

IV-C. 複合性局所疼痛症候群 (CRPS)

1. 疾患概念

複合性局所疼痛症候群 (CRPS) とは、組織損傷後に創傷が治癒した後にも痛みが遷延するもので、一つの疾患というよりはむしろ病態と呼ぶべきである。複数の機序が関与しているため、個々の症例の治療にあたっては、それぞれの病態を推測して治療方法を決定することが望ましい¹⁾。

診断に関しては、厚生労働省の研究班 (2005～2007年、班長：真下 節) が作成した「複合性局所疼痛症候群の判定指標」²⁾ (表1) を参考にして判定する。「診断基準」ではなく「判定指標」とした理由は、CRPS が単一の疾患ではなく複数の病態の集合体であると考えられるからである。判定指標の最後の「但し書き」にあるように、この指標は、CRPS の診療に不案内な医師が専門の医療機関に紹介するかどうかの判断の目的や、臨床研究の対象を絞り込む目的で使用し、具体的な治療方法の選択、補償や訴訟の判断、重症度の判定などの目的で使用しない。

治療における判定指標の意義は限定的なものであるが、判定指標を満たす症例においては後述の治療指針を参考にする。

CRPS : complex regional pain syndrome
複合性局所疼痛症候群

表1 2008年厚生労働省研究班による複合性局所疼痛症候群のための判定指標
(文献2より引用)

CRPS 判定指標 (臨床用)

病気のいずれかの時期に、以下の自覚症状のうち2項目以上該当すること。
ただし、それぞれの項目内のいずれかの症状を満たせばよい。

1. 皮膚・爪・毛のうちいずれかに萎縮性変化。
2. 関節可動域制限。
3. 持続性ないしは不釣り合いな痛み、しびれたような針で刺すような痛み (患者が自発的に述べる)、知覚過敏。
4. 発汗の亢進ないしは低下。
5. 浮腫。

診察時において、以下の他覚所見の項目を2項目以上該当すること。

1. 皮膚・爪・毛のうちいずれかに萎縮性変化。
2. 関節可動域制限。
3. アロディニア (触刺激ないしは熱刺激による) ないしは痛覚過敏 (ピンプリック)。
4. 発汗の亢進ないしは低下。
5. 浮腫。

CRPS 判定指標 (研究用)

病気のいずれかの時期に、以下の自覚症状のうち3項目以上該当すること。
ただし、それぞれの項目内のいずれかの症状を満たせばよい。

1. 皮膚・爪・毛のうちいずれかに萎縮性変化。
2. 関節可動域制限。
3. 持続性ないしは不釣り合いな痛み、しびれたような針で刺すような痛み (患者が自発的に述べる)、知覚過敏。
4. 発汗の亢進ないしは低下。
5. 浮腫。

診察時において、以下の他覚所見の項目を3項目以上該当すること。

1. 皮膚・爪・毛のうちいずれかに萎縮性変化。
2. 関節可動域制限。
3. アロディニア (触刺激ないしは熱刺激による) ないしは痛覚過敏 (ピンプリック)。
4. 発汗の亢進ないしは低下。
5. 浮腫。

表1 2008年厚生労働省研究班による複合性局所疼痛症候群のための判定指標(文献2より引用)
(つづき)

※但し書き1

1994年のIASP(国際疼痛学会)のCRPS診断基準(下記参照)を満たし、複数の専門医がCRPSと分類することを妥当と判断した患者群と四肢の痛みを有するCRPS以外の患者とを弁別する指標である。臨床用判定指標を用いることにより感度82.6%、特異度78.8%で判定でき、研究用判定指標により感度59%、特異度91.8%で判定できる。

※但し書き2

臨床用判定指標は、治療方針の決定、専門施設への紹介判断などに使用されることを目的として作成した。治療法の有効性の評価など、均一な患者群を対象とすることが望まれる場合には、研究用判定指標を採用されたい。

外傷歴がある患者の遷延する症状がCRPSによるものであるかを判断する状況(補償や訴訟など)で使用すべきでない。また、重症度・後遺障害の有無の判定指標ではない。

1994年のIASP(国際疼痛学会)のCRPS診断基準

1. 原因となる傷害と不釣り合いな強い持続痛、アロディニア、痛覚過敏
2. 病期のいずれかの時期において疼痛部位に浮腫、皮膚血流の変化、発汗異常のいずれかが存在
3. 上記症状を説明できるほかの原因がないこと

従来、神経損傷が明らかでないものがCRPS type I(従来の反射性交感神経性ジストロフィー)、明らかなものがCRPS type II(従来のカウザルギー)として定義されてきた。近年の研究では、症状で分類するとこの2つの病態の区別ができないこと、神経損傷の有無を判断できるバイオマーカーがないことから、神経損傷の有無で分類することに対して否定的な意見も存在する。しかしながら、治療方法を選択する際には、その病態に基づいた治療を選択することが望ましく、神経損傷があるかどうかの判断は重要である。

脊髄損傷後や脳卒中後に、痛みやしびれに加えて皮膚温や発汗の異常、浮腫などがみられる場合にCRPSに分類するかどうかについては、専門医の間でも意見の相違があるが、本治療指針では、脊髄損傷後や脳卒中後の痛みは、それぞれ脊髄障害性疼痛、脳卒中後疼痛に分類した。ただし、頸髄損傷後の痛みを有する症例で手に浮腫がみられる場合など、末梢における炎症の関与が疑われる場合には、局所静脈内ステロイド薬注入を実施するなど、病態に応じた治療を選択することが重要である。

顔面や体幹など、四肢以外の部位の症例をCRPSに分類するかどうかについて専門家の中で意見の相違がある。顔面や体幹は、浮腫、発汗の左右差、萎縮性変化などの症状を評価しにくい部位であるため、CRPSに含めない方がよいとする意見と、四肢に限って発症するとは考えにくいので含めるべきとする意見とがある。本邦の判定指標、IASPの新しい診断基準の母体となった患者群は四肢罹患患者に限られている。したがって、判定指標の信頼度は顔面および体幹に関しては不明であるため、本治療指針においては、CRPSという病名は、四肢罹患の場合に限定して使用した(B-1.末梢神経損傷後疼痛の項参照)。

2. 評価

CRPSが一部の人にのみ発症する理由は明らかではない¹⁾。CRPSに進展するリスクファクターとして強い関連性が示唆されている因子としては、i)女性(特に

閉経後), ii) 橈骨遠位端骨折・足関節の脱臼骨折または関節内骨折, iii) 受傷初期に訴える痛みの度合いが通常より強いこと, が挙げられ, 弱い関連性として, i) 不動化, ii) 心理社会的因子, iii) 骨スキャン陽性が考えられている³⁾. また, 橈骨遠位端骨折がCRPS type Iに進展する因子としては, 女性, 重症骨折, 高エネルギー外傷などが挙げられている⁴⁾. その他にも, 治療意欲, 理解度, 疾病利得など複数の因子が関与する. それぞれの因子を考慮に入れ, 症例ごとに治療目標を立てる¹⁾.

1) 創傷の状態

創傷は1~2カ月で治癒するのが一般的であるが, 骨癒合が得られておらず偽関節を形成する場合, 組織が虚血状態にある場合, 神経の圧迫が残存している場合などは, 外科的に修復可能な場合もある⁵⁾. 痛みが遷延し得る器質的病態の遺残の有無を見極めて, 手術適応の可否を判断することは非常に重要である. しかしながら, 実際にその判断を正確に行うことは困難で, 受傷機転, 経過, 症状, その他の要因を総合的に考慮した上で, 外科的修復の検討の余地がある場合には, 当該専門医とともに集学的に治療を行う.

2) 不動化

橈骨遠位端骨折後においては, ギプス固定の圧とCRPSの発症とは因果関係がある⁶⁾. ギプス固定中に浮腫が出現し, 痛みを伴う場合には, ただちにギプスの抜かか修正が必要である. 長期間の不動化もCRPSの原因となる.

3) 心理社会的因子

CRPSは外傷を契機に発症することが多いため, 不安, 抑うつ, 不満, 怒りなどの感情が引き起こされ, 痛みの表出, 痛みの強さ, 治療意欲に影響する. 病歴を詳細に聴取し, 症例ごとに感情面への配慮を十分に行うことが治療効果に影響する⁷⁾.

患者が, 労災事故, 事故の被害者の場合は, 補償問題が診療に影響する可能性がある. 後遺症認定の際には, CRPSの医学的な判定と労働災害保険の基準とは別であることを明記し, 患者に説明しておくことが, その後の問題発生を防止するために重要である⁸⁾. 外傷後に通常より痛みの訴えが強い場合や, 医学的に説明の困難な痛みを訴えた場合, 患者に対して安易に「CRPSの疑いがある」, 「CRPSなので治療が難しい」という説明をすると, 不必要な不安や恐怖を呼び起こし, 加害者に対する怒りや治療者に対する不信感を招く結果となり, 痛みの遷延化や痛み顕示行動の強化につながることもあるので注意が必要である.

3. 治療指針

CRPSは, 稀で, 多彩な病態を示す症候群で, 難治性であるので複数の治療法が導入されるため, 個々の介入(治療)の有効性を検討する質の高いRCTが少ない. エビデンスが乏しい状況では, 各々の病態に合わせて, 合理的で副作用のリスクが少ない治療方法を選択する必要がある. 漫然と効果の乏しい治療を継続することは避ける. また, 保険診療から大きく逸脱する治療も好ましくない. 以上の点を踏まえて, 治療方針の概略について述べる.

CRPSは難治性であることから早期の介入(治療)が重要である. 治療目標は痛みの緩和より機能回復を重視するため, 運動療法が治療の根幹となる. 運動療法の補助を目的として, 病態に合わせて物理療法, 薬物療法, 心理療法, 神経ブロック療法, 侵襲的治療を併用する. 例えば, 炎症や浮腫に対する薬物療法, 運動時痛を

RCT : randomized controlled trial
無作為化比較試験
ランダム化比較試験

軽減する神経ブロック療法、痛み回避行動に対する教育や認知行動療法などが適応となる⁹⁾。複数の治療方法を同時に行うこととなるが、副作用の観点から脊髄刺激療法などの侵襲度の高い治療の導入は慎重に判断する。

1) 理学療法

① 物理療法

運動療法の前に、患部への温熱刺激、温冷交代浴、低出力レーザー照射などを実施し、患部に刺激を与え、痛みの緩和や筋肉の弛緩を図る。

② 運動療法

運動療法と内服治療の併用は内服治療単独より鎮痛効果が得られる¹⁰⁾。

運動療法には自動運動と他動運動がある。他動関節可動域訓練は、理学療法士が関節を動かすことによって可動域を増大、維持させることを目的に行う訓練である。患肢のアロディニアや痛覚過敏が強い症例では、患部より離れた場所に限られ、自動運動だけしかできない場合もある。筋力強化訓練は、筋力の維持・増大および筋持久力を改善させるために行う。筋力強化を行う部位や時期を考慮して、痛みを誘発する危険性の少ない方法で行う。物理療法や心理療法を併用して段階的に行うことにより、恐怖による痛み回避行動を抑制する取り組みも行われている。CRPSにおいては、協調運動障害など中枢神経系の機能異常も指摘されており、筋力そのものの強化よりはむしろ運動機能の再獲得を目標としたリハビリテーション計画が重要である。運動療法は「正常に治す」ことを目標にするのではなく、「より良い状態になる」ことを医療者と患者の共通の目的とすることが重要である。

③ GMI (graded motor imagery)

GMIとは、i) 左右識別訓練、ii) 患肢の運動イメージ訓練、iii) 鏡療法、を段階的に施行する治療法である。CRPS type I患者の痛みの軽減と機能改善に有効性を示す報告¹⁰⁾はあるが、多施設の検討では効果がなかったとする報告もある¹¹⁾。脳卒中後のCRPS患者を対象として、鏡療法は(鏡を使用しない)運動イメージよりも効果があったとする報告がある¹²⁾。

2) 薬物療法

神経障害性疼痛に対する薬物治療の第一選択薬である三環系抗うつ薬やプレガバリンは、CRPSに対するエビデンスがない。しかしながら、神経障害の存在が疑われる症例に対しては、これらの薬物の投与を検討する。漫然と投与せず、効果がなければ投与を中止する。

① 抗炎症薬

罹患部位皮膚温の上昇や浮腫など、炎症機転が関与していると考えられる急性期の症例では、NSAIDs、ステロイド薬¹³⁾などの投与は合理的である。ステロイド薬の投与は浮腫の軽減効果が期待できる。NSAIDsは無効であったとする報告¹⁴⁾もあり、効果がないと判断される場合には中止する。

抗リウマチ薬(抗TNF- α 製剤)を投与する試み¹⁵⁾や、free-radical scavengerとしてのマンニトール静脈内投与の報告もある¹⁶⁾が、臨床使用は勧められない。

② 抗うつ薬

CRPSに対する抗うつ薬の効果に関する報告はない。うつ病の合併、神経障害性疼痛と思われる場合には使用を検討する。

③ 抗てんかん薬

ガバペンチンの有効性¹⁷⁾が報告されているがエビデンスは弱い。中枢系の副作用が多いため注意を要する。

④ ビスホスホネート製剤

骨萎縮を伴う比較的早期のCRPS type I患者においてビスホスホネート製剤の有効性を示す報告は複数あるが、エビデンスレベルは低い¹⁸⁾。発症4カ月以内のCRPS type I症例に対するネリドロネートの有効性が示されている¹⁹⁾。副作用が比較的少ないことから、骨萎縮が疑われる症例には使用を試みる。

⑤ ワクシニアウィルス接種家兎炎症皮膚抽出液

副作用が少ない薬物であり、著効症例の報告がある²⁰⁾。

⑥ オピオイド鎮痛薬

CRPSに対するオピオイドの効果に関する報告はほとんどなく、強オピオイドの長期使用の副作用を考慮すると、トラマドールを除き、オピオイドの使用は勧められない。CRPSに分類される症例のうち、外傷の程度と機能障害の乖離が著しい症例では、心理社会的因子や背景因子に十分配慮し、治療が過剰にならないような注意が必要である。

⑦ ケタミン

治療抵抗性のCRPSに対して高用量、中等量および低用量のケタミンが有効であったとする報告がある。ケタミンの全身投与は、肝機能障害の報告もあり注意が必要である。ケタミン軟膏が有効だったとする報告がある。長期効果も含め、その有効性については未だ確立していない²¹⁾。

⑧ その他

マグネシウム製剤の静脈内投与はNMDA受容体活性化の抑制による鎮痛効果が期待されたが、有効でないとの報告がある²²⁾。

3) 心理療法

心理社会的因子がCRPSの発症や維持の要因であるとのエビデンスはないが、CRPSと相互作用を有すると広く認識されている。例えば、心理社会的因子はカテコラミンの放出を促進させ、炎症性メディエーターとの相互作用を有し、CRPSの痛みに関連する。

発症早期に患者と家族に、「不動化の悪影響、活動の重要性、治療に対するセルフマネジメント」を教育することが強く推奨される。CRPSに対する心理療法は、多くの症例報告が有効性を示唆するがRCTがほとんどない。しかし他の慢性疼痛に対しては有効性が報告されており、CRPSにも効果が期待できる。慢性期の症例やうつ状態や不安の強い症例には、リラクセス法、自律神経訓練法、バイオフィードバック、行動療法、認知行動療法などの導入を検討する⁹⁾。

4) 神経ブロック法

① 静脈内区域麻酔 (IVRA)、局所静脈内ステロイド薬注入

ギプス固定の後など急性期で浮腫の強い症例に有効とする報告もあるが²³⁾、鎮痛効果はプラセボと差がないとする報告もある²⁴⁾。上肢の場合、1%[w/v]リドカイン塩酸塩 20 ml にベタメタゾン 6~20 mg/回、下肢の場合 0.5%[w/v]リドカイン塩酸塩 40 ml にベタメタゾン 6~20 mg/回を使用し、1~2回/週の頻度で行う。ベタメタゾンの用量は症状に合わせて増減する。関節拘縮の著しい症例では、非観血的

IVRA : intravenous regional anaesthesia
静脈内区域麻酔

関節受動術を併用する。浮腫の軽減が得られれば、ステロイド薬の使用は中止する。グアニチジンなどの交感神経遮薬の投与は有効ではない²⁵⁾。

② 交感神経ブロック

CRPS の治療に以前から実施されているが、手技の画一化やブロックの成否の評価が困難であることから質の高い RCT が少なく、エビデンスは十分に確立されていない。効果は症例によって異なるので、効果を観察しながら継続して実施するか中止するかを決める。具体的には、上肢罹患患者では、星状神経節ブロックないしは T₂ ないし T₃ レベルの胸部交感神経節ブロックを、1% [w/v] リドカイン塩酸塩 2~6 ml あるいはそれと等価の薬物を用いて実施する。下肢罹患患者では、腰部交感神経ブロックを 1% [w/v] リドカイン塩酸塩 5~20 ml あるいはそれと等価の薬物を用いて、L₂ ないしは L₃ レベルで実施する。超音波ガイド下²⁶⁾、持続法の報告もある²⁷⁾。神経ブロックの効果が発現している時に、自発痛の減少、運動時痛の減少、可動域の改善、筋力の改善のいずれかが観察されれば「効果あり」と判断する。実施回数は様々な要因を考慮して決定することになるが、可能なら連日実施する。1 週間ごとに効果判定し、改善がみられなくなったら中止する。

戦時においては銃弾による末梢神経損傷を原因とした CRPS type II が多く発生することが知られており、交感神経遮断著効症例の報告が多い。他にも有効とする報告がある。厚生労働省 CRPS 研究班の調査によると、全国 113 症例の CRPS 患者で、神経破壊薬を用いた神経ブロックや外科的交感神経切除を受けた症例は少数であった。経験豊かな痛み治療の専門医の未発表の経験、交感神経切除後神経痛の発生²⁸⁾、過去の報告がプラセボ効果であった可能性、代償性発汗の可能性、患者の精神的負担などを考慮する必要がある²⁹⁾。高周波による熱凝固法は局所麻酔による神経ブロックよりも効果があり³⁰⁾、アルコールを用いた神経破壊と同等の効果を示すとする報告²⁹⁾がある。副作用を考慮すれば、局所麻酔薬によるテストブロックを施行し、効果はあるが一時的な症例に対して高周波による熱凝固法を行う。神経破壊薬の使用・外科的手技は適応をよく吟味する。

③ その他の神経ブロック

CRPS に対する交感神経ブロック以外の方法として、硬膜外ブロックと末梢神経ブロックとがあるが、リハビリテーションとの併用が重要である³¹⁾。上肢罹患患者に対して腕神経叢ブロック³¹⁾、正中神経ブロック、尺骨神経ブロック、下肢罹患患者に対して坐骨神経ブロック、大腿神経ブロック、脛骨神経ブロック、腓骨神経ブロック、腓腹神経ブロックなどが適応となり得る。硬膜外ブロックは、1 回注入法とカテーテルを留置した持続法とがある。末梢神経ブロックは 1 回注入法が主流であったが、超音波ガイド下カテーテル留置法も開発されている³¹⁾。施行頻度や期間は様々な要因を考慮して症例ごとに決定する。通常、2 カ月以上継続しても効果が一時的な場合は中止する。CRPS 患者に対して神経を直接穿刺する可能性のある神経ブロックを施行する場合には、その適応の判断と実施に際しては細心の注意が必要である。

④ ボツリヌス毒素注入法

痙縮やジストニアを伴う症例での有効性が報告されている³²⁾。

⑤ 脊髄刺激

脊髄刺激は、CRPS の治療に有効であることが報告されている³³⁾。まず、puncture trial を行い、効果があり、患者が積極的に運動療法を実施することができれば、

継続して実施するか刺激装置を皮下に植え込む。継続して実施するか刺激装置を植え込むかの決定は、経過、重症度、効果、費用などを総合的に検討して決定する。慢性期の症例にも効果は期待できるが、長期的な追跡調査では効果が減弱することが報告されている³⁴⁾。早期の導入を勧める報告³⁵⁾もあるが、デバイスに関連した合併症に注意を要する。

⑥ 大脳皮質運動野電気刺激法

治療抵抗性のCRPSに対する大脳皮質運動野刺激療法の効果が報告されている³⁶⁾。

⑦ くも膜下バクロフェン投与

ジストニアを伴うCRPS患者に対する脊髄くも膜下バクロフェン投与は、鎮痛効果・ジストニア改善効果が期待できるが³⁷⁾、合併症の率が高く、適応患者の選定法が確立していないので推奨できない³⁸⁾。

参考文献

- 1) Marinus J, et al: Clinical features and pathophysiology of complex regional pain syndrome. *Lancet Neurol* 2011; 10: 637-648
- 2) Sumitani M, et al: Development of comprehensive diagnostic criteria for complex regional pain syndrome in the Japanese population. *Pain* 2010; 150: 243-249
- 3) Pons T, et al: Potential risk factors for the onset of complex regional pain syndrome type I: A systematic literature review. *Anesthesiol Res Pract* 2015; 956539. [I, G1]
- 4) Roh YH, et al: Factors associated with complex regional pain syndrome type I in patients with surgically treated distal radius fracture. *Arch Orthop Trauma Surg* 2014; 134: 1775-1781. [V]
- 5) 稲田有史, 他:【神経障害性疼痛の基礎と臨床】神経障害性疼痛としてのCRPSの病態と治療:治療:末梢神経損傷に対する生体内再生治療. *ペインクリニック* 2009; 30: S396-S402. [V, G4]
- 6) Field J, et al: Algodystrophy after Colles fractures is associated with secondary tightness of casts. *J Bone Joint Surg Br* 1994; 76: 901-905. [V, G5]
- 7) 柴田政彦, 他: + α 精神科的対応 ペインクリニックにおける心理的対応. *日本ペインクリニック学会誌* 2003; 10: 289-214. [VI]
- 8) 三上容司: CRPSの後遺障害認定. (眞下 節, 他・編: 複合性局所疼痛症候群). 東京, 真興交易医書出版部, 2009; 15. [VI]
- 9) Harden RN, et al: Complex regional pain syndrome: Practical diagnostic and treatment guidelines, 4th ed. *Pain Med* 2013; 14: 180-229. [I, G1]
- 10) Daly AE, et al: Does evidence support physiotherapy management of adult complex regional pain syndrome type I?: A systematic review. *Eur J Pain* 2009; 13: 339-353. [I, G1]
- 11) Johnson S, et al: Using graded motor imagery for complex regional pain syndrome in clinical practice: Failure to improve pain. *Eur J Pain* 2012; 16: 550-561. [II, G1]
- 12) Cacchio A, et al: Mirror therapy for chronic complex regional pain syndrome type I and stroke. *N Engl J Med* 2009; 361: 634-636. [II, G1]
- 13) Braus DF, et al: The shoulder. hand syndrome after stroke: A prospective clinical trial. *Ann Neurol* 1994; 36: 728-733. [II, G1]
- 14) Breuer AJ, et al: Short-term treatment with parecoxib for complex regional pain syndrome: A randomized, placebo-controlled double-blind trial. *Pain Physician* 2014; 17: 127-137. [II, G1]
- 15) Eisenberg E, et al: Anti tumor necrosis factor- α adalimumab for complex regional pain syndrome type I (CRPS-I): A case series. *Pain Pract* 2013; 13: 649-656. [III, G2]
- 16) Lee SK, et al: Four treatment strategies for complex regional pain syndrome type I. *Orthopedics* 2012; 35: e834-e842. [II, G1]
- 17) van de Vusse AC, et al: Randomised controlled trial of gabapentin in complex regional pain syndrome type I [ISRCTN84121379]. *BMC Neurol* 2004; 4: 13.

- [II, G1]
- 18) Brunner F, et al: Biphosphonates for the therapy of complex regional pain syndrome I: Systematic review. *Eur J Pain* 2009; 13: 17-21. [I, G1]
 - 19) Varenna M, et al: Treatment of complex regional pain syndrome type I with neridronate: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Rheumatology* 2013; 52: 534-542. [II, G1]
 - 20) 宗重 博, 他: 上肢反射性交感神経性ジストロフィーの治療法の検討. *臨床整形外科* 1994; 29: 185-192. [V, G4]
 - 21) Azari P, et al: Efficacy and safety of ketamine in patients with complex regional pain syndrome: A systematic review. *CNS Drugs* 2012; 26: 215-228. [I, G3]
 - 22) Fischer SG, et al: Intravenous magnesium for chronic complex regional pain syndrome type I (CRPS-I). *Pain Med* 2013; 14: 1388-1399. [II, G3]
 - 23) Moriwaki K, et al: Neuropathic pain and prolonged regional inflammation as two distinct symptomatological components in complex regional pain syndrome with patchy osteoporosis: A pilot study. *Pain* 1997; 72: 277-282. [V, G2]
 - 24) Taskaynatan MA, et al: Bier block with methylprednisolone and lidocaine in CRPS type I: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Reg Anesth Pain Med* 2004; 29: 408-412. [II, G1]
 - 25) O'Connell NE, et al: Interventions for treating pain and disability in adults with complex regional pain syndrome: An overview of systematic reviews (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 4: CD009416. [I, G1]
 - 26) Yoo SD, et al: Efficacy of ultrasonography guided stellate ganglion blockade in the stroke patients with complex regional pain syndrome. *Ann Rehabil Med* 2012; 36: 633-639. [II, G4]
 - 27) Toshniwal G, et al: Management of complex regional pain syndrome type I in upper extremity evaluation of continuous stellate ganglion block and continuous infraclavicular brachial plexus block: A pilot study. *Pain Med* 2012; 13: 96-106. [II, G4]
 - 28) Furlan AD, et al: Chemical sympathectomy for neuropathic pain: Does it work?: Case report and systematic literature review. *Clin J Pain* 2001; 17: 327-336. [I, G3]
 - 29) Straube S, et al: Cervico thoracic or lumbar sympathectomy for neuropathic pain and complex regional pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 9: CD002918. [I, G2]
 - 30) Kastler A, et al: CT-guided stellate ganglion blockade vs. radiofrequency neurolysis in the management of refractory type I complex regional pain syndrome of the upper limb. *Eur Radiol* 2013; 23: 1316-1322. [II, G1]
 - 31) Detaille V, et al: Use of continuous interscalene brachial plexus block and rehabilitation to treat complex regional pain syndrome of the shoulder. *Ann Phys Rehabil Med* 2010; 53: 406-416. [II, G4]
 - 32) Kharkar S, et al: Intramuscular botulinum toxin in complex regional pain syndrome: Case series and literature review. *Pain Physician* 2011; 14: 419-424. [I, G4]
 - 33) Kemler MA, et al: Impact of spinal cord stimulation on sensory characteristics in complex regional pain syndrome type I: A randomized trial *Anesthesiology* 2001; 95: 72-80. [II, G1]
 - 34) Kemler MA, et al: Effect of spinal cord stimulation for chronic complex regional pain syndrome type I: Five year final follow up of patients in a randomized controlled trial. *J Neurosurg* 2008; 108: 292-298. [II, G2]
 - 35) Poree L, et al: Spinal cord stimulation as treatment for complex regional pain syndrome should be considered earlier than last resort therapy. *Neuromodulation* 2013; 16: 125-141. [II, G1]
 - 36) Velasco F, et al: Motor cortex electrical stimulation applied to patients with complex regional pain syndrome. *Pain* 2009; 147: 91-98. [V, G4]
 - 37) van der Plas A, et al: Efficacy of intrathecal baclofen on different pain qualities in complex regional pain syndrome. *Anesth Analg* 2013; 116: 211-215. [V, G2]
 - 38) van Rijn MA, et al: Intrathecal baclofen for dystonia of complex regional pain syndrome. *Pain* 2009; 143: 41-47. [II, G4]