

る。薬物療法はNSAIDsが中心で、場合により抗うつ薬や抗痙攣薬、麻薬性鎮痛薬等を併用する。心理療法（認知行動療法等）や環境整備（職場関係のストレス緩和など）を併用すると治療効果が向上する。四肢の神経障害性疼痛（神経根症）を伴わない腰背部痛に対する硬膜外ステロイド注射や脊椎外科的治療の有効性は否定的である。

#### 予後

多面的な治療の組み合わせを行うことにより、長期的に良好な改善（疼痛の改善、ADLの改善）が得られる。また、保存療法を中心とした多面的治療は他の侵襲的治療法にくらべて明らかに費用対効果が高く優れている。

### 3. 切断による疼痛

#### 疫学

四肢切断の患者の80～90%は切断後1年以内に切断部位に疼痛を伴っていることが報告されている。

#### 病態生理

四肢切断後の疼痛の発症には、神経切断による神経障害性疼痛、神経切断部の神経腫の形成が原因とされる（他に幻肢痛の関与が考えられるが、幻肢痛については各論II.J.「四肢切断および四肢欠損」を参照）。神経損傷部（神経腫）から自発的な神経興奮が起き、これが脊髄を経て大脳で疼痛として認知される。また、神経損傷時には交感神経系と体性感覚神経系との短絡（ショート）が起き、緊張などの交感神経刺激によって体性感覚神経が興奮し疼痛として認知されるなど複数の機序が知られている。

#### 診断

神経腫の存在はMRIなどの画像診断によって証明されることもあるが、解剖学的変化が観察されないことも多い。切断端の幻肢痛と神経腫による疼痛を明確に区別することは困難であるが、切断端局所の圧痛（トリガー）部位の存在とそこへの局所麻酔によって圧痛が消失する場合には神経腫の存在が疑われる。

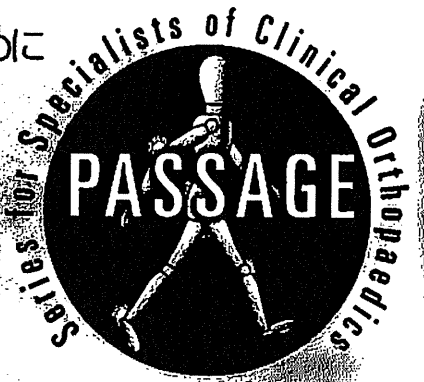
#### 治療

神経腫が強く疑われる場合には神経腫を切断端の骨皮質内に埋込むと圧痛が激的に改善することもある。神経腫の切除術は1～2年で再発（神経腫の再形成）することが多い。リハビリテーション的治療としては、義肢が切断端の神経腫を圧迫しないように成形することが必要である。神経腫に対しては経皮的電気刺激や光線療法等の物理療法や神経ブロック（局所麻酔）は一時的効果であることが多い。薬物療法では抗痙攣薬、抗うつ薬が中心となる。

#### 予後

四肢切断に伴う疼痛の予後は決して良くない。1年以上の疼痛保持率は60%以上とされ、20年以上の経過をもつ疼痛患者も少なくない。

運動器専門医の外来診療と保存療法のために



整形外科臨床  
パッセージ

8

# 運動器の ペインマネジメント

総編集

中村耕三 東京大学

専門編集

山下敏彦 札幌医科大学

中山書店

## 4. 運動器の痛みの治療

### 薬物療法

# 新しい疼痛治療薬

## 疼痛とは

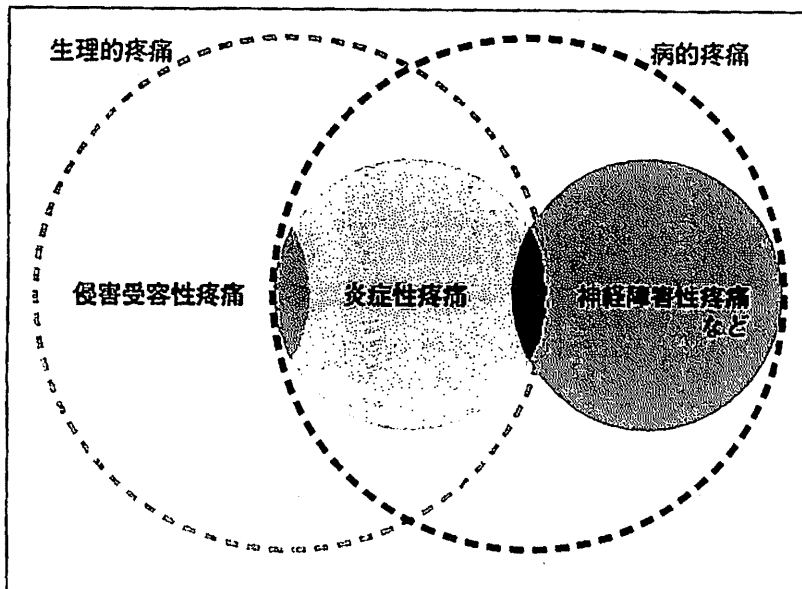
- ① 国際疼痛学会 (International Association for Study of Pain) は、疼痛 (pain) を「組織の実質的傷害ないしはその可能性と関連づけて述べられる不快な感覚的、情動経験」と定義している。
- ② 組織の傷害によって末梢神経上に存在する侵害受容器が興奮することによって生じる疼痛を侵害受容性疼痛 (nociceptive pain) とよび、このような疼痛は身体の危険に対する警告系として働く生理的な疼痛である。変形性関節症に伴う疼痛は、生理的疼痛の代表的なものである。
- ③ 一方、侵害受容を伴わずに知覚される痛みは、病的疼痛 (pathological pain) と総称される。病的疼痛には、触刺激によって惹起される疼痛 (アロディニア (allodynia)) や侵害受容に比して過大に疼痛が知覚される痛覚過敏 (hyperalgesia) も含まれる。
- ④ 組織の炎症によって惹起される痛みは炎症性疼痛 (inflammatory pain) とよばれるが、炎症物質による生理的な侵害受容性疼痛に加えて、侵害受容の遷延による神経系の過興奮から allodynia と痛覚過敏も生じるため炎症性疼痛は生理的疼痛と病的疼痛の中間に位置する (①)<sup>1)</sup>。
- ⑤ 炎症性疼痛以外に病的疼痛には、うつ病患者が訴える心因性疼痛 (psychogenic pain) のほか、神経疾患や外傷などが原因で末梢神経系や中枢神経系の体性感覚伝導路に障害が生じることにより発症する神経障害性疼痛 (neuropathic pain) などがある。

## 神経障害性疼痛

### 定義と疫学

- ① 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>2)</sup>、整形外科疾患のなかでは手根管症候群や脊髄損傷後疼痛、外傷性神経損傷後疼痛、四肢切断後幻肢痛、カウザルギー<sup>★1</sup>、腕神経叢引き抜き損傷後疼痛、神経根症などが該当する。
- ② 神経障害性疼痛は疼痛疾患のなかでもその重症度が高く罹病期間が長い<sup>3)</sup>ため、QOLの低下が著しいことが知られている<sup>3)</sup>。

★1  
複合性局所疼痛症候群  
(complex regional pain  
syndrome : CRPS)  
type 2.



### ① 生理的疼痛と病的疼痛

炎症性疼痛は遅延する侵害受容によって神経可塑的变化を引き起こす結果、生理的疼痛と病的疼痛の双方の性質を併せもつ。

- ◎ 正確な数字は明らかになっていないが、先進国の神経障害性疼痛の罹患率は1～7%と推定されており、日本でも数百万人規模の神経障害性疼痛患者が存在すると試算される。

### ② 神経障害性疼痛スクリーニングツール

- ◎ 神経障害性疼痛患者の訴える疼痛は、「灼けるような」「ピリッと走るような」「針でチクチクと刺されるような」「筋肉がつるような」「しびれたような」「切り裂かれるような」など、共通の特徴的な性質が認められる。
- ◎ これら特徴的な疼痛の性質から神経障害性疼痛をスクリーニングするアンケート調査も開発されており、神経障害性疼痛を鑑別診断にあげる際の重要なポイントとなる(②)<sup>4)</sup>。
- ◎ 患者の訴える痛みを神経障害性疼痛か否か(言い換えると、体性感覚系の損傷あるいは疾患が存在するか否か)の二者択一で判断するのは時として困難であるが、スクリーニングツールでは確定(definite)、可能性が高い(probable)、可能性がほとんどない(possible)という3段階が用いられているため、神経障害性疼痛(体性感覚系の障害)の要素を含む可能性を議論することは比較的容易であり、続く診断と治療方針の決定に対する有用性が期待できる。

### ③ 神経障害性疼痛の診断

- ◎ 国際疼痛学会の神経障害性疼痛分科会は神経障害性疼痛の再定義とともにフローチャート式の神経障害性疼痛診断ガイド(③)も提案している<sup>5)</sup>。この診断ガイドでは、まず疼痛の訴えに対して疼痛範囲の神経解剖学的所見と体性感覚系の損傷の既往や神経疾患の有無について評価し、それらが認められればさらに感覚機能の客観的検査を行ったうえで神経障害性疼痛であるか否

**painDETECT** 痛みの質問票

日付  名前

いま現在のあなたの痛みは10段階までの程度ですか？  
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
 なし

過去4週間で最も痛い痛みはどの程度でしたか。  
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
 なし

過去4週間の痛みの平均レベルはどの程度ですか。  
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
 なし

あなたの痛みの経過を振り返って、どれが最も当てはまりますか？(口印にチェックを付けて下さい。)

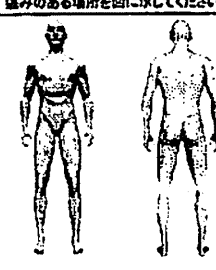
神経的な痛みで、痛みの程度に予兆の変動がある

神経的な痛みで、時々痛みの発作がある

痛みが時々発作的に始まり、それ以外の時は痛みがない

痛みが時々発作的に始まり、それ以外の時も痛みがある

痛みのある場所を囲って示してください。



痛みは他の部位にも広がりますか？  
 はい  いいえ  
 はいと答えた方は、その場所と広がり方も書いてください。

痛みのある部位では、焼けるような痛み(例:ヒリヒリするような痛み)が起りますか？  
 一度もない  ほとんどない  少しある  ある程度ある  多い  非常に多い

ピリピリしたり、チクチク刺したりするような感じ(腫が少しいているような、電気が流れているような感じ)がありますか？  
 一度もない  ほとんどない  少しある  ある程度ある  多い  非常に多い

痛みがある部位を軽く触れられる(衣服や毛布が触れる)だけでも痛いですか？  
 一度もない  ほとんどない  少しある  ある程度ある  多い  非常に多い

電気ショックのような急激な痛みの発作が起きることはありますか？  
 一度もない  ほとんどない  少しある  ある程度ある  多い  非常に多い

冷たいものや熱いもの(お風呂のお湯など)によって痛みが起りますか？  
 一度もない  ほとんどない  少しある  ある程度ある  多い  非常に多い

痛みのある場所にて、しびれを感じますか？  
 一度もない  ほとんどない  少しある  ある程度ある  多い  非常に多い

痛みがある部位を、少しの力(指で押す程度)で押しても痛みが起りますか？  
 一度もない  ほとんどない  少しある  ある程度ある  多い  非常に多い

一度もない  ほとんどない  少しある  ある程度ある  多い  非常に多い

**painDETECT** 痛みの質問票のスコア

日付  名前

「痛みの質問票」の総スコアをここに書き写してください。  
 総計

該当する痛みの経過のパターンと痛みの広がりに応じて、以下の数値の合計を出し、それを総計スコアに加算して最終スコアを出してください。

特異的な痛みで、痛みの程度に予兆の変動がある  0

神経的な痛みで、時々痛みの発作がある  -1 (これに印をつけた場合)


痛みが時々発作的に始まり、それ以外の時は痛みがない  +1 (これに印をつけた場合)

痛みが時々発作的に始まり、それ以外の時も痛みがある  +1 (これに印をつけた場合)

痛みが広がる  +2 (はいの場合)

最終スコア

スクリーニング結果  
 最終スコア



神経障害性疼痛の要素はほとんど無い (<15%)      診断結果はどちらも言えないが、神経障害性疼痛の要素は含まれている

神経障害性疼痛の要素が90%以上のほとんどを占める (>90%)

このシートは医師の診断に代わるものではありません。  
 神経障害性疼痛の要素についてのスクリーニングに使用してください。

② 神経障害性疼痛スクリーニングツール PainDETECT 日本語版

(Freyhagen R, et al. Curr Med Res Opin 2006<sup>4)</sup> / 日本語版：住谷昌彦, 山田芳嗣, 痛みのマネジメント—痛みの分類と神経障害性疼痛の定義・診断・治療について, 東京: Excerpta Medica: 2010 より)

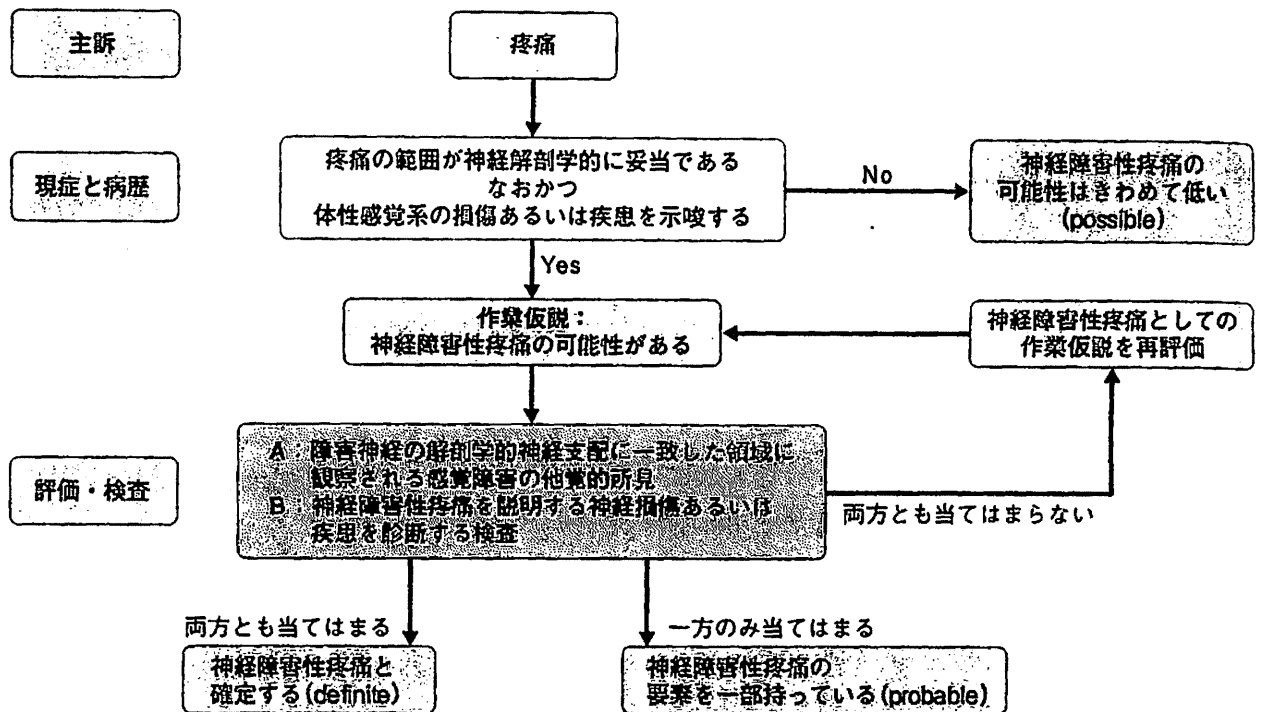
かを診断するとしている。

- 神経障害性疼痛診断フローチャートでも、①神経障害性疼痛と確定的に診断する (definite), ②神経障害性疼痛の要素が含まれていると考えられる (probable), ③神経障害性疼痛の可能性はほとんどない (possible) という3段階で評価している<sup>9)</sup>。
- このことは、神経障害性疼痛の再定義にある「体性感覚系の損傷あるいは疾患」を証明 (診断) することの臨床的困難さに対する救済措置、つまり体性感覚系の損傷や疾患を評価する絶対的な感度の高い検査法がなく電気生理学的検査などで検出できずに除外されてしまった神経障害性疼痛の偽陰性を減らすための措置であり、他覚的所見が明らかでない患者に対しても神経障害性疼痛に準じた治療導入が図られることを期待している。

③ 神経障害性疼痛に対する薬物療法

- 神経障害性疼痛に対する薬物療法の無作為化臨床試験の大半は、帯状疱疹後神経痛または有痛性糖尿病性ニューロパチーのいずれか一方を対象としている。

4. 運動器の痛みの治療



④ 国際疼痛学会神経障害性疼痛分科会が提唱している神経障害性疼痛のフローチャート式診断ガイド (Treede RD, et al. Neurology 2008<sup>5)</sup> より)

◎ある種の神経障害性疼痛を対象とする無作為化臨床試験の成績を別のタイプに適用できる範囲は不明であるが、複数の神経障害性疼痛に対する有効性が立証されている薬剤を別の神経障害性疼痛疾患（病態）に適用することは妥

Column 手根管症候群を例に診断フローチャートを概説する

手掌の疼痛の訴えが、正中神経領域に限局しており、なおかつ起床時に疼痛が増強することや正中神経領域の感覚低下や母指球筋の萎縮を認める場合に、作業仮説として神経障害性疼痛を疑う。続いて、A. Phalen testで再現痛が得られることやTinel徴候が陽性の所見を認め、さらに、B. 正中神経伝達速度の低下やMRIで手根管の狭窄所見を認めれば、確定的に神経障害性疼痛と診断する。この際、Bの正中神経伝達速度やMRIで明らかな異常所見が認められなくてもAの他覚的所見が認められれば、疼痛の訴えのなかに神経障害性疼痛の要素が含まれると判断して、神経障害性疼痛に対する治療を導入する。

Column 腰部神経根症を例に診断フローチャートを概説する

下肢痛の訴えが、大腿後面から下腿へ広がる疼痛範囲が皮膚分節に沿っており、なおかつ歩行距離に応じて疼痛が増強する訴えや前傾姿勢での安静によって疼痛が寛解するような場合に、作業仮説として神経障害性疼痛を疑う。続いて、A. Lasègueテストで再現痛が得られることや腱反射の低下、当該神経根領域の筋力低下を認め、さらにB. MRIで神経根の圧迫所見を認めれば、確定的に神経障害性疼痛と診断する。

当であり、臨床的に必要な場面が多い。これは、さまざまなタイプの異なる神経障害性疼痛の病態に対する有効性が立証されている薬剤があれば、まだ検討されていない別の病態にも有効性を示す確率がきわめて高いと考えられるからである<sup>6)</sup>。

- ◎また、神経障害性疼痛の無作為化臨床試験で用いられている研究方法にはばらつきがあり、異なる薬剤を直接1対1で比較するという手法はほとんど行われなため、多くの薬剤の相対的な安全性と有効性を直接比較するのは困難である。
- ◎これらを考慮したうえで、神経障害性疼痛の患者に対して特定の薬剤を選択する場合には、①薬剤の有効性、②薬剤関連の副作用によって有害な転帰に至る可能性、③潜在的な薬剤相互作用、④薬剤の鎮痛以外の作用によって緩和される可能性のある併存症状（睡眠障害、抑うつ症状、不安など）、⑤薬物乱用の潜在的なリスク、⑥意図的および非意図的な過量投与のリスク、について個々の神経障害性疼痛患者の臨床像に応じて薬剤を選択する。
- ◎海外ではIASP<sup>7)</sup>やEFNS (European Federation of Neurological Societies)<sup>8)</sup>を代表として日常診療に即した神経障害性疼痛の薬物療法治療指針が提案されている(④)<sup>9, 10)</sup>。
- ◎本項では、これらの治療指針のなかから比較的新規の薬剤について以下に詳説する。

## 薬剤各論<sup>11)</sup>

### カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ リガンド (ガバペンチン/プレガバリン)

- ◎ガバペンチン<sup>\*2</sup>およびプレガバリン<sup>\*3</sup>は中枢神経系において電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットと結合することによりカルシウム流入を抑制し、グルタミン酸などの興奮性神経伝達物質の遊離を抑制する。
- ◎ガバペンチンとプレガバリンは類縁化合物であり、同様の作用機序を有するが、プレガバリンは線形の薬物動態を示し、 $\alpha_2\delta$ サブユニットとの親和性も高い。

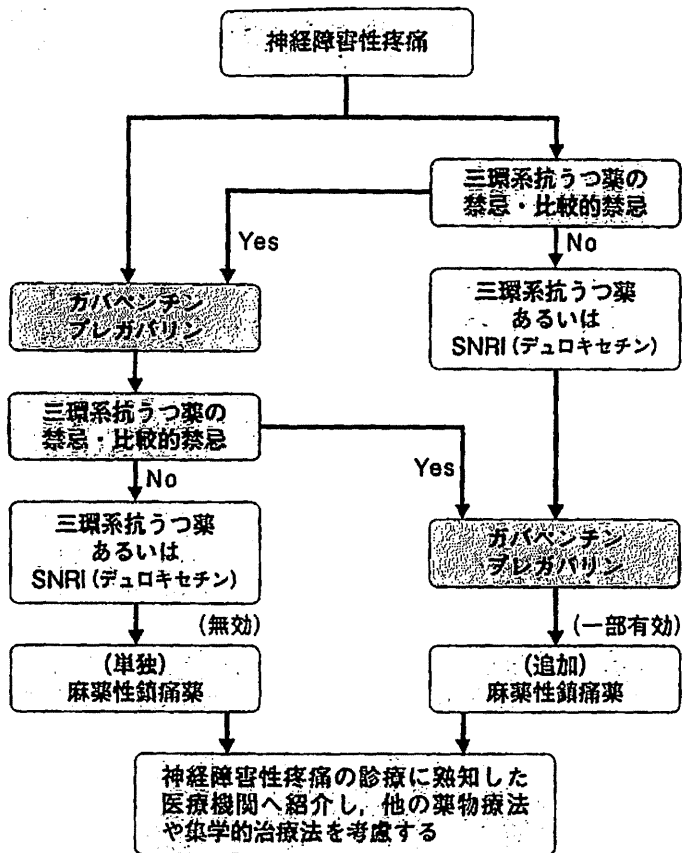
★2  
難治性てんかんに対して承認・市販。

★3  
帯状疱疹後神経痛および末梢性神経障害性疼痛に対して本邦で承認された。

### ガバペンチン

- ◎ガバペンチンは、海外の試験では幻肢痛、脊髄損傷後疼痛、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロパチーによる痛み/しびれ、Guillain-Barré症候群、神経障害性がん性疼痛などさまざまな疾患・病態において、プラセボに比べて有意な疼痛緩和を示し、一部の試験ではQOLおよび情動に関連する評価項目でも改善が認められている。
- ◎ガバペンチンは一般に安全性が高く、臨床的に重大な薬物相互作用も認められない。主な副作用は傾眠、浮動性めまいおよび末梢性浮腫であり、傾眠と浮動性めまいは投与量の漸増によって軽減することができる。
- ◎なお、とくに高齢者をはじめとする一部の患者の場合、ガバペンチンによって認知障害や歩行障害が発生または増悪する可能性がある。

#### 4. 運動器の痛みの治療



#### ④ 神経障害性疼痛に対する薬物療法アルゴリズム

(Giron I, et al. CMAJ 2006<sup>9)</sup> / 住谷昌彦ほか. 神経障害性疼痛診療ガイドブック. 南山堂: 2010<sup>10)</sup>にて初訳)

#### ★4

注意: 日本では難治性てんかんに対する 2,400mg/日までの適応しかない。

- ◎ ガバペンチンは有効投与量に到達するまでに数週間を要する場合があります。通常は 1,800 ~ 3,600mg/日が有効投与量となる。3回分割投与し、優先的に就寝時投与量を増量する\*4。ガバペンチンは高用量 (> 2,400mg) でも忍容性が良好であることが広く認識されている。
  - ◎ 腎機能が低下している患者には、投与量を減らす必要がある。
  - ◎ 短期間で増量した場合には治療開始から約 2 週間以内に作用発現が認められるが、多くの場合、効果がピークに達するのは治療量に到達してから約 2 週間後である。したがって、適切な治療とその評価を行う場合には 2 か月以上を要する(5)<sup>11)</sup>。
- #### プレガバリン
- ◎ プレガバリンは、国内および海外の試験では帯状疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロパチーに伴う痛み/しびれに対して、プラセボに比べ有意な疼痛緩和を示し、睡眠の質についても改善することが示されている。
  - ◎ 2010 年に末梢性神経障害性疼痛を適応病名として承認されたほか、日本ペインクリニック学会神経障害性疼痛薬物療法ガイドラインでも第一選択薬に挙げられている。
  - ◎ 海外での試験では脊髄損傷後疼痛についても有効性が確認されており、2011 年 3 月現在、本邦でも脊髄損傷後疼痛に対する臨床試験が実施されている。
  - ◎ 米国では全般性不安障害を対象とした抗不安作用とそれに関連した抑うつ症状に対する有効性も確認されており、慢性疼痛を伴う患者に付加的な効果を提供することができる。
  - ◎ プレガバリンは、ガバペンチンと同様の副作用が用量依存的に認められるが、臨床的に重大な薬物相互作用は認められない。プレガバリンとガバペンチンの両剤の有効性と忍容性はほぼ同じであると考えられるが、プレガバリンは内服用量と血中濃度の間に線形的相关がある点でガバペンチンと異なり、その効果発現の予測がプレガバリンの方が容易である。
  - ◎ プレガバリン、ガバペンチンともに腎機能低下患者にはクレアチニンクリアランスに応じて投与量を減量する必要がある。
  - ◎ 一般に 150 mg/日の用量で治療を開始 (2 回または 3 回分割投与) し、服薬



### ⑤ 神経障害性疼痛に対する Ca チャネル $\alpha_2\delta$ リガンド (ガバペンチン/プレガバリン) とデュロキセチンの使用上の留意事項

薬剤クラス	カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ リガンド		SNRI
	ガバペンチン	プレガバリン	デュロキセチン
剤型	経口剤	経口剤	経口剤
開始用量*	就寝時に 100～300mg または 100～300mg, 1日3回	75mg, 1日2回 または 50mg, 1日3回	20mg, 1日1回
用量の漸増	忍容性が認められる場合には, 1～7日ごとに 100～300mg (1日3回) ずつ増量	3～7日後に1日量 300mg まで増量, その後は, 忍容性が認められる場合には, 3～7日ごとに 150mg/日ずつ増量	1週間後に1日1回 40～60mg まで増量
最大用量	1日量 3,600mg (1日3回分服); 腎機能の低下が認められる場合には減量する 本邦では, 2,400mg までしか承認されていない	1日量 600mg (200mg を 1日3回 または 300mg を 1日2回分服); 腎機能の低下が認められる場合には減量する	1日量 60mg を 1日1回 朝食後
治療効果判定のための期間	用量漸増期間としての 3～8 週間に加え, 最大用量で 2 週間	4 週間	4 週間
主要な副作用	眠気, 浮動性めまい, 末梢性浮腫, 体重増加	眠気, 浮動性めまい, 末梢性浮腫, 体重増加	悪心
使用上の注意	腎機能不全	腎機能不全	肝機能障害, 腎機能不全, アルコール乱用, ترامadol の併用
鎮痛以外の効果	睡眠障害の改善, 臨床的に顕著な薬物相互作用は認められない	睡眠障害の改善, 不安の改善, 臨床的に顕著な薬物相互作用は認められない	抑うつ症状の改善
本邦における状況	難治性てんかんに対して承認・販売されているが, 神経障害性疼痛に対する適応はない	帯状疱疹後神経痛や糖尿病性ニューロパチーを含む, 末梢性神経障害性疼痛に対して承認されている	うつ病に対して承認・販売されているが, 有痛性糖尿病性ニューロパチーに対しては開発中である

初期および 300mg/日以上では副作用の発現に十分に注意を要する。

⑤ 高齢者など副作用が発現しやすい患者に対しては, 治療開始初期に副作用が生じる可能性を低くするため眠気についての説明を十分に行うことが必要で, さらに就寝時 75 mg/日を開始用量として採用していることもある(⑤)<sup>7)</sup>。また, 眠気やふらつきが問題となる場合には 300mg/日程度まで就寝前だけに内服させることもある。

ただし, プレガバリンの1日2回投与は, ガバペンチンに比して相対的に投与しやすい一因である。一般に, プレガバリンは1～2週間以内に 300 mg/日に到達させることができ, 300～600 mg/日の維持用量で治療し始めてから2週間後に最大限の鎮痛効果が得られる。

#### 4. 運動器の痛みの治療

- ④したがって、プレガバリンはガバペンチンよりも疼痛軽減効果の発現が早いと考えられている。ただし、プレガバリンは新しい薬剤であるため、臨床使用における長期安全性情報には限りがあるが、国内の帯状疱疹後神経痛および有痛性糖尿病性ニューロパチーにおける52週間投与の試験では安全性が確認されている。

#### SNRI(セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬)(デュロキセチン)

##### ★5

抗うつ薬として承認・市販、有痛性糖尿病性ニューロパチーに対して承認申請中。

- ⑤セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬であるデュロキセチン<sup>★5</sup>は三環系抗うつ薬に比して安全に使用しやすく、心疾患のある患者ではより良い選択肢である。
- ⑥SNRIの鎮痛機序は疼痛下行性抑制系の賦活作用に起因すると考えられている。副作用による投与中止の相対的リスクは低く、薬物レベルをモニタリングする必要はない。
- ⑦デュロキセチンは国内で有痛性糖尿病性ニューロパチー患者を対象とする臨床試験でプラセボに比して疼痛軽減効果が確認されているが、他の神経障害性疼痛疾患については検討されていない。新しい薬剤のため長期安全性情報には限りがあるが、52週間の試験では安全性も確認されている。
- ⑧デュロキセチンは抗うつ薬および抗不安薬でもあるが、これらの作用が疼痛を伴う糖尿病性ニューロパチーに対する有益な鎮痛効果の理由になっているわけではなく、慢性的に疼痛を罹患している患者に対しては付加的効果があると考えられる。糖尿病性ニューロパチー患者の血糖値がやや増加することが明らかにされているが、臨床的に注意すべき心電図変化は認められない。
- ⑨国内で行われた臨床試験では、デュロキセチンの副作用のうち発現率が5%以上でプラセボに比して有意に高かった症状は傾眠と悪心であるが、その程度は軽度または中等度であった。
- ⑩投与初期の副作用の発現を抑制するために20mg/日から治療を開始し、1～2週間後に最適投与量(維持量)40～60mg/日まで増量する。この40～60mg/日という投与量により、デュロキセチンは投与開始後1週目から疼痛軽減効果が得られる(⑤)。海外では60mg/日を1日1回投与と1日2回分割投与とでは有効性が等しいと考えられ、60mg/日を1日2回分割投与のほうが副作用は減少する。
- ⑪日本ではデュロキセチン以外のSNRIとしてミルナシプラン<sup>★6</sup>が利用できるが、神経障害性疼痛に対する有効性をエビデンスとして提示できる臨床試験は国内外で行われておらず、神経障害性疼痛に対して推奨する根拠がない。

##### ★6

うつ病に対して承認・市販。

#### 抗痙攣薬

##### ★7

難治性てんかんに対して承認・市販。

#### ラモトリギン<sup>★7</sup>

- ⑫ラモトリギンに関して、視床痛(脳卒中後疼痛)などいくつかの神経障害性疼痛疾患に対する有効性を裏づける報告が散見されるが、最近発表された大規模無作為化試験での解析では否定的な成績が得られている。

- ◎ ラモトリギンは概して忍容性良好である。
- ◎ 副作用には、浮動性めまい、悪心、頭痛および疲労感などがある。潜在的に重篤な皮膚過敏症反応のリスクを軽減するため、ラモトリギンを使用する場合には低用量から開始し漸増する必要がある。バルプロ酸と併用する際には詳細な経過観察が必要である。
- ◎ 投与は25mg/日より開始して2週間ごとに25mgずつ緩徐に増量する。ラモトリギンの有効投与量は200～400mg/日である。

### トピラマート\*<sup>8</sup>

- ◎ トピラマートは有痛性糖尿病性ニューロパチーに対する有効性を認める報告がある一方で、プラセボに比して効果がないとする報告も多く、腰椎神経根症に対しても有効性が認められなかった。
- ◎ これらの臨床試験では100mgから漸増させて維持量(200～400mg)にするプロトコルが用いられていたが、神経障害性疼痛に対する推奨度は高くない。

### ★8

難治性てんかんに対して承認・市販。

### 抗うつ薬

- ◎ SSRI (選択的セロトニン再取り込み阻害薬) のパロキセチン\*<sup>9</sup>40mg (初期量10～20mg) は有痛性糖尿病性ニューロパチーに対してある程度の有効性を表づける根拠を示したが、フルボキサミン\*<sup>10</sup>とセルトラリン\*<sup>11</sup>は神経障害性疼痛に対する有効性をエビデンスとして提示できる臨床試験は国内外で行われておらず、神経障害性疼痛に対して推奨する根拠がない。
- ◎ SSRIの使用にあたっては、頻度は低いがセロトニン症候群を発症する可能性があり注意を要する。
- ◎ NaSSA (ノルアドレナリン作動性特異的セロトニン作動性抗うつ薬) のミルタザピン\*<sup>12</sup>は神経障害性疼痛に対する有効性をエビデンスとして提示できる臨床試験は国内外で行われておらず、神経障害性疼痛に対して推奨する根拠がない。

### ★9

うつ病、パニック障害、社会不安障害、強迫性障害に対して承認・市販。

### ★10

うつ病、強迫性障害、社会不安障害に対して承認・市販。

### ★11

うつ病・うつ状態、パニック障害に対して承認・市販。

### ★12

うつ病・うつ状態に対して承認・市販。

### まとめ

- ◎ 神経障害性疼痛の薬物療法の基本原則と比較的新規の薬剤の特徴について概説した。神経障害性疼痛の無作為化臨床試験で用いられている研究方法にはばらつきがあり、異なる薬剤を直接1対1で比較するという手法はほとんど行われないため、多くの薬剤の相対的な安全性と有効性を直接比較するのは困難である。
- ◎ これらの薬剤を組み合わせることで有用性についてはほとんど見えないが、臨床的には複数の薬剤を併用したほうが有効性が高いのは明らかである。
- ◎ ただし、神経障害性疼痛の発症機序はさまざまであるため、すべての薬剤を同時に投与すれば、すべての神経障害性疼痛が治療できるというわけではな

#### 4. 運動器の痛みの治療

##### ★ 13 NNT

50%以上の疼痛緩和を有する患者を1人得るために特定の薬物を用いた治療を必要とする総患者数。

##### ★ 14

例：クロスオーバーと平行群間デザインの比較など。

く、個々の患者ごとの病態を考慮し、それに応じた薬物療法を行わなければならない。

- ◎ 鎮痛薬の相対的な有効性を推定するための一つのアプローチとして、NNT (number needed to treat)\*<sup>13</sup>を利用することがあげられる。NNTは治療効果を推定するにとどまるため、試験間のばらつき\*<sup>14</sup>や多くの臨床試験が短い試験期間で行われていることなどから、NNTを用いた有効性の評価が絶対的ではないことを認識しなければならない。
- ◎ 神経障害性疼痛患者は、痛み以外にも不眠やQOLの低下など多くの問題を抱えている。これらの症状には睡眠導入薬や四環系抗うつ薬などが有用なことも多い。
- ◎ したがって、薬物療法における薬剤の選択は疼痛とそれに随伴する症状に対する治療効果に加え、重篤な副作用の発現の有無や費用対効果も考慮しなければならない。

(住谷昌彦, 山田芳嗣)

#### 引用文献

- 1) Devor M. Response of nerves to injury in relation to neuropathic pain. In : McMahon S, editors. Textbook of Pain. E-edition. Philadelphia : Churchill Livingstone : 2005. p.905-24.
- 2) Loeser JD, Treede RD. The Kyoto Protocol of IASP Basic Pain Terminology. Pain 2008 ; 137 : 473-7.
- 3) Bouhassira D, et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. Pain 2008 ; 136 : 380-7.
- 4) Freynhagen R, et al. PainDETECT : A new screening questionnaire to detect neuropathic components in patients with back pain. Curr Med Res Opin 2006 ; 22 : 1911-20.
- 5) Treede RD, et al. Neuropathic pain : Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology 2008 ; 70 : 1630-5.
- 6) Hansson PT, Dickenson AH. Pharmacological treatment of peripheral neuropathic pain conditions based on shared commonalities despite multiple etiologies. Pain 2005 ; 113 : 251-4.
- 7) Dworkin RH, et al. Pharmacological management of neuropathic pain : Evidence-based recommendations. Pain 2007 ; 132 : 237-51.
- 8) Attal N, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. Eur J Neurol 2006 ; 13 : 1153-69.
- 9) Gilron I, et al. Neuropathic pain : A practical guideline for the clinician. CMAJ 2006 ; 175 : 265-75.
- 10) 住谷昌彦ほか. 薬物療法. 小川節郎編. 神経障害性疼痛診療ガイドブック. 東京 : 南山堂 ; 2010. p.44-8.

# Prevalence of Malignant Hyperthermia and Relationship with Anesthetics in Japan

## Data from the Diagnosis Procedure Combination Database

Masahiko Sumitani, M.D., Ph.D.,\* Kanji Uchida, M.D., Ph.D.,\* Hideo Yasunaga, M.D., Ph.D.,†  
Hiromasa Horiguchi, Ph.D.,‡ Yoshiomi Kusakabe, M.D.,§ Shinya Matsuda, M.D., Ph.D.,||  
Yoshitsugu Yamada, M.D., Ph.D.#

### ABSTRACT

**Background:** Malignant hyperthermia (MH) is a rare but life-threatening disease that occurs during general anesthesia. The actual prevalence of MH remains unclear, and the association between MH and various anesthetic drugs remains controversial because of a lack of universal reporting.

**Methods:** Using the Japanese Diagnosis Procedure Combination database, we collected data of inpatients who had general anesthesia between July and December 2006–2008. Patients' age, gender, diagnoses, procedures, and the use of drugs during anesthesia, including volatile agents, muscle relaxants, and propofol, were investigated. Univariate comparisons were made to examine the relationship of each anesthetic drug or demographic factor with the occurrence of MH.

**Results:** Of 1,238,171 surgical patients undergoing general anesthesia, we identified 17 MH patients (odds ratio: 13.7, 95% CI 7.2–20.3 per million). Only one in-hospital death was identified. Men were significantly more likely to contract MH (odds ratio: 3.49; 95% CI 1.14–10.7;  $P = 0.029$ ). No MH patient was found among 19,871 suxamethonium users. The prevalence of MH was relatively high in users of sevoflurane (odds ratio: 15.0; 95% CI 7.1–22.9 per million)

\* Assistant Professor, Department of Anesthesiology and Pain Relief Center, University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan, † Associate Professor, ‡ Assistant Professor, Department of Health Management and Policy, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan, § Clinical Fellow, Department of Anesthesiology and Pain Relief Center, University of Tokyo Hospital, || Professor, Department of Preventive Medicine and Community Health, University of Occupational and Environmental Health, Fukuoka, Japan, # Professor, Department of Anesthesiology and Pain Relief Center, University of Tokyo Hospital.

Received from the Department of Health Management and Policy, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan. Submitted for publication March 28, 2010. Accepted for publication September 23, 2010. Funded by Grants-in-aid for Research on Policy Planning and Evaluation (Grant number: H19-Policy-001) from the Ministry of Health, Labor, and Welfare, Chiyoda, Tokyo, Japan.

Address correspondence to Dr. Sumitani: 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan. sumitanim-ane@h.u-tokyo.ac.jp. Information on purchasing reprints may be found at [www.anesthesiology.org](http://www.anesthesiology.org) or on the masthead page at the beginning of this issue. ANESTHESIOLOGY's articles are made freely accessible to all readers, for personal use only, 6 months from the cover date of the issue.

Copyright © 2010, the American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins. Anesthesiology 2011; 114: 84–90

### What We Already Know about This Topic

- In Japan, the prevalence of malignant hyperthermia was estimated to be 1:60,000

### What This Article Tells Us That Is New

- Using a national database of more than 1.2 million inpatients, malignant hyperthermia was diagnosed in 17 (rate, 1:73,000), and males were three times more likely to be diagnosed

and rocuronium (odds ratio: 24.3; 95% CI 4.9–43.8 per million) compared with nonusers but was not statistically significant.

**Conclusions:** No single drug was significantly associated with the occurrence of MH. Data should be continuously compiled, and further analyses with larger numbers of cases are necessary to identify possible causative agents.

**M**ALIGNANT hyperthermia (MH) is a potentially life-threatening pharmacogenetic disease associated with abnormal intracellular calcium regulation that occurs during general anesthesia.<sup>1</sup> The essential biochemical abnormality of MH is characterized by an increase in the release of calcium ions in skeletal muscle cells caused by genetic mutations mainly in two genes: ryanodine receptor type 1 (RYR1) and CACNA1S.<sup>2</sup> In addition to these genes, more than one MH-susceptible allele has been identified.<sup>3</sup>

In previous Western studies, the estimated prevalence of MH ranged widely from 1:10,000 to 1:220,000.<sup>4,5</sup> In Japan, the prevalence of MH was presumed to be approximately 1:60,000.<sup>6</sup> In New York State, the prevalence of MH was confirmed to be 9.6 per million surgical discharges using a macroscale database.<sup>7</sup> However, these figures were based on rough estimates or data from limited geographical areas. A national prevalence of MH remains unclear because of a paucity of universal reporting in any country.

Investigations on the drugs that might trigger MH have still not reached any conclusions. A well-known potential risk factor for MH is the use of depolarizing muscle relaxants (suxamethonium) or volatile anesthetic agents (sevoflurane, isoflurane, halothane, and enflurane).<sup>1,8–10</sup> However, the association between other anesthetic agents and MH occur-

rence remains unclear. Nondepolarizing muscle relaxants (vecuronium, pancuronium, and rocuronium) are considered to be safer than suxamethonium, but this still has not been fully evaluated. It is controversial whether propofol can induce MH.<sup>11–13</sup>

In this report, we verified the prevalence of MH in Japan and analyzed the relationship between the use of several drugs administered during general anesthesia and the occurrence of MH, using a nationally representative inpatient database, the Japanese Diagnosis Procedure Combination (DPC) database.

## Materials and Methods

### DPC Database

The DPC is a case-mix system, which is similar to the diagnosis-related groups in Medicare in the United States. This patient classification system was launched in 2002 by the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan and linked with a lump-sum payment system. Key objectives of the DPC system are to implement a standardized electronic claims system and to provide transparency of hospital performance.<sup>14</sup> All 82 university teaching hospitals are obliged to adopt the DPC system, but adoption by community hospitals is voluntary. The survey of the DPC hospitals is conducted between July 1 and December 31 each year by the DPC Research Group, in collaboration with the Ministry of Health, Labor, and Welfare.<sup>15–17</sup> Not only administrative claims data, but also detailed patient data, are collected for all inpatients discharged from the participating hospitals between July 1 and December 31. Data are used mainly for profiling practice patterns, refinement of case-mix classification, and health policy planning, such as resource allocation. The survey started in 2003 with 82 teaching hospitals, and the number of participating hospitals steadily has increased: 262 in 2006, 926 in 2007, and 855 in 2008. Today, DPC hospitals are distributed throughout Japan. Data on all the acute-care patient admissions in the participating hospitals were compiled, and the capture rate of patient admissions was 100%. The numbers of patients included were 1.08, 2.99, and 2.86 million in 2006, 2007, and 2008, respectively. The number in 2008 (2.86 million) represented approximately 40% of all inpatient admissions to acute-care hospitals in Japan. All of the data for each patient were recorded at discharge. Hospitals sent all of the anonymous data for each month between July and December to the research group, and data were compiled in the database server in the Department of Health Management and Policy at the University of Tokyo.

The database includes the following data: location of hospitals; patients' age and gender; diagnoses and comorbidities at admission and complications after admission recorded with text data in the Japanese language and the International Classification of Diseases, 10th Revision codes; procedures coded with Japanese original codes; drugs and devices used; lengths of stay; and discharge status.

The DPC database partially corresponds to the Nationwide Inpatient Sample in the United States<sup>18</sup> but has several unique advantages. In the DPC database, complications that occurred after admission are clearly differentiated from comorbidities that were already present at admission. To optimize the accuracy of the recorded diagnoses, physicians in charge are obliged to record the diagnoses with reference to medical charts. At discharge, the diagnoses and comorbidities were registered to the DPC database once per admission. Medical clerks and licensed medical information managers accurately record the dates of all major and minor procedures and of drug administration and device use. Physicians and hospitals have a strong incentive for data compliance because it is mandatory to obtain the DPC-based reimbursement of medical fees.

### Data Extraction

From the DPC database, we identified records of all patients who underwent surgical procedures with general anesthesia in 2006–2008. We extracted information on patients' age and gender and the use of several potentially causative drugs, including volatile anesthetic agents (sevoflurane, isoflurane, enflurane, and halothane), muscle relaxants (suxamethonium, vecuronium, pancuronium, and rocuronium), and propofol.

For the identification of MH patients from the database, we performed a free text search with the term *malignant hyperthermia* (*akusei-konetsu* in Japanese), using Microsoft SQL Server 2008 software (Microsoft Corp., Redmond, WA). With regard to identification of MH patients, a simple search using the specific International Classification of Diseases code for MH (T883) was considered unreliable. Because T883 was rarely used and physicians and medical information managers in Japan were unfamiliar with the choice of T883 code, miscoding, such as a coding of R509 (fever, unspecified), could occur. For this reason, we performed a text-based search to accurately capture all of the patients with a diagnosis of MH. To ensure the reliability of the search results, two authors (Yasunaga and Horiguchi) independently performed these procedures.

Detailed profiles of the MH patients were collected, including age, gender, comorbid diagnoses, surgical procedures, use of causative agents, and use of dantrolene.

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

### Statistics

Univariate logistic regression analyses were performed to examine the relationship of each anesthetic drug or demographic factor with the occurrence of MH. The threshold for

**Table 1.** Patients' Backgrounds and Use of Potentially Problematic Anesthetic Agents (N = 1,238,171)

Patient Characteristics and Anesthetic Agents	N	%
Patient gender		
Male	597,148	48.2%
Female	641,023	51.8%
Patient age (yrs)		
0-29	222,104	18.0%
30-69	650,571	52.6%
≥70	365,496	29.4%
Volatile anesthetic agents		
Sevoflurane	932,771	75.3%
Isoflurane	33,231	2.7%
Halothane	682	0.1%
Enflurane	35	0.0%
Muscle relaxants		
Suxamethonium	19,871	1.6%
Vecuronium	782,899	63.2%
Pancuronium	11,286	0.9%
Rocuronium	246,572	19.9%
Propofol	949,694	76.7%

significance was set at  $P < 0.05$ . All statistical analyses were conducted using the software Statistical Package for Social Sciences version 17.0 (Statistical Package for Social Sciences Inc., Chicago, IL).

## Results

Of 6.9 million inpatients in the DPC database, a total of 1,238,171 surgical patients, who underwent general anesthesia, were identified during the survey period, including 344,224 (27.8%) in teaching hospitals and 893,947 (72.2%) in community hospitals. Table 1 shows the surgical patients' backgrounds and the use of potentially causative anesthetic agents. Overall, 48% of patients were men, and 18% were at least 29 yr of age. Sevoflurane was applied in approximately 75% of patients, whereas isoflurane, halothane, and enflurane were rarely used. Suxamethonium was infused in only 1.6% (19,871) of patients. Approximately 63% were given vecuronium, 20% were given rocuronium, and pancuronium was rarely used. Propofol was administered to 77% of patients.

We identified 17 patients with a diagnosis of MH during the study period. The two authors who independently per-

**Table 2.** Details of Cases with Malignant Hyperthermia

No.	Gender	Age	Diagnosis	Surgery	Dead or Alive	Iso, Hal, Sev, Sux, Vec, Pan, Roc, Pro, Dan							
						Sev	Enf	Sux	Vec	Pan	Roc	Pro	Dan
1	M	49	Acute epidural hematoma	Open craniotomy	Dead	+	-	-	+	-	-	-	+
2	M	12	Acute appendicitis	Appendectomy	Alive	+	-	-	+	-	-	+	+
3	M	28	Acute appendicitis	Appendectomy	Alive	+	-	-	+	-	-	+	+
4	M	59	Rectal carcinoma	Low anterior resection	Alive	+	-	-	+	-	-	+	+
5	M	60	Lung carcinoma	Thoracoscopic lobectomy	Alive	+	-	-	+	-	-	+	+
6	M	64	Metastatic chest wall tumor	Tumor resection	Alive	+	-	-	+	-	-	+	+
7	M	71	Volvulus of sigmoid colon	Hemicolectomy	Alive	+	-	-	+	-	-	+	-
8	M	77	Rectal carcinoma	Low anterior resection	Alive	+	-	-	+	-	-	+	+
9	F	61	Pancreatic head carcinoma	Pancreaticoduodenectomy	Alive	+	-	-	+	-	-	+	+
10	F	80	Thoracic aortic aneurysm	Aortic arch replacement	Alive	+	-	-	+	-	-	+	+
11	M	1	Undescended testicle, bilateral	Orchiopexy	Alive	+	-	-	-	-	-	-	-
12	M	30	Repeated shoulder abarticulation	Shoulder synovectomy	Alive	+	-	-	-	-	+	-	+
13	M	69	Lung carcinoma	Thoracoscopic lobectomy	Alive	+	-	-	-	-	+	+	+
14	F	62	Descending colon carcinoma	Colectomy	Alive	+	-	-	-	-	+	-	-
15	M	19	Auditory ossicle malformation	Tympanoplasty	Alive	-	-	-	-	-	+	+	-
16	M	41	Distal clavicle fracture	Open reduction and internal fixation	Alive	-	-	-	-	-	+	+	-
17	F	2	Severe respiratory depression	Tracheostomy	Alive	-	-	-	-	-	-	+	-

Dan = dantrolene; Enf = enflurane; Hal = halothane; Iso = isoflurane; Pan = pancuronium; Pro = propofol; Roc = rocuronium; Sev = sevoflurane; Sux = suxamethonium; Vec = vecuronium.

**Table 3.** Incidence of Malignant Hyperthermia and the Odds Ratio in Each Subgroup

Characteristics and Anesthetic Agents	Gender and Age	N	MH	Incidence [95% CI] (per 1 Million)	Odds Ratio [95% CI]	P Value
Gender	Females	641,023	4	6.2 [0.12–12.4]	Reference	0.029
	Males	597,148	13	21.8 [9.9–33.6]	3.49 [1.14–10.7]	
Age	≥ 30 yr	1,016,067	12	11.8 [5.1–18.5]	Reference	0.226
	0–29 yr	222,104	5	22.5 [2.8–42.2]	1.91 [0.67–5.41]	
Sevoflurane		932,771	14	15.0 [7.1–22.9]	1.53 [0.44–5.32]	0.505
Vecuronium		782,899	10	12.8 [4.9–20.7]	0.83 [0.32–2.18]	0.831
Rocuronium		246,572	6	24.3 [4.9–43.8]	2.19 [0.81–5.93]	0.122
Propofol		949,694	12	12.6 [5.9–19.9]	0.73 [0.26–2.07]	0.729

CI = confidence interval; MH = malignant hyperthermia.

formed the text-based search obtained the same results. The prevalence was calculated to be approximately 13.7 per million patients (or 1:73,000), and the 95% CI was 7.2–20.3 per million. None of the 1,238,171 patients had a preoperative diagnosis of MH. None of the 17 MH patients had a comorbid disease that was likely to constitute a risk factor for MH (e.g., Duchenne muscular dystrophy).

Table 2 shows the details of the 17 patients with MH. Only one in-hospital death was identified (patient no. 1), a 49-yr-old man, who underwent open craniotomy for acute epidural hematoma, and was given sevoflurane and vecuronium. Of the 17 MH patients, 14 were given sevoflurane, 10 vecuronium, 6 rocuronium, and 12 propofol, whereas no MH patient was found in patients who received isoflurane, halothane, enflurane, suxamethonium, or pancuronium. All 10 patients who were given vecuronium also received sevoflurane. Of the three patients without sevoflurane (patients no. 15, 16, and 17), all received rocuronium and two received propofol. Dantrolene was administered to 11 of 17 MH patients.

Table 3 shows the prevalence of MH in each subcategory, and the results of the univariate logistic regression analyses. Men were approximately 3.5 times more likely to have MH (odds ratio: 3.49; 95% CI 1.14–10.7;  $P = 0.029$ ). The prevalence of MH in patients at least 29 yr of age was relatively high compared with those older than 30 yr (22.5; 95% CI 2.8–42.2 vs. 11.8; 95% CI 5.1–18.5 per million), but the difference was not significant. The rate of MH was relatively high in sevoflurane users (15.0; 95% CI 7.1–22.9 per million) or rocuronium users (24.3; 95% CI 4.9–43.8 per million), but no statistical significance was found for any drug.

## Discussion

### Diagnosis of MH

There are no validated gold-standard MH diagnostic criteria globally. The diagnosis of MH is based on clinical presentation with or without laboratory testing (e.g., caffeine halothane con-

tracture test). In the Clinical Grading Scale developed by Larach *et al.*,<sup>19</sup> differential weighting is given to each of the manifestations of MH, but not all the tests can be performed in an individual MH episode. In Japan, the original MH criteria established by the Japan Society of Anesthesiologists are widely used and consist of two elements: body temperature increase (more than 40°C or more than 38°C with a markedly increasing rate [*i.e.*, > 0.5°C per 15 min]) and other clinical presentations of MH (e.g., tachycardia, arrhythmia, metabolic acidosis, muscle rigidity, and myoglobinuria).

Our study identified 17 patients diagnosed as MH during the study period in Japan, based on the designation as MH by the physicians in charge. The anesthesiologists in charge were responsible for diagnosing MH. However, we could not confirm whether the patients definitely fulfilled the MH criteria because we could not obtain information on the detailed clinical features or laboratory data through the DPC database.

### Prevalence and Patient Fatality Rate in MH

A marked advantage of the DPC database is its population representativeness. According to the Survey of Medical Institutions 2008 in Japan,\*\* the number of surgeries under general anesthesia performed throughout Japan was 187,097 per month. Our survey included 1,238,171 patients during a total of 18 months, which represented approximately 36.8% (1,238,171/18/187,097) of all surgeries under general anesthesia in Japan. Our results showed the actual prevalence of MH (13.7 per 1 million) in the Japanese population between 2006 and 2008, which was similar to the roughly estimated figure (16.7 per 1 million) presented in a previous Japanese report.<sup>6</sup> Our study was the first to confirm the actual nationwide prevalence of MH, based on large-scale cross-sectional data.

According to the reported evidence, the genetic background related to MH seems to be different between Japanese and Western patients. For example, recent progress in screening for causative MH mutations of the RYR1 gene has shown a genetic diagnosis in 30–50% of Swiss MH families, whereas only one Japanese family was reported to have the MH mutation.<sup>20,21</sup> The detection rate of RYR1 mutations in Japanese MH patients was lower than that in North Ameri-

\*\* Survey of Medical Institutions 2008. Vital and Health Statistics Division, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/iryosd/08/index.html>. Accessed August 13, 2010.



can MH patients.<sup>22</sup> Nevertheless, the prevalence of MH in the Japanese population (13.7 per million) was comparable with that in New York State (9.6 per million).<sup>7</sup> Although several genes related to MH have been identified,<sup>2,3</sup> there still may be unknown genetic factors both in Japanese and Western populations. The database may be useful not only for determining MH prevalence in Japanese but also for suggesting the existence of other undetected MH mechanisms. Further studies should be conducted to elucidate other etiologies of MH in any population.

Our results also showed that men were three times more likely to contract MH than women. The prevalence of MH was relatively high in patients aged younger than 30 yr compared with those older than 30 yr. These results coincide with recent Japanese and American reports.<sup>23,24</sup>

In the current study, the patient fatality rate was 5.9% (1 of 17 patients). The patient fatality rate in MH in the 1970s was approximately 70%,<sup>8</sup> whereas a recent North American study reported that of 291 events from 1987 to 2006, 8 (2.7%) resulted in cardiac arrest and 4 (1.4%) resulted in death.<sup>25</sup> In Japan, the patient fatality rate decreased over time, from 42.3% during 1961–1984 to 15.0% during 1985–2004.<sup>23</sup> A possible explanation for the recent decrease in the death rate after MH is the improved system of monitoring and treatment. Widespread use of end-tidal carbon dioxide monitors and continuous body temperature measurement, with improved availability of dantrolene, could have resulted in early detection and improved clinical consequences of MH.<sup>6</sup> In the current study, dantrolene was given to only 11 of 17 MH patients. One possible reason is the availability of dantrolene in Japanese facilities. A previous Japanese study reported that 22.5% of hospitals had no stock of dantrolene in their operating rooms and 3.0% of hospitals had no stock on their premises.<sup>6</sup> Another reason may be that six patients might have responded to other therapies (*e.g.*, active cooling of the body), resulting in successful improvement without dantrolene use. That there were no in-hospital deaths in the six MH patients treated without dantrolene might support this possibility.

### **MH Risk of Anesthetic Agents**

In contrast to the New York database<sup>7</sup> and others,<sup>18</sup> the unique advantage of the DPC database is that it can provide comprehensive information on all drugs given to all inpatients. We could identify the drugs given during anesthesia not only in MH patients but also in all patients undergoing general anesthesia. Therefore, the database enabled us to make a statistical comparison of the rates of MH between users and nonusers of problematic anesthetic agents.

Suxamethonium is a well-known triggering agent of MH. After exposure to this agent, deterioration of calcium homeostasis in the skeletal muscle cells may lead to muscle contracture, metabolic failure, lactic acidosis, and heat production.<sup>1,8</sup> Suxamethonium had commonly been used in

anesthetic induction for decades; however, use of this drug has gradually decreased, and use of vecuronium and rocuronium has gradually increased. Our results showed that suxamethonium was used in only 1.6% of all patients who underwent general anesthesia, and the association between suxamethonium and MH could not be assessed because no MH patient was found among suxamethonium users.

As well as suxamethonium, volatile anesthetics also are considered triggering agents of MH. *In vitro* experiments, animal models, and human case series reports showed the potential risk of sevoflurane for MH.<sup>9,10</sup> Our data showed that sevoflurane was widely used and other volatile agents were rarely used in Japan. Our epidemiologic study indicated a relatively but not significantly high prevalence of MH in sevoflurane users. There was no MH case with volatile anesthetics other than sevoflurane.

Nondepolarizing muscle relaxants are now considered to be much safer than suxamethonium. However, limited evidence suggested a possible MH risk with nondepolarizing muscle relaxants. Several case reports suggested that severe masseter muscle rigidity might have been occasionally induced by administration of a nondepolarizing muscle relaxant.<sup>26,27</sup> Severe masseter muscle rigidity was identified as an early sign of generalized muscle rigidity and one of the signs for evaluating the likelihood of MH.<sup>28</sup> In practice, 32.7% of Japanese MH patients showed severe masseter muscle rigidity,<sup>29</sup> and 50% of Western patients with severe masseter spasms were subsequently confirmed to be MH-susceptible from muscle biopsies and contracture testing.<sup>30–32</sup> Based on these limited data, in the current study, we hypothesized a relationship between nondepolarizing muscle relaxants and MH. The prevalence of MH in vecuronium users was relatively low, and no MH patient was found among the pancuronium users. Furthermore, use of rocuronium also was not statistically or significantly associated with MH. Our results thus supported the conventional consideration that nondepolarizing muscle relaxants are safe; however, the current study did not definitely eliminate a possible association of increased MH occurrence with rocuronium because of a relatively increased risk of MH. Our data might be useful in suggesting to anesthesiologists the possibility of MH when using rocuronium. We should continuously gather follow-up data on the relationship among nondepolarizing muscle relaxants and MH. Furthermore, future studies will be necessary to investigate the direct relationship by means of MH-susceptible muscle biopsy and contracture testing.

Whether propofol can induce MH or not remains controversial.<sup>11–13</sup> Our epidemiologic data showed a relatively low prevalence of MH in propofol users and did not support an association between propofol and MH.

We should consider the possible effect of inhalation of residual volatile agents in the anesthetic circuits. Technical recommendations for the management of patients known to be MH-susceptible include: having clean anesthesia equipment and delivery of 10 l/min oxygen flow through the

equipment for more than 5 min preoperatively; removal of volatile agents from the equipment; and having a fresh carbon dioxide absorbent in the canister or nonrebreathing system.<sup>33</sup> We found three MH patients without exposure to suxamethonium and any volatile anesthetics. It is possible that they might have been accidentally exposed to residual volatile agents in the anesthesia equipment.

### Limitations

Several limitations should be acknowledged. The first limitation is related to the use of an administrative claims database. Generally, the recorded diagnoses in such databases are less well validated than those in planned prospective surveys. However, several advantages of the data submission processes in the DPC database, such as physician-dependent diagnosis reporting, requirement of data entry *via* a strict data format, and mandatory submission linked with reimbursement, maximized the accuracy and consistency of reporting. Second, given the anonymous nature of the database, it is not possible to determine whether the same individual has been noted to have MH more than once during multiple admissions. Third, the database does not include information on patients' signs and symptoms or laboratory data; thus, we could not evaluate the validity of MH diagnosis and the severity of each individual MH episode. Underreporting or biased reporting (withholding sensitive cases) could lead to underestimation of MH events. Fourth, although the database included 40% of acute-care inpatients in Japan, participation in the DPC system was voluntary for each hospital, and patient selection was not based on a random sampling method. The database only included data between July and December, and such a time restriction will cause inaccurate estimation of the incidence of several diseases that show seasonal variation. However, to our knowledge, the occurrence of MH is unlikely to show seasonal variation, and this time restriction should have little effect. Finally, it was not possible to perform a multivariate analysis to examine the concurrent effect of multiple factors, including patient characteristics and drugs used, because of the extreme rarity of MH occurrence. Data should be continuously compiled, and further analysis with larger numbers of cases is necessary.

### References

- Denborough M: Malignant hyperthermia. *Lancet* 1998; 352: 1131-6
- Monnier N, Kozak-Ribbens G, Krivosic-Horber R, Nivoche Y, Qi D, Kraev N, Loke J, Sharma P, Tegazzin V, Figarella-Branger D, Romero N, Mezin P, Bendahan D, Payen JF, Depret T, Maclennan DH, Lunardi J: Correlations between genotype and pharmacological, histological, functional, and clinical phenotypes in malignant hyperthermia susceptibility. *Hum Mutat* 2005; 26:413-25
- Monnier N, Krivosic-Horber R, Payen JF, Kozak-Ribbens G, Nivoche Y, Adnet P, Reyford H, Lunardi J: Presence of two different genetic traits in malignant hyperthermia families. Implication for genetic analysis, diagnosis, and incidence of malignant hyperthermia susceptibility. *ANESTHESIOLOGY* 2002; 97:1067-74
- Ording H: Incidence of malignant hyperthermia in Denmark. *Anesth Analg* 1985; 64:700-4
- Urwyler A, Hartung E: [Malignant hyperthermia]. *Anaesthesist* 1994; 43:557-69
- Suyama H, Kawamoto M, Yuge O: Prevention and treatment of malignant hyperthermia in certified training hospitals in Japan: A questionnaire. *J Anesth* 2002; 16:207-10
- Brady JE, Sun LS, Rosenberg H, Li G: Prevalence of malignant hyperthermia due to anesthesia in New York State, 2001-2005. *Anesth Analg* 2009; 109:1162-6
- Gronert GA, Pessah IN, Muldoon SM, Tautz TJ: Malignant hyperthermia, Miller's Anesthesia, 6th edition. Edited by Miller RD. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, pp 1169-90
- Kunst G, Graf BM, Schreiner R, Martin E, Fink RH: Differential effects of sevoflurane, isoflurane, and halothane on Ca<sup>2+</sup> release from the sarcoplasmic reticulum of skeletal muscle. *ANESTHESIOLOGY* 1999; 91:179-86
- Shulman M, Braverman B, Ivankovich AD, Gronert G: Sevoflurane triggers malignant hyperthermia in swine. *ANESTHESIOLOGY* 1981; 54:259-60
- Migita T, Mukaida K, Hamada H, Kobayashi M, Nishino I, Yuge O, Kawamoto M: Effects of propofol on calcium homeostasis in human skeletal muscle. *Anaesth Intensive Care* 2009; 37:415-25
- Pollock AN, McKenzie AJ, Hodges M, Snoeck MM: Propofol and malignant hyperthermia susceptibility. *Anaesth Intensive Care* 1997; 25:583-5
- Plötz FB, Waalkens HJ, Verkade HJ, Strengers JL, Knoester H, Mandema JM: Fatal side-effects of continuous propofol infusion in children may be related to malignant hyperthermia. *Anaesth Intensive Care* 1996; 24:724
- Matsuda S, Ishikawa KB, Kuwabara K, Fujimori K, Fushimi K, Hashimoto H: Development and use of the Japanese case-mix system. *Eurohealth* 2008; 14:25-30
- Yasunaga H, Yanaihara H, Fuji K, Horiguchi H, Hashimoto H, Matsuda S: Impact of hospital volume on postoperative complications and in-hospital mortality after renal surgery: Data from the Japanese Diagnosis Procedure Combination Database. *Urology* 2010; 76:548-52
- Kadono Y, Yasunaga H, Horiguchi H, Hashimoto H, Matsuda S, Tanaka S, Nakamura K: Statistics for orthopedic surgery 2006-2007: Data from the Japanese Diagnosis Procedure Combination database. *J Orthop Sci* 2010; 15:162-70
- Kuwabara K, Matsuda S, Imanaka Y, Fushimi K, Hashimoto H, Ishikawa KB, Horiguchi H, Hayashida K, Fujimori K, Ikeda S, Yasunaga H: Injury severity score, resource use, and outcome for trauma patients within a Japanese administrative database. *J Trauma* 2010; 68:463-70
- Park B, Messina L, Dargon P, Huang W, Ciocca R, Anderson FA: Recent trends in clinical outcomes and resource utilization for pulmonary embolism in the United States: Findings from the nationwide inpatient sample. *Chest* 2009; 136: 983-90
- Larach MG, Localio AR, Allen GC, Denborough MA, Ellis FR, Gronert GA, Kaplan RF, Muldoon SM, Nelson TE, Ording H, Rosenberg H, Waud BE, Wedel DJ: A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. *ANESTHESIOLOGY* 1994; 80:771-9
- Girard T, Urwyler A, Censier K, Mueller CR, Zorzato F, Treves S: Genotype-phenotype comparison of the Swiss malignant hyperthermia population. *Hum Mutat* 2001; 18:357-8
- Ichihara Y, Sasaki J, Kikuchi H, Ozawa M, Goto Y, Nonaka I: [Preliminary report: First identification of known mutation in the ryanodine receptor gene in a Japanese malignant hyperthermia pedigree.] *Masui* 2000; 49:404-6
- Ibarra M CA, Wu S, Murayama K, Minami N, Ichihara Y, Kikuchi H, Noguchi S, Hayashi YK, Ochiai R, Nishino I: Malignant hyperthermia in Japan: Mutation screening of the

- entire ryanodine receptor type 1 gene coding region by direct sequencing. *ANESTHESIOLOGY* 2006; 104:1146-54
23. Migita T, Mukaida K, Kawamoto M, Kobayashi M, Yuge O: Fulminant-type malignant hyperthermia in Japan: Cumulative analysis of 383 cases. *J Anesth* 2007; 21:285-8
  24. Larach MG, Gronert GA, Allen GC, Brandom BW, Lehman EB: Clinical presentation, treatment, and complications of malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006. *Anesth Analg* 2010; 110:498-507
  25. Larach MG, Brandom BW, Allen GC, Gronert GA, Lehman EB: Cardiac arrests and deaths associated with malignant hyperthermia in north america from 1987 to 2006: A report from the north american malignant hyperthermia registry of the malignant hyperthermia association of the United States. *ANESTHESIOLOGY* 2008; 108:603-11
  26. Jenkins JG: Masseter muscle rigidity after vecuronium. *Eur J Anaesthesiol* 1999; 16:137-9
  27. Albrecht A, Wedel DJ, Gronert GA: Masseter muscle rigidity and nondepolarizing neuromuscular blocking agents. *Mayo Clin Proc* 1997; 72:329-32
  28. Hopkins PM: Malignant hyperthermia: Advances in clinical management and diagnosis. *Br J Anaesth* 2000; 85:118-28
  29. Mukaida K, Maehara Y, Osawa K, Yuge O: [The relationship between muscle rigidity and CICR speed.] *Masui-to-Sosei* 1997; 33:S77-82
  30. Rosenberg H, Fletcher JE: Masseter muscle rigidity and malignant hyperthermia susceptibility. *Anesth Analg* 1986; 65:161-4
  31. Littleford JA, Patel LR, Bose D, Cameron CB, McKillop C: Masseter muscle spasm in children: Implications of continuing the triggering anesthetic. *Anesth Analg* 1991; 72:151-60
  32. Carroll JB: Increased incidence of masseter spasm in children with strabismus anesthetized with halothane and succinylcholine. *ANESTHESIOLOGY* 1987; 67:559-61
  33. Baker K, Raines DE: Intraanesthetic problems, *Clinical Anesthesia Procedures of the Massachusetts General Hospital*, 5th edition. Edited by Hurford WE, Balilin MT, Davison JK, Haspel KL, Rosow C. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1998, pp 287-312

## Case Report

# Complex Regional Pain Syndrome Revived by Epileptic Seizure Then Disappeared Soon during Treatment with Regional Intravenous Nerve Blockade: A Case Report

Masahiko Sumitani,<sup>1</sup> Arito Yozu,<sup>2</sup> Toshiya Tomioka,<sup>1</sup> Satoru Miyauchi,<sup>3</sup>  
and Yoshitsugu Yamada<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Anesthesiology and Pain Relief Center, The University of Tokyo Hospital, Tokyo 113-0033, Japan

<sup>2</sup>Department of Rehabilitation Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo 113-0033, Japan

<sup>3</sup>Kobe Advanced ICT Research Center, National Institute of Information and Communications Technology, Kobe 651-2492, Japan

Correspondence should be addressed to Masahiko Sumitani, sumitanim-ane@h.u-tokyo.ac.jp

Received 20 December 2010; Accepted 3 March 2011

Academic Editor: Masahiko Kawaguchi

Copyright © 2011 Masahiko Sumitani et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

We present a case of complex regional pain syndrome (CRPS), in which symptoms, including burning pain and severe allodynia, were alleviated by using a regional intravenous nerve blockade (Bier block) combined with physiotherapy, but reappeared following an epileptic seizure. Symptoms disappeared again following control of epileptic discharges, as revealed by single-photon emission computed tomography (SPECT) and electroencephalography (EEG) results. Although systemic toxicity of a local anesthetic applied by Bier block was suspected as a cause of the first seizure, the patient did not present any other toxic symptoms, and seizures repeatedly occurred after Bier block cessation; the patient was then diagnosed as having temporal symptomatic epilepsy. This case suggests that symptoms of CRPS may be sustained by abnormal brain conditions, and our findings contribute to the understanding of how the central nervous system participates in maintaining pain and allodynia associated with CRPS.

## 1. Introduction

Complex regional pain syndrome (CRPS) causes extreme pain. Dysfunctions of the peripheral nervous system, including the sensory and sympathetic nervous systems, are typically considered to sustain CRPS. The central nervous system (CNS) has also been reported to play an important role in CRPS emergence and maintenance [1]. Although many clinical studies on CRPS and studies using animal models have been conducted, the pathophysiological mechanism of CRPS is not yet clear [2–5]. Here, we report a case of a CRPS patient whose pain was improved by a regional intravenous nerve blockade combined with physiotherapy; however, CRPS relapsed into intolerable pain and severe allodynia following an epileptic seizure. Recurrent CRPS then rapidly improved through the control of epileptic discharges. During epileptic episodes, we investigated the CRPS patient using single-photon emission computed tomography (SPECT) and electroencephalography (EEG). Our findings may contribute

to the understanding of how the CNS participates in maintaining CRPS-related pain and allodynia.

## 2. Case Report

A 65-year-old woman with aortic regurgitation following infectious endocarditis had undergone twice aortic valve replacement procedures within 2 months. After the second operation, more than 3 weeks were required before she could be weaned from intensive treatment, including artificial ventilation and sedative drug administration. Following recovery from heart failure, sedative drug administration was discontinued. The patient's clouded consciousness persisted for several days, but she did not show signs of epilepsy. At that time, a computed tomography (CT) scan of the brain showed a diffuse lacunar infarction but no distinct lesion. As the patient's consciousness increased, she complained of intense pain and allodynia originating from the neck and radiating to