

Investigation of neuropathic pain component by the stage of a disease of the herpes zoster associated pain patients received pain clinic treatments

Rie Ishikawa^{1,2}, Masako Iseki¹, Rie Koga¹,
Keisuke Yamaguchi¹, and Eiichi Inada¹

¹Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Juntendo University Faculty of Medicine

²Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Hachinohe Heiwa Hospital

Abstract

Introduction: In a retrospective study on patients with zoster-associated pain, we reported the patients were associated with various neuropathic pain components and high VAS values regardless of their disease stages. In the present study, we prospectively followed another group of patients to evaluate those components in each of the stages.

Subjects: The subject group was comprised of 76 patients who first visited our clinic between June 2013 and January 2015 with their onsets of zoster-associated pain within 30 days of the first visits.

Methods: Two neuropathic pain screening questionnaires including the Neuropathic Pain Screening Questionnaire (Japan-Q) and the Pain DETECT Questionnaire (PDQ) were used to track the patients for six months. The questionnaires and Visual Analogue Scale (VAS) evaluations were conducted at each of the acute stage (up to 30 days from the onset), the subacute stage (one to three months) and the chronic stage (the fourth month and after).

Results: Sixty-four patients remained in the subject group throughout the course of the study. The median values of the scores at the acute: subacute: chronic stages were 12 : 4 : 3 for Japan-Q, 15 : 9 : 7 for PDQ and 71.5 : 27.5 : 9.5 for VAS (mm). The numbers of patients with neuropathic pain components more strongly manifested at those stages were 53 (68%) : 14 (18%) : 10 (13%) for Japan-Q scores of 9 or higher and 61 (78%) : 35 (45%) : 21 (27%) for PDQ of 11 or higher. The correlation coefficients between the Japan-Q scores and VAS at the stages were 0.38 : 0.38 : 0.46 while the same between the PDQ scores and VAS were 0.42 : 0.29 : 0.44 indicating moderate correlations at the chronic stage of the pain with both of the questionnaires.

Discussion: While dermatitis and neuritis are common complications of herpes zoster, the fact that the patients experiencing intense pain in the acute

phase exhibit neuropathic pain components may suggest the severity of neuritis is more manifested than the other complication. Although the patients diagnosed in our clinic in their acute stages exhibited high scores for the neuropathic pain components and VAS, both declined over time suggesting early intervention by pain specialists may be useful in achieving good therapeutic outcomes, even though spontaneous remission may not be completely ruled out.

Keywords

Herpes zoster associated pain; Neuropathic pain; Nociceptive pain; Pain DETECT Questionnaire; Screening questionnaire to identify neuropathic components in Japanese patients

Received: 2 March 2016

Accepted: 8 September 2016

急性期から疼痛専門医による治療を受けた帯状疱疹痛患者の 神経障害性疼痛にみられる要素の検討

石川 理恵^{1,2} / 井関 雅子¹ / 古賀 理恵¹ / 山口 敬介¹ / 稲田 英一¹

¹順天堂大学医学部 麻酔科学・ペインクリニック講座

²八戸平和病院 麻酔科・ペインクリニック

はじめに

帯状疱疹に伴って生じる痛みは、侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛の病態が混在しており、病期によってどちらが主体であるかが異なる。初期は、皮膚炎と神経炎の合併であるため侵害受容性疼痛の要素が多い。その後、皮膚と神経の炎症が治まり、神経が障害を受けると帯状疱疹後神経痛へと移行する。つまり、発症から時間が経過すると侵害受容性疼痛の要素が減り、神経障害性疼痛の要素が多くなると考えられている。しかし、その神経障害性疼痛へ移行する時期や病期によって両者の要素が占める割合は不明であるため⁸⁾、痛みの性状の把握は、治療

の1指標にもつながるのではないかと考えた。そこで、われわれは以前に、急性期（発症1ヵ月未満）、亜急性期（1~3ヵ月）、慢性期（4ヵ月目以降）のそれぞれの病期に当科を受診した帯状疱疹関連痛患者113名を対象に、神経障害性疼痛スクリーニング質問票（以下Japan-Q）を用いて、神経障害性疼痛にみられる要素とVisual Analogue Scale (VAS) について、後ろ向き調査を行った。その結果、Japan-Qスコアの中央値は、急性期10、亜急性期11、慢性期11と高く、VASの平均値も急性期64.3 mm、亜急性期65.5 mm、慢性期58.5 mmと高値であった。したがって、当科を受診する帯状疱疹関連痛の患者は、すべての病期において神経障害性疼痛の要素が多く、VASは60前後で中等

度以上の疼痛を有していることが明らかになった¹⁴⁾。しかし、同一患者の追跡調査ではなかったため、各病期における推移を検討することはできなかった。そこで、帯状疱疹関連痛の急性期から慢性期における神経障害性疼痛の要素と疼痛との関係を、前向きに調査する必要があると考えた。さらに神経障害性疼痛スクリーニング質問票には、国際的にも広く使用されている Pain DETECT Questionnaire (以下 PDQ) を用いることが有用と考えた。これまでに、Bouhassira ら²⁾ が 50 歳以上の帯状疱疹罹患患者を対象に Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI) を用いて施行した 12 ヶ月間の観察研究や、Cho ら³⁾ が Self-completed Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs pain scale (S-LANSS) という神経障害性疼痛のスクリーニング質問票を用いた調査が報告されているが、PDQ を用いた報告はない。

一方、治療介入による変化に関しては、小川ら¹²⁾ により、帯状疱疹の皮疹消退後に痛みが 3 ヶ月以上持続した帯状疱疹後神経痛患者を対象としてプレガバリンを 52 週継続投与した場合、VAS はベースラインの 62.0 mm から -33.7 mm となり鎮痛効果が維持されたと報告しているが、急性期からの介入ではない。したがって、本調査は、急性期から疼痛専門医による治療を受けた帯状疱疹痛患者を対象に、神経障害性疼痛にみられる要素を Japan-Q と PDQ の両者を用いて調査した初めての報告である。

目 的

帯状疱疹発症 1 ヶ月未満に当科を受診した患

者を 6 ヶ月間追跡し、急性期、亜急性期、慢性期の 3 つの病期に分けて、疼痛専門医の治療介入により、神経障害性疼痛にみられる要素と VAS がどのように推移するか、また両者の関連性の有無を明らかにすることを目的とした。質問票は Japan-Q と PDQ の両者を用いた。各質問票の特徴を以下に示す。

1. 神経障害性疼痛スクリーニング質問票 (Japan-Q)

日本で開発された神経障害性疼痛をスクリーニングするための質問票である。質問票は 7 項目から成り、各項目は、① 針で刺されるような痛みがある、② 電気が走るような痛みがある、③ 灼けるようなひりひりする痛みがある、④ しびれの強い痛みがある、⑤ 衣服が擦れたり、冷風に当たったりするだけで痛みが走る、⑥ 痛みの部分の感覚が低下したり過敏になっていたりする、⑦ 痛みの部分の皮膚がむくんだり、赤や赤紫に変色したりする、の 7 つで、その程度を 0~4 の 5 段階で評価する。本質問票は、合計スコア 9 ポイント以上で感度 70%、特異度 76% で神経障害性疼痛をスクリーニングできるといわれている¹¹⁾。ただし、神経障害性疼痛の診断ツールではない。

2. Pain DETECT Questionnaire (PDQ)

PDQ は、慢性腰痛症のうち神経障害性疼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・有用性が報告されている⁷⁾。質問票は、日本語に和訳され、その妥当性・有用性が認められている¹⁰⁾。日本語版 Pain DETECT では、11 点以上で感度 88%、19 点以上では感度 50%・特異度 92% である¹⁶⁾。ただし、神経障害性疼痛の診断ツールではない。

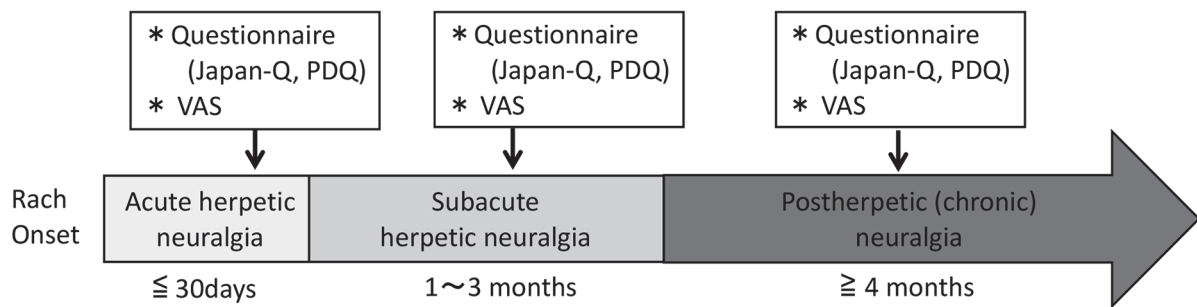


Fig.1 Protocol.

対象と方法

本研究は、順天堂大学医学部附属順天堂医院の倫理委員会の承認を得た。患者は、2013年6月から2015年1月に当科を受診した発症8日以上、発症1ヵ月未満で、帯状疱疹関連痛患者94人を対象とした。前述のJapan-QとPDQの2つの質問票とVASを用いて前向き調査を行った。

初診時にJapan-QとPDQを患者に記載してもらい、VASの測定を行った。その後6ヵ月間の追跡調査を行った。治癒して通院しなくなった患者は、質問票を郵送するか、または電話による調査を行った。調査時期を、急性期、亜急性期、慢性期の3群に分けて、病期ごとにJapan-Q・PDQへの記載とVASの測定を行った (Fig.1)。病期の定義は、Dworkinらに従い、急性期は皮疹出現から30日まで、亜急性期は皮疹出現から1~3ヵ月(31~90日)まで、慢性期は皮疹出現から4ヵ月目以降とした⁵⁾。ただし、Japan-Qの質問票に皮疹の状態を反映する項目があるため、急性期は皮疹出現から1週間は避けて30日までの期間とした。VAS値が30 mm以上を帯状疱疹後神経痛と定義した^{4,6,9,13)}。治療の選択に関しては、各担当医に

Table 1 Backgrounds

		n=78
Age		65.7 ± 14.6
Sex (man : female)		28 : 50
site	Trigeminal nerve	13 (17%)
	Cervical nerve	21 (27%)
	Thoracic nerve	28 (36%)
	Lumbosacral nerve	16 (20%)

一任し、質問票による調査が終了した時点で、診療録から治療内容を調査した。統計解析は、SPSS Statistics 22.0 for Windows (IBM社、日本)を用いた。

結 果

対象者94人中、6ヵ月の追跡調査ができたのは78人であった。患者背景をTable 1に、治療内容の内訳をTable 2に示す。

病期ごとのJapan-Qスコアの中央値は、急性期12、亜急性期4、慢性期3であった (Fig.2)。

Table 2 Regimen of therapy

<i>n</i> =78 (Multiple choice)	Acute stage No. of patients (%)	Subacute stage No. of patients (%)	Chronic stage No. of patients (%)
1 Amitriptyline/Nortriptyline	1 (1%)	16 (21%)	6 (7%)
2 Pregabalin	30 (38%)	55 (71%)	31 (40%)
3 An extract from inflamed cutaneous tissue of rabbits inoculated with vaccinia virus	4 (5%)	9 (12%)	1 (1%)
4 Duloxetine	0 (0%)	4 (4%)	2 (3%)
5 Mexiletine	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)
6 Narcotic analgesic	3 (4%)	16 (21%)	11 (14%)
7 Tramadol hydrochloride/ Acetaminophen tablets	4 (5%)	4 (5%)	3 (4%)
8 NSAIDs/Acetaminophen	22 (28%)	1 (1%)	1 (1%)
9 Others	2 (3%)	2 (3%)	4 (5%)
10 Nerve blocks	33 (42%)	25 (32%)	2 (2%)

NSAIDs: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs

また、PDQ スコアの中央値は急性期 15、亜急性期 9、慢性期 7 であった (Fig.3)。Japan-Q で神経障害性痛の要素が多いと考えられる 9 点以上の割合は、前者が急性期 53 人 (68%)、亜急性期 14 人 (18%)、慢性期 10 人 (13%) であった。また PDQ で神経障害性疼痛の要素が多いと考えられるスコア 11 点以上は急性期 61 人 (78%)、亜急性期 35 人 (45%)、慢性期 21 人 (27%) であった (Table 3)。なお、病期ごとの VAS の中央値は、急性期 71.5 mm、亜急性期 27.5 mm、慢性期 9.5 mm であった (Fig.4)。

次に、病期ごとの各質問票のスコアと VAS 値の相関関係として、Japan-Q スコアと VAS との関係を図 5 に、PDQ スコアと VAS との

関係を Fig.6 に示す。Japan-Q スコアと VAS の相関係数は急性期 0.38、亜急性期 0.38、慢性期 0.46 で慢性期中等度の相関があった。PDQ スコアと VAS の相関係数は急性期 0.42、亜急性期 0.29、慢性期 0.44 で急性期と慢性期中等度の相関があった。

最終フォロー時の VAS 値が 0 mm となったのは亜急性期 14 人 (17.9%)、慢性期 21 人 (26.9%) であった。また、VAS 値が 30 mm 未満である割合は、亜急性期 42 人 (53.8%)、慢性期 53 人 (67.9%) であった。慢性期の VAS 値が 30 mm 以上で、帯状疱疹後神経痛に該当する患者は、25 人 (32.0%)、VAS の中央値 (四分位範囲) は 42 (24) mm であった。

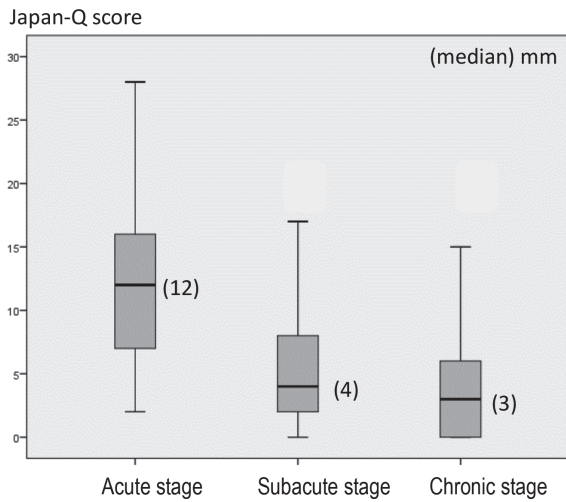


Fig.2 Japan-Q score.

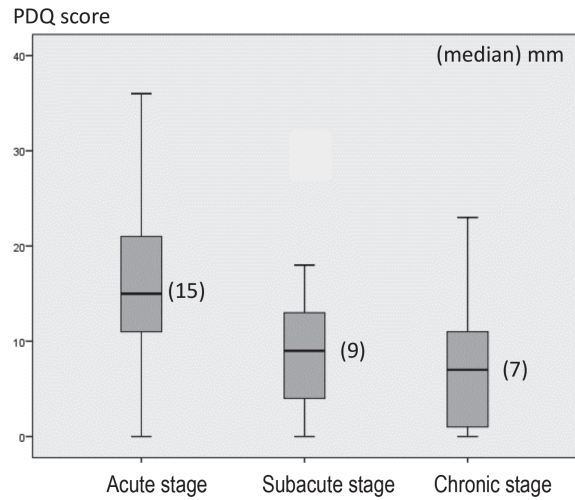


Fig.3 PDQ score.

Table 3 Component of neuropathic pain

n=78		Acute stage	Subacute stage	Chronic stage
Japan-Q	≥9	53 (68%)	14 (18%)	10 (13%)
PDQ	≥11	61 (78%)	35 (45%)	21 (27%)
PDQ	≥19	27 (35%)	1 (0.01%)	2 (0.02%)

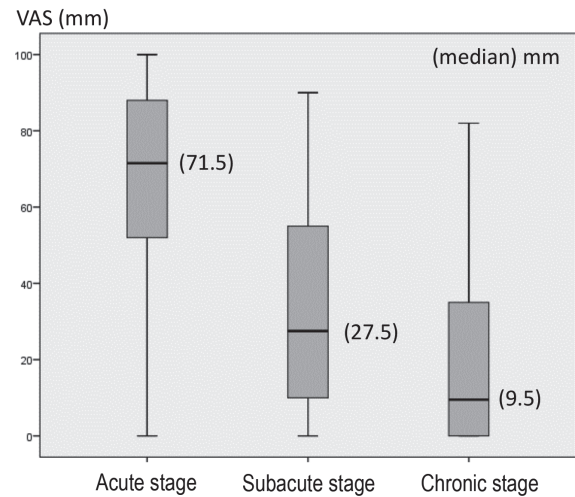


Fig.4 VAS.

なお、帯状疱疹後神経痛に該当する患者は、該当しない患者と比較して、有意に急性期のVASと各質問票のスコアが高かった (Table 4)。

考 察

本研究において、質問票を用いた神経障害性

疼痛にみられる要素の検討では、Japan-QとPDQの2つの質問票のスコアは急性期で高く、その後は経時的に低下していた。帯状疱疹の急性期の痛みは、神経障害性疼痛には含めない¹⁵⁾とする考えかたもあるが、本結果より、急性期の患者は、神経障害性疼痛の性状に該当する痛みを経験していることが明らかとなった。したがって、急性期の病態を、皮膚炎と神経炎の混在とすれば、神経炎に起因する疼痛

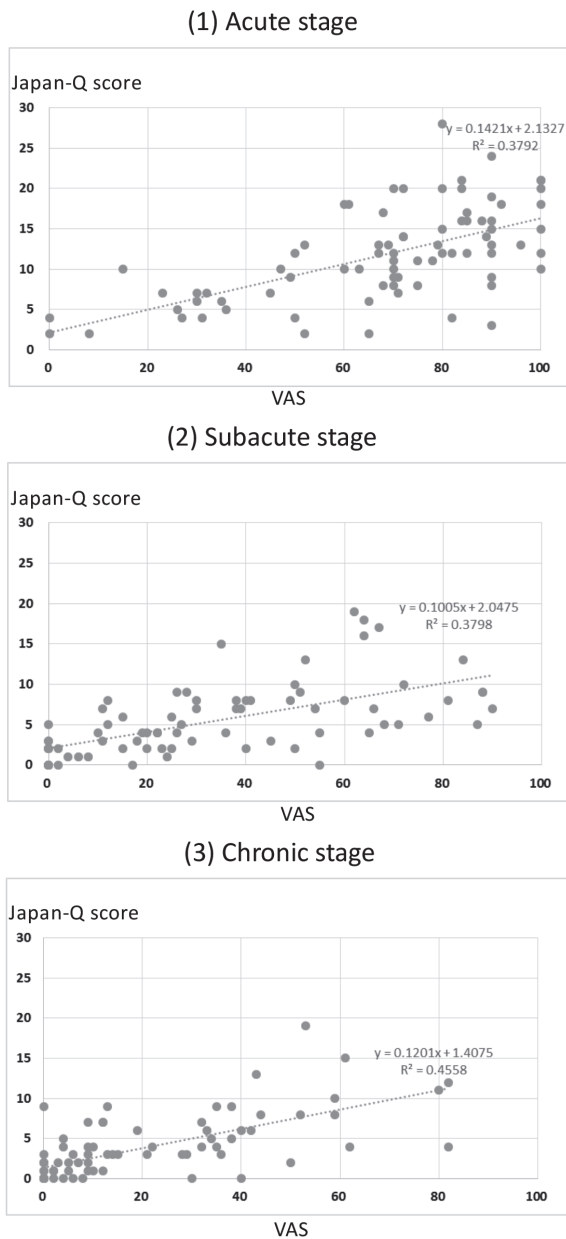


Fig.5 Correlation between Japan-Q score and VAS.

が、より質問票の回答に反映されていたと考える。加えて、2つの質問票のいずれにおいても結果が一致していることから、今回の調査の信頼性は高く、また、両者の質問票の相関性の高さも確認できたと考える。

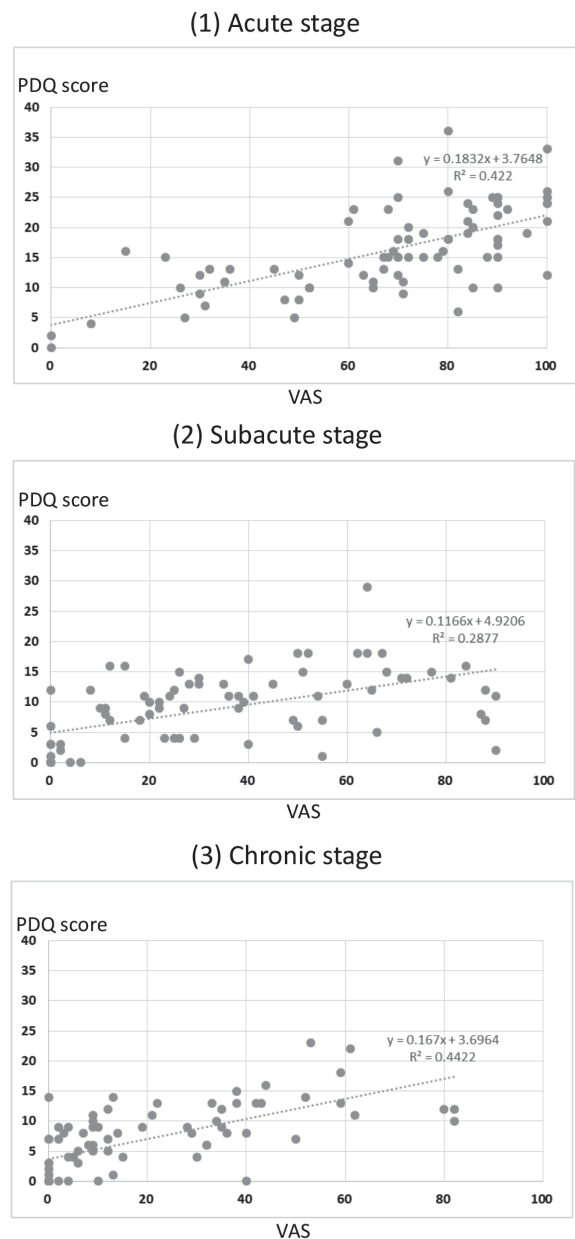


Fig.6 Correlation between PDQ score and VAS.

次に、VASと各質問票のスコアとの関連性をみると、VASとJapan-Qスコアは慢性期中等度の相関があり、VASとPDQスコアは急性期と慢性期中等度の相関があった。とりわけ慢性期ではVAS値と2つの質問票のスコア

Table 4 Comparison of the score in acute stage by PHN or not

<i>n</i> =78	PHN (-) <i>n</i> =53	PHN (+) <i>n</i> =25	<i>P</i> *
VAS	70 (33)	85 (33)	0.003
Japan-Q score	10 (7)	14 (9.5)	0.009
PDQ score	15 (8)	21 (10)	0.003

Median (Interquartile range)
*P** Mann-Whitney U-test
 PHN: Post herpetic neuralgia
 PHN (+); VAS \geq 30 mm in chronic stage
 PHN (-); VAS < 30 mm in chronic stage

の増減に関しては、より強い相関があった。この理由として、慢性期の痛みは帯状疱疹後神経痛であり、神経障害性疼痛に分類される痛みであるため、他の病期に比べて、神経障害性疼痛の要素の多少がVAS値に強く反映されたと考える。また、本研究では、帯状疱疹後神経痛に該当する患者は、該当しない患者と比較して、急性期のVASと各質問票のスコアが有意に高かった。この結果は、初診時のVASとS-LANSSのスコアが高いほど帯状疱疹後神経痛への移行リスクが高いというChoら³⁾の結果とも一致していた。帯状疱疹後神経痛へ移行する予後予想因子としては、従来から指摘されていた急性期の強い痛み^{1,17)}に加えて、Japan-Q・PDQスコアの値も参考になることが示唆された。

一方で、当科を異なる時期に受診した患者を病期別に分析した後ろ向き調査と、今回の急性期から追跡した前向き調査の結果を比較すると、前調査では、急性期、亜急性期、慢性期の間に、Japan-Qの質問票スコアに有意差はなく、中央値10前後と高値であり、すべての病

期において神経障害性疼痛にみられる要素が多かった。今回の調査では、Japan-Qスコアの中央値は急性期12、亜急性期4、慢性期3、PDQスコアの中央値は急性期15、亜急性期9、慢性期7と両質問票とも経時的に低下している。さらにVASを比較してみると、前回の調査では、VAS値の平均は急性期64.3 mm、亜急性期65.5 mm、慢性期58.5 mmと全病期にわたり高く、今回の調査では、急性期は71.5 mmと前回と同様に高値であったにもかかわらず、亜急性期27.5 mm、慢性期9.5 mmと経時的に低下している。むろん対象となった母集団が異なるため、前回と今回の調査結果を単純に比較することはできないと考えるが、われわれが初期から治療介入している今回の調査の方が、亜急性期や慢性期においてJapan-QスコアやVAS値が低い。したがって、母集団が異なることや、自然寛解の加味も否定はできないにせよ、強い急性帯状疱疹痛に早期から疼痛専門医が治療介入したことが、それ以降の神経障害性疼痛にみられる要素やVAS値の低下につながった可能性があると考えられる。

また、今回の調査では、VAS 30 mm以上の痛みを帯状疱疹後神経痛と定義した場合、本研究において68%が寛解している。帯状疱疹後神経痛への移行率は32%であり、11~25%である通常の報告^{1,13)}よりは高いと考えられるが、移行した患者のVASは、急性期85 mmと高く、慢性期には42 mmまで低下している。したがって、疼痛専門外来を受診する帯状疱疹関連痛患者の中には、急性期から痛みが強くなり、帯状疱疹後神経痛に移行しやすい患者が多く含まれていることが明らかとなった。しかし、一方で疼痛強度を下げる目的からは、疼痛専門医による早期治療の有用性も示唆される。

なお、本研究の限界点として、神経障害性疼

痛にみられる要素と VAS の関連性に関して、VAS 値が 0 mm でも 2 つの質問票のスコアが 0 でない症例が散見されており、2 つの質問票には、「しびれ」といった項目も含まれていることと、痛みとは認識していなくても感覚として該当していると回答している場合もあり、質問票スコアと VAS の相関に対する影響は皆無ではないと考える。また、あくまで 2 つの質問票は神経障害性疼痛のスクリーニング質問票であり、神経障害性疼痛と診断するものではないため、侵害受容性疼痛との割合や神経障害性疼痛への移行を予測することはできない。さらに侵害受容性疼痛を示す性状の言葉と痛みの強度との関係は調査していないことがあげられる。また、調査対象が帯状疱疹に罹患して疼痛緩和目的で受診している患者に限られており、何らかの治療介入を行う必要があるため、自然経過を観察した研究ではない。さらに、治療内容は疼痛専門医の判断で行われており、統一された治療プロトコルを用いなかったことも本研究の限界点である。

結 語

痛みが強い重症の帯状疱疹関連痛患者は、神経障害性疼痛のスクリーニング質問票の回答結果から、発症 1 ヶ月以内の急性期から神経障害性疼痛にみられる要素が多い。強い急性帯状疱疹痛に早期から疼痛専門医が治療介入したことが、それ以降の神経障害性疼痛にみられる要素や VAS 値の低下につながった可能性があると考えられる。

(附記)

この論文の要旨は、第 37 回日本疼痛学会 (2015 年 7 月, 熊本市) において発表した。

文 献

- 1) Beutner, K.R., Friedman, D.J., Forszpaniak, C., Andersen, P.L., Wood, M.J., Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 39 (1995) 1546-1553.
- 2) Bouhassira, D., Chassany, O., Gaillat, J., Hanslik, T., Launay, O., Mann, C., Rabaud, C., Rogeaux, O., Strady, C., Patient perspective on herpes zoster and its complications: an observational prospective study in patients aged over 50 years in general practice, *Pain*, 153 (2012) 342-349.
- 3) Cho, S.I., Lee, C.H., Park, G.H., Park, C.W., Kim, H.O., Use of S-LANSS, a tool for screening neuropathic pain, for predicting post-herpetic neuralgia in patients after acute herpes zoster events: a single-center, 12-month, prospective cohort study, *J. Pain*, 15 (2014) 149-156.
- 4) Coplan, P.M., Schmader, K., Nikas, A., Chan, I.S., Choo, P., Levin, M.J., Johnson, G., Bauer, M., Williams, H.M., Kaplan, K.M., Guess, H.A., Oxman, M.N., Development of a measure of the burden of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia for prevention trials: adaptation of the brief pain inventory, *J. Pain*, 5 (2004) 344-356.
- 5) Dworkin, R.H., Portenoy, R.K., Proposed classification of herpes zoster pain, *Lancet*, 343 (1994) 1648.
- 6) Dworkin, R.H., Inadequate evidence for a revised definition of postherpetic neuralgia (PHN), *Pain*, 128 (2007) 189-190.
- 7) Freynhagen, R., Baron, R., Gockel, U., Tölle, T.R., painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain, *Curr. Med. Res. Opin.*, 22 (2006) 1911-1920.
- 8) 比嘉和夫, 矢鳴智明, 若崎るみ枝, 柴田志保, 【痛み治療の今】疼痛治療の実際 帯状疱疹後神経痛, *臨牀と研究*, 89 (2012) 185-188.
- 9) Lydick, E., Epstein, R.S., Himmelberger, D., White, C.J., Herpes zoster and quality of life: a self-limited disease with severe impact, *Neurology, Suppl* 8 (1995) S52-53.

- 10) Matsubayashi, Y., Takeshita, K., Sumitani, M., Oshima, Y., Tonosu, J., Kato, S., Ohya, J., Oichi, T., Okamoto, N., Tanaka, S., Validity and reliability of the Japanese version of the painDETECT questionnaire: a multicenter observational study, *PLoS One.*, 8 (2013) e68013
- 11) 小川 節郎, 日本人慢性疼痛患者における神経障害性疼痛スクリーニング質問票の開発, *ペインクリニック*, 31 (2010) 1187-1194.
- 12) 小川 節郎, 鈴木実, 荒川明雄, 吉山保, 鈴木美咲, 帯状疱疹後神経痛に対するプレガバリン長期投与の有用性の検討 第III相二重盲検比較試験からの継続投与試験, *麻酔*, 59 (2010) 961-970.
- 13) Oxman, M.N., Levin, M.J., Johnson, G.R., Schmader, K.E., Straus, S.E., Gelb, L.D., Arbeit, R.D., Simberkoff, M.S., Gershon, A.A., Davis, L.E., Weinberg, A., Boardman, K.D., Williams, H.M., Zhang, J.H., Peduzzi, P.N., Beisel, C.E., Morrison, V.A., Guatelli, J.C., Brooks, P.A., Kauffman, C.A., Pachucki, C.T., Neuzil, K.M., Betts, R.F., Wright, P.F., Griffin, M.R., Brunell, P., Soto, N.E., Marques, A.R., Keay, S.K., Goodman, R.P., Cotton, D.J., Gnann, J.W. Jr, Loutit, J., Holodniy, M., Keitel, W.A., Crawford, G.E., Yeh, S.S., Lobo, Z., Toney, J.F., Greenberg, R.N., Keller, P.M., Harbecke, R., Hayward, A.R., Irwin, M.R., Kyriakides, T.C., Chan, C.Y., Chan, I.S., Wang, W.W., Annunziato, P.W., Silber, J.L., A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults, *N Engl J Med.*, 352 (2005) 2271-2284.
- 14) 斎藤理恵, 井関雅子, 長谷川理恵, 榎本達也, 高橋良佳, 山口敬介, 稲田英一, 帯状疱疹関連痛は早期から神経障害痛要素が多いことが予想された「神経障害性疼痛スクリーニング質問票」による検討, *ペインクリニック*, 36 (2015) 647-653.
- 15) 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改訂版作成ワーキンググループ(編), 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン 改定第2版 5.末梢神経の急性炎症による痛み, 真興交易医書出版部, 東京, 2016, pp25-26.
- 16) 竹下克志, 住谷昌彦, 松林嘉孝, 加藤壯, 大谷隼一, 尾市健, 大島寧, 唐司寿一, 筑田博隆, 日本語版 Pain DETECT のカットオフ値, *Journal of Spine Research*, 5 (2014) 118-121.
- 17) Whitley, R.J., Weiss, H.L., Soong, S.J., Gnann, J.W., Herpes zoster: risk categories for persistent pain, *J. Infect. Dis.*, 179 (1999) 9-15.

Address for correspondence: Rie Ishikawa
 Department of Anesthesiology and Pain Medicine,
 Juntendo University Faculty of Medicine
 3-1-3 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8431, Japan
