

麻醉科抄読会

術後悪心・嘔吐

Postoperative Nausea and Vomiting ; PONV



熊本大学病院麻醉科 清水 和子

目次

- ① PONV予防と治療に関するガイドライン
- ② PONV発症後の治療
- ③ レミマゾラムのPONV

はじめに

- PONVは、周術期の満足度低下に繋がる重要な合併症である
- 発生頻度は一般的には約30%, ハイリスク患者では80%に上る
- 2021年8月PONVに対して日本でセロトニンtype3(5-HT₃)
受容体拮抗薬が保険適応になった

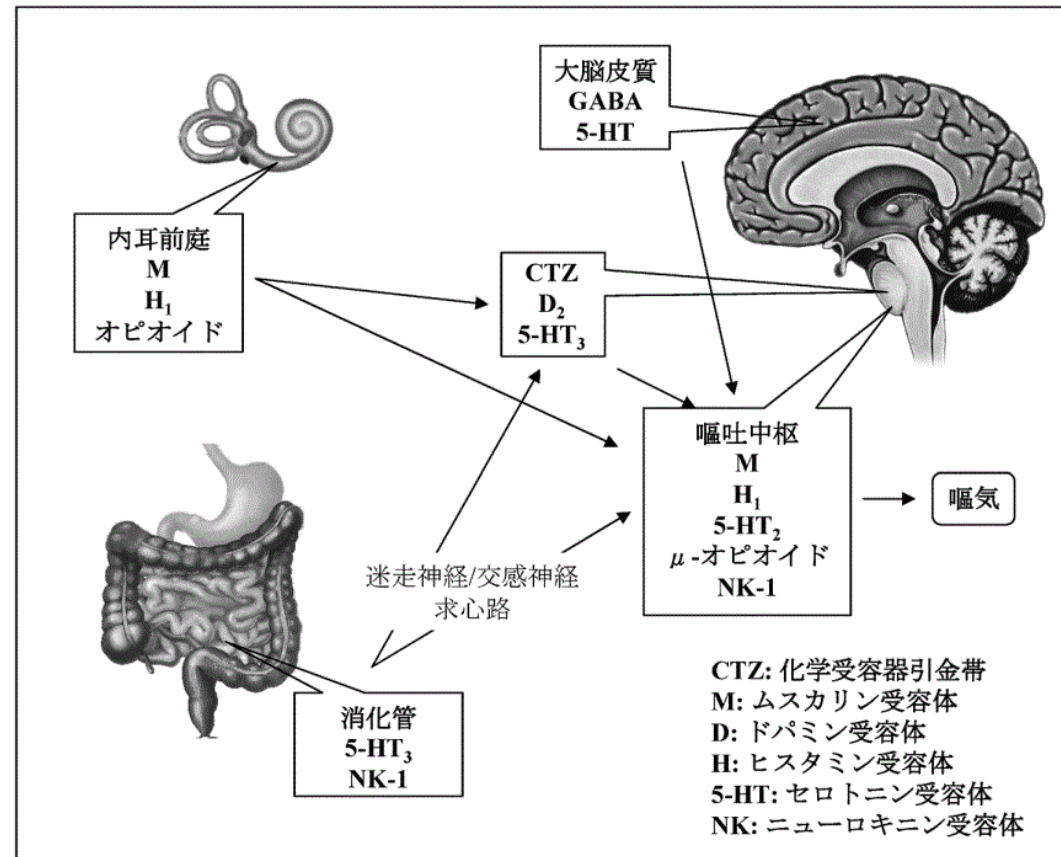
PONVのメカニズム

嘔気・嘔吐の機序

- 化学受容器引金帯の刺激
- 前庭の刺激
- 末梢の刺激(消化管)
- 大脳皮質の刺激(精神的要因)

神経伝達物質

- セロトニン
- ヒスタミン
- アセチルコリン
- ドパミン
- サブスタンスP



引用：武井 大輔:嘔気・嘔吐の薬物療法.日本緩和医療薬学雑誌 2009;2:111-117

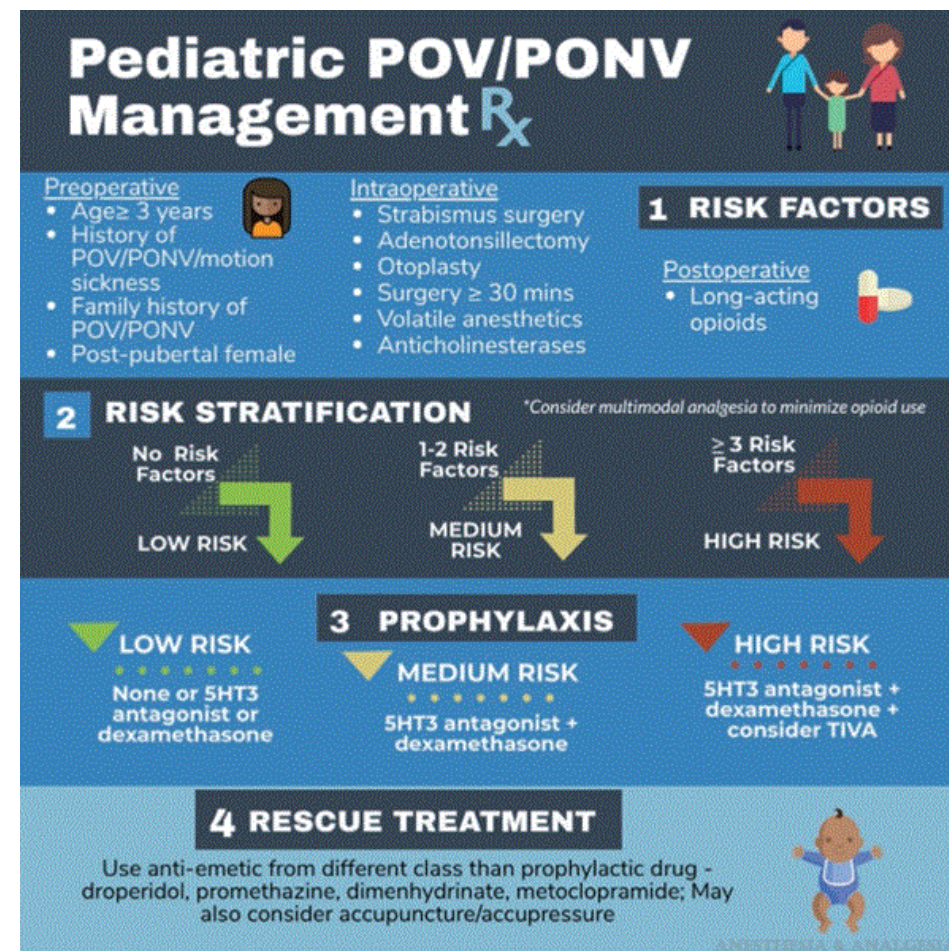
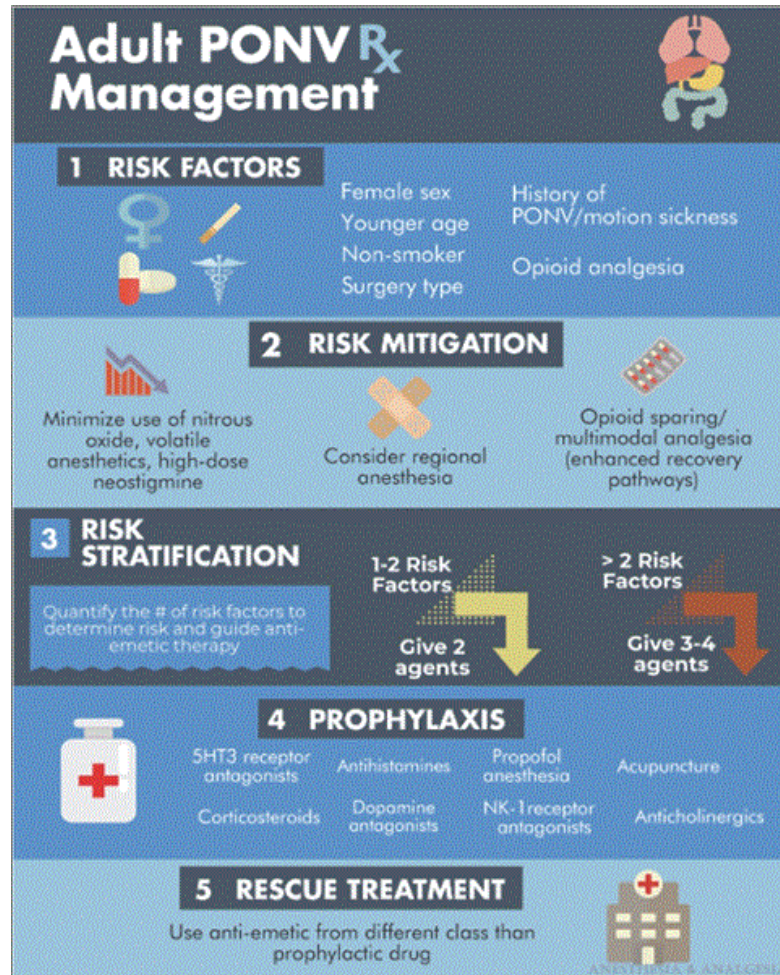
Fourth Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting

Tong J. Gan, MD, MBA, MHS, FRCA,* Kumar G. Belani, MBBS, MS,† Sergio Bergese, MD,‡
Frances Chung, MBBS,§ Pierre Diemunsch, MD, PhD,||¶ Ashraf S. Habib, MBBCh, MSc, MHSc, FRCA,#
Zhaosheng Jin, MBBS, BSc,* Anthony L. Kovac, MD,** Tricia A. Meyer, PharmD, MS, FASHP, FTSHP,††‡‡
Richard D. Urman, MD, MBA,†††† Christian C. Apfel, MD, PhD,§§ Sabry Ayad, MD, MBA, FASA,|||¶¶
Linda Beagley, MS, RN, CPAN, FASPAN,## Keith Candiotti, MD,*** Marina Englesakis, BA (Hons),
MLIS,††† Traci L. Hedrick, MD, MSc,‡‡‡ Peter Kranke, MD, MBA,§§§ Samuel Lee, CAA,||||
Daniel Lipman, DNP, CRNA,¶¶¶ Harold S. Minkowitz, MD,### John Morton, MD, MPH, MHA,****
and Beverly K. Philip, MD††††

Anesth Analg 2020 ; 131 : 411-448

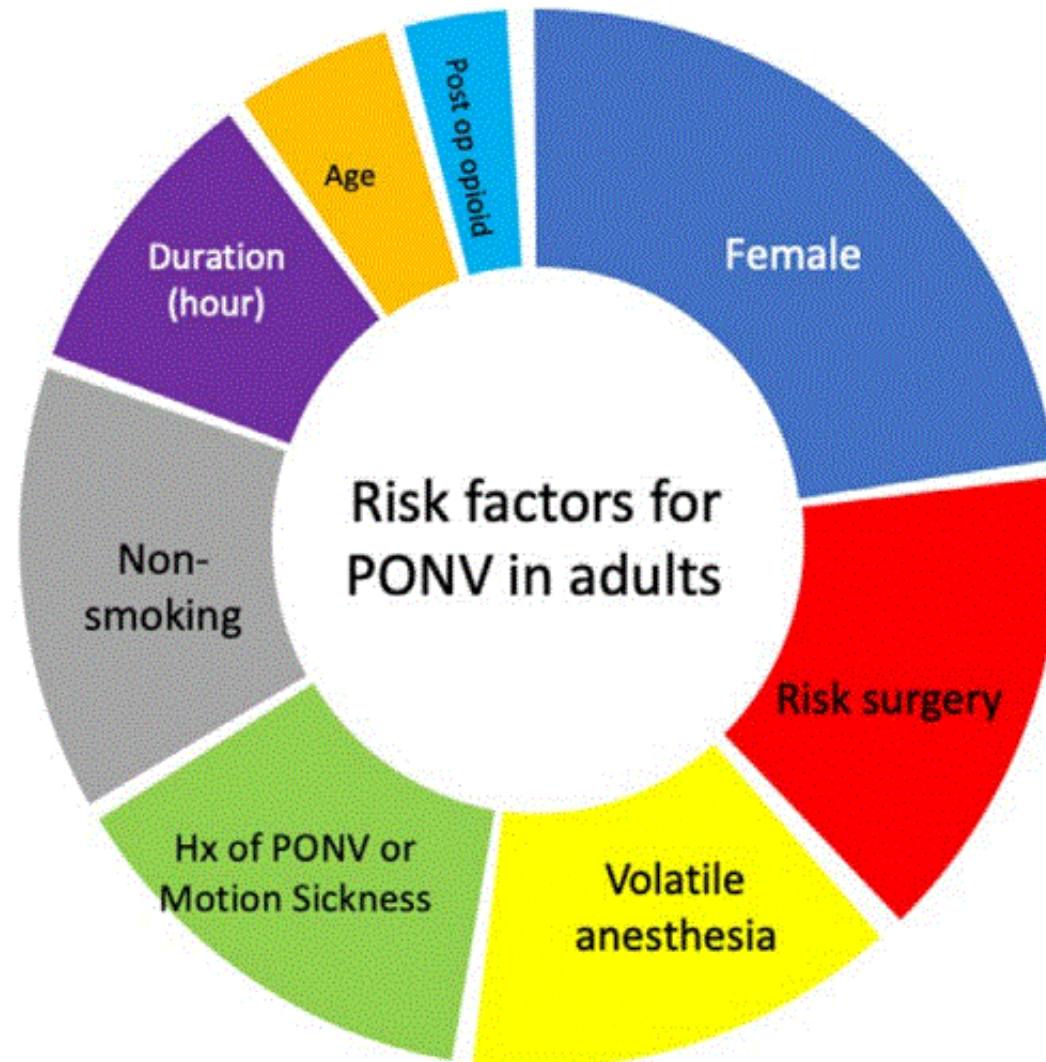
- 欧米では, PONVは the big “little problem” とされ, 2003年に初版の米国 PONVガイドラインがAnesthesia & Analgesia誌で示された後, 数年ごとに改訂がなされている
- 2020年に改訂第4版が公開された
- 成人, 小児に分けて記載されている

周術期PONV管理の流れ



リスク評価→基本対策→制吐剤の多剤併用予防投与→レスキュー

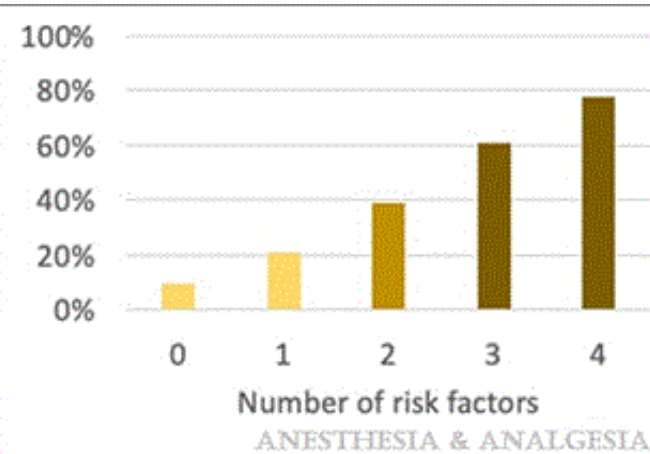
PONVの危険因子(成人)



リスク分類

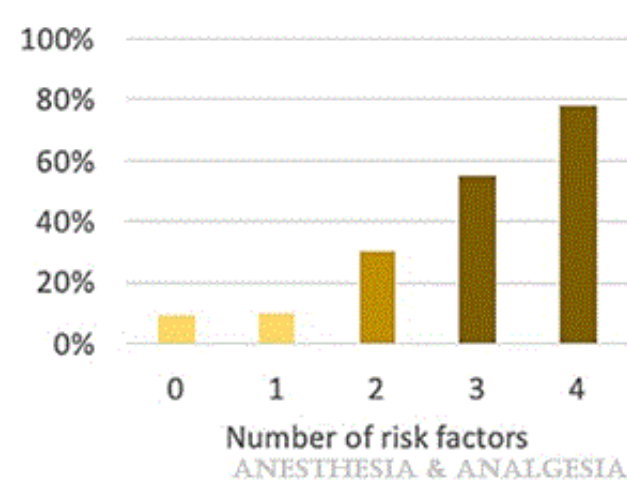
成人

Risk Factors	Points
Female Gender	1
Non-Smoker	1
History of PONV and/or Motion Sickness	1
Postoperative Opioids	1
Sum of points	0-4



小児

Risk Factors	Points
Surgery ≥ 30 minutes	1
Age ≥ 3 years	1
Strabismus surgery	1
History of POV or family history of PONV	1
Sum of points	0-4



PONVの基本対策

- 区域麻酔の使用により全身麻酔を避ける
- 麻酔の導入と維持にプロポフォールを使用
- 1時間以上の手術では亜酸化窒素を避ける
- 揮発性麻酔薬を避ける
- 術中・術後の麻薬使用を最小限にする
- 適切な輸液を行う
- 筋弛緩薬の拮抗にネオスチグミンではなくスガマデクスを使用

制吐薬投与量と投与のタイミング（成人）

分類	薬剤名	用法用量	投与時期
5-HT ₃ 受容体拮抗薬	オンダンセトロン グラニセトロン	4mg静注 (A1) 0.35～3mg静注 (A1)	手術終了時 (A1) 手術終了時 (A1)
NK ₁ 受容体拮抗薬	アプレピタント	40mg経口 (A1)	麻酔導入時 (A2)
コルチコステロイド	デキサメタゾン	4～8mg (A1)	麻酔導入時 (A1)
ドパミンD ₂ 受容体拮抗薬	ドロペリドール メトクロプラミド	0.625mg (A1) 10mg (A1)	手術終了時 (A1)
H ₁ 受容体拮抗薬	ジメンヒドリナート	1mg/kg静注 (A1)	

A1:複数のランダム化比較試験,メタアナリシスによって裏付けられた結果による推奨, A2:複数のランダム化比較試験の結果による推奨,
A3:単一のランダム化比較試験の結果による推奨

制吐薬投与量(小児)

分類	薬剤名	用法用量
5-HT ₃ 受容体拮抗薬	オンダンセトロン グラニセトロン	50～100μg/kg (最大4mgまで) (A1) 40μg/kg (最大0.6mgまで) (A2)
NK ₁ 受容体拮抗薬	アプレピタント	3mg/kg (最大0.6mgまで) (A3)
コルチコステロイド	デキサメタゾン	150μg/kg (最大5mgまで) (A1)
ドパミンD ₂ 受容体拮抗薬	ドロペリドール	10～15μg/kg (最大1.25mgまで) (A1)
H ₁ 受容体拮抗薬	ジメンヒドリナート	0.5mg/kg (最大25mgまで) (A1)

A1:複数のランダム化比較試験,メタアナリシスによって裏付けられた結果による推奨, A2:複数のランダム化比較試験の結果による推奨, A3:単一のランダム化比較試験の結果による推奨

制吐剤の多剤併用予防投与

Table 5. Pharmacologic Combination Therapy for Adults and Children

Adults

5-HT₃ receptor antagonists + dexamethasone

Ondansetron: (A1)^{158,159}

Palonosetron: (A2)¹⁶⁰⁻¹⁶⁴

Ramosetron: (A2)^{165,166}

Granisetron: (A3)¹⁶⁷

Tropisetron: (A3)¹⁶⁸; with methylprednisolone (A3)¹⁶⁹

5-HT₃ receptor antagonists + aprepitant

Ondansetron: (A2)^{170,171}

Ramosetron: (A3)¹⁷²

Palonosetron: (A3)¹⁷³

Aprepitant + dexamethasone: (A2)^{174,175}

5-HT₃ + droperidol

Ondansetron + droperidol: (A3)¹⁷⁶

Granisetron + droperidol: (A3)¹⁷⁷

Palonosetron + droperidol: (A3)¹⁷⁸

Other 5-HT₃ combination therapies:

Ondansetron + haloperidol: (A3)¹⁷⁹

Haloperidol + dexamethasone + ondansetron: (A3)¹⁸⁰

Ondansetron + betahistine: (A2)^{181,182}

Ramosetron + gabapentin: (A3)¹⁸³

Midazolam + ramosetron: (A3)¹⁸⁴

Other antidopaminergic combination therapies

Dexamethasone + haloperidol: (A2)^{185,186}

Metoclopramide + dimenhydrinate: (A3)¹⁸⁷

Amisulpride + 1 nondopaminergic antiemetic: (A3)¹⁸⁸

Haloperidol + midazolam: (A2)^{189,190}

Acupoint stimulation + pharmacoprophylaxis: (A2)^{191,192}

Others

Propofol + dexamethasone: (A3)¹⁹³

Dexamethasone + dimenhydrinate: (A3)¹⁹⁴

Gabapentin + dexamethasone: (A3)¹⁹⁵

Children

Ondansetron + dexamethasone: (A1)¹⁹⁶

Ondansetron + droperidol (A3)¹⁹⁷

Tropisetron + dexamethasone (A3)¹⁹⁸

A1:複数のランダム化比較試験,メタアナリシスによって裏付けられた結果による推奨

A2:複数のランダム化比較試験の結果による推奨

A3:単一のランダム化比較試験の結果による推奨

1つ以上のPONVリスク因子をもつ患者に対して、異なる作用機序を持つ複数の薬剤による予防投与が推奨される

PONV発症時の治療

- ・ PONVを発症した患者には, 予防に使用した薬剤と異なる作用機序の薬剤を使用する
- ・ 短時間作用型制吐剤（オンダンセトロン, ドロペリドール等）の投与から6時間以上経過しており, 他の選択肢がない場合, 再投与を考慮する
- ・ PONV発症時の治療の有効性に関するエビデンスは限られている

■ SYSTEMATIC REVIEW ARTICLE

Rescue Treatment of Postoperative Nausea and Vomiting: A Systematic Review of Current Clinical Evidence

Tong J. Gan, MD, MBA, MHS, FRCA,* Zhaosheng Jin, MBBS,* and Tricia A. Meyer, PharmD, MS, FASHP, FTSHP†

Anesth Analg 2022 ; 135 : 986-1000

背景

PONV予防薬に関する数多くの臨床試験やメタアナリシスとは対照的に
PONV治療薬についてはあまり研究されていない

目的・方法

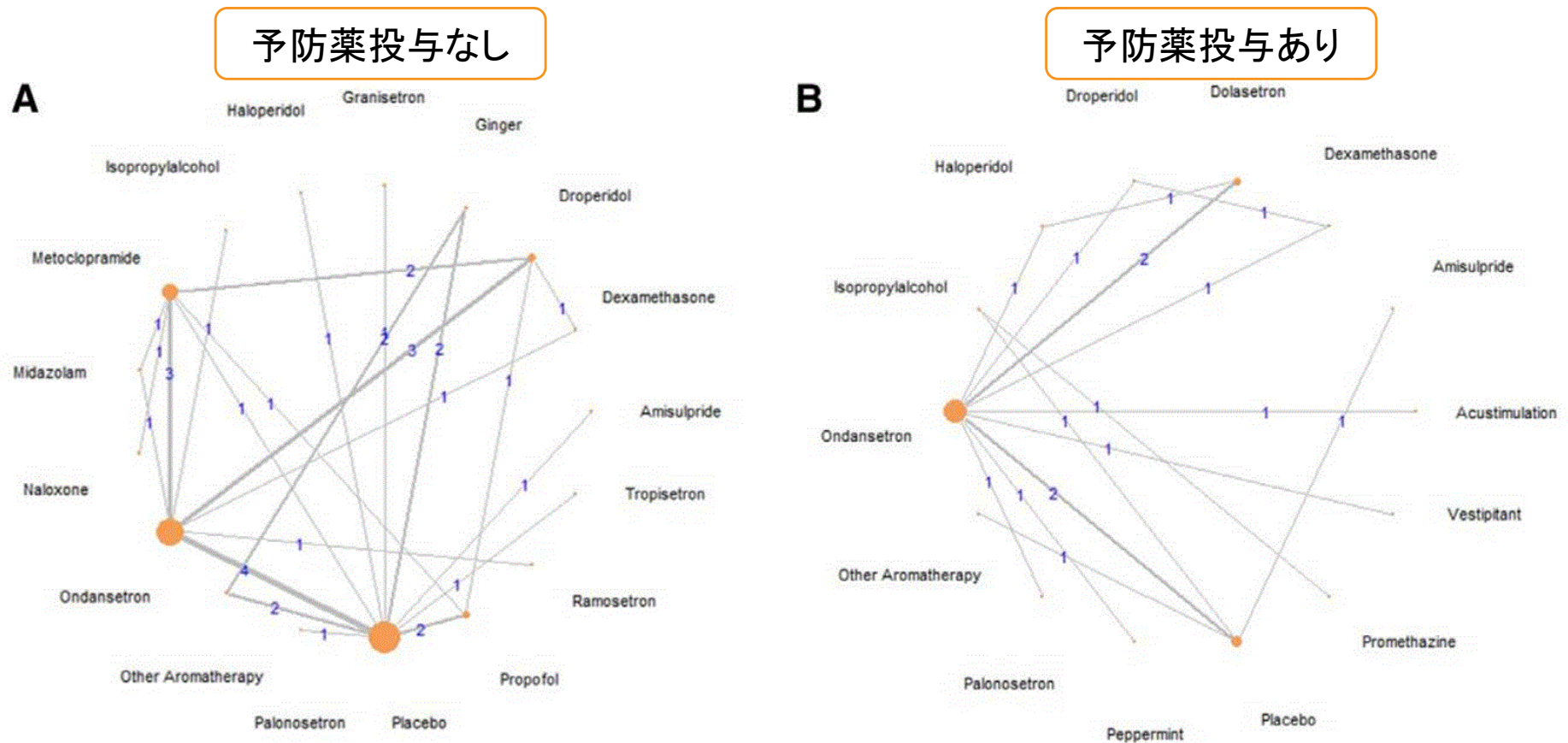
全身麻酔, 脊髄幹麻酔下手術後に発生したPONVに対するPONV治療薬の有効性の評価

主要評価項目 : (1)PONV治療後の悪心・嘔吐症状の改善または消失
(2)PONV治療薬の追加投与の必要性

二次評価項目 : 有害事象、患者満足度、麻酔後治療室(PACU)/退院までの期間

結果

- ・ 2021年4月4日までに掲載された研究を検索
- ・ 1,165の研究の中から46の研究を抽出
- ・ 手術方法, 麻酔法, PONV治療薬などの点で研究間の異質性があるため, 定量的な解析なし



PONV治療のネットワークグラフ

点は介入, 線は接続された介入を比較した研究を表し, 表線の太さは比較を行った研究の数に比例

結果

PONV予防薬未投与の患者へのPONV治療

5-HT₃受容体拮抗薬
ドパミンD₂受容体拮抗薬
NK₁受容体拮抗薬
コルチコステロイド
プロポフォール
非薬物治療

PONV予防薬投与済みの患者へのPONV治療

5-HT₃受容体拮抗薬
ドパミンD₂受容体拮抗薬
H₁受容体拮抗薬
NK₁受容体拮抗薬
非薬物治療

PONVの多剤併用治療

デキサメタゾン+ハロペリドールorドラセトン, デキサメタゾン+オンダンセトン+ドロペリドール,
P6刺激+ PONV治療薬,ミダゾラム+オンダンセトン,ミダゾラム+メトクロプラミド

結果

PONV予防薬未投与の患者へのPONV治療

- ・5-HT₃受容体拮抗薬が第一選択薬
- ・ドロペリドール1～1.25mgは、オンダンセトロン4～8mgと同等
- ・メトクロプラミド10mgは他の治療薬より劣る
- ・プロポフォール20mg静注は有効
- ・ジンジャーアロマセラピーは有効かも

PONV予防薬投与済みの患者へのPONV治療

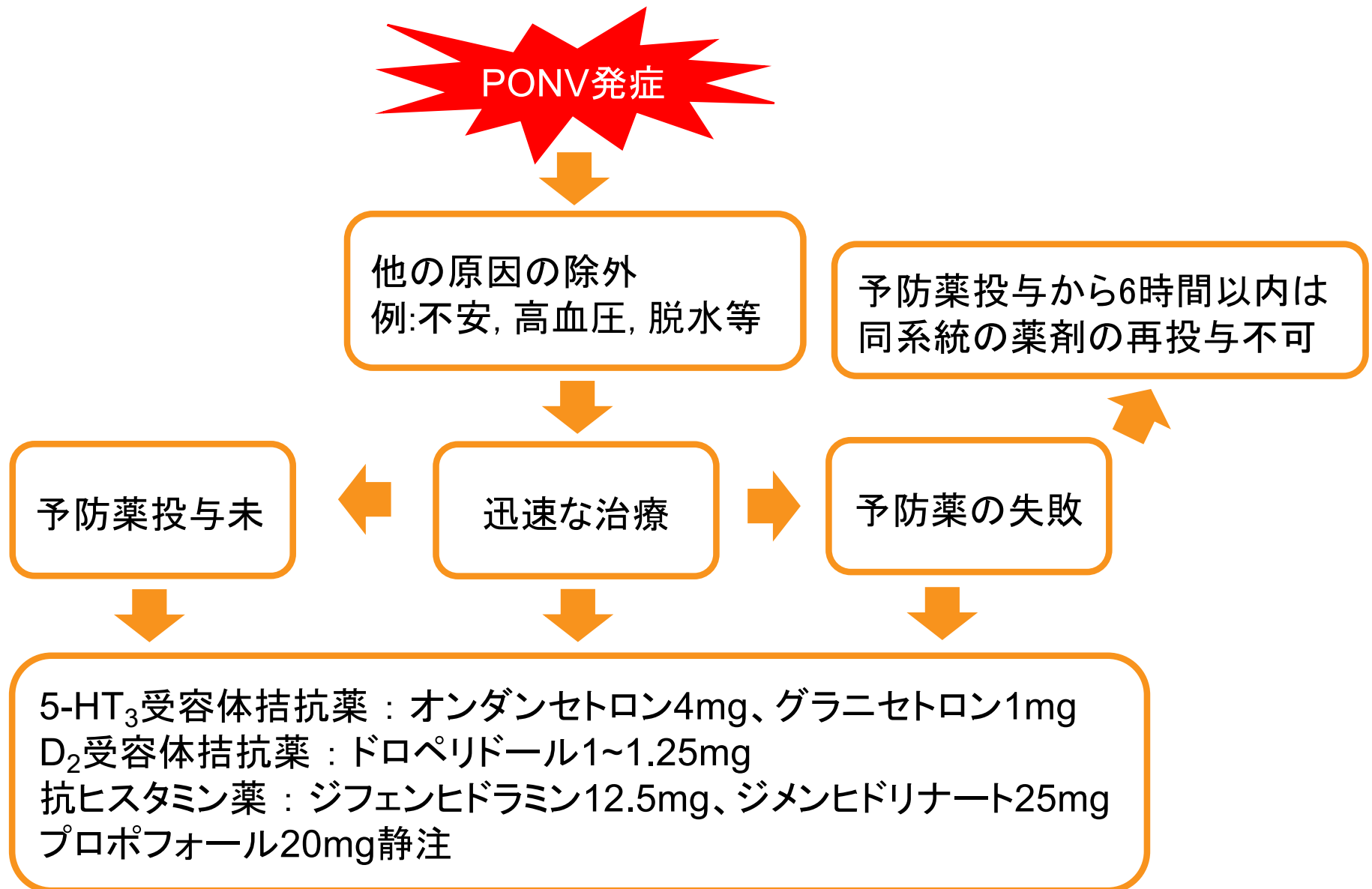
オンダンセトロン投与後のPONVに対して

- － オンダンセトロン or 他の5-HT₃拮抗薬の再投与は有効ではない
- － プロメタジン25mg (H₁受容体拮抗薬)は有効

PONVの多剤併用治療

- ・多剤併用治療は単剤治療より有効
- ・術前にデキサメタゾン未投与の患者に,他のPONV治療薬と併用して追加投与することは有効

PONV発症時の治療



Limitations

- ・ 研究間での手術方法、麻酔法、PONV治療薬の違い
- ・ 現在推奨のPONVガイドラインを反映していない研究がある
- ・ 対象研究の質が不均一
 - サンプルサイズが小さい,無作為化不十分,プロトコル逸脱が多い,
フォローアップ不十分
- ・ CONSORT声明(*)導入前の研究は, バイアスのリスクが高い
 - *: 国際的に定められた臨床試験報告に対する統合基準,1996年初版

今後の研究目標

- ・ PONV治療の大規模無作為化試験が必要
- ・ PONV治療薬の最適な用量の確立
- ・ 有害事象,資源利用,PACU/入院期間,術後早期回復のアウトカムの評価
- ・ 術後1日目のPONVの時間経過とともに治療の成功率が低下
- ・ PONV治療成功後の二次予防が有益
- ・ 患者の危険因子(年齢,喫煙等),人種,民族,遺伝子多型の寄与
- ・ PDNV (postdischarge nausea and vomiting) の更なる研究

レミマゾラムのPONV

- レミマゾラム群はプロポフォール群に対してPONV発生が著しく高い

Yuji Suzuki, et al.; Korean J Anesthesiol 2023; 76(2): 143–151

- propensity score-matchedされた各333人を解析
- レミマゾラム群35% vs プロポフォール群21%, $P < 0.001$

- レミマゾラムはプロポフォールに比べてPONV発生の頻度と深刻度を増加させない

Eun-Jung Kim, et al; BMC Anesthesiology 2023 ; 23 : 132

- 歯科口腔外科手術
- レミマゾラム群11.7% vs プロポフォール群10.5%, $P > 0.05$
- 乗り物酔い・PONV既往の患者は除外, 手術終了前に5-HT₃受容体拮抗薬投与

- レミマゾラムはデスフルランより術後早期のPONV発生を減少させる

Yuki Hari, et al.; Journal of Anesthesia 2022; 36: 265–269

- 婦人科腹腔鏡手術
- PONV発生率(術後2時間): レミマゾラム群27% vs デスフルラン群60%, $P=0.02$
- PONV治療薬使用数(術後2時間): レミマ群0/30 vs デス群7/30, $P=0.01$
- PONV発生率(術後24時間): レミマゾラム群17% vs デスフルラン群3%, $P=0.19$

まとめ

- ・ PONV発症リスクのある患者には, 作用機序の異なる薬剤の併用や, 薬剤以外の方法での多角的アプローチによる予防を行うことが大切
- ・ PONV発症後の治療, レミマゾラムのPONVについて更に質の高い研究が必要

