

術後鎮痛のこれから

周術期硬膜外鎮痛法の利点：発表された証拠の再検討

佐倉伸一^{*1} 原かおる^{*2}

【要旨】硬膜外鎮痛法はこれまで何十年もの間、多くの種類の大侵襲手術の術中あるいは術後痛管理のために使用されてきたが、外科手術の低侵襲化、予防的抗凝固療法の普及、末梢神経ブロックなどの代替療法の開発などとともにその使用頻度が減少しているように見える。しかし、最近のメタ分析や大きな無作為コントロール研究によれば、周術期における胸部硬膜外鎮痛法の使用は胸部外科手術、開腹術を受ける患者やハイリスクの患者に有利であるとされている。したがって、硬膜外鎮痛法は周術期痛管理においてまだ重要な役割を有している。

キーワード：硬膜外鎮痛，術後痛，多様式鎮痛法

はじめに

術後痛は、痛みそのものが患者に苦痛を与えるだけでなく、生体にさまざまな影響を及ぼし術後合併症のリスクを増大させる。例えば、呼吸器系では痛みは咳嗽や深呼吸を抑制し、分泌物の貯留、無気肺、肺炎、低酸素血症などを起こす。また、術後痛によって交感神経が刺激され、高血圧、頻脈、不整脈、心筋酸素消費量の増加なども起こる。その結果、周術期の心筋梗塞や狭心症が発生するリスクが高まる。手術侵襲は神経内分泌系のストレス反応を引き起こし、各種炎症性メディエーターとともにストレスホルモンの分泌を亢進させるので異化が亢進し、酸素消費量が増え、窒素平衡は負に傾く。そのほかにも、術後痛は消化管の運動を低下させ、イレウスを増悪させる。精神面でも抑うつや不眠を招く可能性もある。また、術後痛が免疫機能を低下させるこ

とも知られている。したがって、術後鎮痛の最大の目的は痛みという苦痛を軽減するとともに、痛みによる悪影響を防止することにより、合併症の発生軽減や術後の生活の質(quality of life: QOL)の向上、早期回復につなげることであるといえる。

これまで多くの研究結果から硬膜外鎮痛法がこの目的に合致する手段として最適であるとされ、実際の臨床現場でも頭頸部を除く多くの手術に長い間標準的な鎮痛法として使用され続けてきた。しかし、近年、周術期の環境の変化に伴い、硬膜外鎮痛の意義は変化している。手術自体の低侵襲化や周術期抗凝固療法の普及、末梢神経ブロックの進歩を含む術後鎮痛法の多様化などにより、硬膜外鎮痛の術後鎮痛に占める重要性は低下していると考えられるようになった。本稿では、周術期の硬膜外鎮痛に対する現時点でのエビデンスを検証し、現在の臨床において硬膜外鎮痛の意義はどのように評価されているの

^{*1} 島根大学医学部附属病院手術部

^{*2} 松江生協病院麻酔科

著者連絡先 佐倉伸一
〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1
島根大学医学部附属病院手術部

か、そして今後はどのようになっていくと考えられるのかについて概説する。

I 以前の周術期硬膜外鎮痛に関するエビデンス

これまで、周術期の硬膜外鎮痛法については多くの臨床研究が行われ、術後痛が抑えられるだけでなく、手術侵襲ストレスが抑えられる、末梢循環や心機能が保たれる、出血量が抑えられるなどの効果があることが示されてきた。

1987年にYeagerら¹⁾は19歳以上の胸部、腹部、大血管手術などハイリスクの手術を受け術後はICUで管理される患者を対象に、院内死亡や術後合併症発生率などが硬膜外鎮痛では有意に少なく硬膜外鎮痛法が患者の予後に良い影響を与えるということを初めて示した。この研究はその後麻酔科関連で歴史上最も引用される論文となったが、症例数が少ないことが問題とされていた。

Rodgersら²⁾は2000年にsystematic reviewを発表し、先のYeagerの研究も含む141の無作為コントロール研究の9,559人の患者のデータを集め、neuraxial anesthesiaと全身麻酔を比較した。その結果、neuraxial anesthesiaで死亡率が全身麻酔の2.8%に対して1.9%と2/3に、深部静脈塞栓、肺炎なども約半数に減少したことを示した。しかし、このレビューでは脊髄くも膜下麻酔も対象に含まれていたことなど方法論の問題が指摘された。

Liuら³⁾は硬膜外鎮痛法や脊髄くも膜下麻酔法がCABG(冠動脈バイパス術)の予後に良い影響をもたらすかどうかを見るために、MEDLINEなどのデータベースから15の無作為コントロール研究を集めてその内容を検討した。患者数1,178名で全身麻酔単独と全身麻酔に硬膜外麻酔を併用した群を比較検討した結果、硬膜外麻酔併用群では、術後痛が軽度であり、肺合併症の発生率が有意に少なく、抜管までの時間も有意に短かった。しかし死亡率は減少していなかった。また、Riggら⁴⁾は、硬膜外麻酔に関する多施設無作為コントロール研究を行った。彼ら

の研究は侵襲の大きな腹部手術や食道外科手術で糖尿病や心疾患などの合併症を少なくとも一つは有する915名の患者を対象にしている。術中硬膜外麻酔を併用し、術後72時間硬膜外鎮痛を行う群と全身麻酔後に鎮痛薬の全身投与を行う群に分けられた。その結果、硬膜外鎮痛を受けた群では呼吸不全を起こす患者は少なかったが、両群間に他の合併症の罹患率や死亡率の差はなかった。さらに、Parkら⁵⁾は腹部大動脈、胃、胆道系、結腸手術を受ける患者1,021名を対象にして、無作為に全身麻酔への硬膜外麻酔・鎮痛の併用の有無で2群に分け比較した。エンドポイントとなったのは、術後30日以内の死亡と術後合併症の発生率である。その結果、腹部大動脈手術では硬膜外鎮痛併用群で術後心筋梗塞や呼吸不全の発生、また死亡率も有意に低かったが、他の手術の患者では、硬膜外鎮痛の恩恵は術後痛が軽度であった以外にはなかった。

II 周術期環境の変化と硬膜外鎮痛のエビデンスの見直し

最近では周術期の環境が変わってきたことも硬膜外鎮痛法の意義を減少させている原因となっている。中でも手術自体が低侵襲化していること、周術期に抗凝固療法を行う患者が増加していること、早期離床が推奨されていることなどが要因としてあげられる。

例えば内視鏡下の手術による研究では硬膜外鎮痛に否定的な結果も出てきている。Levyら⁶⁾は結腸直腸手術が内視鏡下で行われる患者99名に術後回復強化プロトコルを実施し、硬膜外麻酔、脊髄くも膜下麻酔、そしてモルヒネPCA(patient-controlled analgesia)を実施する3群に無作為に分けて比較研究した結果、硬膜外鎮痛で有意に入院期間が延び、腸管機能の回復が遅かったことを示した。硬膜外鎮痛群ではフェンタニルを含んだブピバカイン溶液の持続注入が他の群よりも長く行われており、そのことが回復を遅らせた可能性がある。Nishikawaら⁷⁾

は、腹腔鏡下の胆嚢摘出術患者を研究対象としている。彼らの研究では術中の麻酔方法が両群間で異なるという欠点があるが、硬膜外鎮痛群では背部の痛みを訴える患者、低血圧となる患者が有意に多く、患者満足度も低かった。

そして2012年のレビューでRawal⁸⁾は、最近得られたエビデンスでは硬膜外鎮痛法の利点が以前信じられていたほどではないことから、硬膜外鎮痛はもはや術後鎮痛法としてのGold standardではなくなっているかもしれないと述べた。しかし、完全に硬膜外鎮痛を否定しているわけではない。硬膜外鎮痛は優れた鎮痛法であるが、何にでも硬膜外鎮痛という時代は終わり、今は硬膜外鎮痛法を含めたいくつかのモダリティーの中から適切なものを時と場合に合わせて使う時代であるとしている。

では現在の臨床において、硬膜外鎮痛法の効果はどのようなのだろうか？ 硬膜外麻酔・鎮痛法の利点に関する論文は最近も発表されているのでエンドポイント別に紹介する。

1. 死亡率

Wuら⁹⁾は1997年から2001年までの米国Medicareの受給者から無作為で抽出した5%の患者のうち、硬膜外麻酔・鎮痛法を使用する可能性のある肺外科、大腸、肝臓手術などの患者について硬膜外鎮痛の有無によって2群に分け比較した。入院期間に差はなかったが、手術後7日間と30日間の死亡率については硬膜外鎮痛を行っていた患者で低かったことを示した。別の後ろ向き研究で、Wijeysunderaら¹⁰⁾はPropensity-score methodsを用いて1994年から2004年までのカナダ、オンタリオ州で行われた中等度から高度のリスクを有する非心臓外科手術患者259,037名を対象に周術期の硬膜外鎮痛法が術後30日間の死亡率に影響するかを調べた。22%の患者に硬膜外鎮痛が施行され、約44,000人の患者をマッチングして比較し、わずかの差ではあるが硬膜外鎮痛によって死亡率が低下したという結果を得た。2011年に発表された後ろ向き研究では、1991年から

2008年に結腸直腸癌手術を受けた1,470名の患者のうち硬膜外鎮痛が行われた患者とそうでない患者に分けて30日間の死亡率を比較した¹¹⁾。その結果、死亡率が硬膜外鎮痛群で5.7%から1.5%と有意に減少し、術後の肺炎罹患率は硬膜外鎮痛を行わなかった患者で高かった。

2. 心血管系

硬膜外鎮痛法が心血管系に与える影響については、これまでに少なくとも3つのメタ分析を行った論文が発表されている。前述のLiuらの研究³⁾でもCABG中に不整脈が発生する頻度が減少したという結果が得られていた。Beattieらが2001年に発表した論文¹²⁾では1966年から1998年に行われた無作為コントロール研究をMEDLINEから抽出し、全身的に鎮痛薬が投与された群と胸部あるいは腰部の硬膜外鎮痛を24時間以上受けた群を比較する形で分析している。実際に分析に使用されたのは11研究で、対象となったのは高リスクの大血管手術や腹部手術患者1,178名であった。その結果、両群間で院内死亡率に差はなかったが、術後心筋梗塞の発生率は硬膜外鎮痛群で有意に低下していた。またこの低下は胸部硬膜外鎮痛を受けた患者でより顕著だった。加えて、24時間のvisual analogue scale(VAS)値も硬膜外鎮痛群で有意に低下していた。このメタ分析より近年に行われた研究の結果も同様の傾向を示している。Bakhtiarlyら¹³⁾は予定off-pumpのCABG患者132名を対象に前向き無作為研究を行った。彼らは患者を全身麻酔に硬膜外麻酔を併用する群としない群に分け、周術期の不整脈の発生状況について比較した結果、硬膜外麻酔の併用で不整脈が減少したことを示した。

3. 呼吸器系

呼吸器系への影響についての発表には、前述のLiuらのメタ分析のほかに、最近のPöppingらが発表したレビュー¹⁴⁾がある。彼らはMEDLINE、Cochraneなどのデータベースから、術後24時間以上硬膜外鎮痛が行われた群と鎮痛薬が全身投与された群に無

作為に分けて術後の肺合併症を比較した1966年から2006年に発表された研究論文を分析した。19研究の3,504名の胸腹部手術患者のデータが集められた結果、硬膜外鎮痛により術後肺炎の発生は減っていた。興味深いのは、最近になるにつれて徐々に鎮痛薬全身投与と硬膜外鎮痛の肺炎発症率の差が小さくなっていったことである。これは、硬膜外鎮痛では肺炎発症率が以前から最近まであまり変化がないのに対し、全身投与群では1970年代に34%であった発症率が最近では12%まで減ってきたことによる。すなわち、術後肺炎の発生そのものが年とともに少なくなってきたいて、硬膜外鎮痛法の利点が以前ほど明らかではなくなってきたのである。

術前に慢性閉塞性肺疾患を合併している患者が侵襲度の高い腹部手術を受ける場合はどうか？1995年から2007年の間に閉塞性肺疾患を有する腹部外科手術患者541名を全身麻酔(術後鎮痛はモルヒネによるPCA)だけで管理された者と硬膜外麻酔を併用して管理された者に分け比較した後ろ向きコホート研究結果では、肺炎の発生率に有意差はなかった¹⁵⁾。しかし、これをPropensity scoreを用い他の因子の影響を除いて比較してみると、硬膜外鎮痛によって術後肺炎の発生率は有意に低くなっていた。また、閉塞性肺疾患が重症であるほど肺炎の減少は顕著だった。

4. 消化管

消化管の回復に与える影響については、1987年から2005年までの開腹結腸直腸手術について研究された16の論文を抽出してレビューしたものがあ¹⁶⁾。術後痛は硬膜外鎮痛を受けた患者がオピオイド鎮痛薬の全身投与を受けた患者より有意に少なく、術後の悪心・嘔吐の発生に関しては差がなかったが、イレウス状態からの回復も明らかに早かった。

5. その他

そのほかにイタリアのMoselliら¹⁷⁾は術中の硬膜外鎮痛が免疫能に与える影響について研究した。彼らは結腸癌のために開腹手術を受ける患者35名を

対象に、患者を手術中はセボフルラン麻酔にレミフェンタニルによる持続投与を行う群とレボブピバカインの硬膜外注入を併用する群に分けた。術後鎮痛はすべての患者に硬膜外鎮痛が使用されている。そして血液中のインターロイキンやTNF腫瘍壊死因子(顆粒球マクロファージ・コロニー刺激因子)などのサイトカインの測定結果から、硬膜外麻酔は手術侵襲によって引き起こされる免疫抑制を防止し、術後合併症を減少させる可能性があることを示した。

硬膜外鎮痛が腫瘍の再発を減少させるという効果についてもいくつかの報告がある。ステージ4以外の結腸直腸癌に対して予定開腹手術を受ける655名の患者を対象とした研究¹⁸⁾では、硬膜外鎮痛が行われた患者とPCAモルヒネが使用された患者に分けて解析が行われた。その結果、全体の5年以内の死亡率は22.7%で、危険因子は、結腸癌では73歳以上の高齢者とステージ3、直腸癌では73歳以上とステージ2と3およびPCAモルヒネであった。すなわち、直腸癌患者の生存率は硬膜外鎮痛を受けた患者で高かった。

術後のQOLに関する論文もある。Aliら¹⁹⁾は胸部または胸腹部手術を受ける60名の患者を対象に前向き無作為研究を行った。患者を胸部硬膜外鎮痛群と静脈内オピオイド投与群に分けて、QOLをShort-form health survey, すなわちSF8, SF36と呼ばれるスコアリング表を用いて、physicalとmentalに分けて評価した結果、術後のペインスコアは一定して硬膜外鎮痛群で低く、またQOLのスコアは術後1日目も、1週間目も硬膜外鎮痛群で有意に良かった。このことは、胸腹部手術において硬膜外鎮痛法が鎮痛という点でもQOLの改善という点でも有利であることを示していると考えられる。

Ⅲ 硬膜外鎮痛法のリスク

近年の周術期管理法の変化は、術後肺炎を減少させるなど硬膜外鎮痛の意義を小さくする方に働いているが、周術期の抗凝固療法の普及などは硬膜外鎮

痛のリスクを増大させる方に働く可能性がある。Wound infiltrationや鎮痛薬の全身投与と異なり、硬膜外鎮痛のためには硬膜外腔へのカテーテル挿入の技術を習得する必要があり、手技的なものに関連して失敗や困難な例が存在したり、血腫や膿瘍など重篤な合併症が起こる可能性があるなど、考慮しなければならない点も少なくない。

多少古い論文だが、Gieblerらの4,185名の患者を使った後ろ向き+前向き観察研究²⁰⁾を紹介する。彼らは施行した硬膜外麻酔時の硬膜穿刺、カテーテル留置不成功、神経学的合併症などについて調査した。その結果、総じて不成功率は1.1%程度、硬膜穿刺率は0.7%であった。また神経学的合併症のすべては一過性なもので、手術体位などが原因であった。硬膜外膿瘍や血腫の症例はなかった。もちろんこれだけの症例数で安全性を論じるには無理があるが、他のモダリティーを選択してもある程度の失敗が起こるはずで、この数字は多いとはいえない。

IV 末梢神経ブロックなどの代替鎮痛法の発達

さらに加えて最近では、硬膜外鎮痛法以外の有効な鎮痛手段も導入されるようになってきている。

代表的なものとしては超音波ガイド下に行われるようになって急激に普及した末梢神経ブロックである。下肢の手術などではほとんど硬膜外鎮痛と比べて遜色ない鎮痛効果を末梢神経ブロックで得ることができ、かつ合併症は少ないとされている。

四肢の手術だけでなく、胸部や腹部の手術にも神経ブロックが術後鎮痛として用いられることも増えてきた。局所麻酔薬のwound infiltrationも行われている。いずれにしても体表面の鎮痛が中心になるのでオピオイドやNSAIDs(非ステロイド性抗炎症薬)などの鎮痛薬との併用が必要となる。ほかに術後鎮痛に効果が期待される薬物としてガバペンチンやトラマドールなども存在する。硬膜外鎮痛を行わなくても神経ブロックやwound infiltrationと鎮痛効果のある薬物の全身投与を組み合わせることによ

って良好な術後鎮痛が行える症例が増えている。

しかし、手術の種類や患者によっては硬膜外鎮痛法の利点はあると考えられる。特に開胸手術や上腹部の開腹手術などの手術侵襲が大きな手術に対しては、局所麻酔薬を用いた胸部硬膜外鎮痛には利点がある。また比較的侵襲の小さい手術であっても心血管系や呼吸器系に合併症を有する患者では硬膜外鎮痛が有用であることが多い。

結 語

硬膜外鎮痛が、時代遅れになったわけではない。開胸・開腹手術には胸部硬膜外鎮痛が推奨される。しかし内視鏡による手術には末梢神経ブロックなども有用である。抗凝固療法を受けている、または受ける予定のある患者には硬膜外鎮痛は勧められず、浅部での末梢神経ブロックや鎮痛薬の全身投与を組み合わせた多様式鎮痛法が有用である。呼吸器系などに合併症のある患者ではより硬膜外鎮痛の意義は大きくなる。今後も周術期の環境が変わるたびに適切な鎮痛方法を選択していかなければならない。硬膜外鎮痛は現在でもよりよい術後鎮痛のために重要な選択肢の一つである。

参考文献

- 1) Yeager MP, Glass DD, Neff RK, et al. : Epidural anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients. *Anesthesiology* 66 : 729-736, 1987
- 2) Rodgers A, Walker N, Schug S, et al. : Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia : results from overview of randomised trials. *BMJ* 321 : 1493-1505, 2000
- 3) Liu SS, Block BM, Wu CL : Effects of perioperative central neuraxial analgesia on outcome after coronary artery bypass surgery : a meta-analysis. *Anesthesiology* 101 : 153-161, 2004
- 4) Rigg JR, Jamrozik K, Myles PS, et al. : Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery : a randomised trial. *Lancet* 359 : 1276-1282, 2002
- 5) Park WY, Thompson JS, Lee KK : Effect of epidural anesthesia and analgesia on perioperative outcome : a randomized, controlled Veterans Affairs cooperative

- study. *Ann Surg* 234 : 560-569, 2001
- 6) Levy BF, Scott MJ, Fawcett W, et al. : Randomized clinical trial of epidural, spinal or patient-controlled analgesia for patients undergoing laparoscopic colorectal surgery. *Br J Surg* 98 : 1068-1078, 2011
 - 7) Nishikawa K, Kimura S, Shimodate Y, et al. : A comparison of intravenous-based and epidural-based techniques for anesthesia and postoperative analgesia in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *J Anesth* 21 : 1-6, 2007
 - 8) Rawal N : Epidural technique for postoperative pain : gold standard no more? *Reg Anesth Pain Med* 37 : 310-317, 2012
 - 9) Wu CL, Hurley RW, Anderson GF, et al. : Effect of postoperative epidural analgesia on morbidity and mortality following surgery in medicare patients. *Reg Anesth Pain Med* 29 : 525-533, 2004
 - 10) Wijesundera DN, Beattie WS, Austin PC, et al. : Epidural anaesthesia and survival after intermediate-to-high risk non-cardiac surgery : a population-based cohort study. *Lancet* 372 : 562-569, 2008
 - 11) Warschkow R, Steffen T, Lüthi A, et al. : Epidural analgesia in open resection of colorectal cancer : is there a clinical benefit? a retrospective study on 1,470 patients. *J Gastrointest Surg* 15 : 1386-1393, 2011
 - 12) Beattie WS, Badner NH, Choi P : Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction : a meta-analysis. *Anesth Analg* 93 : 853-858, 2001
 - 13) Bakhtiary F, Therapidis P, Dzemali O, et al. : Impact of high thoracic epidural anesthesia on incidence of perioperative atrial fibrillation in off-pump coronary bypass grafting : a prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 134 : 460-464, 2007
 - 14) Pöpping DM, Elia N, Marret E, et al. : Protective effects of epidural analgesia on pulmonary complications after abdominal and thoracic surgery : a meta-analysis. *Arch Surg* 143 : 990-999, 2008
 - 15) van Lier F, van der Geest PJ, Hoeks SE, et al. : Epidural analgesia is associated with improved health outcomes of surgical patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Anesthesiology* 115 : 315-321, 2011
 - 16) Marret E, Remy C, Bonnet F : Postoperative Pain Forum Group : Meta-analysis of epidural analgesia versus parenteral opioid analgesia after colorectal surgery. *Br J Surg* 94 : 665-673, 2007
 - 17) Moselli NM, Baricocchi E, Ribero D, et al. : Intraoperative epidural analgesia prevents the early proinflammatory response to surgical trauma. Results from a prospective randomized clinical trial of intraoperative epidural versus general analgesia. *Ann Surg Oncol* 18 : 2722-2731, 2011
 - 18) Gupta A, Björnsson A, Fredriksson M, et al. : Reduction in mortality after epidural anaesthesia and analgesia in patients undergoing rectal but not colonic cancer surgery : a retrospective analysis of data from 655 patients in central Sweden. *Br J Anaesth* 107 : 164-170, 2011
 - 19) Ali M, Winter DC, Hanly AM, et al. : Prospective, randomized, controlled trial of thoracic epidural or patient-controlled opiate analgesia on perioperative quality of life. *Br J Anaesth* 104 : 292-297, 2010
 - 20) Giebler RM, Scherer RU, Peters J : Incidence of neurologic complications related to thoracic epidural catheterization. *Anesthesiology* 86 : 55-63, 1997

Benefits of Perioperative Epidural Analgesia : A Review of the Published Evidence

Shinichi SAKURA^{*1}, Kaoru HARA^{*2}

^{*1}Surgical Center, Shimane University Hospital

^{*2}Department of Anesthesiology, Matsue Seikyo Hospital

Although epidural analgesia has been used to manage pain during and after major surgery of various kinds for decades, its popularity appears to be in decline due to the adoption of minimally invasive surgical procedures, the widespread use of prophylactic anticoagulation therapy, and the availability of alternative analgesic techniques including peripheral nerve blocks. However, recent meta-analyses and large randomized controlled studies suggest that there are benefits from perioperative use of thoracic epidural analgesia in patients undergoing thoracic and open abdominal surgery and in high-risk patients. Thus, epidural analgesia still has an important role in perioperative pain management.

Key Words : Epidural analgesia, Postoperative pain, Multimodal analgesia

The Journal of Japan Society for Clinical Anesthesia Vol.34 No.2, 2014