

# 学位論文

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

2021年3月  
平田 一耕

## 目次

略語一覧.....	2
序章.....	3
基礎となる原著論文.....	8
第1章 患者自己調節鎮痛法における術後嘔気、嘔吐の発現頻度と疼痛についての検討	
第1節 緒言.....	9
第2節 経静脈的患者自己調節鎮痛法における薬剤師指導の術後嘔気、嘔吐と疼痛への影響の検討.....	11
第3節 患者自己調節硬膜外鎮痛法における薬剤師指導の術後嘔気、嘔吐と疼痛への影響の検討.....	19
第4節 考察.....	28
第5節 小括.....	32
第2章 フェンタニルを使用した経静脈的患者自己調節鎮痛法に、制吐剤のドロペリドールを添加した場合の術後嘔気、嘔吐に対する有効性、安全性の検討	
第1節 緒言.....	33
第2節 方法.....	35
第3節 結果.....	37
第4節 考察.....	47
総括.....	50
謝辞.....	52
引用文献.....	53

## 略語一覧

本論文中で使用した略語について下記に記載する。

- 術後嘔気、嘔吐: postoperative nausea and vomiting, PONV
- 患者自己調節鎮痛法: patient controlled analgesia, PCA
- 経静脈的患者自己調節鎮痛法: intravenous patient controlled analgesia, IVPCA
- 患者自己調節硬膜外鎮痛法: patient controlled epidural analgesia, PCEA
- 数値評価スケール: numerical rating scale, NRS
- 術後 X 日目: postoperative day X , POD X
- 全人工股関節置換術 : total hip arthroplasty, THA
- 全人工膝関節全置換術 : total knee arthroplasty, TKA
- 体格指数 : body mass index, BMI
- 米国麻酔科医会全身状態分類 : American Society of Anesthetists physical status, ASA-PS
- 標準化平均差 : standardized mean difference, SMD
- 5-ヒドロキシトリプタミン-3 受容体拮抗薬 : 5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonists, 5HT3RA
- ニューロキニン-1 受容体拮抗薬 : neurokinin 1 receptor antagonists, NK1RA

## 序章

日本における手術件数は増加傾向にあり、特に地域の基幹病院などの急性期病院に手術患者が集中しつつある<sup>1)</sup>。この背景には手術における安全性の確保や、手術リスクの高い高齢者の手術件数の増加がある<sup>1)</sup>。以前の周術期における薬剤師業務は手術室の薬剤管理が中心であったが<sup>2)</sup>、チーム医療における薬剤師の役割も変化してきており<sup>3-5)</sup>、外来における入院前の使用薬剤を含めた薬学的評価や<sup>6,7)</sup>、入院後の病棟における手術前後の患者ケア<sup>8-13)</sup>、手術室の薬学的管理と薬剤管理<sup>14)</sup>、退院時の薬剤調整および薬薬連携<sup>15)</sup>など多岐に渡る関与が求められている。

手術による侵襲や麻酔薬の使用は、術後疼痛や術後嘔気、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<sup>16)</sup>。これらの症状は最も頻度の高い手術合併症であり、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<sup>17,18)</sup>。外科的処置を受ける患者の80%以上が急性の術後疼痛を経験し、術後疼痛を有する患者の約75%が中等度以上の痛みを訴えると報告されている<sup>19)</sup>。PONVの発生は、リスク因子の無い患者においては約30%とされているが<sup>16)</sup>、複数のリスク因子を有する患者においては80%に達する<sup>20)</sup>。そのため薬剤師は、症状出現後の薬物治療だけでなく、手術前の薬学的評価、予防、患者指導に関わる必要があると考えられる。

近年、術後疼痛の管理方法としてディスポーザブルの患者自己調節鎮痛法 (patient controlled analgesia, PCA) が広く使用されている<sup>17)</sup>。その方法として経静脈的患者自己調節鎮痛法 (intravenous patient controlled analgesia, IVPCA) と患者自己調節硬膜外鎮痛法 (patient controlled epidural analgesia, PCEA) の2つが汎用されている<sup>21,22)</sup>(Fig. 1A,1B)。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であるモルヒネ<sup>23)</sup>やフェンタニル<sup>24)</sup>(Fig. 2A)を充填する。PCEAは麻酔科医師により硬膜外へのカテーテル挿入を必要とし、主に局所麻酔薬を充填し使用する。すなわちPCAは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。そのため薬剤と医療機器を組み合わせた患者指導や、薬剤の有効性、安全性の評価が必要と考えられる。

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<sup>16,25,26)</sup>、PONV により IVPCA が中止された場合は疼痛が増悪する<sup>27)</sup>。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<sup>18)</sup> 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<sup>17)</sup> においては、術後疼痛の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。そのため臨床においては PONV の発生を抑えながらオピオイドを使用し、疼痛を最大限軽減することが重要となる。

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。フェンタニルはオピオイド Mu 受容体選択性であり、モルヒネよりも嘔気、嘔吐、便秘などの副作用が少ないとされる合成オピオイドである<sup>28)</sup>。フェンタニルの鎮痛作用は、ラットによる動物実験においてモルヒネの 292 倍であり<sup>24)</sup>、臨床研究では 50 倍から 100 倍と報告されている<sup>28)</sup>。また静脈注射後ただちに作用が得られるため IVPCA に適した薬剤である<sup>24)</sup>。過去の研究ではモルヒネを使用した IVPCA に制吐剤のドロペリドール<sup>29)</sup> (Fig. 2B) を添加した場合、PONV を減少させることが報告されている<sup>30-34)</sup>。ドロペリドールは、ブチロフェノン系の精神神経系用薬であり、主にドーパミン D<sub>2</sub> 受容体においてドーパミンに拮抗し、その他にもヒスタミン拮抗作用、セロトニン拮抗作用を有するとされている。そのためイヌを使用した動物実験においてクロルプロマジン、ハロペリドールに比し、強い制吐作用を示すことが認められている<sup>29)</sup>。またニューロレプト麻酔に使用する場合には、フェンタニルとの併用により Neuroleptanalgesia の状態を得ることができ、手術に伴う苦痛もなく患者と術者との間に意志の疎通のある状態で、手術を行うことが可能となる<sup>35)</sup>。しかし近年汎用されているフェンタニルを使用した IVPCA に、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 の中止や

術後疼痛に与える影響については検討されていない。

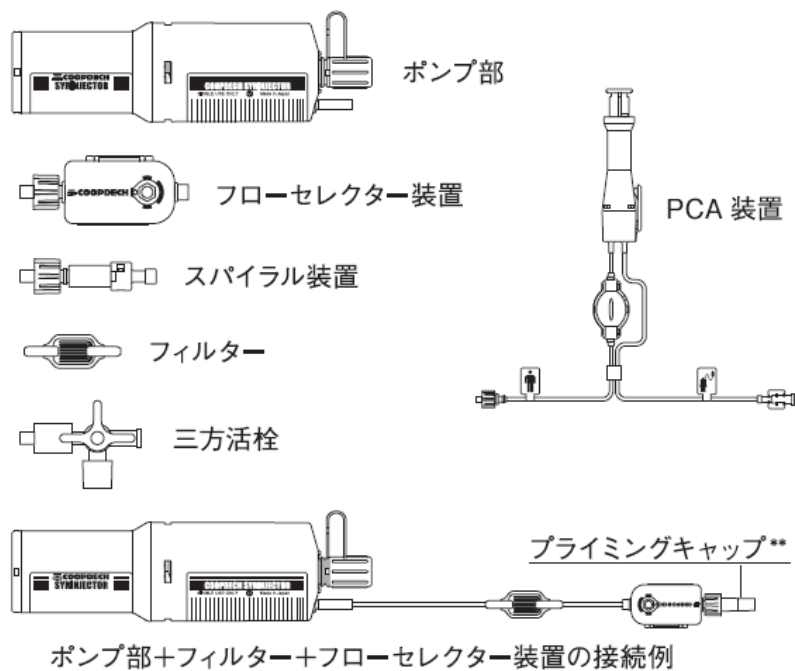
そこで本研究では制吐剤であるドロペリドールが PONV を軽減し、フェンタニルによる IVPCA の継続や疼痛に与える影響を検討する目的で、以下の研究を行った。

第 1 章では薬剤師が PCA を使用する患者に、使用薬剤と医療機器を組み合わせた指導を実施し、オピオイドを充填した IVPCA と、局所麻酔薬を充填した PCEA における PONV の発現頻度と疼痛への影響について検討した。

第 2 章では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、安全性、PONV による IVPCA の中止、および疼痛に与える影響について検討した。

全ての研究はヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則及び、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い、亀田総合病院臨床研究審査委員会により承認された。

A



B

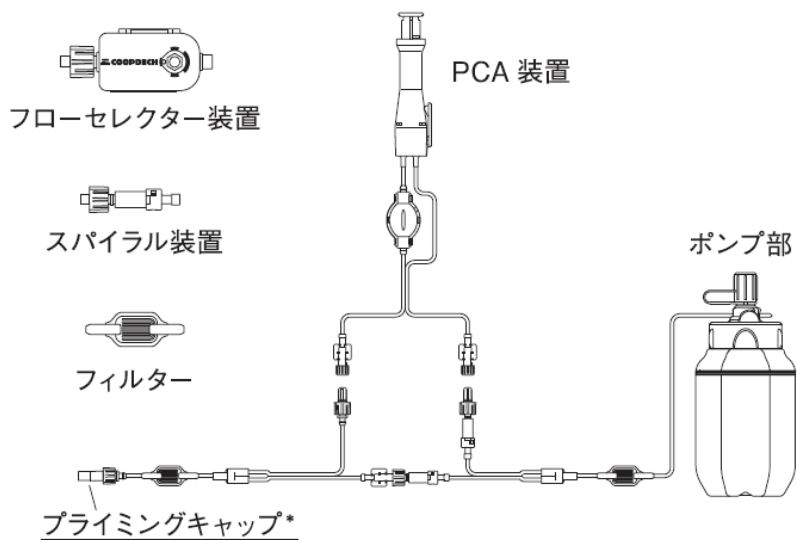
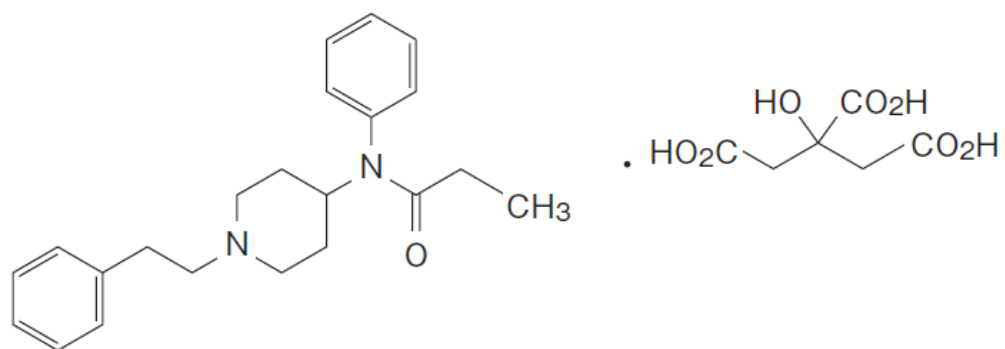


Fig.1 ディスポーザブルの加圧式医薬品注入器

A: 経静脈的患者自己調節鎮痛法, B: 患者自己調節硬膜外鎮痛法

A



B

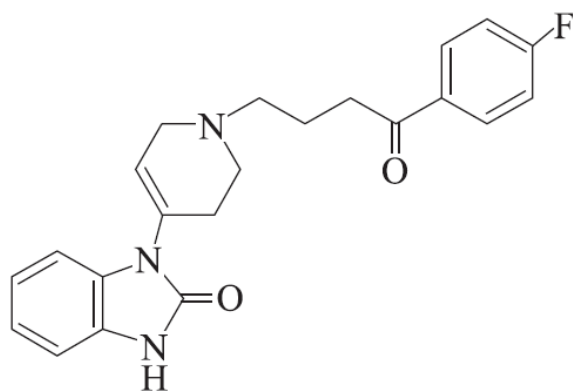


Fig.2 Chemical information of the target compounds in the present study.

A: Fentanyl Citrate, B: Droperidol



## 基礎となる原著論文

1) Hirata I, Ito M, Hoshino E, Suzuki M Kawana, M Ishizuka, H Nagai, J Yoshinuma, H Sekine, R Funakoshi, R: Pharmacist Educational Intervention in Intravenous Patient-Controlled Analgesia is Associated with Decreased Postoperative Pain, *J Hosp Clin Pharm*, 2016, **2**, 3-8.

2) 平田 一耕, 横山 公実, 星野 絵里, 鈴木 正論, 吉沼 裕美, 舟越 亮寛: 患者自己調節硬膜外鎮痛法における薬剤師指導の効果, 日本病院薬剤師会雑誌, 2018, **54**, 595-600.

3) Hirata I, Iwamoto M, Matsui H, Yoshinuma H, Funakoshi R: Droperidol Reduces Postoperative Nausea and Vomiting and Supports the Continuation of Intravenous Patient-Controlled Analgesia with Fentanyl. *J Pharm Pharm Sci*, 2020, **23**, 220-230.

4) 平田 一耕, 保坂 公雄, 舟越 亮寛, 石毛 敦: 小腸部分切除後の癒着性腸閉塞に対して茯苓飲を使用し手術回避となった 1 症例, 日本病院薬剤師会雑誌, 2020, **56**, 57-60.

## 第1章 患者自己調節鎮痛法における術後嘔気、嘔吐の発現頻度と疼痛についての検討

### 第1節 緒言

術後疼痛は患者に苦痛や不快感を与える主な要因となり、また医療者においても看護ケアの増大やリハビリテーションの遅延など不利益を生じる<sup>17,36)</sup>。近年では筋肉注射や静脈注射による疼痛管理だけでなく、多様式鎮痛法として PCA が広く使用されている<sup>17,37,38)</sup>。

IVPCA や PCEA の導入により以前に比べて疼痛スコアは減少し、患者の満足度が向上することが報告がされている<sup>39)</sup>。その理由として、PCA は患者自身が疼痛管理に参加し、患者が望むタイミングでレスキューボタンを押して、PCA に充填された鎮痛薬を追加で投与できる利点が挙げられる<sup>17,39)</sup>。これにより患者は痛みの出現が予期される場合や、痛みが急激に増悪した場合に、医療者に鎮痛薬を要求せずに、すぐに鎮痛薬を使用して痛みを軽減することが可能となる。一方、医療者は患者からの頻回な鎮痛薬の要求や、痛みに対する対応が減少し、ケアの負担を軽減することが可能となる。しかし実際の臨床への導入においては、患者が PCA に充填された薬剤に対する理解不足により使用できない事例や、レスキューボタンの使用方法がわからず使用できない事例、PCA だけでは対応できない術後疼痛の事例、および PONV を含む副作用への対応が必要な事例が散見された。このような事例に対して海外においては麻酔科医師、看護師、薬剤師などで構成された Acute pain service により疼痛管理やモニタリングが行われている<sup>36-38)</sup>。Acute pain service において薬剤師は間接的に関与している。当院に Acute pain service はなく、手術を担当する薬剤師が直接関与し、手術で PCA を使用予定の患者への術前指導、および術後疼痛管理、モニタリングが必要と考えられた。患者への指導に

あたっては、薬剤と医療機器を組み合わせた説明書、指導方法は確立されておらず、新たに作成し実施する必要があった。

薬剤師による PCA の指導、疼痛管理、およびモニタリングの有用性について他職種に対してアンケートを行ったところ、消化器外科医師、麻酔科医師の 90.0% (n = 20 回収率 86.9%)、病棟担当看護師の 80.6% (n = 31 回収率 94.7%) が業務負担の軽減を感じていた。しかしチームにおける間接的な関与ではなく、薬剤師が直接関与した場合の臨床的意義は検証されておらず、薬剤師指導の有用性は報告されていない。そこで薬剤師の関与による疼痛スコアおよび、PONV を含む副作用への影響について検討した。

## 第 2 節 経静脈的患者自己調節鎮痛法における薬剤師指導の術後嘔気、嘔吐と疼痛への影響の検討

### 第 1 項 目的

IVPCA における薬剤師指導の有用性を検証するために、整形外科手術を受けて IVPCA を使用した患者を対象に研究を行った。薬剤師指導の有無により、術後疼痛のスコア、有害事象の発生頻度、術後合併症、および入院期間に差があるかを後方視的に調査した。

### 第 2 項 方法

#### 1. 対象患者の組み入れ基準、除外基準

2013 年 1 月から 2014 年 3 月の期間に整形外科で入院し、人工関節置換術の予定手術を受けて IVPCA を使用した患者を対象とした。1 度の入院で 2 回の人工関節置換術を行った患者、手術前からオピオイドを使用していた患者、入院後に認知症と診断された患者、入院以前に認知症の診断を受けアルツハイマー治療薬もしくは認知症治療薬を使用していた患者、numerical rating scale (NRS) が理解できない患者、手術前の薬剤師指導において IVPCA に対する理解が不良の患者、レスキュードーズ使用の手技が不良の患者は除外した。手術前に薬剤師により、IVPCA と薬剤を組み合わせた指導を受けなかった患者をコントロール群とし、指導を受けた患者を薬剤師介入群とした。

#### 2. 疼痛管理のプロトコール

IVPCA のデバイスは携帯型ディスプレイ注ポンプクーデック®シリンジェクター®PCA セット (大研医器株式会社 大阪市 日本) を使用した。携帯型ディスプレイ注ポンプクーデック®シリンジェクター®PCA セットは使い捨てタイプの IVPCA で初期投資が不要であり、薬液充填操作が簡便でプログラムのエラーがなく、医療従事者の負担を軽減するために選択された。持続投与速度は 1 mL/hr、レスキュードーズは 1 mL/回、ロックアウ

トタイムは 10 分、有効回数 6 回/hr の設定を使用した。使用薬剤はフェンタニルクエン酸塩注射液 1 mg (0.5 mg / 10 mL) に生理食塩水 40 mL 加えて合計 60 mL とし、薬液の充填は薬剤部のクリーンベンチ内で行い、手術室に供給した。全ての患者は手術前に神経ブロックを受け、IVPCA は手術終了直後に開始された。

頓用の鎮痛剤はロキソプロフェンナトリウム錠 60 mg とアセトアミノフェン錠 500 mg、フルルビプロフェンアキセチル注射液 50 mg が使用された。整形外科医師により投与経路と用法用量が決められ、看護師により投与された。

### 3. 指導内容

全ての患者は IVPCA の説明を整形外科医師あるいは麻酔科医師に受け、同意の上で IVPCA が施行された。また医師と病棟看護師から口頭で IVPCA の使用方法について説明を受け、必要に応じて薬剤師から通常サポートを受けた。

薬剤師介入群では、上記に加えて薬剤師は手術前に患者のベッドサイドを訪問し、新たに作成した IVPCA と薬剤を組み合わせた説明書 (Fig. 3) を提供し、PCA デバイスの標準化した指導を行った。薬剤師は薬学的視点から効果発現時間やロックアウトタイム、有効性、安全性について指導した。さらに薬剤師は患者の理解度を確認し、デモンストレーション機のレスキューボタンを押す手技を確認した。また手術から帰室後 24 時間以内に患者を訪問し、患者の理解度を再確認し、モニタリングシート (Fig. 4) を用いて、患者の状態、有効性、および副作用のモニタリングを行った。

作成日 年 月 日

## 手術後の痛み止めのお薬について

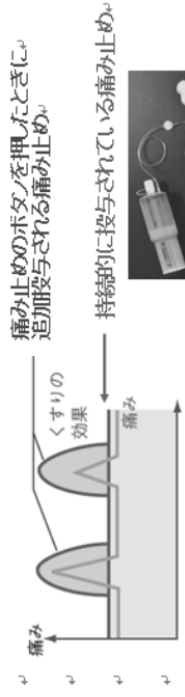
さま

【お薬の名前】

手術の後の痛みをやわらげるために、手術後からフェンタニル注射液という痛み止めのお薬を点滴注射で使います。

【お薬の使い方】

手術後は決められた量のお薬が持続的に投与されて痛みを緩和します。しかし、それでも痛みがある場合は、ボタンを押すと痛み止めが追加されます。このボタンは患者さまご自身で押すことができますので、我慢せず痛みがあるときは使用してください。

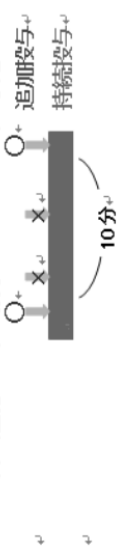


【ボタンの押し方】

ピンク色のボタン部分を下までしっかり押してください。(押し方が十分でないとお薬が追加投与されないのであります。)追加されるお薬の量と間隔は決められています。



使いすぎに注意するように、続けて何度もボタンを押しても、10分経たなければ次の追加のお薬は投与されませんので、ご安心ください。



【お薬の副作用】

吐き気や嘔吐が起こることがありますが、この症状は吐き気止めのお薬で緩和されますので、この場合は我慢せずお申し出ください。

その他には、体がゆがくなる、眠気が強くなる、呼吸がゆがりになるなどがおこることがあります。お気づきの点がありましたら遠慮なくお申し出ください。

なお、痛み止めの効果が弱すぎる、副作用症状が強すぎる等で医師がお薬の投与を中止・変更することもあります。

また、状況によってはこの方法以外の方法で痛みを緩和することもありますので、ご了承ください。

ご不明な点は、医師、看護師、薬剤師にお申し出ください。



Fig. 3 IVPCA の薬剤師指導における説明書

症例番号: \_\_\_\_\_

### IV-PCA説明・モニタリングシート

患者名: \_\_\_\_\_ 診療科: \_\_\_\_\_ 病棟: \_\_\_\_\_  
 年齢: \_\_\_\_\_ 性別: \_\_\_\_\_ ID: \_\_\_\_\_ 手術日: 20 / / (予定日)

レ点でチェック

内容	説明実施	術後①		術後②		術後③	
		理解度		理解度		理解度	
		良好	不足	良好	不足	良好	不足
日時	/ : /	/	:	/	:	/	:
実施者							
●薬剤、使用法、副作用について							
薬剤	医薬品名称: フェンタニル注射液 薬効: 痛み止め						
使い方	決められた量の薬が持続的に投与されている。 ピンク色のボタン押すと痛み止めが追加される。 我慢せず痛みがあるときは使用する。						
押し方	ボタンを下までしっかり押すことができる(デモ器使用)。 10分経たなければ追加の薬は投与されない。						
副作用	吐き気・嘔吐が起こることがある。 吐き気止めの薬剤(ノバミン)あり。 眠気が強くなることがある。 呼吸がゆっくりになることがある。 その他(掻痒感等)						
その他	薬の投与を中止・変更することもある。 他の痛み止めを使用することも可能						

下記「●術後評価項目」で確認

●術後評価項目		事項	術後①		術後②		術後③	
モニタリング項目	患者に聞く	疼痛部位						
		NRS						
		疼痛タイミング	安静時/体動時					
		疼痛の性状						
		嘔気・嘔吐	無 有 (日時)					
		食事量(食欲)						
		制吐剤使用(通常ノバミン)	無 有 (日時)					
		眠気	無 有 (日時)					
		呼吸数						
		ナロキソン使用	無 有 (日時)					
他鎮痛剤の使用	無 有 (品名: 日時)							
確認項目	注入ポンプとPCA装置の接続(⇒コネクターの同色接続)		正	誤	正	誤	正	誤
	カテーテル、チューブの閉塞(⇒閉塞解除)		無	有	無	有	無	有
	電気毛布の使用による流速上昇(⇒PCA装置接触時解除)		無	有	無	有	無	有
	刺入部の熱感、疼痛等(⇒血管外漏出の対応)		無	有	無	有	無	有

Fig. 4 IVPCA の術後モニタリングシート

### 3. 評価項目

コントロール群と薬剤師介入群で比較した。手術を行った日を術後 0 日目 (postoperative day 0, POD 0) とし、それ以降を POD 1、POD 2 とした。主要評価項目は POD 0 から POD 2 までの、朝、昼、夕の安静時における疼痛スコアの平均値とした。疼痛スコアは NRS を使用し、0 : 痛みがない、10 : 想像される最も強い痛みの 11 段階で評価した。NRS は疼痛評価の教育を受けた病棟看護師により、朝、昼、夕のバイタルサイン測定時に聴取され、2 箇所以上の部位に痛みがある場合には NRS が高い方を選択した。また IVPCA 使用後の疼痛スコアの変化を見るために POD 6 までの疼痛スコアを調査した。副次評価項目は入院期間とした。

### 4. 統計分析

ノンパラメトリックデータの解析は Mann-Whitney *U* test, パラメトリックデータの解析は Student's *t*-test, カテゴリーデータの解析は Chi-square test と Fisher's exact test を使用した。また POD 1 の疼痛スコアに影響を与えた交絡因子の影響を除くために、多変量解析を行った。解析に含めた因子は患者背景と単変量解析で統計学的に有意差があったもの、臨床上影響を与えると考えられるものを選択した。*p* 値が 0.05 未満の場合を統計学的に有意とした。統計解析ソフトは STATA ver11.0 を使用した。

### 5. 倫理

本研究は亀田総合病院の臨床研究審査委員会により承認された。

## 第 3 項 結果

対象は 87 名であり 70 名が組み入れられた。1 度の入院で 2 度の手術を行った 16 名は、1 度目の手術の疼痛が 2 度目の手術に残る可能性があったために除外された。手術前にオピ



オピオイドを使用していた1名は、術後IVPCAの投与量が十分でない可能性があるため除外された。入院後に認知症の診断を受けた患者、入院以前に認知症の診断を受けアルツハイマー治療薬もしくは認知症治療薬を使用していた患者、NRSが理解できない患者、薬剤師指導においてIVPCAに対する理解が不良の患者、手技が不良の患者はいなかった (Fig. 5)。患者背景に統計学的な差は認められなかった (Table 1)。

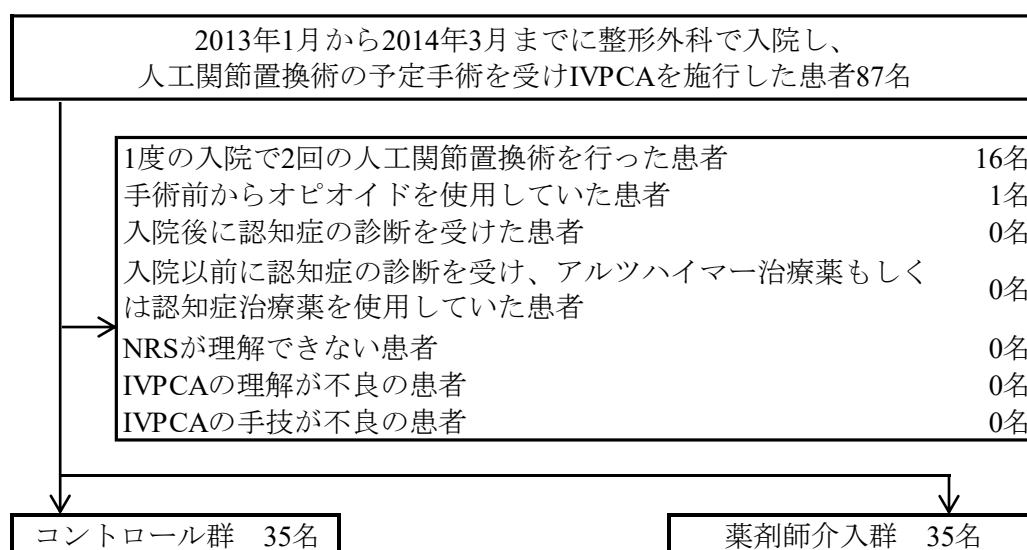


Fig. 5 対象患者の組み入れ基準、除外基準

Table 1 患者背景

	コントロール群 (n = 35)			薬剤師介入群 (n = 35)		
	Mean (or count)	± SD (or %)	Range	Mean (or count)	± SD (or %)	Range
年齢 (years)	68.2	± 8.0	48 - 83	66.2	± 7.2	51 - 75
性別 (男性/女性)	6/29	17/83		7/28	20/80	
身長 (cm)	154.7	± 7.8	139.5 - 173.4	153.9	± 7.0	139.7 - 172.2
体重 (kg)	61.3	± 10.7	45.1 - 81.0	59.6	± 10.2	40.2 - 78.8
術式 TKA / THA	24/11	69/31		25/10	71/29	
全身麻酔 / 脊髄くも膜下麻酔	29/6	83/17		28/7	80/20	
IVPCA 使用時間 (hour)	34.0	± 1.7		30.7	± 11.4	

コントロール群と薬剤師介入群における POD 1 の NRS 平均値は  $2.3 \pm 1.8$  と  $3.8 \pm 2.4$  であり、統計学的に有意に疼痛が減少していた ( $p < 0.01$ )。POD 1 以外の全ての期間における NRS は、薬剤師介入群で低い傾向にあった (Fig. 6, 7)。

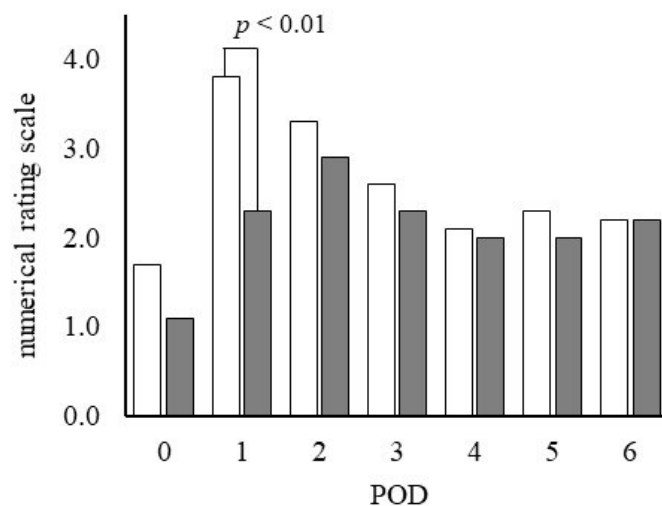


Fig. 6 疼痛スコアの平均値の推移

□コントロール群 (n = 35) ■薬剤師介入群 (n = 35)

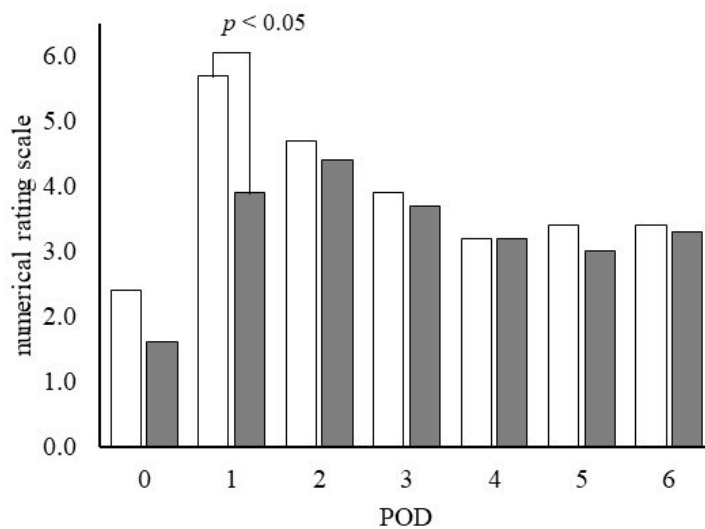


Fig. 7 疼痛スコアの最大値の推移

□コントロール群 (n = 35) ■薬剤師介入群 (n = 35)

POD 0 から POD 6 の期間において、IVPCA に加えて使用した頓用の鎮痛薬の回数は、コントロール群と薬剤師介入群で 11 回と 3 回であり減少傾向にあった ( $p = 0.08$ )。多変量解析は、薬剤師指導は POD 1 の NRS に最も影響を与える因子であることを示した ( $p < 0.01$ ) (Table 2)。入院期間の平均は、コントロール群と薬剤師介入群でそれぞれ  $22.6 \pm 6.2$  日と  $22.3 \pm 6.0$  日であり、短縮傾向にあったが、統計学的な差は認められなかった ( $p = 0.44$ )。

Table 2 手術後1日目の疼痛スコア影響を与えた因子

因子	$\beta$	$p$ 値	95 %信頼区間	
薬剤師指導	-1.554	0.004	-3.108	-2.064
年齢	-0.051	0.151	-0.139	-0.101
性別 (男性)	-0.258	0.703	-2.686	-0.515
全人工股関節置換術	-0.017	0.977	-2.378	-0.035
体格指数	-0.074	0.317	-0.292	0.148

PONV の発生はコントロール群と薬剤師介入群で、20 名 (57.1%) と 15 名 (42.9%) であった ( $p = 0.34$ )。また食欲不振が認められた患者はコントロール群と薬剤師介入群で、26 名 (74.3%) と 19 名 (54.3%) であり ( $p = 0.10$ )、薬剤師介入群で減少傾向にあったが、統計学的有意差はなかった (Table 3)。

Table 3 IVPCA使用中の有害事象発生件数と制吐剤使用件数

	コントロール群 (n = 35)	薬剤師介入群 (n = 35)	$p$ 値
術後嘔気、嘔吐	20	15	0.34
制吐剤の使用 <sup>a</sup>	11	9	1.00
食欲不振 <sup>b</sup>	26	19	0.10
傾眠	1	0	1.00
呼吸抑制 <sup>c</sup>	0	0	1.00
その他 <sup>d</sup>	0	1	1.00

a 制吐剤はメトクロプラミド注10mg、またはプロクロルペラジン筋注5mgが使用された。

b 食欲不振はIVPCA使用中に食事摂取量が50%以下に減少した場合と定義した。

c 呼吸抑制は1分あたり8回未満と定義した。

d かゆみやデバイスの問題はその他に分類した。

### 第3節 患者自己調節硬膜外鎮痛法における薬剤師指導の術後嘔気、嘔吐と疼痛への影響の検討

#### 第1項 目的

PCEA における薬剤師指導の有用性を検証するために、消化器外科手術を受けて PCEA を使用した患者を対象に研究を行った。薬剤師指導の有無により、術後疼痛のスコア、有害事象の発生頻度、初回りハビリテーションの実施状況、術後合併症、および入院期間に差があるかを後方視的に調査した。

#### 第2項 方法

##### 1、対象患者の組み入れ基準、除外基準

2014年10月から2015年1月の期間に消化器外科で入院し、予定手術を受け PCEA を使用した患者を対象とした。術後2日以内に退院した患者、術前に疼痛があり強オピオイドを使用していた患者、術後 PCEA 使用中に強オピオイドを使用した患者、入院後に認知症の診断を受けた患者、入院以前に認知症の診断を受けアルツハイマー治療薬もしくは認知症治療薬を使用していた患者、デバイスの何らかの問題で予期せずに PCEA を終了した患者、NRS が理解できない患者、手術前の薬剤師指導において PCEA の理解が不良の患者、レスキュードーズ使用の手技が不良の患者は除外した。手術前に薬剤師により、PCEA と薬剤を組み合わせた指導を受けなかった患者をコントロール群とし、指導を受けた患者を薬剤師介入群とした。

##### 2、疼痛管理プロトコール

PCEA のデバイスはクーデック®バルーンジェクター® PCA セット 300 mL フローセレクトタイプ (大研医器株式会社 大阪市 日本) を使用し、持続投与量は 2 mL/hr、4 mL/hr、6 mL/hr に変更可能で、レスキュードーズは 3 mL/回、ロックアウトタイムは 30 分、有効回

数 2 回/hr のものを使用した。使用薬剤はロピバカイン 2 mg/mL<sup>40)</sup>を麻酔科医師が手術室で充填した。全ての患者は全身麻酔下で手術が行われ、麻酔科医師により手術前に硬膜外麻酔が施行された。PCEA は麻酔科医師により 4 mL/hr または 6 mL/hr で開始され、持続投与速度の変更は消化器外科医師が行った。

頓用の鎮痛薬はロキソプロフェンナトリウム錠 60 mg、アセトアミノフェン錠 500 mg、アセトアミノフェン静注液 1000 mg、フルルビプロフェンアキセチル注 50 mg、ペンタゾシン注 15 mg が使用され消化器外科医師により投与経路と用法用量が決められ、看護師により投与された。

### 3、指導内容

全ての患者は PCEA の説明を消化器外科医師あるいは麻酔科医師に受け、同意の上で PCEA が施行された。また医師と病棟看護師から口頭で PCEA の使用方法について説明を受け、必要に応じて薬剤師から通常サポートを受けた。

薬剤師介入群では、上記に加えて薬剤師は手術前に患者のベッドサイドを訪問し、新たに作成した PCEA と薬剤を組み合わせた説明書 (Fig. 8) を提供し、PCA デバイスの標準化した指導を行った。薬剤師は薬学的視点から効果発現時間やロックアウトタイム、有効性、安全性について指導した。さらに薬剤師は患者の理解度を確認し、デモンストレーション機のレスキューボタンを押す手技を確認した。また手術から帰室後 48 時間以内に患者を訪問し、患者の理解度を再確認し、モニタリングシート (Fig. 9) を用いて、患者の状態、有効性、および副作用のモニタリングを行った。患者指導は薬剤師歴 3 年以上、外科病棟での薬剤管理指導歴 2 年以上の病棟専任薬剤師により実施された。

発行日 年 月 日

## 手術後の痛み止めを上手に使うには

### さま

【お薬の名前】  
手術後の痛みをやわらげるために、手術後から硬膜外麻酔の 0.2% アナペイン注というお薬を投与します。

また、必要に応じてモルヒネ塩酸塩注射液もしくはフェンタニル注射液という痛み止めのお薬を合わせて使う場合があります。

【お薬の使い方】  
手術後は痛み止めのお薬を持続的に投与して痛みを緩和します。持続して投与される薬の量は痛みや副作用症状に応じて変更する場合があります。しかし、それでも痛みがある場合は、ボタンを押すと痛み止めが追加されます。このボタンは患者さまご自身で押すことができますので、我慢せず痛みがあるときは使用してください。

痛み止めのボタンを押したときに追加投与される痛み止め

持続的に投与されている痛み止め

【ボタンの押し方】  
青色のボタン部分を下までしっかりと押ししてください。  
押し方が十分でないとお薬が追加投与されないことがあります。  
追加されるお薬の量と間隔は決められています。続けて何度もボタンを押しても、30分経たなければ次の追加のお薬は投与されませんので、ご安心ください。

【お薬の副作用】  
<0.2%アナペイン注>  
筋力の低下、足のしびれやまれに中毒症状としていれんが起ることがあります。  
<モルヒネ塩酸注射液もしくはフェンタニル注射液>  
吐き気や嘔吐が起ることがありますが、この症状は吐き気止めのお薬で緩和されますので、この場合は我慢せずお申し出ください。その他には、体がゆくくなる、眠気が強くなる、呼吸がゆるくなるなどがあることがあります。  
それ以外にもまれにですがアレルギー一症状が起ることがあります。お気づきの点がありましたら遠慮なくお申し出ください。

【その他】  
痛みがおさまらなければ、他の痛み止めを追加することができます。  
なお、痛み止めの効果が十分に得られない、副作用症状がでる等で医師がお薬の投与を中止・変更することもあります。  
ご不明な点は、医師、看護師、薬剤師にお申し出ください。

Fig. 8 PCEA の薬剤師指導における説明書

症例番号： \_\_\_\_\_

EPCA説明・モニタリングシート

患者名： \_\_\_\_\_ 診療科： \_\_\_\_\_ 病棟： \_\_\_\_\_  
 年齢： \_\_\_\_\_ 性別： \_\_\_\_\_ ID： \_\_\_\_\_ 手術日： \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ (予定日)

●術後嘔吐リスク(該当項目にレ点) 喫煙 <input type="checkbox"/> (+) <input type="checkbox"/> (-)		日時	術前	術後①	術後②	術後③			
		実施者	/ : / : / : / :	/ : / : / : / :	/ : / : / : / :	/ : / : / : / :			
●薬剤, 使用法, 副作用について		内容	説明実施	理解度		理解度			
				良好	不足	良好	不足	良好	不足
薬剤	医薬品名称: 0.2%アナペイン注 (必要に応じてモルヒネ塩酸塩注, フェンタニル注追加) 薬効: 痛み止め								
使い方	決められた量の薬が持続的に投与されている。 持続的に投与される薬は痛みや副作用に応じて変更する場合がある。 水色のボタンを押すと痛み止めが追加される。 我慢せず痛みがあるときは使用する。								
押し方	ボタンを下までしっかり押すことができる (デモ器使用)。 30分経たなければ追加の薬は投与されない。								
副作用	筋力低下, 足の痺れ, 痙攣が起こることがある。 吐き気・嘔吐が起こることがある。吐き気止めの薬剤あり。 眠気が強くなる可能性がある。 呼吸がゆっくりになることがある。その他 (掻痒感等)。 その他: 掻痒感, アレルギー等。			下記「●術後評価項目」で確認					
その他	薬の投与を中止・変更することもある。 他の痛み止めを使用することも可能								
●術後評価項目		事項	術後①	術後②	術後③				
患者に聞く項目 モニタリング項目		NSR							
		疼痛部位	創部 創部以外 ( )						
		疼痛タイミング	安静時/体動時						
		疼痛の性状							
		筋力低下, 足のしびれ	無 有 (有の場合は担当医報告)						
		痙攣	無 有 (有の場合は担当医報告)						
		血圧低下	無 有						
		尿閉	無 有						
		指示された流量と照合 (示針先)	off 2.0 mL 4.0 mL 6.0 mL						
		他鎮痛剤の使用	無 有 (品名: 日時: )						
		★以下はオピオイドを併用している場合のみ確認★							
		嘔気・嘔吐	無 有 (日時: )						
		食事量 (食欲)	無 有 食事なし						
		制吐剤使用	無 有 (日時: )						
		眠気	無 有 (日時: )						
呼吸数 ナロキソン使用の有無	呼吸数 回 無 有 (日時: )								
確認項目	注入ポンプとPCA装置の接続 (⇒コネクタの同色接続)	正	誤	正	誤	正	誤		
	カテーテル, チューブの閉塞 (⇒閉塞解除)	無	有	無	有	無	有		
	電気毛布の使用による流速上昇 (⇒PCA装置接触時解除)	無	有	無	有	無	有		
	刺入部の熱感, 疼痛等 (⇒血管外漏出の対応)	無	有	無	有	無	有		

Fig. 9 PCEA における術後モニタリングシート

4、評価項目

コントロール群と薬剤師介入群で比較した。主要評価項目は、POD0 から POD2 までの安静時の朝、昼、夕における疼痛スコアの平均値とした。疼痛スコアはNRS を使用し、0：痛みがない、10：想像される最も強い痛みの11段階で評価した。NRS は疼痛評価の教育を受けた病棟看護師により朝、昼、夕のバイタルサイン測定時に聴取された。

副次評価項目として、POD 1、POD 2 のリハビリテーション安静時 NRS と体動時 NRS、レスキュードーズの使用回数、頓用の鎮痛薬の使用回数、手術後初回排便までの日数、初回リハビリテーションで歩行できた患者数、合併症、有害事象の頻度とした。

## 5、統計分析

ノンパラメトリックデータの解析は Mann-Whitney *U* test、カテゴリーデータの解析は Chi-squared test と Fisher's exact test を使用した。また交絡因子の影響を除くために多変量解析を行った。解析に含めた因子は患者背景と単変量解析で統計学的に有意差があったもの、臨床に影響を与えると考えられたものを選択した。*p* 値が 0.05 未満の場合を統計学的に有意とした。統計ソフトは STATA の ver1 2.0 を使用した。

## 6、倫理

本研究は亀田総合病院臨床研究審査委員会により承認された (No 15-028)。

## 第 3 項 結果

消化器外科手術を受け PCEA を使用した患者 93 名が組み入れられ、そのうち 19 名が除外された (Fig. 10)。



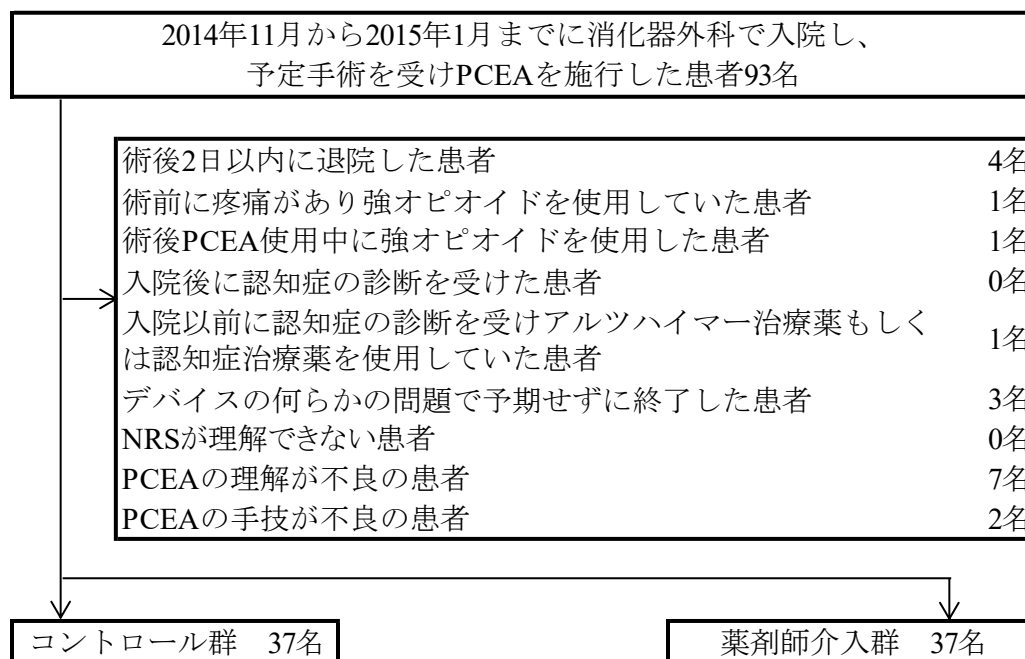


Fig. 10 対象患者の組み入れ基準、除外基準

患者背景はがんの既往 ( $p < 0.05$ ) 以外に統計学的有意差は認められなかった (Table 4)。手術後の NRS の中央値 [四分位範囲] は POD 0 においてコントロール群で 2.0 [1.5 - 3.5]、薬剤師介入群で 1.5 [1.0 - 2.0] であり統計学的有意に疼痛が減少していた ( $p = 0.04$ ) (Fig. 11)。POD 0 の単変量解析では薬剤師による指導のみ統計学的に有意差があり、多変量解析により交絡因子の影響を除いたが、薬剤師の指導のみが統計学的有意に NRS に影響を与える因子であった ( $p = 0.02$ ) (Table 5)。

Table 4 患者背景

	コントロール群 (n = 37)		薬剤師介入群 (n = 37)		p 値
	Count	%	Count	%	
年齢, Mean ± SD	70.1	9.9	66.5	11.0	0.10
性別 (男性)	21	56.8	19	51.4	0.60
身長 (cm), Mean ± SD	160.9	8.8	159.0	9.7	0.50
体重 (kg), Mean ± SD	60.3	9.6	58.0	14.0	0.30
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), Mean ± SD	23.3	3.5	22.9	4.8	0.50
がんの既往	26	68.4	33	89.2	< 0.05
腹腔鏡下手術	13	35.1	21	56.8	0.10
上部消化管手術	16	43.2	12	32.4	0.35
手術時間 (min), Mean ± SD	214.1	91.5	226.5	113.4	0.80
ASA - PS1	6	16.2	4	10.8	0.13
ASA - PS2	25	67.6	31	83.8	-
ASA - PS3	6	16.2	2	5.4	-
開始時投与速度 (6mL/hr)	31	83.8	34	91.9	0.29
EPCA平均投与速度 (mL/hr), Mean ± SD	5.2	1.2	5.2	1.2	0.90

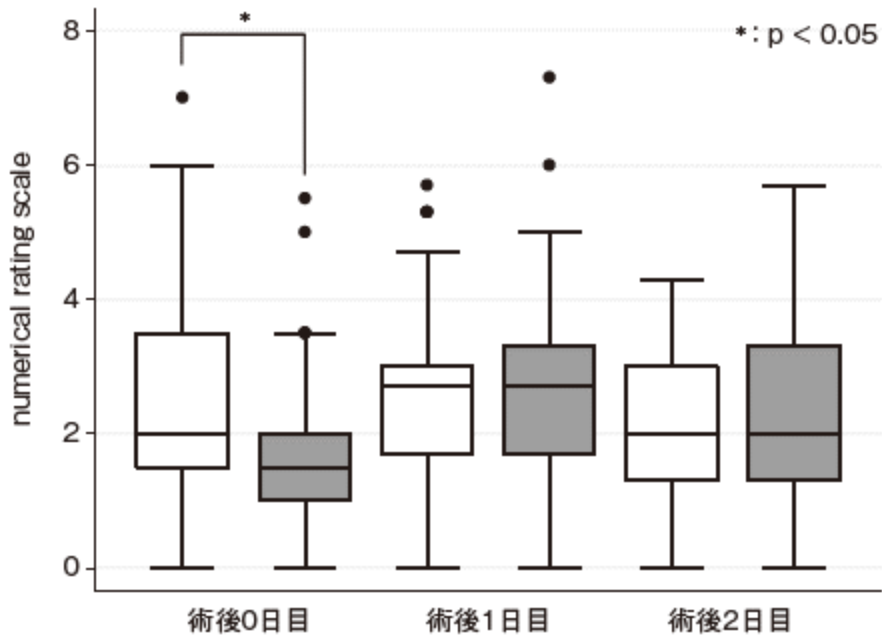


Fig. 11 疼痛スコアの平均値の推移

□ コントロール群 (n = 37) ■ 薬剤師介入群 (n = 37)

Table 5 手術後0日目の疼痛スコアに影響を与えた因子

因子	$\beta$	$p$ 値	95%信頼区間	
薬剤師指導	-0.90	0.02	-1.67	-0.14
年齢	0.01	0.64	-0.03	0.04
性別 (女性)	-0.19	0.63	-0.96	0.58
がんの既往	0.65	0.19	-0.33	1.63
開腹手術	-0.22	0.66	-1.22	0.77
下部消化管手術	-0.61	0.22	-1.61	0.38
手術時間	0.01	0.61	-0.01	0.01

POD 1 のリハビリテーション安静時 NRS、体動時 NRS、POD 2 のリハビリテーション体動時 NRS の中央値 [四分位範囲] はコントロール群と薬剤師介入群でそれぞれ 4.0 [2.0 - 4.0] と 2.0 [1.0 - 3.5]、5.0 [4.0 - 8.0] と 3.5 [2.0 - 4.5]、5.0 [4.0 - 6.0] と 4.0 [2.5 - 5.0] であり、薬剤師介入群で統計学的に有意に低かった ( $p < 0.01$ ) (Fig. 12)。また薬剤師介入群では手術後の初回排便までの日数は短縮傾向にあり、PCEA 使用中の食事摂取量が 50%以下に低下した患者の割合が統計学的有意に少なかった ( $p < 0.05$ ) (Table 6, 7)。PONV の発生はコントロール群と薬剤師介入群で差はなかった。

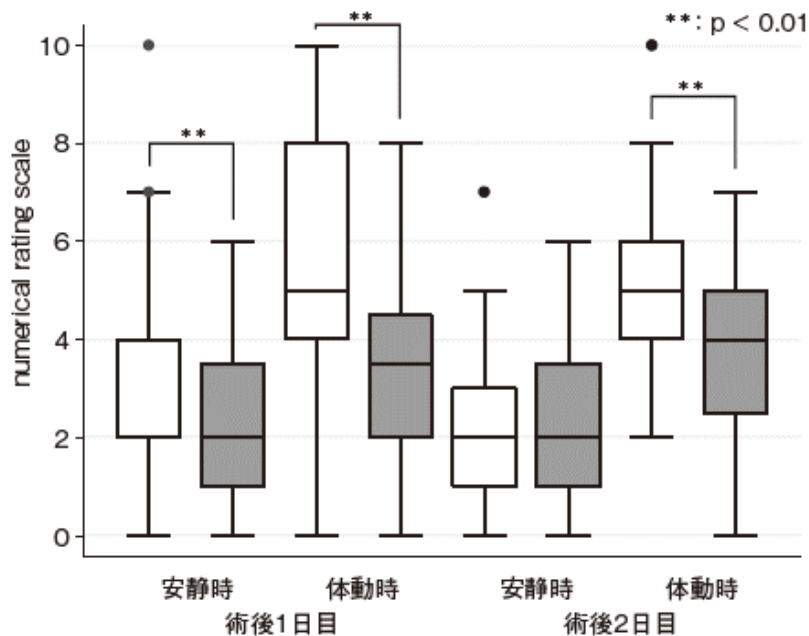


Fig. 12 リハビリテーション時の疼痛スコアの推移

□コントロール群 (n = 33) ■薬剤師介入群 (n = 36)

Table 6 術後アウトカム

	コントロール群 (n = 37)		薬剤師介入群 (n = 37)		p 値
	Mean (or Count)	± SD (or %)	Mean (or Count)	± SD (or %)	
手術後初回排便までの日数	4.0	1.6	3.2	1.6	0.05
レスキュードーズの平均使用回数	14.0	15.1	19.4	16.0	0.09
鎮痛薬の平均使用回数	2	5	2	5	1.00
初回リハビリテーションで 歩行できなかった患者数	13	35	8	22	0.21
創部感染	2	5	3	8	1.00
縫合不全	1	3	0	0	1.00
腸閉塞	4	11	3	8	1.00
死亡	0	0	0	0	1.00

Table 7 有害事象

	コントロール群 (n = 37)		薬剤師介入群 (n = 37)		p 値
	Count	%	Count	%	
知覚鈍麻	6	16	10	27	0.39
術後血圧低下	5	14	4	11	1.00
術中血圧低下	12	32	17	46	0.25
目眩	2	5	2	5	1.00
尿量減少 <sup>a</sup>	4	11	3	8	1.00
搔痒感	0	0	0	0	1.00
食欲不振 <sup>b</sup>	16	43	7	19	< 0.05
嘔気	11	30	9	24	0.61
嘔吐	5	14	4	11	1.00

a 尿量減少は尿量が $0.5\text{mL}\times\text{kg/hr}$ 未満に減少した場合と定義した。

b 食欲不振はPCEA使用中に食事摂取量が50%以下に減少した場合と定義した。

## 第4節 考察

過去には PCA の使用にあたって、Acute pain service が関与することによる疼痛スコアや有害事象の減少が報告されている<sup>36-38)</sup>。急性疼痛管理に薬剤師が直接関与した報告はないため、本研究は前向きランダム化比較試験ではなく後方視的に疼痛スコア、有害事象、術後合併症、および入院期間を調査した。その結果、薬剤師の間接的な関与と同様に疼痛スコアが減少することが明らかとなった。

自己調節鎮痛法が適切に使用できない状況では、十分な鎮痛効果を得られないとの報告がある<sup>39,41-44)</sup>。IVPCA、PCEA の両方の研究において、薬剤師が PCA の指導と疼痛管理を行い、最も疼痛が強い時期に統計学的有意に術後疼痛が軽減した。薬剤師の指導により患者の PCA に対する理解と手技が向上し、適切に使用できるようになったことが要因として考えられた。IVPCA は本邦においても広く使用されてきており、携帯型ディスプレイも普及が進んできている。携帯型ディスプレイ注入ポンプはコストの面や簡便さなどの長所も多くあるが、レスキューボタンが押しにくい場合もあり、デバイスの使用に対する患者の理解と手技が重要となる。したがって薬剤師が手術前後で指導を行うことは急性疼痛管理を行う上で有用であると考えられた。実際に薬剤師介入群では統計学的有意差はないものの、レスキュードーズの使用回数が増加傾向にあり、PCA 以外の鎮痛薬の要求回数が少ない傾向にあった。これは患者自身が PCA のレスキュードーズを予防的、あるいは疼痛が増悪するタイミングで使用できたことを示していると考えられた。

IVPCA の研究では、整形外科の手術で入院し人工関節置換術を行った患者を対象としたが、対象患者は平均 67.2 歳と高齢であり女性が全体の 81% を占めていた。性差や年齢は疼痛スコアやオピオイドの使用量に影響を与える因子であることが報告されているため<sup>45-47)</sup>、結果に影響を与えた可能性が考えられた。しかし、手術後の最も高い NRS に影響を与えた因子について多変量解析を行い、患者背景やその他の因子を調整したが薬剤師指導の有無が最も重要な因子であり、薬剤師の指導により NRS が低下したことを裏付ける結果であっ

た。また PCEA の研究では、消化器外科患者において同様に疼痛スコアを軽減する結果であったことから、薬剤師の関与は疼痛の軽減に有効で、幅広い診療科、術式に対して一般化が可能であると考えられた。

IVPCA と PCEA で最も疼痛が強い時期が異なっていた理由として、術式の違いと PCA に充填する薬剤の違いが考えられた。IVPCA に充填したフェンタニルは特に安静時の鎮痛効果に優れているとされており<sup>48-50</sup>、安静にしている POD 0 よりもリハビリテーションが開始となる POD 1 の疼痛が増強したと推察される。一方 PCEA に充填された局所麻酔薬であるロピバカインは、硬膜外麻酔においてオピオイドに比べて用量依存的に体動時痛を減少させることが報告されている<sup>51-54</sup>。PCEA の研究では局所麻酔薬以外に強オピオイドを使用しておらず、POD 0 の安静時痛が最も強く、リハビリテーションが始まる POD 1 の疼痛の方が低くなったと考えられた。また POD 1 のリハビリテーション安静時痛も薬剤師介入群で低下しており、炎症期においては安静時痛であっても局所麻酔薬が用量依存的に効果を示す可能性が示唆されたことは新たな知見であった。これは PCA により疼痛スコアが最も高い期間の NRS を低下させたと考えられる<sup>55,56</sup>。

患者が手術前に不安がある場合には手術後の疼痛スコアが高くなるという報告があり<sup>39,43,57</sup>、薬剤師指導により患者の手術後の痛みに対する不安が軽減したと推察されるが、後ろ向きコホート研究であるため、今回の研究で十分なデータは示せていない。薬剤師の指導が患者の痛みに対する気持ちの変化や、不安に対してどのような影響を与えるかについて検証することは今後の課題である。

周術期チームの介入や多様式鎮痛法により疼痛スコアが改善し、入院期間が短縮するといわれているが<sup>57,58</sup>、Moiniche らは手術後 48 時間以内の疼痛緩和は、症状回復までの時間や入院期間短縮の重要な因子ではないと報告しており、一定の結論は出ていない<sup>36,59</sup>。本研究においても入院期間が短縮する傾向は見られたが、統計学的に有意な差はなかった。しかし PCEA の検討では、薬剤師介入群で初日のリハビリテーションで歩行できる患者が増加

傾向にあり、入院期間というアウトカムを評価するためには、症例数を増やして前向きに検討する必要が考えられた。

副作用の発現頻度は統計学的に有意な差は無かった。術後のオピオイド使用において、最も頻度が多く問題となるのは PONV である<sup>25-27,60,61</sup>。IVPCA の研究において PONV がコントロール群で 57%、薬剤師介入群で 43%に認められ、食欲不振は 74%と 54%で発生した。PONV の発生率より食欲不振の患者が多い理由としては、麻酔の影響や訴えない潜在的な嘔気が原因と考えられる。一方 PCEA の研究では PONV が 11%から 30%で発生していたが、食欲不振は薬剤師介入群で少なかった。これは疼痛が低下し、早期に歩行リハビリテーションが可能となったことや、排便までの日数が短いことが影響を与えた可能性がある。IVPCA による PONV の発生率は PCEA の研究より多く、先行研究<sup>16,20</sup>と同様に術後のオピオイドの使用が PONV のリスク因子として矛盾しない結果であった。これらの結果より、IVPCA には PONV 対策として最初から制吐剤を添加しておくことが必要と考えられた。

周術期の疼痛管理においては多様式鎮痛法が近年推奨されており<sup>17</sup>、PCEA の局所麻酔薬にオピオイドを追加した場合は、疼痛スコアを低下させるだけでなく、局所麻酔薬の副作用である知覚鈍麻や血圧低下などを減少させる報告がある<sup>17,62</sup>。しかし、手術患者の高齢化も進んでおり、呼吸抑制や PONV、薬物依存などのオピオイドの副作用も問題となっている<sup>63</sup>。そこで PCEA の研究においてはロピバカイン単独の PCEA を使用した。そのため、術後の知覚鈍麻は薬剤師介入群で多い傾向にあった。知覚鈍麻は用量依存的に起きるとされており<sup>64,65</sup>、薬剤師介入群でレスキュードーズの使用回数が多いことが要因の一つとして考えられる。その他の有害事象と合併症に差は無く、薬剤師指導の有無にかかわらず発生したものと推察された。手術後の排便までの日数は短縮傾向にあったが腸閉塞は減少させなかった。先行研究においても硬膜外麻酔は腸管血流を改善し、手術後の排便までの日数は短縮したが腸閉塞は減少させなかった<sup>66,67</sup>。

PCA における薬剤師指導を検討した 2 つの研究の限界は、単一施設の後向きコホート研究でありサンプルサイズが小さいことが挙げられた。また PCEA の研究においては詳細な術式まで検討ができなかった。今後は前向き研究による検討が必要と考えられた。



## 第5節 小括

PCA における急性疼痛管理に、薬剤師が直接関与することは疼痛の軽減に有用であることが明らかとなった。患者への指導を通じた医薬品の適正使用の推進と、医薬品と医療機器が密接に関係する場合には、その両方を指導することでより適切な疼痛管理が実施されると考えられた。

また手術の合併症である PONV は、薬剤師指導により減少傾向はみられたものの、統計学的有意に低下しなかった。IVPCA はオピオイドを使用したため PCEA より PONV の発生頻度が高い結果であった。PONV が要因で IVPCA を中止する事例も認められたことから、IVPCA では薬剤師の指導に加えて予防的に制吐剤を使用することを検討し、さらに薬物治療に貢献することが重要であると考えられた。

## 第2章 フェンタニルを使用した経静脈的患者自己調節鎮痛法に、制吐剤のドロペリドールを添加した場合の術後嘔気、嘔吐に対する有効性、安全性の検討

### 第1節 緒言

手術後の多くの患者が PONV、そして術後疼痛を経験する<sup>16)</sup>。そのため術後疼痛を軽減する目的に、フェンタニルを充填した IVPCA は広く使用される<sup>17)</sup>。しかし麻酔やオピオイドによる PONV は IVPCA を中止する要因となり、IVPCA の中止により疼痛管理に難渋し、医療費とケアを増大させることが知られている<sup>18,27,36)</sup>。第1章で IVPCA と PCEA における薬剤師指導の有用性を検証した研究では、IVPCA は PCEA よりも高い頻度で PONV が認められた。そのため IVPCA に添加する制吐剤を検討する必要があると考えられた。

PONV に対する制吐剤として、ドロペリドール、デキサメタゾン、5-ヒドロキシトリプタミン-3 受容体拮抗薬 (5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonists, 5HT3RA)、ニューロキニン-1 受容体拮抗薬 (neurokinin 1 receptor antagonists, NK1RA) などが使用されている<sup>16,18)</sup>。世界的に使用量が増加している 5HT3RA や NK1RA の制吐作用は、ドロペリドールと同等とされている。しかし日本は国民健康保険制度により、5HT3RA や NK1RA の保険適応での臨床使用は認可されていない。そのためガイドラインで推奨される薬剤を全て使用できないのが現状である。一方ドロペリドールは、費用対効果が最も高い制吐剤にも関わらず<sup>68,69)</sup>、米国食品医薬品局が致死性の不整脈の警告を提出した以降は使用量が減少した<sup>70)</sup>。しかし、その後の追加試験で低用量では安全とされいながら、再評価されていない現状がある。このように制吐剤の副作用や薬剤費を含む医療費、および保険適応は、患者のための治療選択を制限する要因となっている。薬剤師は国や地域に応じて薬剤の適正使用に努めながら、制吐剤を用いて PONV の予防、治療を実施することが求められている。

過去には PONV に対して、モルヒネの IVPCA にドロペリドールを添加することが有用かつ安全であるとされている<sup>30-34)</sup>。しかし現在汎用されているフェンタニルの IVPCA にドロ

ペリドールを添加した報告はされていない。そこでフェンタニルの IVPCA にドロペリドールを添加し、PONV と IVPCA の中止に与える影響について検討が必要と考えられた。

## 第2節 方法

### 1, 研究デザイン

この研究は亀田総合病院臨床研究委員会に承認を受けて実施された (No 18-073)。本研究は単一施設の後ろ向きコホート研究であり、診療録から情報を収集し 2 名でバリデーションを行った。

### 2, 対象患者の組み入れ基準、除外基準

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 IVPCA に使用する薬剤に応じて、フェンタニル単独のコントロール群と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に分けられた。アルツハイマー病または認知症で手術前に治療薬を使用した患者、NRS が理解できない患者、薬剤師の指導において IVPCA の理解や手技が不良であった患者、患者背景や評価項目などのデータが欠落している患者は除外した。

### 3, 麻酔方法と IVPCA の指導

手術の麻酔方法や予防制吐薬を含める使用薬剤は麻酔科医師により決められた。全身麻酔の患者はプロポフォール、オピオイド、筋弛緩薬で導入され、デスフルランもしくはセボフルランで麻酔が維持された。日本では国民健康保険制度により使用できる制吐剤に制限があるため、適応外かつ高価な 5HT<sub>3</sub>RA や NK1RA は使用できなかった。そのため麻酔科医師は日常的な治療において、PONV リスクが 2 つ以上の患者に対して、デキサメタゾン、ドロペリドール、プロクロルペラジン、およびメトクロプラミドのうち 1 つ以上の予防制吐剤が使用された。全ての患者は前投薬を受けなかった。IVPCA はクーデック®シリンジェクター®ディスプレイブル注入ポンプ (大研医器, 大阪府, 日本) を用いて、手術終了直前から開始された。薬剤はフェンタニルクエン酸塩注射液 1 mg (0.5 mg/10 mL) に 0.9%生理食塩水 40

mL を加え濃度 16.7 µg/mL とし、液量 60 mL あたり 2.5 mg のドロペリドールが添加された。IVPCA へのドロペリドールの添加は外科医師により決定された。IVPCA の持続投与量は通常は 1.0 mL/hr で設定されたが、疼痛や副作用に応じて外科医師は 0 mL/hr、0.5 mL/hr、1.0 mL/hr、1.5 mL/hr に変更可能であった。レスキュードーズの投与量は 1 mL/回、ロックアウトタイムは 10 分、有効回数 6 回/hr に設定された。病院における標準化された治療では、PONV が発生した場合は最初にプロクロルペラジンを使用し、その後にメトクロプラミドを使用した。術後の薬物投与量は外科医師により決められた。また外科医師は、疼痛がない場合、PONV を含む許容できない副作用、デバイスエラーのときに IVPCA を中止した。IVPCA はディスプレイのため、一度中止された後は再開されなかった。

全ての患者は麻酔科医師から麻酔と IVPCA についての説明と同意を受けた。さらに予定手術で IVPCA を使用する患者は、ベッドサイドで手術前に薬剤師による指導を受けた。薬剤師による指導の内容は標準化されており、説明書と IVPCA デバイスを用いて薬剤名、効果、副作用、IVPCA の使用方法、追加の鎮痛薬、追加の制吐剤について実施された。薬剤師は IVPCA に対する患者の理解度や手技を評価した。緊急の手術で IVPCA を使用した患者は、手術後 24 時間以内に薬剤師に同様の指導を受けた。指導を行う薬剤師は IVPCA の使用方法に関する研修を受けて実施した。

#### 4, 評価項目

コントロール群とドロペリドール群で比較した。主要評価項目はカルテに記載されている 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、有害事象 (眠気、せん妄、めまい、低血圧、錐体外路障害、不整脈) とした。年齢、手術時間はコンセンサスガイドラインの PONV リスクから<sup>18)</sup>、BMI は WHO の分類に基づいてカテゴリー化を行った。使用途中で IVPCA を中止した群も含めて評価し、中止理由は診療録の記載から分類した。疼痛スコアは NRS を使用し 0 : 痛みがない、10 : 想像される最も強い痛みの 11 段階で評価した。NRS は疼痛評価の教

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。

## 5, 統計解析

ノンパラメトリックデータの解析は Mann-Whitney *U* test、カテゴリーデータの解析は Chi-squared test と Fisher's exact test を使用した。ドロペリドールを添加された IVPCA を使用した患者と使用しなかった患者との間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、BMI、American Society of Anesthetists physical status (ASA-PS)、PONV の既往歴、1 ヶ月以内の喫煙歴、麻酔方法、手術時間、PONV 予防薬剤数、薬剤師による術前指導とした。傾向スコアに基づいて 1:1 でマッチングされ再利用されなかった。またマッチング許容度は 20%とした。マッチングされた群のバランスは標準化平均差 (standardized mean difference, SMD) を用いて確認した。またマッチング後の患者群において残留した交絡因子の影響を除くために、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。統計解析は R ver. 3.4.1 を用いて行った。有意水準は  $p < 0.05$  と定義した。

## 第3節 結果

体表の手術をうけて IVPCA を使用した 793 人の患者のうち、除外基準に基づいて 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 (Fig. 13)。日常診療における標準的な対応から逸脱していた患者はいなかった。ドロペリドール群は、より低い ASA-PS ( $p=0.02$ )、より多くの乗り物酔い ( $p=0.02$ )、異なる術式 ( $p<0.001$ )、より短い手術時間 ( $p<0.001$ ) と麻酔時間 ( $p<0.001$ )、より多い予防制吐剤 ( $p=0.04$ ) を受けていた。傾向スコアマッチング後も術式と麻酔方法は SMD が 10%以上であった (Table 8)。

PONV による IVPCA の中止は、コントロール群に比べて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 ( $p = 0.01$ ) (Table 9)。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 ( $p = 0.01$ ) (Table 10)。「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 ( $p < 0.01$ ) (Table 11)。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 (Table 11)。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. 14)。

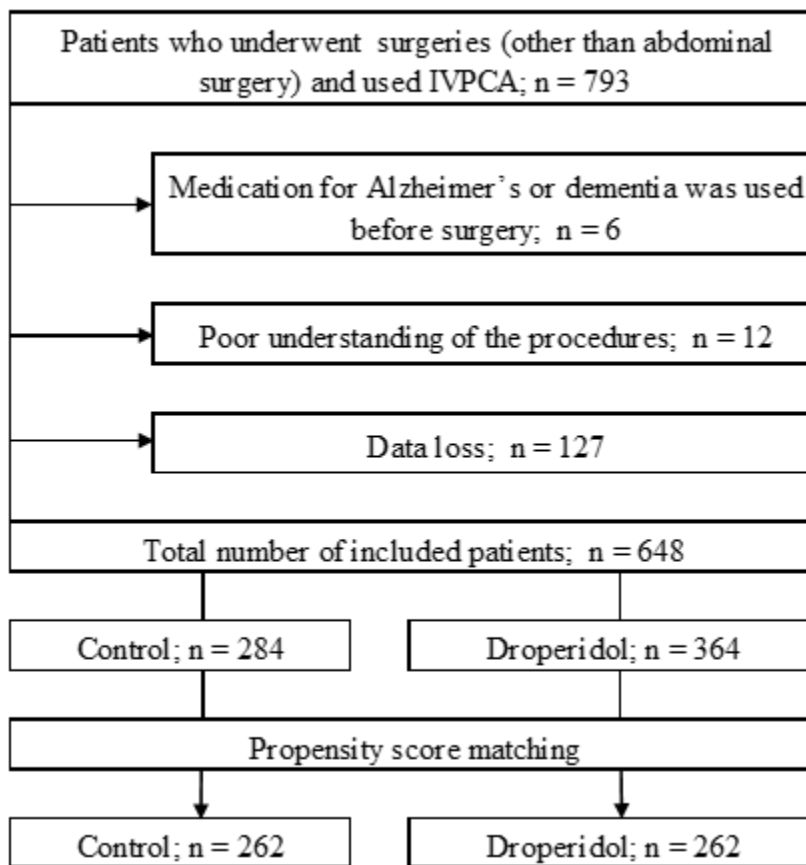


Fig. 13 Flowchart of the study population.

This figure depicts the study selection process, illustrating the proportion of patients included, as well as the proportion excluded along with the deciding criteria.



Table 8 Patient characteristics.

	Before propensity score matching						After propensity score matching					
	Control		Droperidol		<i>p</i> -value	SMD	Control		Droperidol		<i>p</i> -value	SMD
	n = 284		n = 364				n = 262		n = 262			
	Count	%	Count	%			Count	%	Count	%		
Sex (female)	141	49.6	200	54.8	0.22	0.10	134	51.1	136	51.9	0.93	0.02
Age (average ± SD), years	58.9	19.0	56.9	18.1	0.18		58.9	19.0	56.9	18.1	0.17	
< 50 years	71	25.0	115	31.5	0.08	0.15	68	26.0	68	26.0	1.00	< 0.001
Body mass index (average ± SD), kg/m <sup>2</sup>	24.1	4.4	24.3	3.9	0.54		24.1	4.4	24.3	3.9	0.54	
< 18.5 kg/m <sup>2</sup>	21	7.4	14	3.8	0.07	0.18	16	6.1	11	4.2	0.61	0.09
18.5–25.0 kg/m <sup>2</sup>	169	59.5	210	57.5			154	58.8	158	60.3		
> 25 kg/m <sup>2</sup>	94	33.1	141	38.6			92	35.1	93	35.5		
ASA physical status												
1	53	18.7	100	27.4	0.02	0.23	53	20.2	70	26.7	0.21	0.16
2	196	69.0	234	64.1			180	68.7	167	63.7		
3	35	12.3	31	8.5			29	11.1	25	9.5		
PONV history	16	5.6	26	7.1	0.55	0.06	16	6.1	15	5.7	1.00	0.02
Smoking history within 1 month	44	15.5	59	16.2	0.90	0.02	41	15.6	44	16.8	0.81	0.03
Motion sickness	39	13.7	78	21.4	0.02	0.20	38	14.5	38	14.5	1.00	< 0.001
Pre-operative education by pharmacists	278	97.9	350	95.9	0.23	0.12	256	97.7	256	97.7	1.00	< 0.001
Surgery type												
Spinal	178	62.7	158	43.3	< 0.001	1.04	158	60.3	137	52.3	< 0.001	0.89
Orthopedics	36	12.7	139	38.2			36	13.7	96	36.6		

Oral	57	20.1	2	0.5			55	21.0	1	0.4		
Otolaryngology	12	4.2	62	17.0			12	4.6	27	10.3		
Other <sup>a</sup>	1	0.4	3	0.8			1	0.4	1	0.4		
Anesthesia method												
General	271	95.4	334	91.5	0.13	0.16	249	95.0	245	93.5	0.49	0.11
Spinal	7	2.0	19	5.0			7	2.7	12	4.6		
TIVA	6	2.1	12	3.3			6	2.3	5	1.9		
Anesthesia time (average ± SD), minutes	312.8	140.8	225.2	96.8	< 0.001		312.8	140.8	225.2	96.9	< 0.001	
Surgery time (average ± SD), minutes	242.8	133.7	156.1	81.1	< 0.001		242.8	133.7	156.1	81.2	< 0.001	
> 1.47 h	258	90.8	290	79.5	< 0.001	0.33	236	90.1	231	88.2	0.58	0.06
Number of prophylactic antiemetic drugs <sup>b</sup>												
0	164	57.0	179	49.0	0.04	0.24	143	54.6	140	53.4	0.79	0.09
1	91	32.0	133	36.4			90	34.4	92	35.1		
2	29	10.2	48	13.2			29	11.1	29	11.1		
3	0	0.0	5	1.4			0	0	1	0.4		
Description of prophylactic antiemetics taken by patients												
Dexamethasone	72	25.4	102	28.0	0.48	0.06	72	27.5	62	23.7	0.37	0.09
Prochlorperazine	34	12.0	61	16.8	0.09	0.14	33	12.6	40	15.3	0.53	0.07
Droperidol	30	10.6	59	16.2	0.04	0.17	30	11.5	37	14.1	0.43	0.09
Metoclopramide	13	4.6	22	6.0	0.49	0.07	13	5.0	14	5.3	1.00	0.02

<sup>a</sup>Other surgeries include formation and breast surgery.

<sup>b</sup>Prophylactic antiemetic drug is droperidol 0.625-1.25 mg iv, or prochlorperazine maleate 5 mg iv, or metoclopramide 10 mg iv.

Table 9 Reasons for discontinuation of intravenous patient-controlled analgesia

	Control		Droperidol		<i>p</i> -value
	(n = 262)		(n = 262)		
	Count	%	Count	%	
Total	56	21.4	44	16.8	0.18
PONV	50	19.1	29	11.1	0.01
Side effect	5	1.9	11	4.2	0.20
Device error	0	0.0	3	1.1	0.15
Other	1	0.4	1	0.4	1.00

Table 10 Doubly Robust Estimator

	Odds Ratio	95% Confidence interval	<i>p</i> -value
Intercept	0.570	0.045 - 7.250	0.67
Sex (female)	2.340	1.340 - 4.090	< 0.01
Age < 50 years	1.060	0.509 - 2.220	0.87
Body mass index	0.808	0.499 - 1.310	0.39
ASA-PS	0.622	0.369 - 1.050	0.07
PONV history	1.270	0.466 - 3.440	0.64
Smoking history within 1 month	0.199	0.060 - 0.665	0.01
Motion sickness	1.700	0.882 - 3.290	0.11
Pre-operative education by pharmacists	1.340	0.246 - 7.260	0.74
Surgery type	0.846	0.585 - 1.220	0.37
Anesthesia method	1.810	0.962 - 3.400	0.07
Surgery time > 1.47 h	0.985	0.382 - 2.540	0.98
Number of prophylactic antiemetic drugs	0.635	0.427 - 0.944	0.02
Addition of droperidol	0.507	0.303 - 0.847	0.01

Table 11 Outcomes

	Control (n = 262)		Droperidol (n = 262)		<i>p</i> -value
	Count	%	Count	%	
PONV	128	48.9	82	31.3	< 0.001
Time to end of PONV (average $\pm$ SD), h	13.1	16.6	7.97	14.0	< 0.001
Nausea					
< 12 h	89	34.0	50	19.1	< 0.001
12–24 h	88	33.6	50	19.1	0.001
24–48 h	32	12.2	19	7.3	0.08
Total number of vomiting episodes					
Total times, 1/2/3/4/5 times	47/16/2/6/0	17.9/6.1/0.8/2.3/0	28/11/1/1/1	10.7/4.2/0.4/0.4/0.4	0.01
< 12 h	40	15.3	20	7.6	0.01
12–24 h	38	14.5	25	9.5	0.11
24–48 h	9	3.4	1	0.4	0.03
Total antiemetic drugs of the treatments					
Total times, 1/2/3/4/5/6/7 times	58/22/3/3/2/1/1	22.1/8.4/1.1/1.1/0.8/0.4/0.4	32/11/5/0/0/2/0	12.2/4.2/1.9/0.0/0.0/0.8/0.0	0.002
< 12 h	66	25.2	34	13.0	0.001

12–24 h	40	15.3	25	9.5	0.06
24–48 h	14	5.3	6	2.3	0.11
Description of the antiemetics received by					
Prochlorperazine	84	32.1	43	16.4	< 0.001
Metoclopramide	24	9.2	14	5.3	0.13
Total of common adverse events	41	15.6	51	19.5	0.30
Drowsiness	18	6.9	32	12.2	0.05
Delirium	9	3.4	8	3.1	1.00
Dizziness	9	3.4	6	2.3	0.60
Hypotension	5	1.9	4	1.5	1.00
Extrapyramidal disorder	1	0.4	4	1.5	0.37
Restlessness	0	0.0	1	0.4	1.00
Arrhythmia <sup>b</sup>	1	0.4	0	0.0	1.00
Other	0	0.0	2	0.8	0.50

<sup>a</sup> Antiemetic drug is prochlorperazine maleate 5 mg iv or metoclopramide 10 mg iv.

<sup>b</sup> Arrhythmias that required treatment.

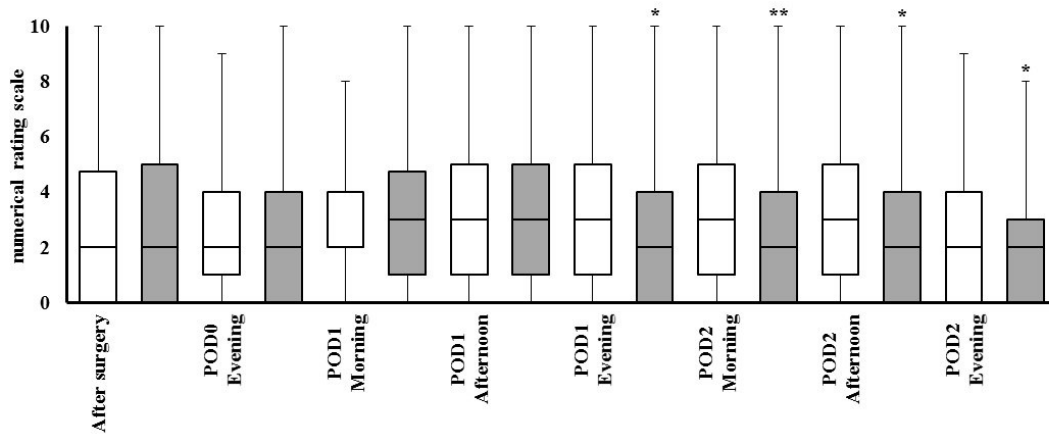


Fig. 14 疼痛スコアの推移

□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

\*:  $p < 0.01$ ; \*\*:  $p < 0.001$

## 第4節 考察

本研究で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た場合の有効性と安全性について、傾向スコアマッチングを使用して評価した。その結果、第一にIVPCAに添加したドロペリドールは、PONVによるIVPCAの中止を減少させることを明らかにした。第二に疼痛治療の継続を向上させ、術後疼痛を軽減することを示した。

過去の報告ではPONVが原因のIVPCAの中止は14%とされており<sup>27)</sup>、本研究と同等の結果であった。先行研究においてはモルヒネ塩酸塩のIVPCAを使用しPONVに限定的な期間において有効であったが<sup>30-34)</sup>、本研究では術直後から24時間においても有効で、手術後48時間まで改善が認められた。これは先行研究が手術中に使用した予防制吐剤の影響を十分に検証していないことが原因として考えられる。そこで本研究では麻酔方法や予防制吐薬、PONVリスクについて傾向スコアマッチングで調整し、IVPCAに添加したドロペリドールがPONVに有効であることを明らかとした。ドロペリドールは用量依存的にPONVを減少させることが報告されており<sup>32,71,72)</sup>、IVPCAに添加し繰り返し投与されることで、麻酔やオピオイドによるPONVの減少が期待できる。

IVPCAに対する患者の理解不良やPONVは、IVPCAのレスキュードーズの使用を妨げることが報告されている<sup>39,41-44)</sup>。本研究は薬剤師の指導に加えてPONVが減少することにより、IVPCAのレスキュードーズの使用回数が増加し、使用期間が長くなったことで疼痛が軽減したと推察される。そのためドロペリドール群では、IVPCAの治療が完了し「疼痛がない」ことで中止した患者が増加していた。

システマティックレビューにおいてドロペリドール静注の副作用は傾眠の頻度が12%～40%、錐体外路障害が0.2%と報告されている<sup>72)</sup>。またモルヒネのIVPCAにドロペリドールを添加した研究では傾眠が増加していた<sup>31-34)</sup>。本研究の有害事象はドロペリドール群で傾眠、錐体外路障害が多い傾向にあり、一部はIVPCAを中止する原因となったが、IVPCAの中止により症状が改善したため、临床上は問題とならなかった。これらの副作用の増加は



ドロペリドールのドーパミン拮抗作用によるものと考えられ、薬理作用から説明が可能と考えられる<sup>72)</sup>。錐体外路障害が増加した原因は明確ではないが、落ち着きのなさや震えは、フェンタニルの薬理作用の影響が考えられた<sup>24)</sup>。

米国食品医薬品局はドロペリドールの致死性不整脈についての警告を発した<sup>70)</sup>。その後の研究において低用量のドロペリドールは不整脈を増加させず、安全に使用できるとされた<sup>73-75)</sup>。しかしドロペリドールの世界的な使用量は減少しており、その効果に対する研究は進んでいない。近年ではドロペリドールに代わって、PONVのコンセンサスガイドライン<sup>18)</sup>において推奨されている5HT<sub>3</sub>RAやNK<sub>1</sub>RAが広く使用されるようになっている。しかし5HT<sub>3</sub>RAやNK<sub>1</sub>RAは高価であり、医療資源や薬剤費、医療制度上の制限によりこれらの制吐剤を使用できない地域においては、ドロペリドールは安価かつ有用な制吐剤であると考ええる。

手術後の患者の主な苦痛は疼痛とPONVであり、その両方をケアする必要がある<sup>16-18)</sup>。しかし現在においても十分なPONV対策が行われていないことが報告されている<sup>76)</sup>。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PONV対策の格差に影響を与える可能性がある。本研究の結果はフェンタニルIVPCAの疼痛管理にドロペリドールを加えることでより十分なPONVのケアの方法を提供すると思われる。

研究の限界としては、体表手術のみを対象としており体腔手術の患者においては一般化できない可能性がある。単一施設の後向きコホート研究であり、除外された患者がいたため選択バイアスを生じた可能性がある。そのため本研究では傾向スコアマッチングを行ったが、術式と麻酔方法は十分に調整できなかった。そこで二重ロバスト推定を行い、残留した交絡因子の影響を除いたが、結果はドロペリドールの添加はPONVによるIVPCAの中止を減少させるという同様の結論を得た。本研究の強みは傾向スコアマッチングを用いてPONVの既往歴や乗り物酔いの既往歴などのPONVのリスク因子と予防制吐剤を含めて調整し、ドロペリドールの有効性を評価したことにあると考えられる。結論としてIVPCAに添加したドロペリドールはPONVを減少させ、IVPCAによる疼痛治療の継続率を向上させ

る。ただし副作用のモニタリングをする必要があると考えられた。

## 総括

本研究は第1章においてIVPCAとPCEAにおける薬剤師指導の有用性を評価し、PONVの発生率の違いについて明らかにした。IVPCAはフェンタニルを充填して使用するため、PCEAに比べてPONVの発生率が高く、制吐剤を事前に追加して予防する必要があると考えられた。そのため第2章では、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。薬剤師は術後疼痛に対してPCAの指導と薬物療法に関わった。その結果、PONVの発生率とPONVによるIVPCAの中止を減少し、疼痛スコアも改善することを明らかにした。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。周術期に関与する薬剤師は、PONVや疼痛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、薬物療法や使用される薬剤の適正使用に努めてきた<sup>8,9,77,78</sup>。

手術においてPONVや疼痛は患者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。欧米では5HT3RAやNK1RAなどの複数の薬剤がPONVに対して認可されている。日本においてもがん治療における嘔気、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。本研究では手術後のPONV予防およびオピオイド投与に伴う嘔気、嘔吐に対して、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。したがって術後の低用量使用であれば安全に使用できるものと考えるが、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。

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。以上により本研究は 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。

## 謝辞

本研究を行うに際して、ご指導とご鞭撻を賜りました日本大学薬学部薬物治療学研究室 林宏行教授、花岡峻輔先生に深甚の謝意を表します。

本研究にあたり、多くのご指導、ご助言、ご協力を賜りました亀田総合病院 薬剤部長 舟越亮寛先生、麻酔科 吉沼裕美先生、共著者の先生、薬剤部の同僚に心より感謝を申し上げます。

また日々の研究、論文作成にあたって生活を含めて常にサポートをしてくれた、家族の 輝美、紬、圭には心より感謝を申し上げます。

論文の審査にあたりご指導、ご鞭撻を賜りました日本大学薬学部の福岡憲泰教授、日高 慎二教授、岸川幸生教授に御礼申し上げます。

最後に本研究に際し、貴重な試料を提供戴きました協力者の皆様に心より感謝を申し上げます。

## 引用文献

- 1) 日本麻酔科学会・周術期管理チーム委員会, 周術期管理チームテキスト第3版, 公益社団法人日本麻酔科学会, 東京, 2016.
- 2) 日本病院薬剤師会, これからの薬剤師による手術部の薬剤管理(麻薬, 向精神薬, 筋弛緩薬, 静注麻酔薬, 吸入麻酔薬), 2007年6月1日. <http://www.jshp.or.jp/banner/oldpdf/s38.pdf>, 2019年11月1日参照
- 3) 一般社団法人日本病院薬剤師会, 周術期の薬学管理第2版, 南山堂, 東京, 2018.
- 4) 舟越 亮寛, 佐藤 裕紀, 堀内 賢一, 小西 寿子, 柴田 ゆうか, 柴田 みづほ, 古谷 一平, 平成28年度学術委員会学術第3小委員会報告, 周術期患者の薬学的管理と手術室における薬剤師業務に関する調査・研究(最終報告), 日本病院薬剤師会雑誌, 2017, **53**, 1061-1065.
- 5) 平成28年度学術第3小委員会, 根拠に基づいた周術期患者への薬学的管理ならびに手術室における薬剤師業務のチェックリスト, 平成29年6月27日, <https://www.jshp.or.jp/cont/17/0629-1-1.pdf>, 2019年11月1日参照
- 6) 宮田 祐一, 大森 俊和, 須賀 明輝, 小沼 俊也, 橋本 夏実, 増田 貴信, 小川恭世, 堀井孝太, 門倉 麻希子, 大塚 秀人, 宮坂 善之, 仲鉢 英夫, 周術期の医療安全における薬剤師術前患者面談の有用性評価, 日本病院薬剤師会雑誌, 2017, **53**, 1143-1148.
- 7) 大森 崇行, 阿部 猛, 川名 賢一郎, 片山 正夫, 長坂 安子, 後藤 一美, 周術期管理チームにおける薬剤師による術前麻酔科外来業務介入の実態調査と効果の検証, 日本病院薬剤師会雑誌, 2019, **55**, 631-636.
- 8) Hirata I, Ito M, Hoshino E, Suzuki M, Kawana M, Ishizuka H, Nagai J, Yoshinuma H, Sekine R, Funakoshi R, Pharmacist Educational Intervention in Intravenous Patient-Controlled Analgesia is Associated with Decreased Postoperative Pain, *J Hosp Clin Pharm*, 2016, **2**, 3-8.
- 9) 平田 一耕, 横山 公実, 星野 絵里, 鈴木 正論, 吉沼 裕美, 舟越 亮寛, 患者自己調節硬膜外鎮痛法における薬剤師指導の効果, 日本病院薬剤師会雑誌, 2018, **54**, 595-600.
- 10) 長谷川 哲也, 寺田 享志, 大岩 彩乃, 結束 さやか, 吉岡 裕慈, 浦田 香苗, 落合 亮一,

チームによる術後疼痛管理における介入の評価, 日本手術医学会誌, 2017, **38**, 203-208.

11) 大橋 崇志, 藤田 行代志, 小田 真澄, 新井 隆広, 川島 菜保子, 蓮見 勝, 齊藤 妙子, 清水 信明, 三島 八重子, 薬剤師主導による予防抗菌薬の投与期間短縮が手術部位感染発生率に及ぼす影響 ~泌尿器科領域における後ろ向き観察研究~, 日本病院薬剤師会雑誌, 2016, **52**, 688-692.

12) 砂田 結希乃, 多賀 允俊, 比嘉 大輔, 岡田 隆史, 堀内 智子, 杉森 端三, 西尾 浩次, 整形外科における術後感染予防のための経口抗菌薬中止による手術部位感染発生率と医療費への影響~病棟薬剤師による介入の重要性~, 医療薬学, 2014, **40**, 417-423.

13) 大年 加純, 川村 知子, 香曾我部 真紀, 西井 幸信, 公文 義雄, 筒井 由佳, 外科系病棟における薬剤師主導の糖尿病カンファレンスの有用性, 日本病院薬剤師会雑誌, 2017, **53**, 547-552.

14) 阿部 猛, 川名 賢一郎, 小川 真由美, 片山 正夫, 宮坂 勝之, 後藤 一美, 周術期管理チームにおける薬剤師業務実態調査とスキルミックス効果の検討, 医療薬学, 2015, **41**, 776-785.

15) 妹尾 啓司, 吉川 明良, 水上 皓喜, 伊藤 実里, 岡崎 夏実, 阪田 安彦, 開 浩一, 多岐にわたる入院支援室業務での薬剤師の役割と評価, 日本病院薬剤師会雑誌, 2019, **55**, 673-678.

16) Chandrakantan A, Glass PS, Multimodal therapies for postoperative nausea and vomiting, and pain, *Br J Anaesth*, 2011, **107**, i27-i40.

17) Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, Carter T, Cassidy CL, Chittenden EH, Degenhardt E, Griffith S, Manworren R, McCarberg B, Montgomery R, Murphy J, Perkal MF, Suresh S, Sluka K, Strassels S, Thirlby R, Viscusi E, Walco GA, Warner L, Weisman SJ, Wu CL, Management of Postoperative Pain : A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council, *J Pain*, 2016, **17**, 131-157.

- 18) Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, Kovac A, Kranke P, Meyer TA, Watcha M, Chung F, Angus S, Apfel CC, Bergese SD, Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting, *Anesth Analg*, 2014, **118**, 85-113.
- 19) Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ, Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged, *Anesth Analg*, 2003, **97**, 534-540.
- 20) Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N, A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers, *Anesthesiology*, 1999, **91**, 693-700.
- 21) 加圧式医薬品注入器 シリンジェクターI(ポンプ部 1、PCA 装置 1) 添付文書  
[https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/kikiDetail/ResultDataSetPDF/400478\\_21100BZZ00032000\\_A\\_01\\_06](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/kikiDetail/ResultDataSetPDF/400478_21100BZZ00032000_A_01_06)
- 22) 加圧式医薬品注入器 クーデックバルーンジェクター 添付文書  
[https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/kikiDetail/ResultDataSetPDF/400478\\_21400BZZ00497000\\_A\\_01\\_08](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/kikiDetail/ResultDataSetPDF/400478_21400BZZ00497000_A_01_08)
- 23) モルヒネ塩酸塩水和物 200 mg 添付文書  
[https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/430573\\_8114401A3085\\_1\\_05](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/430573_8114401A3085_1_05)
- 24) フェンタニルクエン酸塩 0.1 mg 0.25 mg 0.5 mg 添付文書  
[https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/470034\\_8219400A1071\\_1\\_02](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/470034_8219400A1071_1_02)
- 25) Choi JB, Shim YH, Lee YW, Lee JS, Choi JR, Chang CH, Incidence and risk factors of postoperative nausea and vomiting in patients with fentanyl-based intravenous patient-controlled analgesia and single antiemetic prophylaxis, *Yonsei Med J*, 2014, **55**, 1430-1435.
- 26) Lee YY, Kim KH, Yom YH. Predictive models for post-operative nausea and vomiting in patients using patient-controlled analgesia, *J Int Med Res*, 2007, **35**, 497-507.
- 27) Chen PP, Chui PT, Ma M, Gin T, A prospective survey of patients after cessation of patient-controlled analgesia, *Anesth Analg*, 2001, **92**, 224-227.



- 28) Ramos-Matos CF, Bistas KG, Lopez-Ojeda W, Fentanyl. 2020 Apr 13, In: StatPearls [Internet], Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.
- 29) ドロペリドール 25 mg 添付文書  
[https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/530258\\_1119401A1036\\_3\\_03](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/530258_1119401A1036_3_03)
- 30) Kuo YM, Tsou MY, Chang WK, Chan KH, Chang KY, To add or not to add? An empirical study on droperidol and intravenous patient-controlled analgesia, *J Chin Med Assoc*, 2012, **75**, 227-233.
- 31) Williams OA, Clarke FL, Harris RW, Smith P, Peacock JE, Addition of droperidol to patient-controlled analgesia: effect on nausea and vomiting, *Anaesthesia*, 1993, **48**, 881-884.
- 32) Culebras X, Corpataux JB, Gaggero G, Tramèr MR, The antiemetic efficacy of droperidol added to morphine patient-controlled analgesia: a randomized, controlled, multicenter dose-finding study, *Anesth Analg*, 2003, **97**, 816-821.
- 33) Klahsen AJ, O'Reilly D, McBride J, Ballantyne M, Parlow JL, Reduction of post-operative nausea and vomiting with the combination of morphine and droperidol in patient-controlled analgesia, *Can J Anaesth*, 1996, **43**, 1100-1107.
- 34) Gan TJ, Alexander R, Fennelly M, Rubin AP. Comparison of different methods of administering droperidol in patient-controlled analgesia in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*, 1995, **80**, 81-85.
- 35) Yelnosky J, Gardocki F J, A study of some of the pharmacologic actions of fentanyl citrate and droperidol, *Toxicol Appl Pharmacol*, 1964, **6**, 63-70.
- 36) Stadler M, Schlander M, Braeckman M, Nguyen T, Boogaerts JG, A cost-utility and cost-effectiveness analysis of an acute pain service, *J Clin Anesth*, 2004, **16**, 159-167.
- 37) Low SJ, Wong SS, Qiu Q, Lee Y, Chan TC, Irwin MG, Cheung CW, An Audit of Changes in Outcomes of Acute Pain Service: Evolution Over the Last 2 Decades, *Medicine (Baltimore)*. 2015, **94**, e1673.
- 38) Vijayan R, Delilkan AE, First year's experience with an acute pain service--University Hospital

Kuala Lumpur, *Med J Malaysia*, 1994, **49**, 385-400.

39) Patak LS, Tait AR, Mirafzali L, Morris M, Dasgupta S, Brummett CM, Patient perspectives of patient-controlled analgesia (PCA) and methods for improving pain control and patient satisfaction, *Reg Anesth Pain Med*, 2013, **38**, 326-333.

40) アナペイン注 2 mg/mL 添付文書

[https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/112268\\_1214405A1025\\_2\\_02](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/112268_1214405A1025_2_02)

41) Chumbley GM, Hall GM, Salmon P, Patient-controlled analgesia: an assessment by 200 patients, *Anaesthesia*. 1998, **53**, 216-221.

42) Mercadante S, Intravenous patient-controlled analgesia and management of pain in post-surgical elderly with cancer, *Surg Oncol*, 2010, **19**, 173-177.

43) Jamison RN, Taft K, O'Hara JP, Ferrante FM, Psychosocial and pharmacologic predictors of satisfaction with intravenous patient-controlled analgesia, *Anesth Analg*, 1993, **77**, 121-125.

44) Kissin I, Patient-controlled-analgesia analgesimetry and its problems. *Anesth Analg*, 2009, **108**, 1945-1949.

45) Licht E, Siegler EL, Reid MC, Can the cognitively impaired safely use patient-controlled analgesia? *J Opioid Manag*, 2009, **5**, 307-312.

46) Yen CR, Tsou MY, Mandell MS, Chan CT, Chan KH, Chen TH, Chang KY, An analysis of patient variables that influence intravenous patient-controlled analgesic use of morphine with quantile regression, *Anesthesiology*, 2010, **112**, 688-695.

47) Chang KY, Tsou MY, Chan KH, Sung CS, Chang WK, Factors affecting patient-controlled analgesia requirements, *J Formos Med Assoc*, 2006, **105**, 918-925.

48) Weinbroum AA, Superiority of postoperative epidural over intravenous patient-controlled analgesia in orthopedic oncologic patients, *Surgery*, 2005, **138**, 869-876.

49) Pöpping DM, Zahn PK, Van Aken HK, Dasch B, Boche R, Pogatzki-Zahn EM, Effectiveness and safety of postoperative pain management: a survey of 18 925 consecutive patients between 1998 and

2006 (2nd revision): a database analysis of prospectively raised data, *Br J Anaesth*, 2008, **101**, 832-840.

50) Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM, Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data, *Br J Anaesth*. 2002, **89**, 409-423.

51) Ng FY, Chiu KY, Yan CH, Ng KF, Continuous femoral nerve block versus patient-controlled analgesia following total knee arthroplasty, *J Orthop Surg (Hong Kong)*, 2012, **20**, 23-26.

52) Schug SA, Scott DA, Payne J, Mooney PH, Hägglöf B, Postoperative analgesia by continuous extradural infusion of ropivacaine after upper abdominal surgery, *Br J Anaesth*, 1996, **76**, 487-491.

53) Wang SC, Chang YY, Chang KY, Hu JS, Chan KH, Tsou MY, Comparison of three different concentrations of ropivacaine for postoperative patient-controlled thoracic epidural analgesia after upper abdominal surgery, *Acta Anaesthesiol Taiwan*, 2008, **46**, 100-105.

54) Scott DA, Chamley DM, Mooney PH, Deam RK, Mark AH, Hägglöf B, Epidural ropivacaine infusion for postoperative analgesia after major lower abdominal surgery--a dose finding study, *Anesth Analg*, 1995, **81**, 982-986.

55) McNicol ED, Ferguson MC, Hudcova J, Patient controlled opioid analgesia versus non-patient controlled opioid analgesia for postoperative pain, *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, **6**, CD003348.

56) Mann C, Pouzeratte Y, Boccara G, Peccoux C, Vergne C, Brunat G, Domergue J, Millat B, Colson P, Comparison of intravenous or epidural patient-controlled analgesia in the elderly after major abdominal surgery, *Anesthesiology*, 2000, **92**, 433-441.

57) Thomazeau J, Rouquette A, Martinez V, Rabuel C, Prince N, Laplanche JL, Nizard R, Bergmann JF, Perrot S, Lloret-Linares C, Acute pain Factors predictive of post-operative pain and opioid requirement in multimodal analgesia following knee replacement, *Eur J Pain*, 2016, **20**, 822-832.

58) Prabhakar A, Mancuso KF, Owen CP, Lissauer J, Merritt CK, Urman RD, Kaye AD, Perioperative analgesia outcomes and strategies, *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2014, **28**, 105-115.

59) Møiniche S, Hjortsø NC, Hansen BL, Dahl JB, Rosenberg J, Gebuhr P, Kehlet H, The effect of

balanced analgesia on early convalescence after major orthopaedic surgery, *Acta Anaesthesiol Scand*, 1994, **38**, 328-335.

60) Wang YC, Teng WN, Kuo IT, Chang KY, Chang WK, Tsou MY, Chan KH, Ting CK, Patient-machine interactions of intravenous patient-controlled analgesia in bilateral versus unilateral total knee arthroplasty: a retrospective study, *J Chin Med Assoc*, 2013, **76**, 330-334.

61) Roberts GW, Bekker TB, Carlsen HH, Moffatt CH, Slattery PJ, McClure AF, Postoperative nausea and vomiting are strongly influenced by postoperative opioid use in a dose-related manner, *Anesth Analg*, 2005, **101**, 1343-1348.

62) Mhuircheartaigh RJ, Moore RA, McQuay HJ, Analysis of individual patient data from clinical trials: epidural morphine for postoperative pain, *Br J Anaesth*, 2009, **103**, 874-881.

63) Stephan BC, Parsa FD, Avoiding Opioids and Their Harmful Side Effects in the Postoperative Patient: Exogenous Opioids, Endogenous Endorphins, Wellness, Mood, and Their Relation to Postoperative Pain, *Hawaii J Med Public Health*, 2016, **75**, 63-67.

64) Kanai A, Osawa S, Suzuki A, Ozawa A, Okamoto H, Hoka S, Regression of sensory and motor blockade, and analgesia during continuous epidural infusion of ropivacaine and fentanyl in comparison with other local anesthetics, *Pain Med*, 2007, **8**, 546-553.

65) Ahirwar A, Prakash R, Kushwaha BB, Gaurav A, Chaudhary AK, Verma R, Singh D, Singh V, Patient Controlled Epidural Labour Analgesia (PCEA): A Comparison Between Ropivacaine, Ropivacaine-Fentanyl and Ropivacaine-Clonidine, *J Clin Diagn Res*, 2014, **8**, GC09-GC13.

66) Ali M, Winter DC, Hanly AM, O'Hagan C, Keaveny J, Broe P, Prospective, randomized, controlled trial of thoracic epidural or patient-controlled opiate analgesia on perioperative quality of life, *Br J Anaesth*, 2010, **104**, 292-297.

67) Hughes MJ, Ventham NT, McNally S, Harrison E, Wigmore S, Analgesia after open abdominal surgery in the setting of enhanced recovery surgery: a systematic review and meta-analysis, *JAMA Surg*, 2014, **149**, 1224-1230.

- 68) White PF, Droperidol: a cost-effective antiemetic for over thirty years, *Anesth Analg*, 2002, **95**, 789-790.
- 69) Watcha MF, The cost-effective management of postoperative nausea and vomiting, *Anesthesiology*, 2000, **92**, 931-933.
- 70) Food and Drug Administration, “Inapsine (droperidol) Dear Healthcare Professional Letter Dec 2001.”: <https://www.rxlist.com/inapsine-drug.htm>, accessed 15 March, 2019.
- 71) McKenzie R, Tantisira B, Jackson D, Bach T, Riley T, Anti-emetic efficacy of a droperidol-morphine combination in patient-controlled analgesia, *J Clin Anesth*, 1995, **7**, 141-147.
- 72) Henzi I, Sonderegger J, Tramèr MR, Efficacy, doseresponse, and adverse effects of droperidol for prevention of postoperative nausea and vomiting, *Can J Anaesth*, 2012, **47**, 537-551.
- 73) Jackson CW, Sheehan AH, Reddan JG, Evidence-based review of the black-box warning for droperidol, *Am J Health Syst Pharm*, 2007, **64**, 1174-1186.
- 74) Nuttall GA, Malone AM, Michels CA, Trudell LC, Renk TD, Marienau ME, Oliver WC, Ackerman MJ, Does low-dose droperidol increase the risk of polymorphic ventricular tachycardia or death in the surgical patient? *Anesthesiology*, 2013, **118**, 382-386.
- 75) White PF, Song D, Abrao J, Klein KW, Navarette B, Effect of low-dose droperidol on the QT interval during and after general anesthesia: a placebo-controlled study, *Anesthesiology*, 2005, **102**, 1101-1105.
- 76) Kranke P, Eberhart LH, Possibilities and limitations in the pharmacological management of postoperative nausea and vomiting, *Eur J Anaesthesiol*, 2011, **28**, 758-765.
- 77) Hirata I, Iwamoto M, Matsui H, Yoshinuma H, Funakoshi R, Droperidol Reduces Postoperative Nausea and Vomiting and Supports the Continuation of Intravenous Patient-Controlled Analgesia with Fentanyl, *J Pharm Pharm Sci*, 2020, **23**, 220-230.
- 78) 平田 一耕, 保坂 公雄, 舟越 亮寛, 石毛 敦, 小腸部分切除後の癒着性腸閉塞に対して茯苓飲を使用し手術回避となった1症例, 日本病院薬剤師会雑誌, 2020, **56**, 57-60.