

EMLA[®] クリームによる 穿刺痛からの解放

内村英輝^{1),2)}, 井上博之²⁾, 吉本憲史²⁾, 山木謙太郎²⁾,
福井貴弘¹⁾, 木田可奈子^{2),3)}, 冠城徳子⁴⁾, 滝本千恵⁵⁾,
波多野道康⁶⁾

- 1) 菊名記念クリニック 腎臓内科・循環器内科
2) 慶應義塾大学医学部内科 腎臓内分泌代謝科
3) 東京女子医科大学 第二内科
4) 渋谷ステーションクリニック 腎臓内科
5) 川崎市立井田病院 腎臓内科
6) 横浜労災病院 腎臓内科

【要旨】

透析患者はその治療にあたり、内シャントへの太い針による穿刺が毎回必要で、無処置ならその穿刺痛は避けられず、患者の深刻な悩みの一つとなる。局所麻酔貼付薬（リドカインテープ）が1994年に日本で導入されたものの、十分な疼痛緩和に至らないケースも多い。この疼痛に対し、EMLA[®] クリーム（リドカイン-プロピトカイン配合クリーム）が2015年に日本の透析領域で使用可能となった。当院においてリドカインテープにて疼痛緩和が十分でない患者に対し、EMLA[®] クリームを穿刺予定部位に塗布しNRSを用いて定量的な評価を行ったところ、有意に疼痛が減少した（リドカインテープで 8.0 ± 1.2 , EMLA[®] クリームで 2.1 ± 2.2 , $p < 0.0001$ ）。完全無痛を達成できた症例もあった。透析患者の痛みについて、その種類や痛みのメカニズムを深く理解したうえで、痛みを早い段階から治療することは、痛み緩和と患者QOLの向上をもたらすことにつながるのみならず、交感神経過剰亢進による合併症を予防し生命予後を改善する可能性もある。

key words

穿刺痛, QOL, EMLA[®] クリーム

▶はじめに

「太い針での穿刺痛と、穿刺前の不安感、恐怖感、苦悩」¹⁾⁻⁷⁾は透析患者にとって深刻な悩みである。透析医療の歴史において穿刺痛に対し無策の時代が続いたが、1994年に局所麻酔薬キシロカインの貼付薬（リドカインテープ[®]、ペンレステープ[®]）が登場し、ある程度の疼痛緩和効果もたらされた^{4),5),8)}。しかし、十分な疼痛緩和に至らないケースも多い。新しい外用局所麻酔薬であるEMLA[®] クリーム（リドカイン-プロピトカイン配合クリーム、エムラ[®] クリーム）が「皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和」を効能・効果とし2012年に日本で販売が開始され、2015年には「注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和」

の効能・効果が追加され、透析領域での臨床応用が始まった。

当院において、リドカインテープにて疼痛緩和が十分でない患者に対し、穿刺の60分前にEMLA[®] クリームを塗布させて定量的な評価（NRS：numerical rating scale）を行ったところ、有意に疼痛スコアが減少した。「穿刺痛0」になった患者もいるほど著しい疼痛緩和が認められ、患者の苦痛・苦悩を和らげQOLを高めることが出来た²⁶⁾。

ヒポクラテスの誓いに“Primum Non Nocere.”すなわち「何よりもまず患者に害をなすな」という言葉がある。「侵害」受容性疼痛（“Nociceptive” Pain）である穿刺痛は、文字通り患者に害をなすものである。ヒポクラテスの誓いを実践するべく

医師としての原点に立ち返り、患者の痛みを早期に緩和することは日常臨床において重要である。

この総説ではⅠ．痛みと感情、Ⅱ．痛みの種類、Ⅲ．透析穿刺痛のメカニズム、Ⅳ．早期の疼痛管理の重要性、Ⅴ．内因性疼痛抑制系、Ⅵ．EMLA®クリーム、Ⅶ．当院でのEMLA®クリーム臨床試験に分け、最近の科学的知見を交え論じる。

Ⅰ．痛みと感情

痛みは「単なる感覚」にとどまらず、「不愉快な感情」を伴い、心身の健康を害する。

国際疼痛学会（IASP）は、痛みとは“An unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage.”⁹⁾と明確に定義している。すなわち、痛みとは「実際になんらかの組織損傷が起きた時、または組織損傷を起こす可能性がある時に表現される、不愉快な感覚や不愉快な情動体験」である。「不愉快な情動体験」とは侵害刺激の受容に伴う不安、抑うつ、恐怖などを指す。この定義はギリシャ時代以来の「痛み論争」の医学史をよく反映し、また、近年の研究成果から科学的に裏付けされたものである。“Pain is a more terrible load of mankind than even death itself.”とSchweitzer博士が述べる¹⁰⁾ほど、痛みは患者の命に、大きな恐怖で重くのしかかるものである。痛みの緩和・除去は「患者の権利」であり、患者の痛みを和らげるべく積極的かつ速やかに対処することは「医療者の義務」である。Loeserが「痛み体験の四重円モデル」¹¹⁾を提唱し、ヒトでは侵害刺激が痛みの感覚として認識され、それが重度であったり長く継続する場合には苦悩を引き起こし、最終的には痛み行動となって現れることを示した（図1）。医療者が患者の痛み気付くのは、患者が表情や言葉で痛みを表現する時（痛み行動）だが、「医療者の前で患者は痛みを我慢する」という一定の傾向により、医療者が気付いた時点で患者の苦悩は既にかなり

大きくなっている可能性がある。このことを十分認識したうえで、痛みを感じていないかどうか、積極的に患者に問いかける姿勢が医療者には必要である。

末梢の自由神経終末（一次侵害受容器）で感知した痛みの情報は、その上行求心性の神経経路において、中心後回のS1、S2に到達し「感覚」としての痛みを識別する（discrimination）と同時に、「脳の心」ともいわれる大脳辺縁系（扁桃体、海馬など）にも到達し、扁桃体では不快感をおこし（emotion）、海馬では痛みを記憶する。大脳辺縁系に到達した痛み刺激はその後、自律神経の中核である視床下部にも到達し、交感神経の活動を増大させ¹²⁾、高血圧や動脈硬化、筋肉の緊張などを促し¹³⁾、生体のホメオスタシスを妨げ「身体の不調」をもたらす^{13), 14)}ので、痛みの適切な管理は大切である。また痛みは、不安や恐怖など、ストレス・うつ状態という「心の不調」をも起こし、学業や家事、仕事に負の社会的影響をもたらすQOLを低下させる。このように、患者が痛みを我慢することに医学的・社会的なメリットは全くなく、医療者は積極的に痛みを緩和すべきである。

Ⅱ．痛みの種類

痛みはその原因により「侵害受容性疼痛」（Nociceptive pain）、「神経障害性疼痛」（Neuropathic pain）、「心因性疼痛」（Psychogenic pain）の3つに分けられる。「侵害受容性疼痛」とは、なんらかの刺激（機械的刺激、化学的刺激、熱刺激）が加わり生じる痛みで、臨床的には採血、透析の穿刺、切り傷、火傷、打撲、骨折などである。「神経障害性疼痛」とは、神経（末梢神経、中枢神経）そのものが障害されることで生じる痛みで、ジンジン・ピリピリした痛み、としばしば形容され、帯状疱疹後神経痛、坐骨神経痛、腰部脊柱管狭窄症、手根管症候群、糖尿病性神経障害などが代表的である。「心因性疼痛」とは、「侵害受容性疼痛」にも「神経障害性疼痛」

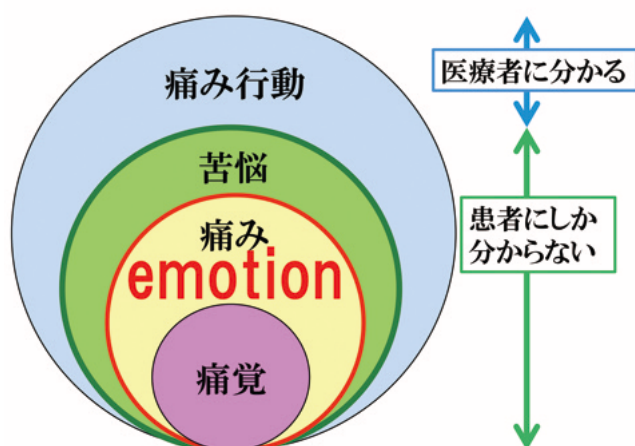


図1 痛み体験の四重円モデル。医療者は、患者の痛みのごく一部しか認識できない。

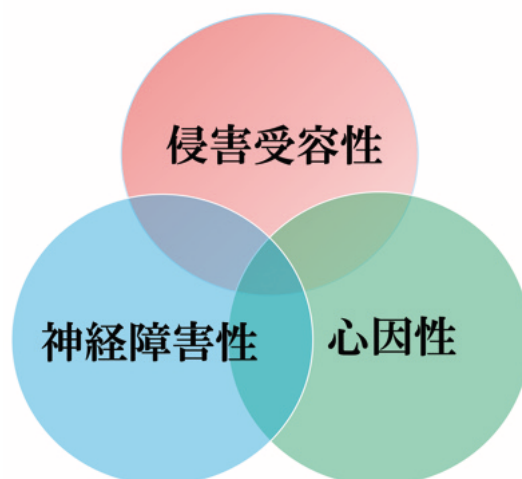


図2 透析患者の痛み。3種類の痛みが相互に作用し、複雑な臨床像を形成する。

にもあてはまらず、心理社会的な要素の強い痛みで、ストレスやうつ状態のときに多いとされている。社会的疎外感などの社会生活における痛み（社会的痛み）により、侵害刺激で活性化される脳部位と同じ部位が活性化され、同様の不快情動が体験される。実際に透析患者が訴える痛みは、穿刺痛という「侵害受容性疼痛」のみならず、糖尿病による末梢神経障害や、高齢ゆえの整形外科的な「神経障害性疼痛」、さらに長期にわたる透析治療というストレスゆえの「心因性疼痛」が加わる（図2）。ゆえに透析患者が痛みを訴えた場合、患者の全体像を視野に入れ、痛みの原因要素を一つずつ治療していくことが、痛み緩和において肝要である。

Ⅲ. 透析穿刺痛のメカニズム

「痛みセンサー」である侵害受容器は、注射針の穿刺という機械的刺激をシグナル化する。太い直径（15ゲージで1.9mm）を持つ透析穿刺針が内シャント部位の表皮を貫通する、という「機械的侵害シグナル」は、皮膚組織を損傷する際にブラジキニン（発痛物質）を産生し、「Gタンパク-IP3カスケード」により、「表皮内の有棘層」にまで細胞体（脊髄後根神経節）から軸索を遠心

性に伸ばしている「自由神経終末」の「電位依存性Na⁺チャンネルのリン酸化」を起こし（化学シグナル）、Na⁺チャンネルを開き大量のNa⁺が細胞内へ流入することで細胞の脱分極を起こす（機械的侵害シグナル→化学シグナル→電気シグナル）。脱分極により生じた「電気シグナル」（活動電位）は、一次侵害受容ニューロン（A δ 線維・C線維）を求心性に伝播し、脊髄後角の灰白質Ⅱ層シナプス前膜（シナプス前終末部）において、電気インパルスが電位依存性Ca²⁺イオンチャンネルを開き、Ca²⁺イオンの細胞内流入により小胞内の興奮性神経伝達物質（グルタミン酸やサブスタンスP）のシナプス間隙放出をおこす（化学シグナル）。シナプス後膜の二次侵害受容ニューロンに、この「化学シグナル」によって痛み情報をシナプス伝達した後、再び「電気シグナル」（活動電位）に変換されたインパルスが上行性に視床を経由し、その後、大脳皮質の体性感覚野（S1, S2）や大脳辺縁系に到達し、痛みという「不愉快な感覚」を最終的に感知する（脊髄視床路）。

透析の穿刺痛は「侵害受容性疼痛」で、時間的・性質的に「一次痛」と「二次痛」の2種類に分けられる。痛み刺激を伝達する神経線維はA δ とCの2種類がある¹⁵⁾。具体的には、有髄化した太いA δ 線維が、跳躍伝導により20m/sという速い速度で視床の外側核群（VPL, VPM）

を經由した後、中心後回の体性感覚野（S1, S2）に到達し、限局性の鋭い痛みを穿刺直後に素早く感じとる、という時間的にも空間的にも識別性（discrimination）の高い痛み感覚である（一次痛）。一方、無髄で細いC線維は、2 m/s という遅い速度で視床の内側核群（MD, MN）を經由した後、大脳辺縁系（扁桃体、側坐核、海馬、帯状回など）に到達し、局在不明瞭で鈍く不愉快な痛み（emotion）を、穿刺のしばらく後に持続的に感じとる（二次痛）。EMLA[®] クリームは、自由神経終末の電位依存性 Na⁺ チャネルに、細胞膜の内側から蓋をして活動電位の発生を抑える（インパルスブロック）ことで、これら 2 種類の痛みの両方を軽減する。

IV. 早期の疼痛管理の重要性

透析の穿刺痛のような「強い痛み」を繰り返されるまま「放置」すると、海馬を中心とした大脳辺縁系という神経回路や脊髄後角細胞において「痛みの記憶が増強」されるのみならず、神経生理学的・心理学的に「感作」され、ますます痛みに対して過敏になり、痛みを感じやすくなる¹⁶⁾。強い痛みが放置されたまま持続すれば、どのレベルの脳の部位にも、痛みによる「負の可塑的変容」が生じ慢性疼痛に移行するリスクがある。また、透析の穿刺痛のように反復する侵害受容性疼痛に対しては、「痛みへの恐怖」という心理的な反応がある。痛みそのものよりも「痛みへの恐怖」がより大きな障害を引き起こしている可能性を指摘している報告¹⁷⁾ もある。手術により起こる痛みを前もって除去しておく「先行鎮痛」¹⁸⁾ の概念が臨床応用されているように、痛みの治療は可能な限り早い時期から行うべきである。

V. 内因性疼痛抑制系

生体の中樞神経内には鎮痛機構が備わっており、上行性・下行性の「疼痛抑制系」として生理的に

作動している。「下行性疼痛抑制系」とは、中脳中心灰白質（PAG：periaqueductal gray matter）や青斑核（locus coeruleus）、吻側延髄腹内側部（RVM：rostral ventromedial medulla）・縫線核（raphe nuclei）を出発点とし、脳幹からインパルスを「下行性」に「脊髄後角」レベルにまで到達させ、その神経終末で鎮痛物質を放出することで、侵害刺激による「痛みの興奮性信号を抑制する」仕組みで、「PAG-RVM-脊髄後角系」ともいう。この「下行性疼痛抑制系」は脊髄後角での鎮痛物質の種類により、RVM・縫線核からの「セロトニン作動性ニューロン」と、青斑核からの「ノルアドレナリン作動性ニューロン」の二つに分けられる。これに対し「上行性疼痛抑制系」の活性化による鎮痛の代表例が、患者の痛がる部位を優しく「さする」ことでもたらされる疼痛緩和である。これは決して「気のせい」ではなく、「良い刺激（さする）」が「上行性疼痛抑制系」を活性化し、痛み刺激を伝達するゲートを閉じて疼痛が緩和される、という医学的に根拠を持った「ゲートコントロール理論」¹⁹⁾ で説明できる現象である。すなわち、末梢の太い「Aβ線維」が「触覚・圧覚（さする）」を求心性に伝達する際、脊髄後角レベルで「抑制性介在ニューロン」を介して、「痛覚を求心性に伝達するC線維」に痛み抑制のシグナルを送り、疼痛が緩和される。このように医療者が患者の立場になり「痛みに関心を持ち共感する」（下行性疼痛抑制系の活性化）ことや、「疼痛部位の皮膚を優しくさする」（上行性疼痛抑制系の活性化）ことは、「ケア」ととどまらず、痛みを苦しむ患者の疼痛緩和をもたらす「科学的な治療」の一つでもあるといえる。

VI. EMLA[®] クリーム

EMLA[®] クリームは、リドカインとプロピトカインの共融混合物クリームの局所麻酔薬（Na⁺ チャネルブロッカー）であり、電位依存性 Na⁺ チャネルに細胞膜の内側から蓋をして活動電位の発生を抑える（インパルスブロック）。穿刺痛を

有効に緩和させるためには、局所麻酔薬が高濃度で、痛みの電気信号を最初に感知する「自由神経終末」がある「表皮内の有棘層」の深さにまで届くことが重要である。すなわち EMLA[®] クリームを「表皮内の有棘層」の深さにまで「十分な濃度」をもって浸透させることで、A δ 線維やC線維により伝導する、末梢から中枢への「求心性の痛み信号を遮断」し、穿刺痛を緩和・除去することができる。EMLA[®] クリームは、リドカインとプロピトカインの共融混合物を用いて製剤化することにより固体を液体に変化させるので、油を追加する必要がなく、油滴中の薬効分子の密度を高めることができ、リドカインテープよりもはるかに高い密度の薬剤を実現できている。EMLA[®] クリームを塗布した後は、ラップフィルムによる閉鎖密封法（ODT：Occlusive Dressing Therapy）を行う。クリームを擦りこむのではなく、厚く盛った後そのままラップフィルムで覆って60分待つ。

この閉鎖密封法という独特の塗布方法で「バリア機能の高い表皮の角質層を軟化させる」ことにより、麻酔効果を持つリドカインとプロピトカインの分子が「自由神経終末」の存在する「表皮内の有棘層」にまで、リドカインテープよりも深く到達することが可能になった²⁰⁾。またクリーム剤であるため皮膚の血管形状に合わせて塗布でき、テープ剤によくある皮膚のかぶれが起きにくいという利点もある。EMLA[®] クリームはこのような製剤特性と、閉鎖密封法という独特な用法により、皮膚の「より深部」に「より十分な濃度」をもって到達・浸潤することで、従来の局所麻酔薬よりも著しく十分な疼痛緩和効果をもたらすことができている。なお、現在はラップフィルムを巻くよりも簡便な、クリームを塗ったあと専用のパッチで押さえる方法になっている。EMLA[®] クリーム塗布による穿刺痛への著しい疼痛緩和が、世界ですでに報告されている^{6), 21), 22), 23)}。実際に、EMLA[®] クリームを閉鎖密封塗布後、皮膚のパンチ生検（直径4 mm）を行い、どの深さまで疼痛が許容されるかを検討した Wahlgren らの報告²⁰⁾ では、60分の閉鎖密封法で平均2.9 mm、

120分で平均4.5 mmの深さまで麻酔効果が認められた。一般的に表皮は約0.2 mm、真皮は約2 - 3 mmであることから、血液透析の穿刺60分前の閉鎖密封塗布にて、十分に深い部位での麻酔効果が得られることが示された。

EMLA[®] クリームは海外ですでに20年以上使用されており、リドカインテープに見られるような皮膚のかぶれ（接触性皮膚炎）の報告は2例^{24), 25)}あるものの全体としての発生頻度は非常に少なく、またその他の重篤な副作用も報告されていない。

VII. 当院での EMLA[®] クリーム臨床試験

a. 対象と方法

当院において、2015年9月から2016年11月までの期間に試験を施行した。穿刺の60分前のリドカインテープ貼付では十分な穿刺痛緩和が得られない維持透析患者21症例（女性7例、男性14例）を対象とし、患者に穿刺時の疼痛スコア（NRS）を2回記録してもらった（図3）。その後、全員EMLA[®] クリームに切り替えた。同薬2 gを、内シャント肢の穿刺予定部位2カ所に、穿刺の60分前に自宅で塗布させた。塗布のあと必ず閉鎖密封法を行うよう、また塗布量については1 FTU（Finger Tip Unit）を約0.5 gとし、穿刺予定部位1カ所あたり2 FTUの約1 g、すなわち1回の透析で約2 gを塗布するように、患者に薬剤師が実践にて指導した。切り替えて1週間・1カ月・2カ月経った時点で患者に再びNRSを記録してもらった。統計解析にはWilcoxonの符号付順位検定を用いた。皮膚局所反応の有無も同時に観察した。本試験にあたっては、当院倫理委員会の承認を得た。

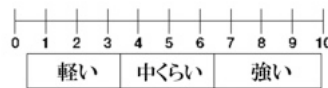
b. 結果

穿刺痛に関して、リドカインテープを60分貼付したときのNRSは同一穿刺者で測定した2回とも変わらず 8.0 ± 1.2 （平均 $\pm$ 標準偏差）だっ

穿刺時の疼痛緩和効果の評価

リドカインテープからリドカイン-プロピトカイン配合クリームに切替えたときの疼痛スコアを NRS により比較検討した

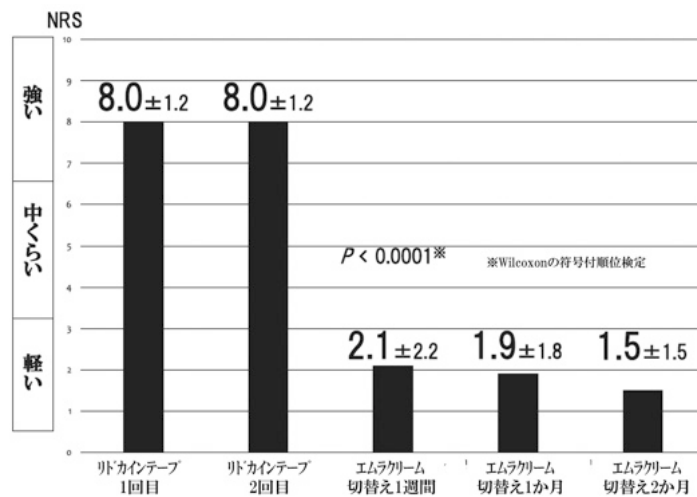
Numerical Rating Scale(NRS)



0 : 痛くない
1~3 : 軽度の痛み
4~6 : 中等度の痛み
7~10 : 強い痛み

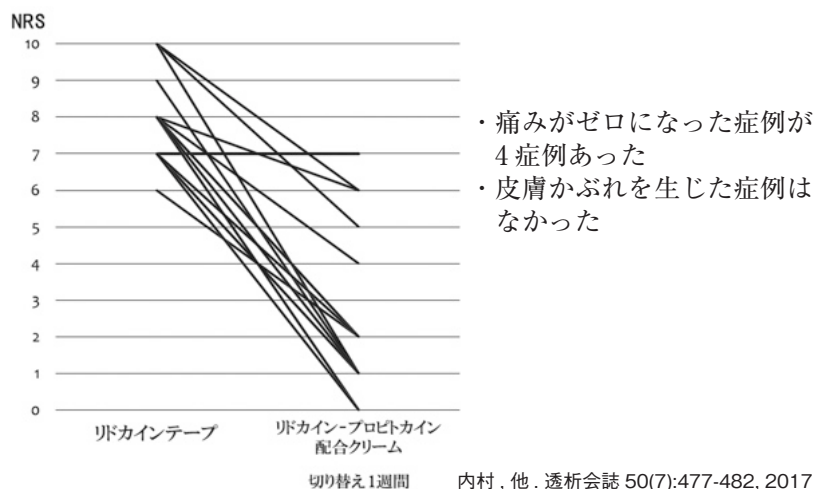
内村, 他. 透析会誌 50(7):477-482, 2017

図3 穿刺時疼痛を半定量的に評価する NRS (numerical rating scale) の方法



内村, 他. 透析会誌 50(7):477-482, 2017

図4 リドカイン-プロピトカイン配合クリーム（エムラ®クリーム）により，穿刺時疼痛 numerical rating scale (NRS) が有意に減少した．21症例の結果のまとめ（※ Wilcoxon の符号付順位検定）



内村, 他. 透析会誌 50(7):477-482, 2017

図5 症例ごとの NRS の変化. 痛みが 0 になった症例が 4 症例あった

たが、EMLA[®] クリームの60分閉鎖密封塗布では切り替え1週間の時点で 2.1 ± 2.2 (平均 $\pm$ 標準偏差)となり、有意にNRSが減少した($p < 0.0001$)。すなわちEMLA[®] クリームの疼痛緩和効果が示された(図4)。尚、切り替え1カ月の時点でのNRSは、 1.9 ± 1.8 (平均 $\pm$ 標準偏差)、切り替え2カ月の時点でのNRSは 1.5 ± 1.5 (平均 $\pm$ 標準偏差)となり、疼痛緩和効果が経時的に減弱することはなかった(図4)。症例ごとに示すと(図5)、切り替えて1週間後にNRSが不変だったのは1症例のみで、20症例においてNRSが減少した。NRS不変の1症例の他4症例は中等度の改善にとどまった。これら5症例についてはすべて女性であった。残りの16症例では著しい改善が得られた。さらに、この中には「針を刺している感覚が0」の患者が4症例いた(すべて男性)。「無痛透析」を「穿刺時の侵害受容性疼痛が0になる(消失すること)」と定義すると、一部の患者に限定されるものの、同薬で「無痛透析」が実現されたことになる。NRSがEMLA[®] クリームで増加した症例も、皮膚のかぶれを生じた症例も1例もなかった²⁶⁾。穿刺痛が透析患者のQOL低下をもたらす報告がある^{4), 6), 7)}が、本試験にて穿刺痛が緩和または消失したことで「穿刺前の不安、苦痛がより緩和された」「透析前夜の不眠が改善された」「透析後の自宅での家事、趣味の活動度が上昇した」など、患者のQOL改善が得られた。また、穿刺を行う

看護師や臨床工学技士への副次的な効果もあった。具体的には「穿刺に対する抵抗感が減った」「心に余裕が出来、ケアレスミスが減った」「穿刺できる部位の幅が広がった」「穿刺痛が減り、患者とコミュニケーションがとりやすくなった」「穿刺時の痛みの消失のみならず、透析治療中の針の痛みもなくなり、治療中の針先調整でのコールが減った」など、良好な事象や実感が生まれた。

▶ まとめ

リドカインテープにて疼痛緩和が十分でない患者に対して、EMLA[®] クリームを塗布させて定量的な評価を行ったところ、有意に疼痛が減少した。穿刺痛がゼロになった患者もいるほど著しい疼痛緩和が認められた²⁶⁾。痛みは「単なる感覚」とどまらず「不愉快な感情」を伴い患者のQOLを低下させ、生体のホメオスタシスをも妨げる。医療者は、患者の言葉や気持ちを最大限に尊重し、積極的に痛みを管理することが重要である。EMLA[®] クリームは、透析の穿刺痛を著しく緩和し、患者のQOLを高めた。

【COI開示】

本稿に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

参考文献

- 1) Sarah D. Kosa, Cynthia Bhola, Charmaine E. Lok. Hemodialysis patients' satisfaction and perspectives on complications associated with vascular access related interventions: are we listening? J Vasc Access 2016; 17(4): 313-319.
- 2) Wehle B, Bjornstrom M, Cedgard M et al. Repeated application of emla cream 5% for the alleviation of cannulation pain in haemodialysis. Scand J Urol Nephrol 1989; 23: 299-302.
- 3) Selby I, Bowels B. Analgesia for venous cannulation: a comparison of EMLA(5 minutes application), lignocaine, ethyl chloride, and nothing. J R Soc Med 1995; 88(5): 264-267.
- 4) 石井俊行. 血液透析患者の穿刺時における痛み. J Jap Acad Nephrol Nurs 2007; 9(2): 71-74.
- 5) 平田正美, 中村美芳, 稲田朝子. 血液透析患者の穿刺痛緩和を試みてリドカインテープ(L-740)の有効性について. 新潟県厚生連雑誌 1996; 7(1): 40-45.

- 6) Andersen C et al. How to avoid physical pain, psychological stress and anxiety in patients undergoing dialysis by using a new topical analgesic cream(EMLA). Edtna Journal IV ,1985.
- 7) Gulperi Celik, Orhan Ozbek, Mumtaz Yilmaz, Ipek Duman, Seda Ozbek, Seza Apiliogullari. Vapocoolant Spray vs Lidocaine/Prilocaine Cream for Reducing the Pain of Venipuncture in Hemodialysis Patients: A randomized, Placebo-Controlled, Crossover Study. Int. J. Med. Sci. 2011; 8: 623-627.
- 8) 三宅範明, 岡本増巳, 福川徳三, 他. 内シヤント穿刺痛に対するリドカインテープ (ペンレス®) の有用性. 透析会誌 29(1): 23-27,1996.
- 9) Merskey H. Logic, truth and language in concepts of pain. Qual Life Res. 1994;Suppl 1:S69-76.
- 10) Schweitzer A: On the Edge of the Primeval Forest; and, more from the Primeval Forest. Macmillan, 1931; 61.
- 11) Loeser JD: Pain and suffering. Clin J Pain. 16(2 Suppl): S2-S6,2000.
- 12) Luu P and Posner MI. Anterior cingulate cortex regulation of sympathetic activity. Brain. 2003; 126: 2119-20.
- 13) 下地恒毅. 痛みを和らげる科学. 東京:SB Creative, 2012; 10-11. 40-41.
- 14) 小山なつ. 痛みと鎮痛の基礎知識. 東京:技術評論社, 2016; 14-19.
- 15) 小川節郎. メカニズムから読み解く痛みの臨床テキスト. 東京:南江堂, 2015; 36.
- 16) Grunau RV, Whitfield MF, Petrie JH. Pain sensitivity and temperament in extremely low-birth-weight premature toddlers and preterm and full-term controls. Pain. 1994; 58(3):341-6.
- 17) Waddell G, Newton M, Henderson I, Somerville D, Main CJ. A Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ) and the role of fear-avoidance beliefs in chronic low back pain and disability. Pain. 1993; 52(2):157-68.
- 18) Aida S, Fujihara H, Taga K, Fukuda S, Shimoji K.:Involvement of presurgical pain in preemptive analgesia for orthopedic surgery: a randomized double blind study.Pain.2000; 84: 169-73.
- 19) Melzack R, Wall PD: Science 150: 971-979,1965
- 20) Wahlgren CF and Quiding H. Depth of cutaneous analgesia after application of a eutectic mixture of the local anesthetics lidocaine and prilocaine (EMLA cream). J Am Acad Dermatol 2000 ; 42 : 584-588.
- 21) Cooper CM, Gerrish SP, Hardwick M, Kay R. EMLA cream reduces the pain of venepuncture in children. Eur J Anaesthesiology 1987; 4: 441-448.
- 22) Mary Bond, Louise Crathorne, Jaime Peters et al. First do no harm: pain relief for the peripheral venous cannulation of adults, a systematic review and network meta-analysis. BMC Anesthesiology 2016;16: 81: 1-11.
- 23) Kumar BS, Krishna SS, Hasan A. Evaluation of the effectiveness of topical EMLA cream as local anaesthetic in venepuncture. J. Evolution Med. Dent. Sci. 2016; 38(5): 2314-2318.
- 24) Christophe J. Le Coz, Bernard J. Cribier, Ernest Heid. Patch testing in suspected allergic contact dermatitis due to Emla® cream in haemodialyzed patients. Contact Dermatitis 1996; 35: 316-317.
- 25) Lidia-comba Perez-perez, Virginia Fernandez-Redondo, Manuel Ginarte-Val, Carmen Paredes-Suarez, Jaime Toribio. Allergic Contact Dermatitis from EMLA Cream in a Hemodialyzed Patient. Dermatitis 2006; 17(2): 85-87.
- 26) 内村英輝, 安田麻里絵, 内山清貴, 他. リドカイン-プロピトカイン配合クリーム (エムラ®クリーム) による透析穿刺痛の緩和. 透析会誌 50(7): 477-482, 2017.