

Limitations

Several limitations to this study should be acknowledged. The first is 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, maximize the accuracy and consistency of reporting. Second, the database does not include actual doses of each anesthetic that might affect patient outcome. Detailed information about patients' signs and symptoms or laboratory data are also missing; thus, it is impractical with the present data to determine whether introduction of remifentanyl affected postoperative LOS and in-hospital mortality.

In conclusion, our data revealed a rapid increase in the proportion of surgeries using remifentanyl following its introduction in 2007. Comorbidities including diabetes mellitus, hypertension, liver cirrhosis, and chronic renal failure were positively associated and epidural anesthesia and coexisting cardiac diseases were negatively associated with the use of remifentanyl. Postoperative LOS was reduced in 2007, and total cost was comparable in the 2 years, indicating higher drug acquisition costs for remifentanyl could be offset by reduced postoperative hospital LOS.

Acknowledgments This study was funded by Grants-in-Aid for Research on Policy Planning and Evaluation (grant number: H19-Policy-001) from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.

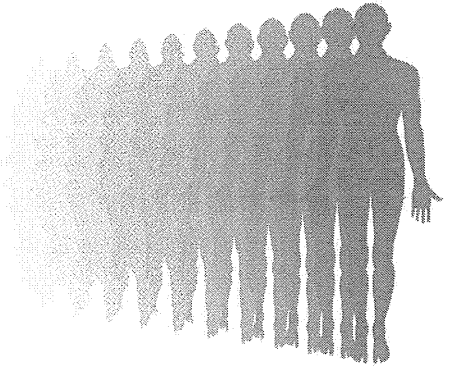
References

- Horiguchi H, Yasunaga H, Hashimoto H, Matsuda S. Impact of drug-eluting stents on treatment option mix for coronary artery disease in Japan. *Circ J*. 2010;74:1635–43.
- van Vollenhoven RF. Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5:531–41.
- Ligthart S, Vlemmix F, Dendukuri N, Brophy JM. The cost-effectiveness of drug-eluting stents: a systematic review. *CMAJ*. 2007;176:199–205.
- Clergue F, Auroy Y, Péquignot F, Jouglu E, Lienhart A, Laxenaire MC. French survey of anesthesia in 1996. *Anesthesiology*. 1999;91:1509–20.
- Cohen MM, Rose DK, Yee DA. Changing anesthesiologists' practice patterns. Can it be done? *Anesthesiology*. 1996;85:260–9.
- Egan TD. Remifentanyl pharmacokinetics and pharmacodynamics. A preliminary appraisal. *Clin Pharmacokinet*. 1995;29:80–94.
- Kapila A, Glass PS, Jacobs JR, Muir KT, Hermann DJ, Shiraishi M, Howell S, Smith RL. Measured context-sensitive half-times of remifentanyl and alfentanil. *Anesthesiology*. 1995;83:968–75.
- Komatsu R, Turan AM, Orhan-Sungur M, McGuire J, Radke OC, Apfel CC. Remifentanyl for general anaesthesia: a systematic review. *Anaesthesia*. 2007;62:1266–80.
- 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.
- Sumitani M, Uchida K, Yasunaga H, Horiguchi H, Kusakabe Y, Matsuda S, Yamada Y. Prevalence of malignant hyperthermia and relationship with anesthetics in Japan. Data from the diagnosis procedure combination database. *Anesthesiology*. 2011;114:84–90.
- 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.
- Yasunaga H, Yanaihara H, Fuji K, Horiguchi H, Hashimoto H, Matsuda S. Impact of hospital volume on postoperative complications and in-hospital mortality following renal surgery: data from the Japanese Diagnosis Procedure Combination Database. *Urology*. 2010;76:548–52.
- Matsui H, Hashimoto H, Horiguchi H, Yasunaga H, Matsuda S. An exploration of the association between very early rehabilitation and outcome for the patients with acute ischaemic stroke in Japan: a nationwide retrospective cohort survey. *BMC Health Serv Res*. 2010;10:213.
- 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.
- Morita K, Kawashima Y, Irita K, Iwao Y, Seo N, Tsuzaki K. Perioperative mortality and morbidity in the year 2000 in 520 certified training hospitals of Japanese Society of Anesthesiologists with a special reference to age: report of Japanese Society of Anesthesiologists Committee on Operating Room Safety. *Masui (Jpn J Anesthesiol)*. 2002;51:1285–1296 (in Japanese with English abstract).
- Iwao Y, Kawashima Y, Seo N, Kobayashi T, Goto Y, Morita K, Irita K, Tsuzaki K, Dohi S, Tanaka Y, Shiraishi Y, Tozaki Y, Nakao Y, Japan Society of Anesthesiologist Committee on Operating Room Safety. Perioperative mortality and morbidity for the year 2000 in 532 Japanese Society of Anesthesiologists certified training hospitals with a special reference to surgical sites: report of the Japan Society of Anesthesiologists Committee on Operating Room Safety. *Masui (Jpn J Anesthesiol)*. 2002;51:791–800 (in Japanese with English abstract).
- McGavock H, Webb CH, Johnston GD, Milligan E. Market penetration of new drugs in one United Kingdom region: implications for general practitioners and administrators. *Br Med J*. 1993;307:1118–20.
- Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, Cowan AR, Cowan JA Jr, Wu CL. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *JAMA*. 2003;290:2455–63.
- Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology*. 1995;82:1474–506.
- Elliott P, O'Hare R, Bill KM, Phillips AS, Gibson FM, Mirakhor RK. Severe cardiovascular depression with remifentanyl. *Anesth Analg*. 2000;91:58–61.
- Pedersen T. Evidence-based anaesthesia and health economics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006;20:347–60.
- Scott LJ, Pery CM. Spotlight on remifentanyl for general anaesthesia. *CNS Drugs*. 2005;19:1069–74.
- Nomura H, Nakayama T. The Japanese healthcare system: the issue is to solve the "tragedy of the commons" without making another. *Br Med J*. 2005;331:648–9.

24. Stachnik J. Inhaled anesthetic agents. *Am J Health Syst Pharm.* 2006;63:623–34.
25. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, Kerger H, Turan A, Vedder I, Zernak C, Danner K, Jokela R, Pocock SJ, Trenkler S, Kredel M, Biedler A, Sessler DI, Roewer N, IMPACT Investigators. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med.* 2004;350:2441–51.
26. De Hert SG, Turani F, Mathur S, Stowe DF. Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesth Analg.* 2005;100:1584–93.
27. von Dossow V, Luetz A, Haas A, Sawitzki B, Wernecke KD, Volk HD, Spies CD. Effects of remifentanyl and fentanyl on the cell-mediated immune response in patients undergoing elective coronary artery bypass graft surgery. *J Int Med Res.* 2008;36:1235–47.
28. Fearon KC, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M, Revhaug A, Dejong CH, Lassen K, Nygren J, Hausel J, Soop M, Andersen J, Kehlet H. Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clin Nutr.* 2005;24:466–7.

【テーマ①】

痛みの質的評価



1: 東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター, 2: 東京大学医学部附属病院整形外科・脊椎外科

住谷昌彦¹⁾, 竹下克志²⁾, 原 慶宏²⁾, 山田芳嗣¹⁾

はじめに

「痛み」(Pain)は“組織の実質的ないし潜在的な傷害と関連した、あるいはこのような傷害と関連して述べられる不快な感覚的かつ情動的体験”と国際疼痛学会(International Association for the Study of Pain; IASP)によって定義されているとおり、主観的な身体経験である。このような主観的な経験を臨床的に、なおかつ科学的に正しく扱うことを目的として、疼痛の量的評価とともに質的評価も行われてきた。

疼痛の量的評価としては、疼痛強度を数値化する visual analogue scale (VAS) や numerical rating scale (NRS) が主に用いられている。このような量的評価尺度は重症度評価や治療効果の判定を簡便に行えるが、痛みという主観的な身体経験を表すためには不十分である。われわれが日常的に経験する痛みを例に挙げると、皮膚を鉋で切ったときの痛みと筋肉が攣ったときの痛みが同じ強さであったとしても疼痛の性質は大きく異なり、さらに、これらの疼痛に対する生体反応は皮膚に対する疼痛刺激では交感神経系が興奮(血圧や脈拍が上昇)する一方で、筋骨格系に対する疼痛刺激では交感神経系がむしろ抑制される傾向にあることが知られ¹⁾、疼痛の量的評価(強度)だけでなく疼痛の質的評価も重要である。

疼痛の質的評価方法では、マギル疼痛質問票(Mc

Gill pain questionnaire)が最も有名で国際的にも非常に広く用いられている²⁾。マギル疼痛質問票には78個の痛みの性質を表す単語(例:ズキズキ、切り裂かれるような、灼かれるような、圧迫されるような、など)が列挙されており、それぞれの単語が20の特徴(例:空間的、時間的、温度的、など)に分類され、さらにそれぞれの特徴を4つの要因(感覚的、情動的、評価的、その他)に大別することができる。疼痛は不快な感覚的かつ情動的な身体経験であるため、感覚面のみならず情動面についても質的に評価できるマギル疼痛質問票はその臨床的有用性が非常に高く、さらに、78単語から選択された単語の合計数や単語に付与された点数の合計得点から、疼痛の質的評価だけでなく量的評価も網羅的に行うことができる。

痛みの性質を利用した疼痛疾患の診断

がんが内臓に浸潤したがん疼痛患者の多くは“重苦しい”や“ズキズキした”痛みの性質を訴える一方、肺がんによる腕神経叢浸潤の患者は“電気が走るような”や“ビリビリした”痛みの性質を訴えることが多い。このように疼痛の発症機序に応じて痛みの性質が異なることが示唆されており、マギル疼痛質問票を用

いて疼痛疾患の病態解明(分類)が行われている³⁾。がん疼痛以外にも、虚血性疼痛の病態解明や侵害情報を伝達する神経線維(A δ 線維、C線維)ごとの障害をマギル疼痛質問票で明らかにする試み⁴⁾などが報告されている。

このような、痛みの性質から疼痛疾患の病態を推測する方法論の可能性から、われわれは疼痛発症機序がまだ不明瞭な complex regional pain syndrome (CRPS) type I 患者の疼痛が、炎症性疼痛であるか神経障害性疼痛であるかを判別することを試みたが、疼痛の性質からは明確な結果を得ることはできなかった。このことから、CRPS 患者の発症機序が炎症性疼痛と神経障害性疼痛の両機序を併せもつ混合性疼痛機序に起因することが考えられる。

痛みの性質を利用した 神経障害性疼痛のスクリーニング

さまざまな疼痛疾患のなかでも、神経障害性疼痛の性質は詳細に調査されており、マギル疼痛質問票の78単語のうち、神経障害性疼痛患者がしばしば訴える疼痛の性質(いいかえると、疼痛専門医が神経障害性疼痛と診断した患者からしばしば聴取される疼痛の性質)が明らかにされている。マギル疼痛質問票では78単語についての煩雑な調査を必要とするため、より簡便に神経障害性疼痛に特徴的な5~7単語だけを調査する神経障害性疼痛スクリーニング質問票が各国で開発されており、本邦独自のスクリーニング質問票も存在する⁵⁾。いずれのスクリーニング質問票も内容は類似しており、神経障害性疼痛に特徴的な痛みの性質が列挙されており、それらを点数化して神経障害性疼痛であるか否かをスクリーニングできる。臨床現場では、患者の訴える痛みを神経障害性疼痛か否か(つまり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神経障害性疼痛の可能性がきわめて高い、可能性が高い、要素が含まれている、可能性がほとんどないという臨床に即した段階的なス

クリーニングを行うことができるため、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、続く治療方針の決定に対する有用性が期待できる。実際、ドイツのグループが開発した PainDETECT(図1)はこれまで筋骨格系の機械的刺激や炎症がその主病態とされてきた慢性腰痛にも神経障害性疼痛の要素が含まれていることを明確に示し⁶⁾、神経障害性疼痛に対する治療薬の導入が容易に図れるようになった。

痛みの性質に応じた神経障害性疼痛の 重症度評価と治療効果判定

これまでわれわれは、四肢切断後の幻肢痛や脊髄損傷後疼痛患者に対して鏡を用いた神経リハビリテーション治療(鏡療法)を行い、“ナイフで刺されているような”、“電気ショックのような”など、皮膚表面で感じているような痛みの性質には鏡療法は無効である一方、“関節を捻られるような”、“筋肉を絞られるような”など、深部組織で感じているような痛みの性質にはきわめて有効であることを明らかにした⁷⁾。痛みの性質の違いはその病態に起因しているため、痛みの性質に応じて治療効果が異なることは妥当であると考えられる。このような観点から、神経障害性疼痛患者に特徴的な痛みの性質10個それぞれについての重症度を点数化し、それらを合計することによって総合的な重症度を評価する神経障害性疼痛に特化した質問票(neuropathic pain symptom inventory ; NPSI)も開発されている(図2)⁸⁾。われわれは、自己免疫性脊髄炎による神経障害性疼痛をNPSIで評価すると疼痛の性質によって治療効果が異なることを経験している⁹⁾。このように、NPSIを用いて神経障害性疼痛治療の知見を蓄積することによって、痛みの性質に応じて特異的に有効な治療方法の発見や、神経障害性疼痛の病態解明に繋がる可能性があると考えられる。


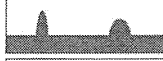

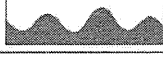
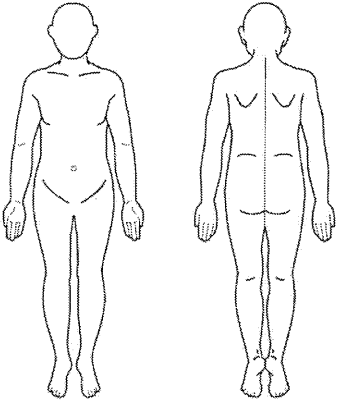
painDETECT		痛みの質問票								
日付		名前								
いま現在のあなたの痛みは 10 点満点でどの程度ですか？										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
なし										最大
過去 4 年間で最も激しい痛みはどの程度でしたか。										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
なし										最大
過去 4 年間の痛みの平均レベルはどの程度ですか。										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
なし										最大
あなたの痛みの経過を表す図として、どれが最もあてはまりますか？ □印にチェックを付けてください。										
	持続的な痛みで、痛みの程度に若干の変動がある	<input type="checkbox"/>								
	持続的な痛みで、ときどき痛みの発作がある	<input type="checkbox"/>								
	痛みがときどき発作的に強まり、それ以外のときは痛みがない	<input type="checkbox"/>								
	痛みがときどき発作的に強まり、それ以外のときも痛みがある	<input type="checkbox"/>								
痛みのある場所を図に示してください。										
										
痛みはほか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□	激しい□	非常に激しい□					
ビリビリしたり、チクチク刺したりするような感じ(蟻が歩いているような、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□	激しい□	非常に激しい□					
痛みがある部位を軽く触られる(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□	激しい□	非常に激しい□					
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□	激しい□	非常に激しい□					
冷たいものや熱いもの(お風呂のお湯など)によって痛みが起きますか？										
一度もない□	ほとんどない□	少しある□	ある程度ある□	激しい□	非常に激しい□					
痛みのある場所に、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□	激しい□	非常に激しい□					
痛みがある部位を、少しの力(指で押す程度)で押ししても痛みが起きますか？										
一度もない□	ほとんどない□	少しある□	ある程度ある□	激しい□	非常に激しい□					
一度もない	ほとんどない	少しある	ある程度ある	激しい	非常に激しい					
□ ×0=0	□ ×1=□	□ ×2=□□	□ ×3=□□□	□ ×4=□□□□	□ ×5=□□□□□					
総数 □□ (最大 35 点)										

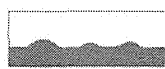


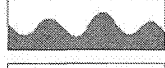
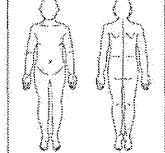
図1 PainDETECT 日本語版

painDETECT 痛みの質問票のスコア

日付 名前

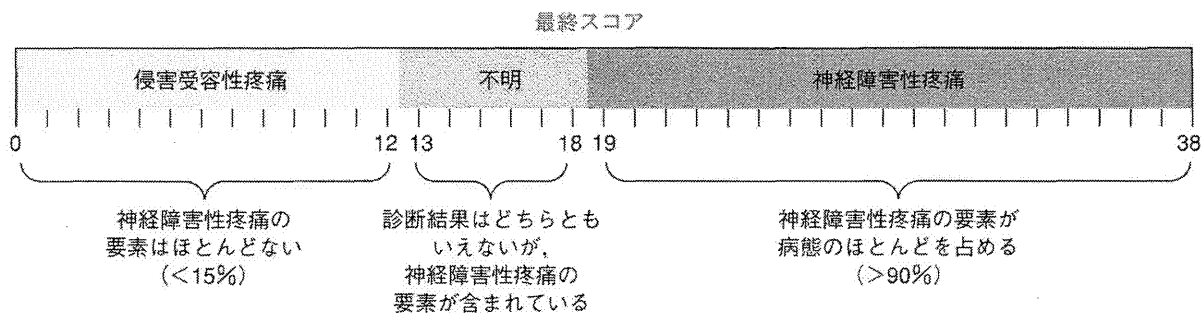
「痛みの質問票」の総スコアをここに書き写してください。
 総計

該当する痛みの経過のパターンと痛みの広がりの有無に応じて、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。

- 
持続的な痛みで、痛みの程度に若干の変動がある
0
- 
持続的な痛みで、ときどき痛みの発作がある
-1 (これに印をつけた場合)
- 
痛みがときどき発作的に強まり、それ以外のときは痛みがない
+1 (これに印をつけた場合)
- 
痛みがときどき発作的に強まり、それ以外のときも痛みがある
+1 (これに印をつけた場合)
- 
痛みの広がり
+2 (はいの場合)

最終スコア

スクリーニング結果



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。

Curr Med Res Opin 2006 ; 22 : 1911-20 を改変
 責任監訳：東京大学医学部附属病院麻酔科痛みセンター 住谷昌彦

PainDETECT は慢性腰痛症のうち神経障害性疼痛(神経根障害による腰痛)をスクリーニングするために開発され、ドイツでその妥当性・有用性が検証されたものである。ここに示した PainDETECT 日本語版は筆者が和訳後、日英 2 言語使用の一般人が英訳して和訳に不適切な箇所がないかを検証したものである。PainDETECT 日本語版の妥当性・有用性は検証中である。(文献 6 から改変して引用した図を文献 10 から許可を得て掲載)

神経障害性疼痛重症度評価ツール (neuropathic pain symptom inventory) 日本語版

日 付：
 名 前：
 性 別：男 女
 年 齢：

あなたが感じている神経系の障害によって引き起こされる疼痛にはいくつかのタイプがあることが知られています。“自発痛”，すなわち疼痛刺激がないにもかかわらず起こる痛みを感じていて、そしてその痛みはずっと続いているか、あるいは発作的に痛みが起こっていると思います。さらに、痛みを感じている場所の皮膚表面をこすられたり押されたり、冷たいもので触られたりすると痛みが生じたり、自発痛が強くなる可能性があります。この質問票は、あなたが感じているさまざまなタイプの疼痛に対して、あなたの主治医がよりの確に評価し、よりよい治療へと繋げることを目的としています。

あなたが感じている“自発痛”（刺激がなくても感じる痛みのこと）について教えてください。以下の質問で、あなたが過去 24 時間に感じた“自発痛”の平均的な強さを最もの確に表す数字を選んでください（下記の数字のうち、1つだけ○で囲んでください）。0 は、下記の質問にあるような自発痛を感じていなかったことを意味します。

1. 焼けつくような自発痛がありますか？
 (ない) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (想像しうる最も強い焼けつくような痛み)
2. 絞り上げられるような自発痛がありますか？
 (ない) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (想像しうる最も強い絞り上げられるような痛み)
3. 圧迫されるような自発痛がありますか？
 (ない) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (想像しうる最も強い圧迫されるような痛み)
4. 過去 24 時間のうち、どれくらいの時間“自発痛”がありましたか？
最も適切なものを下記のうちから 1つを選んでください。
 - ・ 12 時間以上、持続的にあった _____
 - ・ 8～12 時間の間 _____
 - ・ 4～7 時間の間 _____
 - ・ 1～3 時間の間 _____
 - ・ 1 時間以内 _____

ここからの質問は、あなたが感じている“発作痛(発作的に起こる痛みのこと)”について教えてください。以下の質問で、あなたが過去 24 時間に感じた“発作痛”の平均的な強さを最もの確に表す数字を選んでください（下記の数字のうち、1つだけ○で囲んでください）。0 は、下記の質問にあるような発作痛を感じていなかったことを意味します。

(右頁につづく)

図 2 神経障害性疼痛重症度評価ツール (neuropathic pain symptom inventory ; NPSI) 日本語版

5. 電気ショックのような発作痛がありますか？

(ない) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (想像しうる最も強い電気ショックのような痛み)

6. 刃物で刺されるような発作痛がありますか？

(ない) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (想像しうる最も強い刺されるような痛み)

7. 過去 24 時間のうち、どれくらいの回数、“発作痛”がありましたか？最も適切なものを下記のうちから 1 つ選んでください。

- ・ 20 回以上
- ・ 11～20 回
- ・ 6～10 回
- ・ 1～5 回
- ・ 0 回(発作痛はなかった)

ここからは、痛みを感じている皮膚表面をこすられたり押されたり、あるいは冷たいもので触られたりすると痛みが起こったり、自発痛が強くなる“誘発痛”について質問します。

以下の質問で、あなたが過去 24 時間に感じた“誘発痛”の平均的な強さを最も的確に表す数字を選んでください(下記の数字のうち、ひとつだけ○で囲んでください)。

0 は、下記の質問にあるような誘発痛を感じていなかったことを意味します。

8. 痛みを感じている場所の皮膚をこすられると疼痛が起こったり、自発痛が強くなりますか？

(ない) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (想像しうる最も強い痛みが誘発される)

9. 痛みを感じている場所の皮膚を押されると疼痛が起こったり、自発痛が強くなりますか？

(ない) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (想像しうる最も強い痛みが誘発される)

10. 痛みを感じている場所を冷たいもので触れると疼痛が起こったり、自発痛が強くなりますか？

(ない) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (想像しうる最も強い痛みが誘発される)

ここからは、痛みを感じている場所に痛み以外の異常な感覚があるかについての質問です。

以下の質問で、あなたが過去 24 時間に感じた異常感覚の平均的な強さを最も的確に表す数字を選んでください(下記の数字のうち、1 つだけ○で囲んでください)。

0 は、下記の質問にあるような異常感覚を感じていなかったことを意味します。

11. 針でチクチクとつつかれるような感覚はありますか？

(ない) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (想像しうる最も強いチクチクとした感覚)

12. ビリビリとした痺れたような感覚はありますか？

(ない) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (想像しうる最も強い痺れ感覚)

(Pain 108 : 248-257, 2004 より和訳)

10 個の疼痛の性質を自発痛、発作痛、誘発痛、異常感覚の要素に分類し、それぞれについて点数化することによって痛みの性質と要素に応じた重症度評価ができる。NPSI 日本語版は筆者が和訳後、日英 2 言語使用の一般人が英訳して和訳に不適切な箇所がないかを検証したものである。NPSI 日本語版の妥当性・有用性は検証中である。
(文献 8 から改変して引用した図を文献 10 から許可を得て掲載)

■ おわりに

痛みは身体の傷害に関連した不快な感覚的経験であると同時に情動的な経験である。患者の訴える疼痛は情動的因子によって大きく影響を受ける。このような情動的因子の存在を無視しては、疼痛に対する治療は成功しない。たとえば、健常者が骨折や捻挫すれば「〇〇関節の周囲がズキズキと痛み、〇〇関節を運動したり過重するとズキーンと痛みが増強する」というような表現をすることが一般的である。その一方で、情動的因子の関与が大きい患者の痛みの訴えは「〇〇関節がなんとなく痛く、過重とか関係なく常に痛む」とか「腰が痛いんだけど…、とにかく痛い(痛みの性質を答えられない)」というような不確定な表現が用いられていることをしばしば経験する。つまり、痛みの性質の具体性が低い際には、痛みの訴えに身体的な傷害の要素(身体感覚的因子)が少なく情動面の要素が大きいことを示唆し、それに応じて治療戦略を変更することが必要であると考えている。このように痛みを量的だけでなく質的にも評価することは、慢性疼痛患者にとって非常に有益であると考えている。

References

- 1) Burton AR, Birznieks I, Bolton PS et al : *J Physiol* 587 : 183-193, 2009
- 2) Melzack R : *Pain* 1 : 277-299, 1975
- 3) Wilkie DJ, Huang HY, Reilly N, Cain KC : *J Pain Sympt Manage* 22 : 899-910, 2001
- 4) Beissner F, Brandau A, Henke C et al : *Plos One* 23 : e12944, 2010
- 5) 小川節郎 編：神経障害性疼痛診療ガイドブック。南山堂，東京，2010，付録
- 6) Freynhagen R, Baron R, Gockel U et al : *Curr Med Res Opin* 22 : 1911-1920, 2006
- 7) Sumitani M, Miyauchi S, McCabe CS et al : *Rheumatology* 47 : 1038-1043, 2008
- 8) Bouhassira D, Attal N, Fermanian J et al : *Pain* 108 : 248-257, 2004
- 9) 平井純子, 住谷昌彦, 富岡俊也ほか：日臨麻会誌(in press)
- 10) 住谷昌彦, 山田芳嗣(エルゼビア・ジャパン社 編)：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—。Excerpta Medica, 2010, pp.1-28

慢性疼痛症候群の標準的治療

住谷昌彦^{*,**}

Masahiko SUMITANI, MD, PhD

山田芳嗣^{*}

Yoshitsugu YAMADA, MD, PhD

1. 痛みは身体面だけの問題ではなく、また心理面だけの問題ではない。痛みは常に身体的情動的問題であることを認識しなければいけない。
2. 慢性疼痛治療の第一歩は、慢性疼痛患者の問題点を生物心理社会的モデルに基づいて多面的に評価することである。
3. 慢性疼痛症候群に対する標準的治療は、複数の異なる専門領域を持つ医療職者が連携して集学的にアプローチすることである。

はじめに

「痛み」は、“An unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms such damage (組織の実質的ないしは潜在的な傷害と関連した、あるいはこのような傷害と関連して述べられる不快な感覚的、情動体験)”と定義¹⁾されている通り、身体のみ、あるいは心理のみの問題ではなく、身体要因と心理要因は常に共存し、身体的な痛みの認知は心理因子によってさまざまに影響を受ける。よって、「痛みは身体だけの問題だから治療も身体に対してのみ行う」あるいは「心理療法は心理的な問題を抱える疼痛患者に対してのみ有効である」などと考えるのは誤りである。さらに、慢性疼痛患者の多くは、痛み以外に睡眠障害や日中の眠気、意欲の低下、不安、抑うつ傾向、食欲不振、日常生活の活動度の低下など非常に多くの activities of daily living (ADL) や quality of life (QOL) 上の問題を抱えている²⁾。

慢性疼痛疾患の中でも特に重症度が高いことが知られている神経障害性疼痛患者のQOLを、ヨーロッパで標準的に用いられているQOL尺度のEQ-5Dで評価すると、平均的な神経障害性疼痛患者のEQ-5Dは0.4~0.6、重症神経障害性疼痛では0.2前後とされる³⁾(表)。EQ-5Dは0を死亡した状態、1を健康な状態とし0~1の間の数字でQOLを評価する尺度で、EQ-5D=0.4~0.5はがん終末期患者が日常生活を床上で過ごしているQOLと同程度であり、また、EQ-5D=0.2は心筋梗塞患者が絶対安静状態で生活しているQOLと同程度である。このように慢性疼痛患者のQOL障害は著しく、慢性疼痛自体が治療対象としての“疾患”であることが認識されなければならない。

本稿では、疾患として認識される慢性疼痛症候群に対する標準的治療について概説する。

慢性疼痛症候群に対する標準的治療とは？—患者評価の視点から

慢性疼痛症候群に対する治療を実践し成功させるためには、患者の問題点を評価し患者にとって真に必要な治療を厳選することが必須である。アメリカ麻酔科学会が提唱する慢性疼痛治療指針⁴⁾でも患者評価 (patient evaluation) として、現病歴とこれまでの治療歴とその反応性、理学所見

*東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター
(〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1)

**大阪大学大学院医学系研究科生体統御医学麻酔集中治療医学講座

表 EQ-5Dによる神経障害性疼痛患者のQOL評価（文献3より改変して引用した表を文献18より許可を得て引用）

	疼痛強度の 平均値 (NRS)	神経障害性疼痛患者の EQ-5D (平均値)	重症例 (NRS 7 以上) の EQ-5D
神経障害性疼痛疾患	4.8/10	0.44	0.16
糖尿病性ニューロパチー	5.0/10	0.41~0.50	0.2
帯状疱疹後神経痛	4.2~4.6/10	0.60~0.61	0.25~0.27
三叉神経痛	4.2/10	0.56	0.3
*健常者		1.0	
*死亡		0.0	

(運動, 感覚, 自律神経系), ADL/QOL, 既往歴, 職業歴 (職業上の問題), 精神心理学的問題, 過去の薬物の不適切な使用の既往などについての網羅的な評価を推奨することが冒頭に記載されている。

痛みは, 身体のみ, あるいは心理のみの問題ではなく, 身体的な痛みの認知は心理因子や社会的因子によってさまざまに影響を受けるため, 個々の慢性疼痛患者が抱える問題点を生物心理社会的モデルに基づいて層別化して評価しなければいけ

ない (図1)⁵⁾。このモデルは, “疾患は生物学的な因子 (例: 組織傷害) とともに必ず心理学的および社会的因子を含んでいる” ことを提唱する概念的モデルである。 “疾患は何らかの組織傷害 (だけ) に起因して発症する” とする生物医学還元モデル (論) が古来より医学分野では支配的であったが, 慢性疼痛疾患はこの考えだけでは明らかに不十分であり, 生物心理社会的モデルの導入が必要である。現状の本邦の慢性疼痛診療では痛みの発生源 (= 解剖学的傷害) を検索すること

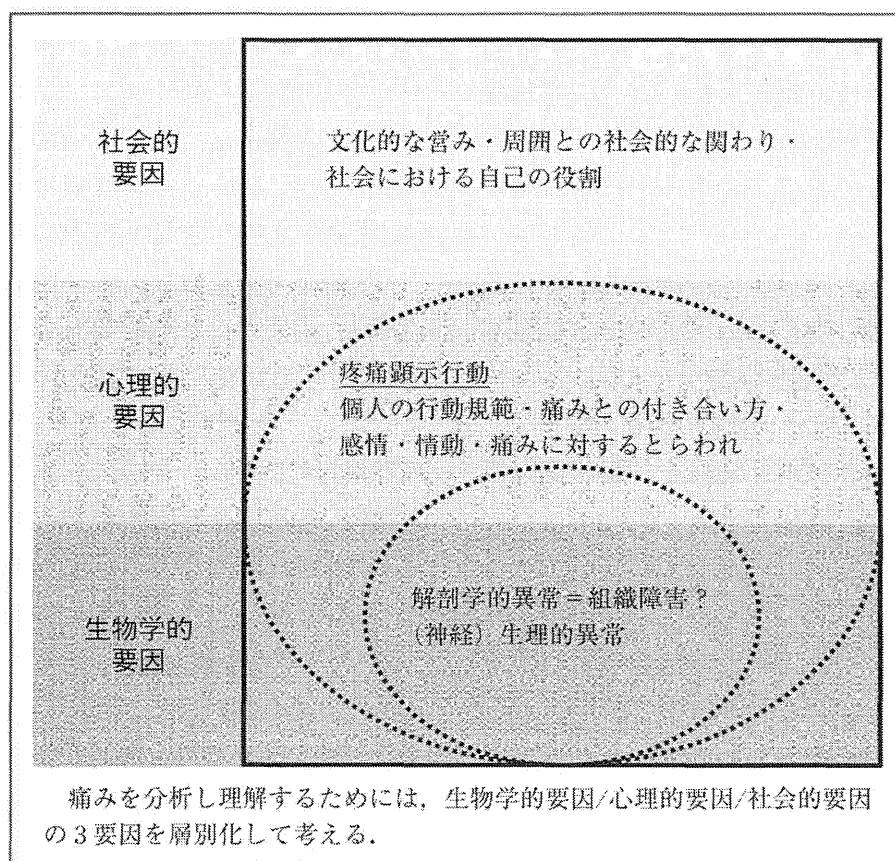


図1 痛みの生物心理社会的モデル (文献5より改変して引用)

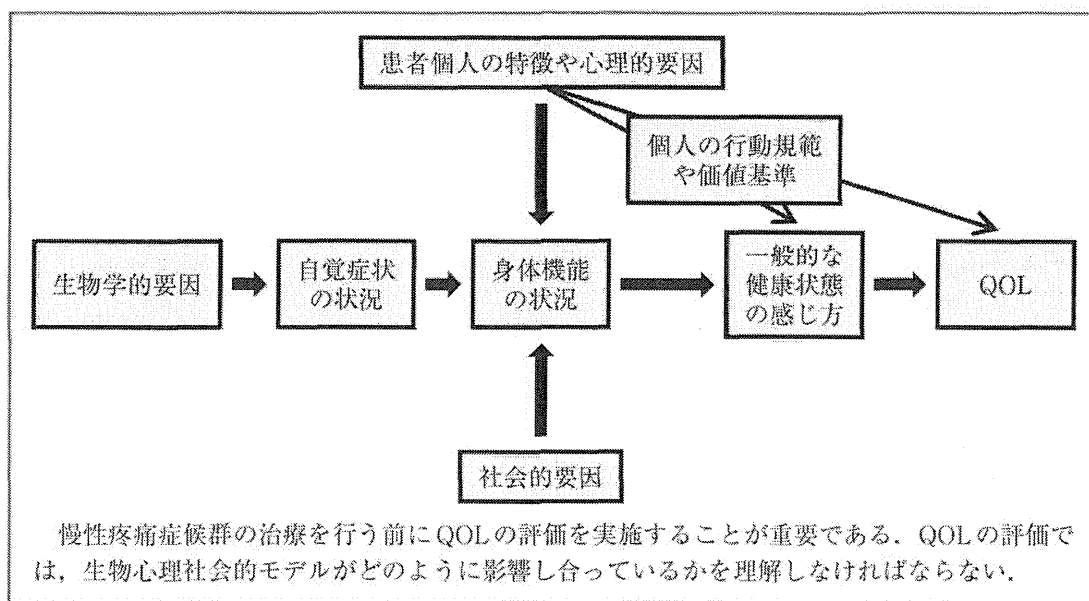


図2 生物心理社会的モデルに基づく QOL 評価 (文献6より改変して引用)

に評価が集中し、まだまだ心理的要因および社会的要因への評価・理解が不十分である。あるいは、患者の訴える痛みが治療抵抗性の際に、その説明として心理的要因や社会的要因を後付けして解釈するような姿勢がしばしば見受けられる。明らかな組織の傷害の有無に関係なく、患者の痛みの訴えには常に生物心理社会的要因が含まれていることを銘記しなければならない。この生物心理社会的モデルの導入は、慢性疼痛に対する標準療法である集学的アプローチを実践する上で、最も費用対効果が優れていることが明らかにされている。

生物心理社会的モデルに基づいた患者評価に続いて、それらの生物心理社会的因子が患者の症状や身体機能、一般的な健康状態から QOL にどのように影響を与えているかを検討する (図2)⁶⁾。このような一連の患者評価を実践して初めて、真に患者に有益な治療を展開できる。

治療：集学的アプローチ

慢性疼痛症候群の治療では、生物心理社会的モデルのすべての因子に対して多面的に対応しなければならない。その治療のゴール設定は、疼痛が十分に緩和することだけでなく、有意義な日常生活を過ごし、精神心理的な問題を持たないように設定する必要がある。つまり、治療ゴールを短絡

的に疼痛の寛解と設定するだけでは不十分であり、また痛みが十分に緩和せず継続しても、身体的障害に対して妥当な ADL への回復と、それに続く QOL の向上を目標にしなければならない。このような治療目標を設定し達成するためには、複合性局所疼痛症候群 (CRPS: complex regional pain syndrome) の治療として提唱されているアルゴリズムが理に適っている (図3)⁷⁾。

この治療アルゴリズムでは、初期療法として薬物療法を設定し、続く多面的なアプローチの主幹をリハビリテーションに置き、患肢の“機能障害に対する治療”を最も優先している。神経ブロックや神経刺激療法などの“疼痛に対する治療”を並行して行うことを推奨しているが、これら“疼痛に対する治療”は“機能障害に対する治療 (リハビリ)”を促進するための補助療法であるとの位置付けである。さらに、慢性疼痛患者の抑うつ状態、不安、怒り感情など心理社会的要因が疼痛に随伴する問題行動 (疼痛顕示行動) に関連していることから、リハビリや疼痛に対する治療に並行して“心理面に対する治療”も同時に行うことが推奨されている。これらの治療を単独の疼痛診療を専門とする医療職者が行うこともあるが、患者の生物心理社会的問題が複雑であれば、複数の異なる専門領域を持つ医療者が連携して集学的に展開するチーム医療を実践する必要がある。複数

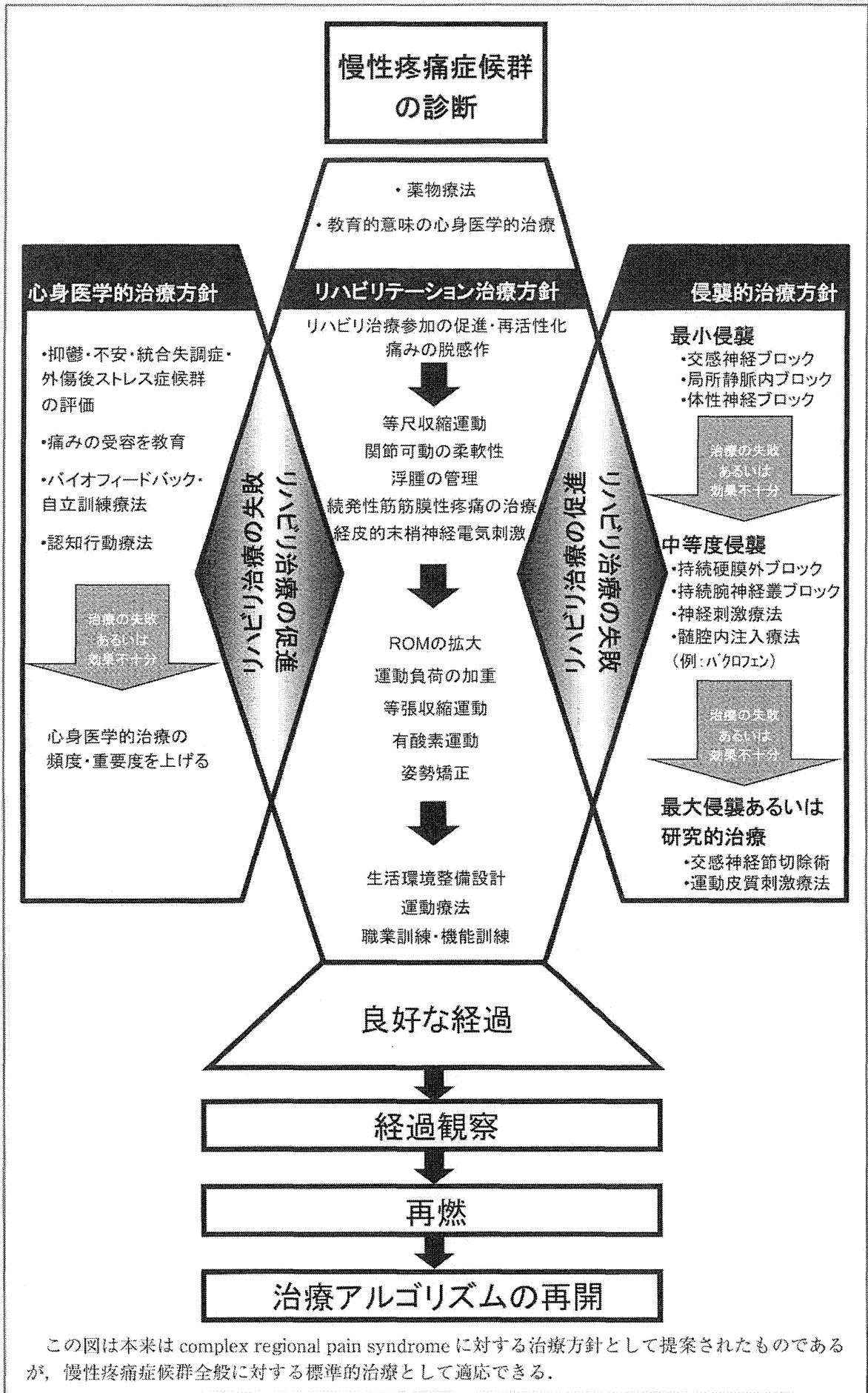


図3 慢性疼痛症候群に対する標準的治療の模式図 (文献7より改変して引用)

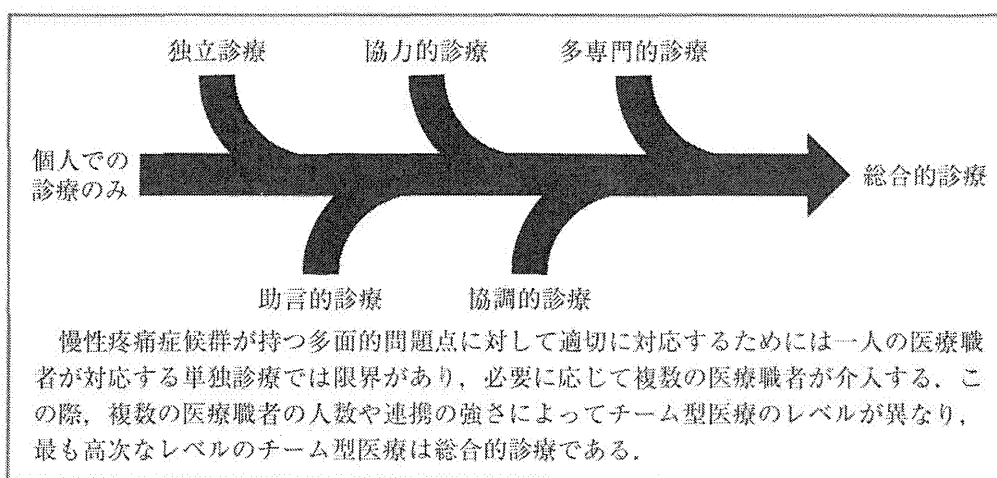


図4 慢性疼痛症候群に対する集学的治療の形態（文献8より改変して引用）

の医療職者が連携する程度はさまざまで、慢性疼痛患者の重症度に応じてその意義や方法は異なる（図4）⁸⁾。

●**独立診療** (parallel practice)：異なる専門領域を持つ複数の医療職者が個々の診療スペースで自分の担当領域だけを独立して診療する。

●**助言的診療** (consultative practice)：ある医療職者が自身が専門とする領域以外の問題点に対して、別の医療職者に助言を求めることで単独で対応する。

●**協力的診療** (collaborative practice)：各々の症例の必要性に応じて複数の医療職者が情報共有を行って診療する。チーム医療の最も原始的な連携である。

●**協調的診療** (coordinated practice)：複数の医療職者が互いの診療内容に配慮して診療する。

●**多専門的診療** (multidisciplinary practice)：慢性疼痛患者が抱える複雑な生物心理社会的問題点に対して、医師・看護師・理学/作業療法士など多岐にわたる医療職者が専門領域に関する治療を行う。個々の医療職者が独自の治療目標を設定する。

●**総合的診療** (interdisciplinary practice)：多岐にわたる医療職者が一つの診療ユニットに集結し、互いの診療内容について理解し有機的に連携しつつ、個々の専門領域に関する治療を行う。チーム医療として最も高次の連携である。

総合的チーム医療の実践は、患者評価の段階から開始することが望ましい。一人の医療職者だけ

で評価を行うよりも複数の医療職者がダブルチェック（場合によってはトリプルチェック）する、あるいは各医療職者が専門としている分野の評価（例：整形外科医が外傷歴から解剖学的な神経損傷の妥当性を判断する、神経内科医が電気生理学的検査を行うなど）を個別に担当することによって診断精度の向上が期待できる。ただし各医療職者は、患者から得られた所見を自身が専門とする分野の一般的な臨床知見と照らし合わせて判断するため、異なる医療職者間で意見が相違することがある。そのような場合を想定して、医療連携を行う際には、あらかじめ一人の医療職者が総括する役目を担うようにしておく。総合的チーム医療を実践する際に、個々の医療職者が治療の目標を漫然と「疼痛の消失」と設定してしまうと満足な治療効果を得ることが難しくなり、疼痛に対する不安や苦悩 (suffering) を強め疼痛顕示行動（ドクターショッピングを繰り返したり、疼痛の重篤度をアピールするために過剰に患部をかばい日常生活活動度を著しく低下させたりするような病的な行動）を悪化させてしまう。このような疼痛顕示行動を回避するためにも、それぞれの専門分野について治療開始前にベースラインとしての患者の状態を評価し治療効果判定の基準とし、まず患者の努力によって達成可能な初期目標を設定し段階的に治療目標を高めていくことが重要である。初期目標の設定に際しては、他の医療職者が用いる評価方法をチームに所属する全員が理解し議論できなければならない。医療連携を統括する立場

の医療職者は、それぞれの専門分野毎に得られた評価をすり合わせることによって情報を共有し、俯瞰的な治療計画を作成する。

治療の初期目標および俯瞰的な治療計画は、生物心理社会的モデルに基づいて、①疼痛強度の緩和と、②ADLの向上の2つの視点から設定する。この2つの治療目標は独立して治療効果が得られるわけではなく、相乗的に作用し合うため、両方を治療対象とする重要性を医療職者全員が理解しておかねばならない⁹⁾。

①の疼痛の緩和に対する治療の初期療法は薬物療法である。その際、薬物療法で予想される効果・副作用を十分に教育し、患者の自己判断で服薬量を増減したりしないように服薬コンプライアンスを高めなければならない。チーム医療の際には、薬物療法を行う医療職者同士が緊密に連絡を取り合い、相乗的な効果・副作用が現れる薬剤の使用には厳に注意を要する（例：麻酔科医が抗痙攣薬を投与し精神科医が同時に抗うつ薬を投与すると、治療効果の判定が困難となるだけでなく、服薬初期には眠気・ふらつきが強く転倒のリスクがある）。さらに薬物療法に関わる医療職者がその目標を疼痛緩和だけに設定すると、患者は薬物療法の実践に固執し、偽薬物依存 pseudoaddiction（心理的高揚感を得ることを目的に薬物を摂取する薬物依存 addiction とは異なり、痛みから解放されることを目的に執拗に薬物を求めること）¹⁰⁾と呼ばれる病的な行動を繰り返してしまう。薬物療法は一義的に疼痛緩和のみを目的としているのではなく、不眠や抑うつ気分、食思低下など疼痛に随伴する諸症状の緩和も目標としていることを説明し、これにより、治療によって副作用が出現しても患者は前向きに受け止めることができる。ここで示した疼痛緩和に関わる問題点は、薬物療法に限らずすべての治療法に共通する問題である。したがって、それぞれの医療職者が担当する治療法について pseudoaddiction を回避し治療コンプライアンスを高めなければならない。

②のADLの向上のためには、痛みが組織傷害に伴うという認識（急性痛モデル）から、有意義な日常生活を過ごすために治療が必要であると認

識させる問題解決型の“痛みとの付き合い方”を教育しなければならない。このことを踏まえて日常生活活動度の初期目標を設定する。具体的には、現在の身体機能で行える運動や日常生活動作を繰り返すことを目標に設定し、それらが徐々に達成されるにつれて、日常生活動作に即した新しい行動内容を治療目標に追加していく。実現可能な目標を常に立案することが治療の継続のためには重要であり、段階的に運動内容の負荷を上げていくことが望ましい。その際、日常生活活動度の向上に携わるリハビリ関連医療職者だけでなく他の医療職者も、患者が新しい運動能力を獲得できたことを患者自身に適宜教示し、患者が自己効力感（自分自身の問題処理能力に対する自信）を得られるように留意する¹¹⁾。

日常生活活動度の最終治療目標は、病院で受けるリハビリ内容を患者が日常生活内で実践しADLを拡大させることである。このような日常生活活動度の向上のためには、患者に長期的な視点で生活様式の変化を受け入れさせなければならず、患者の意欲と自助努力に依存する。したがって、そのような患者の意欲を医療職者が正当に評価し、患者の意欲が持続するように支持していかねばならない^{12~14)}。神経障害性疼痛のように神経系の解剖学的・生理学的変化を伴う病態では、慢性的に遷延する疼痛に対する認識の誤りだけが疼痛の原因でないことは明白であるが、臨床的には疼痛顕示行動の増強のように疼痛に伴う行動規範の認識が歪曲されていることが少なくない。よって、神経障害性疼痛のような身体的障害が明白な慢性疼痛症候群に対しても、心理面に配慮した治療（あるいは専門医療職者が診療に参加すること）を、神経系の解剖学的・生理学的変化に対する治療と同時に実践することによってこれらの治療効果を高め、患者のADLおよびQOL向上に寄与する地固め療法的な位置付けであると考えられる¹⁵⁾。

患者に対する介入だけでなく、総合的チーム医療では、患者周囲の人々（主に家族）にも「痛みとは？慢性疼痛症候群とは何か？」、「治療のために何をすべきか？何をすべきでないか？」、「患

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¹⁶⁾。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¹⁷⁾。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. 脊椎脊髄ジャーナル 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 : 曷川元 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. 病棟に必要な心機能・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 : 曷川元 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

Dual oscillator model of the respiratory neuronal network generating quantal slowing of respiratory rhythm

Amit Lal · Yoshitaka Oku ·
Swen Hülsmann · Yasumasa Okada ·
Fumikazu Miwakeichi · Shigeharu Kawai ·
Yoshiyasu Tamura · Makio Ishiguro

Received: 25 May 2009 / Revised: 10 March 2010 / Accepted: 24 May 2010 / Published online: 11 June 2010
© The Author(s) 2010. This article is published with open access at Springerlink.com

Abstract We developed a dual oscillator model to facilitate the understanding of dynamic interactions between the parafacial respiratory group (pFRG) and the preBötzing complex (preBötC) neurons in the respiratory rhythm generation. Both neuronal groups were modeled as groups of 81 interconnected pacemaker neurons; the bursting cell model described by Butera and others [model 1 in Butera et al. (J Neurophysiol 81:382–397, 1999a)] were used to model the pacemaker neurons. We assumed (1) both pFRG

and preBötC networks are rhythm generators, (2) preBötC receives excitatory inputs from pFRG, and pFRG receives inhibitory inputs from preBötC, and (3) persistent Na⁺ current conductance and synaptic current conductances are randomly distributed within each population. Our model could reproduce 1:1 coupling of bursting rhythms between pFRG and preBötC with the characteristic biphasic firing pattern of pFRG neurons, i.e., firings during pre-inspiratory and post-inspiratory phases. Compatible with experimental results, the model predicted the changes in firing pattern of pFRG neurons from biphasic expiratory to monophasic inspiratory, synchronous with preBötC neurons. Quantal slowing, a phenomena of prolonged respiratory period that jumps non-deterministically to integer multiples of the control period, was observed when the excitability of preBötC network decreased while strengths of synaptic connections between the two groups remained unchanged, suggesting that, in contrast to the earlier suggestions (Mellen et al., Neuron 37:821–826, 2003; Wittmeier et al., Proc Natl Acad Sci USA 105(46):18000–18005, 2008), quantal slowing could occur without suppressed or stochastic excitatory synaptic transmission. With a reduced excitability of preBötC network, the breakdown of synchronous bursting of preBötC neurons was predicted by simulation. We suggest that quantal slowing could result from a breakdown of synchronized bursting within the preBötC.

Action Editor: K. Sigvardt

A. Lal · Y. Oku (✉)
Department of Physiology, Hyogo College of Medicine,
Nishinomiya, Hyogo, 663-8501, Japan
e-mail: yoku@hyo-med.ac.jp

A. Lal · S. Kawai · Y. Tamura · M. Ishiguro
The Institute of Statistical Mathematics,
Minato-ku, Tokyo, 106-8569, Japan

S. Hülsmann
Abteilung Neuro- und Sinnesphysiologie,
Zentrum Physiologie und Pathophysiologie
and DFG Research Center Molecular Physiology
of the Brain, Georg-August-Universität,
Humboldtallee 23, 37073 Göttingen, Germany

Y. Okada
Department of Medicine, Tsukigase Rehabilitation
Center, Keio University, Izu,
Shizuoka, 410-3215, Japan

F. Miwakeichi
Graduate School of Engineering,
Chiba University, Chiba-shi,
Chiba, 263-8522, Japan

Keywords Rhythm coupling · Neuronal networks ·
Respiratory rhythm generation · Quantal slowing ·
Numerical simulation

1 Introduction

Two putative respiratory rhythm generators, the parafacial respiratory group (pFRG) (Onimaru et al. 1988; Onimaru and Homma 2003) and the preBötzinger complex (preBötC) (Smith et al. 1991), exist in the mammalian brainstem. The two neuronal groups, separately identified, are thought to play important roles in the generation and maintenance of respiratory rhythm (Feldman and Janczewski 2006; Onimaru and Homma 2006; Oku et al. 2007) at least in the neonatal period, although the primary site of the respiratory rhythm generation is still controversial (Feldman and Del Negro 2006). There are a number of neuronal behaviors that characterize the respiratory network in brainstem spinal cord preparations of neonatal rodents. First, the firing pattern of preinspiratory (Pre-I) neurons, a subset of neurons within pFRG, typically consists of three phases: (1) firing preceding the inspiratory phase, (2) suppression of firing during the inspiratory phase, originally referred to as inspiration-related inhibition of the Pre-I firing (IIPI), and (3) firing during the post-inspiratory phase, which is not seen in preBötC preinspiratory neurons (Smith et al. 2007). Second, IIPI consistently disappears after removing chloride-mediated inhibition, resulting in overlapping of Pre-I neuronal firing and inspiratory neuronal firing (Onimaru et al. 1990). Third, opioids do not affect Pre-I neurons but depress preBötC inspiratory neurons (Gray et al. 1999). As a consequence of dynamic interactions between pFRG and preBötC, respiratory periods jump non-deterministically to integer multiples of the control period, and the phenomenon was referred to as quantal slowing (Mellen et al. 2003; Barnes et al. 2007). Synaptic connections and interactions between the neuronal groups to explain the characteristic behaviors have been proposed (Onimaru et al. 1990; Ballanyi et al. 1999). Specifically, the observation of quantal slowing has led to a hypothesis that two rhythmically active networks interact to generate respiratory rhythm and quantal slowing results from transmission failure from pFRG to preBötC networks (Mellen et al. 2003). However, in such a complex dynamic system, it is imperative to evaluate descriptive assumptions by simulating phenomena using a computational model.

In the present study, we demonstrate a computational model consisting of two groups of bursting neurons, representing pFRG and preBötC neuronal groups. We assume that pFRG provides excitatory inputs to preBötC and preBötC provides inhibitory connections to pFRG (Onimaru et al. 1990; Ballanyi et al. 1999). We then analyzed the influences of changes in strengths of excitatory and inhibitory synaptic connec-

tions between the two neuronal groups on the coupling pattern of bursting activities in these groups. Finally, we evaluated the effects of reducing excitability of preBötC neurons on the respiratory period, and considered the mechanism that causes non-deterministic jump of respiratory period to integer multiples of the control periods. Interestingly, we found that the quantal slowing occurs without assuming suppressed excitatory synaptic transmission.

Similar attempts to simulate quantal slowing phenomenon by dynamic interactions between the two rhythm generating networks has been made by Joseph and Butera (2005) and Wittmeier et al. (2008) earlier. In both studies, pFRG and preBötC were represented by only a pair of pacemaker neurons, presuming that any ‘lumped’ effects of the interaction should apply at the full-blown network level (Wittmeier et al. 2008). Joseph and Butera (2005) used a simple canonical model of pacemaker neurons to represent the pFRG and preBötC. However, it is difficult to correlate cellular properties with model parameters in such a canonical model. Further, in their result, quantal slowing accompanied abrupt changes in firing pattern of Pre-I neurons, i.e., emergence of post-inspiratory burst that was absent in the control period, which is inconsistent with experimental findings (Mellen et al. 2003). Wittmeier et al. (2008) adopted a Hodgkin-Huxley type realistic neuronal model described by Butera et al. (1999a) and substituted stochastic synaptic transmission for the deterministic excitatory synaptic inputs to preBötC from pFRG to simulate quantal slowing. However, there is no physiological basis supporting that opioids cause stochastic synaptic transmission. Moreover, if the stochastic nature of synaptic transmission is essential for producing quantal slowing then the phenomenon is not entirely a characteristic of the model under consideration but also of an undefined additional mechanism resulting in stochastic dynamics of the synaptic transmission. In the present study, we have conducted a large scale simulation by modeling both pFRG and preBötC as groups of 81 pacemaker neurons to test whether the essential features of the activity of a rhythm generating network may be adequately captured by replacing it by a single pacemaker neuron, and more specifically, to test whether the quantal slowing phenomenon requires stochastic dynamics of the synaptic transmission. Our simulation predicted that the reduction of excitability in preBötC network could result in intermittent failure of preBötC neurons to produce synchronized bursting and could cause quantal slowing even if we did not assume stochastic dynamics of the synaptic transmission. We suggest that the

quantal slowing phenomenon is an intrinsic characteristic of the rhythm-generating network and stochastic synaptic transmission is unnecessary to explain the quantal slowing phenomenon. Our results are in agreement with the general conception that quantal slowing phenomenon results due to general loss of sensitivity within the preBötC group but, more importantly, they suggest towards the possibility of a different mechanism for its cause.

2 Methods

2.1 Formulation of dual oscillator model

The model consists of two neuronal groups of bursting neurons, *NeuronGroup1* and *NeuronGroup2*; representing the pFRG and preBötC rhythm generating networks, respectively. We assume that both pFRG and preBötC independently constitute rhythm-generating networks, and pFRG network excites preBötC network, and preBötC network inhibits pFRG network (Fig. 1(a)). In our model, we assume that bursting neurons within each of *NeuronGroup1* and *NeuronGroup2* are mutually coupled by excitatory synaptic connections to form a rhythm generating network. Therefore, the constituent neurons of *NeuronGroup2* are excitatory neurons. It is unrealistic to assume that

the excitatory neurons of *NeuronGroup2* inhibit *NeuronGroup1*. A more realistic model would be a three neuronal group model as depicted in Fig. 1(b); the third neuronal group, *NeuronGroup3*, is formed of inhibitory neurons, which receives excitatory synaptic input from *NeuronGroup2* and provides inhibitory synaptic input to *NeuronGroup1* (Kuwana et al. 2006). However, for simplicity, if we assume that the bursting dynamics of *NeuronGroup3* follow the bursting activities of *NeuronGroup2*, then the *NeuronGroup3* in Fig. 1(b) essentially becomes a copy of *NeuronGroup2*. Thus, the need of explicitly incorporating *NeuronGroup3* is eliminated and computational effort required is minimized. Therefore, we use the model depicted in Fig. 1(a) as our *Dual Oscillator Model*.

2.2 Formulation of neuronal groups

Both neuronal groups, *NeuronGroup1* and *NeuronGroup2*, were modeled as groups of 81 interconnected pacemaker neurons. The mathematical model of bursting cells described by Butera and others (*model 1* in Butera et al. 1999a) were used to model the pacemaker neurons in our model. We assume that each cell receives excitatory and inhibitory synaptic inputs. Therefore, the rate of change in membrane potential (V) of a cell is modified from the original model as:

$$C \frac{dV}{dt} = -I_{NaP} - I_{Na} - I_K - I_L - I_{syn(e)} - I_{syn(i)} \quad (1)$$

where C is the whole cell capacitance (pF), V is membrane potential (mV), t is time (ms), I_{NaP} is a persistent Na^+ current, I_{Na} is a fast Na^+ current, I_K is a delayed-rectifier K^+ current, I_L is a passive leakage current, $I_{syn(e)}$ is the sum of excitatory synaptic currents, and $I_{syn(i)}$ is the sum of inhibitory synaptic currents. C is set to 21 pF (Smith et al. 1992; Butera et al. 1999a). Equations and parameter sets to compute intrinsic membrane currents (I_{NaP} , I_{Na} , I_K and I_L) are those presented in the previous paper (Butera et al. 1999a) unless otherwise noted.

We assume that each neuron receives excitatory synaptic inputs from other neurons belonging to the same group L as well as from neurons belonging to a different group M :

$$I_{syn(e)} = \left(\sum_{l \in L} g_{syn(int)}^l \cdot s_{int}^l \right) (V - E_{syn(e)}) + \left(\sum_{m \in M} g_{syn(ext)}^m \cdot s_{ext}^m \right) (V - E_{syn(e)}) \quad (2)$$

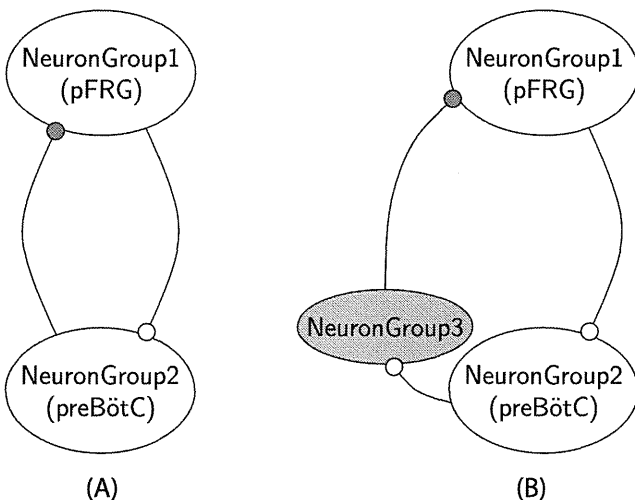


Fig. 1 (a) Dual Oscillator Model: *NeuronGroup1* (pFRG) provides excitatory synaptic input to *NeuronGroup2* (preBötC) and *NeuronGroup2* provides inhibitory synaptic input directly to *NeuronGroup1*. (b) Three neuronal group model: Similar to *Dual Oscillator Model* except that an inspiratory interneuron group, *NeuronGroup3* is added. *NeuronGroup3* receives excitatory inputs from *NeuronGroup2* and inhibit *NeuronGroup1*. Open and closed circles represent excitatory and inhibitory synaptic connections, respectively