

学位論文の要旨

学位の種類	博 士	氏 名	佐藤 泉
<p>学 位 論 文 題 目</p> <p>Comparison of intrathecal morphine with continuous patient-controlled epidural anesthesia versus intrathecal morphine alone for post-cesarean section analgesia: a randomized controlled trial (髄腔内モルヒネと持続的自己調節硬膜外麻酔の併用および髄腔内モルヒネ単独の帝王切開後痛の比較：ランダム化比較試験)</p> <p>共 著 者 名</p> <p>Hajime Iwasaki, Sarah Kyuragi Luthe, Takafumi Iida, Hirotsugu Kanda BMC Anesthesiology. 2020 Jun 3;20(1):138.</p> <p>研 究 目 的</p> <p>硬膜外麻酔や脊椎麻酔は帝王切開の術後鎮痛に有効であることが報告されており^{参考文献1,2}、モルヒネを使用した硬膜外麻酔 (EM:epidural morphine)、モルヒネを使用した脊椎麻酔 (IM: intrathecal morphine)、自己調節硬膜外鎮痛法 (PCEA:patient-controlled epidural analgesia) は帝王切開の術後鎮痛として広く用いられている。これまでに帝王切開の術後鎮痛においてIM単独がEM単独またはオピオイドを使用しないPCEAよりも優れていることが報告されている^{参考文献1}。IMとEMの両方が帝王切開の術後鎮痛に効果的であることは報告されているが^{引用文献1}、モルヒネの単回投与が投与される経路に意味のある違いがあるかどうかはわかっていない。また、IMとPCEAの併用は、オピオイドを使用しないPCEAと比較して帝王切開後の術後鎮痛を改善することが報告されている^{参考文献2}。しかし、IMにPCEAを追加することが効果的かどうかはわかっていない。本研究の目的は、IMにPCEAを追加した場合とIM単独の場合の帝王切開後の鎮痛を比較することである。</p> <p>材 料 ・ 方 法</p> <p>2017年1月から2018年4月に釧路赤十字病院で選択的帝王切開術を受けた、ASA-PS (ASA physical status:アメリカ麻酔科学会術前身体状態) 分類IもしくはIIの50人の患者を対象とした。血行動態、感染、血液凝固異常、神経障害、抗凝固薬の内服薬等の理由で脊椎麻酔、硬膜外麻酔</p>			

が禁忌の症例、同意を取得できなかった症例、緊急度や大量出血が予想される等の理由で全身麻酔が選択された症例は除外した。対象患者をIM群（髄腔内モルヒネ単独群）とIM+PCEA群（髄腔内モルヒネ+自己調節硬膜外鎮痛法群）の2群のいずれかにランダム化した。すべての患者に0.5%高比重ブピバカイン12mg、フェンタニル10 μ g、モルヒネ150 μ gを使用して脊椎麻酔を行った。IM+PCEA群の患者には脊椎麻酔の前にTh11-12またはTh12-L1より硬膜外カテーテル留置を行い、手術終了時にPCEA（0.167%レボブピバカイン6mL/hで持続投与、ロックアウト時間30分、ボーラス投与量3mL）が開始された。くも膜下モルヒネ投与4、8、12、24、48時間後に安静時および運動時の疼痛をnumerical rating scale（NRS）で評価し、下肢の運動の回復についてBromageスコアで評価した。主要評価項目はくも膜下モルヒネ投与12時間後の運動時におけるNRSでの疼痛評価であった。さらに歩行遅延の発生率とレスキュー鎮痛薬を要求した患者数、患者あたりのレスキュー鎮痛薬の要求数、初回の鎮痛薬要求までの時間、痒みとPONV（postoperative nausea and vomiting：術後の悪心・嘔吐）に対する薬剤の要求数、患者満足度を記録した。NRSとBromage scoreは反復測定分散分析の後、Bonferroniの多重比較検定を使用して解析した。患者背景と鎮痛の満足度については対応のないt検定、レスキュー鎮痛薬の使用とモルヒネによる副作用についてはMann-Whitney U testを使用して、群間の差異を比較した。 $P < 0.05$ を統計的に有意とした。

成 績

IM群で術中に鎮痛薬を使用した2名、IM+PCEA群で硬膜外麻酔が片効きだった1名と硬膜外カテーテル早期抜去となった1名が除外となり、各群23名を最終的に分析した。患者背景と術中データは群間で差はなかった。安静時の平均NRSは、IM群がIM+PCEA群よりも4時間後（2.7 vs 0.6）、8時間後（2.2 vs 0.6）、12時間後（2.5 vs 0.7）で有意に高く、運動時のNRSはIM群の方がIM+PCEA群よりも、4時間後（4.9 vs 1.5）、8時間後（4.8 vs 1.9）、12時間後（4.9 vs 2）、24時間後（5.7 vs 3.5）で有意に高かった。最初の24時間にレスキューの鎮痛薬を必要とした患者数は、IM群で有意に多く、患者あたりのレスキュー鎮痛薬の要求数もIM群で有意に多かった。レスキュー鎮痛薬の初回要求までの時間はIM+PCEA群で有意に長かった。

最初の48時間、Bromageスコアに有意差はなく、全ての患者はモルヒネの髄腔内投与24時間後からBromageスコアで1であった。歩行開始は術後疼痛のためにIM群の1人の患者で約24時間遅延した。IM+PCEA群の2人の患者がそれぞれ約1時間と約6時間、下肢の脱力により歩行開始が遅延した。歩行遅延の発生率は群間に有意差を認めなかった。IM群で3名の患者、IM+PCEA群で2名の患者が搔痒感に対する治療を要求し、IM群で1人の患者がPONVの治療を要求した。モルヒネの副作用に関しては群間で統計的に有意差はなかった。対象者の89%から患者満足度スコアを取得し（IM群で21/23、IM + PCEA群で20/23）、満足度スコアはIM群で 3.57 ± 1.36 、IM + PCEA群で 4.23 ± 0.73 であった。有意差はなかったが（ $P=0.0651$ ）IM+PCEA群で高い傾向にあった。

考 案

本研究では、PCEAとIMの併用により、IM単独と比較して、安静時の最初の12時間と運動時の最初の24時間において帝王切開後の疼痛が有意に改善された。過去の研究ではIMとPCEAの併用により、オピオイドを含まないPCEAと比較して帝王切開後の疼痛が改善された^{参考文献2}と報告されている。また、IM単独がEM単独またはオピオイドを使用しないPCEAよりも優れているという報告^{参考文献1}もある。一方、IMとPCEAの併用と、IM単独を比較した報告は知る限りこれまでになく、本研究が最初の報告である。過去の研究で最適な鎮痛目標は、NRSスコア3～3.3/10未満、30～40%の疼痛スコアの低下であることが報告されている。したがって統計的な違いはあるが、安静時の術後鎮痛は、IM群とIM+PCEA群の両群で十分であると考えられる一方、IM群の運動中の術後鎮痛は不十分であると考えられ、追加の胸部PCEAによる疼痛スコアの改善は臨床的に意味があると考えられる。

本研究においてIM+PCEA群で歩行遅延の発生率が低いことは、硬膜外カテーテルの留置レベルに関連していると考えられる。脊椎麻酔に胸部硬膜外麻酔を追加すると2回穿刺の必要はあるが、1回穿刺による腰部硬膜外鎮痛は運動遮断を増加させ、歩行開始が遅延する可能性がある。胸部硬膜外鎮痛中の運動遮断は帝王切開後24時間で6.7%であると報告されている^{参考文献2}一方、L2-3またはL3-4からの持続硬膜外鎮痛中では、帝王切開後12時間で運動遮断の発生率が26%であることが報告されている^{引用文献2}。本研究ではIM群で1例、疼痛のために歩行開始が遅延したが、早期の歩行には運動機能の回復に加えて適切な術後鎮痛が必要であることが知られている^{引用文献3}。また、PCEAに用いる局所麻酔薬の選択と濃度も帝王切開の術後鎮痛と早期歩行に重要である。帝王切開の術後鎮痛に一般的に使用される局所麻酔薬には、リドカイン、ブピバカイン、ロピバカインなどがある。帝王切開後のPCEAのレボブピバカインに関する文献は限られていたが、本研究では0.167%のレボブピバカインを選択したところ、IM+PCEA群では運動衰弱なく低いNRSスコアを示しており、低濃度のレボブピバカインが帝王切開の術後鎮痛に適していることを示唆している。

本研究にはいくつかの限界がある。患者はランダムに2群に分けられたが、PCEAの使用により完全な盲検化は出来なかった。超緊急の帝王切開ではインフォームドコンセントを得ることが難しいため、選択的帝王切開のみが研究に含まれた。アセトアミノフェンやNSAIDの定期投与は、硬膜外麻酔と比較して侵襲性が低く、帝王切開後の鎮痛を改善することがこれまでに報告されているが、本研究ではアセトアミノフェンやNSAIDの定期投与は行わなかった。モルヒネの髄腔内投与24時間後に胸部硬膜外カテーテルを抜去したが、より長期間硬膜外カテーテルを留置した場合、歩行時などにより有益である可能性がある。

結 論

PCEAとIMの併用は、IM単独と比較して、歩行開始を遅らせることなく帝王切開後の術後鎮痛を改善した。IMに加えて胸部硬膜外カテーテル法による24時間のPCEAは、特に運動時における、帝王切開後の疼痛を改善する有効な選択肢となる可能性がある。

引 用 文 獻




1. Duale C, Frey C, Bolandard F, Barriere A, Schoeffler P. Epidural versus intrathecal morphine for postoperative analgesia after caesarean section. *Br J Anaesth.* 2003;91:690–4.
2. Buggy DJ, Hall NA, Shah J, Brown J, Williams J. Motor block during patient-controlled epidural analgesia with ropivacaine or ropivacaine/fentanyl after intrathecal bupivacaine for caesarean section. *Br J Anaesth.* 2000;85:468–70.
3. Gandhi KA, Jain K. Management of anaesthesia for elective, low-risk (category 4) caesarean section. *Indian J Anaesth.* 2018;62:667–74.

参 考 論 文

1. Kaufner L, Heimann S, Zander D, Wezsacker K, Correns I, Sander M, Spies C, Schuster M, Feldheiser A, Henkelmann A, Wernecke KD, Heymann CVON. Neuraxial anesthesia for pain control after cesarean section: a prospective randomized trial comparing three different neuraxial techniques in clinical practice. *Minerva Anesthesiol.* 2016;82:514–24.
2. Mikuni I, Hirai H, Toyama Y, Takahata O, Iwasaki H. Efficacy of intrathecal morphine with epidural ropivacaine infusion for postcesarean analgesia. *J Clin Anesth.* 2010;22:268–73.
3. Roofthoof E, Joshi G.P, Rawal N, et al. PROSPECT guideline for elective caesarean section: updated systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia* 2021;76:665–80.

(最終項)

学位論文の審査結果の要旨

報告番号	第 号		
学位の種類	博士(医学)	氏 名	佐藤 泉
審査委員長 <u>加藤 育民</u>  審査委員 <u>高草木 蕙</u>  審査委員 <u>東 信良</u> 			
学 位 論 文 題 目 Comparison of intrathecal morphine with continuous patient-controlled epidural anesthesia versus intrathecal morphine alone for post-cesarean section analgesia: a randomized controlled trial 掲載雑誌：BMC Anesthesiology 2020 Jun 3;20(1):138.			
<p>(本論文が評価される点及び審査結果を600字から800字以内で簡潔に記載すること。)</p> <p>日本の分娩数は、少子化が進み、現在80万人に減少しているが、高齢出産や母体・胎児の異常等で帝王切開による分娩率は増えている。30年ほど前は、120万人が生まれ、そのうち一般病院で10%、診療所では5%程度が帝王切開であったが、最近は、一般病院で25%、一般診療所で13%になっている。総分娩数は、年々減少しているが、帝王切開数としては、減少していないのが現状である。</p> <p>帝王切開後の管理は、非常に重要な案件であり、痛みの少ない状況を早期に作ることで早期母子接触をすすめ、その後の育児にも良い影響を認めると多数の報告がある。</p> <p>本研究は、麻酔方法の観点から、帝王切開後痛の対応に関する麻酔方法の解析研究をされた。髄腔内モルヒネと持続的自己調節硬膜外麻酔の併用(23例)と髄腔内モルヒネ単独(23例)を比較し、ランダム化比較試験を行い術後の疼痛管理に対しての比較を報告している。結論として、持続的自己調節硬膜外麻酔の併用を併用している場合、歩行開始にほぼ影響なく帝王切開後の術後痛を改善することが確認された。</p> <p>論文提出者は、長年臨床においても産科麻酔に従事し、その基礎、臨床的原理をよく理解されていることが確認でき、大学院博士課程論文発表会においても、本研究内容を参加者に十分説明し、質問に対しの確な回答をされていた。今後も、持続的自己調節硬膜外麻酔の方法や使用薬剤に関して検討を加えることを考えられている。</p> <p>また、本研究は、2020年にBMC Anesthesiologyに掲載されており、学位論文としての価値ある研究と考える。</p>			