腹腔鏡下子宮全摘術後の経静脈的患者自己調節鎮痛法による フェンタニル持続投与量についての検討

那須倫範* 吉田 仁* 荒井理歩*
山田正名* 大石博史*

〔要旨〕 腹腔鏡下子宮全摘術後に患者自己調節鎮痛法によるフェンタニル投与を受けた患者50人について、その持続投与量を後向きに検討した。投与されたフェンタニル濃度の中央値で高濃度群(H群:25人)と低濃度群(L群:25人)の2群に分けた。持続投与量はH群で $0.37 \mu\text{g/kg/h}$ 、L群で $0.27 \mu\text{g/kg/h}$ であり、術後フェンタニル総投与量はL群で有意に低かった。レスキュー投与回数とペインスコアは2群間に差はなかったが、術後悪心・嘔吐発生率はH群で40%、L群で12%とL群で有意に低かった。L群の持続投与量はH群と比べ、術後鎮痛効果は同等である一方、術後悪心・嘔吐の発生は少なかった。

キーワード: 患者自己調節鎮痛法, フェンタニル, 術後悪心・嘔吐, 腹腔鏡下子宮全摘術

I 背景

腹腔鏡下子宮全摘術(total laparoscopic hysterectomy: TLH)の術後鎮痛として、当院ではフェンタニルを用いた経静脈的患者自己調節鎮痛法(intravenous patient-controlled analgesia: IVPCA)を行ってきた。ディスプレイPCAポンプ(持続投与量 1mL/h 、ボーラス投与量 1mL 、ロックアウト時間30分)を用いて、 $0.5 \mu\text{g/kg/mL}$ の濃度に調整したフェンタニルを投与してきたが、術後悪心・嘔吐(postoperative nausea and vomiting: PONV)によりPCAを中止されることが多く、術後鎮痛が不十分になる症例が認められた。術後オピオイドの使用はPONVのリスク因子である¹⁾が、IVPCAにおけるPONVの発生はオピオイドの用量に依存的である²⁾とされ、PCAによるフェンタニル持続投与量が

過剰であった可能性を考えた。そこで、IVPCAについて再検討し、ポンプ内フェンタニル濃度を低下させ持続投与量を減らす一方、ボーラス投与量を増やすことで疼痛時には十分量のフェンタニルが投与されを考え、PCAポンプの仕様変更(持続投与量 1mL/h 、ボーラス投与量 2mL 、ロックアウト時間20分)を行い、術後鎮痛に供した。

本研究の目的は、TLH後のIVPCAにおいて、フェンタニルの持続投与量を減らすことによる術後痛およびPONVへの影響を調査することである。

II 方法

本研究は後向き観察研究である。研究を行うにあたり、富山県立中央病院倫理委員会の承認(第54111番)を得た。2017年5月から11月までの間に、腹横筋膜面(transversus abdominis plane: TAP)ブロ

*富山県立中央病院麻酔科

受付日 2018. 10. 11.
受理日(採択日) 2019. 1. 8.

著者連絡先 那須倫範
〒930-8550 富山県富山市西長江2-2-78
富山県立中央病院麻酔科

表1 患者背景

	H群 (n = 25)	L群 (n = 25)	p
ポンプ内フェンタニル濃度 ($\mu\text{g/kg/mL}$)	0.37 ± 0.04	0.27 ± 0.05	< 0.01
年齢(歳)	48.7 ± 7.88	48.0 ± 6.17	0.72
身長(cm)	157 ± 5.11	159 ± 4.98	0.10
体重(kg)	54.2 ± 8.94	58.9 ± 9.98	0.08
ASA-PS	2(1-2)	2(1-2)	0.99
麻酔方法(吸入/静脈)	16/9	15/10	0.77
手術時間(min)	158 ± 63.5	147 ± 46.9	0.47
麻酔時間(min)	217 ± 66.2	203 ± 50.3	0.41
輸液量(mL/h)	331 ± 84.7	300 ± 88.3	0.20
出血量(mL/h)	22.6 ± 24.1	30.2 ± 48.8	0.50
尿量(mL/h)	77.7 ± 54.3	65.2 ± 46.8	0.42

平均値 $\pm$ 標準偏差, 中央値(最小値-最大値), 患者数; 対応のないt検定, Mann-Whitney 検定, χ^2 検定 $p < 0.05$

ック併用全身麻酔下にTLHを受けた患者50人を対象とした。TAPブロックは麻酔導入後, 片側あたり0.5mL/kgの0.25%ロピバカインを用いてエコーガイド下に行った。麻酔維持はセボフルランとデスフルランのいずれかを用いた吸入麻酔またはプロポフォルTCI(target controlled infusion)を用いた全静脈麻酔(total intravenous anesthesia: TIVA)で行い, レミフェンタニルを併用した。術中は担当麻酔医の判断でフェンタニルを投与した。また, 手術終了時にジクロフェナク坐剤25mgまたは50mgもしくはアセトアミノフェン静注剤1,000mgを投与した。術後はディスポーザブルPCAポンプ(ベセルフューザー, オーベクス株式会社: 容量60mL, 持続投与量1mL/h, ボーラス投与量2mL, ロックアウト時間20分)を用いてフェンタニルを投与した。ポンプ内フェンタニル濃度は, 以前は $0.5\mu\text{g/kg/mL}$ としてきたが, 担当麻酔医の判断で適宜減量した。PCAによる有害事象として呼吸抑制と低血圧を想定し, 呼吸回数が8回/分未満, 収縮期血圧が80mmHg未満となる場合, 麻酔科医へ報告するよう指示した。病棟帰室後の疼痛時レスキューの第一選択はPCAのボーラス投与, 第二選択は主治医指

示の鎮痛薬投与(ジクロフェナク坐剤25mgまたは50mgもしくはアセトアミノフェン静注剤1,000mg)とした。

PCAポンプ内フェンタニル濃度の中央値以上の患者(H群: 25人)と中央値未満の患者(L群: 25人)の2群に分け, レスキュー投与回数, NRS(numerical rating scale)によるペインスコア, PONVについて比較した。NRSは帰室3, 6, 12, 24時間後に評価した。PONVは術翌日までの診療録を後向きに調査し, 悪心・嘔吐ともに記載がある場合をPONVありとした。PONVの治療としてメトクロプラミド10mgが投与された。結果を平均値 $\pm$ 標準偏差もしくは中央値(最小値-最大値)で示し, 統計解析は対応のないt検定, Mann-Whitney 検定または χ^2 検定を用いて行い, $p < 0.05$ を有意とした。

Ⅲ 結 果

PCAポンプ内フェンタニル濃度の中央値は0.32(0.16-0.47) $\mu\text{g/kg/mL}$ であった。各群におけるポンプ内フェンタニル濃度はH群で $0.37 \pm 0.04\mu\text{g/kg/mL}$, L群で $0.27 \pm 0.05\mu\text{g/kg/mL}$ であった。麻酔方法を含めた患者背景は2群間に差を認めなかった

表2 鎮痛薬投与状況

	H群 (n = 25)	L群 (n = 25)	p
術中レミフェンタニル投与量 (mg)	2.08 ± 1.16	1.83 ± 0.79	0.39
術中フェンタニル投与量 (μg)	120 ± 50.0	116 ± 53.5	0.79
手術終了時鎮痛薬 (あり / なし)	25/0	25/0	1.00
術後フェンタニル総投与量 (μg/24h)	517 ± 118	398 ± 90.6	<0.01
レスキュー投与回数 (回)	2 (0-10)	1 (0-14)	0.77
PCA ボーラス投与回数 (回)	1 (0-9)	1 (0-13)	0.67
主治医指示鎮痛薬 (あり / なし)	5/20	5/20	1.00

平均値±標準偏差, 患者数, 中央値(最小値-最大値); 対応のないt検定, χ^2 検定, Mann-Whitney検定 p < 0.05

図1 NRS

中央値; Mann-Whitney検定 p < 0.05

NRSはすべての時点において2群間に有意差を認めなかった。

(表1)。

術中のレミフェンタニル, フェンタニル投与量は2群間に差を認めなかった。手術終了時の鎮痛薬は全例で投与されており, その種類はジクロフェナク坐剤25mgが両群とも2人ずつ, ジクロフェナク坐剤50mgが両群とも20人ずつ, アセトアミノフェン静注剤がH群で2人, L群で3人, ジクロフェナク坐剤50mgとアセトアミノフェン静注剤の併用がH群で1人であった。術後24時間までのフェンタニル総投与量はL群で有意に低かった(H群: 517 ± 118 μg/24h vs. L群: 398 ± 90.6 μg/24h, p < 0.01)。帰室後のPCA ボーラス投与回数と主治医指示の鎮痛薬投与はともに2群間に差を認めず, レスキュー投与

回数は2群間に差を認めなかった。主治医指示の鎮痛薬は両群とも5人ずつに投与され, その種類と回数はジクロフェナク坐剤25mgがH群で4回, L群で2回, ジクロフェナク坐剤50mgがH群で1回, L群で2回, アセトアミノフェン静注剤がH群で1回, L群で2回であった(表2)。NRSは両群ともすべての時点において2以下で推移しており, 2群間に差を認めなかった(図1)。

PONV発生率はL群で有意に低かったが(H群: 40% vs. L群: 12%, p = 0.02), 制吐薬投与の有無は2群間に差を認めなかった。PCA中止の有無は2群間に差を認めなかった(表3)。中止の理由はPONVがH群で3人, L群で2人であり, 不明がL群で2

表3 PONV

	H群(n=25)	L群(n=25)	p
PONV(あり/なし)	10/15	3/22	0.02
制吐薬投与(あり/なし)	7/18	3/22	0.16
PCA中止(あり/なし)	3/22	4/21	0.68

患者数; χ^2 検定 p < 0.05

人であった。両群ともPCAによる有害事象を認めなかった。

IV 考 察

TLH後のIVPCAにおいてPCAポンプの仕様を変更したが、術後のレスキュー投与とNRSの結果から良好な術後鎮痛が得られた。さらに、L群でPONVの発生が有意に減少し、術後のフェンタニル持続投与量を減量してもPONVを抑制しつつ十分に術後痛のコントロールが可能であることが示された。

日本でディスプレイのPCAポンプが使用可能となった2010年前後、術後鎮痛としてのPCAポンプを用いたフェンタニル投与について、そのメニューやプロトコルが多く報告された^{3)~5)}。術式にもよるが、持続投与を併用する場合、その投与量は $0.5\mu\text{g/kg/h}$ 前後とされ、当院でもTLHにおいて、術後のフェンタニル持続投与量を $0.5\mu\text{g/kg/h}$ としてきた。今回、L群の持続投与量は $0.27\mu\text{g/kg/h}$ と従来の半量程度であり、術後のフェンタニル総投与量も減量されたが、レスキューを多用することなく、NRSは入室後24時間まで2以下にコントロールできた。術後のフェンタニル持続投与量を減量しても術後痛が増悪しなかった要因として、TAPブロックの併用と腹腔鏡手術の影響が考えられた。本研究ではTAPブロックを併用したが、末梢神経ブロックや非オピオイド系鎮痛薬、鎮痛補助薬を併用した集学的鎮痛により術後オピオイド使用量が減少したとする報告が多くなされている^{6), 7)}。また、鏡視下手技による手術の低侵襲化は明らかであり^{8), 9)}、

腹腔鏡手術が増加した近年、術後オピオイド必要量は減少している可能性がある。一方、TLHにおけるTAPブロックの有効性については、経腔的に標本を摘出する術式のため否定的とする報告や¹⁰⁾、TAPブロックがTLH後のオピオイド使用量を減少させないとする報告もある¹¹⁾。以上より、今回の研究結果にはTAPブロックの併用よりも腹腔鏡手術が影響したものと推測する。本研究ではTLHを対象としたが、他の術式においても手術手技を考慮して、術後オピオイド使用量を再検討する価値があるかもしれない。

従来、PCAの設定としては1時間の持続投与量をボーラス投与量とするものが多いが、ポンプ内フェンタニル濃度を低下させるため、PCAポンプの仕様を持続投与量 1mL/h 、ボーラス投与量 1mL から持続投与量 1mL/h 、ボーラス投与量 2mL に変更した。これに伴い、今回ポンプ内フェンタニル濃度にばらつきが生じたと考えられる。これはフェンタニル投与量について、持続投与とボーラス投与のどちらを従来の投与量に一致、あるいは近似させるのか、担当麻酔医の間で判断が異なったためであるが、結果として、ポンプ内フェンタニル濃度により2群に分け、比較検討するという本研究の方法が可能となった。IVPCAによるフェンタニル投与について、Shinらは至適持続投与量を $0.12\sim 0.67\mu\text{g/kg/h}$ であるとした¹²⁾。しかし、術式や年齢によって適宜調整が必要であることや、PONVなど合併症のリスクも考慮する必要がある、最終的な投与量は麻酔担当医の判断に委ねられる。このような背景も、ポンプ内フェンタニル濃度にばらつきが生じた理由と考

えられ、術後のフェンタニル持続投与量についての研究は臨床的に有用であると思われる。

Apfel simplified score¹³⁾は性別、PONV または動揺病の既往、喫煙歴、術後オピオイド使用の4項目を評価し、PONV 発生率を予測するものである。本研究の対象患者は、女性、術後オピオイド使用の少なくとも2項目に該当し、PONV 発生率は40%以上と予測される。今回、PONV 発生率はH群で40%とおおむね予測どおりであったが、L群では12%と有意に低下していた。一般に、術後オピオイドの使用はPONV のリスクであるとされる¹⁾。しかし、Robertsらはモルヒネを用いたIVPCAにおけるPONV の発生は用量依存的であるとしており²⁾、術後オピオイドが低用量であればPONV の発生は減少すると考えられる。実際にChoiらは低用量のフェンタニルIVPCAがPONV のリスクにならなかったと報告している¹⁴⁾。本研究においても、PONV 発生率が低下した要因として術後のフェンタニル持続投与量の減量が関与した可能性が高いと考える。

本研究は単施設の後向き研究であり、いくつかの問題点がある。まず、PONV の評価は診療録の悪心・嘔吐の記載を根拠としており、麻酔科医が直接評価していない点である。また、制吐薬投与の基準は主治医に一任していたため、明確でなかったことである。今回、2群間の比較においてPONV 発生率に有意差を認めたものの、制吐薬投与の有無に差を認めなかったが、PONV の評価法、制吐薬投与の基準が影響した可能性がある。また、PCA中止の理由はおおむねPONVであったが、2人については不明であり、これも本研究における問題点の一つと考えられる。

結 語

TLH後のIVPCAにおいて、フェンタニルの持続投与量を減らすことによる術後痛およびPONVへの影響を後向きに調査した。その結果、フェンタニル持続投与量 $0.27\mu\text{g/kg/h}$ は $0.37\mu\text{g/kg/h}$ と比

べ、術後鎮痛効果は同等である一方、PONV の発生は少なかった。術後のフェンタニル投与について、その至適持続投与量や投与方法についてはさらなるデータの蓄積が必要である。

本論文の要旨は、日本ペインクリニック学会第52回大会(2018年、東京)にて発表した。

参考文献

- 1) Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, et al. : Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 118 : 85-113, 2014
- 2) Roberts GW, Bekker TB, Carlsen HH, et al. : Postoperative nausea and vomiting are strongly influenced by postoperative opioid use in a dose-related manner. *Anesth Analg* 101 : 1343-1348, 2005
- 3) 青木優太, 畠山登, 山田正名ほか : ディスポーザブル持続注入装置を用いたフェンタニル持続静注による術後疼痛管理. *麻酔* 58 : 1424-1429, 2009
- 4) 徐民恵, 祖父江和哉 : 新規ディスポーザブル式ポンプを用いたIV-PCAプロトコルの作成と検証. *日本臨床麻酔学会誌* 32 : 519-527, 2012
- 5) 新山幸俊 : 腹腔鏡下結腸切除術の術後痛管理における持続流量可変式新型ディスポーザブルPCAポンプの有用性. *日本臨床麻酔学会誌* 32 : 528-535, 2012
- 6) Arora S, Chhabra A, Subramaniam R, et al. : Transversus abdominis plane block for laparoscopic inguinal hernia repair : a randomized trial. *J Clin Anesth* 33 : 357-364, 2016
- 7) Ahn S, Byun SH, Park K, et al. : Analgesic efficacy of preemptive pregabalin administration in arthroscopic shoulder surgery : a randomized controlled trial. *Can J Anaesth* 63 : 283-289, 2016
- 8) Bhawe Chittawar P, Franik S, Pouwer AW, et al. : Minimally invasive surgical techniques versus open myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 ; (10) : CD004638
- 9) Sarmini OR, Lefholz K, Froeschke HP : A comparison of laparoscopic supracervical hysterectomy and total abdominal hysterectomy outcomes. *J Minim Invasive Gynecol* 12 : 121-124, 2005
- 10) Ghisi D, Fanelli A, Vianello F, et al. : Transversus Abdominis Plane Block for Postoperative Analgesia in Patients Undergoing Total Laparoscopic Hysterectomy : A Randomized, Controlled, Observer-Blinded Trial. *Anesth Analg* 123 : 488-492, 2016

- 11) Bacal V, Rana U, Mclsaac DI, et al. : Transversus Abdominis Plane Block for Post Hysterectomy Pain : A Systematic Review and Meta-Analysis. J Minim Invasive Gynecol 26 : 40-52, 2019
- 12) Shin S, Min KT, Shin YS, et al. : Finding the 'ideal' regimen for fentanyl-based intravenous patient-controlled analgesia : how to give and what to mix? Yonsei Med J 55 : 800-806, 2014
- 13) Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, et al. : A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting : conclusions from cross-validations between two centers. Anesthesiology 91 : 693-700, 1999
- 14) Choi JB, Shim YH, Lee YW, et al. : 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 55 : 1430-1435, 2014

Comparison of Postoperative Pain and Incidence of Postoperative Nausea and Vomiting with Intravenous Patient-controlled Analgesia Using High- and Low-dose Fentanyl after Total Laparoscopic Hysterectomy

Michinori NASU, Hitoshi YOSHIDA, Riho ARAI,
Masana YAMADA, Hirofumi OISHI

Department of Anesthesiology, Toyama Prefectural Central Hospital

The dose of intravenous patient-controlled analgesia (IVPCA) using fentanyl was retrospectively evaluated in 50 patients who underwent total laparoscopic hysterectomy (TLH). Patients were divided into two groups (high- and low-dose group) according to the median dose of fentanyl administered. The background infusion rate of fentanyl was lower in the low-dose compared to the high-dose group ($0.27 \pm 0.05 \mu\text{g/kg/h}$ vs. $0.37 \pm 0.04 \mu\text{g/kg/h}$, $p < 0.01$), and fentanyl consumption was significantly less in the low-dose group during the first 24 hours postoperatively. The incidence of postoperative nausea and vomiting (PONV) was less in the low-dose compared to high-dose group (12% vs. 40%, $p = 0.02$). However, there was no significant difference in the requirement for bolus PCA or rescue analgesics; pain scores, assessed using the numerical pain rating scale, were also similar. In patients undergoing TLH with IVPCA, a background infusion rate of fentanyl $0.27 \mu\text{g/kg/h}$ was sufficient to provide effective analgesia, with decreased incidence of PONV.

Key Words : Patient-controlled analgesia, Fentanyl, Postoperative nausea and vomiting, Total laparoscopic hysterectomy