

胃・大腸手術における術後持続硬膜外モルヒネ投与の 安全性および問題点の検討

岐阜大学第1外科

福地 貴彦 鬼束 惇義 林 勝知 千賀 省始
片桐 義文 林 昌俊 今井 直基 柴田 雅也
山内 希美 二村 直樹 角 泰広 広瀬 一

モルヒネの持続硬膜外投与により胃、大腸手術の術後疼痛管理を行った90例（硬膜外群、平均モルヒネ投与量4.1mg/日）と、患者要求時に非麻薬性鎮痛剤投与を行った83例（非硬膜外群）について疼痛スコア、副作用を検討した。さらに硬膜外群をモルヒネ投与量別、年齢別、硬膜外部位別に分け比較検討した。硬膜外群、非硬膜外群の疼痛スコアは各平均8.0点、17.0点で硬膜外群で良好な鎮痛が得られた（ $p < 0.001$ ）。副作用は硬膜外群において搔痒を7.9%と高率に認めた。硬膜外群における比較では、投与量と副作用の発現に相関はみられなかった。年齢別では75歳以上の群でガス排泄の遷延化を認めた。硬膜外部位別では胸椎群で高率に呼吸抑制を認めた（15.4%、 $p < 0.05$ ）。モルヒネの持続硬膜外投与により良好な鎮痛が得られ、重篤な副作用はみられなかった。しかし高齢者でのガス排泄の遷延化、胸椎間投与による呼吸抑制など注意を要する点もあると思われた。

Key words: morphine, postoperative analgesia service, epidural anesthesia

緒 言

最近術後鎮痛管理サービス（postoperative analgesia service）という概念が普及し、麻酔科医を中心に積極的な術後疼痛管理が行われるようになってきており¹⁾²⁾、近年開発された携帯型持続注入器を用いた鎮痛剤の持続硬膜外投与が主流を占めている。しかし、持続硬膜外における投与薬剤、投与量などはいまだ施設により様々である。今回われわれはモルヒネの持続硬膜外投与による疼痛管理において、その投与量を再検討するとともに、本法の安全性および問題点を検討したので報告する。

対象および方法

1989年1月から1994年7月までの胃および結腸、直腸癌に対する初回切除手術例173例を対象とした。1989年1月から1991年1月までは患者要求時に非麻薬性鎮痛剤の筋肉注射もしくは肛門内投与にて疼痛管理を行った。一方、1991年2月以降、術後モルヒネの持続硬膜外投与にて疼痛管理を行った。モルヒネの持続硬膜外投与は硬膜穿刺例、術中循環動態の不安定例には

施行しなかった。前期の症例を非硬膜外群、後期の症例を硬膜外群とした。非硬膜外群は83例で、男性36例、女性47例（ 63.2 ± 12.1 歳）であった。硬膜外群は90例で、男性52例、女性38例（ 65.9 ± 11.2 歳、投与期間 3.9 ± 0.9 日、モルヒネ投与量1.9から5.7（ 4.1 ± 0.8 ）mg/day）であった。モルヒネ投与は手術終了1時間前に塩酸モルヒネ2mgを硬膜外投与し、引き続き0.5%キシロカインと塩酸モルヒネの混合液を注入した携帯型ディスプレイ注入ポンプ（パクスターインフューザー®、持続注入量0.5mg/時）に接続し、持続投与を開始した。投与量は0.08mg/kg/日を基準とし、患者の術前、術中の全身状態をもとに麻酔医の判断によって増減された。これらについて疼痛の程度、呼吸抑制、嘔気、全身搔痒の有無、ガス排泄までの日数、術後在院日数をカルテ記載、看護記録より検討した。さらに硬膜外群をモルヒネの投与量別（3.5mg/日未満、3.5mg/日以上4.5mg/日未満、4.5mg/日以上）、年齢別（75歳未満、以上）、硬膜外カテーテル部位別（Th_{11/12}以上の椎間穿刺、Th₁₂/L₁以下の椎間穿刺）に群分けし、各群の比較検討を行った。

なお、疼痛の程度は疼痛なし（0点）、体動時・咳嗽時痛のみ（1点）、補助鎮痛剤を要さない自発痛（2点）、

<1995年12月6日受理>別刷請求先：福地 貴彦
〒500 岐阜市司町40 岐阜大学医学部第1外科

Table 1 Characteristics of patients

	Ep group (n=90)	non-Ep group (n=83)
Age(yr)		
range	27-90	33-88
mean±SD	65.9±11.2	63.2±12.1
Sex (case)		
Male	52	36
Female	38	47
Types of Surgery (case)		
Gastrectomy	39	35
Colectomy	13	14
Low anterior resection	15	22
Abdominoperineal resection	22	12
Operation Time (minutes, mean±SD)	230.6±58.4	232.2±71.6
Anesthesia Time (minutes, mean±SD)	348.3±67.3	332.8±76.8

補助鎮痛剤を要する自発痛（4点）の4段階に分け、入室1, 2, 3, 4, 8, 12時間後および第1病日8時, 211時; 第2病日8時の9時点で評価し, これらを加算し, 疼痛スコアとした。補助鎮痛剤を要する自発痛は, 補助鎮痛後その効果により疼痛程度が低下し, 疼痛スコアの解離する例がみられるため, 4点として評価した。呼吸抑制は呼吸回数が10回以下になったもの, または血液ガス分析にてPaCO₂が50mmHg以上となったものとした。

統計学的処理はStudentのt検定, χ^2 検定およびANOVAにて行い, $p < 0.05$ をもって有意差ありとした。

結 果

(1) 非硬膜外群・硬膜外群間比較

年齢, 男女比, 手術時間, 麻酔時間, 術式構成は非硬膜外群, 硬膜外群間に有意差はなかった(**Table 1**)。非硬膜外群, 硬膜外群の疼痛スコアは各17.0±5.3点, 8.0±6.5点で, 硬膜外群で有意 ($p < 0.001$) に低く, 疼痛の程度が軽度と思われる9点以下, すなわち平均の疼痛が体動時痛のみの症例は非硬膜外群4例(4.8%)に対し硬膜外群60例(66.7%)であった。補助鎮痛を要さなかった症例は非硬膜外群6例(7.2%), 硬膜外群56例(62.2%)と有意差 ($p < 0.001$) を認めた。術後在院日数, ガス排泄までの期間に差はなかった。呼吸抑制が発現した症例は非硬膜外群1例(1.2%), 硬膜外群7例(7.8%)と硬膜外群に多い傾向がみられたが, 有意差はなかった。また搔痒の発現は非硬膜外群でみられなかったのに対し, 硬膜外群では7.9%にみられた ($p < 0.05$) (**Table 2**)。

Table 2 Comparison with Ep group and non-Ep group

	Ep group (n=90)	non-Ep group (n=83)
Pain score distribution(%)		
0-4	40.0	1.2
5-9	26.7	3.6
10-14	14.4	26.5
15-19	14.4	32.5
20-24	3.3	28.9
25-29	0.0	6.0
30-36	1.1	1.2
mean±SD	8.0±6.5*	17.0±5.3*
Patients not requiring analgesics(%)	62.2*	7.2*
Period without passing flatus (day, mean±SD)	3.9±1.4	3.4±1.1
Length of hospitalization (day, mean±SD)	32.0±10.0	31.1±10.1
Nausea(%)	16.7	24.7
Pruritus(%)	7.9**	0.0**
Respiratory depression(%)	7.8	1.2

* $p < 0.001$; ** $p < 0.05$

(2) 非硬膜外群内比較 (年齢別)

75歳未満66例, 75歳以上17例で, 疼痛スコアは各17.3±5.6, 17.1±4.5, 術後在院日数は各32.3±12.2日, 36.3±17.6日, ガス排泄は各3.4±1.1日, 3.3±1.2日であった。嘔気は75歳未満で25.8%, 75歳以上で17.6%に発現, 呼吸抑制は75歳未満の1例のみに認められた。いずれも有意差はなかった。

(3) 硬膜外群内比較

A. 投与量別

3.5mg/日未満の少量投与群で鎮痛の程度が弱い傾向がみられたが, 有意差はなかった。また投与量と副作用の発現頻度には, 明らかな相関はみられなかった。

B. 年齢別

年齢による疼痛スコアに有意差はなかった。副作用ではガス排泄が75歳未満で平均3.7日であるのに対し, 75歳以上で平均4.5日と有意差 ($p < 0.05$) を認めた。また75歳以上の症例では呼吸抑制例を認めなかった。

C. 硬膜外カテーテル部位別

胸椎群において39例中6例(15.4%)に呼吸抑制がみられ, 腰椎群との有意差 ($p < 0.05$) を認めた。その他の項目には有意差を認めなかった(**Table 3**)。

(3) 硬膜外群における呼吸抑制症例

呼吸抑制症例7例について検討すると, 胃癌が6例, 直腸癌が1例で, 平均年齢66.1歳であった。術前呼吸機能は症例1で軽度の呼吸機能低下を認めたが, 他の

Table 3 Comparison in Ep group

	Dose of Morphine(mg/day)			P	Age		P	Catheter site		P
	Dose<3.5 (n=25)	3.5≤Dose<4.5 (n=44)	Dose≥4.5 (n=21)		<75 (n=67)	≥75 (n=23)		Thoracic (n=39)	Lumbar (n=51)	
Pain score(mean±SD)	9.5±7.4	8.1±5.9	7.1±6.2		8.2±6.9	7.4±5.5		8.3±6.3	7.8±6.8	
Period without passing flatus(day, mean±SD)	4.0±1.7	4.2±1.3	3.8±1.4		3.7±1.3	4.5±1.7	*	3.7±1.3	4.1±1.5	
Length of hospitalization (day, mean±SD)	33.9±11.4	35.9±10.6	34.2±16.8		33.7±13.2	36.6±16.2		33.1±12.5	35.6±15.2	
Nausea(%)	20.0	14.3	13.6		14.9	17.4		15.4	17.6	
Pruritus(%)	4.0	4.8	11.4		9.0	4.3		7.7	7.8	
Respiratory depression(%)	8.0	14.3	4.5		10.4	0.0		15.4	2.0	*

*p<0.05

Table 4 Patients with respiratory depression (Ep group; 90 cases)

	Disease	Age	Sex	Epidural catheter site	Preop. respiratory function				Pain Score	Lowest rate	PaCO2 (Max)	Confirm day
					PaO2	PaCO2	%VC	FEV1.0%				
1	G C	55	F	Th9/10	89.7	<u>46.5</u>	<u>59.4</u>	95.6	0	16	52.0	1
2	G C	60	F	Th7/8	88.0	42.0	87.0	80.0	3	14	52.2	2
3	G C	61	F	Th12/L1	83.3	41.1	87.5	75.6	2	10	51.5	1
4	G C	72	M	Th10/11	79.5	43.1	109.0	83.9	4	12	51.2	0
5	G C	73	F	Th8/9	89.4	45.0	89.2	<u>66.7</u>	8	15	52.1	3
6	G C	74	F	Th9/10	90.0	41.3	102.0	74.7	3	8	46.0	1
7	R C	68	M	L2/3	86.2	42.4	90.4	81.3	10	14	51.2	0

GC, gastric cancer; RC, rectal cancer; Lowest rate, lowest respiratory rate; Confirm. day, postoperative day of last confirmation of respiratory depression.

6例には低肺機能を認めなかった。疼痛スコアは平均4.3点と非呼吸抑制例(平均8.3点)に比べ有意差(p<0.05)を認めた。嘔気発現例はなく、掻痒発現は2例、ガス排泄の確認は平均3.6日であった。また症例2で第2病日、症例5で第3病日まで呼吸抑制を認めた(Table 4)。

考 察

近年、術後疼痛管理に用いられている携帯型持続注入器は、取り扱いが簡便である一方で、その構造上、術後投与量の変更が行い難い点がある。また投与量の設定は手術室において年齢、呼吸循環動態などをもとに症例に応じ、麻酔医により総合的に判断、設定されていることが多いと思われる。

Beharら³⁾が初めて硬膜外腔へのモルヒネ投与を報告して以来、持続硬膜外の投与薬剤としてはモルヒネが多用されてきた。当院でも本法の導入以来、モルヒネを用いてきた。しかし、モルヒネは作用発現が遅く、長時間作用のため調節性に乏しく至適投与量が求めにくいといわれ⁴⁾、また遅発性呼吸抑制の存在なども報告されている⁵⁾⁶⁾。今回われわれは、臨床外科医の立場

から、本法の問題点、特に術後の鎮痛効果と副作用を中心に検討を加えた。

疼痛スコアが9点以下の症例は66.7%と、約3分の2の症例で術後平均して体動時痛のみという良好の鎮痛が得られた。また62.2%の症例では補助鎮痛を必要としなかった。副作用についてみると、嘔気は硬膜外、非硬膜外群に差はなかった。嘔気は消化器手術後には最も多い愁訴の1つであり、モルヒネ投与がそれを増強するということはなかった。掻痒は非硬膜外群において全くみられなかったが、硬膜外群では7.9%にみられ、特有の副作用と思われた。しかし、投与中止を余儀なくされるほどのものはなく、投与量、年齢などによる発現頻度の差はみられなかった。ガス排泄までの期間は硬膜外群の高齢者において遷延化し、消化器外科領域においては問題となる点と思われた。

副作用の中で最も危険で、外科医にとって最も注意すべきものの1つは呼吸抑制である。ナロキソンによる拮抗が必要な呼吸抑制は0.2~0.4%(⁷⁾⁸⁾と報告されているが、われわれの検討症例では、拮抗剤を要するような呼吸抑制症例は経験しなかった。モルヒネの硬

膜外への bolus 投与による呼吸抑制は二相性で、早期相は硬膜外腔の静脈から血中へ移行したモルヒネの脳への再分布により、投与後1～2時間以内に起こり、晩期相は硬膜を介して脳脊髄液に拡散したモルヒネが呼吸中枢に達することにより、投与後6から24時間に起こる⁴⁾⁶⁾⁹⁾。後者はオピオイドの中でもモルヒネに特有で、その理由を分子量に求める意見もあるが¹⁰⁾、モルヒネは他のオピオイドに比べ脂溶性が非常に低く、脳脊髄液へゆっくりと拡散していくためとする意見が妥当と考えられている⁶⁾¹¹⁾¹²⁾。われわれの検討症例はいずれも持続投与であるが、症例2で第2病日、症例5で第3病日まで呼吸抑制を認めた。

今回のわれわれの検討では、腰椎間穿刺による投与症例に比べ、胸椎間穿刺例に有意に呼吸抑制が多かった。椎間の上位、下位による呼吸抑制発現の差異については、脳脊髄液の流れは頭蓋内で急速であるのに脊髄レベルでは緩徐であるため⁹⁾、上位椎間ほど頭蓋内に到達しやすいのではないかと考えられ、われわれが経験した程度の軽度の呼吸抑制は穿刺椎間の上位、下位に影響を受けることが示唆された。これらの症例は疼痛スコアも低く、モルヒネの感受性の高い症例であることが考えられ、胸椎間から投与し、鎮痛良好な症例では、呼吸抑制に特に注意を払った術後管理が必要と思われた。

なお、本論文の要旨は、第45回日本消化器外科学会総会(ワークショップ1, 術後疼痛対策の進歩)において発表された。

文 献

- 1) Ready LB, Oden R, Chadwick HS: Development of an anesthesiology-based postoperative pain management service. *Anesthesiology*, **68**: 100—106, 1988
- 2) 稲田英一, 池田和之, 小川節郎ほか: 術後鎮痛サー

- ビスの現状と未来. 麻と蘇生 **29**: 409—417, 1993
- 3) Behar M, Olshwang D, Magora F: Epidural morphine in treatment of pain. *Lancet* **10**: 527—528, 1974
 - 4) 嘉悦 博, 千草寿々子, 坂上光子ほか: 術後鎮痛における硬膜外フェンタニールとモルヒネ持続投与の比較. *麻酔* **41**, 1101—1108, 1992
 - 5) Cousins MJ, Mather LE: Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology* **61**: 276—310, 1984
 - 6) Etches RC, Sandler AN, Daley MD: Respiratory depression and spinal opioids. *Can J Anaesth* **36**: 165—185, 1989
 - 7) Ready LB, Loper KA, Nessly M et al: Postoperative epidural morphine is safe of surgical wards. *Anesthesiology* **75**: 452—456, 1991
 - 8) Gustafsson LL, Schildt B, Jacobsen K: Adverse effect of extradural and intrathecal opiates: Report of a nationwide survey in Sweden. *Br J Anaesth* **54**: 479—486, 1982
 - 9) Kafer ER, Brown JT, Findlay JWA et al: Biphasic depression of ventilatory responses to CO₂ following epidural morphine. *Anesthesiology* **58**: 418—427, 1983
 - 10) Gourlay GK, Cherry DA, Plummer JL et al: The influence of drug polarity on the absorption of opioid drugs into CSF and subsequent cephalad migration following epidural administration: Application to morphine and pethidine. *Pain* **31**: 297—305, 1987
 - 11) Cousin MJ: Comparative pharmacokinetics of spinal opioids in humans: A stop toward determination of relative safety. *Anesthesiology* **67**: 875—876, 1987
 - 12) Sjostram S, Hartvig P, Persson P et al: Pharmacokinetics of epidural morphine and meperidine in human. *Anesthesiology* **67**: 877—878, 1987

Continuous Epidural Morphine for Postoperative Pain Management after Gastric and Colorectal Surgery

Takahiko Fukuchi, Atsuyoshi Onitsuka, Masatomo Hayashi, Shoshi Senga, Yoshifumi Katagiri, Masatoshi Hayahi, Naoki Imai, Masaya Shibata, Kimi Yamauchi, Noaki Futamura, Yasuhiro Sumi and Hajime Hirose
First Department of Surgery, Gifu University School of Medicine

In order to determine the effectiveness and side effects of continuous epidural morphine for postoperative pain management after gastric and colorectal surgery, a comparative study was made on 90 patients receiving continuous epidural morphine (Ep group) and 83 patients receiving a non-opioid intramuscularly or rectally when they required (non-Ep group). The Ep group was divided into two or three subgroups by

age, dose and site of epidural catheter. The mean pain scores were 8.0 in the Ep group and 17.0 in the non-Ep group ($p < 0.001$). Pruitus was present more frequently in the Ep group than in the non-Ep group ($p < 0.05$). There was no significant difference in the side effects between patients grouped by the dose of morphine. In patients over 74-year-old, the period without flatus in the Ep group was significantly longer than that in the non-Ep group. Respiratory depression in the thoracic epidural group was significantly more frequent than in the lumbar epidural group (15.4% vs 2.0%, $p < 0.05$). Continuous epidural morphine was effective for postoperative pain management, and had no severe side effects. But we have to pay careful attention to the lateness of flatus in elder patients and respiratory depression in patients during thoracic epidural administration.

Reprint requests: Takahiko Fukuchi Department of Surgery, Gifu University School of Medicine
40 Tsukasa-machi, Gifu, 500 JAPAN
