麻酔科抄読会

術後悪心•嘔吐 Postoperative Nausea and Vomiting; PONV



熊本大学病院麻酔科 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

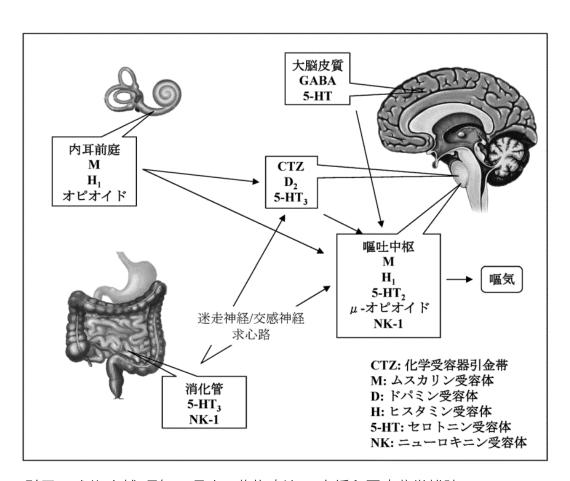
PONVのメカニズム

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

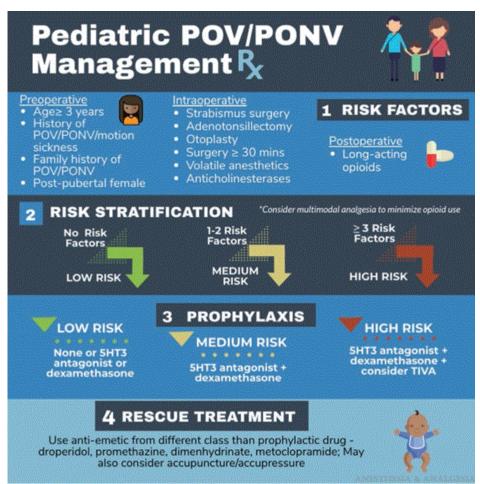
Tong J. Gan, MD, MBA, MHS, FRCA,* Kumar G. Belani, MBBS, MS,† Sergio Bergese, MD,‡ Frances Chung, MBBS,§ Pierre Diemunsch, MD, PhD,||¶ Ashraf S. Habib, MBBCh, MSc, MHSc, FRCA,# Zhaosheng Jin, MBBS, BSc,* Anthony L. Kovac, MD,** Tricia A. Meyer, PharmD, MS, FASHP, FTSHP,††‡‡ Richard D. Urman, MD, MBA,††† 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 改定がなされている
- 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

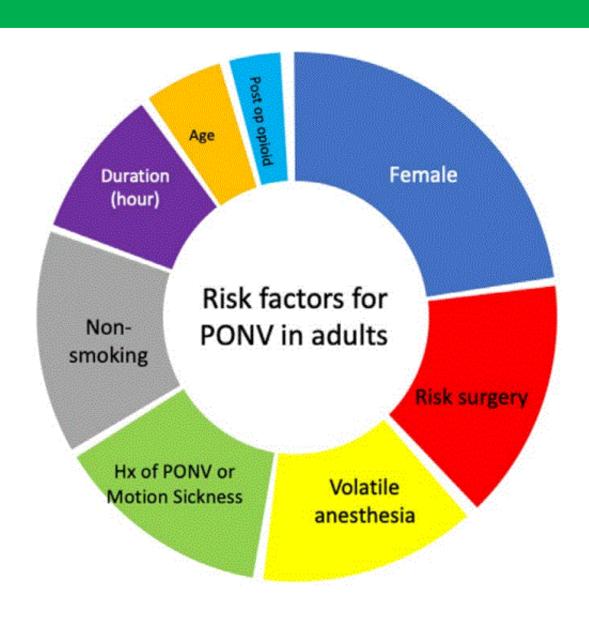
周術期PONV管理の流れ





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)



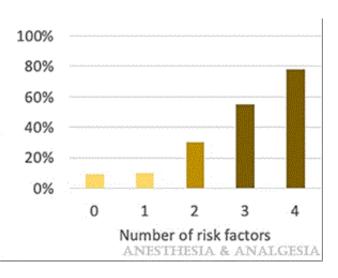
リスク分類

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)
NK₁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D2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)
H₁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	5~100µg/kg (最大4mgまで) (A1) 40µg/kg (最大0.6mgまで) (A2)
NK₁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D2受容体拮抗薬	ドロペリドール	10~15µg/kg (最大1.25mgまで) (A1)
H₁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:¹⁹⁴ (A3) 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

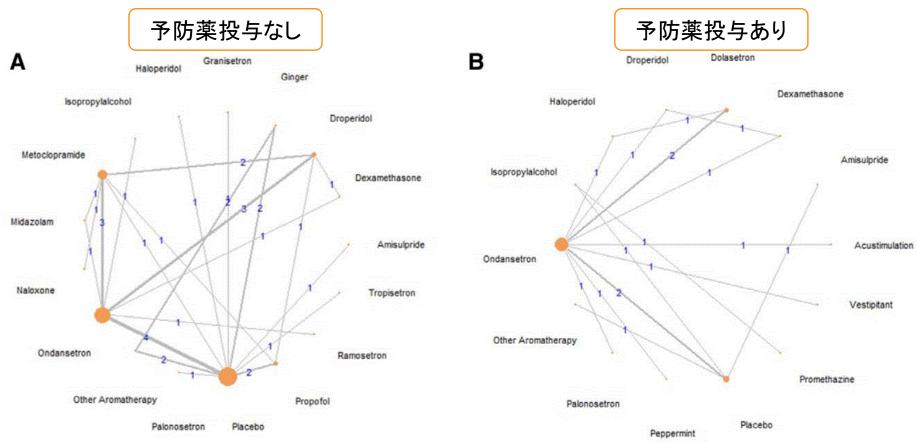
主要評価項目:(1)PONV治療後の悪心・嘔吐症状の改善または消失

(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ドラセトロン, デキサメタゾン+オンダンセトロン+ドロペリドール, P6刺激+ PONV治療薬、ミダゾラム+オンダンセトロン、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
- ・ジンジャーアロマテラピーは有効かも

PONV予防薬投与済みの患者へのPONV治療

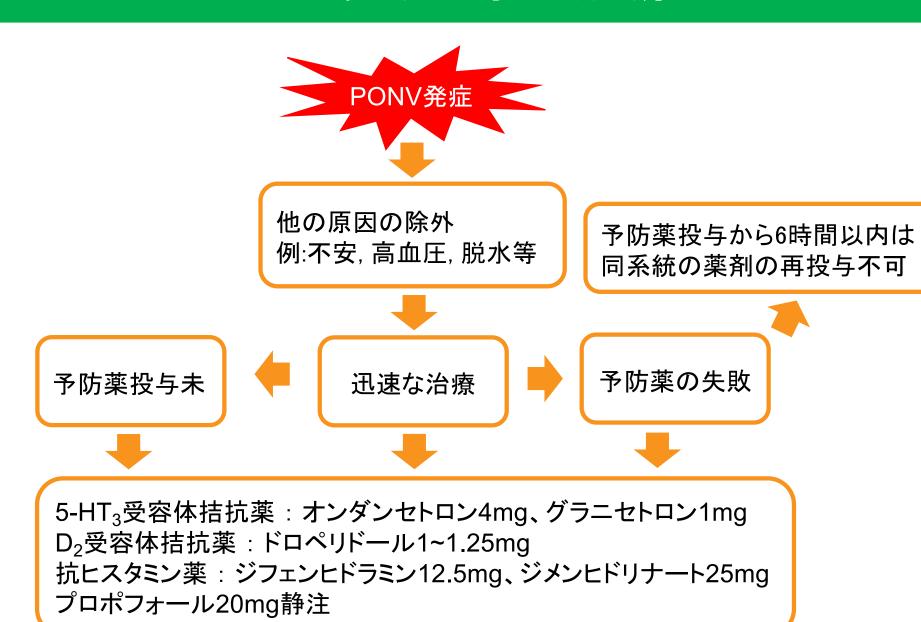
オンダンセトロン投与後のPONVに対して

- 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 Anesthesiology2023; 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