原 著

婦人科腹腔鏡手術後にフェンタニルを利用したIV-PCAを開始した患者においてPONVを発症しIV-PCAを中止するリスク因子について

仙台医療センター産婦人科

田邊昌平、田邊康次郎、村川 東、村川真里弥、齋藤もとみ、
萩原達也、清水孝規、松浦 類、新倉 仁

Risk factors for PONV after gynecologic surgery in patients receiving fentanyl-based intravenous patient-controlled analgesia

Shohei Tanabe, Kojiro Tanabe, Azuma Murakawa, Mariya Murakawa, Motomi Saito,
Tatsuya Hagiwara, Takanori Shimizu, Rui Matsuura, Hitoshi Nikura

Department of obstetrics and Gynecology, Sendai Medical Center

Abstract

Objective: To investigate the risk factors for postoperative nausea and vomiting (PONV) in patients receiving fentanyl-based intravenous patient-controlled analgesia (IV-PCA) after gynecologic laparoscopy.**Methods:** We retrospectively analyzed the data of 88 patients who underwent laparoscopic surgery and received postoperative fentanyl-based IV-PCA. Patient background characteristics and clinical variables were analyzed using univariate and multivariate analyses.**Results:** In the univariate analysis, patient weight (<50 kg and > 50 kg) was found to be the dominant factor, and in the multivariate analysis, the amount of fentanyl used during surgery (<0.3 mg and > 0.3 mg) was the dominant factor.**Conclusions:** This study showed that patient's body weight (>50 kg) and the amount of fentanyl used during surgery (0.3 mg or more) may be risk factors for the development of PONV in patients receiving fentanyl-based IV-PCA after gynecological laparoscopy.**Keywords:** PONV, IV-PCA

【要 約】

術後の疼痛管理として経静脈患者管理鎮痛（以下IV-PCAと略）が使用される。良好な鎮痛効果が期待できるが、合併症として嘔気が指摘されている。当院で2017年8月から2018年12月にかけて婦人科腹腔鏡手術後にIV-PCAを開始した88症例から術後悪心・嘔吐（PONV）によってIV-PCAを中止するリスク因子について検討した。患者背景や臨床所見について単変量解析では患者体重（50kg未満群と50kg以上群）が、多変量解析を行うと患者体重に加えて術中フェンタニル使用量（0.3mg未満群と0.3mg以上群）が有意な項目となった。PONVのハイリスクである婦人科腹腔鏡術

後にIVPCAを開始した場合、患者体重が50kg未満である事、もしくは術中のフェンタニル使用量が0.3mg以上であることがPONVのリスク因子である可能性が示唆された。

【緒 言】

術後の疼痛管理として経静脈患者管理鎮痛（以下IV-PCAと略）が利用されるが、合併症として術後悪心・嘔吐（postoperative nausea and vomiting: PONV）を発症することがある。患者満足度にも関わるPONVを管理することは周術期管理として重要な課題であり、中でも婦人科腹腔鏡手術はPONVのハイリスクとされる。しかし、PONVの発症には様々なメカニズムが関わってい

ることもあり、術後にオピオイドを使用する条件とPONVの発症率を検証した研究は少ない¹⁾。現在、婦人科領域において腹腔鏡手術は増加し続けており、PONVへの対策がより重要となる。

【目 的】

PONVの高リスクとされる婦人科腹腔鏡手術後にフェンタニルを利用したIV-PCAを開始した際に、患者がPONVを発症してIV-PCAを中止するリスク因子を明らかにする。

【方 法】

2017年8月から2018年12月にかけて当院で腹腔鏡手術を行ない、術後にIV-PCAを開始した症例を診療録から後方視的に検討した。該当症例の内、術後にPONVを発症してIV-PCAを中止した群を中止群、IV-PCAを継続できた群を継続群とした。中止した基準については、制吐剤の使用回数等で基準は設けておらず、対応した担当医の判断としている。研究モデルは後ろ向きコホート研究である。統計ソフトはEZRを用いた。検討項目には単変量解析 (fisher正確検定: 体重・手術の種類・麻酔方法・IV-PCAに含まれるフェンタニル量・手術中のフェンタニル使用量・IV-PCA中のドロペリドールの有無、Mann-Whitney U検定: 年齢・手術時間) をまず行った。IV-PCAの組成については生理食塩水とフェンタニルを全ての症例で使用していた。ただしIV-PCAの全体量や投与速度は統一されていないため、最もPONVに影響を与えると推測されるフェンタニルの1時間毎の投与量を検討対象とした。また1時間毎の投与量について平均値が $37.9 \mu\text{g/h}$ であるため、低用量群を $15 \sim 25 \mu\text{g/h}$ の群、高用量群を $35 \sim 40 \mu\text{g/h}$ の群の二群に分割した。ドロペリドールは含む症例と含まない症例が混在している。単変量解析の検討項目として、年齢、体重 (平均値が 56.9kg であるため 50kg 未満群と 50kg 以上群に二分した)、手術の種類 (付属器手術群とLM/TLH群)、手術時間、麻酔方法 (全静脈麻酔群と吸入麻酔群)、IV-PCAに含まれるフェンタニル量 (低用量群と高用量群)、手術中のフェンタニル使用量 (平均値が 0.26mg であるため、 0.3mg 未満群と 0.3mg 以上群に二分した)、IV-PCA中のドロペリドールの有無を対象とした。多変量解析の検討項目については、症例数が限られているため単変量解析のp値がより小さい3項目に対してロジスティック回帰分析を行なった。統計学的有意差は 0.05 未満とした。

本研究は当院倫理委員会の承認 (倫31-109迅) を得ている。

【結 果】

全症例数は101例だった。その内、IV-PCAの組成が不明だった13例を除いた88例が解析症例だった。88例の内訳は、IV-PCA継続群が63例、IV-PCA中止群が25例だった。(図1参照) この二群について単変量解析を行なった。結果は図2の通りである。これらの項目の中では患者体重で有意差を認め、 50kg 未満群は 50kg 以上群よりも有意にPONVを発症するリスクが高いという結果となった。手術の種類 (付属器手術群とLM/TLH群) と手術中のフェンタニル使用量 (0.3mg 未満群と 0.3mg 以上群) が次いでp値が低い項目となった。続いて多変量解析を行なった。症例数が少ないIV-PCA中止群が25例であったので、ロジスティック回帰検定の検討項目を3例までとし、単変量解析の中でよりp値の低い3項目 (手術の種類・手術中フェンタニル使用量・体重) を検討対象とした。ロジスティック回帰分析のp値は 0.003 で有意なモデルであった。検討した3項目のvifは全て2未満であり多重共線性は問題無かった。結果は図3の通りである。3項目を比較検討すると体重 (50kg 未満群と 50kg 以上群) と手術中のフェンタニル使用量 (0.3mg 未満群と 0.3mg 以上群) で有意差を認めた。体重 (50kg 未満群と 50kg 以上群) のオッズ比は 0.23 (95%信頼区間は $0.08 \sim 0.69$) で、リスク比は 0.73 (95%信頼区間は $0.51 \sim 1.04$) だった。術中のフェンタニル使用量 (0.3mg 未満群と 0.3mg 以上群) のオッズ比は 2.92 (95%信頼区間は $1.01 \sim 8.43$) で、リスク比は 1.28 (95%信頼区間は $0.98 \sim 1.67$) だった。よって、婦人科

図1：検討対象症例群

腹腔鏡術後にフェンタニルを含んだIV-PCAを使用する場合、患者体重が50kg未満である事、もしくは手術中のフェンタニル使用量が0.3mg以上であることが術後にPONVを発症するリスクである可能性が示唆された。

【考 察】

PONVは術後疼痛と並んで術後患者のQOLを下げる原因となり、周術期管理において重要な課題である。一般的な術後合併症としてのPONVは発生頻度が約30%とされる。今回の検討でもほぼ同様の発症率だった。PONVを発症するリスク因子は患者因子（女性・PONVもしくは乗り物酔い既往・非喫煙者）、手術関連因子（胆嚢摘出術・腹腔鏡手術・婦人科手術）、麻酔関連因子（揮発性麻酔薬・麻酔時間・術後オピオイド）に分類される。婦人科腹腔鏡手術は患者因子として女性、手術因子として腹腔鏡手術と婦人科手術が該当する。さらに術後にオピオイドを含んだIV-PCAを使用する場合は術後オピオイド使用も麻酔関連因

子に該当する¹⁾。以上から、婦人科腹腔鏡手術後にIV-PCAを用いる状況はPONVを発症するリスクが高い状況であると言える。

PONVを発症するメカニズムとしては、延髄外側網様体背側にある嘔吐中枢（vomiting center: VC）や第四脳室の最後野に存在する化学受容体引き金帯（chemoreceptor trigger zone: CTZ）をセロトニン、ヒスタミン、ドパミン、アセチルコリン、オピオイドなど様々な内因性神経伝達物質が刺激することで悪心・嘔吐が誘発されることが考えられている。そのため、制吐剤としてセロトニン拮抗薬、メトクロプラミド、トランキライザー、デキサメタゾンなど多種類の薬物が挙げられている²⁾。

PONVが合併症として挙げられるが、IV-PCAは術後鎮痛法として持続硬膜外鎮痛法と並んでよく用いられる。術後鎮痛法としてIV-PCAが用いられる理由としては、硬膜外麻酔は脊髄レベルで強力な鎮痛効果が得られるが、穿刺に伴う痛みや血腫などの合併症のリスクが挙げられるためであ

項目		継続群(n=63)	中止群(n=25)	p値
年齢(歳)		39.40(13.73)	37.20(6.86)	0.45
手術の種類(人)	付属器手術	48	23	0.14
	LM/TLH	15	2	
手術時間(分)		127.17(53.60)	139.84(62.73)	0.34
麻酔方法(人)	全静脈麻酔	11	6	0.55
	吸入麻酔	52	19	
IV-PCA中フェンタニル量(人)	低用量(15-25μg/h)	7	2	1.00
	高用量(35-40μg/h)	56	23	
手術中フェンタニル使用(人)	0.3mg未満	34	8	0.10
	0.3mg以上	29	17	
IV-PCA中のドロペリドールの有無(人)	有り	59	23	1.00
	無し	4	2	
体重(人)	50kg未満	12	12	0.009
	50kg以上	51	13	

図2：単変量解析結果（経静脈患者管理鎮痛をIV-PCAに略）

項目	オッズ比	95% CI	p値
手術の種類	0.30	0.25-1.84	0.45
手術中フェンタニル使用量	2.92	1.01-8.43	0.048
体重	0.24	0.08-0.69	0.08

図3：多変量解析結果

る。そのため、低侵襲手術である腹腔鏡手術においては過度な鎮痛法であるという印象を持つ医療者も少なくない。IV-PCAは硬膜外穿刺に伴うこれらのリスクがなく抗凝固療法が必要な患者でも安全に行うことができ、硬膜外持続鎮痛法と同等の良好な鎮痛効果を期待できる点がメリットになる³⁾。

オピオイドの副作用として嘔気が挙げられることから、術中・術後に使用したフェンタニルもPONVの要因と考えられる。術中に使用したフェンタニル量については、使用量が多いほどPONVを発症するリスクが高くなるという報告がある⁴⁾。今回の検討においては多変量解析で手術中のフェンタニル使用量が0.3mg以上であることがリスク因子として有意な結果となり、フェンタニルが鎮痛に必要な量をを超えて過剰投与されるとPONVを発症するリスクが高くなると推測される。

術後にIV-PCAとしてフェンタニルの持続投与を開始した場合、フェンタニルの体内分布や効果部位濃度推移については未解明であるため、麻酔科領域ではコンパートメントモデルを用いた薬物動態シミュレーションを行なって効果部位濃度が推測される⁵⁾。その結果からは、術中にフェンタニルをボラス投与してからIV-PCAの様に持続静脈内投与を行うと、術後の効果部位濃度は一旦減少した後、徐々に上昇し、鎮痛に有効な効果部位濃度に達すると推測される⁶⁾。この過程において、フェンタニルが鎮痛に必要な量をを超えて過剰投与されるとPONVを発症するリスクが高くなると考えられる。

また、今回の検討では患者体重が50kg未満であることが有意なリスク因子となったことから患者体重も術後のPONV発症に関わっていると思われる。婦人科の腹腔鏡手術におけるIV-PCAの組成を検討した報告では、体重あたりのフェンタニル量を高用量 (0.37 $\mu\text{g/kg/h}$) から低用量 (0.27 $\mu\text{g/kg/h}$) に変える事で、鎮痛効果は同等のままPONVの発症率を約40%から12%に減少させた報告がある⁷⁾。この報告を参照するとIV-PCAの組成を固定して使用する場合、患者体重が軽いほどに体重あたりのフェンタニル量が多くなるため、患者体重が有意なリスク因子になると考えられる。

ただし、今回の我々の検討ではIV-PCAの組成の違いでは有意差を認めなかった。原因については、我々が使用したIV-PCAの組成がこの報告よ

りもフェンタニルが多く使用されたためと考えられる。仮に患者体重50kgとして報告の通り換算すると、高用量 (0.37 $\mu\text{g/kg/h}$) の場合は18.5 $\mu\text{g/h}$ 、低用量 (0.27 $\mu\text{g/kg/h}$) だと13.5 $\mu\text{g/h}$ になるが、我々の解析対象例では、高用量群だと35～40 $\mu\text{g/h}$ 、低用量群だと15～20 $\mu\text{g/h}$ と、報告の組成よりも全体的にフェンタニルが多くなっているため、組成内容に有意差が出なかったと考えられる。

以上からは、PONVの発症リスクを抑えるために術中フェンタニル投与量を少量にすること、IVPCAの組成や流量を患者体重に合わせて減量することで、鎮痛効果を保ちつつPONVの発症率を下げられる可能性があると考えられる。

また別の手段として、術後鎮痛にオピオイドを用いないという方法がある。低侵襲手術である婦人科腹腔鏡術後にIV-PCAではなくアセトアミノフェンを定時投与することで良好な鎮痛が得られたとの報告⁸⁾も認めることから、婦人科腹腔鏡術後鎮痛においてオピオイドの必要性を検討する必要もある。

今後は当院麻酔科と、患者体重に合わせてIV-PCAの組成を変更する、または婦人科腹腔鏡手術において術後鎮痛をオピオイドではなくアセトアミノフェンに変更することを協議し、実際にPONVの発症数が減少するか追加検証する方針である。

【結 語】

PONVのハイリスクである婦人科腹腔鏡術後にIV-PCAを開始した場合、患者体重が50kg未満である事、もしくは術中のフェンタニル使用量が0.3mg以上であることが術後にPONVを発症するリスク因子である可能性が示唆された。今後は当院麻酔科と協議した上で、患者体重に合わせて適宜IV-PCAを減量するか、もしくはオピオイドを使用せずアセトアミノフェンで鎮痛することで、PONVの発症数が減少するか追加検証する予定である。

本論文の要旨は第42回日本産婦人科手術学会第8回日本婦人科ロボット手術学会において発表した。すべての著者は開示すべき利益相反はない。

【参考文献】

- 1) 柴田ゆうか、松尾裕彰；いま見直しておきたい！術後イベントの薬学的管理 実践ポイント 悪心・嘔

- 吐, 薬事 2018.7 (Vol.60 No.9) 63(1647)
- 2) 仙頭佳起、星加麻衣子、祖父江和哉；患者満足度の向上に果たす周術期管理チームの役割～術後悪心嘔吐の観点から～, 外科と代謝・栄養52巻2号 2018年4月
  - 3) 重松文子、永井翼、山木良一他；フェンタニルを用いた経静脈的自己調節鎮痛法（IVPCA）とロビバカインによる持続硬膜外鎮痛法の術後鎮痛の比較:日臨麻会誌 vol.29 No.1/Jan.2009
  - 4) Mauermann E, Clamer D, Ruppen W, et al; Association between intra-operative fentanyl dosing and postoperative nausea/vomiting and pain:A prospective cohort study. Eur J Anaesthesiol.2019 Nov; 36(11): 871-880.
  - 5) 林和子、槌田圭一郎、増井健一他；シミュレーションに基づいたIV-PCAメニューの設定と応用. 日臨麻会誌Vol.32 No.5, 814～820, 2012
  - 6) 井上莊一郎；シミュレーションソフトを用いた静脈内オピオイド投与時の薬物動態の解析. 聖マリアンナ医科大学雑誌 Vol44, pp.195-201, 2017
  - 7) 那須倫範、吉田仁、荒井理歩他；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. 日臨麻会誌 Vol.39 No.3, 247～252, 2019
  - 8) 尾上洋樹、深川大輔、池田真妃他；腹腔鏡下術後の疼痛と悪心・嘔吐に関するアセトアミノフェン静注定時投与とフェンタニル持続静注の比較検討. 日本産婦人科内視鏡学会雑誌 (1884-9938) 34巻1号page284 (2018.08)

投稿日：2020年4月7日

採択日：2020年6月10日