

フルルビプロフェンアキセチルと Preemptive analgesiaについて

症例報告

Clinical Report

佐藤 欣也
岡田 弘 中山 裕人
涌澤 玲児 熊田 豊
岩手医科大学麻酔学教室

要 旨

股関節手術予定患者における術前よりのFA持続投与による先制鎮痛の有無とFA有効血中濃度について検討した。対象は21名で、術前投与群(pre-FA: n=10)と術後投与群(post-FA: n=11)に分け、術後の5段階評価による疼痛スコアとFA血中濃度の関係を、また術後24hrまでのベンタゾシン使用量につき検討した。覚醒後の疼痛スコアは、pre-FA群 0.7 ± 0.2 、post-FA群 2.3 ± 0.2 とpre-FA群が有意に低かった。FA有効血中濃度について股関節手術後24時間時では $3.5 \pm 0.3 \mu\text{g}/\text{m}$ 程度と推察された。結果として、FAの術前からの持続投与は、術後のよりよい鎮痛に寄与する可能性が示唆された。(ペインクリニック20:877-880, 1999)

キーワード: 先制鎮痛, フルルビプロフェンアキセチル, 術後鎮痛

フルルビプロフェンアキセチル(以下FA)は静注用の非ステロイド系消炎鎮痛薬(以下NSAIDs)で即効性鎮痛薬であり、リボ化製剤のため炎症巣に蓄積しやすい特徴がある。組織侵害開始前のNSAIDs投与は侵害受容器の過敏化を抑制する可能性を有し、特に体性痛に対する先制鎮痛に寄与する可能性が考えられる。今回われわれは、股関節手術における術前よりのFA持続投与による先制鎮痛の有無とFA有効血中濃度について検討した。

I 対象・方法

喘息、腎臓、肝臓、心疾患を除く股関節手術21例を対象とし、FAを術前投与して全身麻酔で管理した群(pre-FA: 10例)と、術中は全身麻酔のみで管理し、手術終了30分前よりFA投与した群(post-FA: 11例)に分けた。

導入はプロポフォール $2\text{mg}/\text{kg}$ IVにて行いラリ

The effect of Flurubiprofen Axetil on preemptive analgesia
Kinya Sato, et al.
Department of Anesthesiology, School of Medicine, Iwate Medical University

ンゲルマスクを挿入し、麻酔維持はGOS(セボフルラン $2 \sim 2.5\%$)で行った。FA投与はpre-FA群では手術開始15分前に、post-FA群では手術終了30分前に $1\text{mg}/\text{kg}$ を単回投与した。その後両群とも $0.15\text{mg}/\text{kg}/\text{hr}$ で術後24hrまで持続投与を行った。疼痛を訴えた場合は主治医の判断でベンタゾシン 15mg 筋肉内投与を行った。疼痛評価は覚醒後、6hr後、12hr後、24hr後に5段階評価による疼痛スコアで判定し、さらに術後24hrまでのベンタゾシン使用量を比較検討した。血中濃度は手術終了時、6hr後、24hr後に患者から 3m 採血後血漿分離し、液体クロマトグラフィー(HPLC法)により測定した。

統計処理は2群間の比較はstudent's T検定、経過の検定にはBonferroni/Dunnの分散分析を行い、 $p < 0.05$ を有意とした。

II 結果

両群の年齢、体重、手術時間に有意な差は見られなかった(表1)。

5段階評価による疼痛スコアはpre-FA群で覚醒後 0.7 ± 0.2 に対し、post-FA群では覚醒後 2.3 ± 0.2 であり統計的に有意差が見られた。

表1 患者背景

	年齢(歳)	体重(kg)	手術時間(分)	P
Pre-FA	49±5	58±5	115±35	NS
Post-FA	47±5	53±3	110±37	NS

(Mean±S.E.)

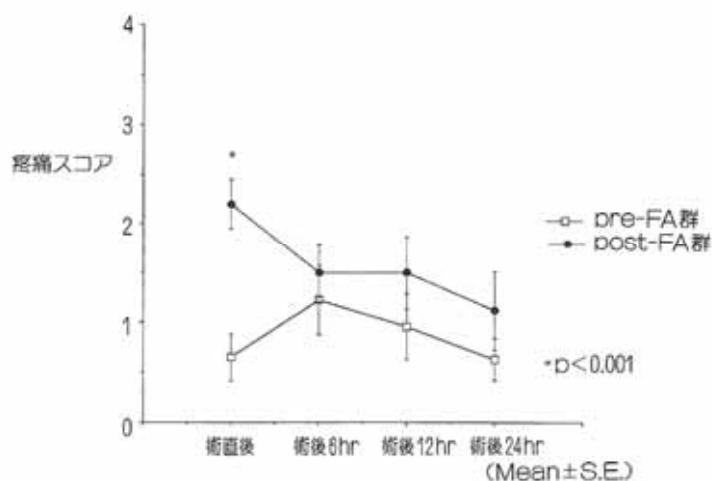


図1 5段階評価による疼痛スコア推移

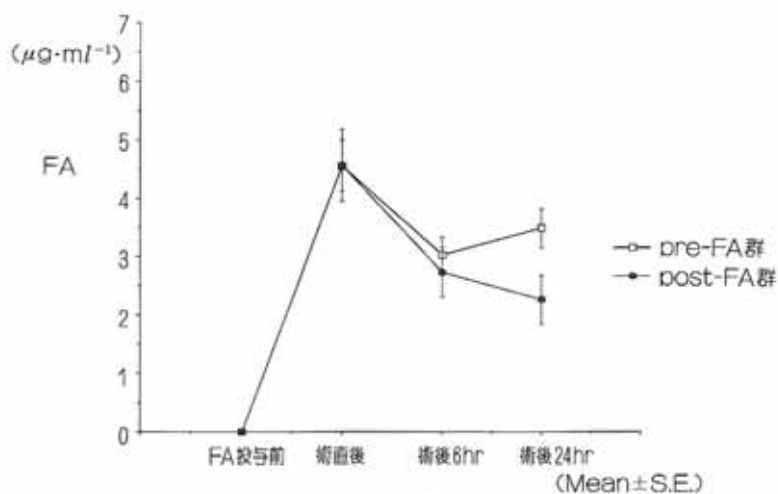


図2 FA血中濃度推移

その後pre-FA群では6hr後から24hr後まで徐々に低いスコアを示したのに対し, post-FA群では同期間中1.5~1.1とpre-FA群と比べ高い傾向を示した(図1).

FA血中濃度($\mu\text{g}/\text{ml}$)は手術終了時pre-FA群で 4.6 ± 0.4 , post-FA群で 4.6 ± 0.6 とほぼ同様の値を示した, その後も有意な差は見られず経過していた(図2).

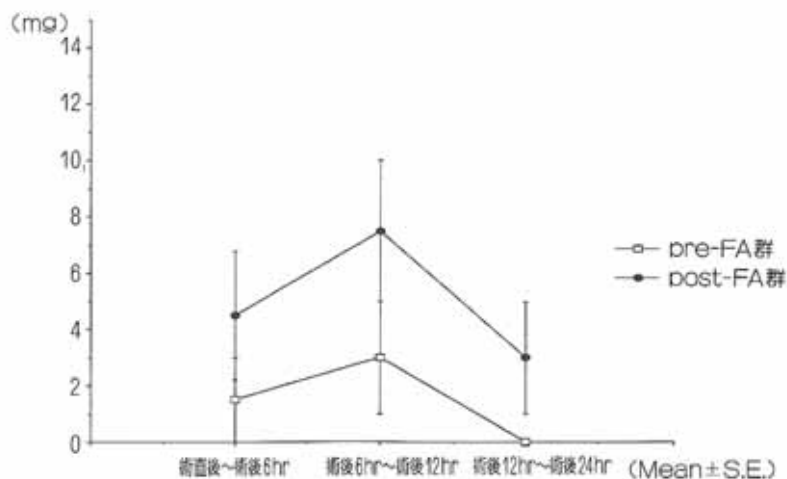


図3 ペンタゾシン使用経過

ペンタゾシン使用量(mg)はpre-FA群で術直後から6hr後1.5±1.5, 6～12hr後3±2, 12～24hr後0に対しpost-FA群では術直後から6hr後4.5±2.3, 6～12hr後7.5±2.5, 12～24hr後3±2とpost-FA群ではpre-FA群より高い傾向を示した。総ペンタゾシン使用量はpre-FA群で4.5±2.3mg, post-FA群では16.5±4.7mgとpost-FA群ではpre-FA群より使用量が多い傾向を示した(図3)。

III 考察

術後疼痛は手術直後から6～12時間までが一番強く、その後は術後24時間の間に徐々に弱まり、24時間以後は72時間に至るまではほぼ同程度の疼痛が持続すると言われている¹⁾。したがって術後24時間までの鎮痛対策が特に重要と考えられる。また術後疼痛コントロールが不十分なままでは、痛みは創傷治癒遅延、免疫低下などを引き起こし、術後経過に悪影響を及ぼす^{2,3)}ため術後の鎮痛対策は重要である。手術侵襲に対する生体反応は、交感神経反応、内分泌反応、そして炎症反応であるとされている。術後疼痛は炎症性疼痛、神経原性疼痛またはその両方に起因すると考えられている。NSAIDsは交感神経反

応、内分泌反応は抑制しないが炎症反応は抑えることが知られている⁴⁾。

特にFPはインドメタシンやアスピリンより強い局所のプロスタグランジン生合成阻害作用を持つと報告されている⁵⁾。またペンタゾシンと同等の鎮痛効果があるとの報告もあり⁶⁾。術前からの投与により術中の炎症反応も強力に抑える可能性がある。

先制鎮痛については、動物実験では認められているものの臨床ではその効果を確認することは難しいとされている^{7,8)}。またNSAIDs投与による先制鎮痛の報告は少ない。NSAIDs投与では侵害受容体の過敏化を抑制し、組織侵襲によるPGs合成を組織侵害開始前にあらかじめ阻害し、末梢神経過敏化を防止し、中枢神経系の感作を抑制させると考えられる⁹⁾。

否定的報告として山崎ら¹⁰⁾は耳鼻科手術例で術前投与を行ったところ、術後投与と鎮痛の程度に差が全くみられなかったと報告した。しかしこれは単回投与であり、約3時間以上6時間位までという本剤の鎮痛効果持続時間を考える¹¹⁾と、術後鎮痛が必要な時間に十分に効いていなかった可能性がある。反対に今回行ったFA持続投与は、初めにFAが脂肪乳化製剤であることからその安定投与について疑問視されるが、

吉田らのFA持続投与の結果¹²⁾やFAの粒子径が1 μ mなことから、propofolなどと同様に安定投与が可能で単回投与より鎮痛に対しても有効と報告されている¹¹⁾。

さらに今回の検討では両群に有意な血中濃度差は見られなかったにも関わらず、Pre-FA群での鎮痛効果が比較的大であった。またベンタゾシン使用患者数はpost-FA群で70%に達したのに対し、pre-FA群では30%のみであったことから、術前からのFA投与例では疼痛コントロールはより良好であったと考えられた。これはケトローラックの術中投与の持続投与が術後投与より有効であったという報告¹³⁾と結果が一致している。

結果として、FA術前術中持続投与を吸入麻酔薬と併用することによって術中の痛み刺激の中樞神経系への入力はある程度抑えられ、術後もよりよい鎮痛効果が得られる可能性が示された。有効血中濃度についてはさらに検討が必要だが、Pre-FA群で術後24hrにベンタゾシン使用がなく、5段階評価による疼痛スコアが 0.7 ± 0.2 と低かったことから疼痛スコア5段階の1点を有効と評価すると術後24hr時点での血中濃度が $3.5 \pm 0.3 \mu\text{g/ml}$ だったので術後24hr時のPre-FA群での有効血中濃度は $3.5 \pm 0.3 \mu\text{g/ml}$ 程度と推察された。口腔外科領域で吉田ら¹²⁾は有効血中濃度は $1.58 \mu\text{g/ml}$ としている。また大島ら⁶⁾は帝王切開後の後陣痛における有効血中濃度は $1.5 \mu\text{g/ml}$ としており、今回のわれわれの結果より低値である。今回このような差が見られた理由として、股関節手術では生体に対する侵襲がより大きく、体性深部痛も存在したことによるものと推察している。

結 語

FA持続投与は股関節手術時の術後鎮痛に有

効であったが、より効果的な術後鎮痛には術前からの投与が必要と考えられた。

本論文の要旨は第17回日本臨床麻酔学会において発表した。

参考文献

- 1) 光畑裕正, 高田耕司, 村井為教, 他: アブレノルフィン, ベチジンの持続静脈内注入による術後鎮痛, 麻酔 40:1123, 1991
- 2) 檀健二郎: 手術侵襲刺激と硬膜外麻酔, 日外会誌 94:543, 1993
- 3) 辻 秀男: 手術侵襲と生体防御, ベインクリニック 13:181, 1992
- 4) Ferreira SH, Moncada S, Vane JR: Prostaglandins and the mechanism of analgesia produced by aspirin-like drugs, Br J Pharmacol 49:86, 1973
- 5) Crook D, Collins AJ, Rose AJ, et al.: A comparison of the effect of flurbiprofen on prostaglandin synthetase from human rheumatoid synovium and enzymatically active animal tissue. J Pharm Pharmacol 28:535, 1976
- 6) 大島正行, 紙谷裕昭, 横山健至, 他: 帝王切開後におけるフルビプロフェンアキセチルの鎮痛効果, ベインクリニック 19:551, 1998
- 7) Michael F Mulroy: Indications for and contraindications to regional anesthesia, ASA 113, 1998
- 8) Dierking GW, Dhal JB, Kanstrup J, et al.: Effect of pre- vs postoperative inguinal field block on postoperative pain after herniorrhaphy. Br J Anaesth 68:344, 1992
- 9) Wall PD: The prevention of postoperative pain. Pain 33:289, 1988
- 10) 山崎 裕, 其田 一, 関 純彦: フルビプロフェンアキセチルの術中・術後鎮痛効果, 麻酔 44:1238, 1995
- 11) 百瀬 隆: 静注用消炎・鎮痛剤LEP83の術後疼痛に対する鎮痛効果, 基礎と臨床 23:671, 1989
- 12) 吉田幸弘, 見崎 徹, 高田耕司, 他: フルビプロフェンアキセチルの持続静脈内投与による術後鎮痛, pharmacesthesiology 9:19, 1996
- 13) Campbell WI, Kendrick R: Intravenous dicrofencsodium. Anaesthesia 45:763, 1990 (1999.5.受付)

※ ※ ※