



APSF.ORG

ニュースレター

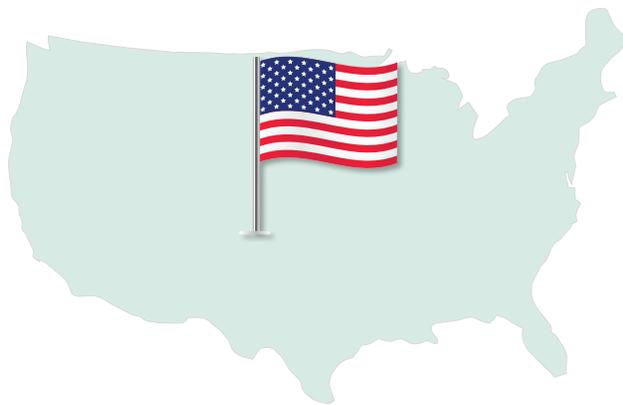
THE OFFICIAL JOURNAL OF THE ANESTHESIA PATIENT SAFETY FOUNDATION

Vol. 1 No. 3

Japanese Selective Edition

JUNE 2018

Anesthesia Patient Safety Foundation (APSF) は、日本麻酔科学会 (JSA) と提携し、日本語版APSFニュースレターを作成し、配布することにしました。JSAの安全委員会がこの企画を担当します。共通した目標は、周術期の患者の安全教育を改善することです。APSF Newsletterの読者は12万2千人以上ですが、全世界で25万人までの拡大を目指しています。今後も充実した内容になるように努めたいと思います。



APSF Newsletter Japanese Edition Editorial Representatives from Japan:

*Hiroki Iida, MD, PhD
Professor and Chair,
Department of Anesthesiology
and Pain Medicine
Gifu University Graduate
School of Medicine*

*Tomohiro Sawa, MD, PhD
Professor,
Teikyo University Medical
Information and System
Research Center
Department of Anesthesia,
Teikyo University School of
Medicine*

*Kiyonobu Nishikawa, MD, PhD
Professor and Chair,
Department of Anesthesiology
Osaka City University Graduate
School of Medicine*

*Kazuya Sobue, MD, PhD
Professor and Chair,
Department of Anesthesiology
and Intensive Care Medicine
Nagoya City University
Graduate School of Medicine*

Assistant Editors:

*Kumiko Tanabe, MD, PhD
Department of Anesthesiology
and Pain Medicine
Gifu University Graduate
School of Medicine*

*Atsushi Yasuda, MD
Department of Anesthesiology
Teikyo University School of
Medicine*

*Yohei Fujimoto, MD, PhD
Department of Anesthesiology
Osaka City University Graduate
School of Medicine*

*Yoshiki Sento, MD
Department of Anesthesiology
and Intensive Care Medicine
Nagoya City University
Graduate School of Medicine*

APSF Newsletter Japanese Edition Editorial Representatives from U.S.:

*Steven Greenberg, MD, FCCP,
FCCM
Editor-in-chief of the APSF
Newsletter
Clinical Professor in the
Department of Anesthesiology/
Critical Care at the University of
Chicago, Chicago, IL.
Vice Chairperson, Education in the
Department of Anesthesiology at
NorthShore University
HealthSystem, Evanston, IL.*

*Edward Bittner, MD, PhD
Associate Editor, APSF Newsletter
Associate Professor, Anaesthesia,
Harvard Medical School
Department of Anesthesiology,
Massachusetts General Hospital,
Boston, MA.*

*Jennifer Banayan, MD
Assistant Editor, APSF Newsletter
Assistant Professor,
Anesthesia and Critical Care
University of Chicago
Pritzker School of Medicine,
Chicago, IL.*

*Meghan Lane-Fall, MD, MSHP
Assistant Editor, APSF Newsletter
Assistant Professor of
Anesthesiology and Critical Care,
Perelman School of Medicine,
University of Pennsylvania,
Philadelphia, PA
Co-Director, Penn Center for
Perioperative Outcomes Research
and Transformation
Assistant Director, Penn Center for
Healthcare Improvement and
Patient Safety, Philadelphia, PA*

Anesthesia Patient Safety Foundation

創設者 (\$425,000)

American Society of Anesthesiologists (asahq.org)

American Society of
Anesthesiologists®

Sustaining Professional Association (\$ 150,000)

American Association of
Nurse Anesthetists (aana.com)



2018 Corporate Advisory Council Members (2018年3月31日現在)

プラチナ (\$ 50,000)	ゴールド (\$ 30,000)	
 PharMEDium Services (pharmedium.com)	 Becton Dickinson (bd.com)	 Fresenius Kabi (fresenius-kabi.us)
	 GE Healthcare (gehealthcare.com)	 ICU Medical (icumedical.com)
		 Medtronic (medtronic.com)
		 Preferred Physicians Medical Risk Retention Group (ppmrrg.com)
シルバー (\$ 10,000) Masimo Corporation (\$ 20,000)	ブロンズ (\$ 5,000) ClearLine MD Omnicell	所属組織からのAPSFミッションの支援方法と2018 Corporate Advisory Councilへの参加方法の詳細は、このニュースレターの14ページをご参照ください。aspf.orgにアクセスまたはSara Moserにご連絡ください: moser@apsf.org MedtronicのAPSF/Medtronic Patient Safety Research Grantへのご支援と資金提供に特別な認識と感謝の意を表します (\$ 150,000)。

資金供与者(個人、麻酔グループ、専門機関、州社会を含む)

\$ 15,000以上

Anaesthesia Associates of Massachusetts (Ellison Pierce, MDの記憶として)

U.S. Anesthesia Partners

\$ 5,000 ~ \$ 14,999

American Academy of Anesthesiologist Assistants

American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

Anesthesia Associates of Ann Arbor

Envision Healthcorp

Frank Moya Continuing Education Programs

Indiana Society of Anesthesiologists

Minnesota Society of Anesthesiologists

Robert K. Stoelting, MD

Tennessee Society of Anesthesiologists

US Anesthesia Partners of Colorado

Valley Anesthesiology Foundation

Mary Ellen and Mark A. Warner (Robert K. Stoelting, MDに敬意を表して)

\$ 2,000 ~ \$ 4,999

Academy of Anesthesiology

Kansas City Society of Anesthesiologists

Madison Anesthesiology Consultants (Drs. Bill and Hoffmanの記憶として)

Massachusetts Society of Anesthesiologists

Michigan Society of Anesthesiologists

Michael D. Miller, MD

Brandon M. Moskos, AA

George and Jo Ann Schapiro

Springfield Anesthesia Service (Baystate Medical Center)

Wisconsin Society of Anesthesiologists

\$ 750 ~ \$ 1,999

Douglas A. Bartlett

(Diana Davidson, CRNAの記憶として)

Casey D. Blitt, MD

Robert and Debbie Caplan (Robert K. Stoelting, MDに敬意を表して)

Codonics

Daniel J. Cole, MD

Jeffrey B. Cooper, PhD (Dr. Richard J. Kitzの記憶として)

Robert A. Cordes, MD

District of Columbia Society of Anesthesiologists

Kenneth Elmajian, DO

David M. Gaba, MD

Georgia Society of Anesthesiologists

James D. Grant, MD, MBA

Steven B. Greenberg, MD

Steven K. Howard, MD

Illinois Society of Anesthesiologists

Iowa Society of Anesthesiologists

Ivenix, Inc (Steve Greenberg, MD; S. Mark Poler, MD; Tom Krejcie, MD; Lauren Berkow, MDに敬意を表して)

Kaiser Permanente Nurse Anesthetists Association (KPNAA)

Kentucky Society of Anesthesiologists

James J. Lamberg, DO

Cynthia A. Lien, MD

Lorri A. Lee, MD

Massachusetts Society of Anesthesiologists

Mark C. Norris, MD

Ohio Academy of Anesthesiologist Assistants

Ohio Society of Anesthesiologists

Oklahoma Society of Anesthesiologists (Bill Kinsinger, MDの記憶として)

Oregon Society of Anesthesiologists

James M. Pepple, MD

Physician Specialists in Anesthesia (Atlanta, GA)

May Pian-Smith, MD, MS

(Dr. Warren Zapolに敬意を表して)

Lynn Reede, CRNA

Society for Ambulatory Anesthesia

South Carolina Society of Anesthesiologists

TEAMHealth

Texas Society of Anesthesiologists (Hubert Gootee, MD and Val Borum, MDの記憶として)

Washington State Society of Anesthesiologists

Matthew B. Weinger, MD

\$200 ~ \$749

Daniela Alexianu, MD

Arkansas Society of Anesthesiologists

Marilyn Barton (Darrell Bartonの記憶として)

Amanda R. Burden, MD

Michael P. Caldwell, MD

Joan M. Christie, MD

Marlene V. Chua, MD

Jerry Cohen, MD

Colorado Society of Anesthesiologists

Glenn E. DeBoer, MD

John K. Desmarteau, MD

Stephen B. Edelstein, MD

Jan Ehrenwerth, MD

Jeffrey Feldman, MD, MSE

Sara Goldhaber-Fiebert, MD (Robert K. Stoelting, MDに敬意を表して)

Florida Academy of Anesthesiologist Assistants

Jeremy Geiduschek, MD

Allen N. Gustin, MD

Alexander Hannenberg, MD (Mark A. Warner, MDに敬意を表して)

Kansas State Society of Anesthesiologists

Catherine M. Kuhn, MD

James Lamberg, DO

Della M. Lin, MD

Dr. Kevin and Janice Lodge

Jamie Maher (Bill Kissinger, MDの記憶として)

Maine Society of Anesthesiologists

Kurt Markgraf, MD

Maryland Society of Anesthesiologists

Edwin Mathews, MD

Mississippi Society of Anesthesiologists

Missouri Academy of Anesthesiologist Assistants

Randall Moore, DNP, MBA, CRNA

Sara Moser

David Murray, MD

New Hampshire Society of Anesthesiologists

New Jersey State Society of Anesthesiologists

New Mexico Society of Anesthesiologists

Nova Scotia Health Authority

Parag Pandya, MD

Lee S. Perrin, MD

Hoe T. Poh, MD

Neela Ramaswamy, MD

Christopher Reinhart, CRNA

Patty Mullen Reilly, CRNA

David Rotberg, MD

Christina Sams, CAA

Sanford Schaps, MD

Julie Selbst, MD

Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology

Dr. David Solosko and Ms. Sandra Knies

Steven L. Sween, MD

(Robert K. Stoelting, MDに敬意を表して)

James F. Szocik, MD

Joseph W. Szokol, MD

Stephen J. Thomas, MD

Rebecca S. Twersky, MD

Benjamin Vacula, MD

Ronald Valdivieso, MD

Timothy Vanderveen

Andrea Vannucci, MD

(William D. Owens, MDに敬意を表して)

Maria VanPelt, PhD, CRNA

Virginia Society of Anesthesiologists

Gina Whitney, MD

G. Edwin Wilson, MD

注: ご寄付はいつでも歓迎します。オンライン寄付 (http://www.apsf.org/donate_form.php) または APSF, Mayo Clinic, Charlton 1-145, 200 First Street SW, Rochester, MN 55905 までお手紙ください。(2017年4月1日~2018年3月31日の資金供与者一覧)



APSF.ORG

ニュースレター

THE OFFICIAL JOURNAL OF THE ANESTHESIA PATIENT SAFETY FOUNDATION

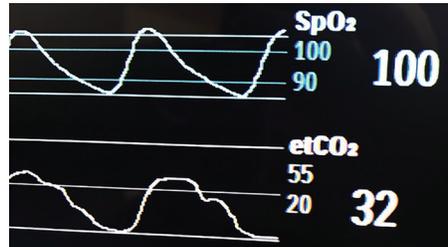
Frederickson TW, Lambrecht JE.オピオイド誘発性呼吸障害の低減を目指した自施設での活動を開始するための、The Joint Commission 2018年版ガイドラインの活用。APSF Newsletter 2018;33:1,8-10.

オピオイド誘発性呼吸障害の低減を目指した自施設での活動を開始するための、The Joint Commission 2018年版ガイドラインの活用

Thomas W. Frederickson, MD, MBA, FACP, SFHM; JE Lambrecht, MD, PhD著

病院で、オピオイドは最も一般的に処方されている類の薬品であり、有害事象関連の薬品としては2番目に多い。^{1,2} 病院でのオピオイド投与に関連する有害事象は広範囲に及ぶ。中でも、死亡率という観点で最も重篤なのは、オピオイド誘発性呼吸障害(OIVI)である。術後入院患者の約200人に1人がOIVIに陥っている。³ ある報告では、米国で2005年から2009年の間に、自己調節鎮痛法(PCA)に直接起因する700人の入院患者死亡が明らかになった。⁴ オピオイド関連の有害事象は、一般的であり、時として患者とそして医療者にも最悪な被害をもたらすことに加えて、起こると費用が多くなる。2011年の調査では、術後OIVIに関連する米国の年間費用は約20億ドルだった。⁵ OIVIが患者安全および医療費に与えている明らかな影響により、多くの政府機関および非政府機関が、入院中のOIVIを低減するための規制やガイドラインを策定することを促進した。最新かつ包括的なガイドラインのひとつに、2017年8月に発表された、The Joint CommissionのR³レポートがある。¹

R³レポート(R³とは根拠(Rationale)、要求(Requirement)、参照(Reference)の頭文字)は、医療の質と安全性を向上させるために作られた、入院患者の痛みの評価と管理の標準を提示するレポートである。この標準は安全なオピオイドの処方と投与の改善、治療リスクの最小化、データ分析を用いた投与の監視と改善に重点を置いている。本稿では、各病院と医療スタッフがこれらの標準のなかから実践できる、OIVIのリスクを軽減するための4つの具体的な戦略を提案する。



戦略1: OIVIに関する患者リスクの評価と軽減

院内でオピオイドを投与されている術後患者および術後以外の患者をケアするにあたり、医療者はOIVI発症のリスクが高い患者を特定しなければならない。病歴聴取と身体診察は、患者に関する重要かつ具体的な情報を収集するための中心的な手段である。外科系医師、麻酔科医、ホスピタリスト、プライマリーケア医師によるリスク評価や術前スクリーニングはいずれも効果があり、リスク評価として使用できる。併存症には注意が必要である。オピオイドの現在の使用または過去の使用ならびにそれらへの反応(長期オピオイドの効果や耐性、オピオイド関連有害事象を含む)についても記録することが重要である。病歴には、ベンゾジアゼピンや筋弛緩薬などの他の鎮静薬の長期使用についても記載する必要がある。リスクは患者が受ける手術の種類や術後痛の強度および持続期間によっても異なってくる。

リスク評価というのは非常に困難なものである。OIVIの特異的なリスク因子が十分にわかってはいても(表1)、周期期という状況に特化したOIVIの有効かつ包括的なリスクスコアリングシステムは存在しない。この複雑さに更に加わるのが、**すべての患者にリスクがある**という点である。オピオイド耐性がある患者にはリスクがあるが、それは、痛み管理に難渋して投与量を増やす可能性があるからである。オピオイドを投与されたことがない患者にもまた重大なリスクがあるが、それは、初期投与量への反応が予測不可能だからである。

R³レポートで概説されているThe Joint Commissionの標準では、すべての患者の痛み治療を、有効性と治療リスクの両面から評価し、モニタリングすることが求められている。リ

スクの評価と軽減に対するチームアプローチとしては、医師、看護師、呼吸療法士が役割を持つべきであり、最も一般的で深刻なリスク因子(オピオイドを投与されたことがない、腎不全、他の鎮静薬の併用、PCA、高齢、肥満)に関する警告やスコアリングを取り入れるのもよいだろう。

The Society of Hospital Medicine (SHM)には、現在、オピオイド投与患者に対する病院規模のリスク軽減と患者安全向上のための、指導的な実践プログラム(Reducing Adverse Drug Events due to Opioids; RADEO)⁶があり、経験豊富な指導者がSHMから派遣されている。このプログラムでは、病院規模のチームが各施設でのオピオイドの処方と投与の質と安全性を向上させられるように、医療の質改善ならびに痛み管理の専門家たちが指導にあたっている。このプログラムでは、多くのリスク評価法とリスク軽減策が検討されている。そのひとつに、STOP-BANG(図1)がある。これは、閉塞性睡眠時無呼吸の術前スクリーニングで、適切な術後の持続的気道陽圧法(CPAP)ならびに呼吸モニタリ

図1: STOP-BANG¹¹

1. いびき(Snoring) — 大きないびきをしますか?
2. 疲労(Tired) — 一日中のけん怠感、疲労、眠気は頻繁にありますか?
3. 観察(Observed) — 眠っている間に呼吸が停止するのを見たと言われたことはありますか?
4. 血圧(Blood Pressure) — 高血圧の治療を受けていますか?
5. BMIが35kg/m²を超えていますか?
6. 年齢(Age)が50歳を超えていますか?
7. 頸圍(Neck)が40cmを超えていますか?
8. 性別(Gender) — 男性ですか?

これら8つの質問のうち3つ以上に「はい」と答えた患者は閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)のリスクが高い。「はい」が3つ未満の患者は、低リスク。

¹¹ Chung F, Abdullah HR, Liao P. STOP-Bang Questionnaire: a practical approach to screen for obstructive sleep apnea. Chest 2016;149:631-8. より引用改変。



このAPSFニュースレター6月号で、新しいAPSFのロゴとブランドを紹介しています。麻酔科領域の患者安全に対する私たちの新しい誓約を反映させるために、Communications Committeeが、現代的で活力ある新しいロゴを制作してくれました。

The Joint Commissionが強調するのは、痛み評価と治療リスクのモニタリング

グのためのトリアージが含まれる。電子カルテによる警告もまた検討されている。これは、年齢と腎機能に加えて、特定の高リスク患者、薬品、相互作用に対する薬学的スクリーニングによる方法である。

現在のところ、100%の精度でOIVIに関する患者リスクを特定できる包括的な方法はない。ただし、各施設が直面している課題の分析に基づけば、我々の推奨は次の通りとなる。すなわち、すべての病院で、OIVIを減らすために、チーム規模で、測定しながら、監視しながら、それぞれのアウトカムに基づいて調整しながら、リスクの評価法と軽減策をもつことである。

戦略2: 処方ガイドラインと標準

The Joint CommissionのR³レポートでは、病院が非薬物的な痛みの治療をおこなえることと、痛みの治療計画が各患者の病歴、臨床的な状態、ケアの目標に基づくものであることが求められている。さらに、施設内の処方業務を改善するために考慮すべき他の要素もある。

我々は以下のことを推奨する。

- 痛み管理を担当する医師の明確化**、術後は特に。段階ごとに責任医師が代わっていくことを、患者、看護師、薬剤師も共通認識する必要がある。痛み管理を担当する医師は、救急外来(救急医)、PACU(麻酔科医)、ICU(集中治療医)、内科/外科病棟(ホスピタリストまたは外科医)といったように、病院内で場所によって異なっていてよい。
- 申し送りの標準化**をして、直近(通常は4時間以内、長時間作用型あるいは長期放出型オピオイドについては24時間以内)のオピオイド投与をすべて含むようにする。
- 標準化されたオーダーセット**を使用して、非薬物的な方法を含む多角的(multimodal)なオーダーがされることは、推奨すべきであり、理想的には必須とすべきである。これは、PCAを使用する場合に特に重要である。オーダーセットは、最新の処方安全基準を遵守しており、処方指示と限度を明確に示しているべきである。

例えば、範囲をもたせた処方の場合に、最大投与量は通常量の2倍までで最小投与量の4倍までとすべきであり、その処方指示を軽度、中等度、重度のどの痛みに対して使用するのかわさすべきである。「dose stacking(投与の積み重ね)」を避けるために、投与間隔は十分に空けるべきである。薬剤師は、すべ

表1: オピオイド誘発性換気障害(OIVI)のリスク因子

これらのリスク因子の1つ以上が当てはまれば、患者のリスクが高いことを示している。

年齢 >55歳
肥満(例: body mass index (BMI) $\geq 30\text{kg/m}^2$)
未治療の閉塞性睡眠時無呼吸
いびきや目撃する無呼吸の既往
日中の過剰な眠気
頸囲 $\geq 44.45\text{cm}$
既存の肺か心臓の疾患または機能障害(例: 慢性閉塞性肺疾患、うっ血性心不全)
喫煙者(>年間20箱)
米国麻酔科学会(ASA)PS分類の3-5
ベンゾジアゼピンや抗ヒスタミン薬などの鎮静薬の併用投与
オピオイドを投与されることがない患者に対するオピオイド持続投与(例: 基礎流量ありのIV PCA)
オピオイド治療の最初の24時間(例: 術後24時間は、手術を受けた患者にとっての高リスク期間)
長時間の手術(>2時間)
十分な換気を妨げうる、胸部およびその他の部位の大きな切開
多量の単回ボラス注入法
ナロキソン投与: ナロキソンを投与された患者は、呼吸抑制のエピソードをさらに発現するリスクが高い

オピオイド摂取量が多い:

麻酔後ケアユニット(PACU)でモルヒネ10mg(またはそれと同等)よりも多く投与された、オピオイドを投与されることがなかった患者
各自の通常の1日用量に加えてかなりの量のオピオイドを必要としているオピオイド耐性患者(例: 持続性の痛みのために術前からオピオイドを投与されており、PACUで数回オピオイドのボラス静注を受けた後、術後に高用量のIV PCAが開始された患者)

Pasero C, McCaffery M. Pain assessment and pharmacologic management. St. Louis: Mosby, 2011, p.516. より引用改変。

てのオーダーセットを確認して承認しておくべきである。

- 持続的な痛みが予想される入院患者には、**鎮痛薬の定期投与**をおこなうべきである。定期投与は、長期的にオピオイドが投与されている患者にとっても、オピオイド退薬症状を避けるために必要である。患者がオピオイド

を投与されることがない場合は、定期投与する鎮痛薬は非オピオイドにしたほうがよい。

- オピオイドの段階的減量(de-escalation)**は、オピオイドを投与されるすべての急性痛患者でおこなわれるべきである。オピオイド

鎮痛薬の処方業務を改善しうる要素

の段階的減量は、毎日再オーダーを要する仕組みや警告として、あるいは薬剤師の照会や勧告として、オーダーセットに組み込むことができる。有効期限のないオピオイドの指示は、一切やめるべきである。

戦略3: 患者評価とモニタリング標準

リスク評価と同様に、オピオイドを投与されている患者の最適なモニタリングについての明確なエビデンスは不足している。The Joint Commissionの標準では以下が求められている。¹

1. 全国処方薬モニタリングプログラム (Prescription Drug Monitoring Programs; PDMP) およびデータベースへのアクセスができること。
2. 病院経営陣と医療スタッフが共に必要と考える、パルスオキシメトリやカプノグラフィなどのモニター機器が使用可能なこと。
3. 各病院で、患者の年齢、状態、認知機能に適した痛みのスクリーニング、評価、再評価の標準があること。
4. 各患者の痛み管理計画は、患者中心のものであり、現実的かつ測定可能な期待値に基づいており、治療目標に基づいており、患者および(または)家族の教育と対になっていること。

さらに、Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) は、投与頻度、投与方式、投与期間に基づいて、オピオイド静注投与を受ける術後患者のリスク評価をおこなうことを求めている。そして、何をモニターするか、(リスク別の) モニタリング頻度、目標への進捗状況、副作用、有害事象について、各病院で対処しなければならないとしている。⁷

最良の方法をいくつか推奨する。

1. OI/Mイベントの75%は、術後24時間以内に発生している。⁸したがって、この期間のリスクに特に焦点を当てるべきであり、オピオイド投与を受けている患者、特に睡眠時呼吸障害を有する(またはそのリスクがある)患者に対しては、呼吸モニタリングとパルスオキシメトリ装着を考慮する必要がある。
2. PCAにより、または脊髄くも膜下腔や硬膜外腔にオピオイドを投与されている患者の術後管理では、酸素化と換気の持続的なモニターを使用することを、APSFは提案している。⁹

3. 痛みの評価は、数値的(1-10)または主観的(軽度、中等度、重度)な尺度のみに基づくべきではない。その患者の治療目標(例えば、運動できることや睡眠できることなど)に結びつく機能的基準を、痛みの評価に含めるべきである。痛みの評価はまた、看護の視点からの判断、患者の意見提供、治療の目標にも基づいて行われるべきである。

4. オピオイド投与を受けている患者全員に対して、オピオイド投与後も含め、適切な間隔で定期的に看護師が鎮静レベルの評価をおこなうべきである。鎮静レベルの評価は、オピオイドの静注後は約15分、経口投与後は約30分で行なわれるべきである。オピオイドの鎮静作用を評価するために使用される最も一般的な鎮静スケールは、Pasero Opioid-induced Sedation Scale (POSS)である。¹⁰ POSSは、ほとんどの電子カルテで看護フローシートの一部になっている(図2)。頓用または定期のオピオイドならびに他の鎮静薬の投与に関する決定をするために、看護師は、鎮静スケール、痛みスコア、看護の視点からの判断および機能の観察を用いるべきである。
5. オキシメトリとカプノグラフィによる持続的なモニタリングを組み込んだプロトコルを作成

している病院管理者たちは、これらのモニターの利点と限界を認識し、アラーム疲れの真の危険性と、臨床的に意味のあるアラーム閾値を設定することの難しさとをよく理解しておくべきである。

戦略4: 医療スタッフの関与

The Joint Commissionのオピオイド安全標準の実施をはじめとする、各病院でのこの活動を成功させるためには、施設をあげた支援を受けることが不可欠である。支援はあらゆるレベルで行われなければならない。「オピオイド安全委員会」を後援する病院幹部は、病院の使命と展望に沿って、統治体制とこの活動の憲章とを確立させることを支援すべきである。さらに、後援する病院幹部は、活動予算、購買資本、活動の管理、臨床スタッフがこの活動に専任する時間、事務的な支援、情報技術(IT)、データ収集、データ分析担当者といった必要な資源を集めるうえで不可欠である。

臨床現場での変革は、最前線の臨床スタッフが計画し、医療スタッフの指導者と管理者が促進すべきである。異なる専門分野の医師たち、看護師、医療の質改善スタッフ、薬剤師、IT担当者など多職種が関与する専門委員会によ

図2: Pasero Opioid-induced Sedation Scale (POSS)

S = 眠っている、容易に覚醒する

許容できる; 何もする必要はない; 指示通りオピオイドの投与量を増やしてよい。

1. 覚醒していて清明

許容できる; 何もする必要はない; 指示通りオピオイドの投与量を増やしてよい。

2. やや眠そう、容易に覚醒する

許容できる; 何もする必要はない; 必要であればオピオイドの投与量を増やしてもよい。

3. 会話中に頻繁に眠そうになり、促せば覚醒するが、眠くなり寝てしまう

許容できない; 鎮静レベルが3未満で安定し、呼吸状態が適切となるまで、呼吸抑制および鎮静レベルを注意深く監視する; オピオイド投与量を25~50%減量する、または処方医か麻酔科医に指示を仰ぐこと; 禁忌でなければ、アセトアミノフェンやNSAIDsなどの非鎮静性非オピオイド鎮痛薬の投与を考慮する。

4. 言語的または身体的な刺激に対して、穏やかで、最小限の反応しかないまたは無反応

許容できない; オピオイドを中止する; ナロキソンの投与を検討し、処方医か麻酔科医に通知する; 鎮静レベルが3未満で安定し、呼吸状態が適切となるまで、呼吸抑制および鎮静レベルを注意深く監視する。

オピオイド安全活動を開始する際のキーポイント

で、最も効果的にこれを達成することができると。さらに、The Joint Commissionは、医療スタッフが、測定標準の確立やデータ分析などの、医療の質改善業務に、継続的に関与することを求めている。

尊敬を集める特別な医師の存在が、成功のためには重要だと我々は考えている。この医師はその委員会を牽引し、この活動において医療スタッフの代表となる。この特別な医師が、変革を推進するために役立つ政治的知識も合わせて持っているのが理想的である。

医療スタッフを関与させるためのその他のキーポイント

1. 目的に合った声明を作成する。簡潔で一貫性があり、この問題に興味を持った関係者が理解しやすいものであるべき。声明のなかで、オピオイドに関する安全性向上の活動が、病院にとってなぜ重要なかを説明する。「私たちの病院では、きたる2019年とそれ以降、オピオイドに関連する重篤な有害事象は発生させません」というようなものが声明の一例である。
2. 必ずしも全員がオピオイド安全活動に初めから参加するわけではないことを認識しておく。問題や懸念を予測して、対策を準備しておく。この活動に誰もが価値を見出せるように支援する。データの共有と患者安全に関するエピソードの共有は効果的である。自分の関与が、患者のケアにとって本当に重要であることを、全員に理解してもらう。
3. 重要人物たちを特定し、早期に関与させ、支援を得る。彼らは、活動の成功を担保し、スタッフを動機づけて関与させるために必要である。彼らはまた、貴重なフィードバックを提供し、変革のための戦略を策定するのに役立つ。

4. 各施設で、現状でどこまでできているかを測定し、達成可能かつ測定可能な目標を設定する。進捗状況を評価するためのスコアカードを作成する。データは透明性を保ち、解析結果を広く周知する。
5. 信頼できる環境を構築する。ポイントのひとつに、この活動に参加するために作業負担を増やすようにスタッフに求めてはいけなことが挙げられる。
6. 変革を管理することに集中する。既存の臨床業務フローに組み込まれたときに変革がより容易になることを常に覚えておく。また、データ収集が負担になる場合があるので、どの項目を測定するかをデザインする際に、データ収集にかかる時間を考慮することも覚えておく。

結語

呼吸不全や死亡に進展するOIVIは予防可能である。オピオイド関連の有害事象は、転帰を改善してより安全な患者ケアを作っていくために、現状の臨床業務、各施設のシステム、行動変化について考える機会を提供している。The Joint CommissionのR³レポートならびに関連する標準は、すべての認定施設が包括的なオピオイドの処方と投与の安全計画を持つことを求めている。病院幹部と医療スタッフのリーダーたちは、これらの標準に沿うことを、我々は推奨する。それも、単に準拠するというだけではなく、病院内のオピオイドの処方と管理の安全性を向上させ、OIVIのリスクを軽減する機会としてこれを捉えるのである。

Dr. Fredericksonは、CHI Health (ネブラスカ州オハマ)の病院医学の医療ディレクターであり、Creighton University School of Medicineの臨床助教授である。

Dr. Lambrechtは、Creighton University School of Medicineの助教授(日本の講師・助教に相当)であり、CHI Health Creighton University Medical Center-Bergan Mercyのスタッフ医師である。

両著者とも開示すべき利益相反はない。

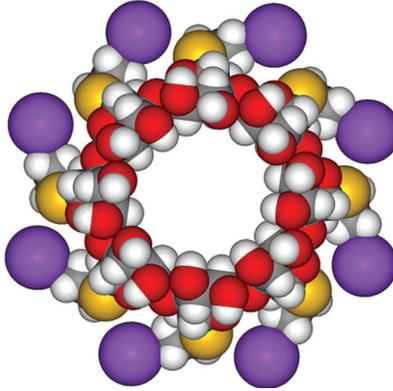
参考文献

1. Guidelines: Joint Commission enhances pain assessment and management requirements for accredited hospitals. The Joint Commission Perspectives 2017;37:1-4. Available at https://www.jointcommission.org/assets/1/18/Joint_Commission_Enhances_Pain_Assessment_and_Management_Requirements_for_Accredited_Hospitals1.PDF Accessed March 2018.
2. Davies EC, Green CF, Taylor S, et al. Adverse drug reactions in hospital in-patients: A prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One* 2009;4:E4439.
3. Dahan A, Aarts L, Smith TW. Incidence, reversal, and prevention of opioid-induced respiratory depression. *Anesthesiology* 2010;112:226-238.
4. Association for the advancement of medical instrumentation. Infusing patients safely: priority issues from the AAMI/FDA Infusion Device Summit. 2010;1-39.
5. Reed K, May R. HealthGrades patient safety in American hospitals study. *HealthGrades* March 2011;5:1-34.
6. www.hospitalmedicine.org/clinical-topics/opioid-safety/. Accessed March 2018.
7. Center for Clinical Standards and Quality/Survey & Certification Group. Memorandum for requirements for hospital medication administration, particularly intravenous (IV) medications and postoperative care of patients receiving IV opioids. Center for Medicare and Medicaid Services. March 14, 2014. <https://www.cms.gov/Medicare/Provider-Enrollment-and-Certification/SurveyCertificationGenInfo/Downloads/Survey-and-Cert-Letter-14-15.pdf>. Accessed March, 2018.
8. Jungquist CR, Smith K, Nicely K, et al. Monitoring hospitalized adult patients for opioid-induced sedation and respiratory depression. *Am J Nurs* 2017;117:S27-S35.
9. Weinger MB, Lee LA. No patient shall be harmed by opioid-induced respiratory depression. *APSF Newsletter* 2011;26:21-40. https://www.apsf.org/newsletters/html/2011/fall/01_opioid.htm
10. Pasero Opioid-Induced Sedation Scale (POSS) [Online]. Available: <https://www.ihatoday.org/uploadDocs/1/paseroopioidscale.pdf>. Accessed August 5, 2015.
11. Chung F, Abdullah HR, Liao P. STOP-Bang Questionnaire: a practical approach to screen for obstructive sleep apnea. *Chest* 2016;149:631-8.

日本でのスガマデクス使用とスガマデクスによるアナフィラキシー発生の現状

Tomonori Takazawa, MD, PhD; Katsuyuki Miyasaka, MD, PhD; Tomohiro Sawa, MD, PhD; Hiroki Iida, MD, PhD 著

Sugammadex (スガマデクス) は合成シクロデキストリン誘導体で、アミノステロイド筋弛緩薬、特にロクロニウムを包接して筋弛緩効果から回復させる。スガマデクス (ブリディオ[®], Merck & Co., Inc. の子会社の Merck Sharp & Dohme B.V.) は、2008年に欧州連合で、その後2010年4月に日本で発売が開始された。日本でスガマデクスは、発売以来広く使用されている。2010年の日本のスガマデクスの売上高は\$51,880,000に達し、世界で2番目の売上高のスペイン (\$11,376,000) の4倍以上だった (Merck & Co., Inc. の子会社 MSD K.K. から入手したデータ)。¹ 日本でスガマデクスは、発売後7年間で合計11,053,680 バイアルが販売された (© 2018 IQVIA/IMS-JPN (Japan) JPM (Japan Pharmaceutical Market))。2010年4月から2017年6月までのJPMに基づく計算 (許可を得て転載)。1人の患者に複数バイアル使用することがあるため、スガマデクスを投与された患者数は正確には分からない。ほとんどの場合で1人の患者に1バイアル使用されたと仮定すると、発売後8年間で日本の人口の約10%にスガマデクスが投与されたことになる。日本では、スガマデクスの発売前はアトワゴリバース[®] (ネオスチグミンとアトロピンの混合製剤) が筋弛緩薬の効果の拮抗として用いられていた。ネオスチグミンの

Fvasconcelos 著 (自作) [バブリックドメイン], ウィキメディア・コモンズから
スガマデクス・ナトリウムの空間充填モデル

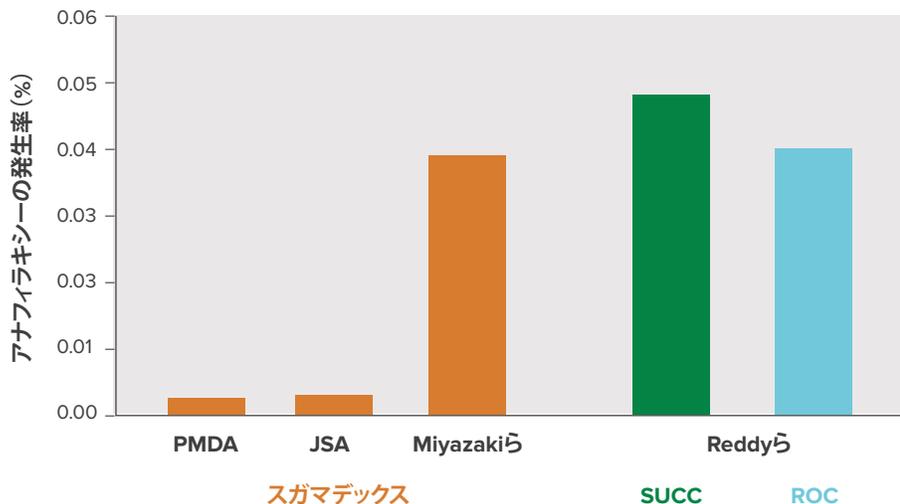
正確な有害事象発生率は文献では見出せない。しかし、ネオスチグミンは神経筋遮断からの回復のために何十年にもわたって使用されていたにもかかわらず、有害事象の症例報告はほんの数例である。アトワゴリバース (6ml) 1本の費用は約\$6 (米ドル) で、容量200mgのスガマデクス1本の費用は約\$90である。この驚くべき価格差にもかかわらず、アミノステロイド筋弛緩薬の効果から確実に回復させることができるため、スガマデクスは急速に普及している。日本で広く使用されているその

他の要因としては、患者の経済的負担を大幅に軽減する日本独自の健康保険制度や、製薬会社の積極的な販売促進などがある。その結果、多くの日本の麻酔科医は、麻酔中に使用する薬を選択する際に価格をあまり考慮しない。

スガマデクスによるアナフィラキシーに関する報告が日本でいくつかある。¹⁴ 日本の医薬品医療機器総合機構 (PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) 医薬品や医療機器を取り扱う食品医薬品局 FDA: Food and Drug Administration に似た機関) の有害事象データベースによると、2010年4月から2017年6月までに284例のスガマデクスによるアナフィラキシーが報告されている。このうち、268例はMSDによって報告され、残りの16例は医療機関から直接報告された。政府の規定に従って、MSDによって報告された症例はすべて重大である一方で、医療機関から直接報告されたものの中には重大でない事例も含まれていた。全284例中、アナフィラキシーショックとして157例、アナフィラキシー反応として88例、アナフィラキシー様ショックとして4例、アナフィラキシー様反応として35例が報告されている。これらの報告でアレルギー反応を記述するために様々な名称が使用されているのは、日本でのアナフィラキシーの定義が一貫していないことによると考えられる。以前は、IgEが関与するアレルギー事象はアナフィラキシーと呼ばれ、IgEが関与しないアレルギー事象はアナフィラキシー様反応と呼ばれていた。「アナフィラキシー様反応」という用語の使用は、今は推奨されていない。⁵ PMDAに報告された症例数および総販売数に基づく、スガマデクスによるアナフィラキシーの発生率は約40,000件に1例 (0.0025%) であると推定される。

2013年6月に報告された日本麻酔科学会 (JSA) のデータによると (MSDの報告に基づく)、2010年4月から2013年10月までに95例のスガマデクスによるアナフィラキシーが発生した (死亡例なし)。⁶ 調査期間中にスガマデクスを投与された推定患者数 (309万人) に基づく、スガマデクスによるアナフィラキシーの発生率は100万回の投与あたり約29回 (1:34,483,0.0029%) と算出される。⁶ この推定値は、PMDAデータベース (図1) から得られ

図1: スガマデクス、サクシニルコリン、ロクロニウムのアナフィラキシー発生率の比較。



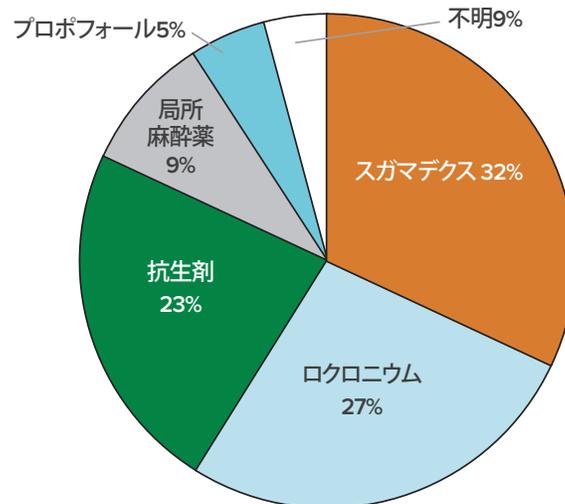
PMDA: 独立行政法人医薬品医療機器総合機構
JSA: 日本麻酔科学会
SUCC: サクシニルコリン
ROC: ロクロニウム

スガマデクス・アナフィラキシーの発生率はサクシニルコリンとロクロニウムと同等である可能性がある

た数値に近似している。使用されたデータが主に同じ情報源、すなわちMSDからの報告に基づいているため、PMDAおよびJSAの推定値の類似は意外ではない。しかし、これらの報告がアナフィラキシーのすべての症例を把握しているとは考えにくい。これらのデータからスガマデクスによるアナフィラキシーの発生率を正確に推定できるかどうかは不明である。最近の日本の単一施設研究では、3年間の研究期間中に6例のアナフィラキシーがスガマデクスに起因すると疑われた。この研究は15,479人の患者が対象で、スガマデクスによるアナフィラキシーの発生率は約2,500例に1例(0.039%)であると推定されている。⁷ この日本での研究の著者らは、ニュージーランドの2施設から報告された観察研究を参照として挙げており、その研究では、サクシニルコリンとロクロニウムによるアナフィラキシーの推定発生率がそれぞれ0.048%と0.04%であることが示されている。⁸ 日本の研究の著者らは、スガマデクスによるアナフィラキシーの発生率はサクシニルコリンとロクロニウムによるアナフィラキシーの発生率とほぼ同等であると結論づけた(図1)。⁷ 重要なことは、スガマデクスによるアナフィラキシーの発生率は、PMDAおよびJSAによって報告されたものより約13倍高くなっていることである。

JSAによって報告された95例のアナフィラキシーのうち76例は、スガマデクスによるアナフィラキシーの発症時間を明示している。JSAの調査によると、スガマデクスによるアナフィラキシーは、発症時間が確定された76例のうち、投与後5分以内の発症が50例(65.8%)、投与後10分以内の発症だと66例(86.8%)になる。⁶ これは、スガマデクスによるアナフィラキシーの最近の総説とは対照的であり、その総説では、最も遅い発症はスガマデクス投与後4分であり、平均値は約2分であったと報告されている。⁹ スガマデクスは、多くは手術終了後の抜管前に投与されるが、抜管後にスガマデクスによるアナフィラキシーが起こる可能性がある。スガマデクスによるアナフィラキシーの症状としては、気道浮腫や気管支痙攣を含む呼吸器系が多く報告されている。動脈血酸素飽和度の低下は、スガマデクスによるアナフィラキシーの約半分で報告されている。⁹ 抜管後に重度の呼吸器症状が現れる場合は、再挿管またはその他の治療が必要となる。症状の発見が遅れた場合、患者の生命が重大な危険にさらされる可能性がある。抜管直後に患者をPACU、ICU、または他の病棟に移送する施設で

図2: 周術期にアナフィラキシーを引き起こす薬物。



複数の原因薬物のある患者が含まれていたため、合計は100%を超えている。

は、患者が嚴重に看視されない期間があり、診断と治療が遅れる可能性がある。⁶ したがって、スガマデクスを投与された患者は、投与後少なくとも5分間は手術室内で注意深く観察する必要がある。さらに、移送中にも注意深く観察する必要がある。

アナフィラキシーの確定診断は、アナフィラキシーの臨床診断基準、血中ヒスタミンおよび/またはトリプターゼ高値、および皮膚試験による原因薬物への陽性反応を満たさなければならない。¹⁰ 本記事の著者らは、2012年5月から2016年3月までの4年間に、群馬大学病院および近隣医療機関で起きた周術期アナフィラキシーの患者22人に対し、原因薬物を特定するため皮膚試験を実施した。周術期アナフィラキシーの原因薬物は、22例中20例で同定された。周術期アナフィラキシーの原因薬物上位3つは、スガマデクス8例(32%)、ロクロニウム6例(27%)、抗生剤5例(23%) (図2)であった。この研究に関与した施設では、各薬物を投与された患者総数を追跡しなかったため、各薬物によるアナフィラキシーの発生率は不明である。しかし、この研究で、周術期アナフィラキシーの最も一般的な原因薬物がスガマデクスであることは事実である。これらの結果は、2016年福岡で開催された日本麻酔科学会第63回学術集会で発表された。宮崎らによる日本の単一施設でのスガマデクスによるアナフィラキシー疑い症例の研究では、血漿トリプターゼ値が上昇したのは調査された6人の患

者のうち1人だけで、スガマデクスによるアナフィラキシーの診断は、臨床症状の出現のタイミングに基づいていた。⁷ 皮膚試験はアナフィラキシーの原因薬物を特定するためのゴールドスタンダードだが、いくつかの欠点がある。皮膚試験は、アナフィラキシーを再誘発する可能性が低いけれどもある。さらに、皮膚試験中に痛みを経験することがある。特異的IgE測定は、アレルギー試験のためのイン・ビトロの代替方法だが、血液サンプルを必要とする。また、スガマデクスの特異的IgEの検出はまだ報告されていない。近年、好塩基球活性化試験がスガマデクスによるアナフィラキシーの診断に使用できることが示唆されている。¹¹ 他の薬物によるアナフィラキシーと同様に、複数の検査を実施することは、スガマデクスによるアナフィラキシーの診断の精度を高めるために必要である。

結語

私たちは、スガマデクスによるアナフィラキシーの発生率に関するPMDA、JSA、および宮崎らの報告にあるデータを提示した。報告された研究間でのスガマデクスによるアナフィラキシー発生率のばらつきと、真の分母となる投与されたスガマデクス総数が分からないことを考慮すると、現時点で正確な発生率を推定することはできない。PMDAとJSAによる報告は、医師が自主的にアナフィラキシー症例を報告するという仕組みのため、アナフィラキシーの全症例を把握しているとは考えにくく、過小

スガマデクス・アナフィラキシーは抜管後に起きることがある

評価につながる。その一方、宮崎らの研究は、少数、単一施設の診療、および不十分な検査などの制限がある。JSAは毎年会員施設に「事故事例」（麻酔科医に見越せなかった合併症症例）の発生報告を提出するよう求めているが、その主な目的は個々の薬によるアナフィラキシーの発生率を推定することではない。したがって、日本および世界各国におけるスガマデクスによるアナフィラキシーの発生率を決定するためにはさらなる研究が必要である。

スガマデクスは日本で急速に普及してきたが、これは麻酔科医の多くがその有効性を確信していることによるものと考えられる。しかし、スガマデクスを安全に使用するためには、麻酔科医は、アナフィラキシーの可能性を認識し、投与後少なくとも5分間は患者を慎重に観察する必要がある。

高澤医師は、群馬大学病院の集中治療室の講師である。

宮坂医師は、聖路加国際大学の周麻酔期看護学教授である。

澤医師は、帝京大学麻酔科の教授である。

飯田医師は、岐阜大学大学院医学系研究科の麻酔・疼痛制御学分野主任教授である。

著者は全員、日本麻酔科学会安全委員会の委員である。著者はこの記事に関与してこれ以上の開示はない。

参考文献

1. Takazawa T, Tomita Y, Yoshida N, et al. Three suspected cases of sugammadex-induced anaphylactic shock. *BMC Anesthesiol* 2014;14:92.
2. Godai K, Hasegawa-Moriyama M, Kuniyoshi T, et al. Three cases of suspected sugammadex-induced hypersensitivity reactions. *Br J Anaesth* 2012;109:216–8.
3. Obara S, Kurosawa S, Honda J, et al. Cardiac arrest following anaphylaxis induced by sugammadex in a regional hospital. *J Clin Anesth* 2017;44:62–3.
4. Nakanishi T, Ishida K, Utada K, et al. Anaphylaxis to sugammadex diagnosed by skin prick testing using both sugammadex and a sugammadex-rocuronium mixture. *Anaesth Intensive Care* 2016;44:122–4.
5. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832–6.
6. Takazawa T, Mitsuhashi H, Mertes PM. Sugammadex and rocuronium-induced anaphylaxis. *J Anesth* 2016;30:290–7.
7. Miyazaki Y, Sunaga H, Kida K, et al. Incidence of anaphylaxis associated with sugammadex. *Anesth Analg* 2017; Oct 19. doi:10.1213/ANE.0000000000002562. [Epub ahead of print]
8. Reddy JI, Cooke PJ, van Schalkwyk JM, et al. Anaphylaxis is more common with rocuronium and succinylcholine than with atracurium. *Anesthesiology* 2015;122:39–45.
9. Tsur A, Kalansky A. Hypersensitivity associated with sugammadex administration: a systematic review. *Anaesthesia* 2014;69:1251–7.
10. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Emala CW. Anaphylaxis and anesthesia: controversies and new insights. *Anesthesiology* 2009;111:1141–50.
11. Takazawa T, Horiuchi T, Yoshida N, et al. Flow cytometric investigation of sugammadex-induced anaphylaxis. *Br J Anaesth* 2015;114:858–9.

Corde D, Gravenstein N. スガマデクス:アナフィラキシーのリスク. *APSF Newsletter* 2018;33:13.

論説:

スガマデクス:アナフィラキシーのリスク

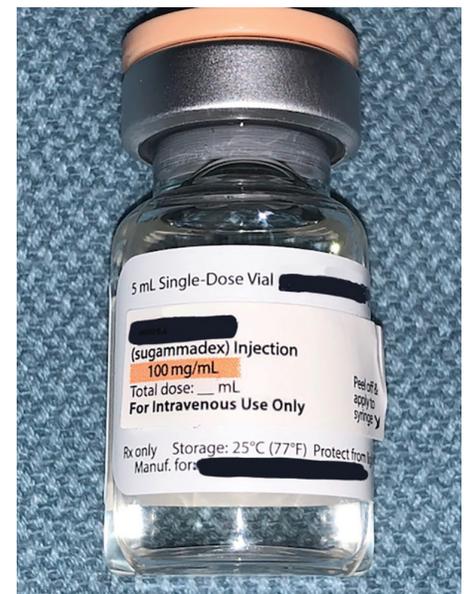
David Corda, MD; Nikolaus Gravenstein, MD 著

私たちの製薬施設では新しい物質が頻りに生成される。それらが診療に実体的な影響を与えれば、すばらしい臨床の補助となり得る。試験に合格できないものもあるが、合格するものもある。スガマデクスは後者の例である。ヨーロッパ(2008年)または日本(2010年)よりずっと遅れてFDAの承認を得て米国で発売開始となった(2015年12月)。現在では、この薬の使用患者経験が何年も蓄積されてきている。このAPSF Newsletterの記事で、高澤医師らは、日本の経験について詳しく説明しており、人口の10%までもが既にスガマデクスに暴露されていると推定している。¹どんな薬でも、特に新しいものでは、重大なアレルギー反応の懸念が根底に常にある。事実、FDAは、過敏性反応の懸念を主張して、米国でのスガマデクスの承認を数回延期した。²

ほとんどのスガマデクスの過敏性反応は、くしゃみ、吐き気、発疹、蕁麻疹などの軽度の症

状を引き起こすが、気道浮腫、気管支痙攣、心血管虚脱などの生命を脅かす可能性のある症状を伴うアナフィラキシーのリスクがわずかだが実際にある。スガマデクス「アナフィラキシー」のメカニズムは不明なままだが、繰り返し暴露(多くの場合避けられない患者もいる)してもリスクは増大しないようであることは安心材料ではある。興味深いことに、過敏性反応のリスクは、投与量が多いほど増加するようである。²

高澤医師らは、日本での経験で、これまでの情報では実際にスガマデクスによるアナフィラキシーの実際のリスクを決定するのは非常に困難であると指摘している。著者らは、発生率を0.0025%から0.039%の範囲と報告している。これは、日本のPMDAのデータを使用するか、単一施設研究の報告を使用するかによって、15倍の差がある。著者らが示唆しているように、このばらつきは多くは、認識、診断確定、そ



スガマデクスのリスクに関する論説の続き

しておそらく最も重要なのは自主的な報告の難しさに由来している。米国も同様の自主的な報告(分子のため、発生率報告されたアナフィラキシーの症例数/曝露患者総数)を正確に推定することが困難になっている。では、分かっていることは何か? Merck and Co.の添付文書には、健康被験者で過敏性反応0.3%と驚くべき発生率が記載されている。³これは、高澤医師らによって報告された発生率よりも何倍も高く、私たち独自の2年間の臨床経験をはるかに超えるものである。究極的に、アナフィラキシーは、患者と医療関係者にとって、起こるか起こらないか、の二元事象である。

それでは、私たちはこの新薬とアナフィラキシー反応の可能性への懸念について高澤医師らから何を学ばいいか? スガマデクスアナフィラキシーは、手術室で見られる他のアナフィラキシー反応とどう違うか? 歴史的に、ほとんどの術中アナフィラキシーは、抗生剤、筋弛緩薬、またはラテックスによって起こっているが、現代の手術室ではラテックス製品ははるかに少なくなったため、ラテックスアレルギーは減少している。⁴高澤医師らが参照しているように、スガマデクスに対する実際のアナフィラキシー率がロクロニウムのアナフィラキシー率とほぼ同じと推定すると、術中アナフィラキシーの総発生率は少なくとも3分の1増加すると推定できる。現在の術中アナフィラキシーの割合が1:10-20,000であるとすると、術中アナフィラキシーの総発生率は1:6-14,000に増加する可能性がある。⁴

抗生剤、筋弛緩薬、ラテックスでは、一般的に手術の早い段階でアレルギー反応が見られる。これらとは異なり、スガマデクスは通常、症例の終わりに投与される。従って、明確な違いは、アナフィラキシー発症と看視のタイミングが、今までなら予期しない時間帯に起こり得るということである。スガマデクス・アナフィラキシーの発生は、投与5分以内に起こると思われる。⁵興味深いことに、スガマデクスによるアナフィラキシーの可能性は、用量に関連するようである。³したがって、アナフィラキシーの発生率を低下させるために最小有効量を使用することは理にかなっている。おおよその目安として、ロクロニウム1mg

を包接/拮抗するためには4mg(厳密には3.57mg)のスガマデクスが必要でありしたがって、ほとんどの場合、投与量200mgで十分である。⁶

スガマデクスの重大なアナフィラキシーが発生した場合、最初の治療はエピネフリンの少量ボラスを反応に応じて調整することで、その後必要に応じてエピネフリンを持続静注する。⁷私たちの施設からMedWatchに報告された1例として、非ステロイド性抗炎症薬に対するアナフィラキシーの既往のある高齢男性の症例がある。症例の終わりにロクロニウムを2mg/kgのスガマデクスでリバースした。1分後、患者の血圧は収縮期40台まで低下し、酸素飽和度低下、皮膚の紅潮、重度の気管支痙攣を伴った。患者はエピネフリン静注(20 μ g3回ボラス)、ジフェンヒドラミン(50mg)、デキサメタゾン(12mg)およびファモチジン(20mg)で治療された。患者の症状は10分ほどで落ち着いたが、低用量のエピネフリン持続静注を短時間行った。トリプターゼ値は74ng/mLと有意に上昇していた。⁸これは、私たちの施設で約4,500人の患者がこの薬物を投与されて最初のスガマデクス・アナフィラキシーの症例であった。約1年後の第2の症例では、心血管虚脱を伴わない気管支痙攣のみを呈し、20 μ gのエピネフリンボラス投与により改善した。症例報告や個人的な経験により、スガマデクス・アナフィラキシーは通常の治療に反応すること、私たちの施設での発生率は<1:4,000(0.025%未満)であることが確認されており、安心材料といえる。

要約すると、スガマデクスのアナフィラキシーは、潜在的には重大な結果となりうるものであり、高澤らの報告のように、不明確ではあるが低頻度で確実に発生する。過去の静脈内曝露歴なしに起こることがある。重要なこととして、アナフィラキシーはスガマデクスの投与量が多いほど起こりやすく、症例の終わりに(曝露から5分以内に)起こり、標準的なエピネフリンによるアナフィラキシー治療に反応する。

Dr. Cordalは、University of Floridaの麻酔科助教授(日本の講師・助教に相当)であり、多専門麻酔主任である。

Dr. Gravensteinは、University of FloridaのJerome H. Modell麻酔科教授、脳神経外科教授、歯周病学教授である。

どちらの著者も、この記事に関連する開示はない。

参考文献

1. Takazawa T, Katsuyuki M, Sawa T, et al. The current status of sugammadex usage and the occurrence of sugammadex-induced anaphylaxis in Japan. *APSF Newsletter* 2018;33:1.
2. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/022225Orig1s000SumR.pdf. Accessed March 2018.
3. Bridion® Prescribing Information. Accessed on March 29, 2018. https://www.merckconnect.com/bridion/dosing.html?gclid=CjwKCAjwwPFVBRBIeIwAdkM0H-RmYcD7oNbtDcOS7toDoUuYjy4YMCBaNzrdE3x3zT-CLAbow4mMMwxoCF5cQAvD_BwE&gclid=aw.ds. Accessed March 2018.
4. Mertes PM, Malinowsky JM, Jouffroy L, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. *Journal of Investigational Allergy and Clinical Immunology* 2011;21:442.
5. Tsur A., Kalansky A. Hypersensitivity associated with sugammadex administration: a systematic review. *Anaesthesia* 2014;69:1251-1257.
6. Brull SJ, Kopman AF. Current status of neuromuscular reversal and monitoring challenges and opportunities. *Anesthesiology* 2017;126:173-190.
7. McEvoy MD, Thies KC, Einav S, et al. Cardiac arrest in the operating room: part 2—special situations in the perioperative period. *Anesthesia & Analgesia* 2018; 126:889-903.
8. Schwartz L. (2018). Laboratory tests to support the clinical diagnosis of anaphylaxis. In J.M. Kelso (Ed.). Accessed on March 5, 2018 from <https://www.uptodate.com/contents/laboratory-tests-to-support-the-clinical-diagnosis-of-anaphylaxis?source=see-link#H3>

リドカイン全身投与:術後疼痛管理と早期回復のための効果的かつ安全な方法

Brent Earls, MD; Lisa Bellil, MD著

リドカインは1943年に開発されて以来、麻酔科医の武器として多用されている。当初は抗不整脈薬として使用されていたが、痛みへの影響がすぐに発見された。¹ 痛みの軽減を示す最初の論文が発表されたのは1960年代であった。そして、現在のオピオイド使用の蔓延によるものや、早期回復プロトコルの採用、集学的な手術ケアの概念から、鎮痛のためのリドカインが再興してきた。慢性疼痛症候群での使用から開腹手術まで、リドカイン注入が取り入れられ、肯定的な結果と良好な忍容性が得られている。全身投与されたリドカインの抗侵害受容特性は、種々の実験的および臨床的な疼痛のコンディションにおいて繰り返し示されている。²⁻⁵ リドカインの全身投与が一部の癌患者において転軌移性の利益をもたらすことを示唆する論文もある。⁶ リドカインは、中枢神経系において、神経インパルスを抑制するのに必要な血漿濃度をはるかに下回るレベルでグリシン様作用を有することが、複数の研究で示されている。慢性炎症状態におけるリドカインの役割に関しては、かなり最近の研究領域である。ナトリウムチャンネルアイソフォームの発現の変化が関与しており、リドカインは後根神経節のこれらの部位に作用すると考えられている。⁷ さらに、リドカインは、慢性疼痛状態の予防に寄与するN-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体を調節することが示されている。^{8,9} リドカインの治療指数は、いくつかの研究が行われており、2-10 $\mu\text{g}/\text{mL}^2$ で最適な効果があることが分かっている。また、投与合計時間に関しては、注入の開始から24~48時間である。患者の併存疾患、年齢、および患者毎に考慮すべき他の要因によって、この治療域の達成および維持が影響を受ける可能性がある。¹⁰

リドカイン注入は、様々な臨床転帰に影響を与えることが多数報告されている。Terkawiraらは216人の患者を対象とした試験を行い、腹部または骨盤の手術を受ける成人において、リドカイン注入は疼痛スコアに関しては硬膜外鎮痛と同等であることを発見した。また、術後の悪心、嘔吐、搔痒、および尿閉の発生率も低いことも分かった。しかしながら、手術後96時間まで1時間当たり1mg/kgを投与されたリドカイン注入群は、0.125%のプピバカインとヒ



ドロモルフォン10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の組み合わせを投与された硬膜外鎮痛群と比較して全身オピオイド消費量が多くなった。¹¹ 胸部および腰部硬膜外鎮痛が遅い時期ではより優れた疼痛緩和をもたらすことに不思議はないが、静脈内 (IV) リドカインが、脊髄幹麻酔を拒否する、または禁忌を示す患者にとって優れた代替手段であり、手術後2日にわたって優れた鎮痛を提供することが数々の研究で示されている。^{11,13}

リドカイン注入を行う場合は、各患者の禁忌の有無を確認するだけでなく、点滴投与前に、外科チームと投与計画について話し合うことが重要である (表1)。幸いなことに、リドカインは静脈内注射薬としての安全性について長年実証されており、この方法の有効性を調べる臨床試験で優れた忍容性が示されている。^{12,14,15}

2015年、45の臨床試験を含むCochraneレビューが発表されたが、これは全身麻酔下の成人を対象に、持続的な周術期リドカイン注入の効果をプラセボまたは無治療のいずれか、または硬膜外鎮痛と比較したものである。このレビューにおける硬膜外鎮痛は、様々な種類・希釈の局所麻酔薬を対象としており、低用量オピオイドに関しては含有・非含有の両方

の場合を含んでいる。結果としては、リドカイン注入群において、早期および中期の時点における術後疼痛の軽減、消化管の迅速な回復時間、術後の悪心嘔吐およびオピオイドの使用の減少、ならびに入院期間の短縮が示唆された。¹⁶ リドカインを使用した研究においては、副作用に関するデータは十分な数を認めなかった。しかし、報告された有害事象のほとんどは、ふらつき、耳鳴り、あるいは頭痛に限られていた。また、これらの試験から報告された重篤な有害事象、またはレビューした試験の治療群で報告されたリドカイン注入に関連する不良な手術転機はなかった。40件を超える試験が本レビューに含められたにもかかわらず、この治療法で期待できる臨床効果を記述するためには、より質の高いエビデンスが必要であるといえる。このCochraneレビューでは、低~中程度のエビデンスを有すると結論づけられた。著者らはまた、最適な用量、副作用、およびタイミングを評価する研究が不足していることを指摘した。今後さらなる研究が、効果の推定の信頼性に重要な影響を及ぼす可能性があると述べている。¹⁶

疼痛プログラムでは、安全にリドカイン注入を管理するには適切なモニタリングが必要である。

Rimbäckらは、1990年代初めに予定胆嚢摘出術を受けた30人の患者において、リドカイン全身投与(3mg/min)と生理食塩水のプラセボとを比較している。その研究から、オピオイドの必要量の減少、腸管機能の早期回復、および入院期間の短縮という結果が見出された。このグループは、腹膜刺激作用が減少するために抑制性の消化管反射が減少するという機序を提唱した。¹⁴いくつかの無作為化プラセボ対照臨床試験によって、静脈内リドカイン投与と同様に術後腸閉塞の時間および麻薬性疼痛管理の必要性を減少させ、それにより退院を早めることが実証されている。^{12,14,15,17}この初期の研究で、Rimbäckらはリドカイン注入が、交感神経反応および関連する炎症性カスケードを抑制することによって炎症を減少させる可能性があることを示唆している。

Herroederらは、結腸直腸手術を受ける60人の患者において、二重盲検、無作為化、対照研究を行った。この研究ではリドカイン全身投与(1.5mg/kgボースの後に2mg/分の点滴)を行った結果、患者の入院期間は短縮され、腸管機能が早期に回復した。また、リドカイン全身投与群において、種々の炎症性サイトカイン値の低下を示した。¹⁵この研究では、局所麻酔薬の中枢性鎮痛作用だけでなく、抗炎症作用も確認できたといえる。炎症性メディエーターの有意な減少は、腸管機能および術後腸閉塞だけでなく、血栓症、術後心筋梗塞および敗血症にも影響を及ぼすことが判明している。¹⁸

Medstar Georgetown University Hospitalでは、バランス麻酔の計画の一環として、リドカイン注入を積極的に採用している。一部の外科医が、定期的にリドカイン注入をその周術期治療プロトコルに組み込んでおり、以下にその概要を示す。当施設の早期回復プロトコルの基本構成として、アセトアミノフェン、ガバペンチンおよびセレコキシブにリドカイン注入が組み合わせて使用されている。このプロトコルは、もともと結腸直腸手術¹⁹または胆嚢摘出術を受けているほとんどの患者のケアに組み込まれていたが、腹部手術を受けていない特定の患者への使用に関しても成功してきている。患者は、候補の薬剤それぞれについて個別に投与するかを評価される。リドカインに対する禁忌を除外するために、徹底的な病歴聴取と身体診察が行われる(表1)。

表1:リドカイン注入の禁忌²⁶

リドカインに対する過敏症またはアレルギー
重篤な心疾患(例:2度または3度の心臓ブロック、例外:ペースメーカーを装着した患者)
重度の心不全(駆出率<20%)
アダムス・ストークス症候群、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群または活動性不整脈の既往
3ヶ月以内にクラスI抗不整脈薬またはアミオダロンを使用した場合
重度の肝障害(ビリルビン>1.46mg/dl)
重度の腎障害(<30mL/分/1.73m ² またはESRD)
コントロール不良な痙攣の既往
急性ポルフィリン症

麻酔導入中、全身投与は、理想体重(IBW)1.5mg/kgを1回ボース投与して開始され、その後1時間当たり2mg/kg(IBW)で注入が開始される。この速度は、最初の4時間継続され、その後は1時間あたり1mg/kgに減量して残りの点滴期間継続される。開始から4時間後に注入速度を下げることは、リドカインの毒性レベルを回避する有効かつ簡単な方法だが、疼痛管理のための治療濃度は維持されることが分かっている。²⁰リドカインの生体内変換により、代謝物であるモノエチルグリシンキシリド(MEGX)およびグリシンキシリド(GX)が生成される。これらの代謝産物の全身作用はリドカイン自体と同様であるが、リドカイン自体よりも効力が低く、リドカインとの同時投与時に最も顕著に効果が現れる。これらの代謝産物の薬物動態は、肝硬変患者では減弱する可能性があり²¹Pughスコアよりも鋭敏な肝機能障害の指標としても提案されている。²²

患者が回復室へ移送された後は、急性期疼痛治療サービスがリドカイン注入の管理を引き継ぐ。これは、局所麻酔薬中毒を早期に認識するという、注入を行っている間の安全性を維持するための重要な段階である。スタッフは頭のふらつき、めまい、視覚・聴覚障害、金属味について少なくとも4時間おきに監視し、いかなる問題にも常時対応する。残念なことに、当施設の臨床検査プロセスでは血清リドカインを外注検査として処理しているため、結果を得るまでに最大3日かかり、臨床現場での使用が制

限されている。したがって、スタッフが早期の中毒徴候を認識した、またはその疑いがある場合は、注入を中止し、継続的な遠隔監視を行うため患者を中間ケアユニットに移送する。プロトコルでは、American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine²³によって出版された局所麻酔薬全身毒性(Local Anesthetic System Toxicity: LAST)チェックリストを利用している。²³追加予防措置として、緊急時に迅速に患者が注入を受けられるように各フロアに配置された自動投薬分配システムに薬局が20%静注脂肪乳剤を配備している。リドカイン血中濃度測定が臨床的に有効な時間枠内で処理できない以上、危険な臨床的徴候を認識し、治療を早期に開始することが重要である。これらの徴候として、低血圧、痙攣、意識消失があり、遅発性の徴候には呼吸停止および不整脈または心停止が含まれる。²⁴これらの徴候が確認された、あるいは疑われた場合、急性疼痛サービスの医師に直ちに通知され、脂肪乳剤が必要かが決定される。2017年秋に実施されてから今日まで、リドカイン注入プロトコルを使用して重大な合併症は発生していない。この疼痛管理の注入速度を用いて公表された臨床試験では、限定的で軽微な症状しか示されていない。患者がふらつき、めまい、耳鳴り、金属味が口に残っていることなどの症状を伝えた場合、直ちに注入を中断すれば改善する。現時点では、経常的な遠隔監視は必要なく、我々としては連続的なパルスオキシメトリを使用して患者を病棟階で監視することを推奨する。リドカイン注入は開始か

周術期疼痛管理のためのリドカイン注入

ら24～48時間続けられるが、これは我々が検討したほとんどの公表された試験で報告されている最適な臨床効果と一致している。^{11-15,17,18,25} 我々の急性疼痛サービスは、患者にさらなる安全を提供し、必要に応じて疼痛管理を継続して支援するために投与後一日間フォローアップを継続している。

Dr. Earlsは、Medstar Georgetown University HospitalのR2 (PGY-2) 麻酔科医である。

Dr. Bellilは、Medst Georgetown University Hospitalの麻酔科の産科麻酔のディレクターであり、以前は同施設で急性疼痛サービスのディレクターおよび助教授 (日本の講師・助教に相当)を務めていた。

両名の著者とも、この記事に関連する利益相反の開示はない。

ゲスト編集者のUniversity of Chicago急性疼痛サービスディレクターおよび麻酔・救命救急科助教授 (日本の講師・助教に相当)であるDr. David Dickersonに特別な謝辞を送る。

提供される情報は、安全関連の教育目的のみに使用され、医学的または法的助言を構成するものではない。個人または団体の回答はコメントのみであり、教育や討論の目的で提供されるものであり、APSFの声明や意見ではない。特定の医学的または法的助言を提供する、または投稿された照会に応じて特定の見解や勧告を推奨することは、APSFの意図ではない。いかなる場合でも、APSFは、そのような情報の信頼によって引き起こされた、またはそれに関連して生じた損害または損失について、直接的または間接的に責任を負わない。

参考文献

- Bartlett EE, Hutserani O. Xylocaine for the relief of postoperative pain. *Anesth Analg* 1961;40:296–304.
- Tanelian DL, MacIver MB. Analgesic concentrations of lidocaine suppress tonic A-delta and C fiber discharges produced by acute injury. *Anesthesiology* 1991;74:934–936.
- Woolf CJ, Wiesenfeld-Hallin Z. The systemic administration of local anaesthetics produces a selective depression of C-afferent fibre evoked activity in the spinal cord. *Pain* 1985;23:361–374.
- Basbaum AI. Distribution of glycine receptor immunoreactivity in the spinal cord of the rat: cytochemical evidence for a differential glycinergic control of lamina I and V nociceptive neurons. *J Comp Neurol* 1988;278:330–336.
- Abram SE, Yaksh TL. Systemic lidocaine blocks nerve injury-induced hyperalgesia and nociceptor-driven spinal sensitization in the rat. *Anesthesiology* 1994;80:383–391.
- Chamaroux-Tran TN, Piegeler T. The amide local anesthetic lidocaine in cancer surgery—potential antimetastatic effects and preservation of immune cell function? A Narrative Review. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:235.
- Amir R, Argoff CE, Bennett GJ, et al. The role of sodium channels in chronic inflammatory and neuropathic pain. *J Pain* 2006;7(5 Suppl 3):S1–29.
- Muth-Selbach U, Hermanns H, Stegmann JU, et al. Antinociceptive effects of systemic lidocaine: involvement of the spinal glycinergic system. *Eur J Pharmacol* 2009;613:68–73.
- Ahmadi S, Muth-Selbach U, Lauterbach A, et al. Facilitation of spinal NMDA receptor currents by spillover of synaptically released glycine. *Science* 2003;300:2094–2097.
- Daykin H. The efficacy and safety of intravenous lidocaine for analgesia in the older adult: a literature review. *Br J Pain* 2017;11:23–31.
- Terkawi AS, Tsang S, Kazemi A, et al. A clinical comparison of intravenous and epidural local anesthetic for major abdominal surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2016;41:28–36.
- Staikou C, Avramidou A, Ayiomamitis GD, et al. Effects of intravenous versus epidural lidocaine infusion on pain intensity and bowel function after major large bowel surgery: a double-blind randomized controlled trial. *J Gastrointest Surg* 2014;18:2155–2162.
- Wongyingsinn M, Baldini G, Charlebois P, et al. Intravenous lidocaine versus thoracic epidural analgesia: a randomized controlled trial in patients undergoing laparoscopic colorectal surgery using an enhanced recovery program. *Reg Anesth Pain Med* 2011;36:241–248.
- Rimbäck G, Cassuto J, Tolleson PO. Treatment of postoperative paralytic ileus by intravenous lidocaine infusion. *Anesth Analg* 1990;70:414–419.
- Herroeder S, Pecher S, Schonherr ME, et al. Systemic lidocaine shortens length of hospital stay after colorectal surgery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Surg* 2007;246:192–200.
- Kranke P, Jokinen J, Pace NL, et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;CD009642.
- Groudine SB, Fisher HA, Kaufman RP, Jr., et al. Intravenous lidocaine speeds the return of bowel function, decreases postoperative pain, and shortens hospital stay in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Anesth Analg* 1998;86:235–239.
- Rinder C, Fitch J. Amplification of the inflammatory response: adhesion molecules associated with platelet/white cell responses. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996;27 Suppl 1:S6–12.
- Kaba A, Laurent SR, Detroz BJ, et al. Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy. *Anesthesiology* 2007;106:11–18; discussion 15–16.
- Wong BY, Hurwitz A. Simple method for maintaining serum lidocaine levels in the therapeutic range. *Arch Intern Med* 1985;145:1588–1591.
- Thomson AH, Elliott HL, Kelman AW, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of lignocaine and MEGX in healthy subjects. *J Pharmacokinetic Biopharm* 1987;15:101–115.
- Huang YS, Lee SD, Deng JF, et al. Measuring lidocaine metabolite—monoethylglycinexylidide as a quantitative index of hepatic function in adults with chronic hepatitis and cirrhosis. *J Hepatol* 1993;19:140–147.
- Rubin DS, Matsumoto MM, Weinberg G, et al. Local anesthetic systemic toxicity in total joint arthroplasty: incidence and risk factors in the United States from the National Inpatient Sample 1998–2013. *Reg Anesth Pain Med* 2018;43:131–137.
- Di Gregorio G, Neal JM, Rosenquist RW, et al. Clinical presentation of local anesthetic systemic toxicity: a review of published cases, 1979 to 2009. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:181–187.
- Dunn LK, Durieux ME. Perioperative use of intravenous lidocaine. *Anesthesiology* 2017;126:729–737.
- Eipe N, Gupta S, Penning J. Intravenous lidocaine for acute pain: an evidence-based clinical update. *BJA Education* 2016;16:292–298.

APSF の支援にご協力ください 患者の安全を求める声

次の宛先に、APSFを受取人とする小切手を郵送ください。

宛先: Anesthesia Patient Safety Foundation (APSF)

住所: Charlton 1-145

Mayo Clinic, 200 1st St SW

Rochester, MN 55905, U.S.A.

または、www.apsf.org にてオンライン上で寄付することもできます。

Donate

あるいは、AmazonSmileにて当財団を選択することでもご支援いただけます。

現在、APSFはAmazonSmileの チャリティ財団として登録されています

これは、AmazonSmileの寄付先としてAnesthesia Patient Safety Foundationを選択いただくことで、AmazonSmileで毎回ご購入されるときにAmazonSmile Foundationが購入総額の0.5%にあたる金額をAPSFに寄付することになります。それにより、購入者は追加料金を払わずに、販売店も通常のAmazon小売価格での収入を得ながら、APSFが寄付金を受け取ることができます。

Support Anesthesia Patient Safety Foundation.

When you shop at smile.amazon.com,
Amazon donates.

[Go to smile.amazon.com](http://smile.amazon.com)

amazon
smile



ニュースレター

THE OFFICIAL JOURNAL OF THE ANESTHESIA PATIENT SAFETY FOUNDATION

宛先: Anesthesia Patient Safety Foundation (APSF)

住所: Charlton 1-145

Mayo Clinic, 200 1st St SW

Rochester, MN 55905, U.S.A.