

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本臨床麻酔学会誌 (2010.01) 30巻1号:131～138.

レボブピバカインの術後鎮痛における使い方

高畑 治

硬膜外麻酔研究会原稿

レボブピバカインの術後鎮痛における使い方

旭川医科大学 麻酔・蘇生学講座

高畑 治

要 旨

術後鎮痛法における硬膜外鎮痛法の役割について概説し、新たに臨床導入されたレボブピバカインの特徴を述べた。レボブピバカインは、その長時間作用性とブピバカインに比較して運動神経遮断作用が軽減されていることから、上腹部手術での有用性を検討した。レボブピバカイン単剤による硬膜外鎮痛では、施行する椎間により下肢運動機能への影響が異なり、上腹部手術症例では十分な鎮痛と下肢運動機能を維持することができた。このことは、周術期における麻薬性鎮痛薬使用量を削減する可能性も意味している。術後早期離床が重要視される上腹部手術において、レボブピバカインが硬膜外鎮痛薬として優れていることが示唆された。

キーワード：レボブピバカイン、術後鎮痛管理、硬膜外鎮痛

はじめに

術後の鎮痛管理を適切に行うことは、周術期の合併症発生を軽減させ、入院期間を短縮させる上で、重要であることは周知のことと考えられる。術後鎮痛法としては、従来からの硬膜外鎮痛法の他、近年では周術期での抗凝固療法の推奨により、麻薬性鎮痛薬の静脈内および皮下持続投与や、デクスメデトミジンによる術後、疼痛管理の報告もみられる。硬膜外鎮痛によらない術後鎮痛管理は、海外での報告が多く、その多くは2000年代前半にみられる。この大きな要因の一つは、硬膜外鎮痛法による術後鎮痛管理が術後管理の質的改善に大きな影響を示さなかったためと考えられる。

術後鎮痛管理における硬膜外鎮痛法の有用性

1966年から2002年までの文献を検索し、腹部手術症例において術後鎮痛を硬膜外鎮痛と patient-controlled analgesia (PCA) による麻薬性鎮痛薬

を比較した論文を抽出し、この中で前向き・二重盲検試験であった9つの臨床報告をまとめ、鎮痛程度を術後72時間まで比較した報告がある¹⁾。これによると、術後72時間までの鎮痛程度は硬膜外鎮痛法が優れていたが、掻痒感の頻度が有意に増加するとされた。手術対象を腹部手術以外にも広げ、メタアナリシスによる解析を行った結果でも、術後鎮痛の程度は硬膜外鎮痛法が麻薬系薬剤による鎮痛法よりも優れている²⁾。しかしながら、合併症を持つ腹部外科症例において、硬膜外鎮痛法での術後鎮痛管理は、術後3日目までの疼痛程度を改善する(表1)ものの、術後30日までの死亡率を有意に低下させないとする無作為臨床試験があり³⁾、この報告以来、術後鎮痛管理への積極的な硬膜外鎮痛法の使用はためらわれる状況となった。

カナダ、オンタリオ州での1994年から2004年までの健康調査資料を基に、40歳以上の259,037人の中等度から高度リスクを持つ非

心臓手術症例を対象として術後硬膜外鎮痛法の有用性についてコホート研究が行われた⁴⁾。この結果から、硬膜外麻酔を手術後1日併用した症例では、術後30日での死亡率が1.95%から1.74%へと有意に低下することが判明した。対象をさまざまなグループに分けて検討を行っても、硬膜外鎮痛の術後30日での死亡率の改善は存在し(図2)、臨床的に術後硬膜外鎮痛法の有用性を示した最初の大規模臨床研究と考えられる。中等度以上の合併症を有し、侵襲の大きな手術では、術後鎮痛法として硬膜外鎮痛法が優れると考えられる。

麻酔科医や外科医が硬膜外鎮痛法を術後管理法の一つとして有用であると理解することは、患者自信が硬膜外鎮痛法を受け入れるためには必要なこととされている。米国で手術患者に硬膜外鎮痛法の受け入れ状況を調査した結果⁵⁾、麻酔科医と執刀医が硬膜外鎮痛法を推奨すると硬膜外鎮痛法の受け入れが増加することが判明しているため、麻酔科医は

執刀者に硬膜外鎮痛法の利点を十分理解させることが重要と考えられる。

生体への手術侵襲入力抑制と悪性腫瘍再発率
手術に伴う侵害刺激の生体への入力を遮断することは、生体の恒常性を維持する上で重要である。この侵害刺激の入力遮断が免疫系の機能維持に有利に働き、悪性腫瘍の再発率を低下させる可能性が示唆されている。

乳腺手術において腋窩リンパ節郭清を必要とした症例を対象に、傍脊椎神経ブロック（Th₂またはTh₃から0.25%レボブピバカインを術中は0.2 mL/kg、術後48時間は持続投与）と、モルヒネによるPCAで疼痛管理を行い、術後再発率を比較した結果、傍脊椎神経ブロック群では術後再発率が有意に低下していた（表2）⁶⁾。疼痛管理法により悪性腫瘍再発率が変化するという、衝撃的な結果である。この再発率の低下は、手術中の交感神経系興奮の抑制によるものなのか、モルヒネ使用量の低

下によるものなのかという疑問が出てくる。

開腹手術による前立腺摘出症例を retrospective に検討し、術後鎮痛法を硬膜外鎮痛またはモルヒネ PCA で管理し、術後の腫瘍再発率を比較した報告⁷⁾では、モルヒネ PCA に比べ硬膜外鎮痛法で有意な生存率改善がみられた(図3)。著者らは、周術期でのモルヒネ使用量減少によりNK-cellを含めた免疫系の機能低下を軽減させることが再発率低下の要因の一つかもしれないと考察している。以上のことから、悪性腫瘍の周術期管理では、モルヒネ PCA は術後腫瘍の再発率増加を考慮するべきなのかもしれない。

塩酸レボブピバカインについて

塩酸レボブピバカインは、アミド型長時間作用性の局所麻酔薬であり、ラセミ体であるブピバカインのS(-)異性体である。S(-)異性体は、R(+)異性体よりも心毒性が少なく、中枢神経系への影響も低い⁸⁻¹⁰⁾。ラットの硬膜

外腔にレボブピバカイン、ブピバカインまたはロピバカインを100 μ L注入し、tail flickに対する反応時間により知覚遮断効果を比較した場合、レボブピバカインとブピバカインの知覚遮断効果は、ロピバカインよりも強力であるとされている¹¹⁾。運動神経遮断作用を比較した場合、ブピバカインが最も強力で、次にレボブピバカイン、ロピバカインの順であるとされている(図4)¹²⁾。

我が国でのレボブピバカインの治験結果

我が国で行われた塩酸レボブピバカインとロピバカインでの硬膜外鎮痛を比較した第Ⅲ相臨床試験では、下腹部開腹手術を対象に $L_{1/2}$ から硬膜外腔にチューブ留置を行い、その有効性が検討された¹³⁾。手術時初回投与は両薬剤ともに0.75%を6-10 mL、術後持続投与量は0.25%レボブピバカインまたは0.2%ロピバカインを6 mL/hrで21時間投与し、術後鎮痛程度が評価された。この結果、術後4-8時間でのペン

タゾシン使用量がレボブピバカイン群で有意に低下し、術後21時間までのペンタゾシン総使用量も有意な低下となった。両群間に

Bromage scale の有意差はなかったことから、レボブピバカインはロピバカインと同等の痛覚神経遮断作用を有することが判明した。

開腹術後鎮痛における硬膜外鎮痛法の検討

開腹術後の硬膜外鎮痛法の基本的な考え方は、十分な鎮痛効果を得ながら下肢運動機能を温存することと考えられる。これにより、術後早期での歩行開始を実現することが可能となる。ロピバカイン単剤での硬膜外鎮痛法で、下腹部開腹術の術後鎮痛を検討した臨床研究¹⁴⁾では、術後に0.2%ロピバカインの硬膜外腔持続投与量を6-14 mL/hrへと変化させ、生理食塩液と比較している。鎮痛補助としてモルヒネPCAを用い、硬膜外チューブ留置はTh₁₂-L₃から施行された。モルヒネ使用量が生理食塩群に比べ有意に低下した硬膜外注入速度は

10-14 mL/hr であり、VAS（安静時・体動時）が生食群より有意に改善した流量は 8 mL/hr 以上であった。しかしながら、これらの流量では下肢運動機能低下が 30% 以上に出現したため、下肢運動機能を維持しつつ鎮痛を行うことは 0.2% ロピバカイン単剤では困難であることとなった。このため、術後の硬膜外鎮痛には局所麻酔薬と麻薬性鎮痛薬の併用が有効という考え方が広まることになった。

麻薬性鎮痛薬とロピバカインで術後硬膜外鎮痛を行う場合、下肢運動機能を維持しつつ十分な術後鎮痛を得るには、ロピバカインが低濃度であることが重要とされている¹⁵⁾。レボブピバカインでの硬膜外鎮痛においても、麻薬性鎮痛薬との併用が検討されている¹⁶⁾。Crewsらは上腹部手術では Th₈₋₁₀、下腹部手術に対して Th₁₀₋₁₂ で硬膜外腔にチューブ留置を施行し、0.75% レボブピバカイン 6-12 mL を注入し、全身麻酔維持を行い、術後疼痛管理を3種類の組み合わせにより比較検討を行った。鎮痛

薬の組み合わせは、併用群（0.25%レボブピバカイン・モルヒネ 0.05 mg/mL）、レボブピバカイン単独群（0.25%レボブピバカイン）、モルヒネ群（0.05 mg/mL）とし、モルヒネ使用症例ではまずモルヒネ 2 mg を投与し、その後、4 ml/hr の持続注入を開始し、疼痛程度により投与量増減と ketorolac 15-30mg 静注で対処した。術後のVAS は併用群で最も低く、鎮痛薬必要までの時間も最も長くなった。レボブピバカイン単独群では下肢の軽度脱力がみられたが、他群では下肢運動機能に異常はみられず、術後硬膜外鎮痛には、0.25%ロピバカインと麻薬性鎮痛薬の併用が優れると結論している。しかしながら、ここで問題点は併用群でのモルヒネ投与量が計算上、術後24時間までに6.8 mg に達することである。術後モルヒネ併用は、前述のように悪性腫瘍再発との関連があり、また麻薬性鎮痛薬の取扱上の煩雑さ、さらにインシデントによる過量投与の危険性を併せ持つ。また高齢者では、麻薬性鎮痛薬の硬膜外投与

は呼吸抑制などの副作用が危惧される。このため、レボブピバカイン単独での術後疼痛管理が可能か否かは興味ある点となる。

硬膜外鎮痛での穿刺部位と下肢運動機

現在、術後硬膜外鎮痛に用いられる局所麻酔薬の主なものはロピバカインと考えられる。レボブピバカインはロピバカインに比べ運動神経遮断作用が強力であり、術後使用濃度も0.25%と高濃度となっている。このことから、術後硬膜外鎮痛にレボブピバカインを使用する場合、運動機能への影響が危惧される。整形外科手術において硬膜外腔へのチューブ留置をTh₁₂-L₃から行い、術後鎮痛程度をレボブピバカイン0.0625%、0.125%、0.25%を6 ml/hrの持続硬膜外投与で比較した臨床研究がある¹⁷⁾。下肢運動機能は0.0625%群で保たれたものの(図5)、鎮痛程度は0.125%と0.25%では違いはなく、硬膜外鎮痛をレボブピバカイン単剤で施行し十分な術後鎮痛を得るには下肢運動機

能障害が危惧されることになる。

下肢運動機能を維持しつつ、レボブピバカイン単剤で硬膜外鎮痛を施行する場合、中位胸椎での硬膜外穿刺では、下肢運動機能への影響が少ないことと予想される。硬膜外腔へのチューブ留置部位により、下肢運動機能への影響が異なるかを確認するため、今回、開腹症例を対象として調査を施行した。手術部位により上腹部群（胃切除、肝切除、膵臓、腎臓摘出）と下腹部群（結腸切除、婦人科手術）に分け、上腹部群では Th_{7/8} または Th_{8/9}、下腹部群では Th_{10/11} または Th_{11/12} から硬膜外腔へのチューブ留置を行い、閉創時に 0.75% レボブピバカイン 4-6 mL を投与し、6 mL/hr の持続投与を行った。覚醒時、持続投与開始から 4 時間、15 時間で麻酔域、VAS（安静時と体動時）ならびに Bromage scale により下肢運動機能を評価した。また、持続投与から 15 時間までの鎮痛程度の満足度を 6 段階で評価した。

結果では、症例数は各群 4 例であり、上

腹部群 2 例は血圧低下（収縮期血圧 90 mmHg 未満）により流量を 4 mL/hr へと減量を必要とした。麻酔閾の経時点変化では、上腹部群では中央値で Th₆₋₁₁ であり、経時的な変化はほとんどなかった（図 6）。体動時の VAS 中央値は上腹部群では術後 4 時間、15 時間ともに 4 であり、十分な鎮痛が得られたと考えられた。これらの症例では下肢運動機能に異常を来した症例なく、対象症例数は少なく結論までには至らぬものの、上腹部症例ではレボブピバカイン 6 mL/hr 持続硬膜外投与による鎮痛管理は有用と予想できた。

まとめ

硬膜外鎮痛法は PCA にくらべ、短期的ならびに長期的生命予後を改善することが示された。手術侵襲の生体への影響を積極的に抑制し、モルヒネ使用量を削減することが生命予後改善につながると考えられる。早期離床が重要項目である術後管理では、下肢運動機

能を維持し良好な術後鎮痛を得ることは、重要課題である。運動神経遮断が強いレボブピバカインであっても、下肢運動機能への影響が少ない穿刺部位で硬膜外鎮痛に利用することは臨床上、価値があると考えられた。

引用文献

1. Werawatganon T, and Charuluxananan S,: Patient controlled intravenous opioid analgesia versus continuous epidural analgesia for pain after intra-abdominal surgery. Cochrane Database Syst Review 2005; CD004088
2. Block BM, Liu SS, Rowllingston AJ, et al.: Efficacy of postoperative analgesia: a meta-analysis. JAMA 290: 2455-2463, 2003
3. Rigg JRA, Jamrozik K, Myles PS, et al.: Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomized trial. Lancet 359: 1276-1282, 2002
4. Wijesundera DN, Beattie WS, Austin PC, et al.: Epidural anaesthesia and survival after intermediate-to-high risk non-cardiac surgery: a population-based cohort study. Lancet 372: 562-569, 2008
5. Ochroch EA, Troxel AB, Frogel JK, et al.: The influence of race and socioeconomic factors on patient acceptance of perioperative epidural analgesia. Anesth Analg 105: 1787-1792, 2007
6. Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriaty DC, et al.: Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? Anesthesiology 105: 660-664, 2006
7. Biki B, Mascha E, Moriaty DC, et al.: Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence. A retrospective analysis. Anesthesiology 109: 180-187, 2008
8. Bardsley H, Gristwood R, Baker H, et al.: A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and rac-bupivacaine

- following intravenous administration to healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 46: 245-249, 1998
9. Kopacz DJ, Allen HW, Thompson GE, et al.: A comparison of epidural levobupivacaine 0.75% with racemic bupivacaine for lower abdominal surgery. *Anesth Analg* 90: 642-648, 2000
 10. Cox CR, Faccenda KA, Gilhooly C, et al.: Extradural S-(-) bupivacaine: comparison with racemic RS-bupivacaine. *Br J Anaesth* 80: 289-293, 1998
 11. Kanai Y, Tateyama S, Nakamura T, et al.: Effects of levobupivacaine, bupivacaine, and ropivacaine on tail-flick response and motor function in rats following epidural or intrathecal administration. *Reg Anesth Pain Med* 24: 444-452, 1999
 12. Lacassie HJ, Habib AS, Lacassie HP, et al.: Motor blocking minimum local anesthetic concentrations of bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in labor. *Reg Anesth Pain Med* 32: 323-329, 2007
 13. 並木昭義、表 圭一、岩崎 寛、他：長時間作用性局所麻酔薬 塩酸レボブピバカイン (MR8A2) 2.5 mg/mL の持続硬膜外投与による術後鎮痛効果の検討 —ロピバカイン塩酸塩水和物 2.0 mg/mL を対象薬とした二重盲検比較試験(第Ⅲ相臨床試験)—. *麻酔と蘇生* 44: 151-165, 2008
 14. Etches RC, Writer WDR, Ansley D, et al.: Continuous epidural ropivacaine 0.2% for analgesia after lower abdominal surgery. *Anesth Analg* 84: 784-790, 1997
 15. Liu SS, Moore JM, Luo AM, et al.: Comparison of three solutions of

- ropivacaine/fentanyl for postoperative patient-controlled epidural analgesia. *Anesthesiology* 90: 727-733, 1999
16. Crews JC, Hord AH, Denson DD, et al.: A comparison of the analgesic efficacy of 0.25% levobupivacaine combined with 0.005% morphine, 0.25% levobupivacaine alone, or 0.005% morphine alone for the management of postoperative pain in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg* 89: 1504-1509, 1999
 17. Murdoch JAC, Dickson UK, Wilson PA, et al.: The efficacy and safety of three concentration of levobupivacaine administered as a continuous epidural infusion in patients undergoing orthopedic surgery. *Anesth Analg* 94: 438-444, 2002

Postoperative pain management by epidural infusion of levobupivacaine

Osamu Takahata

Department of Anesthesia and Critical Care Medicine

Asahikawa Medical College

Higashi 2-1-1-1, Midorigaoka, Asahikawa, Hokkaido 078-8510, JAPAN

I discussed here about the efficacy of epidural analgesia for postoperative pain management. Epidural analgesia has been reported to be useful for postoperative pain management in patients who have undergone abdominal surgery with middle-high risk. Levobupivacaine, which has recently been introduced into clinical practice in Japan, has a long duration of action and a lower affinity for motor nerves than that of bupivacaine. Therefore, I evaluated the efficacy of epidural infusion of levobupivacaine on postoperative pain management in patients who underwent abdominal surgery. Six ml/hr of continuous epidural infusion of 0.25% levobupivacaine showed adequate analgesia without any motor blockage for postoperative pain management in patients who underwent upper abdominal surgery. Epidural infusion of 0.25% levobupivacaine may be useful for postoperative pain management in patients who have undergone upper abdominal surgery.

Key Words: levobupivacaine, postoperative pain management, epidural analgesia

表 1 硬膜外鎮痛と麻薬性鎮痛薬による術後 3 日までの疼痛程度 (文献 3) より
 改変・引用)

術後日数 安静／体動	疼痛程度 VAS : 平均 (SD)		P
	Control (n=441)	Epidural (n=447)	
Day 1			
Rest, morning	2.4(2.5)	1.7 (2.4)	0.0002
After coughing, morning	5.5 (2.8)	3.9 (3.3)	<0.0001
Day 2			
Rest, morning	1.7 (2.1)	1.6 (2.2)	0.34
After coughing, morning	4.5 (2.6)	3.7 (2.9)	0.0001
Day 3			
Rest, morning	1.2 (1.7)	1.2 (1.9)	0.85
After coughing, morning	3.8 (2.5)	3.0 (2.6)	0.0002

表 2 傍脊椎神経ブロックとモルヒネ PCA による術後鎮痛と悪性腫瘍再発率
(文献 6)より改変・引用)

	Paravertebral (n=50)	General anesthesia (n=79)	P
Crude recurrence	3 (8%)	19 (24%)	
Recurrence-free at 24 months	94%	84%	0.038
Recurrence-free at 36 months	94%	77%	0.007
Recurrence location			
Local or axillary nodes	1	11	
Liver metastasis	1	3	
Bone metastasis	1	3	
Lung metastasis	0	2	

図の説明

図 1 術後疼痛管理法と VAS の変化

硬膜外鎮痛での術後疼痛管理では麻薬系鎮痛法に比べ有意に VAS 値の低下がみられた。

(文献 2) より改変・引用)

図 2 術後 30 日での死亡率に対する硬膜外鎮痛の影響

◆ 相対リスク、エラーバーは信頼区間を示す。
硬膜外鎮痛の影響は対象を様々な群に分けた場合でも明らかであった。(文献 4) から改変・引用)

図 3 術中—術後鎮痛手段による腫瘍再発率の変化

硬膜外鎮痛の併用により腫瘍再発率は有意に低下した。(文献 7) より改変・引用)

図 4 局所麻酔薬による motor blocking minimum local anesthetic concentration (MMLAC) の違い

グラフは各薬剤の MMLAC と 95% 信頼区間で、
グラフ上の数値は各薬剤の MMLAC 値を示す。

(文献 12) より改変・引用)

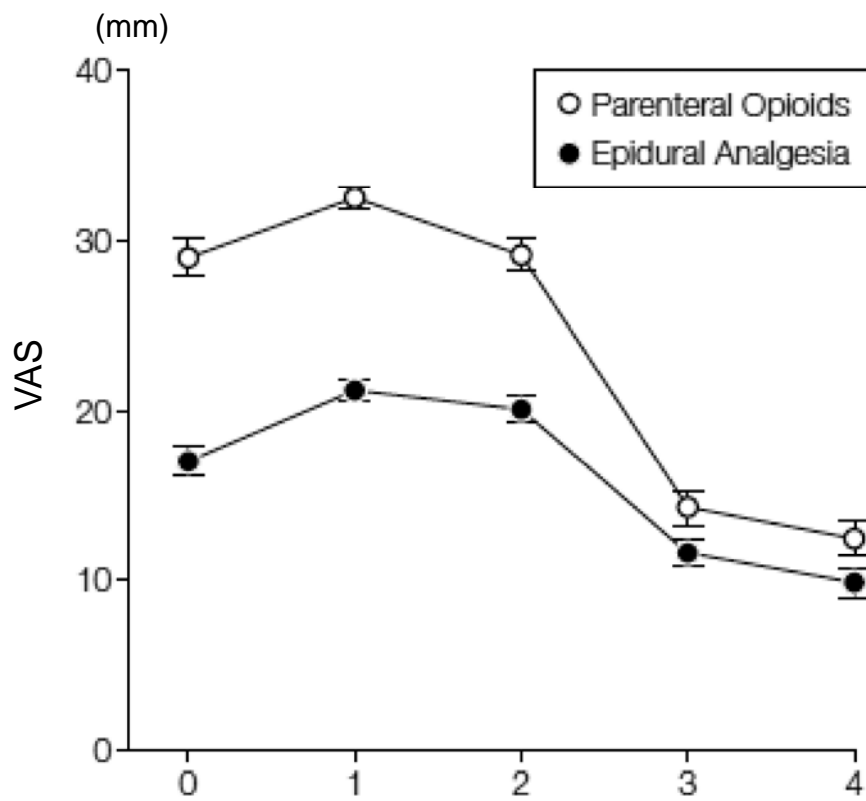
図 5 術後 24 時間までの下肢最大運動神経遮断と硬膜外持続投与レボブピバカイン濃度との関係

レボブピバカイン濃度が 0.0625% では他濃度と比べて運動神経遮断の程度は軽度であった。

(文献 17) より改変・引用)

図 6 レボブピバカイン 6 ml/hr の硬膜外持続投与による麻酔閾の経時的変化

● ▲ は上腹部群での麻酔閾の頭側と尾側、○ △ は下腹部群での頭側・尾側を示す。



対象症例数	術後日数				
麻薬鎮痛群	1104	2635	1496	794	536
硬膜外鎮痛群	1010	2618	1527	822	566

図 1

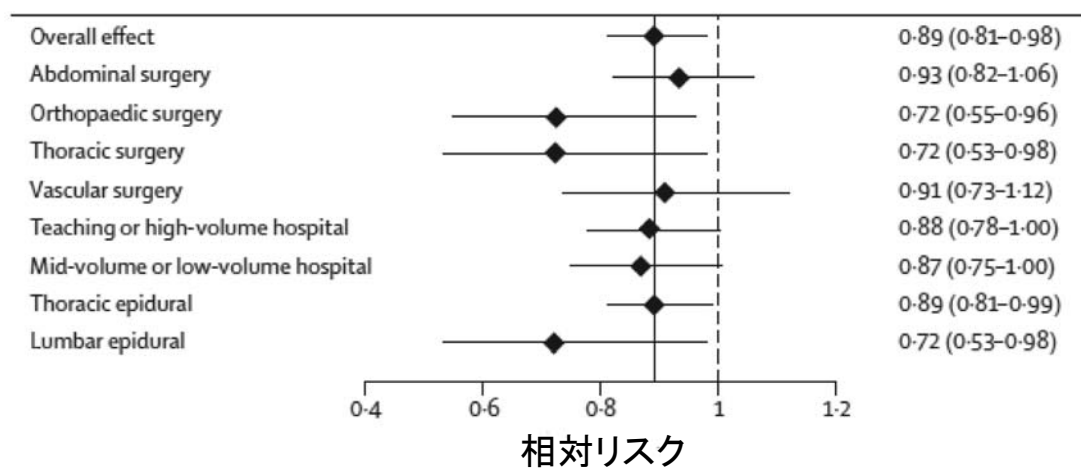


図2

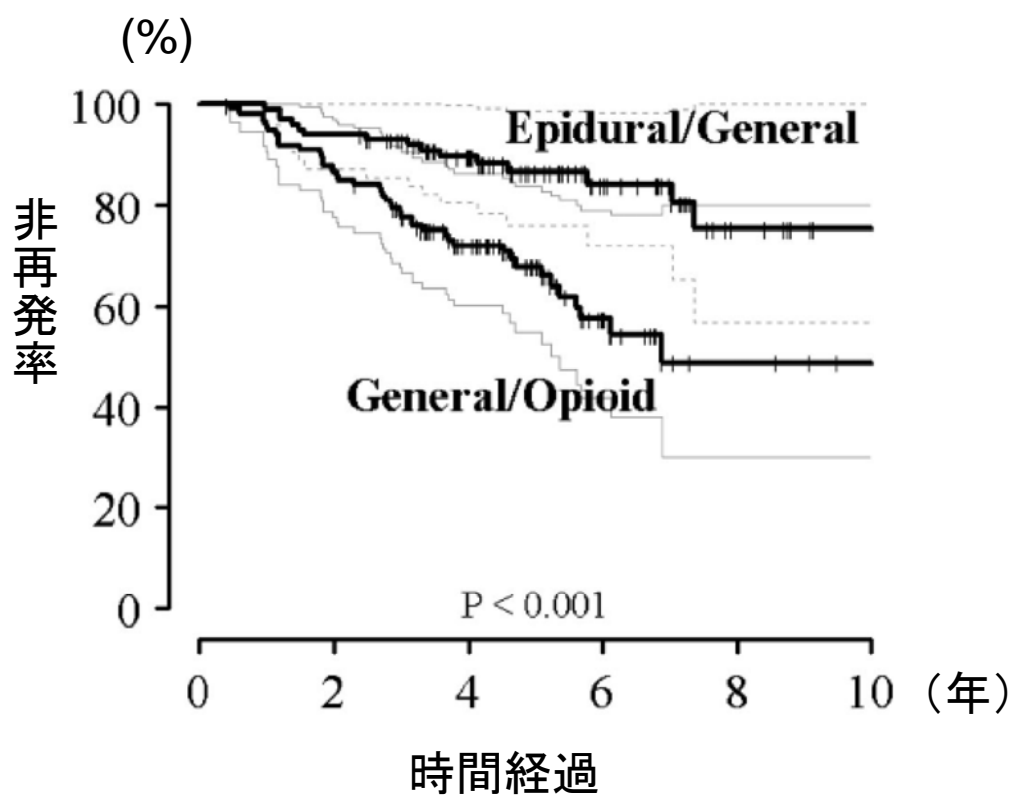


図3

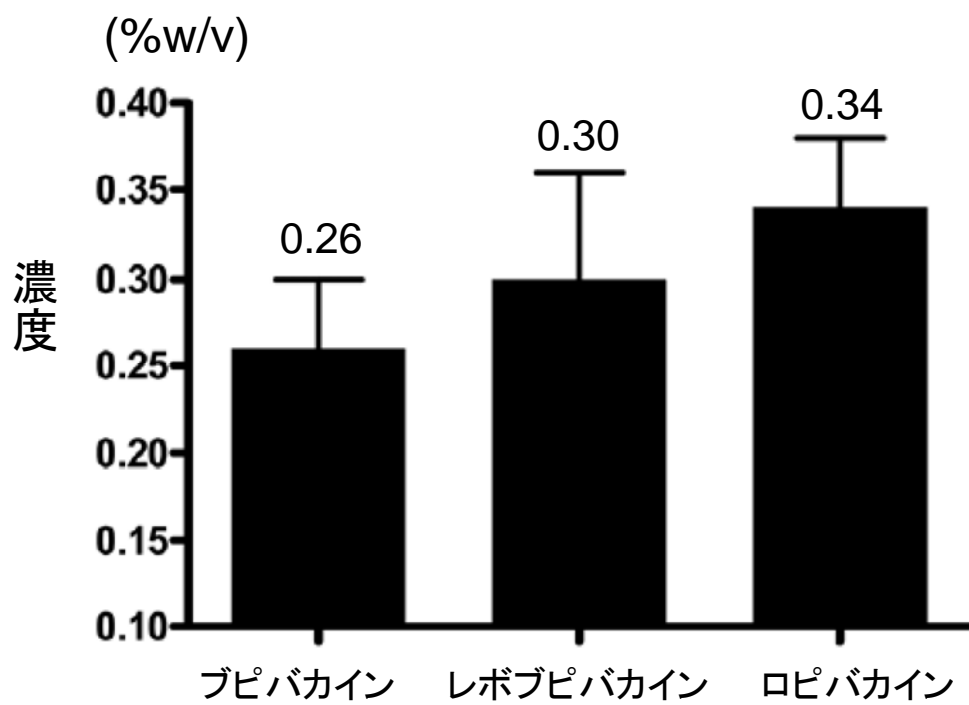


図4

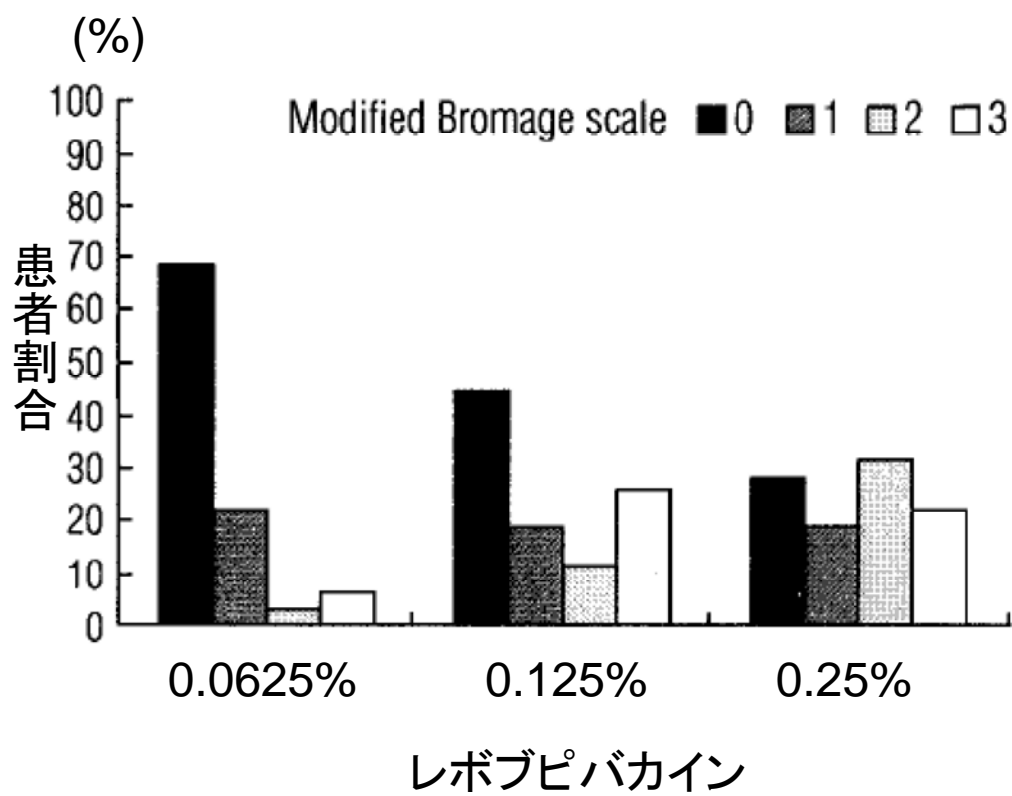


図5

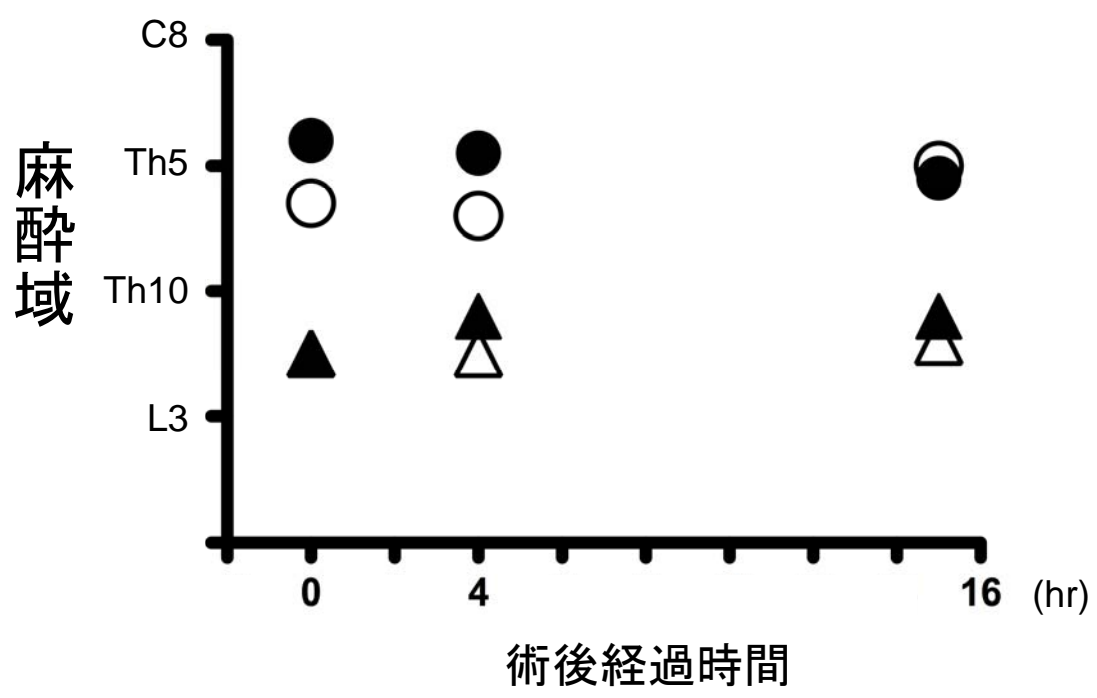


図6