

□ 特集：人工呼吸と鎮静、鎮痛、精神的ケア □

人工呼吸と鎮痛法

松 永 明* 上 村 裕 一*

ABSTRACT

Analgesia in Patients Requiring Mechanically Ventilation

Akira MATSUNAGA, Yuichi KANNMURA

*Department of Anesthesiology & Critical Care Medicine, Faculty of Medicine,
Kagoshima University, Kagoshima 890-8520*

Pain and discomfort in mechanically ventilated patients can be caused by endotracheal tubes, drains, airway suctioning, and prolonged immobility. Unrelieved pain may result in many adverse events including increased endogenous catecholamine activity, myocardial ischemia, and agitation. Adequate analgesia improves the patient-ventilator asynchrony and diminishes postoperative pulmonary complications and myocardial ischemia. In addition, analgesia enhances the sedative effects and decreases sedative requirements.

In this reviews, we describe the evaluation of the severity of pain and the methods of analgesia in patients requiring mechanically ventilation.

1. はじめに

米国集中治療学会の鎮痛・鎮静薬投与の臨床ガイドラインにおいて、鎮痛とは痛みや有害刺激に対する感覚を軽減または消失することであり、すべての重症患者が適切な鎮痛処置を受ける権利があると述べられている¹⁾。人工呼吸管理が必要な患者は、呼吸不全、循環不全、大手術後、神経・筋疾患などさまざまであり、術後患者に鎮痛が必要なことは当然のことであるが、人工呼吸管理を受けている患者すべてにおいて、気管チューブ、気管内吸引、胃管、胸腔ドレーン、理学療法、身体拘束などが痛みの原因となり鎮痛が必要である。痛みがあると、不眠の原因となり、結果的に疲労や見当識障害を引き起こす。また、痛みは、

頻脈、心筋酸素消費量増加、異化亢進などのさまざまなストレス反応を惹起する²⁾。十分な鎮痛・鎮静は患者の精神的な保護が得られるだけでなく、これらのストレス反応を抑制し、予後を改善すると考えられる。

本稿では、術後患者の疼痛管理も含め、人工呼吸管理が必要な患者における鎮痛法について、その目的、評価、実際の使用法と問題点について解説する。

2. 鎮痛の目的

人工呼吸中の精神的・身体的ストレスを軽減するために十分な鎮静・鎮痛が必要である。鎮痛薬と鎮静薬の併用には相乗効果があることは知れており³⁾、鎮痛が得られれば鎮静薬の量を減らすことが可能になる。また、激しい痛みは鎮静薬では取り除けない。適切な鎮痛処置を行うことが、適

* 鹿児島大学医学部麻酔蘇生学教室

量の鎮静薬によってよい鎮静状態を得るための必須条件である。痛みは agitation の一因となると考えられ、Boulain らは⁴⁾ 不十分な鎮痛・鎮静が事故抜管の要因の一つであり、事故抜管時に 60% の患者が agitation な状態であったと報告している。また、痛みはカテコールアミン分泌を増加させ、頻脈、心筋虚血、代謝亢進などの有害なストレス反応を惹起する。十分な鎮痛・鎮静はこれらの反応を抑制する可能性がある⁵⁾⁶⁾。また、十分な鎮痛は体位変換、深呼吸、咳嗽、排痰を容易にさせ、無気肺や肺炎などの肺合併症を予防する⁷⁾⁸⁾。重症呼吸不全の患者では、頻呼吸や速い吸気流速のため人工呼吸器とファイティングを起こしやすい。オピオイドの投与により呼吸中枢を抑制し、人工呼吸器と同調性を高める。人工呼吸管理を行ううえでの鎮痛の利点を表 1 に示す。

3. 鎮痛の評価

一般的に疼痛の評価法としては、Visual Analog Scale (VAS), Numeric Rating Scale (NRS), Prince Henry Pain Scale (表 2)⁹⁾ などがよく用いられる。VAS は、10cm の長さの線で痛みを表

現する。片方の端は無痛、他方の端がこれまでに感じた最悪の痛みとして、現在の痛みを評価する。痛みを定量的に評価できる利点があり、意識があり四肢を随意に動かせる患者に適している。NRS も同様に、0 が無痛、10 が最悪の痛みとして、0 から 10 までの数値で痛みの程度を評価する。Prince Henry Pain Scale は、呼吸運動に伴う痛みを評価するもので、咳嗽や深呼吸に伴う疼痛の有無から評価する。人工呼吸管理を受けている患者において、無気肺や肺炎などの肺合併症を予防するために呼吸運動に伴う痛みを評価することは重要である。米国集中治療学会の鎮痛・鎮静薬投与の臨床ガイドラインにおいては、NRS が推奨されている¹⁾。しかし、人工呼吸管理を受けている患者とコミュニケーションをとることは難しい。特に、深く鎮静されている患者や、筋弛緩薬が投与されている患者では不可能である。十分なコミュニケーションのとれない患者では、体動、表情、姿勢などの患者の行動、心拍数、呼吸数、血圧などの生理学的指標および鎮痛薬に対する反応を注意深く観察することによって痛みを評価することが必要である。

表 1 人工呼吸管理下での鎮痛の意義

1. 鎮静薬の必要量を減少させる。
2. Agitation 発生の危険性を減少させる。
3. 頻脈、心筋虚血、代謝亢進などの有害なストレス反応の発生を抑制する。
4. 体位変換、深呼吸、排痰を容易にさせ、肺合併症を予防する。
5. 呼吸中枢を抑制し、人工呼吸器との同調性を高める。

表 2 Prince Henry Pain Scale

症状	スコア
咳嗽時に痛みなし	0
咳嗽時に痛みはあるが深呼吸では痛みなし	1
深呼吸では痛み出現するが安静時に痛みなし	2
安静時に弱い痛みあり	3
安静時に強い痛みあり	4

[文献 9) Torda TA, Pybus DA: Extradural administration of morphine and bupivacaine. A controlled comparison. Br J Anaesth 56: 141-146, 1984 より引用]

4. 鎮痛法の実際

1) 硬膜外鎮痛法

開胸手術、開腹手術の術後疼痛に対しては、硬膜外鎮痛法が第1選択となることが多い。局所麻酔薬やオピオイドまたは両者の併用により優れた鎮痛が得られる。また、硬膜外ブロックは痛みに対するストレス反応を抑制しやすく、交感神経線維を直接ブロックすることにより頸脈を抑え、心筋虚血の発生を予防すると報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。また、肺合併症の発生頻度も減少させる¹²⁾¹³⁾。

局所麻酔薬としてはメピバカイン、プピバカイン、ロピバカインなどが用いられる。ロピバカインはプピバカインと同様に運動神経よりも知覚神経により強く作用し、その鎮痛効果もほとんど同等である¹⁴⁾。心毒性が低いため、術後疼痛に対してロピバカインの持続注入法が最近よく用いられる。

オピオイドとしてはモルヒネ、フェンタニルが用いられる。モルヒネは脂溶性が低いため髄液中に長くとどまり、腰椎レベルより投与しても開胸手術や上腹部手術後の鎮痛に有用であるとともに、投与量が全身投与に比べて少量で効果が認められる。逆に、フェンタニルは脂溶性が高く髄液中から速やかに消失するため、広がりも悪く全身投与とほとんど同じ投与量が硬膜外投与にも必要である。表3に硬膜外オピオイドの投与量を示す。局所麻酔薬とオピオイドの併用投与では相乗的な鎮痛効果が認められ、局所麻酔薬の濃度の低下と量の減少により、運動機能の保持や循環動態の安定が得られるとともに、オピオイドの必要量の減少により、悪心嘔吐、呼吸抑制、搔痒感などの発現も低くなる¹⁶⁾。

硬膜外鎮痛法を行うときの注意点は、①血圧低下、②呼吸抑制、③出血、④感染である。

① 血圧低下：血圧低下は、循環血液量低下や心機能低下の患者において、局所麻酔薬による交感神経遮断により急激に起こることが多い。また、痛みによるカテコールアミン放出で、循環虚脱がマスクされている患者にも注意が必要である。

② 呼吸抑制：人工呼吸管理中の患者では、オピオイドによる呼吸抑制が問題となることはほとんどないが、モルヒネでは硬膜外投与数時間後に生じる遅発性の呼吸抑制に注意が必要である。

③ 出血：血小板減少、肝機能低下、DIC、抗凝固薬、抗血小板凝集薬などにより出血凝固異常が認められる患者では、硬膜外血腫による脊髄神経麻痺の可能性があるため、硬膜外ブロックの適応を慎重に選ぶ必要がある。また、硬膜外カテーテルを抜去する際にも注意を払わなければならない。

④ 感染：長期留置の患者においては、硬膜外膿瘍などの感染性の合併症に注意が必要であり、刺入部の観察と消毒は毎日行う。人工呼吸管理中の患者では、鎮静のため感染による刺入部痛や神経症状を見落としやすく、炎症所見も肺炎などの他の炎症所見にマスクされる可能性がある。

2) 全身投与による鎮痛

(a) オピオイド

オピオイドの静脈内投与は、人工呼吸管理が必要な患者の鎮痛法として鎮静薬と併用してよく用いられる。オピオイドは一般的に呼吸抑制が強いが、人工呼吸管理中は大きな問題となることは少ない。むしろ、その呼吸中枢抑制作用により人工呼吸器との同調性を高め、ファイティングを減少

表3 硬膜外オピオイドの投与量 (成人)

	単回投与量	持続注入力
モルヒネ	2~5mg	0.1~0.4mg/hr
フェンタニル	50~100 μg	25~50 μg/hr
ブプレノルフィン	60~300 μg	8~20 μg/hr

[文献15) 角田俊信, 花岡一雄: 四肢・体表の術後鎮痛の現状と対策, ベインクリニック 23: 22-29, 2002 より引用]

させる。米国集中治療学会の鎮痛・鎮静薬投与の臨床ガイドラインでは、オピオイドの静脈内投与が必要な際には、モルヒネ、フェンタニル、ヒドロモルフォン (hydromorphone) の使用が推奨されている¹⁾。しかし、麻薬取り扱いの煩雑さのために、本邦ではアゴニスト-アンタゴニストであるブプレノルフィンも汎用されている。

オピオイドは間欠的または持続的に静脈内投与されるが、患者ごとの疼痛管理計画や鎮痛目標レベルを設定し、追加投与、増量、減量を一貫した方針で行う必要がある。患者の理解が得られるならば、患者が自分で鎮痛薬を使用できる PCA (patient controlled analgesia) は質の高い鎮痛が得られるだけではなく、肺合併症⁷⁾ や心筋虚血⁶⁾ などの発生頻度も減少させると報告されている。表 4 にオピオイドの間欠的静注または持続静注を行う際の投与量を示す。

i) モルヒネ

モルヒネは脂溶性が低く血液脳関門を通過しにくいいため作用発現は遅いが、作用時間が長いいため定期的間欠的に投与に適している。しかし、その血管拡張作用により低血圧を引き起こすので、血行動態の不安定な患者や交感神経過緊張状態の患者に対する投与は特に注意が必要である。肝・腎で速やかに代謝され、長期投与でも蓄積は起こりにくい。しかし、腎機能障害時には活性代謝産物が体内に蓄積し、作用が遷延する。

ii) フェンタニル

フェンタニルはモルヒネの 50~100 倍の力価をもち、脂溶性が高く血液脳関門を容易に通過するため、作用発現は速い。速やかに末梢組織に再分布するため作用時間が短い。ヒスタミン遊離作用もないため循環動態への影響が少なく、代謝産物

に薬理活性もない。そのため、急性疼痛の患者、不安定な循環動態の患者、腎障害の患者に推奨されている。

iii) ブプレノルフィン

ブプレノルフィンは麻薬としての扱いをうけないため、その取り扱い手続きが簡便で、本邦では汎用される。モルヒネの 50~100 倍の力価をもち、作用発現も速い。当施設でも、成人に対する間欠的投与や小児に対する持続投与に使用している。 μ レセプターへの親和性が強く遅発性の呼吸抑制に注意が必要であり、ナロキソンでも拮抗できない。

オピオイドによる呼吸循環以外の副作用は、①耐性、②退薬症候群 (withdrawal syndrome)、③腸管運動の抑制、④悪心嘔吐である。

① 耐性：オピオイドは長期使用時に耐性が生じる。Hofbauer¹⁸⁾ らはスフェンタニル投与開始 72 時間後では、開始 24 時間後と比較してスフェンタニルの必要量が有意に増加したと報告している。

② 退薬症候群：退薬症候群は長期間高容量のオピオイドや鎮静薬を投与し、急に中止した場合に起こりやすい。Cammarano¹⁹⁾ らは、オピオイドやベンゾジアゼピンなどの大量投与を受けた長期人工呼吸患者の 30% 以上に退薬症候群が発症し、7 日以上 ICU 滞在、5mg/day 以上のフェンタニル投与、35mg/day 以上のロラゼパム投与、がハイリスクであったと報告している。オピオイド中止時の退薬症候群の症状は、交感神経刺激症状、嘔吐、発熱、不安、瞳孔散大、高血圧などで、予防のためには計画的な減量を行う必要がある。

③ 腸管運動の抑制：重症患者では、胃内容の

表 4 オピオイドの静脈内投与量 (成人)

	効力 (モルヒネ=1)	消失半減期	最大効果発現時間	単回投与量	持続投与量
モルヒネ	1	2~4 時間	30 分	5~10mg	1~10mg/hr
フェンタニル	50	2~5 時間	4 分	50~100 μ g	25~200 μ g/hr
ブプレノルフィン	50~100	2~3 時間	5 分	50~200 μ g	20~80 μ g/hr

[文献 17) 三澤和秀：人工呼吸管理中の鎮静薬の投与. 救急医学 28 : 1258-1261, 2004 より引用]

停滞やイレウスを合併しやすく、オピオイドの腸管運動抑制がさらにそれを増悪させる。下剤の予防的投与などを考慮する必要がある。

④ 悪心嘔吐：悪心嘔吐は、最も多いオピオイドの副作用であり、ドロペリドールが有効である²⁰⁾。

(b) デクスメトメジン

デクスメトメジンは非常に強力な選択的 α_2 アゴニストとして、脳、脊髄などの α_2 受容体に選択的に作用し、鎮静・鎮痛両方の作用を有する新しい鎮静薬である。本邦では、24時間以内に抜管可能な患者を対象に昨年より臨床で使用可能となった。

鎮静作用は脳幹の青斑核に存在する α_2A 受容体を介して発現し、刺激がない状態では用量依存性に鎮静が深くなるが、患者を刺激すると、人工呼吸管理を受けている状態でも清明に覚醒し、医療従事者とのコミュニケーションや筆談も可能になるという特徴をもっている²¹⁾。しかし、意識が清明になることで、不快や苦痛などを感じることは少ない²²⁾。

は少ない²²⁾。

デクスメトメジンの鎮痛作用は脳内の α_2A 受容体を介するものではなく、脊髄に分布する α_2A 受容体を介して発現すると考えられている²³⁾。デクスメトメジンの鎮痛効果に関する報告は多い。腹部手術・整形外科手術患者を対象に、モルヒネ 0.08mg/kg またはデクスメトメジン 0.4 μ g/kg/hr を投与し術後鎮痛を比較した報告では、デクスメトメジン群のモルヒネ追加投与量が有意に少ない²⁴⁾。腹部手術患者や心臓手術患者の術後鎮静にデクスメトメジンとプロポフォールを用いた比較では、デクスメトメジン群のオピオイド使用量はプロポフォール群の1/2～1/3である²²⁾²⁵⁾。このようにデクスメトメジンは鎮痛と鎮静の作用を併せもつが、臨床使用量(0.2～0.7 μ g/kg/hr)では呼吸抑制作用は認められない²⁶⁾。そのため、人工呼吸管理を受けている患者では、抜管前にデクスメトメジンの投与を減量または中止する必要がなく、抜管後も継続できる。

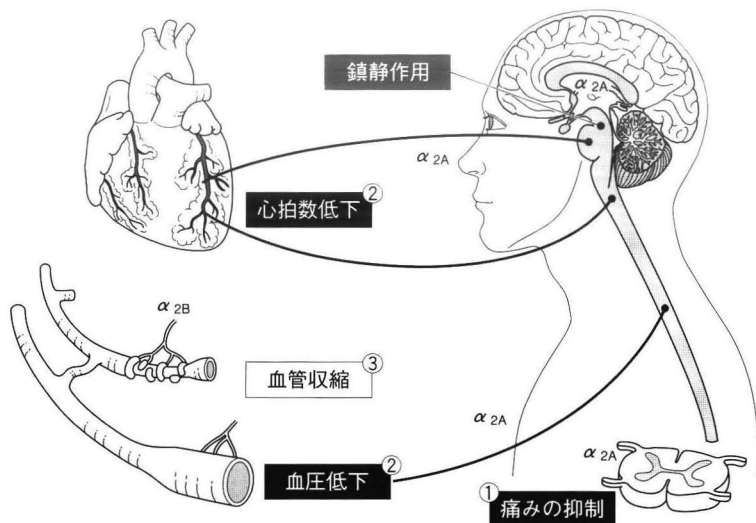


図1 デクスメトメジンの薬理作用

- ① 痛みの抑制：脊髄に分布する α_2A 受容体を刺激して痛みの伝達を抑制する。
- ② 血圧・心拍数低下：孤束核等に分布する中枢性 α_2A 受容体を刺激して交感神経系の反応を抑制する。
- ③ 末梢血管収縮：末梢血管に存在する α_2B 受容体を刺激することにより血管を収縮させる（初期負荷直後にみられる一過性の反応）。

デクスメドメジンは孤束核に分布する中枢性 α_2A 受容体を介して血圧および心拍数の低下作用を示す。循環への影響をデクスメドメジンとプロポフォールで比較すると、心拍数がデクスメドメジン群で有意に低い以外両群に差を認めなかった²²⁾。呼吸抑制のない鎮痛・鎮静作用に加えて心拍数低下作用をもつことから、デクスメドメジンは周術期の心筋虚血を予防する可能性があると考えられる。実際、CABG 術後の β 遮断薬、エピネフリンの使用頻度や心室性頻拍の発生頻度がプロポフォールを用いた術後鎮静より有意に少ないことが報告されている²⁵⁾。

臨床現場でのデクスメドメジンの副作用としては、初期負荷投与 (6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ を 10 分間) 時に末梢性シナプス前 α_2B 受容体を介した一過性の血圧上昇である。当施設では、初期負荷投与は必ずしも行っていないが、特に問題はない。図 1 にデクスメドメジンの薬理作用をまとめる。

5. おわりに

不十分な鎮痛は agitation, 肺合併症, 心筋虚血などの危険性を増加させ、逆に過度の鎮痛は呼吸循環だけではなく、退薬症候群, 腸管運動抑制などのさまざまな副作用を引き起こす。人工呼吸管理を受けている患者の疼痛を正確に評価・対応することは難しいが、やみくもに鎮痛・鎮静を行うのではなく、患者とのコミュニケーションを図り、患者を注意深く観察することにより、適切な鎮痛を行う必要がある。

引用文献

- 1) Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, 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
- 2) Epstein J, Breslow MJ : The stress response of critical illness. *Crit Care Clin* 15 : 17-33, 1999
- 3) Rosow CE : Anesthetic drug interaction : an overview. *J Clin Anesth* 9 : 27S-32S, 1997
- 4) Boulain T : Unplanned extubations in the adult intensive care unit : a prospective multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 157 : 1131 - 1137, 1998
- 5) Lewis KS, Whipple JK, Michael KA, et al : Effect of analgesic treatment on the physiological consequences of acute pain. *Am J Hosp Pharm* 51 : 1539-1554, 1994
- 6) Searle NR, Roy M, Bergeron G, et al : Hydromorphone patient-controlled analgesia (PCA) after coronary artery bypass surgery. *Can J Anaesth* 41 : 198-205, 1994
- 7) Gust R, Pecher S, Gust A, et al : Effect of patient-controlled analgesia on pulmonary complications after coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med* 27 : 2218-2223, 1999
- 8) Walder B, Schafer M, Henzi I, et al : Efficacy and safety of patient-controlled opioid analgesia for acute postoperative pain. A quantitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 45 : 795-804, 2001
- 9) Torda TA, Pybus DA : Extradural administration of morphine and bupivacaine. A controlled comparison. *Br J Anaesth* 56 : 141-146, 1984
- 10) Beattie WS, Badner NH, Choi P : Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction : a meta-analysis. *Anesth Analg* 93 : 853 - 858, 2001
- 11) 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 : 560-571, 2001
- 12) Ballantyne JC, Carr DB, deFerranti S, et al : The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome : cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesth Analg* 86 : 598-612, 1998
- 13) 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
- 14) Jorgensen H, Fomsgaard JS, Dirks J, et al : Effect of continuous epidural 0.2% ropivacaine vs 0.2% bupivacaine on postoperative pain, motor block and gastrointestinal function after abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth* 84 : 144 - 150, 2000
- 15) 角田俊信, 花岡一雄 : 四肢・体表の術後鎮痛の現状と対策. *ペインクリニック* 23 : 22 - 29,

- 2002
- 16) Solomon RE, Gebhart GF : Synergistic antinociceptive interactions among drugs administered to the spinal cord. *Anesth Analg* 78 : 1164-1172, 1994
 - 17) 三澤和秀：人工呼吸管理中の鎮静薬の投与。救急医学 28 : 1258-1261, 2004
 - 18) Hofbauer R, Tesinsky P, Hammerschmidt V, et al : No reduction in the sufentanil requirement of elderly patients undergoing ventilatory support in the medical intensive care unit. *Eur J Anaesthesiol* 16 : 702-707, 1999
 - 19) Cammarano WB, Pittet JF, Weitz S, et al : Acute withdrawal syndrome related to the administration of analgesic and sedative medications in adult intensive care unit patients. *Crit Care Med* 26 : 676-684, 1998
 - 20) Culebras X, Corpataux JB, Gaggero G, et al : The antiemetic efficacy of droperidol added to morphine patient-controlled analgesia : a randomized, controlled, multicenter dose-finding study. *Anesth Analg* 97 : 816-821, 2003
 - 21) Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R, et al : Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia* 54 : 1136 - 1142, 1999
 - 22) Venn RM, Grounds RM : Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit : patient and clinician perceptions. *Br J Anaesth* 87 : 684-690, 2001
 - 23) Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM : Alpha - 2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia* 54 : 146-165, 1999
 - 24) Arain SR, Ruehlow RM, Uhrich TD, et al : The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth Analg* 98 : 153-8, 2004
 - 25) Herr DL, Sum-Ping ST, England M : ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery : dexmedetomidine-based versus propofol-based sedation regimens. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 17 : 576-584, 2003
 - 26) Venn RM, Hell J, Grounds RM : Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Crit Care* 4 : 302-308, 2000
-