

# 東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Comparison of plasma levobupivacaine concentrations with and without epinephrine following erector spinae plane block for breast cancer surgery: A randomized controlled trial
別タイトル	乳癌手術に対する脊柱起立筋膜面ブロック施行時のエピネフリン添加の有無によるレボブピバカイン血中濃度の比較
作成者（著者）	茂田, 宏恵
公開者	東邦大学
発行日	2023.03.14
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨. 6.
資料種別	学位論文
内容記述	主査：武田吉正 / タイトル：Comparison of plasma levobupivacaine concentrations with and without epinephrine following erector spinae plane block for breast cancer surgery: A randomized controlled trial / 著者：Hiroe Shigeta, Rie Yasumura, Yoshifumi Kotake / 掲載誌：BMC Anesthesiology / 巻号・発行年等：22(1): 86, 2022 /
著者版フラグ	none
報告番号	32661甲第1058号
学位記番号	甲第730号
学位授与年月日	2023.03.14
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	<a href="https://mylibrary.toho.u.ac.jp/webopac/TD75585526">https://mylibrary.toho.u.ac.jp/webopac/TD75585526</a>

# 博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

茂田宏恵より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第730号

学位申請者 : しげ            た            ひろ            え  
                  茂            田            宏            恵

学位論文 : Comparison of plasma levobupivacaine concentrations with and without epinephrine following erector spinae plane block for breast cancer surgery: A randomized controlled trial

(乳癌手術に対する脊柱起立筋膜面ブロック施行時のエピネフリン添加の有無によるレボブピバカイン血中濃度の比較)

著者 : Hiroe Shigeta, Rie Yasumura, Yoshifumi Kotake

公表誌 : BMC Anesthesiology 22(1): 86, 2022

論文内容の要旨 :

背景・目的:

遷延性術後痛は乳癌外科手術で頻度の高い術後合併症であり、患者のQOLが著しく低下する原因となる。術後の急性痛は発症の危険因子とされており、十分な鎮痛を図るため末梢神経ブロックが行われている。乳癌外科手術に対する末梢神経ブロックでは、より合併症の少ない方法として脊柱起立筋膜面ブロック (erector spinae plane block: ESPB) が注目されているが、ESPBは血流の豊富な組織へ比較的大量の局所麻酔薬を投与するため局所麻酔薬中毒 (local anesthetic systemic toxicity: LAST) のリスクがある。LASTを予防するために局所麻酔薬へのエピネフリン添加が有効であるとされるが、局所麻酔薬の特性や投与する組織の血流分布によりその効果が決まるとされる。ESPB施行後のレボブピバカインの薬物動態およびエピネフリン添加の効果について報告した研究はないため、今回レボブピバカインを用いて ESPB を施行する際にエピネフリン添加の有無でランダム化し、ESPB施行後のレボブピバカイン血中濃度を比較した。

対象・方法:

本研究は国立病院機構東京医療センター倫理委員会で承認を得た。対象は20歳以上74歳以下の米国麻酔学会術前状態分類

I-IIIの女性で、全身麻酔下に乳房部分切除術、センチネルリンパ節生検が予定された患者とした。患者は ESPB で使用する薬剤により、L 群(レボブピバカイン 2mg/kg) または LE 群(レボブピバカイン 2mg/kg+エピネフリン 5 $\mu$ g/ml) に割り付けられた。ESPB は全身麻酔の導入後に超音波を用いて第 4 胸椎のレベルで行い、薬剤は両群とも生理食塩液を追加した計 30ml を投与した。レボブピバカイン血中濃度測定のため、ESPB 施行から 2.5、5、7.5、10、12.5、15、30、60、120 分後に静脈血を採血した。術後の疼痛は、抜管直後、ESPB 施行から 5、9 時間後に numerical rating scale (NRS) で評価した。サンプルサイズの計算は、有意水準 0.05、検出力 0.8、効果量 0.25 とし、10%の脱落を考慮して反復測定二元配置分散分析に必要な症例数を 34 とした。レボブピバカイン血中濃度の比較には反復測定二元配置分散分析、多重比較に Bonferroni 法を用い、最高血中濃度(maximum plasma concentration:  $C_{max}$ ) 及び最高血中濃度到達時間(time to maximum concentration:  $T_{max}$ ) の解析には非線形回帰分析(2-コンパートメントモデル)を用いた。また、術後の初回鎮痛薬使用までの時間について Kaplan-Meier 法、2 群の差の検定に log-rank 検定を用いた。患者背景の比較には t 検定または Mann-Whitney の U 検定を用い、有意水準は 0.05 とした。

結果：

2018 年 6 月から 2021 年 4 月までに 143 名が適格性の評価を受け、34 名(各群 17 名) が介入を受けた。採血に失敗した 5 名を除外し、L 群 14 名、LE 群 15 名を解析の対象とした。患者背景には両群間で有意差を認めなかった。レボブピバカイン血中濃度は、ESPB 施行から 2.5、5、7.5、10、12.5、15、30 分後で L 群が有意に高かった。非線形回帰分析の結果、 $C_{max}$  及び  $T_{max}$  は L 群で 1.24 $\mu$ g/ml、6.0 分、LE 群で 0.62 $\mu$ g/ml、7.2 分であった。術中の鎮痛薬使用量及び術後の NRS には両群間で有意差はなく、初回鎮痛薬使用までの時間にも差を認めなかった。両群とも LAST を疑う症状を呈した患者は認めなかった。

考察：

本研究はレボブピバカインを用いた単回投与の ESPB において、エピネフリン添加の有無でレボブピバカイン血中濃度を比較した研究である。本研究の  $T_{max}$  はレボブピバカインを使用した他の末梢神経ブロックや硬膜外麻酔と比較して短く、薬剤投与部位からの吸収が速いことが考えられた。レボブピバカインで中枢神経症状を呈する静脈血血中濃度は 2.62 $\mu$ g/ml とされているが、本研究ではエピネフリンの添加の有無によらずこの閾値を超える症例はなかった。しかし、LAST の発症には血中濃度以外にも患者の年齢や併存症など多数の因子が関与しており、本研究でエピネフリンの添加によりレボブピバカインの  $C_{max}$  が 50% 減少したことを勘案すると、LAST 発症のリスクが高い患者には ESPB を施行する際に局所麻酔薬へのエピネフリン添加が推奨される。

結論：

レボブピバカインにエピネフリン 5 $\mu$ g/ml を添加することで、ESPB 施行時のレボブピバカインの  $C_{max}$  が減少し  $T_{max}$  は延長した。LAST 発症のリスクが高い患者では、ESPB 施行の際に局所麻酔薬へのエピネフリン添加が選択肢の一つになり得る。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 730 号	氏 名	茂 田 宏 恵
学位審査担当者	主 査	武 田 吉 正
	副 査	北 村 享 之
	副 査	船 橋 公 彦
	副 査	片 桐 由 起 子
	副 査	大 塚 由 一 郎

学位論文の審査結果の要旨 :

乳房切除術を受けた患者の 37%は術後合併症を訴え、急性期の疼痛が遷延性疼痛のリスクファクターとなっている。急性期痛に対応するため、胸部傍脊椎ブロックが行われることが多いが、気胸や出血のリスクがある。近年、傍脊椎ブロックの近傍で薬液を散布する脊柱起立筋膜面ブロックが発案され、多くの施設で施行されるようになった。脊柱起立筋膜面ブロックは気胸や出血のリスクは低いが、血流の多い筋膜面に多量の局所麻酔薬を投与するため、局所麻酔薬中毒のリスクが存在する。申請者らは局所麻酔薬にエピネフリンを添加することで吸収を遅らせ、局所麻酔薬中毒のリスクを軽減できる可能性があると考え、血中濃度の推移を検証した。東京医療センターで乳房切除術を受ける患者 34 名を対象に無作為にレボブピバカイン (2mg/kg) もしくはレボブピバカイン+エピネフリン (150µg) を脊柱起立筋膜面に投与した。その結果、レボブピバカイン単独群では血漿中濃度が 6 分後に最高濃度(1.24µg/ml)に達し、エピネフリン添加群では 7.2 分後に最高濃度(0.62µg/ml)に達した。血漿中濃度は投与後 2.5 分から 30 分までエピネフリン添加群が有意に低い値を示した。これらの結果から、申請者らは局所麻酔薬中毒のリスクの高い患者群では、エピネフリン添加が一つのオプションになり得ると考察した。

2022 年 11 月 21 日に学位審査会が行われた。申請者のプレゼンテーション後、活発な質疑応答が行われた。質問として今回選択したエピネフリン濃度 (20 万分の 1) は最適か、エピネフリン添加で鎮痛時間の変化が臨床で認められたか、薬液の広がり具合は適切であったか、またどのように広がり具合を評価したか、エピネフリン存在下では安全性が担保されると考えるか、対象疾患に乳房切除術を選択したことに合理性があるか、局所麻酔薬中毒を発症する血中濃度の閾値は 2.62µg/ml と報告されているが、エピネフリン存在下で閾値がどちらに変化するか等の質問やコメントが申請者に投げかけられた。それら全ての質問に対し、申請者は適切に返答した。以上より、エピネフリン添加によりレボブピバカインの血中濃度が低く抑えられることを示した本研究の臨床的意義は高く、本論文は学位に値するとの結論に達し、学位審査会を終了した。