

## 論文審査の結果の要旨

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

審査委員：(主査) 教授 林 宏行

(副査) 教授 福岡 憲泰 教授 日高 慎二

教授 岸川 幸生

### 【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回復やリハビリテーションの妨げとなり医療者の負担や医療費を増大させる。近年、術後管理に経静脈的患者自己調節鎮痛法 (intravenous patient controlled analgesia, IVPCA) が汎用されている。IVPCA の使用について当院では薬剤師が術前に使用機材の説明とともに、使用薬剤の薬理作用や効果持続時間の指導を行い、疼痛スコアを改善させることを明らかにしてきた。一方、IVPCA に充填するモルヒネは PONV を引き起こす要因とされるが、PONV により IVPCA が中止された場合は疼痛が増悪すると考えられる。PONV と術後疼痛について Society for Ambulatory Anesthesia 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を推奨している。一方、American Society of Anesthesiologists による術後急性疼痛ガイドラインは、術後の疼痛軽減にオピオイドの積極的使用を推奨している。2 つの相反するガイドラインの推奨は、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 PONV 抑制を目的とした制吐剤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 の中止に与えるか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受けて IVPCA を使用した患者とした。なお本検討においても IVPCA の使用については病棟部専任の薬剤師が患者指導にあたった。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を添加した IVPCA とした。除外患者は、認知症や痛みの数値尺度である numerical rating scale (NRS) が理解できない患者などとした。主要評価項目は、IVPCA の中止理由が PONV による場合とし、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。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行った。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回数を使用し 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。本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。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添加群において統計学的有意に減少した ( $p=0.01$ )。また二重ロバスト推定の結果、ドロペリドール添加は PONV による IVPCA の中止を有意に減少させた ( $p=0.01$ )。

副次評価項目としてドロペリドール群では術後から 24 時間までの嘔気の発生が少なく ( $p<0.01$ )、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わずかに傾眠、錐体外路障害が増加したものの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に有意に低かった。

#### 【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に差を認めなかった。本研究より、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。

#### 【総括】

本研究において薬剤師は、IVPCAの患者説明を行いレスキュードーズやその使用間隔などの使用方法についての患者指導を行った。今後も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って、患者QOL向上への役割が求められるものとする。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、入院期間の延長により病院経営上も問題になる。本研究によってフェンタニルのIVPCAに添加したドロペリドールはPONVを減少させ、術後疼痛を軽減させたことを明らかとした臨床的意義は大きいものとする。

よって本論文は、博士(薬学)の学位を授与されるに値するものとする。

以 上

令和3年1月21日