

## 論文の内容の要旨

氏名：平田 一耕

博士の専攻分野の名称：博士(薬学)

論文題名：患者自己調節鎮痛法における術後嘔気、嘔吐と疼痛の軽減に関する研究

### 【緒言】

手術による侵襲や麻酔薬の使用は、術後疼痛や嘔気、嘔吐 (Postoperative nausea and vomiting, PONV) を惹起し患者に苦痛を与えることが報告されている。これらの症状出現は術後の回復やリハビリテーションの妨げとなるため、医療者の負担や医療費を増大させることが知られている。近年、術後疼痛の管理方法として患者自己調節鎮痛法が広く使用されている。その方法として経静脈的的患者自己調節鎮痛法 (intravenous patient controlled analgesia, IVPCA) と硬膜外患者自己調節鎮痛法の2つが汎用されている。IVPCAは麻酔操作を必要としない簡便な方法で、専用の医療機器にオピオイドを充填し使用する。すなわち持続投与と患者自身がレスキューボタンを押して追加投与することで術後疼痛が軽減される。しかしIVPCAに充填するオピオイドはPONVを引き起こす要因の1つとされており、PONVによりIVPCAが中止された場合は疼痛が増悪する。Society for Ambulatory Anesthesiaが発刊しているPONVのコンセンサスガイドラインでは、PONVの抑制にオピオイド使用量を減らすことが推奨されている。一方、American Society of Anesthesiologistsによる術後の急性疼痛のガイドラインにおいては、術後の疼痛軽減にオピオイドの積極的使用が推奨されている。2つの相反するガイドラインでの推奨は、臨床におけるPONVと術後疼痛の管理に混乱をきたしているのが現状である。近年、術後鎮痛にはモルヒネよりも鎮痛効果が高く、PONVへの影響が少ないフェンタニルが汎用されている。しかしフェンタニルを使用したIVPCAに制吐剤のドロペリドールを添加した場合のPONVに対する有効性や、ドロペリドールがPONVによるIVPCAの中止に与える影響については検討されていない。そこで本研究ではドロペリドールがPONVを軽減しかつフェンタニルによるIVPCAの継続に及ぼす影響を検討した。

### 【方法】

対象は2014年4月から2018年3月までに、腹部以外の体表の手術をうけてIVPCAを使用した患者とした。患者は薬剤に応じて2つのグループに分けて後方視的に比較検討した。すなわちコントロール群はフェンタニル単独のIVPCA、ドロペリドール群はフェンタニルにドロペリドールが添加されたIVPCAとした。なおドロペリドールの投与割合は、先行研究よりフェンタニルクエン酸塩注射液を濃度16.7 $\mu$ g/mLとし、液量60mLにつき2.5mgを添加した。除外患者は、アルツハイマー病や認知症の患者、痛みの数値尺度であるnumerical rating scale (NRS)が理解できない患者、薬剤師の指導を受けたがIVPCAの理解や手技が不十分な患者、患者背景や評価項目などのデータが欠落している患者とした。

主要評価項目はIVPCAの中止理由がPONVによるものとした。副次評価項目は、術後から48時間までのPONV、制吐剤の使用回数、疼痛スコア、傾眠、せん妄、眩暈、低血圧、錐体外路障害、不整脈などの有害事象とした。疼痛スコアは、NRS(0:痛みがない、10:想像される最も強い痛みの11段階)を使用し、疼痛評価の教育を受けた病棟看護師により朝、昼、夕の安静時に評価された。コントロール群とドロペリドール群の臨床的特徴を調節するために傾向スコアマッチングを使用した。傾向スコアは性別、年齢、体格指数、米国麻酔科学会のパフォーマンスステータス、PONVと乗り物酔いの既往歴、手術1か月前の喫煙歴、診療科、麻酔法、手術時間、PONVに対する予防制吐剤使用数を使用して2群間の差を調整した。また傾向スコアマッチング後の残留交絡因子を除くために、全ての変数を一般化線型モデルに投入し二重ロバスト推定を行った。研究にあたって利益相反はなく、亀田総合病院の臨床研究倫理審査委員会の承認(承認番号: No18-073)を受けて実施した。

### 【結果】

研究期間中の対象患者はIVPCAを使用した793人であり、145人が除外された。これらの648名のうち364名(56.2%)はドロペリドール群であった。傾向スコアマッチング後に、PONVによるIVPCAの中止はドロペリドール群において統計学的有意に減少していた( $p = 0.01$ ) (Table1)。また二重ロバスト推定を使用し残

留した交絡因子を除いたが、ドロペリドールの添加は PONV による IVPCA の中止を有意に減少させた ( $p = 0.01$ )。「疼痛がない」理由以外で IVPCA を中止した患者のうちコントロール群で 24 名 (42.9%)、ドロペリドール群で 11 名 (25.0%) は中止後に NRS が 2 以上増加した。副次評価項目としてドロペリドール群では術後から 24 時間までの嘔気は発生が少なく ( $p < 0.01$ )、術後から 12 時間までの嘔吐と制吐剤の使用回数は減少していた ( $p < 0.01$ )。有害事象はドロペリドール群において傾眠、錐体外路障害が増加したが統計学的有意差はなかった。ドロペリドール群は IVPCA のレスキュードーズが多い傾向にあり (13 [6 - 23] 回 vs 14 [7 - 25] 回)、使用期間が長かった (31 [22 - 42] 時間 vs 38 [24 - 48] 時間) ( $p < 0.001$ )。ドロペリドール群において疼痛スコアは全ての期間で低く、術後 1 日目の夕から術後 2 日目の夕までの疼痛スコアは統計学的有意に低かった (Fig. 1)。

Table 1 経静脈的患者自己調節鎮痛法における中止の理由

	コントロール群 (n = 262)		ドロペリドール群 (n = 262)		p-value
	Count	%	Count	%	
中止合計	56	21.4	44	16.8	0.18
PONV	50	19.1	29	11.1	0.01
有害事象	5	1.9	11	4.2	0.20
デバイスのエラー	0	0.0	3	1.1	0.15
その他	1	0.4	1	0.4	1.00

PONV, postoperative nausea and vomiting.

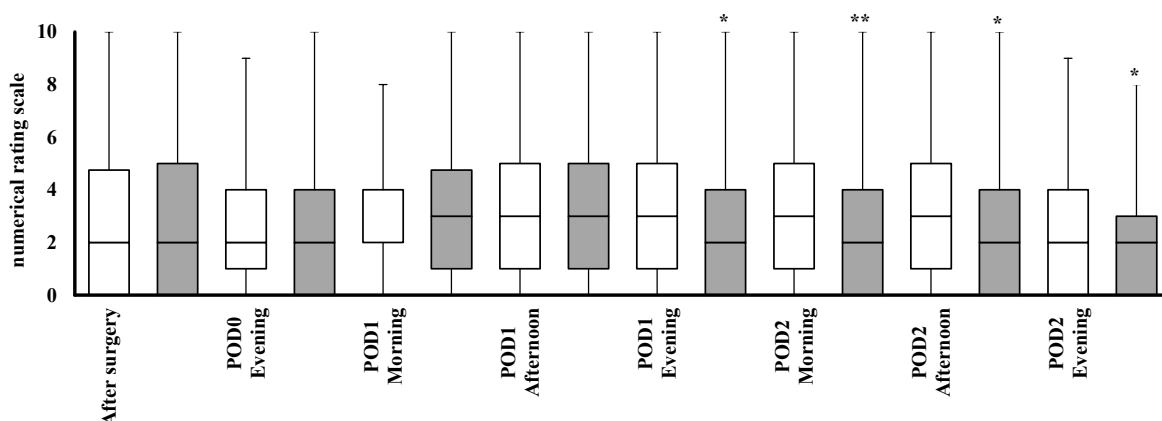


Fig. 1 術後の疼痛スコア (numerical rating scale, NRS) の経時的変化

□ フェンタニルのみを使用したコントロール群

■ フェンタニルにドロペリドールを添加したドロペリドール群

POD, postoperative day. \*:  $p < 0.01$ ; \*\*:  $p < 0.001$

#### 【考察】

本研究の結果から、フェンタニルを使用した IVPCA にドロペリドールを添加することは PONV の発生、PONV による IVPCA の中止、術後疼痛の軽減に影響を及ぼすことが明らかとなった。またドロペリドールを使用したことによる有害事象の発生は差が認められなかった。

先行研究ではモルヒネを使用した IVPCA にドロペリドールを添加することで、PONV が減少させることが報告されている。これは IVPCA のドロペリドールがモルヒネと一緒に繰り返し投与されることで用量依存的に PONV を抑制した結果と考えられている。本研究結果もドロペリドールによる PONV の抑制を支持するものであった。

がん治療における悪心・嘔吐に対して、向精神薬であるハロペリドールやオランザピンが使用される。手術後のPONV予防およびオピオイド投与に伴う悪心、嘔吐に対してはドロペリドールが安全に使用可能であることを明らかとした。ドロペリドールは米国食品医薬品局により致死性の不整脈の警告があり世界的に使用量が減少したが、その後の研究で低用量であれば安全に使用できることが報告された。したがって術後においても低用量であれば安全に使用できるものと考え、今後さらに対象患者が増加した場合の安全性には注視が必要と考える。

我々周術期に関与する薬剤師は、手術後の疼痛や悪心、嘔吐といった不快な症状出現に対して、薬剤と医療機器を組み合わせたIVPCAの特徴や、レスキュードーズなどの詳細な使用方法についての患者指導を行い、使用される薬剤の適正使用に努めてきた。手術における術後疼痛とPONVなどの発症は患者QOLを低下させるばかりでなく、入院期間が延長し病院経営上も問題になる。日本では現在適応がないものの、欧米では5-ヒドロキシトリプタミン-3受容体拮抗薬やニューロキニン-1受容体拮抗薬などの複数の薬剤がPONVに対して認可されている。今後も周術期管理に使用される薬剤の範囲が広がることが予想される。その際、薬剤師は薬理作用の理解、薬物動態学的な貢献、さらに患者指導により、費用対効果や患者のQOL向上への役割が求められるものと考え。本研究はPONVと術後疼痛の治療に対して貢献できるものと考えられた。これからも手術前後に使用される薬剤の適正使用に取り組み、安全で適切な薬物療法に貢献していきたい。

#### 【総括】

本研究はフェンタニルを使用したIVPCAにドロペリドールを添加し、PONVによるIVPCAの中止率と、PONVに対する有効性、有害事象について傾向スコアマッチングを使用して比較検討した。本研究によりIVPCAに添加したドロペリドールはIVPCAの中止を減少させ疼痛治療の継続を向上させたことを明らかとした。またフェンタニルのIVPCAに添加したドロペリドールはPONVを減少させ、術後疼痛を軽減することが示された。薬剤の有効性、安全性だけでなく、薬剤費や入手のしやすさは各国や日本国内におけるPONV管理の格差に影響を与える可能性がある。以上により、本研究はPONVと術後疼痛の薬物療法に対して貢献できるものと考えられた。