 2027-2030, 2003.
- 5) Kalso E and Vainio A: Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clin Pharmacol Ther* **47**(5): 639-646, 1990.
- 6) Mucchi-LoRusso P, Berman BS, Silberstein PT, *et al*: Controlled-release oxycodone compared with controlled-release morphine in the treatment of cancer pain: a randomized, double-blinded, parallel-group study. *Eur J Pain* **2**(3): 239-249, 1998.
- 7) Loeser JD and Treede RD: The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. *Pain* **137**(3): 473-477, 2008.
- 8) Dworkin R H, O'Connor A B, Backonja M, *et al*: Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain* **132**(3): 237-251, 2007.
- 9) Attal N, Cruccu G, Baron R, *et al*: EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* **17**(9): 1113-e88, 2010.
- 10) 住谷昌彦, 眞下 節, 山田芳嗣: 薬物療法. 第3章2. 神経障害性疼痛診療ガイドブック (小川節郎・編), 南山堂, 東京, 2009, pp44-48.
- 11) Urch CE and Dickenson AH: Neuropathic pain in cancer. *Eur J Cancer* **44**(8): 1091-1096, 2008.
- 12) Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, *et al*: Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. *Pain* **118**(3): 289-305, 2005.
- 13) Narita M, Nakamura A, Ozaki M, *et al*: Comparative pharmacological profiles of morphine and oxycodone under a neuropathic pain-like state in mice: Evidence for less sensitivity to morphine. *Neuropsychopharmacology* **33**(5): 1097-1112, 2008.
- 14) Hanna M, O'Brien C and Wilson MC: Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *Eur J Pain* **12**(6): 804-809, 2008.
- 15) Gatti A, Sabato AF, Occhioni R, *et al*: Controlled-release oxycodone and pregabalin in the treatment of neuropathic pain: results of a multicenter Italian study. *Eur Neurol* **61**(3): 129-137, 2008.
- 16) 矢島義誠, 成田 年, 尾崎雅彦・他: 癌性疼痛の疼痛緩和に関する研究. *癌と化学療法* **32**(10): 1377-1383, 2005.
- 17) Halvorson KG, Sevcik MA, Ghilardi JR, *et al*: Similarities and differences in tumor growth, skeletal remodeling and pain in osteolytic and osteoblastic model of bone cancer. *Clin J Pain* **22**(7): 587-600, 2006.
- 18) Hara S: Opioids for metastatic bone pain. *Oncology* **74** (suppl 1): 52-54, 2008.
- 19) Minami K, Hasegawa M, Ito H, *et al*: Morphine, oxycodone, and fentanyl exhibit different analgesic profiles in mouse pain models. *J Pharmacol Sci* **111**: 60-72, 2008.
- 20) 有賀悦子: オキシコドン. *ペインクリニック* **29**(7): 877-888, 2008.
- 21) Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, *et al*: Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* **363**(8): 733-742, 2010.

# The Involvement of Adenosine Triphosphate-Sensitive Potassium Channels in the Different Effects of Sevoflurane and Propofol on Glucose Metabolism in Fed Rats

Takayuki Kitamura, MD, Kanako Sato, MD, Gaku Kawamura, MD, and Yoshitsugu Yamada, MD, PhD

**BACKGROUND:** Recently, we reported marked differences in the effects of sevoflurane and propofol on glucose metabolism; glucose use is impaired by sevoflurane, but not by propofol. Opening of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels ( $K_{ATP}$  channels) in  $\beta$  islet cells attenuates insulin secretion, while inhibition of  $K_{ATP}$  channels in  $\beta$  islet cells increases insulin secretion. It is reported that volatile anesthetics open  $K_{ATP}$  channels, whereas propofol inhibits  $K_{ATP}$  channels. In this study, we examined the effects of sevoflurane and propofol on glucose metabolism under normovolemic and hypovolemic conditions, focusing on insulin secretion.

**METHODS:** Anesthesia was induced with sevoflurane (3% in 1 L/min oxygen) in all rats. After surgical preparation, rats were assigned to 2 groups. Anesthesia was maintained with sevoflurane (2% in 1 L/min oxygen) in the 1st group, and with propofol (a bolus dose of 30 mg/kg followed by continuous infusion at a rate of  $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ) in the 2nd group. Each group was divided into 3 subgroups: rats without pretreatment, rats pretreated with glibenclamide, and rats pretreated with nicorandil. After a 30-minute stabilization period, we withdrew 15 mL/kg of blood to induce hypovolemia. We evaluated glucose metabolism under both normovolemic and hypovolemic conditions by measuring blood glucose levels and plasma insulin levels.

**RESULTS:** Under both normovolemia and hypovolemia, glucose levels in rats anesthetized with sevoflurane were significantly higher than those in rats anesthetized with propofol, and insulin levels in rats anesthetized with sevoflurane were significantly lower than those in rats anesthetized with propofol. Glibenclamide, a  $K_{ATP}$  channel inhibitor, significantly decreased glucose levels and significantly increased insulin levels under sevoflurane anesthesia, suggesting that sevoflurane decreases insulin secretion by opening  $K_{ATP}$  channels in  $\beta$  islet cells. Glibenclamide significantly decreased glucose levels and significantly increased insulin levels under propofol anesthesia as well; however, insulin levels in rats pretreated with glibenclamide under propofol anesthesia were much higher than those in rats pretreated with glibenclamide under sevoflurane anesthesia. Furthermore, insulin levels in rats without pretreatment under propofol anesthesia seemed to be equal to or higher than those in rats pretreated with glibenclamide under sevoflurane anesthesia. These results suggest that there are marked differences in the effects of sevoflurane and propofol on insulin secretion regulated by  $K_{ATP}$  channels in  $\beta$  islet cells. Nicorandil, a  $K_{ATP}$  channel opener, produced no significant effects on glucose metabolism under both sevoflurane and propofol anesthesia.

**CONCLUSIONS:** Insulin secretion regulated by  $K_{ATP}$  channels in  $\beta$  islet cells is involved, at least in part, in the different effects of sevoflurane and propofol on glucose metabolism. (*Anesth Analg* 2012;114:110–6)

Control of blood glucose levels is an important concern in the anesthetic management of patients undergoing surgery, because intraoperative hyperglycemia is an independent risk factor for mortality and morbidity related to surgery.<sup>1–3</sup> Both glucose use and

glucose production are modified by surgical stress; impaired insulin secretion results in decreased glucose use, while increased blood concentrations of catabolic hormones enhance glucose production.<sup>4,5</sup> Both sevoflurane, a volatile anesthetic, and propofol, an IV anesthetic, are popular drugs used for maintenance of general anesthesia in clinical settings. Recently, we reported that the effect of sevoflurane on glucose metabolism under aerobic conditions is markedly different from that of propofol in fed rats; glucose use is significantly impaired by sevoflurane, but not by propofol.<sup>6</sup> Several studies have reported that volatile anesthetics impair insulin secretion.<sup>5,7–10</sup> Volatile anesthetics open adenosine triphosphate-sensitive potassium channels ( $K_{ATP}$  channels),<sup>11–13</sup> whereas propofol inhibits  $K_{ATP}$  channels.<sup>14–16</sup>  $K_{ATP}$  channels in  $\beta$  islet cells play important roles in insulin secretion; opening of  $K_{ATP}$  channels in  $\beta$  islet cells attenuates insulin secretion, while inhibition of  $K_{ATP}$  channels in  $\beta$  islet cells increases insulin secretion.<sup>17</sup> Both

From the Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan.

Accepted for publication September 1, 2011.

Funding: This study was supported by Grant-in-Aid for Young Scientists (B), The Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology, Japan (21701437, T. Kitamura).

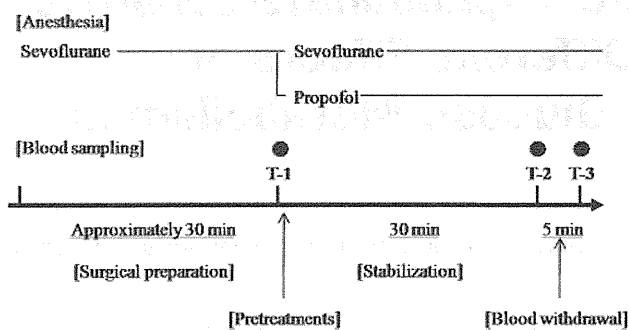
The authors declare no conflict of interest.

Reprints will not be available from the authors.

Address correspondence to Takayuki Kitamura, MD, Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan 113-8655. Address e-mail to [tyy-kitamura@m7.dion.ne.jp](mailto:tyy-kitamura@m7.dion.ne.jp).

Copyright © 2012 International Anesthesia Research Society

DOI: 10.1213/ANE.0b013e3182373552



**Figure 1.** Experimental protocol. Surgical preparation was performed under sevoflurane anesthesia in all rats. After surgical preparation, anesthesia was maintained using either sevoflurane or propofol. Each group was divided into 3 subgroups: rats without pretreatment, rats pretreated with glibenclamide, and rats pretreated with nicorandil. We started blood withdrawal at 30 minutes after the surgical preparation. We sampled arterial blood at T-1 (i.e., immediately after surgical preparation), T-2 (i.e., just before blood withdrawal), and T-3 (i.e., immediately after completion of blood withdrawal).

anaerobic glucose metabolism as well as aerobic glucose metabolism can occur in patients undergoing surgery. Oxygen demand/supply imbalance induced by severe hemorrhage exaggerates anaerobic glucose metabolism. We thus examined the effects of sevoflurane and propofol on glucose metabolism under normovolemic as well as hypovolemic conditions in fed rats, focusing on insulin secretion regulated by  $K_{ATP}$  channels in  $\beta$  islet cells.

## METHODS

### Subjects

All experimental protocols were approved by the animal care committee of our institute. We used 9- to 10-week-old male Sprague-Dawley rats (Nippon Bio-Supply Center, Tokyo, Japan). Rats were housed in a regulated environment at an ambient temperature of 25°C under a 12-hour light-dark cycle (7 AM and 7 PM). Food (24% protein, 5% fat, 6% ash, 3% fiber, 8% water, and 54% nitrogen-free extract) and water were provided ad libitum until the experiments started. All experiments were performed between 9 AM and 5 PM. A heat lamp and a heating pad were used for the prevention of hypothermia during the experiments.

### Experimental Protocols

The experimental protocols are summarized in Figure 1. We used 42 rats in this study. Anesthesia for surgical preparation was provided with sevoflurane (Maruishi Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka, Japan). Sevoflurane (3% in 1 L/min oxygen) was administered via a tightly fitting mask for induction of anesthesia. All rats underwent tracheotomy and tracheal intubation. After tracheal intubation, sevoflurane (3% in 1 L/min oxygen) was administered via the tracheal tube, and the lungs were mechanically ventilated. Tidal volume was set at 2.5 mL, and respiratory rate was set at 60 breaths per minute. A 19-gauge catheter was inserted into the right carotid artery, and another 19-gauge catheter was inserted into the right jugular vein. All rats were administered 100 IU of heparin IV to maintain patency of the catheters. Immediately after surgical preparation, we recorded hemodynamic variables and sampled 1 mL of arterial blood (T-1).

Rats were assigned to 2 groups (group S and group P). We continued sevoflurane administration to rats in group S ( $n = 21$ ); the inhaled concentration of sevoflurane was changed from 3% to 2%, and physiological saline (a bolus dose of 3 mL/kg followed by continuous infusion at a rate of 3 mL  $\cdot$  kg<sup>-1</sup>  $\cdot$  h<sup>-1</sup>) was administered IV. In rats in group P ( $n = 21$ ), sevoflurane administration was discontinued, and instead propofol solution with a concentration of 10 mg/mL (AstraZeneca K. K., Osaka, Japan) was administered IV, with a bolus dose of 30 mg/kg followed by continuous infusion at a rate of 30 mg  $\cdot$  kg<sup>-1</sup>  $\cdot$  h<sup>-1</sup>. The doses of sevoflurane and propofol for maintenance of anesthesia were selected according to the protocol of our previous study.<sup>6</sup> At this time point, each group was divided into 3 subgroups (i.e., 7 rats per subgroup). Rats assigned to group S[-] and group P[-] received no pretreatment. Rats assigned to group S[g] and group P[g] were pretreated with 0.5 mg/kg of glibenclamide (Sigma-Aldrich Japan, Tokyo, Japan), a  $K_{ATP}$  channel inhibitor. Rats assigned to group S[n] and group P[n] were pretreated with 1 mg/kg of nicorandil (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan), a  $K_{ATP}$  channel opener. Glibenclamide was dissolved in dimethyl sulfoxide (Sigma-Aldrich Japan) to a concentration of 1 mg/mL. Nicorandil was dissolved in physiological saline to a concentration of 2 mg/mL. Drugs for pretreatment were administered IV. To adjust total fluid load, we administered 0.5 mL/kg of physiological saline IV to rats in group S[-] and group P[-].

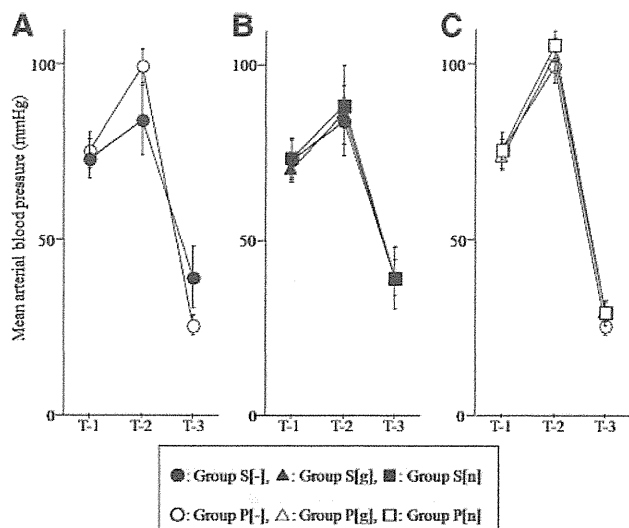
A 30-minute stabilization period was allowed, after which we recorded hemodynamic variables and sampled 1 mL of arterial blood (T-2). We then withdrew 15 mL/kg of blood via the arterial catheter at a rate of 3 mL  $\cdot$  kg<sup>-1</sup>  $\cdot$  min<sup>-1</sup>. Immediately after the blood withdrawal, we once again recorded hemodynamic variables and sampled 1 mL of arterial blood (T-3).

### Measurements

The arterial catheter was connected to a low-volume pressure transducer for monitoring mean arterial blood pressure (MAP) and heart rate (HR). Immediately after each blood sampling, blood lactate levels and blood glucose levels were measured using a blood gas analyzer (i-STAT 1 Analyzer; Fuso Pharmaceutical Industries, Ltd., Osaka, Japan). Each blood sample was spun in a prerigorated centrifuge (4°C) at 1000  $\times$  g for 15 minutes, and plasma was stored at -60°C. Plasma insulin levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay using AKRIN-010T (Shibayagi Co., Ltd., Gunma, Japan).

### Statistical Analysis

Data are shown as means  $\pm$  SEM. Statistical analyses were performed using StatView version 5.0 (SAS Institute, Cary, NC) and JMP version 7.0.2. (SAS Institute). Homogeneity of variance was examined using Bartlett test. For comparisons of body weight and all experimental data at T-1 among all groups (i.e., 6 groups), we used 1-way analysis of variance (ANOVA); statistical significance was set at  $P < 0.05$ . For overall comparisons of serial data within each group, we used 1-way repeated-measures ANOVA; statistical significance was set at  $P < 0.05$ . For overall comparisons of serial data between 2 groups (i.e., between groups S[-] and P[-])



**Figure 2.** The time course of mean arterial blood pressure (MAP). A, Time course of MAP in groups S[-] and P[-]. There were no significant differences in the time courses between the 2 groups. B, Time course of MAP in groups S[-], S[g], and S[n]. There were no significant differences in the time courses among the 3 groups. C, Time course of MAP in groups P[-], P[g], and P[n]. There were no significant differences in the time courses among the 3 groups.

and among 3 groups (i.e., among groups S[-], S[g], and S[n] and among groups P[-], P[g], and P[n]), we used 2-way repeated-measures ANOVA, with group and time point as the factors; statistical significance was set at  $P < 0.05$ . We used Welch test for comparisons of blood lactate levels, blood glucose levels, and plasma insulin levels at each time point between the 2 groups; statistical significance was set at  $P < 0.05$ . We used 1-way ANOVA with Scheffé  $F$  test as a post hoc test for comparisons of blood glucose levels and plasma insulin levels at each time point among the 3 groups; statistical significance was set at adjusted  $P < 0.05$ .

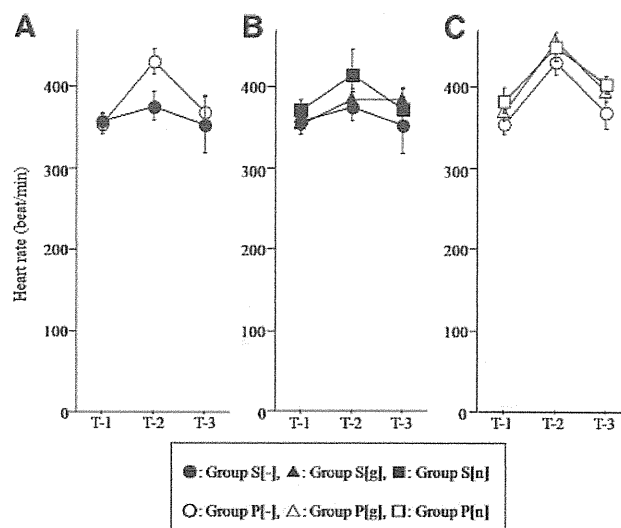
## RESULTS

### Hemodynamics

There were no significant differences in body weight among the 6 groups. The time required for surgical preparation was approximately 30 minutes in all rats. All rats in the 6 groups survived throughout the experimental period.

There were no significant differences in MAP at T-1 among the 6 groups. Figure 2A shows the time course of MAP from T-1 to T-3 in groups S[-] and P[-]. Significant changes in MAP were observed in group S[-] ( $P = 0.0027$ , 1-way repeated-measures ANOVA). Significant changes in MAP were also observed in group P[-] ( $P < 0.0001$ , 1-way repeated-measures ANOVA). There were, however, no significant differences in the time course of MAP between groups S[-] and P[-]. As shown in Figure 2B, there were no significant differences in the time course of MAP among groups S[-], S[g], and S[n]. As shown in Figure 2C, there were no significant differences in the time course of MAP among groups P[-], P[g], and P[n].

There were no significant differences in HR at T-1 among the 6 groups. The time courses of HR from T-1 to T-3 in groups S[-] and P[-] are shown in Figure 3A. No significant changes in HR were observed in group S[-] over



**Figure 3.** The time course of heart rate (HR). A, Time course of HR in groups S[-] and P[-]. There were no significant differences in the time courses between the 2 groups. B, Time course of HR in groups S[-], S[g], and S[n]. There were no significant differences in the time courses among the 3 groups. C, Time course of HR in groups P[-], P[g], and P[n]. There were no significant differences in the time courses among the 3 groups.

time. Significant changes in HR were observed in group P[-] ( $P = 0.0022$ , 1-way repeated-measures ANOVA). There were, however, no significant differences in the time course of HR between groups S[-] and P[-]. As shown in Figure 3B, there were no significant differences in the time course of HR among groups S[-], S[g], and S[n]. As shown in Figure 3C, there were no significant differences in the time course of HR among groups P[-], P[g], and P[n].

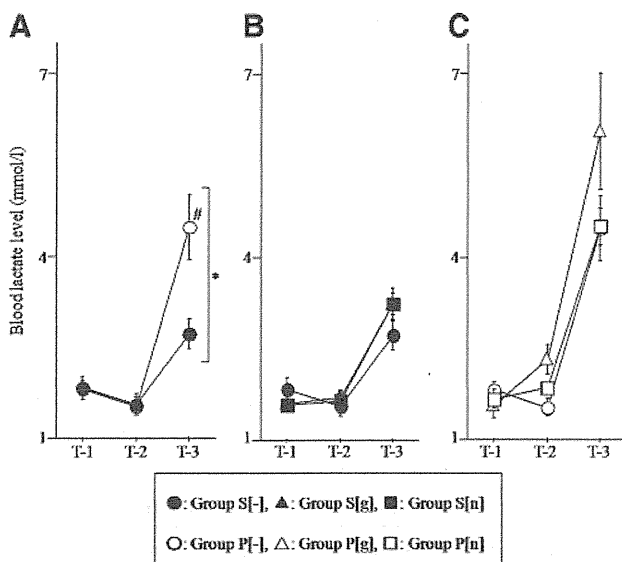
### Blood Lactate Levels

There were no significant differences in lactate levels at T-1 among the 6 groups. The time course of lactate levels from T-1 to T-3 in groups S[-] and P[-] are shown in Figure 4A. Significant changes in lactate levels were observed in group S[-] ( $P = 0.0002$ , 1-way repeated-measures ANOVA). Significant changes in lactate levels were also observed in group P[-] ( $P < 0.0001$ , 1-way repeated-measures ANOVA). There were significant differences in the time course of lactate levels between groups S[-] and P[-] ( $P = 0.0003$ , 2-way repeated-measures ANOVA); lactate levels at T-3 in group P[-] were significantly higher than those in group S[-] ( $P = 0.0158$ , Welch test). As shown in Figure 4B, there were no significant differences in the time courses of lactate levels among groups S[-], S[g], and S[n]. As shown in Figure 4C, there were also no significant differences in the time course of lactate levels among groups P[-], P[g], and P[n].

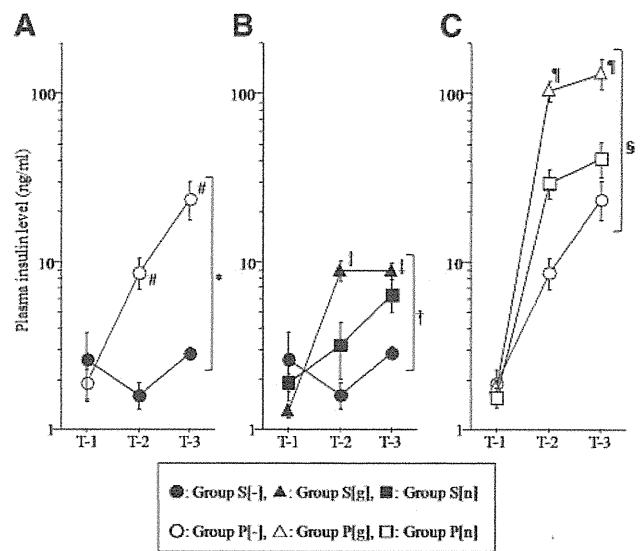
### Blood Glucose Levels

There were no significant differences in glucose levels at T-1 among the 6 groups. The time courses of glucose levels from T-1 to T-3 in groups S[-] and P[-] are shown in Figure 5A. No significant changes in glucose levels were observed in group S[-] over time. Significant changes in glucose levels were observed in group P[-] ( $P < 0.0001$ , 1-way

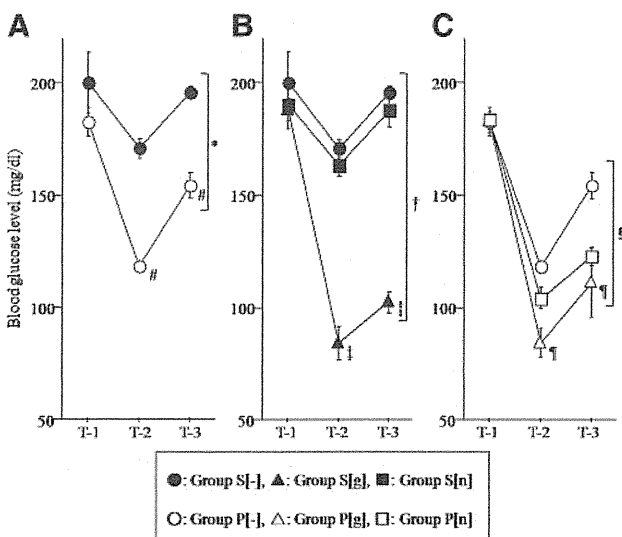




**Figure 4.** The time course of blood lactate levels. A, Time course of lactate levels in groups S[-] and P[-]. \*There were significant differences in the time courses between the 2 groups,  $P < 0.05$ , 2-way repeated-measures analysis of variance. # $P < 0.05$  versus group S[-] at each time point, Welch test. B, Time course of lactate levels in groups S[-], S[g], and S[n]. There were no significant differences in the time courses among the 3 groups. C, Time course of lactate levels in groups P[-], P[g], and P[n]. There were no significant differences in the time courses among the 3 groups.



**Figure 6.** The time course of plasma insulin levels. The vertical axis is expressed in a logarithmic scale. A, Time course of insulin levels in groups S[-] and P[-]. \*There were significant differences in the time courses between the 2 groups,  $P < 0.05$ , 2-way repeated-measures analysis of variance (ANOVA). # $P < 0.05$  versus group S[-] at each time point, Welch test. B, Time course of insulin levels in groups S[-], S[g], and S[n]. †There were significant differences in the time courses among the 3 groups,  $P < 0.05$ , 2-way repeated-measures ANOVA. ‡Adjusted  $P < 0.05$  versus group S[-] at each time point, Scheffé  $F$  test. C, Time course of insulin levels in groups P[-], P[g], and P[n]. §There were significant differences in the time courses among the 3 groups,  $P < 0.05$ , 2-way repeated-measures ANOVA. ¶Adjusted  $P < 0.05$  versus group P[-] at each time point, Scheffé  $F$  test.



**Figure 5.** The time course of blood glucose levels. A, Time course of glucose levels in groups S[-] and P[-]. \*There were significant differences in the time courses between the 2 groups,  $P < 0.05$ , 2-way repeated-measures analysis of variance (ANOVA). # $P < 0.05$  versus group S[-] at each time point, Welch test. B, Time course of glucose levels in groups S[-], S[g], and S[n]. †There were significant differences in the time courses among the 3 groups,  $P < 0.05$ , 2-way repeated-measures ANOVA. ‡Adjusted  $P < 0.05$  versus group S[-] at each time point, Scheffé  $F$  test. C, Time course of glucose levels in groups P[-], P[g], and P[n]. §There were significant differences in the time courses among the 3 groups,  $P < 0.05$ , 2-way repeated-measures ANOVA. ¶Adjusted  $P < 0.05$  versus group P[-] at each time point, Scheffé  $F$  test.

repeated-measures ANOVA). There were significant differences in the time course of glucose levels between groups S[-] and P[-] ( $P = 0.0402$ , 2-way repeated-measures ANOVA); glucose levels at T-2 and T-3 in group P[-] were significantly lower than those in group S[-] ( $P < 0.0001$  and  $P = 0.0002$ , respectively, Welch test). As shown in Figure 5B, there were significant differences in the time courses of glucose levels among groups S[-], S[g], and S[n] ( $P < 0.0001$ , 2-way repeated-measures ANOVA); glucose levels at T-2 and T-3 in group S[g] were significantly lower than those in group S[-] (adjusted  $P < 0.0001$  and adjusted  $P < 0.0001$ , respectively, Scheffé  $F$  test). As shown in Figure 5C, there were significant differences in the time courses of glucose levels among groups P[-], P[g], and P[n] ( $P = 0.0162$ , 2-way repeated-measures ANOVA); glucose levels at T-2 and T-3 in group P[g] were significantly lower than those in group P[-] (adjusted  $P = 0.0004$  and adjusted  $P = 0.0225$ , respectively, Scheffé  $F$  test).

### Plasma Insulin Levels

There were no significant differences in insulin levels at T-1 among the 6 groups. The time course of insulin levels from T-1 to T-3 in groups S[-] and P[-] are shown in Figure 6A. No significant changes in insulin levels were observed in group S[-] over time. Significant changes in insulin levels were observed in group P[-] ( $P = 0.0020$ , 1-way repeated-measures ANOVA). There were significant differences in the time courses of insulin levels between groups S[-] and



P[-] ( $P = 0.0007$ , 2-way repeated-measures ANOVA); insulin levels at T-2 and T-3 in group P[-] were significantly higher than those in group S[-] ( $P = 0.0087$  and  $P = 0.0154$ , respectively, Welch test). As shown in Figure 6B, there were significant differences in the time courses of insulin levels among groups S[-], S[g], and S[n] ( $P < 0.0001$ , 2-way repeated-measures ANOVA); insulin levels at T-2 and T-3 in group S[g] were significantly higher than those in group S[-] (adjusted  $P = 0.0003$  and adjusted  $P = 0.0021$ , respectively, Scheffé  $F$  test). As shown in Figure 6C, there were significant differences in the time courses of insulin levels among groups P[-], P[g], and P[n] ( $P < 0.0001$ , 2-way repeated-measures ANOVA); insulin levels at T-2 and T-3 in group P[g] were significantly higher than those in group P[-] (adjusted  $P < 0.0001$  and adjusted  $P = 0.0011$ , respectively, Scheffé  $F$  test).

## DISCUSSION

Blood glucose levels at T-2 in group S[-] were significantly higher than those in group P[-], suggesting significant differences in the effects of sevoflurane and propofol on glucose metabolism under normovolemic conditions. Blood glucose levels at T-3 in group S[-] were significantly higher than those in group P[-], suggesting significant differences in the effects of sevoflurane and propofol on glucose metabolism under hypovolemic conditions.

Recently, we reported that glucose use under aerobic conditions in fed rats is significantly impaired by sevoflurane, but not by propofol.<sup>6</sup> Glucose use is affected by insulin secretion as well as by insulin sensitivity.  $K_{ATP}$  channels in  $\beta$  islet cells play important roles in insulin secretion; insulin secretion is decreased by opening  $K_{ATP}$  channels in  $\beta$  islet cells, but is increased by inhibiting  $K_{ATP}$  channels in  $\beta$  islet cells.<sup>17</sup>  $K_{ATP}$  channels consist of a pore-forming subunit (Kir6.1 or Kir6.2) and a regulatory subunit (sulfonylurea receptor; SUR1, SUR2A, or SUR2B); SUR1 coupled with Kir6.2 (SUR1/Kir6.2) forms  $K_{ATP}$  channels in  $\beta$  islet cells; SUR2A coupled with Kir6.2 (SUR2A/Kir6.2) forms  $K_{ATP}$  channels in cardiac myocytes; SUR2B coupled with Kir6.2 (SUR2B/Kir6.2) forms  $K_{ATP}$  channels in nonvascular smooth muscle cells; and SUR2B coupled with Kir6.1 (SUR2B/Kir6.1) forms  $K_{ATP}$  channels in vascular smooth muscle cells.<sup>18–24</sup> Glibenclamide, a  $K_{ATP}$  channel inhibitor, has a high affinity for SUR1, SUR2A, and SUR2B; however, nicorandil, a  $K_{ATP}$  channel opener, has a high affinity for SUR2A and SUR2B, but not for SUR1.<sup>22–24</sup>

Several studies reported that volatile anesthetics impair insulin secretion.<sup>5,7–10</sup> Volatile anesthetics open  $K_{ATP}$  channels,<sup>11–13</sup> and 1 study<sup>25</sup> reported that the opening effects of isoflurane on  $K_{ATP}$  channels in  $\beta$  islet cells contributed to attenuating insulin secretion, resulting in hyperglycemia. Plasma insulin levels at T-2 and T-3 in group S[-] were significantly lower than those in group P[-], implying that insulin secretion is involved, at least in part, in the different effects of sevoflurane and propofol on glucose metabolism under normovolemic as well as hypovolemic conditions. Glibenclamide significantly increased plasma insulin levels in rats under sevoflurane anesthesia, suggesting that sevoflurane decreases insulin secretion by opening  $K_{ATP}$  channels in  $\beta$  islet cells.

It was reported that propofol inhibited SUR1/Kir6.2, SUR2A/Kir6.2, and SUR2B/Kir6.2 expressed in COS-7 cells (African green monkey kidney cells), whereas propofol produced no significant effects on SUR2B/Kir6.1 expressed in COS-7 cells.<sup>14</sup> These results in *in vitro* studies suggest the possible inhibitory effects of propofol on  $K_{ATP}$  channels in  $\beta$  islet cells; however, the effects of propofol, at the doses used in clinical settings, on insulin secretion regulated by  $K_{ATP}$  channels in  $\beta$  islet cells have not been elucidated. In group P[-], plasma insulin levels at T-2 were significantly higher than those at T-1, suggesting that propofol ameliorated the immediately preceding inhibitory effects of sevoflurane on insulin secretion. Glibenclamide significantly increased plasma insulin levels in rats under propofol anesthesia in this study. Plasma insulin levels in group P[g] ( $104.4 \pm 13.9$  and  $133.8 \pm 27.6$  ng/mL at T-2 and T-3, respectively) were much higher than those in group S[g] ( $8.8 \pm 1.2$  and  $8.8 \pm 1.0$  ng/mL at T-2 and T-3, respectively). In addition, plasma insulin levels in group P[-] ( $8.7 \pm 1.9$  and  $23.9 \pm 6.3$  ng/mL at T-2 and T-3, respectively) seemed to be equal to or higher than those in group S[g]. Taken together, these results suggest that there are marked differences in the effects of sevoflurane and propofol on insulin secretion regulated by  $K_{ATP}$  channels in  $\beta$  islet cells. We suppose that there are 2 possibilities. First, propofol increases insulin secretion by inhibiting  $K_{ATP}$  channels in  $\beta$  islet cells; however, propofol cannot completely inhibit them at the dose tested in this study. Second, propofol produces no significant effects on insulin secretion regulated by  $K_{ATP}$  channels in  $\beta$  islet cells.

Hemorrhage shock causes cardiac dysfunction. One study<sup>26</sup> reported that the inhibition of  $K_{ATP}$  channels in the cardiovascular system worsens hemorrhagic shock-induced myocardial ischemia, while the opening of  $K_{ATP}$  channels in the cardiovascular system prevents the extension of hemorrhagic shock-induced myocardial ischemia. Changes in cardiac function may induce significant alterations to metabolism. We thus compared hemodynamics and glucose metabolism under hypovolemic conditions among rats without pretreatment, rats pretreated with glibenclamide, and rats pretreated with nicorandil. There were no significant differences in hemodynamic variables at T-3 among groups S[-], S[g], and S[n] as well as among groups P[-], P[g], and P[n]. Nicorandil produced no significant effects on glucose metabolism at T-3 under sevoflurane anesthesia as well as propofol anesthesia. We therefore believe that the significantly increased insulin secretion at T-3 in groups S[g] and P[g] reflected the effects of glibenclamide on  $K_{ATP}$  channels in  $\beta$  islet cells under sevoflurane anesthesia and propofol anesthesia, respectively.

The decrease in oxygen delivery related to severe hemorrhage exaggerates peripheral oxygen demand/supply imbalance, leading to anaerobic glucose metabolism and increases in blood lactate levels.<sup>27,28</sup> Severe, uncompensated hemorrhage may attenuate the clearance rate of lactate, because blood perfusion to major organs, such as the liver, as well as peripheral tissues is decreased.<sup>29</sup> Therefore, both the increased production and the decreased clearance of lactate are responsible for the increased blood lactate levels during hemorrhagic shock. We believe that induction of anaerobic glucose metabolism contributed to

the significant increases in blood lactate levels under hypovolemic conditions in this study. Interestingly, blood lactate levels at T-3 in group P[-] were significantly higher than those in group S[-]. These results suggested that the increase in glucose use under hypovolemic conditions may lead to the enhancement of lactate production associated with anaerobic glucose metabolism, resulting in the significantly higher blood lactate levels.

We focused on insulin secretion to examine the different effects of sevoflurane and propofol on glucose metabolism in this study. Both insulin secretion and insulin sensitivity affect glucose use. Changes in both glucose use and glucose production are associated with stress-induced hyperglycemia. It is, therefore, necessary to examine the effects of the 2 anesthetics on insulin sensitivity and glucose production for further elucidation of their effects on glucose homeostasis. In this study, we used fed rats to avoid the possible effects of fasting on glucose metabolism; however, patients are usually made to fast before surgery in clinical settings. Thus, experiments using fasted animals are also required to elucidate the effects of the 2 anesthetics on glucose metabolism.

In conclusion, insulin secretion regulated by  $K_{ATP}$  channels in  $\beta$  islet cells is involved, at least in part, in the different effects of sevoflurane and propofol on glucose metabolism in fed rats. ■■

#### DISCLOSURES

**Name:** Takayuki Kitamura, MD.

**Contribution:** Study design, conduct of study, data analysis, and manuscript preparation. Takayuki Kitamura attests to the integrity of the original data and the analysis.

**Name:** Kanako Sato, MD.

**Contribution:** Study design, conduct of study, data analysis, and manuscript preparation. Kanako Sato attests to the integrity of the original data and the analysis.

**Name:** Gaku Kawamura, MD.

**Contribution:** Study design, conduct of study, data analysis, and manuscript preparation. Gaku Kawamura attests to the integrity of the original data and the analysis.

**Name:** Yoshitsugu Yamada, MD, PhD.

**Contribution:** Data analysis and manuscript preparation.

**This manuscript was handled by:** Marcel E. Durieux, MD, PhD.

#### REFERENCES

- Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff HV, Williams BA, Schrader LM, Rizza RA, McMahan MM. Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. *Mayo Clin Proc* 2005;80:862-6
- McGirt MJ, Woodworth GF, Brooke BS, Coon AL, Jain S, Buck D, Huang J, Clatterbuck RE, Tamargo RJ, Perler BA. Hyperglycemia independently increases the risk of perioperative stroke, myocardial infarction, and death after carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 2006;58:1066-73
- Ammori JB, Sigakis M, Englesbe MJ, O'Reilly M, Pelletier SJ. Effects of intraoperative hyperglycemia during liver transplantation. *J Surg Res* 2007;140:227-33
- Oyama T, Takazawa T. Effects of halothane anaesthesia and surgery on human growth hormone and insulin level in plasma. *Br J Anaesth* 1971;43:573-80
- Diltoer M, Camu F. Glucose homeostasis and insulin secretion during isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1988;68:880-6
- Kitamura T, Ogawa M, Kawamura G, Sato K, Yamada Y. The effects of sevoflurane and propofol on glucose metabolism under aerobic conditions in fed rats. *Anesth Analg* 2009;109:1479-85
- Ewart RBL, Rusy BF, Bardford MW. Effects of enflurane on release of insulin by pancreatic islets in vitro. *Anesth Analg* 1981;60:878-84
- Desborough JP, Jones PM, Persaud SJ, Landon MJ, Howell SL. Isoflurane inhibits insulin secretion from isolated rat pancreatic islets of Langerhans. *Br J Anaesth* 1993;71:873-6
- Saho S, Kadota Y, Sameshima T, Miyao J, Tsurumaru T, Yoshimura N. The effects of sevoflurane anesthesia on insulin secretion and glucose metabolism in pigs. *Anesth Analg* 1997;84:1359-65
- Tanaka T, Nabatame H, Tanifuji Y. Insulin secretion and glucose utilization are impaired under general anesthesia with sevoflurane as well as isoflurane in a concentration-independent manner. *J Anesth* 2005;19:277-81
- De Hert SG, Turani F, Mathur S, Stowe DF. Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesth Analg* 2005;100:1584-93
- Toller WG, Gross ER, Kersten JR, Pagel PS, Gross GJ, Warltier DC. Sarcolemmal and mitochondrial adenosine triphosphate-dependent potassium channels. Mechanism of desflurane-induced cardioprotection. *Anesthesiology* 2000;92:1731-9
- Obal D, Dettwiler S, Favocchia C, Scharbatke H, Preckel B, Schlack W. The influence of mitochondrial  $K_{ATP}$ -channels in the cardioprotection of preconditioning and postconditioning by sevoflurane in the rat in vivo. *Anesth Analg* 2005;101:1252-60
- Kawano T, Oshita S, Takahashi A, Tsutsumi Y, Tomiyama Y, Kitahata H, Kuroda Y, Nakaya Y. Molecular mechanisms of the inhibitory effects of propofol and thiamylal on sarcolemmal adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Anesthesiology* 2004;100:338-46
- Yamada H, Kawano T, Tanaka K, Yasui S, Mawatari K, Takahashi A, Nakaya Y, Oshita S. Effects of intracellular MgADP and acidification on the inhibition of cardiac sarcolemmal ATP-sensitive potassium channels by propofol. *J Anesth* 2007;21:472-9
- Vasileiou I, Xanthos T, Koudouna E, Perrea D, Klonaris C, Katsargyris A, Papadimitriou L. Propofol: a review of its non-anesthetic effects. *Eur J Pharmacol* 2009;605:1-8
- Maechler P, Wollheim CB. Mitochondrial signals in glucose-stimulated insulin secretion in the beta cell. *J Physiol* 2000;529:49-56
- Inagaki N, Gonoi T, Clement JP IV, Namba N, Inazawa J, Gonzalez G, Aguilar-Bryan L, Seino S, Bryan J. Reconstitution of  $I_{KATP}$ : an inward rectifier subunit plus the sulfonylurea receptor. *Science* 1995;270:1166-70
- Inagaki N, Gonoi T, Clement JP IV, Wang CZ, Aguilar-Bryan L, Bryan J, Seino S. A family of sulfonylurea receptors determines the pharmacological properties of ATP-sensitive  $K^+$  channels. *Neuron* 1996;16:1011-7
- Isomoto S, Kondo C, Yamada M, Matsumoto S, Higashiguchi O, Horio Y, Matsuzawa Y, Kurachi Y. A novel sulfonylurea receptor forms with BIR (Kir6.2) a smooth muscle type ATP-sensitive  $K^+$  channel. *J Biol Chem* 1996;271:24321-4
- Yamada M, Isomoto S, Matsumoto S, Kondo C, Shindo T, Horio Y, Kurachi Y. Sulfonylurea receptor 2B and Kir6.1 form a sulfonylurea-sensitive but ATP-insensitive  $K^+$  channel. *J Physiol* 1997;499:715-20
- Gribble FM, Tucker SJ, Seino S, Ashcroft FM. Tissue specificity of sulfonylurea: studies on cloned cardiac and beta-cell  $K_{ATP}$  channels. *Diabetes* 1998;47:1412-8
- D'Hahan N, Jacquet H, Moreau C, Catty P, Vivaudou M. A transmembrane domain of sulfonylurea receptor mediates activation of ATP-sensitive  $K^+$  channels by  $K^+$  channel openers. *Mol Pharmacol* 1999;56:308-15
- Reimann F, Ashcroft FM, Gribble FM. Structural basis for the interference between nicorandil and sulfonylurea action. *Diabetes* 2001;50:2253-9

25. Zuurbier CJ, Keijzers PJM, Koeman A, Van Wezel HB, Hollmann MW. Anesthesia's effects on plasma glucose and insulin and cardiac hexokinase at similar hemodynamics and without major surgical stress in fed rats. *Anesth Analg* 2008;106:135-42
26. Nakagawa M, Hori S, Adachi T, Miyazaki K, Inoue S, Suzuki M, Mori H, Nakazawa H, Aikawa N, Ogawa S. Adenosine triphosphate-sensitive potassium channels prevent extension of myocardial ischemia to subepicardium during hemorrhage shock. *Shock* 2008;30:178-83
27. Ronco JJ, Fenwick JC, Tweeddale MG, Wiggs BR, Phang PT, Cooper DJ, Cunningham KF, Russel JA, Walley KR. Identification of the critical oxygen delivery for anaerobic metabolism in critically ill septic and nonseptic humans. *JAMA* 1993;270:1724-30
28. Bakker J, de Lima AP. Increased blood lactate levels: an important warning signal in surgical practice. *Crit Care* 2004;8:96-8
29. Dyson A, Stidwill R, Taylor V, Singer M. The impact of inspired oxygen concentration on tissue oxygenation during progressive haemorrhage. *Intensive Care Med* 2009;35:1783-91

## Impact of remifentanil use on early postoperative outcomes following brain tumor resection or rectal cancer surgery

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

Received: 15 October 2011 / Accepted: 16 April 2012  
© Japanese Society of Anesthesiologists 2012

### Abstract

**Purpose** Remifentanil, a mu-opioid receptor agonist, has important characteristics for neuroanesthesia, but data about its effects on postoperative recovery and mortality are currently lacking.

**Methods** Using the Japanese Diagnosis Procedure Combination database in 2007, we selected patients who underwent elective brain tumor resection with open craniotomy under general anesthesia using either remifentanil or fentanyl and divided them into two categories: remifentanil patients and non-remifentanil patients. After propensity score matching for potential confounders, we compared the in-hospital mortality and postoperative length of stay (LOS) between the two groups. For comparison, the same endpoints were evaluated for patients underwent rectal cancer surgery under general anesthesia with intraoperative epidural anesthesia.

**Results** In patients who underwent brain tumor resection (936 pairs), remifentanil patients had significantly lower

in-hospital mortality (1.5 % vs. 3.0 %;  $P = 0.029$ ). Logistic regression analysis revealed that the odds ratio for use of remifentanil for in-hospital mortality was 0.47 (95 % confidence interval, 0.25–0.91;  $P = 0.025$ ). Remifentanil patients also showed earlier discharge from hospital (median LOS, 17 vs. 19 days; hazard ratio, 1.19, 95 % confidence interval, 1.08–1.30;  $P < 0.001$ ). In contrast, in 2,756 pairs of patients undergoing rectal cancer surgery, no significant difference was seen in either in-hospital mortality (1.2 % vs. 1.3 %;  $P = 0.518$ ) or median LOS (19 vs. 19 days;  $P = 0.148$ ) between the two groups.

**Conclusions** Our data suggest a possible association between use of remifentanil and better early postoperative recovery for patients undergoing neurosurgery with craniotomy. Further studies, including a randomized controlled trial, are required to confirm the present results.

**Keywords** Remifentanil · Brain neoplasm · Neurosurgery · Postoperative outcome

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

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

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

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

### Introduction

Remifentanil, a mu-opioid receptor agonist, has a unique pharmacokinetic profile characterized by rapid equilibration with the central compartment and a short half-life that is independent of infusion duration [1, 2]. Although the use of remifentanil is common in Western countries [3], it was only approved in Japan in December 2006, and clinical use commenced in January 2007. We previously evaluated the population who received remifentanil during general anesthesia in 2007 using a nationwide administrative database in Japan and found that remifentanil was used in more than 40 % of all general anesthesia [4]. Patients with preoperative comorbidities including diabetes mellitus,

hypertension, liver cirrhosis, and chronic renal failure were positively associated, whereas those with cardiac disease and co-application of epidural anesthesia were negatively associated, with the use of remifentanyl [4]. The pharmacokinetics of remifentanyl allows easy titration against changing intraoperative conditions as well as quick and predictable emergence from anesthesia without prolonged respiratory depression [5, 6]. These characteristics are especially important in neuroanesthesia because rapid postoperative recovery is essential for assessment of neurological function, making remifentanyl a potentially ideal neuroanesthetic agent [7, 8]. Indeed, our recent evaluation revealed that populations with remifentanyl were exceptionally high in neurosurgery [4]. However, reports about the effects of remifentanyl beyond the operating theatre, i.e., its effects on postoperative recovery and mortality, have been lacking.

In the present study, we hypothesized that general anesthesia with remifentanyl is associated with better postoperative recovery, especially for neurosurgery. To confirm this hypothesis, we conducted propensity score matching analyses to compare the postoperative outcomes between remifentanyl patients and non-remifentanyl patients for brain tumor resection, with a retrospective survey of a large administrative claims database in Japan. To determine whether the results from patients with brain tumor are also applicable to patients with other non-cephalocervical malignancies, we selected patients undergoing rectal cancer surgery with both epidural and general anesthesia and evaluated the same endpoints.

## Materials and methods

### Data source

The Diagnosis Procedure Combination (DPC) database is a patient classification system that is similar to the diagnosis-related groups used by Medicare in the United States. In 2002, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan launched this case-mix system, and linked it with a lump-sum payment system. All 82 university teaching hospitals are obliged to adopt the DPC system; community hospitals can adopt it voluntarily. A survey of the DPC hospitals was conducted between July 1 and December 31 of each year by the DPC Research Group, funded by the Ministry of Health, Labour and Welfare [9–11]. Not only administrative claims data, but also detailed patient data, are collected for all inpatients discharged from the participating hospitals. In 2007, the number of participating hospitals was 926, and the number of patients included was 3 million, representing approximately 45 % of all inpatient admissions to acute care hospitals in Japan.

The database includes the following data: hospital locations; patients' age and sex; diagnoses, comorbidities at admission, and complications after admission recorded using text data in the Japanese language and the International Classification of Diseases, 10th Revision codes; procedures coded using Japanese original codes; anesthesia duration (min); dates when each drug was used; and lengths of stay (LOS) and discharge statuses. Information on the level of consciousness at admission is recorded for all patients and evaluated using the Japan Coma Scale (JCS). The JCS, which is based on the degree of arousal, is widely used by Japanese clinical facilities, including emergency services, for assessment of the consciousness level. The JCS and Glasgow Coma Scale assessments are well correlated [12].

This study was based on a secondary analysis of the administrative claims data. Given the anonymous nature of the data, the need for informed consent was waived. Study approval was obtained from the Institutional Review Board of the University of Occupational and Environmental Health (Kitakyushu, Fukuoka, Japan).

### Patient selection

From the 3 million inpatients recorded between July 1 and December 31 in 2007, we selected patients who underwent elective brain tumor resection with open craniotomy under general anesthesia or rectal cancer surgery under general anesthesia accompanied with epidural anesthesia. In this study, we only included patients whose consciousness level at admission was "alert" (JCS = 0) and excluded patients with consciousness disorders (JCS  $\geq$  1) [12]. We also excluded patients with cerebrovascular diseases, chronic renal failure, or liver cirrhosis. We then selected patients who received fentanyl or remifentanyl during general anesthesia and divided them into two subgroups: (a) patients who received both remifentanyl and fentanyl, and (b) patients receiving fentanyl alone.

### Patient background data

Patient background data that could potentially affect the study endpoints, including age, sex, and comorbidities, were assessed. The comorbidities assessed included hypertension, diabetes, chronic heart disease (ischemic heart disease, valvular heart disease, cardiomyopathy, or congenital heart disease), and chronic lung disease (emphysema, chronic bronchitis, bronchiectasis, asthma, interstitial lung disease, or pulmonary hypertension). We also verified the use of volatile anesthetic agents (sevoflurane, isoflurane, enflurane, or halothane) for each patient. We assessed the hospital inpatient volumes for brain tumor resection and rectal cancer surgery because