

日本臨床麻酔学会 第28回大会

ランチョンセミナー 2008年 京都

局所麻酔薬と 術後疼痛管理

座長

尾崎 眞 先生

東京女子医科大学医学部麻酔科学講座 主任教授

演者

山蔭 道明 先生

札幌医科大学医学部麻酔学講座 講師

演者

中塚 秀輝 先生

岡山大学病院麻酔科蘇生科 講師

局所麻酔薬と 術後疼痛管理

2008年11月20日、日本臨床麻酔学会第28回大会において、「局所麻酔薬と術後疼痛管理」と題したセミナーが開催された（於 国立京都国際会館）。

本セミナーは、尾崎眞先生（東京女子医科大学医学部麻酔科学講座 主任教授）の司会により進行した。

演者は山蔭道明先生（札幌医科大学医学部麻酔学講座 講師）と中塚秀輝先生（岡山大学病院麻酔科蘇生科 講師）である。



座長

東京女子医科大学医学部麻酔科学講座 主任教授

尾崎 眞 先生

2008年に新しい長時間作用性局所麻酔剤として塩酸レボブピカイン注射剤（ポプスカイン[®]0.25%注ならびにポプスカイン[®]0.75%注）の販売が本邦において開始された。各種の局所麻酔剤があるなかで、臨床でどのように使い分けていくか、どのように運用していくか、検討が必要である。

前年にはPOPS（Post Operative Pain Service）研究会が発足し、術後疼痛管理サービスに関して薬だけでなく、システム・デバイスについての研究が行われており、今後さらに局所麻酔薬についての理解が深められることと思う。

本セミナーでは、山蔭道明先生に新しい局所麻酔薬レボブピカインの概要を解説していただき、中塚秀輝先生に術後疼痛管理サービス（POPS）の取り組みについて解説していただいた。

この新しい局所麻酔薬レボブピカインに関する講演が、諸先生方の参考となり、より安全で質の高い疼痛管理に役立つことを期待する。





新しい局所麻酔薬 レボブピバカイン概要

札幌医科大学医学部麻酔学講座 講師 山蔭 道明 先生

2008年に、新たな長時間作用性局所麻酔薬であるレボブピバカイン（ポプスカイン[®]0.25%注ならびにポプスカイン[®]0.75%注）の販売が開始された。レボブピバカインの特徴や臨床試験データなどの概要を説明する。

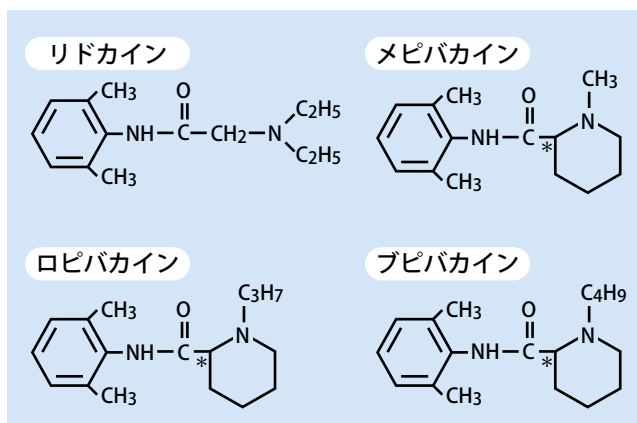
レボブピバカインの構造と特徴

局所麻酔薬は、化学構造からアミド型とエステル型とに大別される。おもなアミド型局所麻酔薬として、リドカイン、メピバカイン、ロピバカイン、ブピバカインがある（図1）。このうち、メピバカイン、ロピバカイン、ブピバカインは不斉炭素原子を持ち、光学異性体が存在する。

光学異性体（エナンチオマー）の区別法の1つに、S体とR体とがあり、不斉炭素原子に結合する4つの原子の配置により区別する。また、溶液に偏光を当てたときに偏光面が左に曲がれば（-）、右に曲がれば（+）として区別する。ブピバカインは、等量のS（-）体とR（+）体からなり、このようなS（-）体とR（+）体を等量含む状態をラセミ体という。

ラセミ体ブピバカインはマーカイン[®]という商品名で使用されている。今回販売されたポプスカイン[®]は、S（-）体ブピバカインであるレボブピバカインのみを含む。

図1 本邦で使用されているアミド型局所麻酔薬

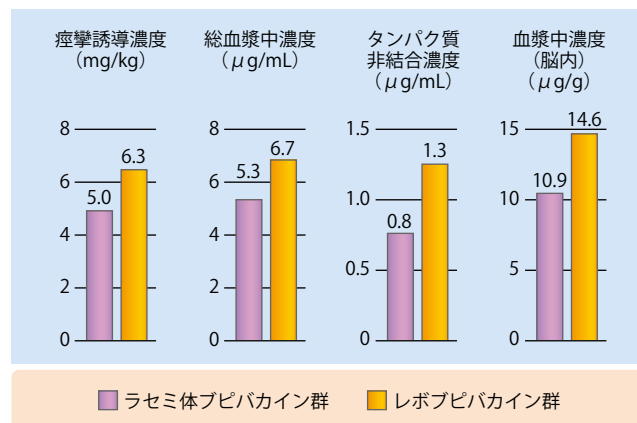


動物において、ラセミ体ブピバカインとレボブピバカインとを比較した非臨床報告¹⁾によると、S（-）体の方が、痙攣誘導濃度が高く、総血漿中濃度、タンパク質非結合濃度、脳内血漿中濃度も高く、毒性があらわれにくい（図2）。したがって、ブピバカインは心毒性や中枢神経毒性が高く、レボブピバカインの方が安全性が高いといえる。ポプスカイン[®]には次の製剤がある。

- ・ポプスカイン[®]0.25%注 25mg/10mL
シリンジ 25mg/10mL
バッグ 250mg/100mL
- ・ポプスカイン[®]0.75%注 75mg/10mL
シリンジ 75mg/10mL
150mg/20mL

プレフィルドシリンジ製剤は作業効率を向上させるが、札幌医科大学附属病院ではシリンジに再充填して用いるので、ポプスカイン[®]0.25%注バッグ 250mg/100mL とポプスカイン[®]0.75%注 75mg/10mL を採用した。

図2 レボブピバカインとラセミ体ブピバカインの毒性についての比較¹⁾



ポプスカイン® 0.75%注の国内第Ⅲ相臨床試験(硬膜外麻酔)

硬膜外麻酔におけるポプスカイン®0.75%注の国内第Ⅲ相臨床試験について紹介する。下腹部あるいは下肢の手術患者 55 例の硬膜外麻酔において、ロピバカイン 0.75% を対照とした非劣性試験である。

痛覚神経遮断域の広がりでは、有意差は認められないが、ポプスカイン®0.25%注の曲線の方がやや早く立ち上がり、レベルが高く、下がるのが遅い傾向があった(図 3)。

Th10 の痛覚神経遮断効果の比較により、ポプスカイン®の方が作用持続時間が有意に長いという結果が得られた。

運動神経遮断の発現頻度と作用発現時間には有意差はないが、Bromage Scale 1 での作用持続時間はポプスカイン®の方が有意に長いという結果が得られた。

副作用は、ポプスカイン®0.25%注もロピバカインも約 3/4 の症例に認められたが、ほとんどは低血圧、悪心、嘔吐、徐脈、頭痛であり、ロピバカインと同様であった。

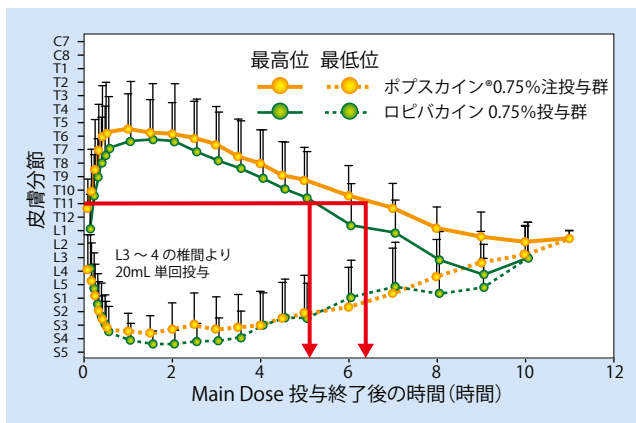
治験担当医師によるポプスカイン®とロピバカインの安全性の評価に有意差はないが、「ほぼ安全である」という回答がポプスカイン®では 70%に上るのに関して、ロピバカインでは 56%にとどまった。

ポプスカイン® 0.25%注の第Ⅲ相臨床試験(術後鎮痛)

次に、術後鎮痛におけるポプスカイン®0.25%注の国内第Ⅲ相臨床試験について紹介する。これは下腹部手術患者 80 例の術後鎮痛において、ロピバカイン 0.2%を対照とした非劣性試験である。

術前にポプスカイン®0.75%注もしくはロピバカイン 0.75%を硬膜外投与し、術中および覚醒時は必要に応じて 0.75%を追加投与し、術後にポプスカイン®0.25%注あるいはロピバカイン 0.2%を 6mL/hr で持続硬膜外投与している。痛覚神経遮断域の広がりを見ると、ほぼ同じよ

図 3 ポプスカイン® 0.75%注とロピバカイン 0.75%による痛覚神経遮断の推移



うに無痛域が広がり、有意差はなかった(図 4)。

VAS (visual analogue scale : 視覚アナログ尺度) を用いて安静時、咳嗽時、体動時の疼痛を比較しても、ほぼ同様の低い VAS 値をとっており、有意差はなかった。

この試験では、鎮痛レスキューにペンタゾシンを用いているが、覚醒確認後、0~21 時間におけるペンタゾシン必要量と投与回数を比較すると有意差はなかった。しかし、鎮痛レスキューを要した症例の割合は、ロピバカイン 0.2%の 80%に対し、ポプスカイン®0.25%では 56%にとどまり、有意に低かった。時間帯で区切ってペンタゾシン必要量を比較すると、最初の 4 時間までは差がないが、4~8 時間ではポプスカイン®0.25%注では鎮痛レスキューをほとんど必要としておらず、有意に少なかった(図 5)。

術後鎮痛における副作用は、2 剤ともに低血圧と PONV (post operative nausea and vomiting : 術後の悪心・嘔吐) が多くを占めた。ポプスカイン®0.25%注に特徴的な副作用として、下肢の感覚低下と、排尿障害が 1 例ずつあらわれた。

図 4 ポプスカイン® 0.25%注とロピバカイン 0.2%を術後投与したときの痛覚神経遮断の推移

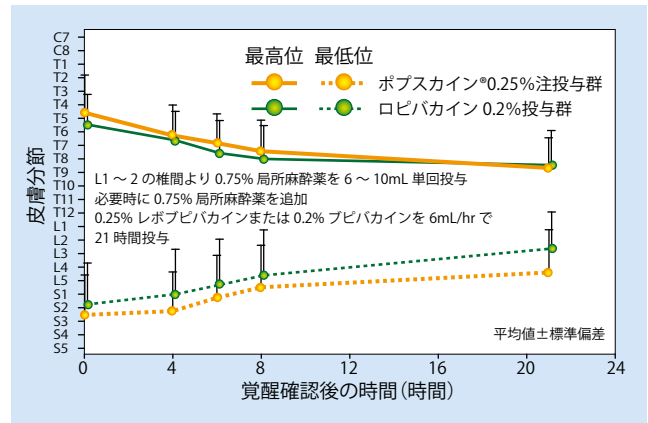
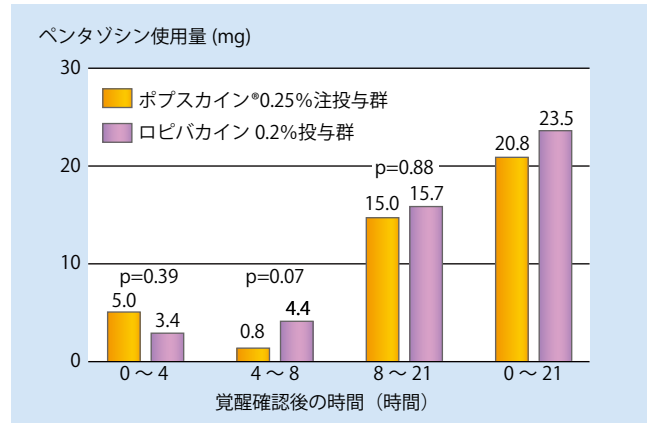


図 5 ポプスカイン® 0.25%とロピバカイン 0.2%を術後投与したときの、鎮痛レスキュー使用の比較



レボピバカインについての海外文献

レボピバカインは、欧米では10年以上前から使用されているので、いくつかの海外文献を紹介する。

● 0.5%での硬膜外麻酔と0.125%での術後鎮痛

Kochら²⁾は、整形外科の股関節手術患者88例を対象に比較検討している。術中はレボピバカイン0.5%^{*}もしくはピバカイン0.5%、ロピバカイン0.75%で硬膜外麻酔を行い、術後はレボピバカイン0.125%^{*}、ピバカイン0.125%、ロピバカイン0.2%を用い、硬膜外PCA (patient-controlled analgesia: 自己調節鎮痛)で術後鎮痛を行っている。PCEA設定は、持続投与5mL/hr (12時間で中止)と、ボタン押し下げによる1回投与量を2mL、ロックアウト時間を20分としている。

その結果、PCAを必要とした症例の割合には薬剤間に有意差はなかった。ボタンを押した回数や総投与量にも有意差はなく、VAS値(範囲0~100)の推移を見ても、10~20点台で、良好な術後鎮痛が得られたと報告している(表1)。

● スフェンタニルを併用した術後鎮痛

Smetら³⁾はスフェンタニル(sufentanil、本邦で未承認)の併用で、レボピバカインによる良好な鎮痛管理ができたと報告している。人工股関節または人工膝関節置換術患者100例の患者に対し、ロピバカイン0.165%とレボピバカイン0.125%^{*}にスフェンタニル1μg/mLを加え、硬膜外PCAを48時間行い比較検討している。PCA設定は、持続投与3mL/hr (24時間で中止)と、ボース投与量4mL、ロックアウト時間20分としている。この結果、VAS値(範囲0~100)を見ると良好な鎮痛が得られたことがわかる(図7)。レボピバカイン0.125%^{*}では、ロピバカイン0.165%より、局所麻酔薬使用量と薬剤総使用量が有意に少なく、PCAの要求回数も有意に少なかったと報告している。

表1 股関節手術におけるレボピバカイン、ピバカイン、ロピバカインによる術後鎮痛の効果²⁾

	レボピバカイン (n=25)	ピバカイン (n=26)	ロピバカイン (n=27)	p値	
PCEAによる投与実施率	84%	65%	78%	0.29	
最初のボース投与までの時間(中央値)(min)	2	11.5	25	0.73	
ボース投与回数(中央値)(12時間あたり)	8	4	10	0.25	
平均投与用量(12時間あたり)	77.9 ± 17.8	67.6 ± 10.4	77.8 ± 20.4	0.67	
VAS値(スコア範囲: 0~100)					
Th12の感覚神経遮断後時間(hr)	0	22.5 ± 26.1	25.2 ± 26.2	22.7 ± 25.4	0.86
	6	22.0 ± 16.1	19.2 ± 23.9	21.0 ± 21.6	0.37
	12	19.4 ± 16.1	16.1 ± 20.1	18.9 ± 21.1	0.54

● スフェンタニルを併用した硬膜外麻酔

De Cosmoら⁴⁾は、肺切除術患者54例を対象とした硬膜外麻酔について報告している。スフェンタニル1μg/mLを含むロピバカイン0.2%またはレボピバカイン0.125%^{*}を5mL/hrで胸部硬膜外に投与し、術後にモルヒネのPCAを用いている。PCA設定は、ボタン押し下げ時にモルヒネ0.6mgの静脈内投与で、ロックアウト時間7分、4時間以内に10mgの投与量制限としている。この結果、レボピバカインでもロピバカインと遜色なく鎮痛管理ができ(表2)、副作用もほとんどないと報告されている。

※海外文献を基にした記載中のレボピバカイン濃度(0.5%、0.125%)は本邦においては承認外の濃度である。本邦において承認されたレボピバカイン0.25%製剤(ポプスカイン[®]0.25%注)の効能・効果は「術後鎮痛」であり、本邦において承認されたレボピバカイン0.75%製剤(ポプスカイン[®]0.75%注)の効能・効果は「硬膜外麻酔」である。

図7 スフェンタニルを加えたレボピバカイン、ロピバカインによる術後鎮痛におけるVAS³⁾

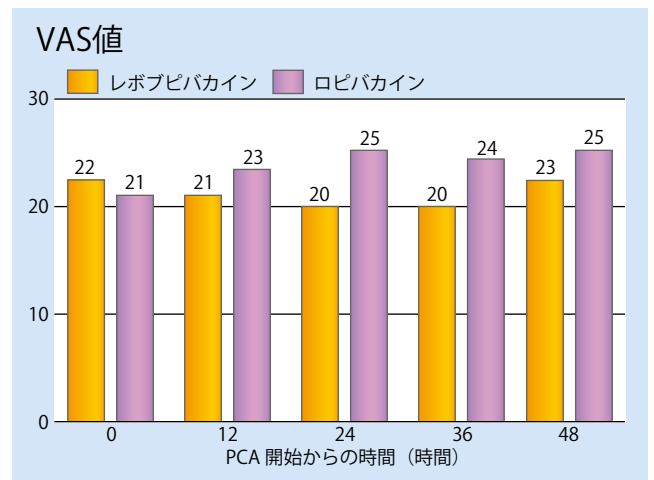


表2 スフェンタニルを加えたレボピバカイン、ロピバカインによる硬膜外麻酔の効果⁴⁾

		レボピバカイン 0.125%群(n=26)	ロピバカイン 0.2%群(n=26)
モルヒネ使用量	レスキュー時のボース投与(mg)	2.5 ± 1.3	2.0 ± 1.5
	24時間までのPCA(mg)	3.6 ± 8.5	3.8 ± 8.0
	48時間までのPCA(mg)	5.8 ± 10.4	6.2 ± 11.0
レスキュー時間(時間)		8.5 ± 7.9	8.7 ± 7.6
安静時VASのAUC(mm×hr)		669 ± 408	493 ± 513
咳嗽時VASのAUC(mm×hr)		1147 ± 752	1131 ± 640

まとめ

ポプスカイン®という名称は、“Postoperative”、“Pain”、“Service”の頭文字と、“levobupivacaine”の末尾を組み合わせ、「術後疼痛にサービスするレボブピカイン」という意味の造語による。適用は、0.75%製剤は術中の硬膜外鎮痛、0.25%製剤は術後の硬膜外鎮痛となっている。

0.25%では緑色ラベル、0.75%では赤色ラベルが使われている。各医療施設での使用状況に応じて0.25%と0.75%を使い分けていただきたい。

引用文献

- 1) Tanaka K, et al. : Dexmedetomidine decreases the convulsive potency of bupivacaine and levobupivacaine in rats: involvement of alpha2-adrenoceptor for controlling convulsions. *Anesth Analg* 100 : 687-96, 2005
- 2) Koch T, et al. : Levobupivacaine for epidural anaesthesia and postoperative analgesia in hip surgery. *Aneesthesist* 57 : 475-82, 2008
- 3) Smet I, et al. : Randomized controlled trial of patient-controlled epidural analgesia after orthopaedic surgery with sufentanil and ropivacaine 0.165% or levobupivacaine 0.125% . *Br J Anaesth* 100 : 99-103, 2008
- 4) De Cosmo G, et al. : Ropivacaine vs. levobupivacaine combined with sufentanil for epidural analgesia after lung surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 25 : 1020-5, 2008



術後疼痛管理サービス (POPS) の新しい試み ～岡山大学病院での取り組み～

岡山大学病院麻酔科蘇生科 講師 中塚 秀輝 先生

岡山大学病院で取り組んでいる POPS (術後疼痛管理サービス)に由来する名前を持つ新しい薬剤が発売された。これまで当院で進めてきた POPS の取り組みについての概要と反省および今後の構想を説明する。

岡山大学病院での POPS の取り組み

岡山大学病院は 2007 年の麻酔科管理症例数が 5420 例であり、年々増えているとともに特徴として重症例が多く、ICU 管理をはじめ麻酔科医の業務量も多い。術後疼痛管理に 30 台以上の PCA ポンプを積極的に使用しているが、夜間のアラームや薬の詰め替えの対応が困難な状況にあった。

1996 年に Postoperative Pain Service の略語として POPS と名付け、院内の急性痛に対応するため POPS マニュアルを作成した¹⁾。海外では「急性痛サービス (acute pain service : APS)」という言葉が一般的であるが、我々が管理するのはほとんどが術後痛であることを考え、POPS とした。

この POPS マニュアルで最初に原則として挙げたのは次の 6 項目である。

POPS マニュアル (1996 年)

- 手術患者すべてを対象とする。
- 周術期の疼痛を最小限にとどめる。
- 患者の安全が鎮痛に優先する。
- 一般病棟での管理を原則とする。
- 麻酔導入時より POPS を考慮する。
- 長期管理はしない。

急性痛は原因が去れば消滅するが、放置すれば感作によって痛みが強くなる。また無痛を追求するあまり副作用が増えるのも良くない。急性痛管理は「やり過ぎてもいけないし、やらないのも良くない」として、バランス感覚が大切であることを念頭において急性痛管理を始めた。

当時は術後に痛みの訴えがあつてから鎮痛処置を考えていたので「麻酔導入時より」と掲げたが、現在は患者教育も含め「麻酔前から」POPS を考慮することが常識になっている。

岡山大学病院における POPS の現状

POPS の現状を分析するために看護師に行ったアンケートの結果を紹介する。調査は各病棟の副看護師長を対象として 2008 年 4 月に実施した。その結果から病棟ごとに対応はまちまちで、十分な術後疼痛管理が行われていないことが明らかになった。

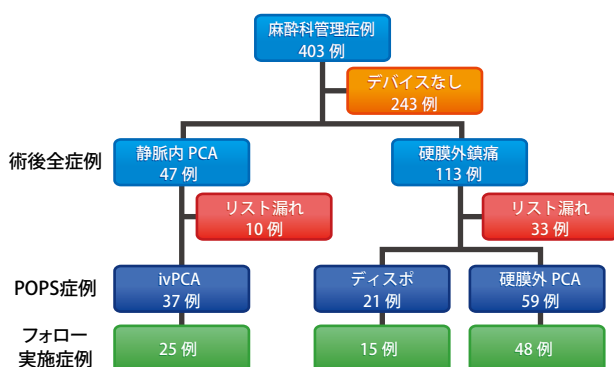
管理上の問題点としては、疼痛処置の追加や変更のときの戸惑い、副作用対応の困難さなどが挙げられた。PCA ポンプ関連ではアラームの対応や操作方法の問題、薬液の交換や補充、硬膜外カテーテル関連ではガーゼ交換、液漏れ、接続の外れ、事故除去などの問題点が指摘されている。

図 1 は、2008 年 4 月に 1 カ月間でどの程度の POPS 症例をフォローできているか調べた結果である。本来フォローすべき症例の約半分しかフォローできておらず、POPS チームの活動は現状では十分といえないことが明らかになった。

また POPS による鎮痛の状況を把握するため、2007 年の婦人科の症例において当科の佐藤健治らが調査を行っている。硬膜外鎮痛に用いたフェンタニル濃度は症例によってさまざまであり、硬膜外 PCA の設定においてもベース流量、ボーラス量、ロックアウト、時間有効回数は多様であった。帰棟後の機器の設定や薬液の変更について調べたところ、4 割以上の症例が病棟で変更され、またその内の 9 割以上の症例で術後 1 日目までに変更がなされていた(図 2)。変更内容としては流量減少が多く、PCA の中止や、硬膜外注入薬液を麻薬を含まない薬液に変えるといった変更が見られた。

麻酔科医側の問題点としてはマンパワーの不足がある。専従の担当者がいないためフォローが十分でなく、術後の管理期間を長くするとマンパワーがさらに必要となる。また、病棟の主治医や看護師との関係から POPS チームが設定を変えられないことや、また副作用の治療に携われないこともある。そのため POPS 担当者のモチベーションの維

図 1 POPS の運用実績 (2008 年岡山大学 POPS 症例)



持が困難であり、さらに現時点では診療報酬上の評価もなされていない。

フランスにおける術後疼痛に関する患者への説明とその評価、カルテへの記載に関する報告²⁾を紹介する。術前に受けた術後疼痛管理に関する説明を覚えている患者は 7 割程度である。安静時の痛みの評価は全症例で実施されているが、運動時の評価はほとんど実施されていない。痛みの評価法としては NRS (numeric rating score) あるいは VAS が使われているが、看護記録への記載は 5 割強で、追加鎮痛処置の記載はほとんどされていない。フランスで専任の急性痛管理チームがある医療施設は 15%程度であり、専任の急性痛管理チームをシステムとして運用することの難しさがうかがわれる。

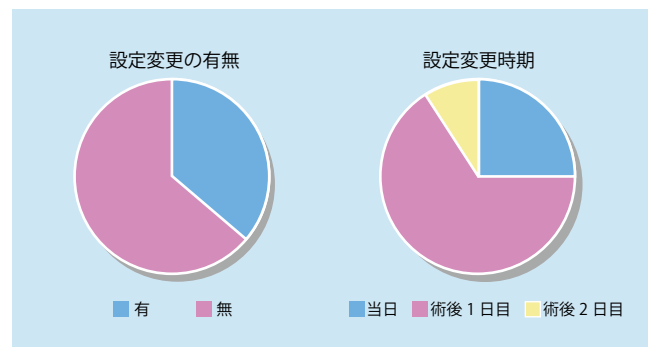
周術期管理センター(PERIO)構想

POPS の効果を有効に引き出して安全で質の高い術後痛管理を行うためには、標準化が必要と考えている。局所麻酔薬や麻薬の濃度、PCA 設定などを標準化し、さらに変更時のルールもあらかじめ決めておく。また、患者の状態に応じたフィードバックは必須であるが、麻酔科医が回診する方法では、マンパワーが不足している現状では十分な管理はできない。患者教育も重要であり、術後痛と鎮痛方法についての説明をあらかじめ行い、不安を取り除いておくことが有用であろう。

このような状況で術前から術後にわたって質の高い医療を提供するために、岡山大学病院で新たに院内横断的に取り組む構想が、周術期管理センター(ペリオ)である。ペリオ(PERIO)とは perioperative management center の略称である。手術件数の増加などからスタッフの労務が増加しつつある中で、効率的でより質の高い管理を目指して、周術期管理を専門にしたチームを組織することを計画している。

周術期管理をシステム化するに当たっては、看護師が前面

図 2 岡山大学病院婦人科症例における POPS 設定の途中変更 (2007 年)



に出て術前評価や術後の疼痛管理（POPS）を行うことと
している（図3、図4）。

PERIO 看護師は入院前の外来受診時に術後の痛みや
PCA などの鎮痛法について説明を行い、患者の不安を取
り除く。術後は病室を訪問して疼痛管理の状況を確認する
が、病棟では病棟看護師が患者と接する機会が多いため、
日々の経過は病棟看護師が主体で行う。スタッフ間での評
価方法を統一するため、疼痛管理スコアカード（図5）を
作成し、全看護師に配布している。NRS、Prince-Henry
Score、瞳孔スケールなどをカードに取り入れ、これをも
とに病棟看護師が PDA に入力することで情報が電子経過
表に表示される。麻酔科医は手術室や ICU においても疼
痛管理状況の把握が容易となり、管理に関するアドバイス
が可能となる。

2009 年春に手術室・ICU フロアに薬剤師を配置し、硬
膜外注入薬およびオピオイド静注薬の調剤や、副作用の評
価、患者への説明を担当する予定であることも新たな展開
として期待している。

図3 外来日の PERIO の活動

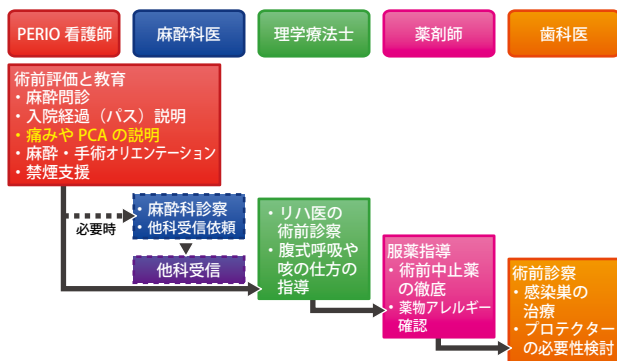
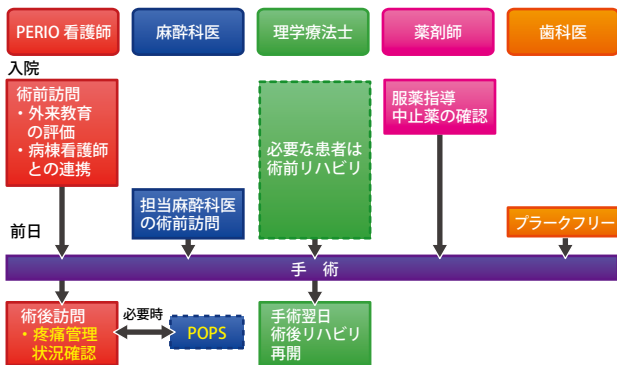


図4 入院後の PERIO の活動



岡山大学病院では以前から ME センターですべての PCA
ポンプの管理を行っている。病棟で患者から外した PCA
ポンプは ME センターに返却され、異常のチェック、バッ
テリーの確認、設定のリセットなどのメンテナンスが行わ
れている。

さらに、理学療法士は術前からかかわることで術後経過
の改善が期待できるとともに、リハビリテーション中の疼
痛評価も積極的に取り入れて、より良い疼痛管理を行っ
ていく予定である。

PERIO の導入によって、術前の患者教育の充実をはじめ
として術後の疼痛管理の標準化、回診による質の高い管理
を行い、患者の早期回復、QOL 向上を目指している。

引用文献

- 1) 森田潔ほか：Postoperative Pain Service（POPS）マニュアル．
麻酔と蘇生 32：234-43, 1996
- 2) Fletcher D. et al.：A patient-based national survey on
postoperative pain management in France reveals significant
achievements and persistent challenges. Pain. 137：441-51,
2008

図5 疼痛管理スコアカード

疼痛管理スコアカード ●●●●● 監修 岡山大学病院 周術期管理センター

● NRS (Numeric Rating Score)
痛みの程度を0～10までの数で表現。痛みなしが0点、考えられる最大の痛みが10点。

痛みなし 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 考えられる最大の痛み

● Prince-Henry Score

0	咳喘時にも痛みなし。
1	深呼吸時には痛みはないが、咳喘時にはある。
2	安静時には痛みはないが、深呼吸時にはある。
3	安静時に強い痛みがある。
4	安静時に強い痛みがある。

ボブスライン 0.25%注
5mg/10mL、25mg/50mL、50mg/100mL

ボブスライン 0.75%注
7.5mg/10mL、22.5mg/30mL、45mg/60mL

丸石製薬株式会社

表
裏

疼痛管理スコアカード ●●●●●

● 下肢知覚 Score

0	しびれなし。
1	軽度のしびれがある。
2	中等度のしびれがある。
3	強いしびれがある。
4	下肢が動かない。

● 嘔気 Score

0	全くない。
1	軽い吐き気がある。
2	強い吐き気がある。
3	嘔吐している。

● 鎮静 Score

0	意識清明。
1	やや鎮静。
2	眠っている。(声かけで覚醒)
3	眠っている。(声かけで覚醒しない)

● 運動麻痺 Score (Bromage Scale)

0	膝や足を十分に曲げることができる。
1	足を伸ばしたまま上げることができない。(膝屈曲可)
2	膝屈曲不可。(ただし、足を動かすことは可)
3	足や膝を動かすことができない。

● 挿管感 Score

0	全くない。
1	軽い(または一部に)挿管感がある。
2	全身に挿管感がある。
3	全身に強い挿管感がある。

瞳孔スケール
1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 6.0 6.5 7.0 7.5 8.0

丸石製薬株式会社