全身麻酔におけるファモチジン前投薬の有用性 —筋肉内投与と静脈内投与の臨床的同等性の検討—

玉 井 直^{*1} 森 健 次 郎^{*1, +} 宮 崎 正 夫^{*2}
石 井 奏^{*3} 藤 森 貢^{*4} 吉 矢 生 人^{*5}
奥 村 福 一 郎^{*6} 上 山 英 明^{*7} 糸 川 嘉 則^{*8, ++}

+ 世話人 ++ コントローラー

(受付: 1987 年 3 月 9 日) (特別掲載)

A Comparative Evaluation of Intramuscular- and Intravenous-famotidine to Prevent Aspiration Pneumonia during General Anesthesia

Sunao TAMAI^{*1} Kenjiro MORI^{*1} Masao MIYAZAKI^{*2}
Susumu ISHII^{*3} Mitsugu FUJIMORI^{*4} Ikuto YOSHIYA^{*5}
Fukuichiro OKUMURA^{*6} Hideaki UHEYAMA^{*7} and Yoshinori ITOKAWA^{*8}

^{*1} Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Kyoto
University

^{*2} Department of Anesthesiology, Kyoto Prefectural University of
Medicine

^{*3} Department of Anesthesiology, Kyoto National Hospital

^{*4} Department of Anesthesiology, Osaka City University, Medical
School

^{*5} Department of Anesthesiology, Osaka University, Medical
School

^{*1} 京都大学医学部麻酔科
〒606 京都市左京区聖護院川原町 54

^{*2} 京都府立医科大学麻酔科

^{*3} 国立京都病院麻酔科

^{*4} 大阪市立大学医学部麻酔科

^{*5} 大阪大学医学部麻酔科

^{*6} 国立循環器病センター麻酔科

^{*7} 和歌山県立医科大学麻酔科

^{*8} 京都大学医学部衛生学

*6 Department of Anesthesiology, National Cardiovascular Center

*7 Department of Anesthesiology, Wakayama Medical College

*8 Department of Hygiene, Faculty of Medicine, Kyoto University

Famotidine is a histamine H₂-receptor antagonist that reduces gastric acid secretion. The effects of famotidine on gastric secretion were studied in 150 adult patients undergoing elective surgery. About one hour before induction of general anesthesia, 20 mg of famotidine was given to each patient either intramuscularly or intravenously at random. The volume and pH of gastric fluid aspirated via a gastric tube were measured immediately after orotracheal intubation and before extubation. In 67 of 76 patients (88.2%) given famotidine intramuscularly and 63 of 74 patients (85.1%) given famotidine intravenously, the gastric content pH was elevated above 2.5 or no gastric fluid could be obtained any time during anesthesia. There were no significant side effects in either group. We conclude that intramuscular and intravenous famotidine are both useful preoperative medications to prevent aspiration pneumonia during general anesthesia.

Key words : H₂-receptor antagonist, famotidine, gastric secretion, general anesthesia, aspiration pneumonia, clinical equivalence

ファモチジンは、わが国で開発されたヒスタミン H₂-受容体拮抗薬で、強力で持続的な胃酸分泌抑制作用をもつ。麻酔科領域では、麻酔中の胃内容誤嚥による肺炎（嚥下性肺炎）予防のため、麻酔前投薬として検討され、その筋肉内投与時の有用性は、野口ら²⁾により報告されている。

筋肉内、静脈内の両投与方法が同様に使用できることは、臨床の現場で非常に便宜的であると考え、今回われわれは、ファモチジン筋肉内投与（以下筋注）と静脈内投与（以下静注）の麻酔前投薬としての臨床的有用性を検討するため、比較試験を行った。

対象および方法

1. 対 象

昭和61年3月より昭和61年8月までの間に著者らの15施設（Tab.1）において全身麻酔で手術を受けた15歳から75歳までのASA分類³⁾1, 2または3の患者160名を対象とした。上部消化

管の手術を施行する患者、上部消化管に明らかな疾患のある患者、重篤な肝または腎機能障害を合併している患者、妊婦および妊娠している可能性のある患者、その他担当医が不適当と判断した患者は除外した。

2. 患者の同意

被験者に対しては、あらかじめ薬剤および試験の内容について十分に説明し、その同意を得た。

3. 薬剤ならびに投与方法

試験薬には1アンプル中にファモチジンを20 mg 含有する凍結乾燥品（山之内製薬㈱製）を用いた。薬剤はあらかじめコントローラにより10例を1単位として、筋注群5例、静注群5例に無作為に割り付けられた。

薬剤投与は、麻酔導入予定時刻の1時間前に行うこととした。筋注群では、1アンプルを日局注射用蒸留水1.2 mlに溶解し、上腕外側に筋注した。静注群では、1アンプルを日局生理食塩液または日局5%ブドウ糖注射液20 mlに溶解し、緩

Tab.1 共同研究参加施設一覧

京都大学 医学部	麻酔科	森 健次郎・玉井 直
京都府立医科大学	麻酔科	宮崎 正夫・住岡 輝明
国立京都病院	麻酔科	石井 奏・赤塚 正文
京都市立病院	麻酔科	小出 正治
関西医科大学	麻酔科	内田 盛夫・田口 仁士
大阪大学 医学部	麻酔科	吉矢 生人・太城 力良・竹之下 真
国立循環器病センター	麻酔科	奥村 福一郎
大阪市立大学 医学部	麻酔科	藤森 貢・喜多 陽子
大阪府立病院	麻酔科	美馬 昂・道坂 裕
大阪赤十字病院	麻酔科	山岡 久泰
大阪厚生年金病院	麻酔科	久保田 行男・久保田 洋
和歌山県立医科大学	麻酔科	上山 英明・上野 修
兵庫医科大学	麻酔科	石田 博厚・河野 克彬
神戸市立中央市民病院	麻酔科	加藤 浩子・南 ちひろ
天理よろづ相談所病院	麻酔科	西和田 誠

徐に静注した。

4. 前投薬および麻酔方法

前投薬として通常量の硫酸アトロピンを使用した。その他の麻酔に関する薬剤の使用はとくに制限しなかった。ただし、試験前日および当日の手術終了時まで、他の H_2 -受容体拮抗薬の投与および制酸剤の投与は禁止した。麻酔方法は各施設において全身麻酔に通常用いる麻酔導入法（チオペンタールナトリウム、サクシニルコリン等）および麻酔維持法（笑気-酸素-エンフルラン麻酔、笑気-酸素-ハロセン麻酔、neuroleptanesthesia (NLA) 等）で行った。

5. 胃内容液（以下胃液）の採取

胃液の採取のための胃管は、原則として 16～18 F のアーガイル社製セイラムサンプ式胃管を用い、挿入は気管内挿管後、ただちに経口または経鼻的に行った。挿入後、胃管より注射器で空気を注入し、腹部での注入音の聴診により胃内への留置を確認した⁴⁾。胃管の抜去は手術終了後、気管内チューブ抜管の直前（筋弛緩薬の拮抗を要する場合は、硫酸アトロピンとネオスチグミンを投与する前）に行った。

胃液の採取は、麻酔導入直後、導入 1 時間後、2 時間後と胃管抜去時（気管内チューブ抜管前、以下抜管時）に注射器を用いて行った。

6. 観察項目

(a) 胃液検査：採取した胃液の pH、量および色

Tab.2 胃液量・胃液 pH に対する効果判定基準

著効：	pH 2.5 以上および胃液量 25.0 ml 以下の場合
有効：	pH 2.5 以上および胃液量 25.1 ml 以上の場合
やや有効：	pH 2.49 以下および胃液量 25.0 ml 以下の場合
無効：	pH 2.49 以下および胃液量 25.1 ml 以上の場合

調を測定、記録した。pH の測定は原則として pH メーターを用いて行ったが、量が不足した場合は pH 試験紙（西独メルク社 Acilit[®] pH 0-6, Neutra[®] pH 5-10）を用いて判定した。

(b) 血圧、脈拍数：試験薬投与の前後に血圧、脈拍数を測定した。

(c) 臨床検査：原則として、試験薬投与の前後 1 週間以内に、血液学的検査（赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球数）、血清生化学的検査（S-GOT, S-GPT, Al-P, LDH, γ -GTP, 総ビリルビン値, BUN, 血清クレアチニン, 総蛋白, A/G, 総コレステロール, 尿酸, 血清電解質 (Na, K, Cl)) を行った。

(d) 副作用：本剤に起因すると思われる副作用が発生した場合は、その症状、程度、持続期間、処置、経過、本剤との関連性について記録した。

7. 効果判定

(a) 担当医判定

i) 胃液量、pH に対する効果：ファモチジン投与後の四つの時点で採取した胃液量、pH を、Tab. 2 に示した基準を目安として総合的に判断して 4 段階に評価した。

ii) 安全性（副作用）：副作用の有無およびその程度、処置、経過などにより 4 段階（副作用なし、軽度、中等度、重度）で判定した。

iii) 有用性：胃液量、pH に対する効果および副作用判定を総合的に勘案して、5 段階（きわめて有用、有用、やや有用、有用性なし、使用に耐えない）で評価した。

(b) 小委員会判定：著者らで構成された小委員会（以下委員会）で、調査表回収後、脱落・除外例の取扱いの検討および麻酔導入時と抜管時の胃液量と pH に対する効果、安全性、有用性について

Tab. 3 委員会の有用性判定基準

副作用判定 胃液量・pH に対する効果		副作用なし	軽度	中等度	重度
導入時	抜管時				
著効	著効	極めて有用	有用	有用性なし	使用に 耐えない
著効 有効 有効	有効 著効 有効	有用	やや有用	有用性なし	使用に 耐えない
著効 やや有効 有効 やや有効 やや有効 やや有効	やや有効 著効 やや有効 有効 やや有効 やや有効	やや有用	有用性なし	有用性なし	使用に 耐えない
著効 無効 有効 無効 やや有効 無効 無効	無効 著効 無効 有効 無効 やや有効 無効	有用性なし	使用に 耐えない	使用に 耐えない	使用に 耐えない

て担当医とは別に委員会判定を行った。

胃液量と pH に対する効果判定は、Tab. 2 の基準に従った。ただし、いずれの時点でも胃液がまったく採取されなかったものは「著効」とした。また導入時の胃液量が 0 ml で、1 時間または 2 時間目で採取できたものは、その胃液量および pH により導入時の判定を行った。抜管時の胃液量が 0 ml のものは抜管時判定を「著効」とした。

安全性についても、担当医とは別に副作用を検討した。

有用性判定は導入時と抜管時の胃液量、pH への効果判定に安全性の評価を加味した有用性判定基準 (Tab. 3) を設けて行った。

8. 解析方法

患者の背景因子、担当医判定および委員会判定について投与群別に集計した。また、全測定時点で胃液量 0 ml の 15 例を除いた例での委員会判定についても投与群別に集計した。

なお、胃液量および胃液 pH の代表値として中央値 (median) を算出した²⁾。ファモチジン筋注の麻酔前投与としての有用性は、すでにプラセボとの二重盲検比較試験で²⁾ 確認された。したがって、筋注群と静注群の臨床的同等性 (clinical equivalence)⁵⁾を確認するため、評価の確立されている筋注群を標準薬剤群、評価が不明である静注群を試験薬剤群として、両薬剤群の有用性の差

(静注群の有用率と筋注群の有用率の差) の信頼区間 (信頼係数片側 0.95) の上限が、臨床的に許容できる範囲内にあるか否かを検討した。薬剤群以外で有用性判定に影響を及ぼすと考えられる患者背景因子の偏りを考慮するため、累積ロジスティック・モデル⁶⁾での回帰分析を行い、得られた薬剤群のオッズ比の信頼区間より両薬剤群での有用率の差の信頼区間を求めた (Appendix)。累積ロジスティック・モデルでの回帰分析は、薬剤群のみを説明変数とした場合 (モデル 1) および説明変数に 13 項目の背景因子 (注) を加え、そのうち、有用性判定に影響を及ぼしている項目を選び出し、それらを考慮した場合 (モデル 2) の 2 通りで行った。なお、評価項目の多重性を考慮して、目的変数は胃液量・胃液 pH に対する効果 (導入時、抜管時) および副作用の総合判定である委員会有用性判定を採用した。

(注) 変数選択のために検討した項目：性別、年齢、体重、合併症の有無、ASA 分類、手術体位 (仰臥位とその他)、麻酔時間、手術時間、試験薬剤投与から導入までの時間、試験薬剤投与から抜管までの時間、麻酔法 (吸入麻酔と NLA)、導入時あるいは抜管時の胆汁混入の有無

結 果

1. 解析対象症例と背景因子

回収した 160 例中 10 例については効果判定から除外し、安全性判定のみを行った。除外理由は、風疹罹患の疑いで手術中止のため (1 例)、麻酔導入が薬剤投与後 121 分以上経過したため (6 例)、胃管の胃内への留置に疑問があるため (1 例)、担当医の勘違いにより試験が中止されたため (1 例)、採取された胃液の pH 測定が行われなかったため (1 例) であった。効果判定の解析対象の 150 例中、筋注群は 76 例、静注群は 74 例であった。Tab. 4 に各群の患者の背景因子を示す。

2. 胃液量と pH

Fig. 1, 2 に各投与群における麻酔導入時および

Tab. 4 患者の背景因子

項 目	分 類	薬 剤 群	
		筋 注 群	静 注 群
性 別	男	21	23
	女	55	51
年 齢 (歳)	平均±S. D.	44.8±13.5	43.6±12.9
体 重 (kg)	平均±S. D.	55.0±11.1	55.3±9.0
A S A 分類	1	55	49
	2	20	24
	3	1	1
手術体位	仰 臥 位	71	67
	砕 石 位	1	3
	側 臥 位	2	3
	そ の 他	2	1
手術部位	頭 部	13	11
	頸 部	5	10
	胸 部	2	4
	腹 部	26	25
	四 肢	13	11
	体 表	17	11
	そ の 他	—	2
麻 酔 方 法	吸 入	54	53
	吸入+硬膜外	6	5
	N L A	16	16
麻酔時間 (分)	平均±S. D.	220±97	227±85
手術時間 (分)	平均±S. D.	157±81	161±76
抗コリン剤	あ り	76	73
	な し	—	1
試験薬剤投与 ～麻酔導入時 までの時間	31～60	26	28
	61～90	40	37
	91分以上	10	9
試験薬剤投与 ～抜管時 までの時間	～180	14	8
	181～300	44	48
	301分以上	18	18

抜管時の胃液量, 胃液 pH の散布図とその中央値 (95%信頼区間) を示す。なお, 胃液量が 0 ml で pH の測定されなかった例は散布図から除いてある。

胃液量は, 麻酔導入時, 筋注群では 7.8 ml (4.0～13.7), 静注群では 4.3 ml (1.5～10.0) であった。抜管時ではそれぞれ 2.0 ml (1.0～3.0) と 1.0 ml (0.0～2.0) であった。なお, 麻酔導入時に胃液量が 25 ml を超える症例は, 筋注群 76 例中 8 例 (10.5%), 静注群 74 例中 7 例 (9.5%) であった。一方, 抜管時に胃液量が 25 ml を超える症例は筋注群, 静注群ともなかった。

胃液 pH は, 麻酔導入時, 筋注群では 6.50 (4.95～7.00), 静注群では 6.50 (4.42～7.00) であった。抜管時ではそれぞれ 7.30 (7.00～7.50) と 7.00 (6.65～7.23) であった。麻酔導入時の胃液 pH が 2.5 未満の症例は, 筋注群 62 例中 9 例 (14.5%), 静注群 53 例中 11 例 (20.8%) であり,

一方, 抜管時の胃液 pH が 2.5 未満の症例は, 筋注群 57 例中 1 例 (1.8%), 静注群 49 例中 1 例 (2.0%) であった。

Fig. 3 に麻酔導入時における年齢と胃液量および胃液 pH の関係を示した。

3. 担当医判定

Tab. 5 に担当医による胃液量, pH に対する効果判定, 副作用判定, 有用性判定を示した。

i) 胃液量, pH に対する効果: 筋注群の 76 例中「著効」は 62 例 (81.6%), 「有効」は 5 例 (6.6%) で, 計 67 例 (88.2%) が「有効」以上と判定された。静注群の 74 例中では「著効」は 58 例 (78.4%), 「有効」は 8 例 (10.8%) で, 計 66 例 (89.2%) が「有効」以上であった。

ii) 副作用: 筋注群 79 例中 2 例, 静注群 81 例中 1 例に随伴症状として嘔気, 嘔吐, 顔面蒼白が認められたが, いずれの症例も試験薬剤と関係する副作用とは判断されなかった。なお, 臨床検査値においては, 術後, 両群で白血球数, GOT, GPT, LDH, γ -GTP 等に異常値が認められ, 薬剤との関連性を完全に否定できないものの通常術後に認められる変化であることから, 麻酔ならびに手術の影響による可能性が高いと判断された。

iii) 有用性: 筋注群 76 例中「きわめて有用」は 64 例 (84.2%), 「有用」は 3 例 (3.9%) で, 計 67 例 (88.2%) が「有用」以上と判定された。以下, この割合を有用率という。一方, 静注群 74 例中「きわめて有用」は 55 例 (74.3%), 「有用」は 13 例 (17.6%) で, 有用率は 91.9% であった。

4. 委員会判定

Tab. 6 に委員会による胃液量, pH に対する効果判定, 副作用判定, 有用性判定を示した。

i) 胃液量, pH に対する効果: 麻酔導入時, 筋注群の 76 例中「著効」は 61 例 (80.3%), 「有効」は 6 例 (7.9%) で, 計 67 例 (88.2%) が「有効」以上と判定された。静注群の 74 例中では「著効」は 59 例 (79.7%), 「有効」は 4 例 (5.4%) で, 計 63 例 (85.1%) が「有効」以上であった。一方, 抜管時は, 筋注群 76 例中「著効」が 75 例

Fig. 1 導入時の胃液量・胃液 pH (胃液量 0 ml で pH 測定不能の例は散布図より除く).

Fig. 2 拔管時の胃液量・胃液 pH (胃液量 0 ml で pH 測定不能の例は散布図より除く).

(98.7%), 静注群 74 例中「著効」が 73 例 (98.6%) であった。

ii) 副作用：担当医より報告された 3 例の随伴症状 (嘔気, 嘔吐, 顔面蒼白) は委員会でも, 試験薬剤と関係する副作用とは判断されなかった。

iii) 有用性：筋注群 76 例中「きわめて有用」は 61 例 (80.3%), 「有用」は 6 例 (7.9%) で, 有用率は 88.2% であった。一方, 静注群 74 例中「きわめて有用」は 59 例 (79.7%), 「有用」は 4 例 (5.4%) で, 有用率は 85.1% であった。な

Fig. 3 導入時における年齢と胃液量および胃液 pH.

Tab. 5 担当医による胃液量・pH に対する効果判定, 副作用判定, 有用性判定

		著 効	有 効	やや有効	無 効	合計例数
胃液量・pH に対する効果	筋注群	6.2 81.6%	5 6.6%	8 10.5%	1 1.3%	76
	静注群	5.8 78.4%	8 10.8%	6 8.1%	2 2.7%	74

		副作用なし	軽 度	中 等 度	重 度	合計例数
副作用	筋注群	7.9 100.0%	-	-	-	7.9
	静注群	8.1 100.0%	-	-	-	8.1

		極めて有用	有 用	やや有用	有用性なし	使用に耐えない	合 計 数
有用性	筋注群	6.4 84.2%	3 3.9%	7 9.2%	2 2.6%	-	76
	静注群	5.5 74.3%	13 17.6%	4 5.4%	2 2.7%	-	74

お, Tab. 7 に全判定時点で胃液がまったく採取されなかった 15 例を除いた委員会判定の結果も示した。

5. 委員会有用性判定における臨床的同等性の検討

1) 累積ロジスティック・モデルでの回帰分析
薬剤群のみを説明変数としたモデル 1 の結果を

Tab. 6 委員会による胃液量・pH に対する効果判定, 副作用判定, 有用性判定

		著 効	有 効	やや有効	無 効	合計例数
胃液量・pH に対する効果	筋注群	6.1 80.3%	6 7.9%	7 9.2%	2 2.6%	76
	静注群	5.9 79.7%	4 5.4%	8 10.8%	3 4.1%	74

		副作用なし	軽 度	中 等 度	重 度	合計例数
副作用	筋注群	7.5 98.7%	-	-	-	7.5
	静注群	7.3 98.6%	-	-	-	7.3

		極めて有用	有 用	やや有用	有用性なし	使用に耐えない	合 計 数
有用性	筋注群	6.1 80.3%	6 7.9%	7 9.2%	2 2.6%	-	76
	静注群	5.9 79.7%	4 5.4%	8 10.8%	3 4.1%	-	74

Tab. 8-イに示した。薬剤群の回帰係数は有意でなかったが ($\beta \pm S.E. = -0.0713 \pm 0.4055$, $P = 0.8605$), 回帰モデルより推定された各累積 % (き

Tab. 7 全判定時点で胃液がまったく採取されなかった15例を除いた委員会判定

	著効	有効	やや有効	無効	合計例数
導入時					
筋注群	54 78.3%	6 8.7%	7 10.1%	2 2.9%	69
静注群	51 77.3%	4 6.1%	8 12.1%	3 4.5%	66

	著効	有効	やや有効	無効	合計例数
抜管時					
筋注群	68 98.6%	-	1 1.4%	-	69
静注群	65 98.5%	-	1 1.5%	-	66

	極めて有用	有用	やや有用	有用性なし	使用に耐えない	合計例数
有用性						
筋注群	54 78.3%	6 8.7%	7 10.1%	2 2.9%	-	69
静注群	51 77.3%	4 6.1%	8 12.1%	3 4.5%	-	66

Tab. 8 累積ロジスティック・モデル回帰の結果（目的変数：委員会有用性判定）

イ ①モデル1（説明変数が薬剤群だけの場合）

説明変数	分類	$\hat{\beta}$	S.E.	χ^2	P
薬剤群	筋肉内・静脈内	-0.0713	0.4055	0.03	0.8605

$\hat{\sigma}^2(\pm S.E.) = 1.3861 \pm 0.1266$ $\hat{\sigma}_1^2(\pm S.E.) = 1.8717 \pm 0.1413$ $\hat{\sigma}_2^2(\pm S.E.) = 3.3677 \pm 0.4007$
 $-2 \cdot \log(\text{likelihood}) = 210.77$ AIC = 218.77

ロ ②モデル2（説明変数に背景因子の項目を加え、変数選択した場合）

説明変数	分類or単位	$\hat{\beta}$	S.E.	χ^2	P
薬剤群	筋肉内・静脈内	0.1050	0.4444	0.06	0.8133
年齢	歳	0.0660	0.0161	16.83	<0.0001
導入時・胆汁混入	無・有	-1.2315	0.4529	7.39	0.0066
麻酔法	吸入・NLAその他	-0.9270	0.4415	4.41	0.0358

$\hat{\sigma}^2(\pm S.E.) = 1.7991 \pm 0.1554$ $\hat{\sigma}_1^2(\pm S.E.) = 2.3878 \pm 0.1670$ $\hat{\sigma}_2^2(\pm S.E.) = 3.9770 \pm 0.4157$
 $-2 \cdot \log(\text{likelihood}) = 182.13$ AICmin = 196.13

わめて有用以上の率，有用以上の率，やや有用以上の率）は筋注群のほうが静注群よりやや高かった。薬剤群の他に患者の背景因子を加え検討した結果，年齢（ $\beta \pm S.E. = 0.0660 \pm 0.0161$, $P < 0.0001$ ），麻酔導入時の胆汁混入（ $\beta \pm S.E. = -1.2315 \pm 0.4529$, $P = 0.0066$ ），麻酔法（ $\beta \pm S.E. = -0.9270 \pm 0.4415$, $P = 0.0358$ ）の3項目が委員会有用性判定に影響を与える背景因子として選ばれた（モデル2，Tab. 8-ロ）。3項目の回帰係数 β は，年齢が高いほど（Fig. 3），麻酔導

Tab. 9 回帰結果より得られた有用率の差の95%信頼限界（上限）

	委員会有用性判定					
	極めて有用	有用	やや有用	有用性なし	使用に耐えない	計
筋肉内投与	61	6	7	2	-	76
（累積%）	(80.3%)	(8.2%)	(9.4%)	(10.0%)	-	
静脈内投与	59	4	8	3	-	74
（累積%）	(79.7%)	(8.5%)	(9.9%)	(10.0%)	-	
累積率の差（筋肉内-静脈内）	0.6%	3.1%	1.5%	0.0%	-	
累積率の差のモデル1	11.6%	8.3%	2.3%	$\hat{\psi} = 1.0739$	$\psi u = 2.0924$	
95%信頼限界モデル2（上限）	7.5%	4.7%	1.1%	$\hat{\psi} = 0.9003$	$\psi u = 1.8702$	

*：年齢，導入時・胆汁混入，麻酔法をそれぞれの平均値とした場合

$\hat{\psi}$ ：オッズ比の推定値

ψu ：オッズ比の95%信頼限界（上限）

入時の胆汁混入が無いものほど，そして吸入麻酔を行ったものほど有用性の高い例が多いことを示した。これら3項目の背景因子を考慮した薬剤群の回帰係数も，考慮しなかったモデル1と同様有意でなかった（ $\beta \pm S.E. = 0.1050 \pm 0.4444$, $P = 0.8133$ ）。しかし，推定された有用性判定の各累積%は，モデル1とは逆に筋注群に比べ静注群のほうがやや高かった。

2）有用率の差の95%信頼限界

Tab. 9に累積ロジスティック・モデルの薬剤群の回帰係数 β の95%信頼限界より，オッズ比（筋注群のオッズ/静注群のオッズ）および有用率の差（筋注群の有用率-静注群の有用率）の上限を示した。筋注群の有用率に対し，静注群の有用率が何%見劣るかの限界を意味する有用率の差の信頼限界は，背景因子を考慮しない場合で8.3%，年齢，麻酔導入時の胆汁混入，麻酔法の背景因子を考慮した場合で4.7%であり，考慮した場合のほうが小さい値を示した。

考 察

全身麻酔中の嚥下性肺炎については，1946年のMendelson⁹⁾による報告以来，その危険因子として，誤嚥した胃内容液の量とpHがあげられてきた⁷⁻¹⁰⁾。動物実験の結果より，ヒトでは胃液量25 ml, pH 2.5⁹⁾が誤嚥性肺炎を起こす臨界値とされ，今回の研究でもこの値を効果判定の基準値として採用した。また，胃内容液の誤嚥による肺炎

の危険性は、麻酔導入時および気管内チューブ抜管時に高く、薬物の効果判定をこの2点で行って、薬物の有用性を検討した。

従来より、同一薬物の二つの製剤あるいは投与経路が生物学的に同等か、すなわちその生物学的利用率 (bioavailability) が同等かを検討するため、生物学的同等性 (bioequivalence) 試験が行われている¹¹⁾。これらの試験の多くは、薬物投与後の薬物血中濃度を測定し、薬物動態のパラメータ (血中濃度-時間曲線下面積 (AUC), 最高血中濃度到達時間 (T_{max}), 最高血中濃度 (C_{max}) 等) より検討するものである¹²⁾。これらの試験で重要なことは、通常の帰無仮説 $H_0: S - T = 0$ (S : standard drug, T : test drug) 下での検定ではなく、検出力や信頼区間の推定などにより同等か否かを判断することである¹³⁾。近年、臨床における比較試験でも、薬剤の効果の同等性の検討において、上記のような考え方で検討すべきだとの意見がある^{5, 13)}。すなわち、背景因子に差のないことを検定した後、有用性判定での検定で帰無仮説を棄却できるか否かを検討する従来からの比較試験の解析は、群間の差が有意でない場合でも、両群は同等であるとは結論できない。今回の試験でも、通常の帰無仮説下での検定では、患者の背景因子、担当医判定、委員会判定のいずれの項目でも有意差はなかったが、このことは真に両投与経路間で差がないことを表すわけではない。したがって、臨床的な同等性を検討するためには今回のような解析が必要となってくる。

今回その有用性が確認されているファモチジン 20 mg の筋注に対して、ファモチジン 20 mg の静注の臨床的同等性を検討したところ、両投与群の有用率の差の上限は、背景因子を考慮しない場合で 8.3%、背景因子を考慮した場合で 4.7%であった。もし、臨床的に許容できる有用率の差の限界を有用率の 1 割 (筋肉内投与群での有用率 88% の 1 割: 8.8%) とするなら、今回得られた有用率の差は、臨床的に許容できる範囲内にあった。したがって、この許容限界の条件ではファモチジン静注は、筋注に対して臨床的に同等の有用性を

もつことが確認され、生物学的同等性試験の結果¹⁴⁾を臨床的に確認することができた。

今回の有用性判定に対する背景因子の影響を検討した結果、年齢が高い例、胆汁混入のない例、吸入麻酔例で有用率は高かった。このことは、加齢により胃酸分泌は減少し¹⁵⁾、またハロセン麻酔では術中に胃液 pH は上昇するとの報告¹⁶⁾に一致する。一方、胆汁は pH が高く、胆汁混入例では色調により胃液 pH の測定値を低く補正するとの意見もある¹⁷⁾。今回は pH の補正はしなかったが、むしろ混入のないことが有用性判定を有利にしていた。これらの背景因子は、筋注群の判定を有利にしていた。したがって、これら 3 項目を考慮して検討した結果では、有用率の差の上限は考慮しなかった場合と比べ小さくなり、よりいっそう静注群の筋注群に対する同等性を確認することができたと考えられる。

なお、本研究の方法では、実際に胃内に存在する胃液がすべて採取できた保証はないが、胃液量が少量であっても pH が 2.5 以上になっていない場合の判定は「やや有効」となり、有用率への影響はない。一方、胃液の採取できなかった症例では、胃液がまったく胃内に存在しないのか、本法の技術的な限界により吸引できなかったにすぎないのかは判別できない。しかし今回は、偽薬を対照としたファモチジンあるいは他剤での二重盲検試験と同様に^{2, 17-19)}、これらの 15 例は「著効」として扱った。ちなみに、これらの症例を有用性判定の結果から除いても、有用率は筋注群 87.0%、静注群 83.3%であった。

また、今回の研究では 3 例の消化器系の随伴症状が認められたが、いずれもその発症は麻酔覚醒後であった。全身麻酔後 24 時間内の悪心、嘔吐の発生は 30% 以上の症例で認められ²⁰⁾、試験薬剤によるものより、むしろ全身麻酔による影響と考えられる。したがって、ファモチジン 20 mg の麻酔前投薬としての一回投与は安全性についても問題はないと考えられる。

結 語

全身麻酔の前投薬としてファモチジン 20 mg は、筋肉内投与、静脈内投与のいずれの方法によっても、全身麻酔中の胃液量の減少と pH の上昇に対して効果があり、かつ安全性にも問題なく、嚥下性肺炎の予防に同等の有用性をもつことが判明した。

解析にあたり、東京医科歯科大学難治疾患研究所臨床薬理学・佐久間昭教授のご指導を賜りましたことを深く感謝いたします。

文 献

- 1) Takagi, T., Takeda, M. and Maeno, H. : Effect of a new potent H_2 -blocker, 3[[[2-[(diaminomethylene) amino]-4-thiazolyl] methyl]-thio]- N^2 -sulfamoylpropionamidine (YM-11170) on gastric secretion induced by histamine and food in conscious dogs. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 256 : 49-58 (1982).
- 2) 野口純一, 山村秀夫, 稲田 豊ほか : ファモチジン筋注の麻酔前投薬としての臨床効果—プラシーボとの二重盲検比較試験—. *麻酔*, 36 : 592-603 (1987).
- 3) American Society of Anesthesiologists : New classification of physical status. *Anesthesiology*, 24 : 11 (1963).
- 4) Coombs, D. W., Hooper, D. and Colton, T. : Acid-aspiration prophylaxis by use of preoperative oral administration of cimetidine. *Anesthesiology*, 51 : 352-356 (1979).
- 5) Dunnett, C. W. and Gent, M. : Significance testing to establish equivalence between treatments, with special reference to data in the form of 2×2 tables. *Biometrics*, 33 : 593-602 (1977).
- 6) 佐久間昭 : 医学統計 Q & A, 金原出版, 東京, 印刷中.
- 7) Mendelson, C. L. : Aspiration of stomach contents into the lungs during obstetric anesthesia. *Am. J. Obst. Gynecol.*, 53 : 191-205 (1946).
- 8) Teabeaut, J. R. : The Aspiration of gastric contents—An experimental study. *Am. J. Pathol.*, 28 : 51-67 (1952).
- 9) Roberts, R. B. and Shirley, M. A. : Reducing the risk of acid aspiration during cesarian section. *Anesth. Analg.*, 53 : 859-868 (1974).
- 10) James, C. F., Modell, J. H., Gibbs, C. P. et al. : Pulmonary aspiration—effects of volume and pH in the rat. *Anesth. Analg.*, 63 : 665-668 (1984).
- 11) 江島 昭, 緒方宏泰, 鹿庭なほ子ほか : 生物学的同等性の試験方法についての解説. *医薬品研究*, 13 (5) : 1106-1119 (1982).
- 12) 野口英世, 多田慶太郎, 牛嶋晶子ほか : ヒトおよびイヌにおける Cimetidine の Bioavailability に関する研究. *基礎と臨床*, 14 : 87-95 (1980).
- 13) 春見建一, 早川弘一, 橋本敬太郎ほか : 抗不整脈剤の臨床評価方法に関するガイドライン. *医薬品研究*, 15 : 497-503 (1984).
- 14) 今崎 一, 中村英次, 角尾道夫ほか : ファモチジンをヒトに筋肉内および静脈内投与した時の血漿中濃度および尿中排泄率, 未発表 (1987).
- 15) 小野 章, 宮尾秀樹, 一杉安秀ほか : 麻酔導入時の胃液 pH と量—年齢別, 体重別の検討—. *臨床麻酔*, 9 : 279-283 (1985).
- 16) Christensen, V. and Skovsted, P. : Effects of general anaesthetics on the pH of gastric contents in man during surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 19 : 49-54 (1975).
- 17) 野口純一, 山村秀夫, 稲田 豊ほか : 二重盲検法によるシメチジンの麻酔前投薬としての効果. *臨床医薬*, 2 : 963-974 (1986).
- 18) 野口純一, 川添太郎, 山村秀夫ほか : ラニチジンの麻酔前投薬としての効果—プラシーボとの二重盲検比較試験—. *麻酔*, 34 : 71-81 (1985).
- 19) 田中博文, 中尾康夫, 伊藤久美子ほか : ヒスタミン H_2 -受容体拮抗薬 TZU-0460 の麻酔前投与における臨床的検討—プラシーボを対照薬とした二重盲検試験—. *麻酔*, 34 : 1673-1680 (1985).
- 20) 清水比登実, 青山みどり, 岡本健一郎ほか : 麻酔科領域におけるドンペリドン (Domperidone) の制吐作用について. *臨床麻酔*, 4 : 1391-1395 (1980).

Appendix 累積ロジスティック・モデル
および臨床的同等性の補足

今回行った解析法には特殊な統計モデル, 新規の原理を含んでいる訳ではないが臨床的同等性を検討する場合の参考のため, 今回の解析過程を概説する。

1. 累積ロジスティック・モデル (比例オッズ・モデル)

一般に反応あり (たとえば有効)・反応なし (たとえば無効) のような 2 値データの反応率 (有効率) P を考えた場合,

$$\lambda = \log\left(\frac{P}{1-P}\right)$$

を P のロジスティック変換といい, λ をロジットまたは対数オッズと呼ぶ. この変換は,

$$0 \leq P\left(=\frac{e^\lambda}{1+e^\lambda}\right) \leq 1$$

の制約下で $-\infty < \lambda < \infty$ となること, またその累積分布は S 字状となることより, 正規理論の技法の適用に有用な変換である.

この変換を利用し, ロジット尺度上での線形回帰モデルが, ロジスティック・モデル

$$\lambda = \log\left(\frac{P}{1-P}\right) = \beta_0 + \beta_1 \cdot \chi_1 + \cdots + \beta_p \cdot \chi_p + \varepsilon$$

である. ロジット変換した変数を目的変数 (反応変数), 変数 $\chi_1, \dots, \chi_p$ を説明変数 (回帰変数) と呼ぶ. このモデルは p 個の説明変数で目的変数の変動を説明するモデルであり, 疫学でのリスク要因の評価, 生物検定での用量-反応解析などにもよく用いられる.

目的変数が順序のあるカテゴリー変数 (たとえばきわめて有用, 有用, やや有用, 有用性なしの順序ある判定) の場合, ロジット尺度上で各カテゴリーの区切りを θ_s ($s=1, \dots, C-1$), P_i ($y \leq s$) を各カテゴリーの累積反応率 (たとえば有用以上の率, やや有用以上の率) とすると

$$\begin{aligned} \lambda &= \log\left(\frac{P_i}{1-P_i}\right) \\ &= \theta_s + \beta_1 \cdot \chi_1 + \cdots + \beta_p \cdot \chi_p + \varepsilon \end{aligned}$$

の回帰モデルを累積ロジスティック・モデルという. $\beta_1, \dots, \beta_p$ をすべてのカテゴリーで等しいとして推定するため, 比例オッズ・モデルともいう. しばしば, 各変数は $\chi_{ij} = \chi_{ij} - \bar{\chi}_i$ とセンタリングして計算する.

回帰係数の推定は最尤法で行い, モデル選択では AIC (赤池の情報量基準) を用いた.

2. オッズ比

いま, 前項の累積ロジスティック・モデルの式の χ_1 を薬剤群とし (たとえば, 群 1: $[\chi_1]_1=0$, 群 2: $[\chi_1]_2=1$ のとき, センタリングすれば, 群 1: $[\chi_1]_1=a$, 群 2: $[\chi_1]_2=a-1$, a : 平均値), 2 薬剤群の反応率 (たとえば有用率) P_1, P_2 のロジットをそれぞれ λ_1, λ_2 とすると, ロジットの差は, $\lambda_1 - \lambda_2 = \beta_1$ である. また, ロジットの定義より

$$\begin{aligned} \lambda_1 - \lambda_2 &= \log\left(\frac{P_1}{1-P_1}\right) - \log\left(\frac{P_2}{1-P_2}\right) \\ &= \log\left(\frac{P_1/(1-P_1)}{P_2/(1-P_2)}\right) \end{aligned}$$

であることより,

$$\beta_1 = \log\left(\frac{P_1/(1-P_1)}{P_2/(1-P_2)}\right)$$

である.

$\left(\frac{P_1/(1-P_1)}{P_2/(1-P_2)}\right)$ は, 2 群の反応率のオッズの比で

あることから, オッズ比とよばれる. つまり累積ロジスティック・モデルの回帰係数 β_1 は薬剤群の反応率のオッズ比の対数となる.

累積ロジスティック・モデルで推定した薬剤群の回帰係数, つまりオッズ比の対数である $\hat{\beta}_1$ およびその S. E. より $\hat{\beta}_1$ の信頼係数 $1-\alpha$ の信頼限界は $\hat{\beta}_1 \pm Z \alpha \cdot \text{S. E.}$ となる. β_1 の上・下限をそれぞれ β_{1U}, β_{1L} , またオッズ比を ϕ , その上・下限をそれぞれ ϕ_U, ϕ_L とすると,

$$\phi_U = e^{\beta_{1U}}, \phi_L = e^{\beta_{1L}} \text{ となる.}$$

3. 反応率の差の信頼限界

群 1 を標準薬, 群 2 を試験薬としたとき, 試験薬が標準薬に対しどれほど見劣るかを表す反応率の差 $\delta (=P_1 - P_2)$ の信頼限界の上限 δ_U が臨床的に許容できる差 Δ より小さいときに, 臨床的に同等と判断するとする.

反応率の差 δ の信頼限界の上限を累積ロジスティック・モデルで推定した薬剤群の回帰係数の上限 β_{1U} より求めたオッズ比の上限 ϕ_U から近似的ではあるが, 下記のごとく求めた. 回帰モデルの説明変数が薬剤群のみのとき, もしくは薬剤群以外の背景因子の変数が今回のデータの平均値である集団を仮定した場合, 群 1, 群 2, 全例のカテゴリー S での累積反応率の推定値 $\hat{P}_1, \hat{P}_2, \hat{P}$ は

$$\begin{aligned} \hat{P}_1 &= \frac{e^{[\theta_s + \beta_1(x_1)]_1}}{1 + e^{[\theta_s + \beta_1(x_1)]_1}} \\ \hat{P}_2 &= \frac{e^{[\theta_s + \beta_1(x_1)]_2}}{1 + e^{[\theta_s + \beta_1(x_1)]_2}} \\ \hat{P} &= \frac{e^{\theta_s}}{1 + e^{\theta_s}} \end{aligned}$$

ここで $\hat{P}$ を固定すると, $n_1 = n_2$ のとき, $\delta = P_1 - P_2$ より,

$$P_1 = \hat{P} + \frac{\delta}{2}, P_2 = \hat{P} - \frac{\delta}{2}$$

オッズ比の定義より

$$\begin{aligned} \phi &= \frac{P_1 \cdot (1-P_2)}{(1-P_1) \cdot P_2} \\ &= \frac{(\hat{P} + \delta/2)}{[1 - (\hat{P} + \delta/2)]} \cdot \frac{[1 - (\hat{P} - \delta/2)]}{(\hat{P} - \delta/2)} \end{aligned}$$

となる. この式の ϕ に ϕ_U を代入し, δ に関しての 2 次方程式の $-1 \leq \delta \leq 1$ の根を δ_U とする. これらの式で $\phi=1$ のとき, $\delta=0$ であり, ϕ_U が 1 に近づくほど, つまり累積のロジスティックの回帰係数の

推定値 $\hat{\beta}_1$ が 0 に近づき、かつその S. E. が小さいほど、反応率の差の上限 δ_U は小さくなる。

なお、反応の区切り θ_s が一つで薬剤群以外の説明変数がない場合、つまりたんに 2×2 表で薬剤間の差を検討する場合、各群の例数を n_1, n_2 とすると

$$\psi_U = \frac{\left(\hat{P} + \frac{n_2 \cdot \delta_U}{n_1 + n_2} \right) \left\{ 1 - \left(\hat{P} - \frac{n_1 \cdot \delta_U}{n_1 + n_2} \right) \right\}}{\left\{ 1 - \left(\hat{P} + \frac{n_2 \cdot \delta_U}{n_1 + n_2} \right) \right\} \left(\hat{P} - \frac{n_1 \cdot \delta_U}{n_1 + n_2} \right)}$$

となり、全例の反応数を固定した Gart の直接法による信頼限界 (exact confidence limit) と本質的に同等である。