



慢性術後痛の予防

はじめに

20 年少し前に Macrae が初めて手術後に生じる慢性疼痛に記述して以来、この痛みに対しては特に関心が寄せられてきた[19]。手術を受ける人々の数は年間 4,000 万人近くに上るが、そのうち 10 人中 1 人 (10%) が慢性術後痛 (CPSP - Chronic Postsurgical Pain) を発症し、100 人中 1 人 (1%) には生活の質 (QOL) に悪影響を及ぼす重篤な CPSP が生じている。この CPSP 患者の 35~57% には神経障害が存在し[20]、痛みの重篤度を高めると共に QOL の劣化を引き起こしている[1]。これらの知見は最近設立された急性期から慢性期までの移行期の痛みを管理するサービス (TPS - transitional pain services) からの報告によっても裏付けられている[2]。

急性疼痛から慢性疼痛への移行は複雑なプロセスであり、さまざまなレベルにおいて複数のメカニズムが関わっている[3]。現時点での知見から示唆される機序は、末梢 (組織損傷部位) と中枢 (脊髄と脊髄より上位) の両方での感作が関与するとされている[4]。脊髄興奮性プロセスを標的とする薬物および/または末梢免疫および中枢グリア細胞による炎症誘発性メディエーターの放出を調節できる抗炎症特性を示す薬物など、薬物は予防戦略として研究されてきた [21]。急性術後痛の強さと持続期間は多くの場合に CPSP の主要リスクファクターとなることが知られており、したがって予防策としての急性術後痛のコントロールに関心が向けられてきている[5]。

慢性術後痛の予防

外科手術は慢性術後痛の主な原因のひとつであり、また手術は多くの場合にはスケジュールに基づいて行われ、予測可能であるため、予防対策の適用も比較的容易である。ただし薬物 (または局部麻酔術) の使用に関する研究は周術期または手術直前のみを対象としたものが大半である。これらのデータからの、周術期における対策が CPSP のリスクを常に軽減できるとのエビデンスは限られている[6]。もうひとつの重要な側面は、全ての患者に対して類似の非選択的な予防手段だという点である。予防の成功率は慢性化リスクの高い患者のみを対象とする階層的な予防によって高められる可能性がある。リスクアセスメントは少なくとも部分的には可能であり、したがって将来的にはこのような研究も必要とされる。

薬物に関しては、N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体拮抗薬が、慢性疼痛の要因となる中枢神経の可塑的变化と脊髄/大脳皮質増強に重要な役割を果たしている。これらの拮抗薬はまた炎症のモジュレーションも行う。周術期にケタミンを静脈注射すると術後の鎮痛薬必要量と痛みの強度が減少する。周術期においてケタミンはこれまで、整形外科領域の手術など非常に強い痛みを伴う手術[7]や、術前に痛みが存在したり、オピオイドを摂取している患者[8,9]にとって有効であり得る介入手段のひとつとされてきた。これらの知見を検証するため、「ROCKeT 試験」と呼ばれる) 大規模な無作為化比較

対照試験が現在進行中である[10]。メサドンは NMDA 受容体拮抗作用を含む独自の特性を持つオピオイドであり、術中投与により術後痛を最長 30 日間にわたり軽減するというその予防的効果について現在研究が進められている[11]。

周術期におけるプレガバリンとガバペンチンを含むガバペンチノイドの投与は、術後痛に対する効果は限られているもののオピオイドを必要とする機会は低下する。ガバペンチノイドは CPSP 発症を予防しないように見えないが[12]、神経障害が関わる CPSP の発生率には影響を及ぼす可能性がある[12]。

術後痛を軽減すると共に回復を高めるためには、硬膜外投与の代替としてリドカイン静注も使用は可能であるが、しかしこれによる急性疼痛への効果は限られている[13]。最近行われたメタ分析においても、周術期リドカイン点滴が術後 3 か月間にわたり CPSP の発生を減少させ、特に乳がん手術後において著効することが裏付けられた[14]。局部麻酔薬を使用したその他の手段としては、硬膜外麻酔により開胸術後の CPSP が軽減し、また区域麻酔(末梢神経ブロック)により乳がん手術後の CPSP が軽減し、さらに持続創部浸潤麻酔によって帝王切開および腸骨移植術後の CPSP が軽減される可能性がある[15, 22]。クロニジン、デクスメトミジン、ネホパム、あるいはその他の鎮痛薬に関する研究はわずかしかな存在しない。

最後に、急性疼痛と CPSP 予防を目的とした抗うつ薬の効果については議論がある[16]。最近の論文では、術前に中枢神経の感作が存在する患者において、術前のデュロキセチン投与が回復の質を高め、また CPSP 発症を軽減することが示唆されている[17]。

まだ明確化されていない主な課題として、ほぼ全ての治療選択肢において必要とされる治療薬の用量と期間の点がある。これに関しては他の場合と同様に効果と安全性のバランスを考慮し、また患者に対するリスクへの適合を行う必要がある。ここで取り上げたすべての薬物において術前期での使用は適応外である。したがって患者への情報提供と同意取得が求められる。

薬物と局所麻酔術のみが慢性化防止のための選択肢ではない。痛みの慢性化は生物心理社会的プロセスであり、学際的な取り組みが必要とされることを理解しなければならない。外科手術後の慢性術後痛に関しては、そのそれぞれの側面がどの程度痛みに寄与しているか、およびその防止のための生物心理社会的な介入戦略について今後の検証が必要である。

結語

激しい急性疼痛と CPSP 発生 の両方において、痛みの予防は未対応の医療ニーズが存在する分野となっている。予防的取り組みが奏効しない大きな理由としては、個別医療が存在しないこと[7,17]や、予防的治療を実施すべき適切な期間が明らかでないこと、[17]などがすでに知られている。また術後でのオピオイドの慢性的摂取が痛みの持続に寄与している可能性についてもさらに検討が求められる。前述の各知見からは、急性疼痛のコントロールと CPSP の発生との間の関係に対しても、疑問が投げかけられている。これらはまた、患者の層別化の必要性や移行期疼痛サービスの役割を支持する対象患者の綿密な追跡調査を要する [18]。重要なステップとして、原因を問わず慢性疼痛を次の International Classification of Diseases (ICD-11)に含めるための作業が進められた[1]。これにより CPSP に対する認識が高まり、この分野での研究や予防手段開発が進むことを期待したい。

参考文献

1. Schug SA, Lavand'homme P, Barke A, Korwisi B, Rief W, et al. (2019) The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic postsurgical or posttraumatic pain. *Pain* 160: 45-52.
- 2.
3. Glare P, Aubrey KR, Myles PS (2019) Transition from acute to chronic pain after surgery. *Lancet* 393: 1537-1546.
4. Pogatzki-Zahn EM, Segelcke D, Schug SA (2017) Postoperative pain-from mechanisms to treatment. *Pain Rep* 2: e588.
5. Gilron I, Vandenberg E, Katz J, Kehlet H, Carley M (2017) Evaluating the Association Between Acute and Chronic Pain After Surgery: Impact of Pain Measurement Methods. *Clin J Pain* 33: 588-594.
6. Steyaert A, Lavand'homme P (2018) Prevention and Treatment of Chronic Postsurgical Pain: A Narrative Review. *Drugs* 78: 339-354.
7. McNicol ED, Schumann R, Haroutounian S (2014) A systematic review and meta-analysis of ketamine for the prevention of persistent post-surgical pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 58: 1199-1213.
8. Loftus RW, Yeager MP, Clark JA, Brown JR, Abdu WA, et al. (2010) Intraoperative ketamine reduces perioperative opiate consumption in opiate-dependent patients with chronic back pain undergoing back surgery. *Anesthesiology* 113: 639-646.
9. Nielsen RV, Fomsgaard JS, Nikolajsen L, Dahl JB, Mathiesen O (2019) Intraoperative S-ketamine for the reduction of opioid consumption and pain one year after spine surgery: A randomized clinical trial of opioid-dependent patients. *Eur J Pain* 23: 455-460.
10. Schug SA, Peyton P (2017) Does perioperative ketamine have a role in the prevention of chronic postsurgical pain: the ROCK trial. *Br J Pain* 11: 166-168.
11. Murphy GS, Szokol JW (2019) Intraoperative Methadone in Surgical Patients: A Review of Clinical Investigations. *Anesthesiology* 131: 678-692.
12. Martinez V, Pichard X, Fletcher D (2017) Perioperative pregabalin administration does not prevent chronic postoperative pain: systematic review with a meta-analysis of randomized trials. *Pain* 158: 775-783.
13. Kranke P, Jokinen J, Pace NL, Schnabel A, Hollmann MW, et al. (2015) Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *Cochrane Database Syst Rev*: CD009642.
14. Bailey M, Corcoran T, Schug S, Toner A (2018) Perioperative lidocaine infusions for the prevention of chronic postsurgical pain: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *Pain* 159: 1696-1704.
15. Weinstein EJ, Levene JL, Cohen MS, Andreae DA, Chao JY, et al. (2018) Local anaesthetics and regional anaesthesia versus conventional analgesia for preventing persistent postoperative pain in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 6: CD007105.
16. Wong K, Phelan R, Kalso E, Galvin I, Goldstein D, et al. (2014) Antidepressant drugs for prevention of acute and chronic postsurgical pain: early evidence and recommended future directions. *Anesthesiology* 121: 591-608.
17. Koh IJ, Kim MS, Sohn S, Song KY, Choi NY, et al. (2019) Duloxetine Reduces Pain and Improves Quality of Recovery Following Total Knee Arthroplasty in Centrally Sensitized Patients: A Prospective, Randomized Controlled Study. *J Bone Joint Surg Am* 101: 64-73.
18. Katz J, Weinrib A, Fashler SR, Katznelson R, Shah BR, et al. (2015) The Toronto General Hospital Transitional Pain Service: development and implementation of a multidisciplinary program to prevent chronic postsurgical pain. *J Pain Res* 8: 695-702.
19. Crombie IK, Davies HT, Macrae WA. Cut and thrust: antecedent surgery and trauma among patients attending a chronic pain clinic. *Pain*. 1998;76(1-2):167-71
20. Haroutiunian S, Nikolajsen L, Finnerup NB, Jensen TS. The neuropathic component in persistent postsurgical pain: a systematic literature review. *Pain*. 2013 Jan;154(1):95-102.
21. Chaparro LE, Smith SA, Moore RA, Wiffen PJ, Gilron I. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul 24;(7):CD008307.
22. Hussain N, Shastri U, McCartney CJL, Gilron I, Fillingim RB, Clarke H, Katz J, Juni P, Laupacis A, Wijeyesundera D, Abdallah FW. Should thoracic paravertebral blocks be used to prevent chronic postsurgical pain after breast cancer surgery? A systematic analysis of evidence in light of IMMPACT recommendations. *Pain*. 2018 Oct;159(10):1955-1971.

著者

Professor Esther Pogatzki-Zahn, MD, PhD

Department of Anesthesiology, Intensive Care and Pain Medicine

©Copyright 2020 International Association for the Study of Pain. All rights reserved. IASP は痛みの研究を促進および支援すると共に、その知識を世界中でのより良い痛み緩和へと変えるために学術研究者、臨床家、ヘルスケアプロバイダー、および為政者を集めている。



University Hospital Muenster
Muenster, Germany

Professor Patricia Lavandhomme MD, PhD,
Department of Anesthesiology and Postoperative Pain Service
Cliniques Universitaires St Luc
Université Catholique de Louvain
Brussels, Belgium

REVIEWERS

Stephan A. Schug, MD
Emeritus Professor
University of Western Australia
Perth, Western Australia, Australia

Ian Gilron, MD, MSc, FRCPC
Professor
Anesthesiology & Perioperative Medicine
Queen's University
Kingston, Ontario, Canada

訳者

井関雅子(順天堂大学医学部麻酔科学ペインクリニック講座)

©Copyright 2020 International Association for the Study of Pain. All rights reserved. IASP は痛みの研究を促進および支援すると共に、その知識を世界中でのより良い痛み緩和へと変えるために学術研究者、臨床家、ヘルスケアプロバイダー、および為政者を集めている。



©Copyright 2020 International Association for the Study of Pain. All rights reserved. IASP は痛みの研究を促進および支援すると共に、その知識を世界中でのより良い痛み緩和へと変えるために学術研究者、臨床家、ヘルスケアプロバイダー、および為政者を集めている。

