

□ 特集：人工呼吸と鎮静、鎮痛、精神的ケア □

## 人工呼吸と鎮静法

遠井健司\* 安本和正\*

### ABSTRACT

#### Artificial Ventilation and Sedation

Takashi TOI, Kazumasa YASUMOTO

*Department of Anesthesiology, Showa University School of Medicine, Tokyo 142-8555*

It is recognized that patients who are ventilated artificially should be given some sedatives. With obtaining suitable level of sedation, both the duration of mechanical ventilation and days in ICU could be short.

It is clear that sedation we are insufficient or is excessive practicing artificial respiration is connected in pathologic aggravation in intensive care and development of a complication. Careful monitoring with bedside scoring systems, the appropriate use of medications, and a strategy of daily interruption can lead to diminished time on the ventilator and in the ICU.

So controlling the sedation level is the most important factor to increase the effect of this medication.

### 1. はじめに

集中治療において人工呼吸中の鎮静は、不穏・興奮・精神的苦痛の軽減、疼痛緩和、睡眠と覚醒のリズムの確保、不快な記憶を残さないことなどや危険な体動がある場合の安全の確保、人工呼吸器との同調性の維持を目的に行う。また、診断・治療に必要な検査や処置を行う場合や主要臓器の酸素需要供給バランスを維持、基礎代謝量の減少などに対しても鎮静は重要なことがある。

これらを円滑に管理遂行するためには、呼吸循環動態を維持し、鎮静深度の調節性に長ける鎮静薬が必要である。しかし、単一の鎮静薬だけではその管理は難しく、いくつかの鎮静薬と鎮痛薬を組み合わせ使用している。また、長期呼吸管理患者に持続投与を行っている場合は耐性や投与中

止後の覚醒遅延などの問題も生じてくる。プロポフォールやミダゾラムは集中治療領域で持続鎮静に用いられる代表的な薬物であり、現在のところ、著者らの施設でも長期間の鎮静管理が必要となる場合にはこれらの鎮静薬の持続投与を第1選択としている。しかし、単独投与で十分な鎮静が得られない場合、または鎮痛が必要とされる場合にはケタミンなどの他の鎮静薬、あるいはモルヒネやフェンタニルなどの麻薬の併用投与を行っている。

わが国でもこれら麻酔関連薬剤の使用のガイドラインが作成された<sup>1)</sup>。本稿では、今日広く用いられている鎮静薬について解説する。

### 2. よく使用される薬剤

1) プロポフォール (1% ディプリバン注<sup>®</sup>)

(a) 特徴

鎮静量の投与により鎮静、催眠、抗不安作用が

\* 昭和大学医学部麻酔科学講座

認められる。逆行性健忘を来す。体内での分布および代謝が速やかなため、導入が速やかで、投与終了後の意識の回復も早い。また、回復の質も優れている。したがって、抜管もスムーズに行えるが、鎮痛作用はない。蓄積作用が少なく、鎮静深度の調節性も良好である。プロポフォール投与により、脳代謝は用量依存性に低下する。直接の脳血管収縮作用、および脳代謝の抑制により脳血流量は減少する。脳血流の自己調節能、二酸化炭素反応性は保たれる。抗けいれん作用を有する。

#### (b) 用法

投与は 0.5mg/kg/hr で開始し、5～10 分ごとに 0.5mg/kg ずつ増量し、効果をみながら調節する。0.5～3mg/kg/hr で維持が可能である。または、体重 (kg) を 10 で除した値、例えば体重 50kg の症例では 5ml/hr で投与開始し、開始量の 3 倍量まで増量が可能である。しかし、それ以上の投与量を必要とすることもよく経験する。

#### (c) 副作用

主な副作用として低血圧がある。重篤な合併症として、横紋筋融解症・悪性高熱類似症状に特に注意が必要である。また、舌根沈下、一過性無呼吸、気管支痙攣、アナフィラキシー症状、てんかん様体動、重篤な除脈、不全収縮、肺水腫、覚醒遅延、心室頻拍、発赤、紅斑、血管痛、ST 低下、振戦、静脈炎、血栓症、頭痛、咳嗽、悪心、嘔吐、口腔内分泌物増加、変色尿 (白濁、緑尿)、多幸症、性欲抑制不能、しびれ感、術後発熱などがある。

#### (d) 相互作用

ベンゾジアゼピン系薬物、バルビツール酸系薬物、全身麻酔薬、局所麻酔薬、中枢神経系抑制薬、アルコール、降圧薬との併用により鎮静作用が増強されたり、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧および心拍出量が低下することがあるので、併用する場合は、投与速度を減速するなど慎重に投与すること。

#### (e) 薬物動態

大部分が肝でグルクロン酸あるいは硫酸抱合で代謝され、腎よりほとんどが代謝物として尿中に排泄される。代謝産物は活性をもたない。1% 以下が未変化のまま尿中に、2% が糞便中に排泄さ

れる。

持続静注により 20 分で血漿濃度は定常状態に達する。投与が中止されると約 10 分で血漿濃度は 1/2 に低下する。最終相半減期は長い。静注に際して考慮する必要はない。長時間の持続静注を行うと脂肪組織に蓄積し、半減期は延長して 300～700 分に達する。蛋白結合率は約 97～99% である。

プロポフォールを健常被験者に静脈内投与したとき、クリアランス (CL)、分布容積 (Vd)、排泄半減期 (t<sub>1/2</sub>) はそれぞれ 1.62ml/kg/min, 317l, t<sub>1/2</sub> α 相 2.6 分, t<sub>1/2</sub> β 相 51.0 分, t<sub>1/2</sub> γ 相 365 分 (α 相 2～4min: 筋肉や脂肪に分布する時間, β 相 30～60min: 代謝される時間, γ 相 184～502min: 移行しにくい臓器からゆっくりと血漿内に戻ってきて消失する時間) である。

#### (f) その他

脂肪製剤なので感染には極力注意が必要である。静注ルートから感染する危険性が高く、厳重な衛生管理が必要である。鎮静のためにバイアルから直接プロポフォールが投与されるとき、プロポフォールの未使用部分は 12 時間以内に廃棄しなければならない。

本薬の小児集中治療領域での鎮静目的の使用での死亡例や代謝性アシドーシスなどの合併症の報告<sup>2)</sup> もあることから、米国ではその使用が小児では禁じられている。したがって、小児集中治療領域での鎮静目的の使用は、現時点では避けた方がよいと思われる。

#### 2) ミダゾラム (ドルミカム注<sup>®</sup>)

##### (a) 特徴

短時間作用性のベンゾジアゼピン系薬剤である。催眠、鎮静、抗不安作用を有し水溶性で、作用発現は速やかである。健忘 (一般的に前向性) 作用がある。速やかに再分布し、作用時間は短いので、長時間の鎮静には持続静注する。脳虚血に対する脳保護作用があり、ジアゼパムより強力である。抗痙攣作用がある。脳血流量を減少させるが脳酸素代謝はあまり変化させない。二酸化炭素増加に対する呼吸促進反応を抑制する。この作用はジアゼパムの 5～9 倍である。長時間の持続静注を行うと効果が遷延することがある。

### (b) 用法

集中治療室における人工呼吸中の鎮静：初回にミダゾラム 0.03~0.06mg/kg を1分以上かけて静注し、必要に応じて、0.03mg/kg を少なくとも5分以上の間隔を空けて追加投与する。維持には、ミダゾラム 0.03~0.06mg/kg/hr で開始し、鎮静状態をみながら適宜増減し 0.03~0.18mg/kg/hr で維持する。0.4mg/kg/hr ぐらいまで必要になることもある。

### (c) 副作用

末梢血管拡張作用による血圧低下が起こる（ジアゼパムより強い）。依存性、禁断症状、奇異反応、運動失調、CO<sub>2</sub>ナルコーシス、嘔吐、過敏症など。

重症筋無力症、急性狭隅角緑内障などの症例には禁忌である。

### (d) 薬物動態

肝臓で代謝され CYP3A4 が関与して、1-hydroxymethyl midazolam と 4-hydroxy midazolam が生成される。代謝物にも活性あり。これら代謝物は活性があるが、その活性は親化合物より弱い。肝ミクロソームの酸化メカニズムにより水酸化される  $\alpha$ -hydroxy midazolam 抱合体には鎮静作用を持ち、肝でグルクロン酸抱合された後、糸球体ろ過および尿細管分泌により排泄される。腎不全患者ではこの代謝物の抱合体が蓄積し、長期間鎮静が持続することがある<sup>3)</sup>。

ミダゾラムの効果持続時間が短いのは、高い代謝クリアランスと急速な排泄によるものである。単回投与後の効果の消失は末梢組織への分布と代謝による消失に基づく。

ミダゾラムを健常被験者に静脈内投与したとき、クリアランス (CL)、分布容積 (Vd)、排泄半減期 (t<sub>1/2</sub>) はそれぞれ 4.2~9.0ml/kg/min、1.0~3.1l/kg、1.8~6.4 時間である。t<sub>1/2</sub> は高齢者群では非高齢者群の約 2 倍延長、うっ血性心不全患者では健常被験者群の約 2 倍、アルコール性肝硬変患者では約 2.5 倍にそれぞれ延長するが、慢性腎不全患者では変化しない。一方、新生児では t<sub>1/2</sub> は顕著に延長する。また、血漿蛋白結合率は高く、94~98% である。

### (e) その他

呼吸抑制のため拮抗薬のフルマゼニルによる覚醒が必要になることもある。

投与量の急激な減少ないし中止により、けいれん発作、譫妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想、不随意運動などの離脱症状が現れることがあるので、投与を中止する場合には徐々に減量するなど慎重な配慮が必要である。

プロポフォール・ミダゾラムともに鎮痛作用がないため、患者が痛みを訴えた場合は、フルルビプロフェン 50mg 静注、ペンタゾシン 7.5~15mg 静注、ブプレノルフィン 0.1~0.2mg 静注を適時併用する。また、モルヒネ 0.05mg/kg 静注し、さらに必要があれば 0.03~0.1mg/kg/hr の持続投与を行う。あるいは、フェンタニル 1~2  $\mu$ g/kg 静注し、さらに必要があれば 1~2  $\mu$ g/kg/hr の持続投与を行う。

## 3. 併用使用例

### 1) ミダゾラム+ケタミン

ミダゾラム 50mg+ケタミン (ケタラール 50<sup>®</sup>) 500mg (1V=10ml) = トータル 20ml として使用する。または、ミダゾラム 40mg+ケタミン (ケタラール 50<sup>®</sup>) 500mg (1V=10ml) + 生理食塩水 7ml = トータル 25ml として使用する<sup>4)</sup>。投与方法は 1~2ml/hr で開始し、最大でも 3~5ml/hr までとする。

### 2) ミダゾラム+ブプレノルフィン (レペタン<sup>®</sup>)

ミダゾラム 100mg+ブプレノルフィン 0.8mg (レペタン<sup>®</sup>) 0.2mg (4A=4ml) = トータル 24ml として使用する<sup>5)</sup>。投与方法は 1ml/hr で開始し、最大でも 2~3ml/hr までとする。

## 4. 鎮静薬と筋弛緩薬を投与する前に考慮すべきこと<sup>6)</sup>

まず、鎮静薬を用いないで解決できる問題がないか否かを検討する。例として以下のような方法を考慮する。

- ① 患者とのコミュニケーションを確立する。
- ② 患者のおかれた状況の詳しい説明を行う。
- ③ 頻回の体位変換を行い、安静による苦痛を

取り除く。

④ 患者家族の ICU 滞在時間を延長し、家族とともにいる時間を多くする。

鎮静の目的に応じた鎮静薬を選択して投与する。

筋弛緩薬は意識を落とすことなく不動化するため、単独での使用は行ってはならない。必ず鎮静薬・鎮痛薬と併用する。また、筋弛緩に伴い患者の吸気努力や咳反射がなくなる点を考慮し、筋弛緩薬投与直後に人工呼吸器設定の変更や長期管理にあたっては気管支ファイバースコープによる気道分泌物吸引などが必要でないか検討する。

### 5. 筋弛緩薬

適切な鎮静薬の使用にもかかわらず、患者と人工呼吸器の同調性が得られない場合のみ筋弛緩薬の使用をする。基本的には、過量投与を避けるために、筋弛緩の必要に応じて単回投与をくり返す。投与回数が頻回となる場合には、持続投与を

考慮する。その場合には過剰投与と作用遷延を避けるため、24～48 時間おきに筋弛緩薬の持続投与を中止し体動を確認したり、神経刺激装置を用い四連刺激などで筋弛緩状態をモニターしながら投与速度の調節をしたほうがよい<sup>7)</sup>。

・ベクロニウム

非脱分極性筋弛緩薬であり、0.08～0.1mg/kg の静注後 2～3 分以内に効果が出現する。持続時間は 25～30 分と短いため、筋弛緩作用を持続させるには持続静脈内投与がよい。0.04～0.08mg/kg/hr を維持量とする。

### 6. 鎮静の評価

鎮静状態は定期的に評価しなければならない。鎮静深度の評価として広く用いられているものとして Ramsey Scale (表 1) や Sedation-Agitation Scale (表 2) がある。一般的には Ramsey Scale が使用されているようである。Ramsey Scale 3～4, Sedation-Agitation Scale 2～3 で管理する。つ

表 1 Ramsay Score

1	不安そうでいらいらしている, 落ち着きがない	覚醒している
2	協力的, 静穏, 見当識がある	
3	言葉による指示に反応	
4	眉間への軽い叩打に反応	入眠しているが覚醒する
5	眉間への軽い叩打に対して緩慢に反応	
6	眉間への軽い叩打に対しても反応なし	覚醒しない

表 2 Sedation Agitation Scale

7	度の興奮・緊急状態	自己抜管しようとする, ベッド柵を超えようとする, 暴力など	覚醒している
6	高度興奮状態	頻繁な口頭注意や気管チューブを嘔むなど	
5	興奮状態	身動きが激しいが注意するとおとなしくなる	
4	静穏・協力的	静穏, 覚醒し指示に従える	入眠しているが覚醒する
3	鎮静状態	覚醒でき, 単純な指示に従える	
2	過剰鎮静状態	覚醒できるが, 指示に従えない	
1	覚醒不能状態	覚醒しない	覚醒しない

まり、完全に覚醒していないが不安はなく協調的であるか、眠っていても刺激に対して正確に反応し、咳反射の抑制がないレベルが望ましいとされているが、結果として Ramsey Scale 4~5, Sedation-Agitation Scale 2 ぐらいで管理される場合が多い。

## 7. 鎮静深度の日内変動

鎮静薬の投与により一定の鎮静レベルを得るのではなく、その投与量の増減により鎮静レベルに日内変動をつける方法が推奨されている<sup>8)~10)</sup>。本法では鎮静薬の過量投与が予防されるとともに、生理的な状況に類似するため、人工呼吸管理期間や集中治療部滞在日数などを短縮する効果がある。また、睡眠覚醒リズムを維持することで、譫妄の発生を予防することができる。

## 8. 譫妄

譫妄とは、急激な発症、精神運動活動の増加または低下、注意力障害、認知機能の全般的障害、時に幻覚・妄想などを伴う意識障害とされている。

### 1) 予 防

ハロペリドール：1日目 15mg/day, 2日目以降 5mg/day の持続投与を行う<sup>11)</sup>。

### 2) 治 療

#### (a) ハロペリドール (セレネース®)

神経遮断薬であり、意識をとる鎮静薬としてではなく、抗幻覚、抗妄想作用が強いため譫妄治療に用いられる。譫妄に対してベンゾジアゼピン系薬や麻薬を用いると譫妄を悪化させることがあるので注意が必要である。本薬は静注後作用発現まで 30~60 分を要し、作用時間は 4~8 時間持続する。2~10mg から開始し、これを 2~4 時間ごとに繰り返し投与する。呼吸抑制作用はほとんどない。副作用として錐体外路症状がある。抗パーキンソン病薬の併用が必要となることもある。また、心電図上 QT 延長が認められることがあり、同様の副作用のある薬剤との併用は注意を要する。

#### (b) その他

フルニトラゼパム [サイレース® 1A (1ml =

2mg)] + ハロペリドール [セレネース® 1A (1ml = 5mg)] + 生理食塩水 50ml を点滴静注する<sup>11)</sup>。

## 9. まとめ

人工呼吸中の不十分な、あるいは過度な鎮静は集中治療における病態の悪化や合併症の発生につながることは明らかである。また、日中の鎮静薬投与中断や鎮静深度の日内変動が推奨されている。したがって、集中治療における人工呼吸中の鎮静薬の使用は、麻酔科医や集中治療専門医などにより施行されることが望ましい。

## 引用文献

- 1) 厚生労働省医薬品等適正使用推進事業, 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン改訂第2版. 東京, 日本麻酔科学会, 2004
- 2) Bray RJ: Propofol infusion syndrome in children. Paediatr Anaesth 8 : 491-499, 1998
- 3) Bauer TM, Ritz R, Haberthür C, et al : Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. Lancet 346 : 145-147, 1995
- 4) 長谷川正志, 相馬龍子, 高瀬チエほか: ミダゾラムおよびミダゾラム・ケタミン持続投与の鎮静効果について. ICU と CCU 16 : 477 - 480, 1992
- 5) 西山友貴, 花岡一雄: 外傷術後の持続鎮静・鎮痛法: ミダゾラム+ブプレノルフィン— Retrospective study —. ICU と CCU 24 : 343 - 348, 2000
- 6) 日本呼吸療法医学会・多施設共同研究委員会: ARDS に対する Clinical Practice Guideline 第2版. 人工呼吸 21 : 44-61, 2004
- 7) Murray MJ, Cowen J, DeBlock H, et al : Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patients. Crit Care Med 30 : 142-156, 2002
- 8) Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, et al : Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. N Engl J Med 342 : 1471-1477, 2000
- 9) Jacobi J, Fraser G, Coursin D, et al : Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. Crit Care Med 30 : 119-141, 2002

- 10) Schweickert WD, Gehlbach BK, Pohlman AS, et al : Daily interruption of sedative infusions and complications of critical illness in mechanically ventilated patients. Crit Care Med 32 : 1272-1276, 2004
- 11) 小竹良文 : ICU における鎮静と鎮痛. LiSA 9 : 884-891, 2002
-