

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 喜多 学之  
学位 博士 (医学)  
学位記番号 新大院博 (医) 第 1092 号  
学位授与の日付 令和 4 年 9 月 20 日  
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当  
博士論文名 Epidural administration of 2% mepivacaine after spinal anesthesia does not prevent intraoperative nausea and vomiting during cesarean section: a prospective, double-blinded, randomized controlled trial.  
(脊髄くも膜下麻酔後の 2%メピバカインの硬膜外投与は、帝王切開術中の嘔気・嘔吐の発生を予防しない—前向き二重盲検無作為化比較試験)

論文審査委員 主査 教授 西島 浩二  
副査 准教授 関根 正幸  
副査 講師 生野 寿史

### 博士論文の要旨

#### 【背景と目的】

帝王切開術中の嘔気・嘔吐は、約 30~70%に発生するとされる。術中の嘔気・嘔吐は患者にとって不快であるとともに、突発的な体動により手術の妨げになることもある。したがって、術中の嘔気・嘔吐を防ぐことは、麻酔の質および手術の安全性向上に寄与する。

フェンタニルの脊髄くも膜下投与は、内臓痛を抑制することにより術中の嘔気・嘔吐を減少させることが知られている。しかし、くも膜下フェンタニルは誤投与や急性耐性などが問題になりうる。

硬膜外併用脊髄くも膜下麻酔は、日本国内における帝王切開術の麻酔法として一般的である。その利点は薬剤の術中追加投与が可能であるため、十分な麻酔範囲を長時間維持できることと、術後鎮痛の質を改善できることである。くも膜下フェンタニルの術中嘔気・嘔吐を減少させる機序が内臓痛の抑制によるものであれば、理論上、局所麻酔薬を用いて内臓知覚を完全に遮断することにより、同様の効果が得られるはずである。一方で、脊髄くも膜下麻酔の後、脳脊髄液中の局所麻酔薬濃度は時間経過とともに低下していくため、内臓知覚の遮断が不十分になり、術中の嘔気・嘔吐を引き起こしている、とも考えられる。

そこで申請者らは、帝王切開手術中に 2%メピバカインを硬膜外投与することで、経時的に減衰してゆく脊髄くも膜下麻酔の効果を補うことにより、手術中の嘔気・嘔吐の発生を防ぐことができる、という仮説を立て、無作為化比較試験を行った。

#### 【方法】

本研究の実施に当たり、魚沼基幹病院倫理委員会の承認を得た (承認番号: 30-036)。また日本医師会臨床研究登録システムに事前登録を行った (登録番号: JMA-IIA00398)。選択的帝王切開術を予定された妊婦 90 名を、メピバカイン投与群 (M 群) と生理食塩水投与群 (S 群) に無作為に割り付けた。患者と評価者は割り付けに関して盲検化された。麻酔方法は硬膜外併用脊髄くも膜下麻酔とし、T11/12 または T12/L1 より硬膜外カ

テーテルを挿入後、L3/4 から 0.5%高比重ブピバカイン 2.0 mL を脊髄くも膜下投与した。脊髄くも膜下麻酔開始から 20 分後に、2%メピバカイン 5 ml (M群) または生理食塩水 5 ml (S群) をそれぞれ硬膜外カテーテルより投与した。手術終了直後、評価者が患者に嘔気、痛みの有無及び程度などを質問し、記録表に記入した。主要評価項目は術中嘔気・嘔吐の頻度とした。副次評価項目は術中の嘔気・嘔吐の程度、術中の痛みの頻度と程度、術後の下肢の運動機能とした。加えて術前、術直後の冷覚低下領域と術後 1 日目の吐き気と痛みに関するデータも集積した。主要評価項目は Fisher の直接確率法を用いて統計学的解析を行った。

#### 【結果】

90 名のうち 3 名が除外されたため、87 名 (M群 43 名、S群 44 名) の結果を解析した。術中の嘔気の高頻度はそれぞれ 58% (M群)、61%(S群)であった ( $p=0.82$ )。術中の嘔吐の高頻度はそれぞれ 2.3% (M群)、2.2% (S群) であった ( $p=0.99$ )。術中の嘔気の高程度は両群間に差はなかった ( $p=0.80$ )。術中の痛みの高頻度は、M群のほうが S群よりも少なかった (27% vs. 56%,  $p=0.009$ )。術中の痛みの高程度も M群の方が S群よりも少なかった ( $p=0.04$ )。

#### 【考察】

申請者らの仮説に反し、脊髄くも膜下麻酔後の 2%メピバカインの硬膜外投与は帝王切開術中の嘔気・嘔吐の発生頻度を減らすことはできなかった。一方で、2%メピバカインの硬膜外投与は手術中の痛みを軽減したことから、術中の硬膜外麻酔は有効であったにもかかわらず、嘔気・嘔吐の発生を抑制できなかったことが示唆される。

仮説が棄却された原因の一つとして、レスキュー鎮痛として使用したフェンタニルの硬膜外投与が挙げられる。フェンタニルの硬膜外投与は、手術中の嘔気・嘔吐の発生を減らすことが知られている。本研究では M群で 18%、S群で 48%に硬膜外へのフェンタニルの投与が行われていた。術中痛みの訴えが多かった S群の約半数で投与された硬膜外フェンタニルが、S群の患者の嘔気・嘔吐の発生を減らし、結果に影響を与えた可能性がある。

もう一つの要因として、本研究で投与した 2%メピバカインの濃度や量が不十分であった可能性がある。高用量の局所麻酔薬を使用することにより、侵害刺激を伝える A $\delta$  線維、C 線維の両者が遮断されることが知られている。一方で高用量の局所麻酔薬は術中の低血圧を助長し、母児の安全を脅かすとともに、低血圧自体が嘔気嘔吐発生の原因となりうる。本研究は母児の安全性を担保した結果、2%メピバカイン 5 ml という用量を選択したが不足していた可能性があり、より高用量を用いれば術中の嘔気・嘔吐を抑制できたかもしれない。

結語として、2%メピバカインの硬膜外投与は帝王切開術中の嘔気・嘔吐の発生を予防できないことが示唆された。

#### 審査結果の要旨

帝王切開術中の嘔気・嘔吐は、約 30~70%に発生するとされる。術中の嘔気・嘔吐は患者にとって不快であるとともに、突発的な体動により手術の妨げになることもある。本研究は、2%メピバカインの硬膜外投与が帝王切開手術中の嘔気・嘔吐の発生を防ぐことができるか否かを、無作為化比較試験により検証することを目的とした。選択的帝王切開術が予定された妊婦 90 名を、メピバカイン投与群と生理食塩水投与群に無作為に割り付けた。麻酔方法は硬膜外併用脊髄くも膜下麻酔とし、脊髄くも膜下麻酔開始から 20 分後に、2%メピバカイン 5 ml (M群) または生理食塩水 5 ml (S群) をそれぞれ硬膜外カテーテルより投与した。主要評価項目は術中嘔気・嘔吐の高頻度とし、副次評価項目は術中の嘔気・嘔吐の高程度、術中の痛みの高頻度と高程度、術後の下肢の運動機能とした。その結果、術中の嘔気の高頻度はそれぞれ 58% (M群)、61%(S群)であり ( $p=0.82$ )、術中の嘔吐の高頻度はそれぞれ 2.3% (M群)、2.2% (S群) であった ( $p=0.99$ )。術中の嘔気の高程度も両群間に差

を認めなかった ( $p=0.80$ )。脊髄くも膜下麻酔後の2%メピバカインの硬膜外投与は帝王切開術中の嘔気・嘔吐の発生頻度を減らすことはできなかった。一方、2%メピバカインの硬膜外投与は手術中の痛みを軽減したことから、術中の硬膜外麻酔が有効であったにもかかわらず、嘔気・嘔吐の発生を抑制できなかったとことが示唆された。

以上のことから本論文は、帝王切開術中の嘔気・嘔吐を減少させるには2%メピバカインの硬膜外投与による内臓痛の抑制だけでは不十分であることを明らかにした。帝王切開を受ける妊婦の術中管理に重要な示唆を与え、今後の発展性が見込める点において、学位論文として十分な価値を認めるものである。