

総説 (第5回若手奨励賞受賞論文)

術後の嘔気・嘔吐

— 選択的ニューロキニン1受容体拮抗薬が及ぼす影響 —

門田 尚子¹⁾, 堤 保夫²⁾, 大下 修造²⁾, 角田 奈美³⁾, 田中 克哉²⁾

¹⁾徳島大学病院卒後臨床研修センター

²⁾徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部病態情報医学講座麻酔・疼痛治療医学分野

³⁾徳島大学病院手術部

(平成23年6月10日受付) (平成23年7月15日受理)

はじめに

術後嘔気・嘔吐 (postoperative nausea and vomiting: PONV) は麻酔後に最もよくみられる訴えである^{1,2)}。PONVは全身麻酔を受ける全ての患者の30%に出現し、患者にとっては術後痛よりも耐えがたい場合もある^{3,4)}。PONVは術後の不快感や痛み、持続すると脱水、電解質異常、創部離開、出血、誤嚥性肺炎の原因となるが、おおむね患者の生命予後に直接影響することは少ない。しかし、手術や麻酔の安全性が向上した現在、PONVは痛みとともに手術や麻酔の質を左右する重要な因子となっている。

PONVの危険因子

PONVはさまざまな因子により発症する。患者に関連する因子のうち、女性、PONVの既往、または車酔いの既往、非喫煙者などが重要な危険因子として挙げられる⁵⁾。麻酔に関連する因子として、揮発性麻酔薬 (イソフルレンあるいはセボフルラン) による全身麻酔、亜酸化窒素の使用が知られている。また、術中および術後の麻酔薬使用もPONVの重要な危険因子とされている。術後2時間までのPONVの原因の多くは吸入麻酔薬であり、2時間以降は術後のオピオイド使用が原因であることが多いと考えられている。

手術に関連する因子として、術式および手術時間がある。長時間手術ではPONVが起りやすく、これは麻酔薬や麻酔薬使用量が増えるためと考えられる。術式とし

ては、腹腔鏡手術、耳鼻咽喉科、脳神経外科、開腹術などが危険因子とされている。

嘔吐刺激経路

嘔気、嘔吐は延髄網様体にある嘔吐中枢によって惹起される。嘔吐を誘発する求心路として5つの経路が知られており、延髄の化学受容器引金帯を介するもの、消化管粘膜から迷走神経を介するもの、前庭迷路系を介するもの、大脳皮質を介するもの、中脳を介する経路がある。これらの求心路の1つが刺激されると、コリン作動性 (ムスカリン性)、ドパミン作動性、ヒスタミン作動性、セロトニン作動性に嘔吐が誘発される⁶⁾。

PONVの治療

以前は、術中の高濃度の酸素吸入がPONVを予防するとされていたが、吸入酸素濃度を80%にまで上げてても有意な差はみられなかった⁷⁾ことから、現在、欧米では制吐薬として5-HT₃受容体拮抗薬オンダンセトロンや、副腎皮質ステロイドデキサメタゾン、ドパミンD₂受容体拮抗薬ドロペリドールが使用されている。これらの制吐薬は、完全ではなく、単独使用した場合PONVの発生率は約20%までしか抑えられないが、複数の制吐薬を追加することでPONVの発生率をさらに減少させることができる⁵⁾。PONVの発生には多数の受容体が関与していると考えられており、1つの制吐薬が必ず有効であるという可能性は少なく、作用部位の異なる制吐薬の併

用が効果的である^{8,9)}。しかし、日本では PONV 予防薬のうち、多くは保険適応外であり、使用できる薬剤がドロペリドール、プロクロルペラジン、メトクロプラミドに限られている。

ドロペリドールは PONV に広く使用されてきたが、心臓に対する作用が指摘されており、その使用には注意が必要である。ドロペリドールの使用から 2-3 時間の心電図をモニターできる環境であれば、不整脈に注意することを前提として使用することが可能である¹⁰⁾。

メトクロプラミドはドパミン受容体とセロトニン受容体に対する拮抗作用があり、PONV に使用されているが、臨床的に使用されてきた量では効果がないとする報告が多い¹¹⁾。

選択的ニューロキニン 1 (NK-1) 受容体拮抗薬は 2009 年 12 月にがん化学療法に伴う悪心・嘔吐治療剤として日本で発売された。迷走神経求心路の脳幹における中枢側終末や、末梢の迷走神経求心路にある NK-1 受容体とサブスタンス P の結合を遮断し、嘔吐を抑制する新しい作用機序の制吐薬である。

NK-1 受容体拮抗薬は、術前に投与することで末梢・中枢に作用し、PONV を減少させるという報告がある^{12,13)}。われわれは NK-1 受容体拮抗薬が婦人科腹腔鏡手術においても PONV を効果的に予防するかどうかを検討した。NK-1 受容体拮抗薬を麻酔導入前に内服するグループ (NK-1Group) と、制吐剤を内服しないグループ (Control Group) に分け、それぞれ 21 人を対象とし、術後の PONV を観察した結果、術後 0-2 時間で Control Group は

PONV の発生率が 81% だったのに対し、NK-1Group においては PONV の発生率が 52% と著しく低下した。さらに 4 段階で嘔気の程度を評価した場合 (0: なし, 1: 軽度, 2: 中等度, 3: 高度), 嘔気の程度の平均は、Control Group が 2.00 であったのに対し、NK-1Group は 0.00 で、選択的 NK-1 受容体拮抗薬を内服した群が有意に嘔気の程度が低かった。嘔吐に関しても、選択的 NK-1 受容体拮抗薬を内服した群が有意に少なく、制吐薬の使用も少なかった (Table 1)。

術後 2-24 時間では、Control Group は PONV が発生したが、NK-1Group では PONV はみられなかった (各々 27%, 0%) (Table 1)。

まとめ

術後の嘔気・嘔吐は、麻酔の満足度を低くし、術後疼痛管理などにも影響を及ぼし、回復そのものを阻害する。選択的ニューロキニン 1 受容体拮抗薬は術後嘔気の程度を抑えるとともに嘔吐を予防すると考えられる。

文献

- 1) Macario, A., Weinger, M., Carney, S., Kim, A.: Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid? The perspective of patients. *Anesth. Analg.*, 89: 652-8, 1999
- 2) Myles, P. S., Williams, D. L., Hendrata, M., Anderson,

Table 1. Postoperative nausea and vomiting

	Control group	NK1 group
0-2 hours		
Postoperative nausea and/or vomiting	17	11
Nausea score (0 / 1 / 2 / 3)	4 / 6 / 4 / 7	10 / 8 / 3 / 0 *
Vomiting	4	0 *
Rescue Anti-emetic	6	1 *
2-24 hours		
Postoperative nausea and/or vomiting	6	0 *
Nausea score (0 / 1 / 2 / 3)	15 / 3 / 2 / 1	21 / 0 / 0 / 0 *
Vomiting	2	0
Rescue Anti-emetic	3	1

Data are presented as absolute values. * $P < 0.05$ vs. Control group.

Nausea scores were assessed by patients rated nausea from 0 (no nausea) to 3 (severe nausea).

- H., *et al.* : Patient satisfaction after anaesthesia and surgery : results of a prospective survey of 10,811 patients. *Br. J. Anaesth.*, **84** : 6-10, 2000
- 3) Eberhart, L. H. J., Morin, A. M., Wulf, H., Geldner, G. : Patient preferences for immediate postoperative recovery. *Br. J. Anaesth.*, **89** : 760-1, 2002
- 4) Gan, T. J. : Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesth. Analg.*, **102** : 1884-98, 2006
- 5) Apfel, C. C., Laara, E., Koivuranta, M., Greim, C. A., *et al.* : A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting : conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology*, **91** : 693-700, 1999
- 6) Diemunsch, P., Joshi, G. P., Brichant, J. F. : Neurokinin-1 receptor antagonists in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Br. J. Anaesth.*, **103** : 7-13, 2009
- 7) Simurina, T., Mraovic, B., Mikulandra, S., Sonicki, Z., *et al.* : Effects of high intraoperative inspired oxygen on postoperative nausea and vomiting in gynecologic laparoscopic surgery. *J. Clin. Anesth.*, **22** : 492-8, 2010
- 8) Gan, T. J., Meyer, T. A., Apfel, C. C., Chung, F., *et al.* : Society for Ambulatory Anesthesia guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth. Analg.*, **105** : 1615-28, 2007
- 9) McCracken, G., Houston, P., Lefebvre, G. : Guideline for the management of postoperative nausea and vomiting. *J. Obstet. Gynaecol. Can.*, **30** : 600-7, 2008
- 10) Gan, T. J., White, P. F., Scuderi, P. E., Watcha, M. F., *et al.* : FDA "black box" warning regarding use of droperidol for postoperative nausea and vomiting : is it justified? *Anesthesiology*, **97** : 287, 2002
- 11) Henzi, I., Walder, B., Tramer, M. R. : Metoclopramide in the prevention of postoperative nausea and vomiting : a quantitative systematic review of randomized, placebo-controlled studies. *Br. J. Anaesth.*, **83** : 761-71, 1999
- 12) Diemunsch, P., Gan, T. J., Philip, B. K., Girao, M. J., *et al.* : Single-dose aprepitant vs ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting : a randomized, double-blind phase III trial in patients undergoing open abdominal surgery. *Br. J. Anaesth.*, **99** : 202-11, 2007
- 13) Gan, T. J., Apfel, C. C., Kovac, A., Philip, B. K., *et al.* : A randomized, double-blind comparison of the NK1 antagonist, aprepitant, versus ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth. Analg.*, **104** : 1082-9, 2007

*Post-operative nausea and vomiting
-the effect of Neurokinin -1 receptor antagonism-*

Takako Kadota¹⁾, Yasuo M. Tsutsumi²⁾, Syuzo Oshita²⁾, Nami Kakuta³⁾, and Katsuya Tanaka²⁾

¹⁾*Center for Post-graduate Medical Education Hospital, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of Anesthesiology, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

³⁾*Division of Surgical Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

SUMMARY

Post-operative nausea and vomiting (PONV) remains the most frequently reported patients complaint after anesthesia, and for patients, it is of greater concern than postoperative pain. PONV has four main risk factors including : female gender, history of PONV or motion sickness, nonsmoking, and the use of postoperative opioids. Primary control of nausea and vomiting arises from the central pattern generator for vomiting located in the medulla oblongata.

Traditionally, the most common anti-emetics used to treat PONV include serotonin 5-hydroxytryptamine type 3 antagonists such as ondansetron, corticosteroids, like dexamethasone, or droperidol, which is a neuroleptic. However, these anti-emetics are not completely reliable and only reduce the incidence of PONV by ~26%. Adding additional anti-emetics could further lower the incidence of PONV.

PONV can result in several post-surgical complications. Neurokinin-1 (NK-1) receptors are found in gastrointestinal vagal afferents and within the central nervous system vomiting reflex pathways. NK-1 receptors are activated by Substance P, which is a regulatory peptide and preferred endogenous ligand.

We investigated whether NK-1 antagonism can effectively diminish PONV in patients undergoing laparoscopic gynecological surgery. Forty two patients were randomized into two groups : NK-1 group which received an oral NK-1 antagonist, aprepitant at 80mg, and a control that did not receive any anti-emetic. PONV incidence at 2 hours was present in both control and NK-1 groups and was 81% and 52%, respectively. At 24 hours PONV was present in the control group, but was absent in the NK1 group (27% and 0%, respectively).

PONV is associated with dissatisfaction after anesthesia and surgery, can result in several post-surgical complications. NK-1 receptor antagonism effectively lowered PONV, and expedited recovery in patients undergoing laparoscopic gynecological surgery.

Key words : post-operative nausea and vomiting, Neurokinin-1 receptor antagonism, aprepitant