

硬膜外モルヒネの副作用に対するドロペリドール 持続硬膜外投与とナロキソン持続静注の効果 —第2報 硬膜穿刺の影響—

郷 律子 神山 有史 加藤 道久 酒井 陽子 相方 靖史

徳島赤十字病院 麻酔科

要 旨

硬膜外併用脊椎麻酔においては、硬膜外腔へ投与したモルヒネの髄液中濃度が硬膜穿刺により高くなり、副作用が強くなる可能性がある。今回、副作用である嘔気と搔痒を制御する目的で、ドロペリドールの持続硬膜外投与またはナロキソンの持続静注を行い、その効果を検討した。膣式子宮全摘術の患者30名を対象とし3%リドカインによる脊椎麻酔をおこなった。術中にモルヒネ2mgを硬膜外へ投与した後、モルヒネ2mg/日でブピバカイン併用の持続硬膜外注入を開始した。患者を無作為に対照群(C群 n=10)、ドロペリドール群(D群 n=10)ナロキソン群(N群 n=10)の3群に分け、2重盲検法にてドロペリドール2.5mg術中硬膜外注入+2.5mg/日持続注入(D群)、ナロキソン0.8mg/日持続静注(N群)を行った。プラセボとして生理食塩水を用いた。効果の判定はvisual analog scale(VAS)を用い、疼痛、嘔気、搔痒について手術終了より1、3、5、24時間後に調査した。その結果、全群で嘔気と搔痒のVASは平均20mm以下に保たれ、群間に有意差をみとめなかった。結論として、脊椎麻酔後のモルヒネ硬膜外投与においては、今回の投与量では嘔気・搔痒ともに軽度であり、副作用に対する予防的薬物投与を必要としない。

キーワード：硬膜外モルヒネ、脊硬麻、ドロペリドール、ナロキソン

はじめに

術後硬膜外鎮痛は、患者の満足度を高めるのみならず、呼吸・循環器系の合併症を予防し手術成績の向上や早期離床に貢献する。当院では主たる薬剤としてモルヒネとブピバカインを使用しているが、モルヒネによると思われる様々な副作用のため持続硬膜外鎮痛(持硬)を中止せざるを得ないことがある¹⁾。従来、硬膜外モルヒネによる嘔気に対しドロペリドールの硬膜外投与が有効であるという報告は多いが、副作用として錘体外路症状を来すことがある。搔痒に対してはオピオイド拮抗薬ナロキソンの静注が効果があるとされているが、投与量によってはモルヒネの鎮痛効果を拮抗する危険がある。前回われわれは腹式子宮全摘術の患者において、モルヒネの使用量を少量とすれば副作用が軽微となり、そのためかドロペリドールは搔痒にのみ効果が認められるがナロキソンの効果が認められないことを報告した²⁾。

一方、硬膜穿刺後に硬膜外腔に薬物を投与すると、薬物の髄液内濃度が数倍となることが報告されている³⁾。その場合副作用が強くなり、副作用を予防する薬物の効果が期待できると考えられた。今回われわれはその仮説について、硬膜外麻酔併用脊椎麻酔(脊硬麻)の術後、前回と同様の方法でモルヒネとドロペリドール、ナロキソンを投与して検証をおこなった。

対象及び方法

本研究は当院倫理委員会の承認を受け、前向き無作為2重盲検法にて行なわれた。当院において膣式子宮全摘術を予定されたASA1~2の30名の患者(36~66才、平均46才)を対象とし、術前に研究の目的と方法について説明を行い、文書にて承諾を得た。

前投薬として手術室搬入の30分前にアトロピン0.5mgとミダゾラム4mgを筋注した。手術室搬入後、左側臥位にてL₃₋₄またはL₄₋₅より、脊硬麻針セット(spinal/epidural set[®]、ポーテックス社製)を用い、

表 各群の使用薬剤

	対照群 (n=10)	ドロペリドール群 (n=10)	ナロキソン群 (n=10)
①術中硬膜外注入	生理食塩水	ドロペリドール 2.5mg	生理食塩水
②持続硬膜外注入	生理食塩水	ドロペリドール 2.5mg/日	生理食塩水
③持続静注	生理食塩水	生理食塩水	ナロキソン 0.8mg/日

①；モルヒネ 2 mg、2 %メピバカインとともにボーラス注入
 ②；モルヒネ 4 mg+0.25%ブピバカイン40ml+生理食塩水 54mlとともに 2 ml/h にて持続硬膜外注入

26G ランセット型スパイナル針にて硬膜穿刺した。3 %リドカイン 2 ml をクモ膜下注入後、硬膜外カテーテルを頭側へ向けて 5 cm 挿入した。Th 6 以上の無痛域を確認した後、プロポフォールにて鎮静した。硬膜外へ追加投与した局所麻酔薬の効果が認められなければ硬膜外カテーテルの位置不良として研究から除外するとしたが、そのような症例はなかった。

患者を無作為に対照群 (C 群 n=10)、ドロペリドール群 (D 群 n=10)、ナロキソン群 (N 群 n=10) の 3 群に分け、硬膜外腔への術中追加投与時、2 %メピバカインとともにモルヒネ 2 mg と表の薬物① (ドロペリドール 2.5mg または生理食塩水 1 ml) を硬膜外へ注入した。術中から、バクスター社製デスポザブルインフューザーにモルヒネ 4 mg、0.25%ブピバカイン 40ml、生理食塩水 54ml、表の薬物② 2 ml を充填し 2 ml/h にて持硬を開始した (D 群ではドロペリドールとして 2.5mg/日)。ほぼ同時に、薬物③ (ナロキソン 1 mg または生理食塩水 5 ml) + 生理食塩水 25ml を 1 ml/h にて持続静注を開始した (N 群ではナロキソンとして 0.8mg/日)。産婦人科医の指示にて翌日の朝までにメトクロプラミド 20mg が、一般病棟で開始される術後輸液内に混じてルーチンに投与された。

安静時の疼痛、嘔気、搔痒について、症状の強さの評価を visual analog scale (以下 VAS) を用いて行った。VAS は、100mm の水平な直線上に、左端を全く症状がない (0 mm)、右端を予想される中で最も強い症状 (100mm) として、患者が自身の主観的な症状の強さのレベルに印をし、0 mm からの距離を測定した。回復室入室より 1、3、5、24 時間後の 4 回 (以下それぞれ T1、T3、T5、T24)、①~③の薬物の

内容を知らない麻酔科医または看護師が VAS の測定を行った。患者からの要請があった時点で、疼痛に対しジクロフェナク坐薬 25mg、嘔気に対しメトクロプラミド 10mg 静注、搔痒に対しミノファーゲン® 20ml 静注を使用することとしその旨を患者に術前に説明し、それぞれの薬物の使用人数を記録した。さらに症状が強く患者から持硬中止の要請があれば持硬および研究を中止することも説明した。

統計処理は群間の比較を、年齢、身長、体重については t-test を用いて、VAS のそれぞれの時点における平均値については Kruskal-Wallis-H 検定を用いて行い、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。測定値並びに統計値は中央値 (範囲) で示した。

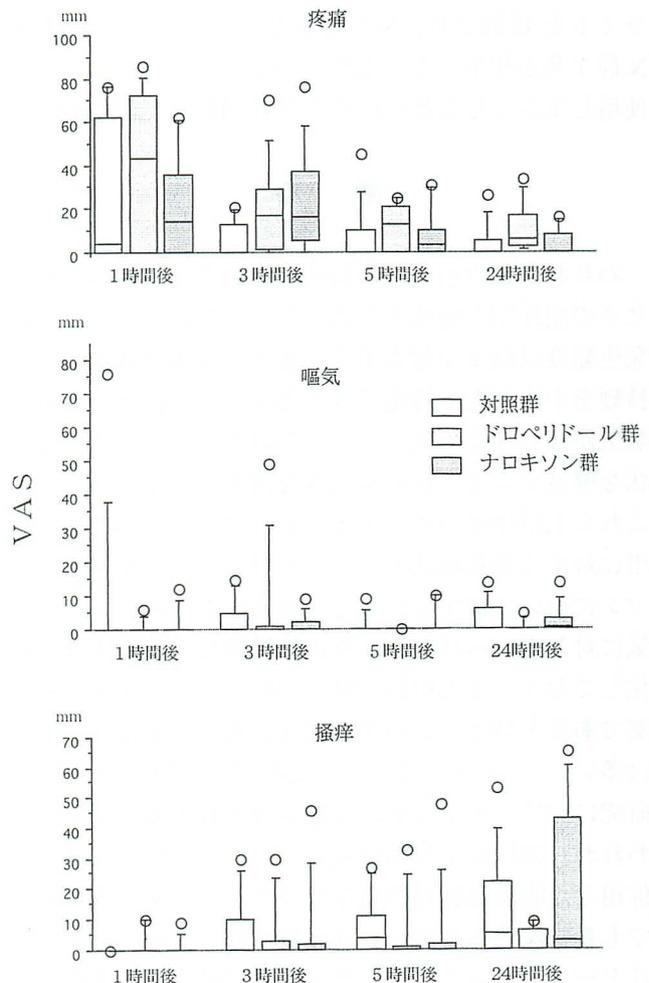


図 症状の visual analog scale の経時的変化

箱ひげ図は、中央値、25、75パーセンタイル値を、○は最大値を示す。最小値はいずれも 0 であった。全症状、全時点で群間の有意差はみとめられなかった。

結 果

年齢、身長、体重には群間の差はなかった。D群では、錘体外路症状、または嘔気のためそれぞれ1名ずつ2名で持硬を中止したため、D群 T24のみ8名で統計処理を行った。

VASの推移を図に示す。疼痛についてはT1において全群で高い傾向にあったが群間の有意差はなく、T3以降は20mm以下であった。嘔気については全時点で群間に有意差はなく、全群10mm以下であった。搔痒についても全時点で群間の有意差はなく全群20mm以下であった。併用薬の使用人数は、ジクロフェナクをC群1名、D群4名、N群2名が、メトクロプラミドをD群2名、N群2名が、ミノファゲン®をN群1名が使用した。嘔吐したがメトクロプラミドを使用しなかった患者がC群で2名、D群で1名あった。

考 察

われわれは以前当院の術後鎮痛における硬膜外モルヒネの副作用の頻度を報告した。回顧的にみた場合、発生頻度は搔痒が最も多く、また副作用を理由として持硬を中止したと特定できた患者のうち、その症状は嘔気が最も多かった¹⁾。これらのことから、この2症状を軽減することが最も大きな課題であるといえる。これら上位中枢のオピオイドレセプターにおける副作用に対する薬物療法として、ドロペリドールとナロキソンについてはすでに多くの研究がなされている。嘔気に対しドロペリドールを硬膜外投与する方法は一般化しており、また中枢性搔痒に対してオピオイド拮抗薬であるナロキシンの少量投与が有効であるとの報告は多い⁴⁾⁵⁾。しかしこれらの薬物の有効性を調査した研究におけるモルヒネの投与量は比較的少量である。われわれは以前下腹部開腹術において、局所麻酔薬を併用した胸部硬膜外鎮痛を行えば、モルヒネが少量でも良好な鎮痛が得られ副作用が軽く、従ってドロペリドールやナロキソンなど副作用に対する予防的薬物療法を行っても有意な効果が認められないことを報告した²⁾。

近年、手術を脊椎麻酔で行い、術中の麻酔薬追加投与と術後鎮痛を硬膜外カテーテルより行う脊硬麻が普及している。当院における膣式子宮全摘術では骨盤底

筋群の良好な弛緩が得られることより手術を脊椎麻酔で行い、術後の下腹部痛に対してモルヒネと局所麻酔薬による硬膜外鎮痛を行っている。この場合の硬膜外投与する薬物の種類や量は、脊椎麻酔を併用しない場合の硬膜外鎮痛と同量である。

脊硬麻の手術後、硬膜外モルヒネによると思われる遅発性の呼吸停止の症例報告⁶⁾⁷⁾があり、以前は硬膜穿刺後の硬膜外モルヒネ投与は禁忌とされていた。通常は硬膜外腔圧は髄液圧より低いため穿刺孔から髄液が硬膜外へ漏れ、これが脊麻後頭痛の原因とされている。しかし硬膜外腔へ希釈したモルヒネをボラス投与する際は一過性に硬膜外腔内圧が上昇するため、薬物が逆に穿刺孔よりも膜下腔へ流入する可能性がある。これを裏付けるようにSwensonら³⁾は動物実験で、25Gペンシルポイント針で硬膜穿刺後硬膜外腔へモルヒネを投与すると、6時間後の脳脊髄液中濃度が、硬膜穿刺していない場合の7倍にも達すると報告した。こういった経緯にも関わらず脊硬麻後の硬膜外モルヒネによる術後鎮痛は様々なメリットから広く普及してきている。しかし髄液中モルヒネ濃度が高値となる可能性は依然否定し得ず、上位中枢への作用による副作用増強の恐れはある。硬膜外麻酔単独の術後と同量のモルヒネを使用するのであれば、脊硬麻後の術後は副作用が強くなり、ドロペリドールとナロキシンの効果が期待できるのではないかと考えた。

硬膜外麻酔単独では副作用防止に必要なドロペリドールの投与量はほぼ確立されている。硬膜穿刺によってモルヒネの副作用が強くなる恐れがあるのであればドロペリドールに関しても同様であり、それ以上の投与量は危険である。現にD群に錘体外路症状を来した症例があった。

N群の疼痛VASはC群と有意差なく0.8mg/日では硬膜外モルヒネの鎮痛作用を拮抗しないが、C群と比較して搔痒に対する効果も認められなかった。このことはナロキシンの投与量が少なかったのではないかという疑問を提起するが、この投与量では平均0.64 μ g/kg/hとなり、0.25 μ g/kg/hで副作用軽減効果があったとしたGanら⁸⁾の報告より多く設定されている。従ってC群とN群で搔痒・嘔気VASの有意差がなかった理由は、ナロキシンの投与量不足ではなくもともとC群のVASが低かったためであろうと思われる。

最近、Takenakaら⁹⁾は硬膜穿刺の有無で術後の硬膜外モルヒネの副作用の発生率には差がないことを報

文 献

告した。その理由として、硬膜を浸透してくも膜下へ拡散するモルヒネの量が、硬膜の裂孔から髄液中へ移行する量よりはるかに多いためであろうと考察している。この報告では硬膜に与える損傷が最少であるとされる27G ペンシルポイント型スパイナル針が用いられている。われわれが使用した針は26G であるがペンシルポイント型ではない。また Takenaka らのモルヒネの投与量は術中2 mg 術後1 mg/日と、これまでの研究やわれわれの投与量よりさらに少ない。しかしこの研究同様、われわれの使用したスパイナル針、モルヒネ投与量でも術後の嘔気・搔痒は軽度であったため、硬膜外単独で行った前回の調査²⁾同様ドロペリドールやナロキソンの効果は認められず副作用に対する薬物治療は不要という結果となった。

今回の結果からは、26G ランセット針で脊麻後、硬膜外へモルヒネを術中2 mg 術後2 mg/日投与しても、予防的薬物治療を必要とするほどの副作用は生じないということになる。しかし実際はメトクロプラミドを使用した症例が4名、使用しなかったが嘔吐した症例が3名と、計7名が強い嘔気嘔吐を生じている。ところがこれらの症例のT3以降の嘔吐VASは、中止症例を除き0~15mmと低かった。このことから考えられる研究方法の問題点は、さらに頻回に調査を行えば嘔気の強い時点を捉えられたのではないかと思われることである。副作用の強さには個人差があり、少数であっても強い副作用が現れる患者が存在するのであれば副作用に対する予防的薬物投与が不要とは言いきれず、術後嘔気嘔吐のリスクファクター¹⁰⁾などを考慮に入れ個々の症例で対応すべきと思われた。

おわりに

脊硬麻による手術後モルヒネによる硬膜外鎮痛を行った場合の嘔気・搔痒は、硬膜穿刺をせずに同じ投与量で術後鎮痛を行った前回と同様軽度であり、そのためドロペリドールの持続硬膜外注入、ナロキソンの持続静注を行っても有意な効果が認められなかった。しかし少数ながら強い副作用を生じた症例もあり、副作用に対する予防的薬物投与を行うかどうかは、個々の症例で検討するべきであると思われた。

最後に、本研究の術後アンケート調査にご協力いただきました産婦人科病棟の看護師の方々に謝意を表します。

- 1) 郷 律子, 神山有史, 森 啓一, 他:術後鎮痛における硬膜外モルヒネーブピバカインの副作用発生率と、その制御の試み. *Komatushima Red Cross Hosp Med J* 4:11-17, 1999
- 2) 郷 律子, 神山有史, 加藤道久, 他:硬膜外モルヒネの副作用に対するドロペリドール持続硬膜外投与とナロキソン持続静注の効果. *Komatushima Red Cross Hosp Med J* 6:29-33, 2001
- 3) Swenson JD, Wisniewski M, McJames S et al: The effect of prior dural puncture on cisternal cerebrospinal fluid morphine concentrations in sheep after administration of lumbar epidural morphine. *Anesth Analg* 83:523-525, 1996
- 4) Wang J, Ho S, Tzeng J: Comparison of intravenous nalbuphine infusion versus naloxone in the prevention of epidural morphine-related side effects. *Reg Anesth Pain Med* 23:479-484, 1998
- 5) Kendrick W, Woods A, Daly MY et al: Naloxone versus nalbuphine infusion for prophylaxis of epidural morphine-induced pruritus. *Anesth Analg* 82:641-647, 1996
- 6) Myint Y, Bailey PW, Milne BR: Cardiorespiratory arrest following combined spinal epidural anaesthesia for caesarean section. *Anaesthesia* 48:684-686, 1993
- 7) Eldor J, Guedj P, Levine S: Delayed respiratory arrest in combined spinal-epidural anaesthesia. *Reg Anesth* 19:418-422, 1994
- 8) Gan T, Ginsberg B, Glass P, et al: Opioid-sparing effect of a low-dose infusion of naloxone in patient-administered morphine sulfate. *Anesthesiology* 87:1075-1081, 1997
- 9) Takenaka-Hamaya C, Hamaya Y, Dohi S: Epidural morphine injection after combined spinal and epidural anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 19:677-681, 2002
- 10) Pusch F, Berger A, Wildling E et al: Preoperative orthostatic dysfunction is associated with an increased incidence of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 96:1381-1385

The Effects of Continuous Epidural Droperidol or Intravenous Naloxone on Adverse Effects of Postoperative Epidural Morphine —The 2nd Report, the Influence of Dural Puncture—

Ritsuko GO, Arifumi KOHYAMA, Michihisa KATO, Yoko SAKAI, Yasufumi SAGATA

Division of Anesthesiology, Tokushima Red Cross Hospital

Dural puncture may increase morphine concentration in the cerebrospinal fluid (CSF) after epidural morphine administration in combined spinal and epidural anesthesia, consequently result in increase risk of adverse effects. In this study, we evaluated the effects of continuous epidural droperidol or intravenous naloxone to control adverse effects such as nausea and pruritus. Spinal anesthesia was induced with 3% lidocaine in 30 patients who underwent vaginal hysterectomy using a 'needle-through-needle' technique. 26G Lancet needle was used for dural puncture. After intraoperative epidural injection of 2 mg morphine in 2% mepivacaine, postoperative analgesia was maintained by continuous epidural morphine (2 mg/day) in combination with bupivacaine. Subsequently, these patients were randomly allocated into the 3 groups: control group (n=10), droperidol group (n=10), naloxone group (n=10). Using double blind method, the patients in droperidol group received bolus intraoperative (2.5mg)+continuous postoperative epidural injection of droperidol (2.5mg/day) with morphine, while those in naloxone group received continuous intravenous injection of naloxone (0.8mg/day). Saline was used as a placebo. Visual analogue scale (VAS) was used to evaluate the effects of the agents on the pain, nausea, pruritus at 1, 3, 5, and 24 hours postoperatively.

As a results, the mean VAS for nausea and pruritus were below 20 mm in all 3 groups, and there was no significant difference among these 3 groups. Pain was also controlled favorably in all 3 groups.

In conclusion, the dose of epidural morphine used in this study after dural puncture using 26G needle induce mild nausea and pruritus, so that it need no medication to prevent these adverse effects.

Key words: epidural morphine, combined spinal and epidural anesthesia, droperidol, naloxone

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 8 :26-30, 2003
