

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 5 月 31 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861378

研究課題名(和文) 選択的ニューロキニン1受容体拮抗型制吐剤が術後嘔気・嘔吐に及ぼす影響

研究課題名(英文) The effect of fosaprepitant, neurokinin-1 receptor antagonist, for the prevention of postoperative nausea and vomiting

研究代表者

曽我 朋宏 (SOGA, Tomohiro)

徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部・特任助教

研究者番号：20592538

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：硬膜外併用全身麻酔にて開腹手術を施行された患者に対し、「プロイメンド」群もしくは「オンダンセトロン」群に無作為に振り分け制吐作用を調査した。術中使用した麻酔薬および麻薬の量、麻酔時間、手術時間、出血量、輸液量にも両群に有意差はなかった。術後0-2時間、2-24時間後、24-48時間後、48-72時間後、の比較において、術後嘔気に対しては両群に有意差はなかったが、嘔吐に関しては「プロイメンド」群において有意に「オンダンセトロン」群と比較してその発生頻度が減少した。また、硬膜外併用全身麻酔にて人工関節置換術を施行された患者を対象とした場合も、同様の結果となった。

研究成果の概要(英文)：This prospective, double-blind, randomized study comprised patients who underwent abdominal operations. They were randomly allocated to receive intravenous fosaprepitant (NK1) or ondansetron (ONS) before anesthesia. No patient in the NK1 group experienced vomiting after surgery; 20-30% patients in the ONS group experienced vomiting. This difference was significant (at 0-2 h, 2-24 h, 24-48 h, and 48-72 h). During the study period, no significant differences existed between the NK1 and ONS groups in the incidence of PONV, complete response rate, rescue antiemetic use, nausea score, and VAS score for pain. Additionally, NK1 was more effective than ONS in decreasing the incidence of vomiting after lower limb surgery with postoperative opioid administration as well.

研究分野：麻酔科学

キーワード：制吐剤 PONV ニューロキニン1受容体

## 1. 研究開始当初の背景

手術患者の回復促進(Enhanced Recovery After Surgery:ERAS)を目的としたプロトコールは欧州静脈経腸栄養学会が中心となり、様々なエビデンスに基づき、周術期合併症の減少、回復促進、入院期間短縮、および経費節減などを目指したものである。近年、このERASプロトコールを用いた周術期管理を導入する施設も多いが、項目が多方面にわたるため、実施可能な医療行為から導入に踏み切るケースが多い。

これまで術後の悪心・嘔吐：

Postoperative nausea and vomiting (PONV)は、発生頻度が高いにもかかわらず、患者の生命予後に影響が少なく術後管理において「big little problem」と認識されてきた。しかし、今日の医療現場において患者の生活の質(Quality of Life)を保つことは重要であり、PONVの発生予防はERASプロトコールの必須因子の一つとなっている。さらに、近年本邦でも「日帰り手術」「日帰り麻酔」が増加しており、術後早期の離床が必要あることからPONVの発生予防の重要性が高まって来ている。

2009年に本邦で販売が開始された「イメンドカプセル(一般名：アプレピタント)」は中枢性に作用する選択的ニューロキニン1受容体拮抗型制吐剤であり制吐療法の新たな治療薬として注目を浴びており、化学療法に伴う悪心・嘔吐(CINV)に対して本邦を含め世界中で使用されている。また、欧米では2006年にPONVに対して有効であることが確認され、使用されている。最近、申請者等の研究グループにおいても術前のイメンドカプセル内服によるPONVに対する有用性について研究を行い、イメンドカプセルが腹腔鏡手術術後急性期(0-24時間)のPONVを抑制することを明らかにした(Kakuta et al. *J Med Invest* 58: 246, 2011)。

しかしながら、侵襲の大きな手術の場合、麻酔時間も長くさらに術後に嘔吐作用のある鎮痛剤を数日間用いることが多いため、長期にわたりPONVが持続することが知られている。そのため、消失半減期が10.2時間であるイメンドカプセルを使用して長期にわたりPONVを抑えるためには数日間内服する必要があるものの、術後に経口摂取が困難な患者が多いことから使用は難しいと考えられる。

その様な状況の中でイメンドカプセルのプロドラッグ体である「プロイメンド点滴静注用150mg(一般名：ホスアプレピタントメグルミン)」が2011年に発売された。プロイメンドは静脈内投与後、体内の脱リン酸化酵素により速やかにアプレピタントへ代謝される薬剤であり、経口摂取が困難な患者に対しても有効な制吐剤である。さらに、プロイメンドはイメンドカプセルと比較して作用時間が長いことが知られており、化学療法施行前の一度の投与でイメンドカプセル3

日間連日内服と化学療法に伴う悪心・嘔吐に対する抑制効果に差がないことが示されている(Grunberg S. et al. *J Clin Oncol* 29:1495-501, 2011)。

そこで、申請者は以下の仮説を立てた。術前の選択的ニューロキニン1受容体拮抗型制吐剤投与によりPONVが抑制される。選択的ニューロキニン1受容体拮抗型制吐剤投与によるPONV抑制作用は術後数日持続する。

## 2. 研究の目的

全身麻酔および麻酔薬・鎮痛薬は、従来から術後の嘔気・嘔吐の誘導因子として考えられているが、その作用機序の全容は明らかではない。近年、中枢性に嘔気・嘔吐を予防する選択的ニューロキニン1受容体拮抗剤を使用することで、強力に嘔気・嘔吐の発生を軽減できることが明らかとなってきた。しかしながら、術後の嘔気・嘔吐に対する効果に対してはいまだ不明な点が多い。そこで今回、点滴静注用の選択的ニューロキニン1受容体拮抗剤を用い、術後の悪心・嘔吐の発生率を軽減できることを明らかにする。

上記の仮説を検証するため以下の実験を行なう。

実験1. 開腹手術に対する術後長期の鎮痛剤使用によるPONVの発生に対しプロイメンドの投与がどのように影響を与えるのかについて検討する。

実験2. 侵襲の大きな人工関節置換術(股関節及び膝関節)に対する術後長期の鎮痛剤使用によるPONVの発生に対しプロイメンドの投与がどのように影響を与えるのかについて検討する。

これらによって本研究期間内に、PONVの発生頻度の高い開腹手術だけでなく、侵襲が大きく痛みを伴う手術に対するプロイメンドの長期作用の影響が明らかとなる。

## 3. 研究の方法

実験1.

硬膜外併用全身麻酔にて開腹手術を施行され、硬膜外より術後鎮痛の目的にて麻酔剤の持続注入を行われる予定の患者を対象とする。

American Society of AnesthesiologistsのPhysical Statusにおいてがクラスおよびクラスの20-70歳で本人の同意取得が得られた患者に対し、同意取得後に「プロイメンド」群もしくは「オングアンセトロン」群に無作為に振り分ける。

手術室入室後に硬膜外カテーテルを留置、その後麻酔の導入・維持は通常の方法で行う。通常麻酔同様に麻酔薬以外の鎮痛剤、筋弛緩薬などは便宜投与・調整し、麻酔深度モニターを用い十分な麻酔深度を保つと共に安定した麻酔管理を行う。術後疼痛対策に麻酔薬の持続硬膜外注入を術後72時間行う。

また、試験薬の投与はプロイメンドは本邦

でのCINVでの用法用量に倣い、1バイアル(150mg)を生理食塩水100mlに溶解し、麻酔導入1時間前に30分かけて点滴静注する。なお、オンダンセトロン群も4mgを麻酔導入1時間前に緩徐に点滴静注する。

麻酔終了数時間後、1日後、2日後、3日後に術後の嘔気・嘔吐に関する術後回診を行いPONVの発生頻度の集計を行う

以下について各群に有意差があるかを調べる。

年齢、身長、体重、喫煙の有無、基準血圧PONVの既往、乗り物酔いの既往

病名、術式

術中使用した麻酔薬および麻薬の量

麻酔時間

手術時間

出血量、輸液量

以下について術後0-2時間、2-24時間後、24-48時間後、48-72時間後、および急性期(0-24時間)遅発期(24-72時間)全期間(0-72時間)での各群の状況を評価する。

嘔気を訴えた患者数およびその程度

嘔吐患者の人数および嘔吐回数

制吐剤の使用患者数および投与量

術後追加鎮痛剤の使用患者数および投与量

実験2.

硬膜外併用全身麻酔にて人工関節置換術を施行され、硬膜外より術後鎮痛の目的にて麻酔剤の持続注入を行われる予定の患者を対象とする。実験1.と同様の方法にて、PONVに対し評価を行う。

#### 4. 研究成果

硬膜外併用全身麻酔にて開腹手術を施行され、硬膜外より術後鎮痛の目的にて麻酔剤の持続注入を行われる予定の患者を対象とし、American Society of AnesthesiologistsのPhysical Statusにおいてがクラスおよびクラスの20-70歳で本人の同意取得が得られた患者に対し、同意取得後に「プロイメンド」群もしくは「オンダンセトロン」群に無作為に振り分けた。手術室入室後に硬膜外カテーテルを留置、その後麻酔の導入・維持は通常の方法で行った。通常の麻酔同様に麻酔薬以外の鎮痛剤、筋弛緩薬などは便宜投

	NK1 group n = 24	ONS group n = 20
Patient characteristics		
Age (years)	52 ± 11	52 ± 11
Height (cm)	156 ± 7	156 ± 5
Weight (kg)	54 ± 9	55 ± 10
ASA physical status I/II	11/13	9/11
Risk factor		
Tobacco use	3	2
History of motion sickness/PONV	11	5

The data are presented by the number of patients or by the mean number ± the standard deviation

ASA American Society of Anesthesiologists, NK1 group patients who received intravenous fosaprepitant, ONS group patients who received intravenous ondansetron, PONV postoperative nausea and vomiting

	NK1 group	ONS group
Duration of anesthesia (min)	246 ± 94	239 ± 86
Duration of surgery (min)	209 ± 96	198 ± 82
Anesthetics; remifentanyl (mg)	2.5 ± 1.0	2.4 ± 1.4
Blood loss (ml)	363 ± 465	291 ± 294
Fluid volume (ml)	2,332 ± 1,150	2,135 ± 968
Type of surgery (n)		
ATH	13	10
BSO	5	3
ATH + BSO	6	7

The data are presented by the mean number ± the standard deviation  
NK1 group patients who received intravenous fosaprepitant, ONS group patients who received intravenous ondansetron, ATH abdominal total hysterectomy, BSO bilateral salpingo-oophorectomy

与・調整し、麻酔深度モニターを用い十分な麻酔深度を保つと共に安定した麻酔管理を行った。術後疼痛対策に麻酔薬の持続硬膜外注入をおこなった。麻酔終了数時間後、1日後、2日後、3日後に術後の嘔気・嘔吐に関する術後回診を行いPONVの発生頻度の集計を行った。

年齢、身長、体重、喫煙の有無、術後嘔気嘔吐の既往、乗り物酔いの既往などの患者基本データに両群に有意差は認められなかった。術中使用した麻酔薬および麻薬の量、麻酔時間、手術時間、出血量、輸液量にも両群に有意差はなかった。

術後0-2時間、2-24時間後、24-48時間後、

	NK1 group n = 24	ONS group n = 20
0-2 h		
PONV	11 (46 %)	4 (20)
Complete response	20 (83 %)	17 (85 %)
Vomiting	0 (0 %)	1 (5 %)
Nausea score (0/1/2/3) <sup>a</sup>	13/5/2/4	16/2/1/1
VAS pain score <sup>b</sup>	1 (0-3)	2 (0-4)
PCEA bolus (episodes/patients)	10/8	10/7
0-24 h		
PONV	17 (71 %)	11 (55 %)
Complete response	17 (71 %)	12 (60 %)
Vomiting	0 (0 %)*	4 (20 %)
Nausea score (0/1/2/3)	15/6/2/1	12/5/1/2
VAS pain score	1 (0-2)	2 (0-3)
PCEA bolus (episodes/patients)	16/10	14/9
0-48 h		
PONV	17 (71 %)	11 (55 %)
Complete response	16 (67 %)	12 (60 %)
Vomiting	0 (0 %)*	5 (25 %)
Nausea score (0/1/2/3)	21/3/0/0	19/1/0/0
VAS pain score	2 (0-4)	3 (0-6)
PCEA bolus (episodes/patients)	16/10	17/9
0-72 h		
PONV	17 (71 %)	11 (55 %)
Complete response	16 (67 %)	11 (55 %)
Vomiting	0 (0 %)*	6 (30 %)
Nausea score (0/1/2/3)	24/0/0/0	17/3/0/0
VAS pain score	2 (0-5)	3 (0-5)
PCEA bolus (episodes/patients)	16/10	17/9

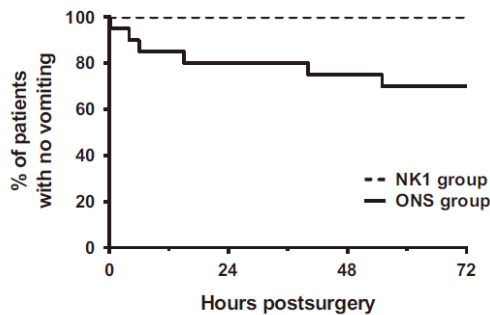
The data are expressed by the number of patients (percentile) or by the median (interquartile range)

NK1 group patients who received intravenous fosaprepitant, ONS group patients who received intravenous ondansetron. PONV postoperative nausea and vomiting, PCEA patient-controlled epidural analgesia bolus

\* P < 0.05 compared to ONS group

<sup>a</sup> Nausea score (0 absent, 1 mild, 2 moderate, 3 severe)

<sup>b</sup> VAS pain score visual analog pain score (0—no pain to 10—the worst pain imaginable)



48-72時間後、の比較において、術後嘔気に対しては両群に有意差はなかったが、嘔吐に関しては「プロイメド」群において有意に「オンダンセトロン」群と比較してその発生頻度が減少した。

また、硬膜外併用全身麻酔にて人工関節置換術を施行され、硬膜外より術後鎮痛の目的にて麻酔剤の持続注入を行われる予定の患者を対象とした場合も、同様の結果となった。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

##### [雑誌論文](計 3 件)

Tomohiro Soga, Katsuyoshi Kume, Nami Kakuta, Eisuke Hamaguchi, Rie Tsutsumi, Ryosuke Kawanishi, Kohei Fukuta, Katsuya Tanaka, and Yasuo M. Tsutsumi. Fosaprepitant versus ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients who undergo gynecologic abdominal surgery with patient-controlled epidural analgesia: a prospective, randomized, double-blind study. *Journal of Anesth* 査読有、印刷中、2015  
doi: 10.1007/s00540-015-2006-z

Noriko Kambe, Shinji Kawahito, Naoji Mita, Kazumi Takaishi, Toshiko Katayama, Yoko Sakai, Tomohiro Soga, Hiroaki Kawano, Munehide Matsuhisa, Mitsuo Shimada, Tetsuya Kitagawa and Hiroshi Kitahata. Impact of newly developed, next-generation artificial endocrine pancreas. *Journal of Medical Investigation* 査読有、62: 41-44, 2015  
doi: 10.2152/jmi.62.41

Yasuo M. Tsutsumi, Nami Kakuta, Tomohiro Soga, Katsuyoshi Kume, Eisuke Hamaguchi, Rie Tsutsumi, and Katsuya Tanaka. The effects of intravenous fosaprepitant and ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting in neurosurgery patients: a prospective,

randomized, double-blinded study. *Biomedical Research International* 査読有、2014: 307025, 2014.  
doi: 10.1155/2014/307025

##### [学会発表](計 5 件)

角田奈美、瀧口英佑、曾我朋宏、河原富也、小居理恵、田中克哉、堤保夫 周術期の血漿サブスタンスP濃度の推移と術後嘔気・嘔吐 (postoperative nausea and vomiting: PONV) の関連 第34回臨床麻酔学会 プリンスホテル新高輪 (東京都・品川区) 11/1/2014

瀧口英佑、角田奈美、曾我朋宏、久米克佳、植村勇太、田中克哉、堤保夫 下肢人工関節置換術における術後悪心・嘔吐予防のランダム化比較試験 ホスアプレピタント対オンダンセトロン 第34回臨床麻酔学会 プリンスホテル新高輪 (東京都・品川区) 11/1/2014

堤保夫、角田奈美、久米克佳、曾我朋宏、川西良典、田中克哉 脳神経外科開頭手術後の嘔気・嘔吐に対するニューロキニン1受容体拮抗剤とオンダンセトロンの有効性の比較検討 第61回日本麻酔科学会 横浜コンベンションセンター (神奈川県・横浜市) 5/16/2014

久米克佳、曾我朋宏、瀧口英佑、田中克哉、河原富也、東島祥代、角田奈美、堤保夫 脳神経外科手術後の嘔気・嘔吐に対するニューロキニン1受容体拮抗剤の有効性 第33回臨床麻酔学会 石川県音楽堂 (石川県・金沢市) 11/3/2013

瀧口英佑、堤保夫、田中克哉、曾我朋宏、神邊紀子、大下修造 吸入麻酔薬およびGLP-1の細胞膜マイクロドメインを介した心筋保護作用 第60回日本麻酔科学会 ロイトン札幌 (北海道・札幌市) 5/23/2013

##### [その他]

ホームページ等

[http://www.tokushima-u.ac.jp/med/culture/masui\\_totsu/ikyoku/kenkyu.html](http://www.tokushima-u.ac.jp/med/culture/masui_totsu/ikyoku/kenkyu.html)

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

曾我 朋宏 (SOGA, Tomohiro)  
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・特任助教  
研究者番号: 20592538