

疼痛を有する患者の禁煙に関する ステートメント

Consensus Statement on Smoking Cessation
in Patients with Pain

編集：一般社団法人 日本ペインクリニック学会
疼痛治療における禁煙を考えるワーキンググループ

制定日 2022年1月15日

目次

1. 基本理念と概要	1
1.1 本ステートメントの目的	1
1.2 対象	1
1.3 作成グループの構成	1
1.4 利益相反	2
2. エビデンスレベル・推奨度	3
2.1 Search Strategy	3
2.2 エビデンスの確実性・推奨度	3
2.3 推奨決定基準と合意形成	4
2.4 関連学会からのパブリックコメント	4
3. 痛みと喫煙の基礎知識	5
3.1 疼痛患者における禁煙治療の目的	5
3.2 痛みと喫煙	5
4. 臨床疑問	7
4.1 喫煙の痛みへの影響（病態への影響）	7
4.1.1 喫煙は痛み感覚に影響するか？	7
4.1.2 喫煙は疼痛患者にどのような関連性があるか？	8
4.1.3 受動喫煙は痛みに影響するか？	9
4.1.4 新型タバコは疼痛患者に影響するか？	10
4.1.5 喫煙は術後痛に影響するか？	11
4.1.6 喫煙はがん関連痛に影響するか？	12
4.2 喫煙の痛みへの影響（疼痛治療への影響）	13
4.2.1 喫煙患者の疼痛治療は難しいか？	13
4.2.2 喫煙はオピオイド鎮痛薬の使用に関する問題に影響を及ぼすか？	14
4.3 禁煙の痛みへの影響（治療介入の意義）	15
4.3.1 禁煙は痛みを改善させるか？	15
4.3.2 疼痛患者の禁煙治療は難しいか？	15
4.3.3 疼痛患者の禁煙に禁煙補助薬使用は有効か？	16
4.3.4 認知行動療法（患者教育）は喫煙者の疼痛患者に有効か？	17
4.3.5 運動療法（運動・身体活動）は喫煙者の疼痛患者に有効か？	18
Appendix	20
検索式／検索施行2020年7月	20
引用文献	21

1. 基本理念と概要

1.1 本ステートメントの目的

喫煙が肺がん・喉頭がんをはじめとする多くのがんや、心筋梗塞・脳卒中などの循環器疾患、慢性閉塞性肺疾患・喘息などの呼吸器疾患など、様々なタバコ関連疾患の発症に深く関係していることはよく知られているが、急性痛や慢性疼痛との関連に関しては情報が十分ではない。疼痛治療において喫煙習慣のある患者では痛みのコントロールに難渋することを多く経験する。現状ではそのような患者に対してどのように禁煙治療を提供することが痛みの改善につながるかは明確に示すまでに至っていない。

そこで本ステートメントの目的は、様々な疼痛患者に対する喫煙の影響について、これまでのエビデンスをまとめ、禁煙の重要性について疼痛治療に携わる医療従事者に情報を提供し、禁煙治療を学際的疼痛治療の一端を担うものとして行う意義を示すことである。

1.2 対象

本ステートメントは、喫煙習慣のある患者の疼痛治療ならびに疼痛患者の禁煙治療を担当する医療従事者を対象とした。喫煙する患者が痛みを有することは一般の内科・外科や他診療科でもごく普通にみられる状況であり、これらの診療に携わる医師・看護師・薬剤師・理学療法士などの多くの医療従事者の方々に日常の診療の中で喫煙する患者への対応の参考にしていただきたいと考えている。

1.3 作成グループの構成

本ステートメントは以下のメンバーが作成した。

一般社団法人日本ペインクリニック学会 疼痛治療における禁煙を考える
ワーキンググループ (WG)

WG 長 : 山口 重樹 (獨協医科大学医学部 麻酔科学講座/主任教授)

副WG 長 : 飯田 宏樹 (岐阜大学大学院医学系研究科 麻酔科・疼痛医学分野/教授)

WG 委員 : 合谷木 徹 (秋田大学医学部附属病院 麻酔科/講師)

杉山 陽子 (岐阜大学大学院医学系研究科 周術期女性医師活躍支援
講座/特任准教授)

谷口 千枝 (愛知医科大学看護学部 成人看護学/准教授)

松原 貴子 (神戸学院大学総合リハビリテーション学部 理学療法学科/
教授)

山田 直人 (岩手医科大学医学部附属病院 麻酔科/助教)

米倉 寛 (藤田医科大学ばんだね病院 麻酔・疼痛制御学/助教)

飯田 真美 (岐阜県総合医療センター/内科部長・副院長)

1.4 利益相反

本ステートメント作成に関わるメンバーの利益相反（conflict of interest：COI）関連事項を示す（COIの詳細については、日本ペインクリニック学会ホームページに指針・書式などを掲載している）。

- 1) 研究助成金などに関する受け入れ状況（研究費，奨学寄附金，寄附講座など）：
飯田宏樹，杉山陽子：シオノギ製薬（奨学寄附金：1,200,000 [円]），ファイザー製薬（公募研究費：44,536.96 [USD；アメリカ合衆国ドル]），農業協同組合（寄附講座：18,000,000 [円]）
- 2) 企業・組織や団体から会議の出席（発表，助言）に対し，拘束された時間・労力に対して支払われた日当（講演料など）
山口重樹：第一三共（1,117,573 [円]），久光製薬（1,128,298 [円]）
- 3) 個人的収入に関する受け入れ状況については開示基準に該当するものはなかった。

2. エビデンスレベル・推奨度

2.1 Search Strategy

2020年7月にMEDLINE (PubMed) で疼痛治療における禁煙に関する文献の系統的レビューを実施した。検索語は“喫煙”，“タバコ”，“喫煙予防”，“禁煙”，“禁煙補助”，“ニコチン”，“タバコ使用障害”ならびに“鎮痛”，“鎮痛薬”，“ペイン”をキーワードとし，対象期間を2000年1月から2020年6月までに設定した。本ステートメントで使用した検索式は，Appendix に示した。追加検索として，各臨床疑問において，適宜，被引用検索を実施した。検索は，英語および日本語で発表された研究に限定した。既存の診療ガイドラインもしくはシステマティックレビューがある場合は，研究の質・最新性・関連性を評価した上で採用した。

2.2 エビデンスの確実性・推奨度

エビデンスの確実性，および使用指針の推奨の強さは，「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017」¹⁾「診療ガイドラインのための Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) システム (第3版)」²⁾を参照した。

アウトカムに関する全体的なエビデンスの確実性を以下のように規定した。

- A (強)：効果の推定値に強く確信がある
- B (中)：効果の推定値に中程度の確信がある
- C (弱)：効果の推定値に対する確信は限定的である
- D (とても弱い)：効果の推定値がほとんど確信できない

推奨度判定の4つの要因（全体的なエビデンスの質，望ましい効果と望ましくない効果のバランス，価値観や嗜好，コストや資源の使用）を考慮しながら推奨度を決定した。推奨度の強さを以下のように規定し提示した。

- 1：する（しない）ことを強く推奨する
- 2：する（しない）ことを弱く推奨する

なお，疼痛治療における禁煙に関する多くの研究は，評価対象の性格上，コホート研究が主体であり，推奨の根拠となるシステマティックレビューは限定的であった。推奨の強さを決定できないなどの理由によって明確な推奨ができない場合には，推奨度を記載していない。

各ステートメントでは，推奨度の強さ（1あるいは2）とエビデンスの確実性（A, B, C, D）を組み合わせ併記した。

個別の文献の研究デザインを次の基準で定義し，各文献の末尾に補助情報として示した。

- Ia：システマティックレビュー/メタアナリシス
- Ib：ランダム化比較試験

- II a：非ランダム化比較試験あるいは大規模コホート研究（n=500 以上）
- II b：分析疫学的研究（小規模コホート研究，症例対照研究，横断研究）
- III：記述研究（症例報告やケースシリーズ）
- IV：動物実験・その他

2.3 推奨決定基準と合意形成

本ステートメント草案をコメントと再評価のために各 WG メンバーに回覧した。WG メンバーは、各項目について確認することが求められ、フィードバックを受けた後、全員参加の合意形成会議を行った。推奨作成のための合意率に関して、WG メンバーの 80% 以上の合意基準を設定した。合意基準を満たすまで議論した。

2.4 関連学会からのパブリックコメント

本ステートメント案に対し日本ペインクリニック学会および関連学会からパブリックコメントを募集した。寄せられたコメントに対して、WG で議論し、賛否を判断した。

3. 痛みと喫煙の基礎知識

3.1 疼痛患者における禁煙治療の目的

第一義的には、禁煙を通して、痛みを有する患者における痛みそのものやそれに伴う日常生活の制限を軽減することであるが、それに加えて、禁煙を進めることによって、痛みの原因となっている基礎疾患の予後を良好にすること、さらにはその後の人生でタバコ関連疾患の発症を抑制することにある。このことによって、「健康日本21（第二次）」で述べられている「健康寿命の延伸」を実現し、健やかで心豊かに生活できる人生を送ってもらうことを目指すとともに、生命予後を改善することを目的とする。

3.2 痛みと喫煙

タバコ煙にはニコチン、一酸化炭素をはじめとする4,000種類以上の物質が含まれている。喫煙によって生じる各種病態は、単にニコチンのみの作用に限るものではないが、痛みに関連する病態生理学的な影響を与える物質としてニコチンは最も重要である。ニコチンの痛み感覚に与える影響は複合的である。ニコチンは、短期効果として実験的な動物やヒトのモデルにおいて急性の鎮痛作用を有することが知られている。その鎮痛作用は中枢や末梢におけるニコチン-アセチルコリン受容体（Nicotinic Acetylcholine Receptor: nAChR）を介している³⁻⁶。ノルアドレナリン、内因性オピオイド、ドパミンなどの放出を介し、下行性疼痛抑制系の賦活や脊髄後角での侵害刺激の入力制御に作用し、鎮痛作用を生じる^{7,8}。長期的にニコチンが作用すると、nAChRの脱感作や神経の可塑的变化から耐性が生じて、同等の鎮痛効果をもたらすためにより多量のニコチンが必要になる。また、ニコチンの血中濃度の低下速度は速く、慢性的な投与下では、直接の鎮痛作用よりも、ニコチンの退薬症状とnAChRの脱感作に伴う痛みへの感受性の上昇が前面に出るために、痛みに対する作用はより複雑化する⁹（図）。

ラットではニコチン曝露の時間経過によって疼痛閾値が変化する現象がみられ、1~3週の曝露では疼痛閾値が上がるが、6週以上曝露させると疼痛閾値が低下する¹⁰。ニコチンの慢性曝露下のラットで坐骨神経結紮による神経障害性疼痛モデルを作製すると、機械的痛覚過敏の程度が対照群に比べて強い¹¹。さらに、ニコチン慢性曝露下のラットでは、ニコチン離脱によって疼痛閾値の低下と痛覚過敏が生じ^{12,13}、この機序に $\alpha 7$ 型nAChR ($\alpha 7$ -nAChR)の関与¹⁴が示唆されている。ニコチン離脱による疼痛増強には末梢および中枢神経の反応性の変化（感作）、内因性オピオイド、視床下部-下垂体-副腎軸（Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis: HPA axis）なども関与している可能性が示されている¹⁵。

ヒトにおける喫煙の影響を考えると、非喫煙者にニコチンを鎮痛薬として投与する特殊な環境を除いて急性効果の影響は小さく、一般的には、慢性曝露下における一過性鎮痛効果と退薬症状による痛み感受性増加の関係が重要である^{16,17}。一方、慢性的に投与されることによる神経系における疼痛伝達機構の変容、オピオイド鎮痛薬や他の

鎮痛薬との相互作用，身体構造組織の障害（骨粗鬆症，椎間板障害，骨や創傷治癒の遷延など），抑うつを代表とする精神症状の悪化，社会的な状況の悪化などに由来する慢性的な痛み状態への悪影響が様々に関連し，複雑な「痛み-喫煙」関係となる¹⁵⁾。その結果，基本的には，慢性的なニコチン摂取によって慢性疼痛は増悪する。

以下の各論の項目で，個々の問題について詳細に検討する。

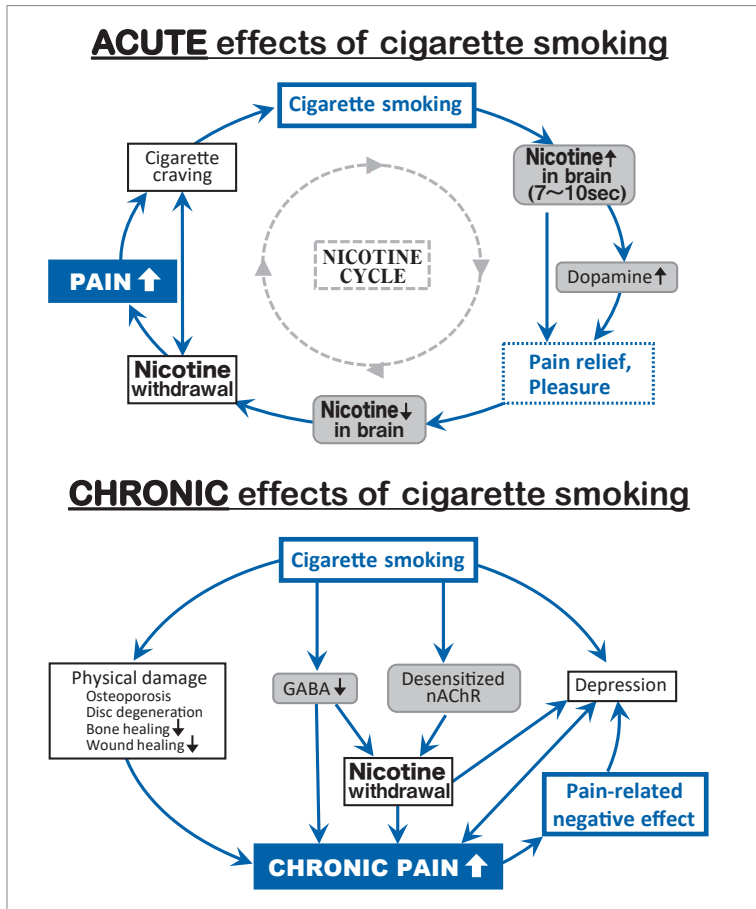


図 痛みに対する喫煙の影響

上段：喫煙の急性効果 喫煙によって脳内のニコチン濃度が急激に上昇し（7～10秒），中脳（腹側被蓋野）にあるnAChRに結合することによって腹側被蓋野から側坐核への神経終末においてドパミンが放出され，快感や快楽がもたらされるとともに痛みが軽減される。しかし，短時間のうちに脳内ニコチン濃度は低下し（ニコチンの血中濃度の半減期は約30分），そのために脳内のドパミンや他の神経伝達物質レベルが低下して，結果としてニコチンの退薬症状が生じ，痛みは増強することになり，より一層喫煙を切望するようになる。そして，再度，喫煙がなされると，同様の状況を繰り返すサイクルを形成する。

下段：喫煙の慢性効果 慢性的な喫煙は，骨粗鬆症，椎間板変性，骨や創傷治癒障害などの身体的損傷をきたし，GABAの分泌低下，nAChRの脱感作，抑うつ傾向をもたらすことによって直接的に慢性疼痛を悪化させる。また，喫煙の合間に生じるニコチンの退薬症状はさらに慢性疼痛を悪化させる。痛みの悪化に伴う負の効果によって，抑うつ傾向は悪化し，さらに慢性疼痛を悪化させるという悪循環に陥る¹⁸⁻²²⁾。

GABA：Gamma-Amino Butyric Acid（ γ -アミノ酪酸），nAChR：Nicotinic Acetylcholine Receptor（ニコチン-アセチルコリン受容体）

4. 臨床疑問

4.1 喫煙の痛みへの影響（病態への影響）

4.1.1 喫煙は痛み感覚に影響するか？

Summary Statement

- 喫煙およびニコチン投与は一過性の鎮痛効果を示す。
- 喫煙者では疼痛閾値や耐性が変化している。
- 喫煙者のニコチン離脱は痛みを増強させる。

解 説

タバコ煙の代表的な成分であるニコチンに対する受容体は、中枢神経および末梢神経に広く分布しており、覚醒、睡眠、不安、認知、痛みなどに関係しているが、急性のnAChR刺激は鎮痛効果を示すことが動物やヒトの実験で知られている²³⁾。ヒトの実験的な痛み刺激に対して、喫煙もしくはニコチンの急性投与が低～中程度の鎮痛効果を示した²⁴⁾。また、術期の経鼻スプレーや経皮パッチによるニコチン投与と術後痛に関する研究のメタアナリシスでは、手術後24時間の痛みが、程度は小さいものの軽減したと報告されている²⁵⁾。

しかし、喫煙者にみられるような長期間（慢性的に）ニコチンに曝露された状態では、疼痛閾値や痛み耐性などが複雑に変化している。Girdlerら²⁶⁾の報告では、女性の喫煙者で虚血による疼痛閾値が高く、男性の喫煙者で寒冷刺激による疼痛閾値が高いが、喫煙者は、非喫煙者でみられるストレス負荷時のHPA axisの機能が鈍化し、内因性の疼痛制御反応が低下していた。Duanら²⁷⁾の報告では、術前に測定した実験的痛み刺激の閾値は喫煙者が非喫煙者より高かったにもかかわらず、術後鎮痛が不十分であった者は喫煙者で有意に多かった。また、女性の喫煙者では、寒冷刺激による痛み耐性が有意に低いという報告もある²⁸⁾。

喫煙者では、ニコチン離脱が疼痛増強と関連するといわれている。喫煙者の12～24時間の喫煙中断が疼痛増強と関連しており^{29,30)}、ニコチン依存度と痛み強度が相関する^{31,32)}。1カ月未満の禁煙でも、非喫煙者に比して電気刺激による疼痛閾値が低いという報告もある。したがって、喫煙によって慢性的にニコチンに曝露され、ニコチン依存が生じている状態では、ニコチン離脱によって疼痛閾値が低下し、疼痛過敏が生じる。喫煙者にとっては喫煙状態を常時維持することは現実的に困難であるため、喫煙中断に伴うニコチン離脱による痛み増強リスクは回避できないと考えられる。

4.1.2 喫煙は疼痛患者にどのような関連性があるか？

Summary Statement

- 喫煙者では非喫煙者に比べて慢性疼痛の頻度が高く、痛みの強度が強い。
- 喫煙によって侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、心理社会的な痛みのすべてが悪化しやすい。
- 喫煙者では急性痛が慢性化しやすい。
- 喫煙者では痛みに伴う随伴症状（気分障害、抑うつ感、睡眠障害）が増悪し、日常生活動作（ADL）と社会生活が障害されやすい。
- 喫煙は骨粗鬆症、椎間板変性を引き起こし、骨折や腰痛に関連する。

解 説

慢性疼痛患者の喫煙率は42～68%と報告されており、非慢性疼痛患者、健常人を含む全体の喫煙率に比べて2倍以上である³³⁾。過去喫煙者の慢性疼痛発症率（35～49%）は年齢、性別に関係なく、非喫煙者より高い³³⁾。また、喫煙者は非喫煙者、過去喫煙者と比べて、慢性疼痛が重症化（頻度、痛み強度、痛みの部位の多さ、持続期間）しやすい³⁴⁾。

侵害受容性疼痛の発症率について、大規模コホート研究によると、筋骨格由来の痛みは喫煙者で発症率が20%以上高く（オッズ比 [Odds ratio : OR] : 1.22)³⁵⁾、脊椎関連痛、線維筋痛症の痛み、頭痛などの発症リスクも同様に高い（OR : 2.04)³⁶⁾。関節リウマチの発症は男性喫煙者では2倍以上となる（リウマトイド因子陽性者では4倍以上)³⁷⁾。重症度についても、脊椎関連痛、顎関節痛を対象とした研究では Visual Analogue Scale (VAS) が有意に高くなり、関節リウマチでは炎症が強くなる傾向にあった（OR : 3.06)³⁸⁻⁴⁰⁾。諸家の報告には VAS, Numerical Rating Scale (NRS) を用いないものも含まれるが、炎症による侵害受容性疼痛は喫煙によって強くなることが示唆されている。

神経障害性疼痛についても、発症率が高くなる可能性（帯状疱疹関連痛 OR : 1.62～2.08, 坐骨神経痛 OR : 2.01）と、帯状疱疹後神経痛を対象にした研究から痛み強度は増加する（OR : 2.00）ことが示されている^{41,42)}。

心理社会的な痛みについて、NRS, VAS などを用いて比較した研究の報告はないが、後述するように、喫煙によって心理的問題が増悪しやすいため、心理社会的痛みの発症率は高まり、強度が増すことが推察される。その一方で、社会環境的要因（生育歴、職業、社会的サポートなど）も慢性疼痛と喫煙習慣の発症、経過と予後に対して重要な意義を持つ³³⁾。低い社会経済的地位と教育歴もまた慢性疼痛の増悪とタバコ消費量増加に関連すると指摘されている³³⁾。

上述した以外にも、様々な種類の神経障害性疼痛、腹部臓器由来の痛み、顔面の痛みなどを含めたあらゆる痛みの発症率と各病態の重症度が高くなることが指摘されている³³⁾。

機能的磁気共鳴画像（functional magnetic resonance imaging : fMRI）を用いた

研究では、喫煙によって大脳基底核に変化が起こり、急性痛が慢性化すると報告されている⁴³⁾。また、喫煙期間の延長に伴い、10年以上慢性疼痛が続くことが示されている (OR: 1.43)⁴⁴⁾。さらに、喫煙本数が増えれば、慢性疼痛をより重症化させるとの報告がある⁴⁵⁾。

痛みの随伴症状について、喫煙者は心理的問題 (不安, 抑うつ, 破局的思考), 睡眠状態の悪化 (日中の倦怠感, 傾眠傾向, 眠りの質低下) を示す傾向があり, アルコールを含む物質依存, 自殺リスクが高まると示唆されている^{46,47)}。また, 喫煙によって日常生活のための歩行, 上肢の巧緻運動などの身体能力の回復も不十分となり, 就労および社会生活に支障をきたす場合がある⁴⁸⁻⁵⁰⁾。

さらに喫煙は, 骨粗鬆症や椎間板変性に関連し, 骨折, 腰痛などの新たな痛みの原因となる構造的な変化を引き起こす^{51,52)}。

4.1.3 受動喫煙は痛みに影響するか？

Summary Statement

- 受動喫煙は術後痛を増強させる。
- 受動喫煙によって慢性疼痛の発症が増える。
- 受動喫煙は椎間板の変性を増強し、腰痛を悪化させる。
- 妊娠中の受動喫煙によって出生児が知覚過敏になる。

解 説

受動喫煙者は、肺切除術を受けた際に、術後の酸素化が悪く、術後鎮痛におけるモルヒネの必要量が増加し⁵³⁾、また、開腹子宮摘出術を受けた場合には、術後のVASが増加し、経静脈的自己調節鎮痛法 (intravenous Patient-Controlled Analgesia: iv PCA) でのフェンタニルの必要量が増えたと報告されている⁵⁴⁾。

デンマークでの後ろ向き研究では、能動喫煙とともに受動喫煙も身体の種類痛みと関連することが示され⁵⁵⁾、他の前向き観察研究でも受動喫煙は小児の医療処置に伴う痛みの感受性を高めることが報告されている⁵⁶⁾。また、香港でのコホート研究では、屋外などの受動喫煙は全身の痛みを含めた身体的・精神的スコアの低下につながる⁵⁷⁾。

ヒト⁵⁸⁾や動物実験^{59,60)}で、受動喫煙によって椎間板の変性をきたすことがわかっている。前向き横断研究では、女子高校生の最近1カ月の腰痛の頻度と受動喫煙が関連していることが示されている⁶¹⁾。一方、7.5歳から14歳までの小児で腰痛と環境との関連性を検討した後ろ向き研究では、受動喫煙と腰痛とは関連がなかった⁶²⁾との報告もある。

シンガポールでのコホート研究によれば、妊娠中の受動喫煙に関して、妊娠早期の受動喫煙は、出生児の歯牙萌出の痛みに関連し⁶³⁾、別の報告では予防接種時の行動観察から出生児の疼痛知覚過敏に影響することが示され⁶⁴⁾、妊娠中の受動喫煙が出生児の痛み感覚にも影響を及ぼすことが示されている。

4.1.4 新型タバコは疼痛患者に影響するか？

Summary Statement

- 加熱式タバコはニコチンを含むことから、ニコチン摂取が疼痛増強の本質であると考えれば、紙巻きタバコと同様に扱う必要がある。

解 説

加熱式タバコ (heated tobacco products: HTPs) は、葉タバコを直接加熱もしくはタバコ葉を直接加熱もしくは加熱したグリセロールなどのエアロゾルを接触させてタバコ成分を吸引する製品であり、海外で使用が拡大されているニコチン入りの電子タバコ (electronic cigarette: e-cigarette) とは全く別の製品である。本邦では、ニコチンは医薬品であることから「薬機法」(医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律) に規定され、ニコチンを含む電子タバコは、正規には本邦での販売は行われていない。

HTPs のエアロゾルには、製品によって差があるが、いずれもニコチンが含まれていることが報告され^{65,66)}、ヒトが使用した場合、使用5日目のニコチン血中濃度は紙巻きタバコと変わらないと報告されている⁶⁷⁾。

電子タバコの使用と痛みの関係に関する報告が散見される。過去2週間に強い痛みがあった喫煙者は、痛みがなかった場合に比べて、電子タバコを3倍使用し、多くのニコチン製品を使用していることや、痛みのある喫煙者は、電子タバコを約4倍、葉巻を7倍試していたと報告されている⁶⁸⁾。疼痛患者の痛みの強さは電子タバコへの依存度と関連しており、痛みがあるために電子タバコを止められないと思う認識と関連していたとの報告がある⁶⁹⁾。

一方、電子タバコの使用によって、禁煙率が増加することが海外で報告されている⁷⁰⁾。ニコチンの含まれる電子タバコは、タバコ葉の燃焼や加熱に伴う有害物質を含まずにニコチンを蒸気の形で吸入するので、一種のニコチン置換療法と捉え、禁煙に効果があるとする説もある。しかし、最近、電子タバコによる重篤な急性肺傷害 (e-cigarette or vaping product use associated lung injury: EVALI) が報告されており、その検討の中で米国疾病予防管理センターは、電子タバコに混入された大麻成分であるテトラヒドロカンナビノール (Tetrahydrocannabinol: THC, 本邦では規制対象物質)/カンナビジオール (Cannabidiol: CBD) と、ビタミンEアセテートが原因物質である可能性を示唆している。本邦でも CBD は電子タバコや加熱式タバコの吸入器に合わせた製品が販売されており、厳重な注意が必要である。本邦で販売される電子タバコにはニコチンが含まれておらず、禁煙成功率は上がらない⁷¹⁾。

4.1.5 喫煙は術後痛に影響するか？

Summary Statement

推奨：急性術後痛のコントロール不良因子として、喫煙の影響があるため、禁煙を行うことを強く推奨する。【1C】

- ニコチン投与による術後痛改善効果はごくわずかであった。
- 喫煙者は、術後急性期の疼痛スコアが高く、オピオイド鎮痛薬の必要量が多い。ニコチン依存度が高いとその傾向が強い。
- 術前3週間以上の禁煙は直前の禁煙より術後急性期の疼痛スコアを下げる。
- 喫煙者は慢性術後痛への移行リスクが高く、オピオイド鎮痛薬をはじめとする鎮痛薬の長期使用とも関連している。

解 説

急性術後痛に対してCochraneレビューでは、ニコチンの経鼻スプレーもしくは経皮パッチの使用はプラセボに比して術後24時間の疼痛スコアをごくわずかに（0～10の評価で0.88ポイント）改善させるが、それぞれの研究のエビデンスレベルは低いと報告されており⁷²⁾、術後痛に対するニコチン急性投与の鎮痛効果は限られている。

喫煙者は、様々な術式において術後急性期の疼痛スコアが高く、オピオイド鎮痛薬の必要量が多いと報告されている⁷³⁾。33件の臨床研究を対象としたメタアナリシス⁷⁴⁾では、急性術後痛のコントロールが不良となる術前因子を調査し、喫煙がその予測因子の1つであった。その他、以下に挙げる術式の術後急性期の疼痛強度やオピオイド鎮痛薬の必要量に関して、喫煙との関連が報告されている（表）。

表 喫煙の急性術後痛への影響

術 式		急性期疼痛スコア ↑	オピオイド鎮痛薬使用量 ↑
運動器	腱板修復術	Cuff DJ. 2016. ⁷⁵⁾	
	人工股関節置換術	Buzin S. 2020. ⁷⁶⁾	
	人工膝関節置換術		Wojahn RD. 2018. ⁷⁷⁾
	足関節手術		Mulligan RP. 2016. ⁷⁸⁾
	整形外科手術		Steinmiller CL. 2012. ⁷⁹⁾
頭 頸 部	甲状腺／上皮小体手術		Chen Y. 2019. ⁸⁰⁾
	耳鼻科手術		Dang S. 2020. ⁸¹⁾
胸 部	胸腔鏡手術	Sun K. 2020. ⁸²⁾	
	胸部外科手術	Yu A. 2015. ⁸³⁾	Yu A. 2015. ⁸³⁾
腹 部	幽門側胃切除術		Kim DH. 2017. ⁸⁴⁾
	肝切除術	Shen L. 2018. ⁸⁵⁾	Shen L. 2018. ⁸⁵⁾
	婦人科骨盤内手術		Woodside JR. 2000. ⁸⁶⁾

Yuら⁸³⁾の研究では、ニコチン依存度が高い症例ほど、胸部手術後急性期の疼痛スコアが高く、経静脈PCAによるスフェンタニル使用量が多かった。また、ニコチン依存度の高い患者のうち、手術直前に禁煙した者は3週間以上禁煙した者に比べて疼痛スコアが高く、オピオイド鎮痛薬使用量も多かったと報告されている⁸⁷⁾。3週間以上禁煙した者も、非喫煙者と比べると疼痛スコア・オピオイド鎮痛薬必要量は高く、喫煙の影響を最小限にするには十分な禁煙期間を設けるべきであると考えられる。

急性期だけでなく、術後3カ月以上経過した慢性疼痛への移行も喫煙者ではリスクが高い。乳腺手術後において喫煙は慢性疼痛発症に関連し⁸⁸⁾、術後15カ月の疼痛スコアを高くする⁸⁹⁾。喫煙は子宮摘出術⁹⁰⁾、肩関節置換術⁹¹⁾、偽関節手術⁹²⁾でも慢性術後痛と関連した。さらに、喫煙は人工股関節置換術⁹³⁾、肩関節手術^{91,94)}、脊椎手術^{95,96)}など、様々な整形外科手術や心臓胸部外科手術⁹⁷⁾、泌尿器科手術⁹⁸⁾、生体腎移植ドナー⁹⁹⁾において術後3カ月以上のオピオイド鎮痛薬使用と関連し、オピオイド乱用のリスクとなる^{100,101)}。

なお、日本麻酔科学会が策定した「周術期禁煙プラクティカルガイド」¹⁰²⁾では、喫煙が呼吸器合併症や創傷治癒合併症、手術部位感染など様々な術後合併症と関連することから、周術期リスクを減らすために術前禁煙を強く推奨している（エビデンスの確実性：B）。

4.1.6 喫煙はがん関連痛に影響するか？

Summary Statement

- がん診断後も喫煙を継続するとがんに関連する痛みは増強する。
- 喫煙者はがん手術後のオピオイド鎮痛薬の必要量が多く、術後痛が慢性化しやすい。
- 喫煙は化学療法誘発性末梢神経障害の有病率を上げる。
- 喫煙はがんに対する放射線治療の副作用に伴う痛みを増強させる。
- 進行がん患者において、喫煙者は非喫煙者よりも痛みスコアが高く、高用量のオピオイド鎮痛薬を必要とする。

解 説

喫煙は、手術前後、化学療法・放射線療法中、進行がんなど、どの状況においても痛みを増強させることが示されている。一方で、禁煙によって痛みが軽減するとの報告が散見される。

がん診断後も喫煙を継続した患者は、非喫煙者、過去喫煙者に比べて痛みがより強いことが複数の観察研究で報告されている^{103,104)}。加えて、がん診断後に喫煙を継続することで、痛み治療を受ける割合が増加する¹⁰⁵⁾ことも示された。1つの横断研究と小規模のコホート研究でがん診断後の禁煙が痛みを軽減することが報告されている¹⁰⁶⁾。

また、術前術後の喫煙とがんの痛みとの関係性については、非喫煙者は術直後のオピオイド鎮痛薬の使用量が少ないこと^{107,108)}、喫煙者は長期的に胸痛や創部痛が

持続し、術後の身体活動や社会活動の持続的な低下が起こること¹⁰⁹⁾などが示されている。非喫煙者は術後の QOL が高く¹⁰⁹⁾、手術を受ける患者がその後の慢性疼痛や機能障害を起ささないためにも禁煙することが重要である。

放射線・化学療法中の喫煙と痛みとの関係性について、喫煙は化学療法や放射線治療の副作用発症率を高め、それに伴う痛みの増強に関連する。喫煙は、化学療法中の神経障害（chemotherapy-induced peripheral neuropathy：CIPN）¹¹⁰⁾、放射線治療中の口腔粘膜炎発症などによる口腔の痛み¹¹¹⁾、ならびに重度の皮膚障害のリスク要因である^{112,113)}。

進行がん患者においては、喫煙者は非喫煙者よりも痛みが強く、疲労、食欲不振、抑うつ、不安、不眠を訴えており、高用量のオピオイド鎮痛薬を必要とした^{114,115)}。また、進行がん患者の喫煙者は痛みのために QOL が低い¹¹⁶⁾。

4.2 喫煙の痛みへの影響（疼痛治療への影響）

4.2.1 喫煙患者の疼痛治療は難しいか？

Summary Statement

- 喫煙者は服薬アドヒアランスが不良となりやすく、過量傾向となる。
- 喫煙者では痛みに対するインターベンション治療の成績が悪い。
- 喫煙者は学際的痛み治療の成績、社会復帰率が低い。
- 喫煙者では短時間の喫煙中断で痛みの増悪が起こるため、疼痛治療の障壁となる。

解 説

喫煙者では、疼痛治療で用いるオピオイド鎮痛薬の必要量が非喫煙者より多く、実際の処方量も増えるが、疼痛スコアは高い。これは術後痛¹¹⁷⁾などの急性痛治療、慢性腰痛¹¹⁸⁾などの慢性疼痛の治療の双方にみられる。慢性疼痛患者におけるハイドロドン使用量に関する研究では、喫煙者では非喫煙者に比べてより多くのハイドロドンを要したが鎮痛効果は低く、ハイドロドンの血中濃度が低かった¹¹⁸⁾。疼痛患者を対象とした研究ではないが、喫煙者ではデュロキセチンの血中濃度も非喫煙者より低下していることが報告されており、タバコ煙成分による薬物代謝酵素（チトクロム P450 [Cytochrome P450：CYP] 1A2）誘導の影響が考えられている^{119,120)}。喫煙者は疼痛治療薬の服薬アドヒアランスが不良でオーバードーズとなりやすいとの報告¹²¹⁾もある。また、喫煙者では術後オピオイド鎮痛薬の慢性使用となるリスクがあることが問題視されている^{95,122)}。

薬物療法だけでなく、痛みに対する神経ブロック療法¹²³⁾や脊髄刺激療法¹²⁴⁾、脊椎手術^{125,126)}や関節置換術¹²⁷⁾といったインターベンションの治療成績、疼痛改善度、満足度、QOL 改善も喫煙者では低いことが報告されている。手術療法では、喫煙者

は再手術のリスクが高い¹²⁸⁾。さらに、集学的治療においても、喫煙者では治療の完遂率が低く¹²⁹⁾、社会復帰率も低い¹³⁰⁾との報告がある。概して喫煙者は非喫煙者に比べて疼痛コントロールが困難である。

喫煙者では、短時間の喫煙中断で痛みが増強する現象がみられ¹³¹⁾、疼痛治療を困難にする原因の1つとなっている。これはニコチン退薬症状と関連している¹³²⁾。ニコチン退薬症状の制御が、禁煙治療だけでなく、疼痛治療においても重要と考えられる。個々の患者に応じた繊細な対応が必要となる。

4.2.2 喫煙はオピオイド鎮痛薬の使用に関する問題に影響を及ぼすか？

Summary Statement

- オピオイド鎮痛薬の使用割合が喫煙患者では高い。
- オピオイド鎮痛薬の必要量が喫煙患者では多い。
- オピオイド使用障害患者では喫煙率が高い。
- 若年喫煙者ではオピオイド鎮痛薬の使用割合が高く、使用障害の危険性が高まる。
- オピオイド鎮痛薬は禁煙によるタバコの退薬症状を軽減しない。

解 説：

タバコとオピオイド鎮痛薬は、いずれも報酬系を賦活化する依存性物質であるため、喫煙者あるいは過去喫煙者でのオピオイド鎮痛薬の使用について、しばしば議論される。これまでの報告では、喫煙者ではオピオイド鎮痛薬の使用割合¹³³⁻¹³⁵⁾、使用量¹³⁶⁻¹³⁹⁾やオピオイド鎮痛薬使用障害のリスクが高まること^{135, 139-141)}が指摘されている。そのため、痛み治療におけるオピオイド鎮痛薬の必要量を増やさないためにも禁煙指導・教育が重要である。また、痛みの治療にオピオイド鎮痛薬の処方を検討する際には、その誤用、使用障害への移行を未然に防ぐために、適応の可否を含めたより慎重な対応が必要となる。喫煙者のプライマリケアにおけるオピオイド使用障害のリスク要因は、低年齢からの喫煙歴、失業、多剤併用などであるが¹⁴²⁾、がん疼痛でも同様のリスクがある¹⁴⁰⁾。オピオイド鎮痛薬の投与を受けている患者でも、オピオイド鎮痛薬の投与を受けていない人と同程度の禁煙によるタバコの退薬症状を経験することから、オピオイド鎮痛薬は禁煙によるタバコの退薬症状を軽減しないと考えるべきである¹⁴³⁾。

4.3. 禁煙の痛みへの影響（治療介入の意義）

4.3.1 禁煙は痛みを改善させるか？

Summary Statement

推奨：慢性疼痛患者に疼痛改善目的に禁煙介入を行うことを強く推奨する。【1C】

- 禁煙によって痛みの原因となっている基礎疾患の増悪を防ぐことによって痛みの改善が期待される。
- 禁煙によるニコチン離脱症状は一過性に痛みを増強させる。
- 疾患によっては、禁煙で痛みが改善し、疼痛治療への反応性が良くなるが、一般的には禁煙による短期的な慢性疼痛の改善は明らかではない。

解 説

喫煙の影響によって、タバコ関連疾患が悪化するとともに、組織損傷（骨粗鬆症、椎間板障害、骨ならびに創傷治癒遅延など）の結果や疼痛感覚を伝える神経系の変化から、喫煙者では非喫煙者に比べて、運動器疼痛や他の慢性疼痛がより強いことはよく知られている¹⁴⁴。ところが、その喫煙者が禁煙しても、痛みがただちに軽減せず変わらない、あるいは悪化しないという報告が多い^{145,146}。ニコチン離脱によって、慢性疼痛患者のストレス対応や抑うつとの関係から痛みを強く感じたり、退薬症状の結果として痛みの感受性が高まるために痛み軽減につながらないということが知られている。また、喫煙によって一過性に鎮痛効果が生じるために、禁煙の維持を妨げる¹⁴⁷。一方、一部の疾患や病態では、禁煙で明確に痛みが改善したり、疼痛治療への反応性が良くなることが報告されている^{148,149}。これらの報告から、「禁煙」が直接「慢性疼痛の軽減」につながるという単純な図式は描けない。しかし、タバコ関連疾患とともに、痛みの原因となっている病態の悪化・進行を抑える影響は多くの疾患で認められており、長期的にみると禁煙が必要なことは明らかである。これらの情報を医療従事者と慢性疼痛のある喫煙患者が共有し、疼痛コントロールを進めながら、禁煙で得られる生命予後や健康寿命の改善につながる痛みの基礎疾患の改善に向かわせることができるかどうかは、痛み治療者の対応にかかっている。どのように痛み治療担当者や禁煙外来担当者が患者啓発・教育を考えるか、目的達成（痛み軽減・禁煙）に向けてプロトコルの工夫などを検討することが重要である。

4.3.2 疼痛患者の禁煙治療は難しいか？

Summary Statement

- 疼痛患者は、高ニコチン依存度・精神疾患の合併などから禁煙困難者の割合が多く、禁煙治療が難しいことが多い。

- 疼痛患者の禁煙介入は、痛みに対する対応、喫煙が痛みを軽減しないという情報提供、不安への対処など、強度を上げた介入が必要である。

解 説

ニコチンは一時的な鎮痛効果を示すことから¹⁵⁰⁾、喫煙習慣のある疼痛患者は、痛みの緩和・回避のために喫煙行動を起こしやすい^{151,152)}。そして、これを繰り返すことにより、ニコチン依存度が高まる。加えて、疼痛患者は、痛みの再発や増悪に対する不安をもつ。その不安が喫煙行動を促進し、さらにニコチン依存度を高める。また、喫煙習慣のある疼痛患者は抑うつ傾向が強く、禁煙の自己効力感が低く、禁煙に困難を感じやすいなどの報告があり¹⁵³⁻¹⁵⁵⁾、禁煙困難者の割合が高い。これらのことから、喫煙習慣のある疼痛患者の禁煙治療は難しいことが多いと考えられる。

このような喫煙者への禁煙介入は、まず、痛みへの対応が必要となる。疼痛患者の禁煙が困難な理由は、持続する痛みそのものにある。痛み治療後に禁煙の準備性が高まること¹⁵⁶⁾、禁煙前の痛みが強いほど早期再喫煙のリスク要因となること¹⁵⁷⁾が明らかになっている。痛みのある喫煙者には、禁煙支援とともに、痛みのコントロールが禁煙成功の鍵となる。

次に、患者に対して喫煙が痛みを軽減しないという情報提供が必要である。喫煙が痛みの対処に役立つという認識は、禁煙成功率を下げると報告されている¹⁵⁸⁾。一方で、実験的な環境下でのランダム化比較試験において、「喫煙が痛みを軽減させない」という情報提供は、喫煙衝動を低下させることが明らかになっている¹⁵⁹⁾。

加えて、疼痛関連の不安はニコチン依存の重症度に関係するとともに、禁煙行動を阻害する独立した危険因子である^{160,161)}。疼痛患者への禁煙介入の一環として、疼痛関連の不安への対処も必要である。

喫煙習慣のある疼痛患者は、痛みの解決や不安への対処のために繰り返し喫煙することによってニコチン依存度が高い^{153,154)}。そのことから、一般的な禁煙介入に比べて強度を上げた介入が必要である。多職種での禁煙アプローチや禁煙の困難感を解決する働きかけが重要とされる¹⁵⁵⁾。タバコへの渴望感は痛みを増強させるとの報告もあるため¹⁶²⁾、禁煙補助薬を用いた薬物療法が推奨される。

また、喫煙習慣のある疼痛患者は、移動障害や活動障害を有する率が高いと報告されている^{155,163,164)}。来院が困難な患者に対して、電話や遠隔治療、モバイルアプリケーションを使用して禁煙介入を行うことが重要な選択肢になる。

4.3.3 疼痛患者の禁煙に禁煙補助薬使用は有効か？

Summary Statement

推奨：疼痛患者への禁煙支援のため禁煙補助薬を併用することを強く推奨する。

[1B]

- 疼痛を有する喫煙者では、ニコチン離脱症状は痛みを増強し禁煙を困難にするため、禁煙時には禁煙補助薬を併用することが望ましい。

解 説

疼痛を有する喫煙者は喫煙本数が多く、ニコチン依存性が高い。禁煙を試みた時に困難であった経験がある場合には、禁煙に際してニコチン離脱症状が強くなるのではないかと予測する¹⁶⁵⁾。一方、痛みが強いほど喫煙欲求が高まるため¹⁶⁶⁾、慢性疼痛患者では禁煙治療に抵抗性があるとされており、禁煙には痛みコントロールが重要である¹⁶⁷⁾。しかし、薬物療法は受け入れやすいとされており¹⁶⁸⁾、禁煙治療時にはニコチン離脱症状を防ぐための薬物治療を考慮する。紙巻タバコに加え、加熱式タバコも禁煙保険診療の対象である。

禁煙治療として有効性が示されている薬物療法の第一選択には、ニコチン代替療法 (Nicotine Replacement Therapy : NRT)、nAChR の部分アゴニストであるバレニクリン、抗うつ薬であるブプロピオン徐放性製剤 (Sustained Release : SR) などがある。NRT はすべて (ガム、経皮パッチ、点鼻薬、吸入器、舌下錠/ロゼンジ)¹⁶⁹⁾、バレニクリンも禁煙成功率を高める¹⁷⁰⁾。本邦で使用できる禁煙補助薬は、NRT ではニコチンパッチとニコチンガムおよびバレニクリンである。

どの禁煙補助薬が疼痛患者の禁煙に有効であるかというデータはないが、慢性疼痛を伴う成人オピオイド依存症患者のオピオイド離脱に、バレニクリンは痛みの重症度とうつ病の改善に対する影響はなく、離脱率を上げる可能性があるという報告¹⁷¹⁾や、マウス疼痛モデルにおいてバレニクリンが鎮痛効果を示し、慢性疼痛障害の治療のための潜在的な治療を提供する可能性があるという報告¹⁷²⁾がある。抗うつ薬の禁煙効果については、Cochrane レビューが行われており、ブプロピオン SR とノルトリプチリンが有意に禁煙成功率を高めることが報告されている¹⁷³⁾。プラセボ対照クロスオーバー試験でブプロピオン SR (1日あたり 150~300 mg、ブプロピオンはノルアドレナリンとドパミンの両方の再取り込みを阻害) が神経障害性疼痛の治療に効果的であったとの報告¹⁷⁴⁾があるが、ブプロピオン SR は本邦では上市されていない。一方、ノルトリプチリンは本邦で疼痛治療によく使用されており、疼痛治療・禁煙の双方の観点から慢性疼痛患者の禁煙治療に有効である可能性がある。これらのことから、副作用のより少ないセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitor : SNRI) も糖尿病性末梢神経障害や腰痛症などの疼痛患者が禁煙する場合に有用である可能性があり、今後の検討が期待される。

また、慢性疼痛のある喫煙者に対する禁煙介入の重要な要素として、疼痛治療中のストレス緩和、処方オピオイド鎮痛薬の注意深い管理の提供がある¹⁷⁵⁾。それとともに、疼痛診療において禁煙することを提示し、支援することが重要であると認識されており、痛みと喫煙の関連性を疼痛治療教育プログラムに組み込むことが重要である¹⁷⁶⁾。

4.3.4 認知行動療法 (患者教育) は喫煙者の疼痛患者に有効か？

Summary Statement

- 認知行動療法 (CBT) を統合した集学的疼痛治療プログラムは禁煙治療に応用できる。

- 禁煙を含む行動変容やライフスタイル管理を目的とした行動療法および理学療法との併用は慢性疼痛の第一選択治療になり得る。

解 説

慢性疼痛患者にとって禁煙が困難であることは知られている。しかし、認知行動療法（Cognitive Behavioral Therapy：CBT）によって慢性疼痛を有する喫煙者の禁煙率が高まり、集学的疼痛治療プログラムをより高率に完遂できる。したがって、CBTをベースとした禁煙治療介入を疼痛治療に統合することが慢性疼痛を有する喫煙者にとって効果的な治療法となる可能性が示唆される¹⁷⁷⁾。

一方、慢性疼痛患者に対する薬理的、身体活動プログラム、行動療法や心理療法などの禁煙治療は、禁煙率や喫煙本数を減少させるが、痛みや身体機能、抑うつ・不安には影響しないとする報告もある¹⁷⁸⁾。関節リウマチ患者に対しても、標準的な禁煙教育プログラムと管理下での禁煙教育プログラムで、いずれも喫煙本数は減少するが、禁煙率、痛みと身体機能、痛み情動、QOLの改善効果が得られていない¹⁷⁹⁾。CBTをベースとした集学的疼痛治療プログラムは禁煙促進のためにも適用できると考えられる。しかしながら、慢性疼痛患者にとって喫煙は痛みや苦痛に対する重要な対処法となっており、疼痛治療のうちオピオイド鎮痛薬を使用している患者の多くがオピオイドの摂取によって喫煙欲求が高まると報告されている。したがって、疼痛治療中に禁煙しようとするオピオイドの調節困難や治療ストレスの管理困難などが禁煙の障壁になることが示されている¹⁸⁰⁾。

ただし、禁煙を含む行動変容を目的とする行動療法単独または理学療法との併用は、慢性疼痛の第一選択治療になり得る¹⁸¹⁾（次項の「運動療法」を参照）。CBTは、疼痛治療・禁煙治療のそれぞれにおいて有効性が期待されるが、疼痛患者で実施した際の禁煙効果や喫煙患者で実施した際の鎮痛効果の有効性の検証については今後の課題である。

4.3.5 運動療法（運動・身体活動）は喫煙者の疼痛患者に有効か？

Summary Statement

- 運動による鎮痛（EIH）は、ニコチンによる一過性の鎮痛と類似する脳報酬系を介するが、依存を生じず、一過性でない持続効果が期待できる。
- 禁煙は、運動と同様、疾患活動性や身体活動性、QOLを改善する一方、喫煙は疼痛リハビリテーション効果を低減する。
- 運動不足や喫煙などのライフスタイル要因は慢性疼痛のリスクファクターとなる。
- 禁煙や身体活動などの行動変容を促すライフスタイル管理を単独または理学療法と併用することは慢性疼痛の第一選択治療になり得る。

解 説

ニコチンには nAChR とオピオイド受容体を介した側坐核ドパミン-脳報酬系（ニコチン報酬系）作用による一過性の鎮痛効果があり¹⁸²⁾、運動による鎮痛（Exercise-Induced Hypoalgesia：EIH）機序と類似する。EIH 効果は自明の理であり、さらに運動アドヒアランスが良好に維持されることで慢性疼痛患者の鎮痛、機能障害改善、QOL 向上などの長期効果が期待される。その EIH 機序（脳報酬系）はニコチンによる鎮痛機序（ニコチン報酬系）と類似するが、EIH 効果がニコチンと大きく異なる点は、内因性の脳報酬系賦活・強化によることから依存を生じず、一過性でない持続効果が期待できることである。一方、禁煙をした強直性脊椎炎患者では、疾患活動性、痛み、身体活動性、QOL が大幅に改善した¹⁸³⁾ ことから、禁煙そのものが EIH と同様の効果をもたらすことが期待される。また、脊椎の慢性疼痛患者の喫煙状態が慢性疼痛管理リハビリテーション（運動含む）の機能回復効果に及ぼす影響について、喫煙率が高くなるにつれて、心理社会的効果に差はみられないが、リハビリテーションの完遂率が減少し、1年後の就労継続率も低く、さらに喫煙の方が治療後の痛みと機能障害度がやや高かった¹⁸⁴⁾。つまり、喫煙は疼痛リハビリテーションの効果を減弱し悪影響を及ぼすことが裏づけられた。

次に、運動不足や喫煙などのライフスタイル要因と痛みには強い関係性がうかがえる。運動不足の多量喫煙者では痛みと喫煙の相関が強く、疼痛時の喫煙リスクが高い¹⁸⁵⁾。また、腰痛有訴者は喫煙者で余暇の身体活動性が低い、または運動不足で体格指数（Body Mass Index：BMI）高値の傾向が挙げられ¹⁸⁶⁾、喫煙や運動不足・低活動などのライフスタイル要因は腰痛のリスクである¹⁸⁷⁾。加えて、慢性広範痛の持続は適度な運動やアルコール使用とは関連しないが、過去の喫煙歴や過体重とは関連することから¹⁸⁸⁾、喫煙を含むライフスタイル・社会的要因は慢性広範痛（運動器疼痛）のリスク要因となる¹⁸⁹⁾。さらに、禁煙や身体活動などのライフスタイルと慢性疼痛（腰痛など）との関係性より、禁煙を含む行動変容介入（ライフスタイル管理）単独または理学療法との併用が慢性疼痛の第一選択治療となり、社会経済的な負担を軽減することにもつながることが示された¹⁹⁰⁾。

Appendix

検索式

MEDLINE (PubMed)

キーワード：“喫煙”，“タバコ”，“喫煙予防”，“禁煙”，“禁煙補助”，“ニコチン”，“タバコ使用障害”と“鎮痛”，“鎮痛薬”，“ペイン”

検索施行 2020 年 7 月

#	Searches	Results
1	“Smoking Cessation” [Mesh] OR “Smoking Reduction” [Mesh] OR “Tobacco Use Cessation” [Mesh]	29,458
2	“Smoking Prevention” [Mesh]	17,979
3	“Smoking” [Mesh] OR “Tobacco Use” [Mesh]	147,867
4	“Tobacco Use Cessation Devices” [Mesh]	1,800
5	“Smoking Cessation Agents” [Mesh]	148
6	Nicotine [tiab]	41,047
7	“Tobacco Use Disorder” [Mesh]	11,169
8	or/1~7	194,066
9	analges* [tiab]	129,715
10	analgesia [Mesh]	43,859
11	analgesics [Mesh]	190,769
12	“Acute Pain” [Mesh] OR “Chronic Pain” [Mesh] OR “Cancer Pain” [Mesh]	17,208
13	or/9~12	298,420
14	8 and 13	2,003
15	Filters : from 2000~2020	1,446

引用文献

2. エビデンスレベル・推奨度

2.2 エビデンスの確実性・推奨度

- 1) 小島原典子, 中山健夫, 森實敏夫, 山口直人, 吉田雅博・編集. Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017. 公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部. 2017. [IV]
- 2) 相原守夫. 診療ガイドラインのための GRADE システム (第3版). 東京, 中外医学社. 2018. [IV]

3. 痛みと喫煙の基礎知識

3.2 痛みと喫煙

- 3) Damaj MI, Fonck C, Marks MJ, Deshpande P, Labarca C, Lester HA, Collins AC, Martin BR. Genetic approaches identify differential roles for alpha4beta2* nicotinic receptors in acute models of antinociception in mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007; 321: 1161-9. [IV]
- 4) Kishioka S, Kiguchi N, Kobayashi Y, Saika F. Nicotine effects and the endogenous opioid system. *J Pharmacol Sci.* 2014; 125: 117-24. [IV]
- 5) Rowley TJ, Payappilly J, Lu J, Flood P. The antinociceptive response to nicotinic agonists in a mouse model of postoperative pain. *Anesth Analg.* 2008; 107: 1052-7. [IV]
- 6) Simons CT, Cuellar JM, Moore JA, Pinkerton KE, Uyeminami D, Carstens MI, Carstens E. Nicotinic receptor involvement in antinociception induced by exposure to cigarette smoke. *Neurosci Lett.* 2005; 389: 71-6. [IV]
- 7) Yamamoto A, Kiguchi N, Kobayashi Y, Maeda T, Ueno K, Yamamoto C, Kishioka S. Pharmacological relationship between nicotinic and opioid systems in analgesia and corticosterone elevation. *Life Sci.* 2011; 89: 956-61. [IV]
- 8) Umana IC, Daniele CA, Miller BA, Abburi C, Gallagher K, Brown MA, Mason P, McGehee DS. Nicotinic modulation of descending pain control circuitry. *Pain.* 2017; 158: 1938-50. [IV]
- 9) Anderson KL, Pinkerton KE, Uyeminami D, Simons CT, Carstens MI, Carstens E. Antinociception induced by chronic exposure of rats to cigarette smoke. *Neurosci Lett.* 2004; 366: 86-91. [IV]
- 10) Zhang Y, Yang J, Sevilla A, Weller R, Wu J, Su C, Zheng C, Rodriguez-Blanco YF, Gitlin M, Candiotti KA. The mechanism of chronic nicotine exposure and nicotine withdrawal on pain perception in an animal model. *Neurosci Lett.* 2020; 715: 134627. doi: 10.1016/j.neulet.2019.134627. [IV]
- 11) Brett K, Parker R, Wittenauer S, Hayashida K, Young T, Vincler M. Impact of chronic nicotine on sciatic nerve injury in the rat. *J Neuroimmunol.* 2007; 186: 37-44. [IV]
- 12) Baiamonte BA, Valenza M, Roltsch EA, Whitaker AM, Baynes BB, Sabino V, Gilpin NW. Nicotine dependence produces hyperalgesia: Role of corticotropin-releasing factor-1 receptors (CRF1Rs) in the central amygdala (CeA). *Neuropharmacology.* 2014; 77: 217-23. [IV]
- 13) Zhang X, Xu P, Li C, Zhu W, Wu S, Yu A, Ding Y, Wang Q, Zhang Z. Spinal

- microglial P2X4 receptor-brain-derived neurotrophic factor signaling regulates nicotine withdrawal-induced hyperalgesia. *Neuroreport*. 2017; 28: 339-47. [IV]
- 14) Grabus SD, Martin BR, Batman AM, Tyndale RF, Sellers E, Damaj MI. Nicotine physical dependence and tolerance in the mouse following chronic oral administration. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005; 178: 183-92. [IV]
 - 15) Shi Y, Weingarten TN, Mantilla CB, Hooten WM, Warner DO. Smoking and pain: Pathophysiology and clinical implications. *Anesthesiology*. 2010; 113: 977-92. [IV]
 - 16) Ditre JW, Heckman BW, Zale EL, Kosiba JD, Maisto SA. Acute analgesic effects of nicotine and tobacco in humans: A meta-analysis. *Pain*. 2016; 157: 1373-81. [Ia]
 - 17) LaRowe LR, Kosiba JD, Zale EL, Ditre JW. Effects of nicotine deprivation on current pain intensity among daily cigarette smokers. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2018; 26: 448-55. [Ib]
 - 18) Ditre JW, Zale EL, LaRowe LR, Kosiba JD, De Vita MJ. Nicotine deprivation increases pain intensity, neurogenic inflammation, and mechanical hyperalgesia among daily tobacco smokers. *J Abnorm Psychol*. 2018; 127: 578-89. [Ib]
 - 19) LaRowe LR, Kosiba JD, Zale EL, Ditre JW. Effects of nicotine deprivation on current pain intensity among daily cigarette smokers. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2018; 26: 448-55. [Ib]
 - 20) Motaghinejad M, Fatima S, Karimian M, Ganji S. Protective effects of forced exercise against nicotine-induced anxiety, depression and cognition impairment in rat. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2016; 27: 19-27. [IV]
 - 21) Shi Y, Weingarten TN, Mantilla CB, Hooten WM, Warner DO. Smoking and pain: Pathophysiology and clinical implications. *Anesthesiology*. 2010; 113: 977-92. [IV]
 - 22) Zhang Y, Yang J, Sevilla A, Weller R, Wu J, Su C, Zheng C, Rodriguez-Blanco YF, Gitlin M, Candiotti KA. The mechanism of chronic nicotine exposure and nicotine withdrawal on pain perception in an animal model. *Neurosci Lett*. 2020; 715: 134627. doi: 10.1016/j.neulet.2019.134627. [IV]

4. 臨床疑問

4.1 喫煙の痛みへの影響（病態への影響）

4.1.1 喫煙は痛み感覚に影響するか？

- 23) Shi Y, Weingarten TN, Mantilla CB, Hooten WM, Warner DO. Smoking and pain: Pathophysiology and clinical implications. *Anesthesiology*. 2010; 113: 977-92. [IV]
- 24) Ditre JW, Heckman BW, Zale EL, Kosiba JD, Maisto SA. Acute analgesic effects of nicotine and tobacco in humans: A meta-analysis. *Pain*. 2016; 157: 1373-81. [Ia]
- 25) Matthews AM, Fu R, Dana T, Chou R. Intranasal or transdermal nicotine for the treatment of postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016. doi: 10.1002/14651858.CD009634.pub2. [Ia]
- 26) Girdler SS, Maixner W, Naftel HA, Stewart PW, Moretz RL, Light KC. Cigarette smoking, stress-induced analgesia and pain perception in men and women. *Pain*. 2005; 114: 372-85. [IIb]
- 27) Duan G, Guo S, Zhang Y, Ying Y, Huang P, Zhang L, Zhang X. Effects of epidemiological factors and pressure pain measurements in predicting postop-

- erative pain : A prospective survey of 1,002 Chinese patients. *Pain Physician*. 2017 ; 20 : E903-E14. [IIa]
- 28) Pulvers K, Hood A, Limas EF, Thomas MD. Female smokers show lower pain tolerance in a physical distress task. *Addict Behav*. 2012 ; 37 : 1167-70. [IIb]
- 29) Ditre JW, Zale EL, LaRowe LR, Kosiba JD, De Vita MJ. Nicotine deprivation increases pain intensity, neurogenic inflammation, and mechanical hyperalgesia among daily tobacco smokers. *J Abnorm Psychol*. 2018 ; 127 : 578-89. [Ib]
- 30) LaRowe LR, Kosiba JD, Zale EL, Ditre JW. Effects of nicotine deprivation on current pain intensity among daily cigarette smokers. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2018 ; 26 : 448-55. [Ib]
- 31) De Vita MJ, Maisto SA, Ansell EB, Zale EL, Ditre JW. Pack-years of tobacco cigarette smoking as a predictor of spontaneous pain reporting and experimental pain reactivity. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2019 ; 27 : 552-60. [IIa]
- 32) Bakhshaie J, Ditre JW, Langdon KJ, Asmundson GJ, Paulus DJ, Zvolensky MJ. Pain intensity and smoking behavior among treatment seeking smokers. *Psychiatry Res*. 2016 ; 237 : 67-71. [IIb]

4.1.2 喫煙は疼痛患者にどのような関連性があるか？

- 33) Ditre JW, Brandon TH, Zale EL, Meagher MM. Pain, nicotine, and smoking : Research findings and mechanistic considerations. *Psychol Bull*. 2011 ; 137 : 1065-93. [Ia]
- 34) Sibille KT, Steingrimsdóttir ÓA, Fillingim RB, Stubhaug A, Schirmer H, Chen H, McEwen BS, Nielsen CS. Investigating the burden of chronic pain : An Inflammatory and metabolic composite. *Pain Res Management*. 2016 ; 2016 : 7657329. doi : 10.1155/2016/7657329. [IIb]
- 35) Mundal I, Grawe RW, Bjørngaard JH, Linaker OM, Fors EA. Prevalence and long-term predictors of persistent chronic widespread pain in the general population in an 11-year prospective study : The HUNT study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 ; 15 : 213. doi : 10.1186/1471-2474-15-213. [IIb]
- 36) Mitchell MD, Mannino DM, Steinke DT, Kryscio RJ, Bush HM, Crofford LJ. Association of smoking and chronic pain syndromes in Kentucky women. *J Pain*. 2011 ; 12 : 892-9. [IIb]
- 37) Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, Tsuji G, Nakazawa T, Morinobu A, Kumagai S. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis : A meta-analysis of observational studies. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010 ; 69 : 70-81. [IIb]
- 38) Katyayan PA, Katyayan MK : Effect of smoking status and nicotine dependence on pain intensity and outcome of treatment in Indian patients with temporomandibular disorders : A longitudinal cohort study. *J Indian Prosthodont Soc*. 2017 ; 17 : 156-66. [IIb]
- 39) Behrend C, Prasarn M, Coyne E, Horodyski M, Wright J, Rehtine GR. Smoking cessation related to improved patient-reported pain scores following spinal care. *J Bone Joint Surg Am*. 2012 ; 94 : 2161-6. [IIb]
- 40) Saag KG, Cerhan JR, Kolluri S, Ohashi K, Hunninghake GW, Schwartz DA. Cigarette smoking and rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis*. 1997 ; 56 : 463-9. [IIb]
- 41) Boogaard S, Heymans MW, de Vet HC, Peters ML, Loer SA, Zuurmond WW, Perez RS. Predictors of persistent neuropathic pain : A systematic re-

- view. *Pain Physician*. 2015; 18: 433-57. [IIb]
- 42) Parruti G, Tontodonati M, Rebuzzi C, Polilli E, Sozio F, Consorte A, Agostinone A, Di Masi F, Congedo G, D'Antonio D, Granchelli C, D'Amario C, Carunchio C, Pippa L, Manzoli L, Volpi A, VZV Pain Study Group. Predictors of pain intensity and persistence in a prospective Italian cohort of patients with herpes zoster: Relevance of smoking, trauma and antiviral therapy. *BMC Med*. 2010; 8: 58. doi: 10.1186/1741-7015-8-58. [IIb]
 - 43) Petre B, Torbey S, Griffith JW, De Oliveira G, Herrmann K, Mansour A, Baria AT, Baliki MN, Schnitzer TJ, Apkarian AV. Smoking increases risk of pain chronification through shared corticostriatal circuitry. *Hum Brain Mapp*. 2015; 36: 683-94. [IIb]
 - 44) Picavet HSJ, Monique Verschuren WM, Groot L, Schaap L, van Oostrom SH. Pain over the adult life course: 15-year pain trajectories: The Doetinchem Cohort Study. *Eur J Pain*. 2019; 23: 1723-32. [IIb]
 - 45) Pisinger C, Aadahl M, Toft U, Birke H, Zytphen-Adeler J, Jørgensen T. The association between active and passive smoking and frequent pain in a general population. *Eur J Pain*. 2011; 15: 77-83. [IIb]
 - 46) Lintzeris N, Moodley R, Campbell G, Larance B, Bruno R, Nielsen S, Degenhardt L. Sleep quality among people living with chronic noncancer pain: Findings from the pain and opioids in treatment (POINT) cohort. *Clin J Pain*. 2016; 32: 380-7. [IIb]
 - 47) Fishbain DA, Lewis JE, Gao J, Cole B, Rosomoff S. Are chronic low back pain patients who smoke at greater risk for suicide ideation? *Pain Med*. 2009; 10: 340-6. [IIb]
 - 48) Iizuka Y, Iizuka H, Mieda T, Tsunoda D, Sasaki T, Tajika T, Yamamoto A, Takagishi K: Prevalence of chronic nonspecific low back pain and its associated factors among middle-aged and elderly people: An analysis based on data from a musculoskeletal examination in Japan. *Asian Spine J*. 2017; 11: 989-97. [IIb]
 - 49) Goesling J, Brummett CM, Hassett AL. Cigarette smoking and pain: Depressive symptoms mediate smoking-related pain symptoms. *Pain*. 2012; 153: 1749-54. [IIb]
 - 50) Han S, Patel B, Min M, Bocelli L, Kheder J, Wachholtz A, Wassef W. Quality of life comparison between smokers and non-smokers with chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2018; 18: 269-74. [IIb]
 - 51) Ward KD, Klesges RC. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcif Tissue Int*. 2001; 68: 259-70. [IIb]
 - 52) Kauppila LI. Atherosclerosis and disc degeneration/low-back pain: A systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009; 37: 661-70. [IIb]

4.1.3 受動喫煙は痛みに影響するか？

- 53) Ozkan AS, Ucar M, Akbas S. The effects of secondhand smoke exposure on postoperative pain and ventilation values during one-lung ventilation: A prospective clinical trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019; 33: 710-6. [IIb]
- 54) Aydogan MS, Ozturk E, Erdogan M A, Yucel A, Durmus M, Ersoy M O, Colak C. The effects of secondhand smoke on postoperative pain and fentanyl consumption. *J Anesth*. 2013; 27: 569-74. [IIa]
- 55) Pisinger C, Aadahl M, Toft U, Birke H, Zytphen-Adeler J, Jørgensen T. The association between active and passive smoking and frequent pain in a general population. *Eur J Pain*. 2011; 15: 77-83. [IIa]

- 56) Topaloğlu N, Tekin M, Yıldırım S, Küçük A, Gönüllü B, Hancı V. Passive smoking increases pain perception in children undergoing venous catheterization. *Acta Paediatr.* 2013; 102: e493-e6. doi: 10.1111/apa.12358. [IIb]
- 57) Chen J, Wang M-P, Wang X, Viswanath K, Lam T-H, Chan SS. Secondhand smoke exposure (SHS) and health-related quality of life (HRQoL) in Chinese never smokers in Hong Kong. *BMJ Open.* 2015; 5: e007694. doi: 10.1136/bmjopen-2015-007694. [IIa]
- 58) Chen, Z, Li X, Pan F, Wu D, Li H. A retrospective study: Does cigarette smoking induce cervical disc degeneration? *Int J Surg.* 2018; 53: 269-73. [IIb]
- 59) Nakahashi M, Esumi M, Tokuhashi, Y. Detection of apoptosis and matrical degeneration within the intervertebral discs of rats due to passive cigarette smoking. *PLoS One.* 2019; 14: e0218298. [IV]
- 60) Uei H, Matsuzaki H, Oda H, Nakajima S, Tokuhashi Y, Esumi M. Gene expression changes in an early stage of intervertebra discdegeneration induced by passive cigarette smoking. *Spine (Phila Pa 1976).* 2006; 31: 510-4. [IV]
- 61) Noormohammadpour P, Borghei A, Mirzaei S, Mansournia MA, Ghayour-Najafabadi M, Kordi M, Kordi R. The risk factors of low back pain in female high school students. *Spine (Phila Pa 1976).* 2019; 44: E357-E65. doi: 10.1097/BRS.0000000000002837. [IIb]
- 62) Kaspiris A, Grivas T B, Zafiropoulou C, Vasiliadis E, Tsadira O. Nonspecific low back pain during childhood: A retrospective epidemiological study of risk factors. *J Clin Rheumatol.* 2010; 16: 55-60. [IIb]
- 63) Un Lam C, Hsu C-Y S, Yee R, Koh D, Lee YS, Chong M F-F, Cai M, Kwek K, Saw S M, Gluckman P, Chong YS. Early-life factors affect risk of pain and fever in infants during teething periods. *Clin Oral Investig.* 2016; 20: 1861-70. [IIa]
- 64) Tekin, M, Yıldırım Ş, Aylanç H, Kaymaz N, Battal F, Topaloğlu N, Başer E, Binnetoğlu FK. Does intrauterine tobacco exposure increase the pain perception of newborns? *J Pain Res.* 2016; 9: 319-23. [IIb]

4.1.4 新型タバコは疼痛患者に影響するか？

- 65) Farsalinos KE, Yannovits N, Sarri T, Voudris V, Poulas K. Nicotinedelivery to the aerosol of a heat-not-burn tobacco product: Comparison with a tobacco cigarette and e-cigarettes. *Nicotine Tob Res.* 2018; 20: 1004-9. [IV]
- 66) Bekki K, Inaba Y, Shigehisa Uchiyama S, Kunugita N. Comparison of chemicals in mainstream smoke in heat-not-burn tobacco and combustion cigarettes. *J UOEH* 2017; 39: 201-7. [IV]
- 67) Simonavicius E, McNeill A, Shahab L, Brose LS. Heat-not-burn tobacco products: A systematic literature review. *Tob Control.* 2019; 28: 582-94. [Ia]
- 68) Powers JM, Heckman BW, LaRowe LR, Ditte JW. Smokers with pain are more likely to report use of e-cigarettes and other nicotine products. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2020; 28: 601-8. [IIb]
- 69) Zvolensky MJ, Garey L, Mayorga NA, Rogers AH, Orr MF, Ditte JW, Peraza N. Current pain severity and electronic cigarettes: An initial empirical investigation. *J Behav Med.* 2019; 42: 461-8. [IIb]
- 70) Zhu S-H, Zhuang Y-L, Wong S, Cummins SE, Tedeschi GJ. E-cigarette use and associated changes in population smoking cessation: Evidence from US

current population surveys. *BMJ*. 2017 ; 358 : j3262. doi10. 1136/bmj. j3262. [I**b**]

- 71) Hirano T, Tabuchi T, Nakahara R, Kunugita N, Mochizuki-Kobayashi Y. Electronic cigarette use and smoking abstinence in Japan : A cross-sectional study of quitting methods. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 ; 14 : 202. Doi : 10.3390/ijerph14020202 [I**b**]

4.1.5 喫煙は術後痛に影響するか？

- 72) Matthews AM, Fu R, Dana T, Chou R. Intranasal or transdermal nicotine for the treatment of postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 ; (1) : CD009634. doi : 10. 1002/14651858. CD009634. pub2. [I**a**]
- 73) Chiang H-L, Chia Y-Y, Lin H-S, Chen C-H. The implications of tobacco smoking on acute postoperative pain : A prospective observational study. *Pain Res Manag*. 2016 ; 2016 : 9432493. doi : 10. 1155/2016/9432493. [I**b**]
- 74) Yang MMH, Hartley RL, Leung AA, Ronksley PE, Jette N, Casha S, Riva-Cambrin J. Preoperative predictors of poor acute postoperative pain control : A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019 ; 9 : e025091. doi : 10. 1136/bmjopen-2018-025091. [I**a**]
- 75) Cuff DJ, O'Brien KC, Pupello DR, Santoni BG. Evaluation of factors affecting acute postoperative pain levels after arthroscopic rotator cuff repair. *Arthroscopy*. 2016 ; 32 : 1231-6. [I**b**]
- 76) Buzin S, Gianakos AL, Li D, Viola A, Elkattawy S, Keller DM, Yoon RS, Liporace FA. Risk factors for liposomal bupivacaine resistance after total hip or knee arthroplasties : A retrospective observational cohort in 237 patients. *Patient Saf Surg*. 2020 ; 14 : 6. doi : 10. 1186/s13037-020-0230-4. [I**b**]
- 77) Wojahn RD, Bogunovic L, Brophy RH, Wright RW, Matava MJ, Green JR 4th, Zalomek CA, Haas AK, Holloway WL, Garofoli EA, Smith MV. Opioid consumption after knee arthroscopy. *J Bone Joint Surg Am*. 2018 ; 100 : 1629-36. [I**b**]
- 78) Mulligan RP, McCarthy KJ, Grear BJ, Richardson DR, Ishikawa SN, Murphy GA. Psychosocial risk factors for postoperative pain in ankle and hindfoot reconstruction. *Foot Ankle Int*. 2016 ; 37 : 1065-70. [I**b**]
- 79) Steinmiller CL, Diederichs C, Roehrs TA, Hyde-Nolan M, Roth T, Greenwald MK. Postsurgical patient-controlled opioid self-administration is greater in hospitalized abstinent smokers than nonsmokers. *J Opioid Manag*. 2012 ; 8 : 227-35. [I**b**]
- 80) Chen Y, Nwaogu I, Chomsky-Higgins K, Gosnell JE, Seib C, Shen WT, Duh Q-Y, Suh I. Postoperative pain and opioid use after thyroid and parathyroid surgery : A pilot, prospective SMS-based survey. *J Surg Res*. 2019 ; 240 : 236-40. [I**b**]
- 81) Dang S, Duffy A, Li JC, Gandee Z, Rana T, Gunville B, Zhan T, Curry J, Lug-inbuhl A, Cottrill E, Cognetti D. Postoperative opioid-prescribing practices in otolaryngology : A multiphasic study. *Laryngoscope*. 2020 ; 130 : 659-65. [I**b**]
- 82) Sun K, Liu D, Chen J, Yu S, Bai Y, Chen C, Yao Y, Yu L, Yan M. Moderate-severe postoperative pain in patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery : A retrospective study. *Sci Rep*. 2020 ; 10 : 795. doi : 10. 1038/s41598-020-57620-8. [I**a**]
- 83) Yu A, Cai X, Zhang Z, Shi H, Liu D, Zhang P, Fu Z. Effect of nicotine dependence on opioid requirements of patients after thoracic surgery. *Acta An-*

- aesthesiol Scand. 2015; 59: 115-22. [IIb]
- 84) Kim DH, Park JY, Karm M-H, Bae H-Y, Lee J-Y, Ahn HS, Lee K, Leem JG. Smoking may increase postoperative opioid consumption in patients who underwent distal gastrectomy with gastroduodenostomy for early stomach cancer: A retrospective analysis. *Clin J Pain*. 2017; 33: 905-11. [IIb]
- 85) Shen L, Wei K, Chen Q, Qiu H, Tao Y, Yao Q, Yao Q, Song J, Li C, Zhao L, Liu Y, Lu Z. Decreased pain tolerance before surgery and increased postoperative narcotic requirements in abstinent tobacco smokers. *Addict Behav*. 2018; 78: 9-14. [IIb]
- 86) Woodside JR. Female smokers have increased postoperative narcotic requirements. *J Addict Dis*. 2000; 19: 1-10. [IIb]
- 87) Zhao S, Chen F, Wang D, Wang H, Han W, Zhang Y. Effect of preoperative smoking cessation on postoperative pain outcomes in elderly patients with high nicotine dependence. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98: e14209. [IIb]
- 88) Sipilä R, Estlander AM, Tasmuth T, Kataja M, Kalso E. Development of a screening instrument for risk factors of persistent pain after breast cancer surgery. *Br J Cancer*. 2012; 107: 1459-66. [IIa]
- 89) Johannsen M, Christensen S, Zachariae R, Jensen AB. Socio-demographic, treatment-related, and health behavioral predictors of persistent pain 15 months and 7-9 years after surgery: A nationwide prospective study of women treated for primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2015; 152: 645-58. [IIa]
- 90) Pokkinen SM, Nieminen K, Yli-Hankala A, Kalliomaki ML. Persistent posthysterectomy pain: A prospective, observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2015; 32: 718-24. [IIb]
- 91) Wells DB, Holt AM, Smith RA, Brodin TJ, Azar FM, Throckmorton TW. Tobacco use predicts a more difficult episode of care after anatomic total shoulder arthroplasty. *J Shoulder Elbow Surg*. 2018; 27: 23-8. [IIb]
- 92) Fisher N, Driesman AS, Konda S, Egol KA. Patient reported pain after successful nonunion surgery: Can we completely eliminate it? *J Orthop Trauma*. 2018; 32: e59-e63. [IIb]
- 93) Etcheson JL, Gwam CU, George NE, Walia N, Jerjian C, Han GR, et al. Opiate pain medication consumption in cigarette smokers following total hip arthroplasty. *Joints*. 2018; 6: 157-60. [IIb]
- 94) Nicholson AD, Kassam HF, Steele JL, Passarelli NR, Blaine TA, Kovacevic D. Development of a clinical risk calculator for prolonged opioid use after shoulder surgery. *J Shoulder Elbow Surg*. 2019; 28: 2225-31. [IIb]
- 95) Qureshi R, Werner B, Puvanesarajah V, Horowitz JA, Jain A, Sciubba D, Shen F, Hassanzadeh H. Factors affecting long-term postoperative narcotic use in discectomy patients. *World Neurosurg*. 2018; 112: e640-e4. [IIa]
- 96) Wang MC, Lozen AM, Laud PW, Nattinger AB, Krebs EE: Factors associated with chronic opioid use after cervical spine surgery for degenerative conditions. *J Neurosurg Spine*. 2019: 1-8. [IIb]
- 97) Brescia AA, Waljee JF, Hu HM, Englesbe MJ, Brummett CM, Lagisetty PA, Lagisetty KH. Impact of prescribing on new persistent opioid use after cardiothoracic surgery. *Ann Thorac Surg*. 2019; 108: 1107-13. [IIb]
- 98) Shah AS, Blackwell RH, Kuo PC, Gupta GN. Rates and risk factors for opioid dependence and overdose after urological surgery. *J Urol*. 2017; 198: 1130-6. [IIb]
- 99) Vest LS, Sarabu N, Koraishy FM, Nguyen M-T, Park M, Lam NN, Schnitzler MA, Axelrod D, Hsu C, Garg AX, Dorry L, Segev DL, Massie AB, Hess

- GP, Kasiske BL, Lentine KL. Prescription patterns of opioids and non-steroidal anti-inflammatory drugs in the first year after living kidney donation: An analysis of U. S. Registry and Pharmacy fill records. *Clin Transplant*. 2020; 34: e14000. [IIb]
- 100) Bateman BT, Franklin JM, Bykov K, Avorn J, Shrank WH, Brennan TA, Landon JE, Rathmell JP, Huybrechts KF, Fischer MA, Choudhry NK. Persistent opioid use following cesarean delivery: Patterns and predictors among opioid-naïve women. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 215: 353 e1-e18. [IIb]
- 101) Johnson SP, Chung KC, Zhong L, Shauver MJ, Engelsbe MJ, Brummett C, Waljee JF. Risk of prolonged opioid use among opioid-naïve patients following common hand surgery procedures. *J Hand Surg Am*. 2016; 41: 947-57 e3. [IIb]
- 102) 日本麻酔科学会 周術期禁煙プラクティカルガイド. 日本麻酔科学会. 2021. https://anesth.or.jp/files/pdf/kinen-practical-guide_20210928. [IV]

4.1.6 喫煙はがん関連痛に影響するか？

- 103) Logan HL, Fillingim RB, Bartoshuk LM, Sandow P, Tomar ST, Werning JW, Mendenhall WM. Smoking status and pain level among head and neck cancer patients. *J Pain*. 2010; 11: 528-34. [IIb]
- 104) Daniel M, Keefe FJ, Lyna P, Peterson B, Garst J, Kelley M, Bepler G, Bastian LA. Persistent smoking after a diagnosis of lung cancer is associated with higher reported pain levels. *J Pain*. 2009; 10: 323-8. [IIa]
- 105) Gonzalez A, Japuntich S, Keating NL, Wallace R, He Y, Streck JM, Park ER. Pain experiences among a population-based cohort of current, former, and never regular smokers with lung and colorectal cancer. *Cancer*. 2014; 120: 3554-61. [IIa]
- 106) Ditre JW, Gonzalez BD, Simmons VN, Faul LA, Brandon TH, Jacobsen PB. Associations between pain and current smoking status among cancer patients. *Pain*. 2011; 152: 60-5. [IIb]
- 107) Oh TK, Kim K, Jheon S, Do SH, Hwang JW, Kim JH, Jeon YT, Song IA. Relationship between pain outcomes and smoking history following video-assisted thoracic surgery for lobectomy: A retrospective study. *J Pain Res*. 2018; 11: 667-73. [IIa]
- 108) Zhao S, Chen F, Wang D, Wang H, Han W, Zhang Y. Effect of preoperative smoking cessation on postoperative pain outcomes in elderly patients with high nicotine dependence. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98: e14209. [IIb]
- 109) Balduyck B, Nia PS, Cogen A, Dockx Y, Lauwers P, Hendriks J, Van Schil P. The effect of smoking cessation on quality of life after lung cancer surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011; 40: 1432-7, 1437-8. [IIb]
- 110) Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR, Colvin LA, Fallon M. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2014; 155: 2461-70. [Ia]
- 111) Chen SC, Lai YH, Huang BS, Lin CY, Fan KH, Chang JT. Changes and predictors of radiation-induced oral mucositis in patients with oral cavity cancer during active treatment. *Eur J Oncol Nurs*. 2015; 19: 214-9. [IIb]
- 112) Pignol JP, Vu TT, Mitera G, Bosnic S, Verkooijen HM, Truong P. Prospective evaluation of severe skin toxicity and pain during postmastectomy radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015; 91: 157-64. [IIb]

- 113) De Langhe S, Mulliez T, Veldeman L, Remouchamps V, Greveling A, Gilsoul M, Schepper ED, Ruyck KD, Neve WD, Thierens H. Factors modifying the risk for developing acute skin toxicity after whole-breast intensity modulated radiotherapy. *BMC Cancer*. 2014; 14: 711. doi: 10.1186/1471-2407-14-711. [Iib]
- 114) Novy DM, Lam C, Gritz ER, Hernandez M, Driver LC, Koyalagunta D. Distinguishing features of cancer patients who smoke: Pain, symptom burden, and risk for opioid misuse. *J Pain*. 2012; 13: 1058-67. [Iib]
- 115) Dev R, Kim YJ, Reddy A, Hui D, Tanco K, Liu D, Park M, Williams J, Carmack C, Bruera E. Association between tobacco use, pain expression, and coping strategies among patients with advanced cancer. *Cancer*. 2019; 125: 153-60. [Iib]
- 116) Chen J, Qi Y, Wampfler JA, Jatoi A, Garces YI, Busta AJ, Mandrekar SJ, Yang P. Effect of cigarette smoking on quality of life in small cell lung cancer patients. *Eur J Cancer*. 2012; 48: 1593-601. [Iib]

4.2 喫煙の痛みへの影響（疼痛治療への影響）

4.2.1 喫煙患者の疼痛治療は難しいか？

- 117) Zhao S, Chen F, Wang D, Wang H, Han W, Zhang Y. Effect of preoperative smoking cessation on postoperative pain outcomes in elderly patients with high nicotine dependence. *Medicine [Baltimore]*. 2019; 98: e14209. [Iib]
- 118) Ackerman WE, 3rd, Ahmad M. Effect of cigarette smoking on serum hydrocodone levels in chronic pain patients. *J Ark Med Soc*. 2007; 104: 19-21. [Iib]
- 119) Fric M, Pfuhlmann B, Laux G, Riederer P, Distler G, Artmann S, Wohlschläger M, Liebmann M, Deckert J. The influence of smoking on the serum level of duloxetine. *Pharmacopsychiatry*. 2008; 41: 151-5. [Iib]
- 120) Augustin M, Schoretsanitis G, Hiemke C, Grunder G, Haen E, Paulzen M. Differences in duloxetine dosing strategies in smoking and nonsmoking patients: Therapeutic drug monitoring uncovers the impact on drug metabolism. *J Clin Psychiatry*. 2018; 79 (5): 17m12086. doi: 10.4088/JCP.17m12086. [Iib]
- 121) Broekmans S, Dobbels F, Milisen K, Morlion B, Vanderschueren S. Pharmacologic pain treatment in a multidisciplinary pain center: Do patients adhere to the prescription of the physician? *Clin J Pain*. 2010; 26: 81-6. [Iib]
- 122) Montbriand JJ, Weinrib AZ, Azam MA, Ladak SSJ, Shah BR, Jiang J, McRae K, Tamir D, Lyn S, Katznelson R, Clarke HA, Katz J. Smoking, pain intensity, and opioid consumption 1-3 months after major surgery: A retrospective study in a hospital-based transitional pain service. *Nicotine Tob Res*. 2018; 20: 1144-51. [Iib]
- 123) Campos WK, Linhares MN, Sarda J, Santos ARS, Lin K, Latini A, Walz R. Predictors of pain recurrence after lumbar facet joint injections. *Front Neurosci*. 2019; 13: 958. doi: 10.3389/fnins.2019.00958. eCollection 2019. [Iib]
- 124) Mekhail N, Azer G, Saweris Y, Mehanny DS, Costandi S, Mao G. The impact of tobacco cigarette smoking on spinal cord stimulation effectiveness in chronic spine-related pain patients. *Reg Anesth Pain Med*. 2018; 43: 768-75. [Iib]
- 125) Chapin L, Ward K, Ryken T. Preoperative depression, smoking, and employment status are significant factors in patient satisfaction after lumbar spine surgery. *Clin Spine Surg*. 2017; 30: E725-E32. [Iib]

- 126) Sandén B, Försth P, Michaëlsson K. Smokers show less improvement than nonsmokers two years after surgery for lumbar spinal stenosis: A study of 4, 555 patients from the Swedish spine register. *Spine* [Phila Pa 1976]. 2011; 36: 1059-64. [IIa]
- 127) Matharu GS, Mouchti S, Twigg S, Delmestri A, Murray DW, Judge A, Pandit HG. The effect of smoking on outcomes following primary total hip and knee arthroplasty: A population-based cohort study of 117,024 patients. *Acta Orthop*. 2019; 90: 559-67. [IIa]
- 128) Bedard NA, DeMik DE, Dowdle SB, Owens JM, Liu SS, Callaghan JJ. Preoperative opioid use and its association with early revision of total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2018; 33: 3520-3. [IIa]
- 129) Hooten WM, Townsend CO, Bruce BK, Warner DO. The effects of smoking status on opioid tapering among patients with chronic pain. *Anesth Analg*. 2009; 108: 308-15. [IIa]
- 130) Fishbain DA, Lewis JE, Cutler R, Cole B, Steele Rosomoff R, Rosomoff HL. Does smoking status affect multidisciplinary pain facility treatment outcome? *Pain Med*. 2008; 9: 1081-90. [IIb]
- 131) LaRowe LR, Kosiba JD, Zale EL, Ditre JW. Effects of nicotine deprivation on current pain intensity among daily cigarette smokers. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2018; 26: 448-55. [Ib]
- 132) Ditre JW, Zale EL, LaRowe LR, Kosiba JD, De Vita MJ. Nicotine deprivation increases pain intensity, neurogenic inflammation, and mechanical hyperalgesia among daily tobacco smokers. *J Abnorm Psychol*. 2018; 127: 578-89. [Ib]

4.2.2 喫煙はオピオイド鎮痛薬の使用に関する問題に影響を及ぼすか？

- 133) Takaki H, Ieiri I, Shibuta H, Onozuka D, Hagihara A. The association of tobacco use with prescription of muscle relaxants, benzodiazepines, and opioid analgesics for non-cancer pain. *Am J Addict*. 2019; 28: 63-70. [IIb]
- 134) Romberg AR, Lo EJM, Barton AA, Xiao H, Vallone DM, Hair EC. Cigarette smoking, prescription opioid use and misuse among young adults: an exploratory analysis. *Prev Med*. 2019; 129: 105845. [IIb]
- 135) Rajabi A, Dehghani M, Shojaei A, Farjam M, Abbas Motevalian SA. Association between tobacco smoking and opioid use: A meta-analysis. *Addict Behav*. 2019; 92: 225-35. [Ia]
- 136) Etcheson JI, Gwam CU, George NE, Walia N, Jerjian C, Han G, Virani S, Miller SJ, Delanois RE. Opiate pain medication consumption in cigarette smokers following total hip arthroplasty. *Joints*. 2018; 6: 157-60. [IIb]
- 137) Montbriand JJ, Weinrib AZ, Azam MA, Ladak SSJ, Shah BR, Jiang J, McRae K, Tamir D, Lyn S, Katznelson R, Clarke HA, Katz J. Smoking, pain intensity, and opioid consumption 1-3 months after major surgery: A retrospective study in a hospital-based transitional pain service. *Nicotine Tob Res*. 2018; 20: 1144-51. [IIb]
- 138) Bastian LA, Driscoll MA, Heapy AA, Becker WC, Goulet JL, Kerns RD, DeRycke EC, Perez E, Lynch SM, Mattocks K, Kroll-Desrosiers AR, Brandt CA, Skanderson M, Bathulapalli H, Haskell SG. Cigarette smoking status and receipt of an opioid prescription among veterans of recent wars. *Pain Med*. 2017; 18: 1089-97. [IIb]
- 139) Young-Wolff KC, Klebaner D, Weisner C, Von Korff M, Campbell CI. Smoking status and opioid-related problems and concerns among mand women

- on chronic opioid therapy. *Clin J Pain*. 2017; 33: 730-7. [IIb]
- 140) Ainscough TS, Brose LS, Strang J, McNeill A. Contingency management for tobacco smoking during opioid addiction treatment: A randomised pilot study. *BMJ Open*. 2017; 7: e017467. [IIb]
- 141) Novy DM, Lam C, Gritz ER, Hernandez M, Driver LC, Koyyalagunta D. Distinguishing features of cancer patients who smoke: Pain, symptom burden, and risk for opioid misuse. *J Pain*. 2012; 13: 1058-67. [IIb]
- 142) John WS, Zhu H, Mannelli P, Subramaniam GA, Schwartz RP, McNeely J, Wu LT. Prevalence and patterns of opioid misuse and opioid use disorder among primary care patients who use tobacco. *Drug Alcohol Depend*. 2019; 194: 468-75. [IIb]
- 143) Streck JM, Heil SH, Higgins ST, Bunn JY, Sigmon SC. Tobacco withdrawal among opioid-dependent smokers. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2018; 26: 119-24. [IIb]

4.3 禁煙の痛みへの影響（治療介入の意義）

4.3.1 禁煙は痛みを改善させるか？

- 144) Shi Y, Weingarten TN, Mantilla CB, Hooten WM, Warner DO. Smoking and pain: Pathophysiology and clinical implications. *Anesthesiology*. 2010; 113: 977-92. [IV]
- 145) Saragiotto BT, Kamper SJ, Hodder R, Silva PV, Wolfenden L, Lee H, Oliveira VC, Robson E, Wiggers J, Williams CM. Interventions targeting smoking cessation for patients with chronic pain: An evidence synthesis. *Nicotine Tob Res*. 2020; 22: 135-40. [Ia]
- 146) Shi Y, Hooten WM, Warner DO. Effects of smoking cessation on pain in older adults. *Nicotine Tob Res*. 2011; 13: 919-25. [Ib]
- 147) Ditre JW, Heckman BW, Zale EL, Kosiba JD, Maisto SA. Acute analgesic effects of nicotine and tobacco in humans: A meta-analysis. *Pain*. 2016; 157: 1373-81. [Ia]
- 148) Behrend C, Prasarn M, Coyne E, Horodyski M, Wright J, Rehtine GR. Smoking cessation related to improved patient-reported pain scores following spinal care. *J Bone Joint Surg Am*. 2012; 94: 2161-6. [IIa]
- 149) Dulger S, Karlibel IA, Aksoy MK, Altan L, Dikiş OS, Yildiz T. How does smoking cessation affect disease activity, function loss, and quality of life in smokers with ankylosing spondylitis? *J Clin Rheumatol*. 2019; 25: 288-96. [IIb]

4.3.2 疼痛患者の禁煙治療は難しいか？

- 150) Ditre JW, Heckman BW, Zale EL, Kosiba JD, Maisto SA. Acute analgesic effects of nicotine and tobacco in humans: A meta-analysis. *Pain*. 2016; 157: 1373-81. [Ia]
- 151) Bagot KS, Wu R, Cavallo D, Krishnan-Sarin S. Assessment of pain in adolescents: Influence of gender, smoking status and tobacco abstinence. *Addict Behav*. 2017; 67: 79-85. [IIb]
- 152) Shi Y, Weingarten TN, Mantilla CB, Hooten WM, Warner DO. Smoking and pain: Pathophysiology and clinical implications. *Anesthesiology*. 2010; 113: 977-92. [IV]
- 153) Zale EL, Ditre JW, Dorfman ML, Heckman B W, Brandon TH. Smokers in pain report lower confidence and greater difficulty quitting. *Nicotine Tob*

- Res. 2014; 16: 1272-6. [IIb]
- 154) Ditre JW, Kosiba JD, Zale EL, Zvolensky MJ, Maisto SA. Chronic pain status, nicotine withdrawal, and expectancies for smoking cessation among lighter smokers. *Ann Behav Med.* 2016; 50: 427-35. [IIb]
- 155) Cody GR, Wang B, Link AR, Sherman SE. Characteristics of urban inpatient smokers with and without chronic pain: Foundations for targeted cessation programs. *Subst Use Misuse.* 2019; 54: 1138-45. [IIa]
- 156) Unrod M, Gironda RJ, Clark ME, White KE, Simmons VN, Sutton SK, Brandon TH. Smoking behavior and motivation to quit among chronic pain patients initiating multidisciplinary pain treatment: A prospective study. *Pain Med.* 2014; 15: 1294-303. [IIb]
- 157) Nakajima M, al'Absi M. Enhanced pain perception prior to smoking cessation is associated with early relapse. *Biol Psychol.* 2011; 88: 141-6. [IIb]
- 158) Endrighi R, Ruelas N, Dunsiger S, Borrelli B. Perceived pain and smoking interrelations and expectancies are associated with pain and smoking cessation in individuals with mobility impairments. *Nicotine Tob Res.* 2019; 23: 179-85. [IIb]
- 159) Ditre JW, Heckman BW, Butts EA, Brandon TH. Effects of expectancies and coping on pain-induced motivation to smoke. *J Abnorm Psychol.* 2010; 119: 524-33. [IIb]
- 160) Ditre JW, Zale EL, Kosiba JD, Zvolensky M. A pilot study of pain-related anxiety and smoking-dependence motives among persons with chronic pain. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2013; 21: 443-9. [IIb]
- 161) Ditre JW, Langdon KJ, Kosiba JD, Zale EL, Zvolensky MJ. Relations between pain-related anxiety, tobacco dependence, and barriers to quitting among a community-based sample of daily smokers. *Addict Behav.* 2015; 42: 130-5. [IIb]
- 162) Ditre JW, Zale EL, LaRowe LR, Kosiba JD, De Vita MJ. Nicotine deprivation increases pain intensity, neurogenic inflammation, and mechanical hyperalgesia among daily tobacco smokers. *J Abnorm Psychol.* 2018; 127: 578-89. [Ib]
- 163) Goesling J, Brummett CM, Meraj TS, Moser SE, Hassett AL, Ditre JW. Associations between pain, current tobacco smoking, depression, and fibromyalgia status among treatment-seeking chronic pain patients. *Pain Med.* 2015; 16: 1433-42. [IIa]
- 164) Weingarten TN, Moeschler SM, Ptaszynski AE, Hooten WM, Beebe TJ, Warner DO. An assessment of the association between smoking status, pain intensity, and functional interference in patients with chronic pain. *Pain Physician.* 2008; 11: 643-53. [IIb]

4.3.3 疼痛患者の禁煙に禁煙補助薬使用は有効か？

- 165) Ditre JW, Kosiba JD, Zale EL, Zvolensky MJ, Maisto SA. Chronic pain status, nicotine withdrawal, and expectancies for smoking cessation among lighter smokers. *Ann Behav Med.* 2016; 50: 427-35. [IIb]
- 166) Dhingra LK, Homel P, Grossman B, Chen J, Scharaga E, Calamita S, Shin J, Portenoy R. Ecological momentary assessment of smoking behavior in persistent pain patients. *Clin J Pain.* 2014; 30: 205-13. [III]
- 167) Parkerson HA, Asmundson GJG. The role of pain intensity and smoking expectancies on smoking urge and behavior following experimental pain induction. *Drug Alcohol Depend.* 2016; 164: 166-71. [IIb]

- 168) Zale EL, Ditre JW. Associations between chronic pain status, attempts to quit smoking, and use of pharmacotherapy for smoking cessation. *Psychol Addict Behav.* 2014; 28 : 294-9. [IIb]
- 169) Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, Bullen C, Lancaster T. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 ; 5 (5) : CD000146. doi: 10.1002/14651858.CD000146.pub5. [Ia]
- 170) Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 (5) : CD006103. doi: 10.1002/14651858.CD006103.pub7. [Ia]
- 171) Hooten WM, Warner DO. Varenicline for opioid withdrawal in patients with chronic pain : A randomized, single-blinded, placebo controlled pilot trial. *Addict Behav.* 2015; 42 : 69-72. [Ib]
- 172) AlSharari SD, Carroll FI, McIntosh JM, Damaj MI. The antinociceptive effects of nicotinic partial agonists varenicline and sazetidine : A in murine acute and tonic pain models. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012 ; 342 : 742-9. [IV]
- 173) Howes S, Hartmann-Boyce J, Livingstone-Banks J, Hong B, Lindson N. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 ; 4 (4) : CD000031. doi: 10.1002/14651858.CD000031.pub5. [Ia]
- 174) Semenchuk MR, Sherman S, Davis B. Double-blind, randomized trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain. *Neurology.* 2001 ; 57 : 1583-8. [Ib]
- 175) Hooten WM, Vickers KS, Shi Y, Ebnet KL, Townsend CO, Patten CA, Warner DO. Smoking cessation and chronic pain : Patient and pain medicine physician attitudes. *Pain Pract.* 2011 ; 11 : 552-63. [IV]
- 176) Kadimpati S, Hoelzer BC, Hooten WM, Warner DO. Tobacco control in patients treated for chronic pain : A survey of pain fellowship program directors. *Pain Pract.* 2014 ; 14 : 541-6. [IV]

4.3.4 認知行動療法（患者教育）は喫煙者の疼痛患者に有効か？

- 177) Hooten WM, Townsend CO, Hays JT, Ebnet KL, Gauvin TR, Gehin JM, Laures HJ, Patten CA, Warner DO. A cognitive behavioral smoking abstinence intervention for adults with chronic pain : A randomized controlled pilot trial. *Addict Behav.* 2014 ; 39 : 593-9. [IIb]
- 178) Saragiotto BT, Kamper SJ, Hodder R, Silva PV, Wolfenden L, Lee H, Oliveira VC, Robson E, Wiggers J, Williams CM. Interventions targeting smoking cessation for patients with chronic pain : An evidence synthesis. *Nicotine Tob Res.* 2020 ; 22 : 135-40. [Ia]
- 179) Aimer P, Treharne GJ, Stebbings S, Frampton C, Cameron V, Kirby S, Stamp LK. Efficacy of a rheumatoid arthritis-specific smoking cessation program : A randomized controlled pilot trial. *Arthritis Care Res [Hoboken].* 2017 ; 69 : 28-37. [IIb]
- 180) Hooten WM1, Vickers KS, Shi Y, Ebnet KL, Townsend CO, Patten CA, Warner DO. Smoking cessation and chronic pain : patient and pain medicine physician attitudes. *Pain Pract.* 2011 ; 11 : 552-63. [III]
- 181) Dean E, Söderlund A. What is the role of lifestyle behaviour change associated with non-communicable disease risk in managing musculoskeletal health conditions with special reference to chronic pain? *BMC Musculoskel-et Disord.* 2015 ; 16 : 87. doi: 10.1186/s12891-015-0545-y. [IV]

4.3.5 運動療法（運動・身体活動）は喫煙者の疼痛患者に有効か？

- 182) Shi Y, Weingarten TN, Mantilla CB, Hooten WM, Warner DO. Smoking and pain: Pathophysiology and clinical implications. *Anesthesiology*. 2010; 113: 977-92. [IV]
- 183) Dülger S, Karlibel İA, Aksoy MK, Altan L, Dikiş ÖŞ, Yildiz T. How does smoking cessation affect disease activity, function loss, and quality of life in smokers with ankylosing spondylitis? *J Clin Rheumatol*. 2019; 25: 288-96. [IIb]
- 184) McGeary DD, Mayer TG, Gatchel RJ, Anagnostis C. Smoking status and psychosocioeconomic outcomes of functional restoration in patients with chronic spinal disability. *Spine J*. 2004; 4: 170-5. [IIa]
- 185) Ditre JW, Brandon TH, Zale EL, Meagher MM. Pain, nicotine, and smoking: research findings and mechanistic considerations. *Psychol Bull*. 2011; 137: 1065-93. [IV]
- 186) Björck-van Dijken C, Fjellman-Wiklund A, Hildingsson C. Low back pain, lifestyle factors and physical activity: A population based-study. *J Rehabil Med*. 2008; 40: 864-9. [IIb]
- 187) Manchikanti L, Singh V, Falco FJE, Benyamin RM, Hirsch JA. Epidemiology of low back pain in adults. *Neuromodulation*. 2014; 17 [Suppl 2]: 3-10. [IV]
- 188) Mundal I, Gråve RW, Bjørngaard JH, Linaker OM, Fors EA. Prevalence and long-term predictors of persistent chronic widespread pain in the general population in an 11-year prospective study: the HUNT study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014; 15: 213. doi: 10.1186/1471-2474-15-213. [IIa]
- 189) Cimmino MA, Ferrone C, Cutolo M. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011; 25: 173-83. [IIb]
- 190) Dean E, Söderlund A. What is the role of lifestyle behaviour change associated with non-communicable disease risk in managing musculoskeletal health conditions with special reference to chronic pain? *BMC Musculoskelet Disord*. 2015; 16: 87. doi: 10.1186/s12891-015-0545-y. [IV]