

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

郷 律子 神山 有史 加藤 道久 酒井 陽子 岡田 剛

小松島赤十字病院 麻酔科

要旨

硬膜外モルヒネの副作用である嘔気と搔痒を制御する目的で、腹式子宮全摘術を受ける患者22名においてドロペリドールの持続硬膜外投与またはナロキシンの持続静注を行い、その効果を検討した。麻酔は胸部硬膜外併用全身麻酔とし、執刀時にモルヒネ2mgを硬膜外へ投与した後、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=7）、ドロペリドール群（D群 n=7）ナロキソン群（N群 n=8）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。結果は、1時間後の疼痛がN群で44mmと高い傾向にあったが、その他は全群で3症状のVASは平均20mm以下に保たれた。D群で5時間後の搔痒が他の2群より有意に（ $P<0.05$ ）低かったが他の症状は群間に有意差をみとめなかった。結論として、モルヒネ2mgの術中硬膜外注入+2mg/日持続注入（ブピバカイン併用）では、良好な鎮痛が得られ、嘔気・搔痒ともに軽度であった。ドロペリドールの硬膜外注入は搔痒に効果があったがナロキソン持続静注はこの投与方法では効果がみとめられなかった。

キーワード：硬膜外モルヒネ、硬膜外ドロペリドール、ナロキソン

はじめに

術後鎮痛は、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、成人の胸部以下の手術において特に禁忌でない限り硬膜外腔へカテーテルを留置し、麻酔および術後鎮痛に用いている。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ブロック（以下持硬）を中止せざるを得ないことがある。われわれは以前の研究において、最も頻度が高い症状は搔痒であり、また持硬を中止した理由として最も多いものは嘔気であることを報告した¹⁾。従来、硬膜外モルヒネによる嘔気に対しブチロフェノン系トランキライザーである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。しかしドロペリドールによる副作用として錘体外路症状がある²⁾。搔痒に対してはオピオイド拮抗薬ナロキシ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^{3,4)}。今回、嘔気と搔痒を制御する目的でモルヒネの使用量を少量とし、その量での鎮痛効果と副作用の程度、それに対するドロペリドールとナロキシンの効果を検討したので報告する。

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。当院において腹式子宮全摘術を予定されたASA1～2の22名の患者（22～64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。手術室搬入後硬膜外カテーテルをTh₁₁₋₁₂またはTh₁₂-L₁より頭側へ留置した。麻酔はサイアミラルとベクロニウムで導入し、笑気およびセボフルランで維持した。患者を無作為に対照群（C群 n=7）、ドロペリドール群（D群 n=7）、ナロキソン群（N群 n=8）の3群に分け、執刀時に2%メピバカインとともにモルヒネ2mgと表1

表1 各群の使用薬剤

	対照群 (n=7)	ドロペリドール群 (n=7)	ナロキソン群 (n=8)
①執刀時硬膜外注入	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+薬剤 1 ml としてボーラス注入
 ② モルヒネ 4 mg+0.25%プピバカイン40ml+生理食塩水54ml+薬剤 2 ml として 2 ml/h にて持続硬膜外注入

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。術中はメピバカインによる硬膜外麻酔を併用した。術中から、バクスター社製ディスプレイインフューザーにモルヒネ 4 mg、0.25%プピバカイン40ml、生理食塩水54ml、表1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）。

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の薬物の種類を知らない麻酔科医または看護婦が 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10 mg静注、搔痒に対しミノファージェン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回数を記録した。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、患者背景の群間の比較を t-test で、VAS のそれぞれの時点における平均値の群間の比較を Mann-Whitney's U 検定を用いて行い、P<0.05を有意差ありとした。

結 果

表2に患者背景及び併用薬の使用回数を示す。年齢、身長、体重には群間の差はなかった。併用薬の使用回数は、対照群で多い傾向にあった。

VAS を平均値±標準偏差として表3に示す。疼痛については T1においてN群で高い傾向にあったが他群と比較して有意差はなく、全群 T3以降は20mm以下であった。嘔気については群間に有意差はなく、D群の T24の11mmを除き全群全時点で10mm以下であった。搔痒については全群全時点で20mm以下であったが、D群で他の2群より低い傾向にあり、T5において他の2群に対し有意に低値であった（P<0.05）。副作用を理由として持硬を中止した症例はなかった。

表2 患者背景、併用薬の使用人数

	対照群 (n=7)	ドロペリドール群 (n=7)	ナロキソン群 (n=8)
年齢 (才)	43±13	38±10	36±5
身長 (cm)	159±6	155±7	157±6
体重 (kg)	56.6±3.2	56.6±4	54.6±3.2
併用薬使用回数(人)			
ジクロフェナク	3	1	2
メトクロプラミド	2	1	0
ミノファージェン	2	0	1

(同じ薬を2回以上使用した患者はなし) (平均±標準偏差)

表3 VAS 経時的变化

	対照群 (n=7)	ドロペリドール群 (n=7)	ナロキソン群 (n=8)	
疼痛	T1	12 ± 23	28 ± 26	44 ± 23
	T3	7 ± 14	9 ± 16	13 ± 13
	T5	6 ± 12	10 ± 17	13 ± 13
	T24	10 ± 15	7 ± 1	18 ± 16
嘔気	T1	1 ± 1	0 ± 0	6 ± 9
	T3	6 ± 14	0 ± 0	1 ± 4
	T5	8 ± 18	1 ± 2	0 ± 0
	T24	3 ± 5	11 ± 12	0 ± 1
搔痒	T1	1 ± 1	0 ± 0	6 ± 17
	T3	19 ± 30	4 ± 10	11 ± 10
	T5	17 ± 16	3 ± 7*	17 ± 18
	T24	19 ± 15	12 ± 10	10 ± 14

平均±標準偏差 単位; mm
 T1、T3、T5、T24; 回復室入室よりそれぞれ1、3、5、24時間後
 *; P<0.05 対照群、ナロキソン群に対して

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、搔痒が37%と最も多く、嘔気は34%であった。しかし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、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して研究を計画した。

これらの副作用を軽減する方法として考えられるのは、一方はモルヒネの投与量を最小限とすることであり、他方は副作用に対する薬物療法である。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報告がなされている。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つつあるが、これにより錐体外路症状を来した報告²⁾が散見され、われわれも過去に経験がある。直ちに生命に危険が及ぶ副作用ではないが患者や看護婦に与える不安は大きい。搔痒に対してナロキソンが有効である報告は多いが、ナロキソンとモルヒネの投与量のバランスが重要で、相対的にナロキソンが多いと鎮痛効果が減弱する恐れがあり^{3,4)}、逆にモルヒネ量が多いとナロキソンが無効⁵⁾となる。さらに硬膜外モルヒネを使用している期間、持続静注を継続しようとするれば経済的な問題も生じる。このような理由でドロペリドール、ナロキソンともにモルヒネの減量で副作用が軽減できるのであれば使用する必要はない。われわれは胸部硬膜外にて局所麻酔薬を併用しモルヒネを少量にすれば、副作用に対する薬物療法が不要となるのではないかと考えその検証を行った。なお、症状の強さの評価方法として採用したVASは、簡便で感度がよく再現性があるとして疼痛の強度を数値化して評価する際に最もよく用いられる。さらに嘔気など他の主観的変数の測定にも用いることができるとされており⁶⁾今回はこの方法を採用して副作用の強さの評価を行った。

1. 疼痛について

モルヒネを減量した上で十分な鎮痛効果を維持するために投与方法が重要となる。まずオピオイドと局所麻酔薬の相乗効果を最大限得るためには、下腹部手術であっても胸椎にカテーテルを留置し局所麻酔薬によるブロックレベルを手術創に一致させる必要がある。モルヒネは硬膜を浸透して髄液内を拡散するが、やは

り疼痛域に一致したレベルにカテーテルを留置した方が最も効果的であるとされる。

モルヒネは脂溶性が低く他のオピオイドより硬膜を浸透するのに時間を要し、自覚的に疼痛の消失を感じるのに投与から45～60分を要するとされる。従って執刀時にボラス投与したモルヒネの髄液中濃度が回復室で十分に上昇していない場合、術中に使用した局所麻酔薬が失効した時点で疼痛が発現する。局所麻酔薬2ml/hのみでは内臓痛も含めた開腹術の広範な疼痛域は長時間にわたりカバー仕切れない。従ってナロキソン群でT1のみVASの平均値が高い傾向にあったのは、鎮痛効果の拮抗によるものではなく、麻酔に使用した局所麻酔薬の失効がT1より早かった症例によるものと思われる。仮にナロキソンで鎮痛効果が拮抗されたのであればむしろモルヒネの効果が最大限となるT3以降に他群より疼痛VASが高くなる筈である。また、ジクロフェナクの使用回数がナロキソン群で対照群より多くなる傾向もなかった。

今回のナロキソン投与速度は、術後輸液500mlにナロキソン[®]1Aを混入して2000ml/日を輸液するという方法を想定して設定し、その結果平均0.64μg/kg/hとなった。Ganら⁷⁾はモルヒネ持続静注による患者管理無痛法においてナロキソン0.25μg/kg/h持続静注が副作用軽減効果を有することを報告しており、今回の投与速度で効果は期待できると思われた。モルヒネとナロキシンの投与量バランスと疼痛の関係についての報告は、モルヒネ3mgを12時間毎ボラスに対しナロキソン2μg/kg/h持続静注³⁾、モルヒネ5mgボラスに対しナロキソン50μg/h持続静注⁴⁾など様々であるが、いずれも対照群と比較して副作用に対する効果とともに鎮痛効果の減弱をみとめている。逆にモルヒネ0.1mg/kgボラスに対しナロキソン0.4～4μg/kgのボラス後0.4～4μg/kg/h持続静注と比較的モルヒネ量が多い場合は、鎮痛効果が減弱する一方でナロキソンが無効という結果となっている⁵⁾。これらの報告はすべて局所麻酔薬を併用しておらず、このことからモルヒネ単独で鎮痛効果を得ようとした場合モルヒネの投与量が多くなり副作用が強くなるが、副作用を拮抗薬で抑制しようとする鎮痛効果の減弱は避けられないと思われる。

2. 搔痒について

硬膜外モルヒネによる搔痒は、ヒスタミン遊離によるものと考えられていたが、最近では上位中枢におけ

る μ -レセプターの関与が大きいとされている⁸⁾。搔痒に対してプロポフォール®の少量投与⁹⁾、硬膜外ドロペリドール¹⁰⁾などが鎮静量以下で効果的であるとの報告があるがいずれも作用機序は明らかではない。ナロキソンの少量持続静注が効果があるとする報告が多く、作用機序が明確でドロペリドールのような副作用がないという点では有用である。しかし今回の研究では有意に効果が認められたのはドロペリドール群のみで、ナロキソン群では対照群と差がなかった。対照群の搔痒 VAS が低かったため差が現れにくかったともいえる。しかし個々の VAS を見てみると対照群の中には 80mm (3 時間後) という症状の強い患者も含まれているがナロキソン群では最高でも 40mm 台であった。症例数が少ないので推測の域を出ないが、ナロキソン投与によって強い搔痒は予防できる可能性はある。今回の結果からは、搔痒に対してはドロペリドール持続硬膜外注入が最も効果的であった。

3. 嘔吐について

硬膜外モルヒネによる嘔気の機序として 2 種が挙げられる。一つには髄液内を頭側へ拡散したモルヒネが延髄嘔吐中枢 chemoreceptor trigger zone (CTZ) に達し、ドーパミンの放出により CTZ を刺激して嘔気を来すもので、第 4 脳室へモルヒネが拡散してくる投与から約 4 時間後より生じるとされている。今回の結果では対照群でも、投与から約 4 時間後に相当する T3 以降の嘔気 VAS が低かったので、われわれのモルヒネ投与方法はこの機序による強い嘔気を来さないことが明らかになった。しかしそのため、ドロペリドールとナロキソンの効果の判定が困難となった。硬膜外腔へ投与したドロペリドールはモルヒネ同様硬膜を浸透して髄液内を拡散し、ドーパミン受容体拮抗薬として働いて CTZ の刺激による硬膜外モルヒネの嘔気を抑制する¹¹⁾。モルヒネの催吐作用のもう一つの機序は、消化管における末梢のオピオイドレセプターに作用し幽門や十二指腸のトーンスを高め胃内容の排泄遅延と食道への逆流を来しやすくするというものである。急に嘔気が生じて嘔吐後おさまるといったタイプは、後者の機序が考えられるのでドロペリドールで防止するのは困難であろう。末梢静脈より投与するナロキソンに期待されるが、後者の機序による嘔吐は今回のような測定時点の間隔の広い研究方法ではとらえられず比較が困難である。今回はその検討は行っていないが嘔吐回数で判断の方が効果判定にはよいと思われる。

今回の研究からは、下腹部開腹術において胸部硬膜外へモルヒネを 2 mg 執刀時ボーラス投与後 2 mg/日の投与方法は、局所麻酔薬を併用することによって良好な鎮痛状態を得ることができ、嘔気・搔痒も軽度であること、ドロペリドールをモルヒネとともに硬膜外に投与することによってさらに搔痒を抑制できることが明らかとなった。ナロキソンは今回の投与方法では副作用を抑制する効果が明確ではなかった。

おわりに

鎮痛をモルヒネ主体で行おうとすると、術直後の強い痛みを抑えるためには大量が必要となり副作用が現れやすくなる。質のよい鎮痛状態を得るには、作用機序の異なる局所麻酔薬や消炎鎮痛薬を併用した multimodal analgesia を行ってモルヒネの投与量を減らす術後鎮痛計画が重要であり、同時に副作用の発生を抑える薬物の予防的使用を考慮すべきである。副作用を適切に抑えられれば、個々の術式、個々の患者に必要な鎮痛期間を全うすることが可能となると考えられる。

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婦の方々に謝意を表します。

文 献

- 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-ブピバカインの副作用発生率と、その制御の試み. 小松島赤十字病院医誌 4: 11-17, 1999
- 2) 島田二郎, 赤間洋一, 田勢長一郎, 他: 硬膜外腔ドロペリドール投与の問題点. 麻酔 43: 1248-1250, 1994
- 3) 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
- 4) 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
- 5) Goman J, Hurtig J, Fraser R, et al: Naloxone infusion after prophylactic epidural morphine: effects

- on incidence of postoperative side-effects and quality of analgesia. *Can J Anaesth* 35 : 143-148, 1988
- 6) Prithvi Raj : ビジュアルアナログスケール. Prithvi Raj 編 花岡一雄訳「ペインマネジメント最前線 痛みの基礎と臨床」, p33-34, 中山書店, 東京, 1996
- 7) 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
- 8) 倉石 泰 : オピオイドと中枢性の痒み. 花岡一雄 編「疼痛治療の現状と展望」, p152-162, ミクス, 東京, 1998
- 9) Saiah M, Borgeat A, Wilder-Smith OH et al : Epidural-morphine-induced pruritus : propofol versus naloxone. *Anesth Analg* 78 1110-1113, 1994
- 10) Horta M, Ramos L, Goncalves Z : The inhibition of epidural morphine-induced pruritus by epidural droperidol. *Anesth Analg* 90 : 638-641, 2000
- 11) 西谷恭子, 岡田桂子, 岡田昌平 : 術後悪心・嘔吐予防を目的とした硬膜外ブプレノルフィンに併用するドロペリドールの投与方法と投与量の検討. *臨床麻酔* 22 : 489-493, 1998

Effects of Continuous Epidural Infusion of Droperidol and Continuous Intravenous Infusion of Naloxon on Adverse Reactions Induced by Epidural Morphine

Ritsuko GO, Arifumi KOHYAMA, Michihisa KATO, Yoko SAKAI, Tsuyoshi OKADA

Division of Anesthesiology, Komatsushima Red Cross Hospital

We examined the effects of continuous epidural infusion of droperidol or continuous intravenous infusion of naloxon given to 22 patients, who were to undergo abdominal hysterectomy, for the purpose of controlling nausea and itching occurring as adverse reactions of epidural morphine. Concomitant thoracic epidural and general anesthesia was performed and, after epidural administration of 2 mg morphine at the start of operation, a continuous epidural infusion of 2 mg/day combined with bupivacaine was started. The patients were randomly allocated to 3 groups consisting of control group (Group C, n = 7), droperidol group (Group D, n = 7) and naloxon group (Group N, n = 8), and were given intraoperative epidural injection of 2.5 mg droperidol+continuous infusion of 2.5 mg/day (Group D) or continuous intravenous infusion of naloxon 0.8 mg/day (Group N) in the double blind design. A saline solution was used as placebo. The effects were evaluated by the visual analog scale (VAS), and pain, nausea and itching were examined at 1, 3, 5 and 24 hours after the end of the operation. In the results, the mean VAS of the three symptoms were kept below 20 mm in all the groups except the pain at 1 post-operative hour in Group N, which tended to be higher as 44 mm. Although itching at 5 post-operative hours was significantly low in Group D ($p < 0.05$) compared to other two groups, there was no significant inter-group difference in other symptoms. It was concluded that favorable analgesic effect was obtained by the intraoperative epidural injection of 2 mg morphine+continuous infusion of 2 mg/day (combined with bupivacaine), and both nausea and itching were mild. The epidural injection of droperidol was effective for itching but no effect was observed by the continuous intravenous infusion of naloxon in this manner.

Key word : epidural morphine, epidural droperidol, naloxon

Komatsushima Red Cross Hospital Medical Journal 6 : 29-33, 2001
