

症例報告

人工膝関節全置換術周術期の疼痛管理に Duloxetine が有用であった2症例

井上 敦夫¹⁾ 吉原 靖¹⁾ 竹浦 信明¹⁾
出射 千裕¹⁾ 祐成 毅¹⁾ 大石 久雄¹⁾
森 弦¹⁾ 栗林 正明²⁾ 奥村 弥¹⁾
植田 秀貴¹⁾ 大澤 透¹⁾

1) 京都第一赤十字病院 整形外科

2) 同 リハビリテーション科

Usefulness of Duloxetine for pain control after total knee arthroplasty: two cases reports.

Atsuo Inoue¹⁾ Yasushi Yoshihara¹⁾ Nobuaki Takeura¹⁾ Chihiro Idei¹⁾ Tsuyoshi Sukenari¹⁾
Hisao Oishi¹⁾ Gen Mori¹⁾ Masaaki Kuribayashi²⁾ Hisashi Okumura¹⁾ Hideki Ueda¹⁾ Toru Osawa¹⁾

1) Department of Orthopedic Surgery, Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital

2) Department of Rehabilitation, Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital

要 旨

人工膝関節全置換術を受ける変形性膝関節症 (OA) の患者の中には中枢感作のため、疼痛を過剰に自覚している場合がある。今回人工膝関節全置換術 (以下 TKA) の周術期に Duloxetine の投与が効果的であった症例を経験したので報告する。

症例 1, 62 歳女性。大腿骨内顆骨壊死後著明な左膝関節痛のため歩行障害を認めた。TKA を施行するが関節痛は残存、中枢感作を疑い術後 3 週で Duloxetine の内服を開始した。内服開始後関節痛は速やかに改善した。症例 2, 55 歳女性。関節症性変化の少ない左膝関節であったが、疼痛のため著明な歩行障害を認めた。画像所見と臨床所見の解離を認め、中枢感作を疑い Duloxetine の内服を開始した。早期職場復帰を希望され TKA を要したが、術後順調に関節痛は改善した。

両症例とも OA としては術前 Numerical Rating Scale は高値であり中枢感作を疑うべき症例であったと考える。Duloxetine の投与開始時期は TKA の術前術後と異なるが、両症例とも内服開始後順調に疼痛の改善を認めた。TKA 周術期、中枢感作による増悪した疼痛の存在を念頭に治療を行うことは重要と考えた。

Key words: 人工膝関節全置換術, 中枢感作, デュロキセチン Total Knee Arthroplasty, Central Sensitization, Duloxetine

緒 言

人工膝関節全置換術 (total knee arthroplasty 以下 TKA) を受ける進行した変形性関節症 (Osteoarthritis 以下 OA) の患者の中には下行性疼痛抑制系の破綻 (中枢感作 Central Sensitization) のため、疼痛を過剰に自覚している場合が 20-40% であると報告されている¹⁻³⁾。今回 TKA の周術期に Duloxetine の投与が効果的であった症例を経

験したので報告する。

症 例 1

62 歳女性。小学校教諭。BMI 24.0。2016 年 5 月誘因なく左膝関節痛を自覚、近医受診し単純 X 線像を撮像されるが明らかな異常は指摘されなかった。2017 年疼痛の持続および左下肢の内反変形の進行を自覚、再度単純 X 線を撮像されたところ関節の著明な変形を指摘された。仕事上休

職できず、片松葉杖歩行のまま保存療法を継続された。歩行困難持続し、2018年8月手術加療目的で当院を紹介された。

単純X線像、MRIで大腿骨内顆、脛骨内顆とも大きな骨欠損を認め、下肢アライメントは内反変形の進行 (femorotibial angle (FTA) 185度) を認めた (図1)。特発性大腿骨内顆骨壊死後、関節症性変化が進行したものと考えた。可動域制限は軽度であったが、術前疼痛スコア (Numerical Rating Scale (NRS) 0-10) は8であり、Japan Orthopedic Association (JOA) スコアも55点と低値であった。人工膝関節全置換術を施行 (図2)、術後3週感染徴候なく経過したが、疼痛は残存 (NRS 3) し、杖歩行も安定しなかった。TKA術後急性期を過ぎても遷延する疼痛、術前約2年間関節痛に耐えながら無理に仕事を継続していた経過などから中枢感作を疑い Duloxetine 40mg の投与を開始した。投与開始後徐々に関節痛は軽快し、投与後5週 (術後2ヵ月) の時点で NRS は1と軽快、歩容も改善した。術後3ヵ月独歩可能、可動域も良好となり、JOA スコアは85点に改善した。Duloxetine 40mg の投与は術後6ヶ月間継続した。

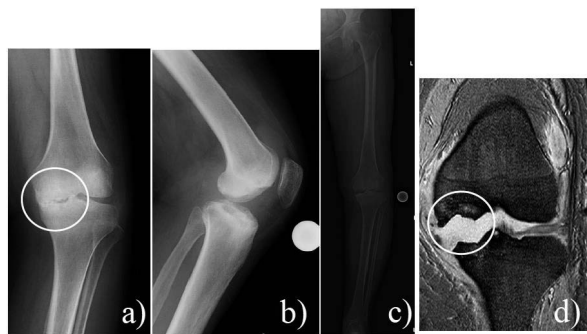


図1 術前単純X線画像
a: fixed flexion view, 関節裂隙消失 b: 側面
c: 下肢全長立位正面, MRI
d: T2 冠状断像, 大腿骨内顆巨大骨欠損

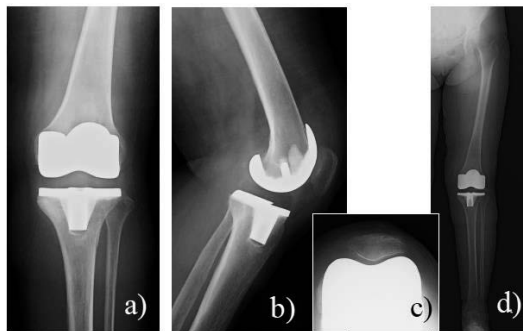


図2 術後単純X線画像
a: 正面 b: 側面
c: 軸位 d: 下肢全長立位正面

症例 2

55歳女性。ケアマネージャー。BMI 29.8。既往にSAPHO症候群があり、プレドニゾロン (7.5mg) の内服をしている。また40歳時反復性膝蓋骨脱臼に対して脛骨粗面移行術を施行されていた。

2018年夏頃から誘因なく左膝関節内側痛を自覚、徐々に歩行困難となった。画像上軽度のOAおよび内側半月板損傷を認めるのみであったが、患者は片松葉杖でないと歩行困難なほどの疼痛を訴えた。3ヵ月保存療法を継続されたが疼痛改善せず、当院を紹介された。

関節水腫、軽度の可動域制限を認めたが、荷重時の単純X線像でも内側関節裂隙は残存 (図3c) しており、FTAは172度と下肢アライメントも正常であった。MRIでは内側半月板の軽度の逸脱、内側半月板損傷、小範囲の大腿骨外顆軟骨損傷および内側関節軟骨の減少を認めたが、著明な歩行障害を裏付ける所見はなかった。歩行時のNRSは7であり、JOAスコアも55点と低値であった。

早急な職場復帰を希望され手術療法を希望されたが、画像所見と疼痛の状態がかけ離れており、中枢感作を疑い Duloxetine 40mg の投与を開始した。内服開始4週後疼痛の緩和 (NRS 5) を自覚されたが、歩行障害は残存した。年齢、画像所見など考慮するとTKAを避けたかったが、内反変形のない正常な下肢アライメントであること、脛骨粗面移行術後 (図3d)、SAPHO症候群の既往および早期の職場復帰の希望を考慮し骨切り術ではなくTKAを選択した (図4)。周術期 Duloxetine 60mg の投与を継続し、術後も順調に歩行障害は改善した。術後3週退院時NRSは1であった。術後3ヵ月NRS 0と経過良好であり、Duloxetine の投与を終了、職場復帰している。

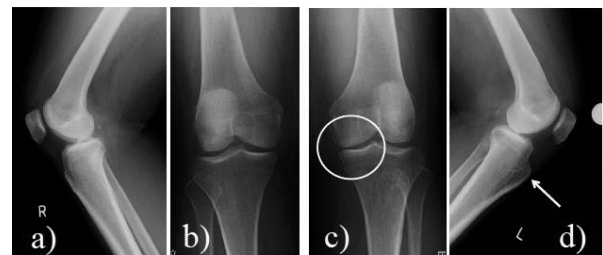


図3 術前単純X線画像
a: 右側面 b: 右 fixed flexion view
c: 左 fixed flexion view, 関節裂隙狭小化
d: 左側面 矢印: 脛骨粗面移行術後

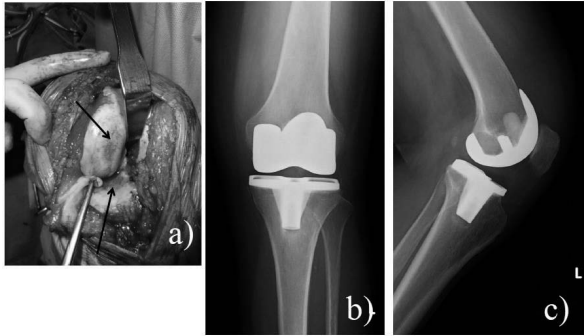


図4 a: 術中所見, 矢印: 関節軟骨の消失, 術後単純 X 線画像 b: 正面 c: 側面

考 察

Duloxetine (サインバルタ®) は抗うつ薬であるが、疼痛疾患に適応を認められた薬剤である。セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害作用による下行性疼痛抑制系の賦活作用が主な鎮痛作用機序と考えられている。慢性的に繰り返し侵害受容性疼痛を感じている OA 患者は中枢感作が生じていると報告されており⁴⁾、Duloxetine は OA 患者の関節痛に効果がある。本邦では当初慢性腰痛のみの適応であったが、2016 年変形性関節症に適応が拡大されている。

TKA 術後、期待するほど疼痛が緩和されない場合があり、術後不満足の原因と報告されている^{5,6)}。術後急性期を過ぎても著明な疼痛が残存する場合、手術手技（下肢アライメント、インプラント間ギャップ、膝蓋大腿関節の適合や膝蓋骨非置換の適応など）に問題がないか、感染の合併はないかなど再検討することが第一である。しかしそのような問題を検討しても原因が不明瞭な症例にしばしば遭遇する。

OA は関節軟骨の退行性変化に伴う関節炎であり、その疼痛の種類は侵害受容性疼痛に分類される。関節痛など末梢で感じた疼痛は、正常な状態であれば、脊髄後角における下行性疼痛抑制系の働きで適切なレベルに調整され脳に伝達される⁷⁾が、OA 患者の中には、繰り返す侵害受容性疼痛のため中枢感作が生じている場合がある¹⁾。OA における中枢感作のサインとしては、患部を超えた痛み、患部以外の圧痛閾値の低下、頸部・腰部など患部以外での多数箇所において痛みを訴えるなどがあるが、術前 OA 患者に中枢感作が生じているか判断するのは難しい。中枢感作による疼痛過敏性を評価するため、25 項目からなる質問用紙（Central Sensitization Inventory 以下 CSI; 各 0-4 点、40 点カットオフ、高値ほど中枢感作が強い⁸⁾）がある。日本版⁹⁾

も存在するが、煩雑さもあり術前評価としては汎用されていない。

近年術後鎮痛のため難治性の慢性疼痛に適応のある弱オピオイド（トラマドール酸塩）を周術期に投与する報告が散見される。術後鎮痛剤として NSAIDs との比較研究では評価は一定していない¹⁰⁻¹²⁾。オピオイドであり、吐き気・嘔吐・便秘・眠気などの副作用が問題となることもある。しかし術前 Visual Analogue Scale (VAS) が 50mm 以上の症例では NSAIDs より弱オピオイドで有意な鎮痛効果が認められたとの報告がある¹³⁾。これは弱オピオイドの中枢感作に対する効果と考えられている。術後の疼痛は炎症性疼痛と侵害受容性疼痛が主な原因と考えられ NSAIDs が有用であるが、中枢感作が存在し痛覚過敏となった症例では NSAIDs のみでは不十分と考えられる。

2019 年 Koh らは、CSI 40 以上の中枢感作があると考えられる患者を抽出、TKA 術後 Duloxetine 投与群で優位に疼痛改善・機能改善が認められたと報告している¹⁴⁾。症例 1 に関しては、術後遷延する疼痛に対して Duloxetine を投与しその反応をみることで中枢感作が生じていたと判断した。症例 2 は画像所見と臨床症状の解離から中枢感作を疑い、術前から Duloxetine の内服を開始した。両症例とも TKA 術前 NRS は 8 点、5 点と関節症の疼痛としては高値であり、若年ではあるが歩行に片松葉が必要なほど疼痛の訴えが強かった。今回の 2 症例も術前疼痛は VAS に換算すると 50mm 以上であり、中枢感作を疑うべき症例であったと考える。それぞれ Duloxetine の投与開始時期は TKA の術前術後と異なるが、両症例とも内服開始後順調に疼痛の改善を認めた（図 5）。症例 2 のように中枢感作優位の疼痛を

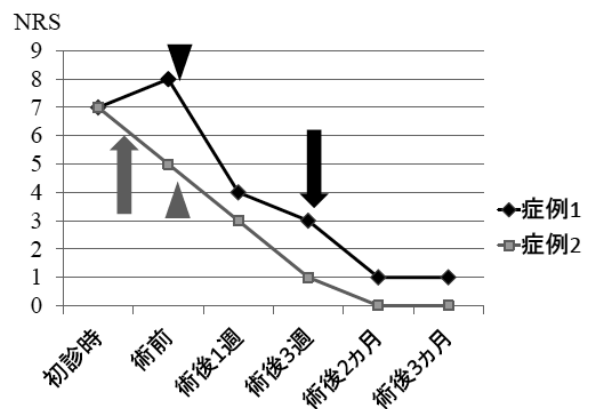


図5 Numerical Rating Scale (NRS) の経時的変化, 矢印: Duloxetine 内服開始 三角印: TKA 施行

自覚している患者を抽出し介入することは TKA 成績向上に重要なことであるが、的確に抽出することは難しい。局所所見・画像所見と本人の疼痛の解離がある患者や、膝以外にも多部位に渡る疼痛の訴えのある患者は中枢感作の存在を疑う必要がある。

結 語

TKA の周術期に Duloxetine の投与が効果的であった 2 症例を経験した。中枢感作による増悪した疼痛の存在を念頭に周術期治療を行うことが重要と考えた。

本論文内容に関連する著者の利益相反はない。

文 献

- 1) Hochman JR, Gagliese L, Davis AM, et al. Neuropathic pain symptoms in a community knee OA cohort. *Osteoarthritis Cartilage* 2011 ; 19 (6) : 647-654.
- 2) Ohtori S, Orita S, Ymashita M, et al. Existence of a neuropathic pain component in patients with osteoarthritis in the knee. *Yonsei Med J.* 2012 ; 53 (4) : 801-805.
- 3) Valdes AM, Suokas AK, Doherty SA, et al. History of knee surgery is associated with higher prevalence of neuropathic pain-like symptoms in patients with severe osteoarthritis of the knee. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43(5) : 588-592.
- 4) Fingleton C, Smart K, Moloney N, et al. Pain sensitization in people with knee osteoarthritis : a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2015 ; 23 (5) : 1043-1056.
- 5) Baker PN, Van der Meulen JH, Lewsey J, et al. The role of pain and function in determining patient satisfaction after total knee replacement. Data from the National Joint Registry for England and Wales. *J Bone Joint Surg Br.* 2007 ; 89 (7) : 893-900.
- 6) Scott CE, Howie CR, MacDonald D, et al. Predicting dissatisfaction following total knee replacement : a prospective study of 1217 patients. *J Bone Joint Surg Br.* 2010 ; 92 (9) : 1253-1258.
- 7) Baron R. Mechanisms of disease : neuropathic pain--a clinical perspective. *Nat Clin. Pract. Neurol.* 2006 ; 2 (2) : 95-106.
- 8) Neblett R, Cohen H, Choi Y, et al. The Central Sensitization Inventory (CSI) : establishing clinically significant values for identifying central sensitivity syndromes in an outpatient chronic pain sample. *J Pain.* 2013 ; 14 (5) : 438-445.
- 9) Tanaka K, Nishigami T, Mibu A, et al. Validation of the Japanese version of the Central Sensitization Inventory in patients with musculoskeletal disorders. *PloS One.* 2017 ; 12 (12) : e0188719.
- 10) Mochizuki T, Yano K, Ikari K, et al. Tramadol hydrochloride/acetaminophen combination versus non-steroidal anti-inflammatory drug for the treatment of perioperative pain after total knee arthroplasty : A prospective, randomized, open-label clinical trial. *J Orthop Sci.* 2016 ; 21 (5) : 625-629.
- 11) 岸村祐一, 松井嘉男. 人工膝関節置換術 (TKA) 術後の疼痛管理におけるトラマドール酸塩・アセトアミノフェン配合錠内服効果の検討. *JOSKAS.* 2016 ; 41 : 384-385.
- 12) 比嘉清志郎, 金城康治, 山内裕樹. 人工関節置換術周術期の疼痛に対するトラマドール塩酸塩 / アセトアミノフェン配合錠の効果の再検討. *日本人工関節学会誌.* 2016 ; 46 : 667-668.
- 13) 金澤智子, 佐藤 徹, 塩田直史ほか. 人工膝関節置換術後鎮痛におけるトラマドール酸塩 / アセトアミノフェンと NSAIDs の比較. *日本人工関節学会誌.* 2017 ; 47 : 561-562.
- 14) Koh IJ, Kim MS, Sohn S, et al. 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.* 2019 ; 101 (1) : 64-73.