

人工呼吸中の鎮静のためのガイドライン

日本呼吸療法医学会

人工呼吸中の鎮静ガイドライン作成委員会

妙中信之（宝塚市立病院集中治療救急室）：委員長

行岡秀和（行岡病院麻酔・救急・集中治療科）

足羽孝子（岡山大学病院看護部）

鶴田良介（山口大学医学部附属病院先進救急医療センター）

磨田 裕（埼玉医科大学国際医療センター麻酔科）

長谷川隆一（公立陶生病院救急部）

氏家良人（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科救急医学）

目次

はじめに

第1章 鎮静・鎮痛のあり方

1. 人工呼吸中の鎮静・鎮痛の基本的考え方
2. 人工呼吸中の鎮静・鎮痛の目的
3. 鎮静を行う前に考慮すること
4. 鎮静の評価
5. 鎮静によるリスク

第2章 鎮静・鎮痛の評価

1. 鎮静スケールの使用と目標とする鎮静レベルの決定
2. 鎮静薬の調節と鎮静の評価
3. 鎮痛の評価

第3章 鎮痛

1. 鎮痛の必要性と重要性
2. 鎮痛薬の全身投与による鎮痛
3. 患者制御鎮痛法（PCA: patient controlled analgesia）
4. 持続硬膜外鎮痛法

第4章 鎮静

1. 鎮静薬使用の考え方
2. 主な鎮静薬

第5章 筋弛緩

1. 筋弛緩薬使用の考え方
2. 主な筋弛緩薬

おわりに

はじめに

人工呼吸中には鎮静が不可欠であるが、少なくとも日本国内には、鎮静のためのガイドラインとして明確に標準化され繁用されているものではなく、各施設ではさまざまな薬剤が用いられ、鎮静深度の判定なども施設ごとに工夫して行われてきたのが現状である。そのため、①必ずしも適切でない薬剤が用いられる、②鎮静深度の調節が不十分であるため患者の安楽や安全が守られなかったりすることがある、③統一された方法がとられていないため施設間の比較が難しい、④情報交換にも支障をきたす、⑤多施設が共同で臨床研究を行うことが難しい、などといった支障をきたしていた。

これに対し日本呼吸療法医学会では、1999年に急性呼吸不全調査委員会が「ARDSに対する Clinical Practice Guideline¹⁾」を発表し、その後、2004年には多施設共同研究委員会が「同第2版²⁾」を発表して、それぞれ人工呼吸中の鎮静薬・筋弛緩薬の使用法についても記載してきた。しかし、これらの中には、最近の薬剤や硬膜外鎮痛法など国内でよく用いられている方法に関する記載がなく、鎮静深度評価や薬剤投与量調節のための指標などについてもほとんど記載されていなかった。また、諸外国には鎮静ガイドラインが存在するが³⁻⁶⁾、日本で発売されていない薬剤が推奨されていたり、鎮静深度評価に用いられる外国語表記のニュアンスが日本人の感覚と一致しにくいなど、そのままが国のものとして応用するには難点が多かった。そこで今回、日本の現状に即したやり方も重視した、医師のみでなく看護師や理学療法士、呼吸療法認定士などコメディカルにも利用しやすいガイドラインを作成した。なお、そのような性格上、人工呼吸中の鎮静に関する知識が豊富でない医療スタッフにもわかりやすいものとすることに留意し、記述は教科書あるいは解説書のようにした部分も多い。また、同様に、薬剤の説明もできるだけ詳しく記載するよう努力した。

1. 作成の基本方針

人工呼吸患者には新生児から成人までが含まれ、また、集中治療室に収容されるものから在宅人工呼吸が行われるものまであり、最近では気管挿管を行わない非侵襲的人工呼吸も利用されるようになってきている。ひとくちに人工呼吸といっても、対象により鎮静の目的や必要性には異なる点が多いので、今回の対象は、最も重症かつ標準的な人工呼吸患者として、集中治療室（ICU）に収容される成人患者で、気管挿管または気管切開下に人工呼吸を行うものとした。それ以外の人工呼吸患者のための鎮静ガイドラインは、これを参考に別途に作成すればよい。なお、せん妄は重要なテーマではあるが、診断や治療にはまだ問題点も多く、今回は対象とせず、参考として人工呼吸中のせん妄の評価法について触れるのみとした。具体的な作成方針は次のごとくとした。

- 1) ICUに収容される成人患者を対象とする
- 2) 気管挿管または気管切開下に人工呼吸を行うものを対象とする
- 3) 医療安全・患者の安楽を第一に考慮する
- 4) わが国で繁用されているものに重点をおく
- 5) 鎮痛も対象とする
- 6) 鎮静評価には、医療者のアセスメントのほか、器械を用いたものにも触れる
- 7) せん妄は対象としないが、評価法について参考として触れる

2. 作成の根拠（推奨度など）

基本的にはいわゆる Evidence based approach を重視し、臨床研究論文のランク付けや推奨のランク付けは、本学会の「ARDSに対する Clinical Practice Guideline 第2版²⁾」にならって表1および表2のごとく行った。ガイドライン本文中の表記の形式としては、推奨度Aでは「～する（しない）」「必要である」など断定的表現や「強く推奨する」「すべきである」などとし、推奨度Bでは「～した（しない）ほうがよい」または「望ましい」などとし、推奨度Cでは「～しても（しなくても）よい」、「不明である」などとした。

表 1. 臨床研究論文のランク付け

レベル	内容
I	最低 1 つの RCT や Meta-analysis による実証
II	RCT ではない比較試験、コホート研究による実証
III	症例集積研究や単なる専門家の意見

RCT (Randomized Controlled Trial)：無作為化比較対照試験

表 2. 推奨のランク付け

推奨度	内容
A	強く推奨する、または、強く推奨しない
B	一般的に推奨する、または、一般的に推奨しない
C	任意でよい

3. その他

本文に記載しきれないことや、説明を加えたり追加したりするほうが理解しやすいと考えられたことには、＜解説＞や＜参考＞を付加して補足を行った。また、引用文献はそれぞれの章ごとに記載することとした。

文献

1) 日本呼吸療法医学会急性呼吸不全調査委員会：ARDS に対する Clinical Practice Guideline 人工呼吸 16:95-115,1999

2) 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

3) 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

4) Gross JB, Farmington CT, Bailey PL, et al: Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists. Anesthesiology 96:1004-1017,2002

5) Innes G, Murphy M, Nijssen-Jordan C, et al: Procedural sedation and analgesia in the emergency department. Canadian Consensus Guidelines. J Emerg Med 17:145-156,1999

6) Hung CT, Chou YF, Fung CF, et al: Safety and comfort during sedation for diagnostic or therapeutic procedures. Hong Kong Med J 8:114-122,2002

第 1 章 鎮静・鎮痛のあり方

1. 人工呼吸中の鎮静・鎮痛の基本的考え方

Sedation（鎮静）の語源は「sedare」であり、これは、和らげる、安定させるという意味である。鎮静の目的は、患者の不安感を和らげ、快適さを確保することであり、「眠らせること」ではないことを十分理解しておかなければならない（推奨度 A）。

また、鎮静・鎮痛管理においては、医師・看護師のほかその患者の診療にかかわる医療者間で「鎮静の目的」、「目標とする鎮静深度」を明確にし、薬剤投与のプロトコールや鎮静・鎮痛スケールを活用するなど、施設内で共通認識を持つておくこと（推奨度 A）。可能であれば、鎮静薬の減量や中止のプログラムも作成しておくといよい。鎮静の目的や必要性、目標とする鎮静深度などは、患者や家族と協議し協力を得なければならない場合もある。

2. 人工呼吸中の鎮静・鎮痛の目的

人工呼吸中の患者は、苦痛を軽減し安静を得るために表 1 に示すような目的で鎮静薬・鎮痛薬の投与が必要となる。また、体動やシバリングに伴う血行動態の悪化がある場合など、筋弛緩薬の投与が必要となることもある。

表1 鎮静・鎮痛の目的（文献1）より引用）

1. 患者の快適性・安全の確保
 - a. 不安を和らげる
 - b. 気管チューブ留置の不快感の減少
 - c. 動揺・興奮を抑え安静を促進する
 - d. 睡眠の促進
 - e. 自己抜去の防止
 - f. 気管内吸引の苦痛を緩和
 - g. 処置・治療の際の意識消失（麻酔）
 - h. 筋弛緩薬投与中の記憶消失
2. 酸素消費量・基礎代謝量の減少
3. 換気の改善と圧外傷の減少
 - a. 人工呼吸器との同調性の改善
 - b. 呼吸ドライブの抑制

3. 人工呼吸中の鎮静を行う前に考慮すること¹⁾

まず、鎮静薬を用いないで解決できる問題がないか検討すること（推奨度A）。例として以下のような方法を考慮する。これらのほか、人工呼吸器の換気条件設定がその患者にとって適切なものか観察し、必要であれば修正しておくべきである（推奨度A）。その上で、必要であれば鎮静の目的に応じた鎮静薬を選択して投与する。

- a. 患者とのコミュニケーションを確立する。
非言語的コミュニケーション技術（筆談・読唇術・文字ボードなど）を用いて、患者の意思やニーズを明らかにする。
- b. 患者の置かれた状況の詳しい説明を行う。
患者の理解度に合わせ、現状の説明や処置・ケアについて説明を行い、現状が理解できるように働きかける。「期間」「予定」など具体的に説明を行うことは、患者の目標や励みになる。また、人工呼吸器装着による弊害（声が出ない、気管チューブ留置による違和感、器械による換気のイメージ）および鎮静薬の使用が可能であることなどを説明する。
- c. 安静による苦痛を取り除くため、体位交換、除圧マット類などを用いることによって体位を調節する。
- d. 気管チューブによる疼痛や術後疼痛など、疼痛はスケールによる評価を行ない、積極的に取り除く。
＜解説＞人工呼吸中の患者は、気管チューブそのものによる疼痛や人工呼吸器装着による不快感、気管内吸引や体位変換にともなう苦痛、創部痛などさまざまな苦痛を感じている。それらの苦痛を軽減させる鎮痛を行うことは、患者のストレス反応を減少させ、咳嗽や深呼吸を容易にし、呼吸器合併症の予防にもつながる。適切な鎮痛が行われれば、鎮静を行う必要性も少なくなり、過度の薬物投与を避けることができる。
- e. ベッド周辺の環境を整える。
音・照明の調節、プライバシーへの配慮を行なう。医療者の足音や話し声にも配慮を行なう。医療スタッフとの人間関係（信頼関係）も重要な環境のひとつである。
- f. 日常生活のリズムと睡眠の確保を行なう。
日時を伝え、光の調節や睡眠リズムを整える。
- g. 患者家族の面会を延長し、家族とともにいる時間を多くする。

4. 人工呼吸中の鎮静の評価

鎮静の必要性や鎮静状況を適切に評価することにより、人工呼吸器装着日数やICU在室期間、入院期間の短縮が得られ、気管切開の頻度も減少する^{2)レベル1}。また、1日のうちに一時的に持続鎮静を中断し患者を覚醒させ鎮静の必要性を再評価することによって、不要な鎮静を減らし、鎮静期間を短縮できるとの報告^{3)レベル1}もあるように、人工呼吸中の患者の鎮静レベルを評価し必要な鎮静レベルを維持することが求められる。しかし、現実的には、鎮静薬を中止し必要性を評価することは、興奮・不穏状態（agitation）を助長し、チューブトラブルなどが起こる危険性も増すため、薬剤を減量するなどの調節により、鎮静の必要性を検討することが望ましい（推奨度B）。また、必要とされる鎮静のレ

ベルは、患者に加わるストレスの強さや、処置時に医療者が必要とする麻酔深度、せん妄や興奮などの患者の精神状態により異なり、すべての患者に共通の「至適鎮静レベル」というものは現在のところ明らかにされていない。そのため、症例に応じた鎮静の目標あるいはエンドポイントを医療者間や、必要に応じて患者および家族とも協議・設定し、定期的に見直す必要がある。そして、その定期的な評価は必ず記録に残すべきである（推奨度 A）。具体的な鎮静評価については後述する。

5. 鎮静によるリスク

a. 鎮静薬自体の影響

- 1) 呼吸不全患者では、交感神経系が過緊張状態にあることが多く、鎮静により交感神経活動が減弱して血圧低下を起こす危険性がある（呼吸不全患者以外においても循環抑制を起こす可能性がある）。ウィーニング中は 1 回換気量や呼吸数の低下にも注意する（推奨度 A）。
- 2) 長期の鎮静薬投与により、鎮静効果の遷延や意識レベルの判定困難のほか、腸管麻痺などを起こすことがある。場合によっては、中枢神経障害など何らかの合併症の症状が不明確となり発見が遅れる危険性がある。また、薬剤に対する耐性から、有効な鎮静レベルを保つことが困難となる場合がある。鎮静スケールを用いて鎮静レベルを定期的に評価し、バイタルサインを含めた全身状態を細かく観察することが必要である（推奨度 A）。また、長期投与後に中止する場合は、退薬症状の出現にも注意する必要がある（推奨度 A）。

b. 鎮静状態が与える影響

1) 過剰鎮静

過剰鎮静には次のような弊害があることを認識しておく（推奨度 A）。

- a) 鎮静され、安静臥床が長期に及ぶと廃用萎縮（表 2）を起こす⁴⁾ レベルⅢ。

表 2 廃用萎縮（文献⁴⁾より引用）

1. 骨格筋：筋萎縮、骨粗鬆症、関節拘縮、尖足
2. 循環系：運動能力の低下、起立性低血圧、幻暈、浮腫
3. 呼吸器系：低換気、下側肺障害
4. 代謝系：異化作用の亢進
5. その他：尿閉、腎結石、便秘、褥創、無力

- b) 不動化により、褥創、深部静脈血栓症・肺梗塞のリスクが増加する。
- c) 鎮静薬使用による臥床と陽圧換気によって下側肺傷害を生じる。
- d) 呼吸筋の萎縮や筋力低下により、人工呼吸器離脱が困難となり、人工呼吸器装着期間が遷延する。
- e) 持続鎮静は、人工呼吸器関連肺炎（VAP）発症の独立危険因子である⁵⁾ レベルⅢ。
- f) 免疫機能の低下により易感染状態となる。鎮静により高度意識障害をつくると肺炎などの感染症が惹起しやすくなる。意識レベルや精神状態と免疫能は密接な関係がある（neuro-immuno transmission, neuro-immuno modulation）⁶⁾。
- g) ICU 入室中の場合、入室中の記憶を残さない状態でいると、ICU 退室後の病状回復後に抑鬱状態などの精神障害の原因となる場合がある^{7,8)}。
- 2) 過少鎮静

鎮静が過少な場合は、鎮静の目的である①患者の快適性・安全の確保、②酸素消費量・基礎代謝量の減少、③換気の改善と圧外傷の減少が達成されない上、不安やストレスの増大により、興奮・不穏状態（agitation）を呈することがあるので注意が必要である（推奨度 A）。

興奮・不穏状態は、過少鎮静のみならず、重篤な合併症（表 3）による場合もあるため注意を要する⁹⁾。そして、興奮・不穏状態に対して、安易に鎮静薬を投与するのではなく、その原因を検索し対応することが望まれる。特に、疼痛については、十分な鎮痛を図った後に鎮静を行うべきである¹⁰⁾ レベルⅡ（推奨度 A）。

表3 興奮・不穏状態の原因(文献⁹⁾より引用。一部改変)

1. 疼痛
2. せん妄(ICUにおける興奮・不穏状態の原因として最も多い)
3. 強度の不安
4. 鎮静薬に対する耐性、離脱(禁断)症状
5. 低酸素血症、高炭酸ガス血症、アシドーシス
6. 頭蓋内損傷
7. 電解質異常、低血糖、尿毒症、感染
8. 気胸、気管チューブの位置異常
9. 精神疾患、薬物中毒
10. 循環不全

また、興奮・不穏状態にあると、安静が保たれないだけでなく、気管チューブの抜管などライン類の不慮の抜去の原因ともなる。不慮の抜管による患者の死亡率や肺合併症の増加はなかったとの報告¹¹⁾レベルⅢもあるが、発見が遅れたり、適切な対応がなされなければ生命に危険を及ぼす可能性があり、避けられるべきである。そして、不慮の抜管に備えた準備を行っておくことも必要である(推奨度A)。

<参考>気管チューブの自己(事故)抜去防止¹²⁾レベルⅢ

チューブ類の自己(事故)抜去は頻度の高いインシデントであり、特に気管チューブの場合は生命に危険を及ぼす可能性がある。患者への障害を最小限にするよう、患者の状態を適切に評価するとともに、身体拘束や鎮静薬の使用を含め抜去予防や抜去後の対処を適切に行う必要がある。具体的な自己(事故)抜去防止対策を以下に示す(推奨度A)。

- ① あらかじめ人工呼吸管理が必要であることがわかっている場合には、事前に患者と家族に鎮静と身体拘束の必要性について説明し、同意を得ておく。緊急の場合においても処置後に家族に説明する。
- ② 気管チューブの自己(事故)抜去の危険性を予測するために、患者がせん妄状態にあるかどうか評価する。患者の状態に合わせた身体拘束方法を選択する。気管チューブが不要になった場合は、早期に抜去すると同時に身体拘束も解除する。
- ③ 気管チューブの固定を確実にするため、1日1回は医師または看護師2名以上でテープの固定を行うのが望ましい。再固定を行なう際は、チューブの挿入の長さ、チューブの太さ、カフ圧を確認し、記載しておく。
- ④ 自己(事故)抜去後の環境整備として、チューブ抜去後の標準対応マニュアルを作成する。また、医療スタッフへの身体拘束やチューブ管理に関する研修を実施する。

文献

- 1) 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
- 2) Brook AD, A hrens TS, Schaiff R, et al : Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. Crit Care Med 27 :2609-2615, 1999.
- 3) 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.
- 4) 木下佳子:鎮静下での合併症を防ぐために. 看護学雑誌 65:719-722, 2001
- 5) Rello J,Diaz E, Roque M, et al : Risk factors for developing pneumonia within 48 hours of intubation. Am J Respir Crit Care Med 159 :1742-1746, 1999.
- 6) Marvin S : Stress, depression, and the immune system. J Clin Psychiatry 50:35-40, 1989.
- 7) JonesC,Griffiths RD, Humphris G, et al : Memory, delusions, and the development of acute posttraumatic stress disorder-related symptoms after intensive care. Crit Care Med 29: 573-580, 2001.
- 8) Scragg P, Jones A, Fauvel N : Psychological problems following ICU treatment. Anaesthesia 56:9-14, 2001.
- 9) 行岡秀和:ICUでの鎮静・鎮痛のオーバビュー:鎮静・鎮痛の評価法. ICUとCCU 30:903-910, 2006.
- 10) 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.

11) Boulain T : Unplanned extubations in the adult intensive care unit. Am J Respir Crit Care Med 157:1131-1137, 1998.

12) 鎌田裕子：チューブ類挿入患者の自己（事故）抜去の防止策. 医療安全推進ジャーナル 17:4-5, 2007.

第2章 鎮静・鎮痛の評価

1. 鎮静スケールの使用と目標とする鎮静レベルの決定

鎮静薬投与を開始するに当たって、個々の患者で目標とする鎮静レベルを事前に決定しておくことが重要である（推奨度 B）。個々の患者の至適鎮静レベルは、医師と看護師など医療スタッフで協議し、必要に応じて患者および家族とも協議して決定する。このために、適切な鎮静スケールを使用することを推奨する（推奨度 B）。その施設で用いる鎮静スケールを患者のカルテあるいはチャートに綴じ込むなどして、誰でもその患者の決定された鎮静レベルが一目で分かるようにしておくことが望ましい。患者の状態が変化して目標鎮静レベルを変更する場合には、鎮静レベルの表記も変更する。鎮静スケールにはさまざまなものが報告されているが、Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS、表 1)¹⁾ レベル I を推奨する（推奨度 B）。

鎮静レベルの客観的評価法の一つに、脳波を分析し数値化して麻酔深度を判定するように工夫された bispectral index (BIS) がある²⁾。鎮静スケールを用いた評価は 1～数時間ごとに行われるので、その空白の時間帯を補う方法として BIS の使用は望ましい（推奨度 C）。また、筋弛緩薬の使用中等、鎮静スケールを用いての鎮静レベルの主観的評価が困難である場合は⁴⁾⁵⁾、BIS の有用性が示唆される（推奨度 C）。

<解説> RASS を推奨する理由

理想的な鎮静スケールとは、1) 使いやすく覚えやすい、2) それぞれのレベルの正確な識別と判定するのに必要なレベルの数を備えている、3) 不穏・興奮の判定が可能である、4) 適切な患者背景で評価者間の信頼性と妥当性の厳しいテストを受けたものである、などの条件をみたすものである⁴⁾。さらに、さまざまな症例を対象とした十分な検証が行われていることや、日本語に訳した際に原本と同じ意味をもつ（そのためのインストラクション・マニュアルがある）ことも重要な条件となる。Ramsay scale は 1974 年に提案され、鎮静深度を評価するものとしてわが国でもよく利用されているが、不穏・興奮を判定できない欠点がある。1994 年、Hansen-Flaschen J が「beyond the Ramsay scale」と題して、信頼性と妥当性の検証の必要性を含め理想的なスケールのひとつの要項を提案し⁶⁾、その後、これらを満たすことが世に認められる鎮静スケールの条件となっていく。こうして誕生したのが Sedation-Agitation Scale (SAS)⁷⁾、Motor Activity Assessment Scale (MAAS)⁸⁾、Vancouver Interaction and Calmness Scale (VICS)⁹⁾ などであり、2002 年以後には、Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)⁴⁾ と Adaptation to the Intensive Care Environment (ATICE)¹⁰⁾ が開発されるに至った。これらのうち、この項の冒頭に述べた「理想的な鎮静スケール」に近いものが RASS と ATICE である。このうち ATICE は内科系 ICU における人工呼吸患者のみで検証されているが、RASS ではそれよりも有用性の検証が進んでいること、さらに、せん妄評価にも利用できること（日本語版 CAM-ICU）、また、今日の臨床現場への認知度が高いことなども考慮して、RASS を推奨することとした。

表 1. RASS とその利用法

ステップ 1：30 秒間、患者を観察する。これ（視診のみ）によりスコア 0 ～ + 4 を判定する。

ステップ 2：

- 1) 大声で名前を呼ぶか、開眼するように言う。
- 2) 10 秒以上アイ・コンタクトができなければ繰り返す。以上 2 項目（呼びかけ刺激）によりスコア - 1 ～ - 3 を判定する。
- 3) 動きが見られなければ、肩を揺するか、胸骨を摩擦する。これ（身体刺激）によりスコア - 4、- 5 を判定する。

スコア	用 語	説 明	
+ 4	好戦的な	明らかに好戦的な、暴力的な、スタッフに対する差し迫った危険	
+ 3	非常に興奮した	チューブ類またはカテーテル類を自己抜去；攻撃的な	
+ 2	興奮した	頻繁な非意図的な運動、人工呼吸器ファイティング	
+ 1	落ち着きのない	不安で絶えずそわそわしている、しかし動きは攻撃的でも活発でもない	
0	意識清明な 落ち着いている		
- 1	傾眠状態	完全に清明ではないが、呼びかけに 10 秒以上の開眼及びアイ・コンタクトで応答する	呼びかけ刺激
- 2	軽い鎮静状態	呼びかけに 10 秒未満のアイ・コンタクトで応答	
- 3	中等度鎮静状態	呼びかけに動きまたは開眼で応答するがアイ・コンタクトなし	
- 4	深い鎮静状態	呼びかけに無反応、しかし、身体刺激で動きまたは開眼	身体刺激
- 5	昏睡	呼びかけにも身体刺激にも無反応	

2. 鎮静薬の調節と鎮静の評価

医師はその理想とする鎮静レベルが得られるように、鎮静薬の種類と投与量を決定する。その量の増減においては、看護師が評価する鎮静レベルを参考にする。鎮静レベルの評価は、1 ～数時間ごとに行うのが望ましい（推奨度 B）。各々の施設で鎮静スケールと鎮静薬の種類や投与量に関するプロトコルを作成し、それに従い鎮静薬投与を行うことを推奨する^{2) 11) レベル 1}（推奨度 B）。ICU 専従医がいる場合には、そのつど、医師と看護師が協議して鎮静薬の種類や量を変更する方法でも構わない¹²⁾。

3. 鎮痛の評価

鎮静薬だけでは患者の快適さが得られないと思われる場合には、鎮痛薬の併用を行う（推奨度 A）。人工呼吸中の患者は気管チューブ留置による疼痛を感じているとする報告がある。疼痛の評価法として、患者とコミュニケーションが取れる場合には、視覚アナログ尺度 visual analogue scale (VAS)、数値評価スケール numeric rating scale (NRS) が利用可能である。一方、コミュニケーションが取れない場合は疼痛の評価は難しいが、体動、表情、姿勢などの患者の行動と、心拍数、血圧、呼吸数などの生理学的パラメーターを通して疼痛レベルを評価し、鎮痛薬の効果をこれらの指標の変化で評価する²⁾。この場合の鎮痛スケールとして、しかめ面などの表情、上肢の屈曲状態、人工呼吸器との同調性をスコア化した behavioral pain scale (BPS、表 2) を推奨する^{13) 14) レベル 1}（推奨度 B）。適切なスケールを用いて一定の間隔で評価すると、正確さが増すという意見がある（推奨度 C）。なお、鎮静評価の際、不穏・興奮（RASS の + 1 ～ + 4）の原因の一つに疼痛が関与していないか注意する（推奨度 A）。

<解説>

VAS は、10cm の水平線の両端に「痛みなし」と「激しい痛み（今までに経験のない強い痛み）」と書き、患者に今の痛みがどこに位置するか指し示してもらうことで判定する。NRS は、0（痛みなし）～ 10（最強の痛み）の数字のうち、患者に今の痛みがどの数に値するか指し示してもらって判定する。

表 2. Behavioral Pain Scale¹³⁾ (BPS)

項目	説明	スコア
表情	穏やかな	1
	一部硬い(たとえば, まゆが下がっている)	2
	全く硬い(たとえば, まぶたを閉じている)	3
	しかめ面	4
上肢	全く動かない	1
	一部曲げている	2
	指を曲げて完全に曲げている	3
	ずっと引っ込めている	4
呼吸器との同調性	同調している	1
	時に咳嗽, 大部分は呼吸器に同調している	2
	呼吸器とファイティング	3
	呼吸器の調節がきかない	4

スコア範囲は 3 ～ 12 （筆頭著者から日本語訳についての承諾済み）

<参考>せん妄の評価

ICU 患者の 82% にせん妄を認め、せん妄群は非せん妄群に比べて入院期間が有意に長く、更に 6 ヶ月後の死亡率が有意に高かった (34% vs 15%) とする報告がある^{15) レベル 1}。そこで用いられた評価法は、ICU のためのせん妄評価法 (confusion assessment method for the ICU : CAM-ICU) である。せん妄評価には、日本語版 CAM-ICU を推奨する (推奨度 A)。人工呼吸中のせん妄評価法で日本語版が確立したものは本評価法のみである。これは、RASS を用いた鎮静評価とせん妄評価の 2 ステップになっており、RASS でスコア - 3 ～ + 4 の場合、せん妄評価に進む。スコア - 4 または - 5 である場合は鎮静レベルが深すぎるため、せん妄の評価ができないからである。せん妄評価は、精神状態変化の急性発症または変動性の経過 (所見 1)、注意力欠如 (所見 2)、無秩序な思考 (所見 3)、意識レベルの変化 (所見 4) をもって行い、4 つの所見のうち所見 1 + 所見 2 + 所見 3 (または + 所見 4) がそろえば、せん妄と診断される (表 3)。(http://www.icudelirium.org/delirium/CAM-ICUTraining.html)

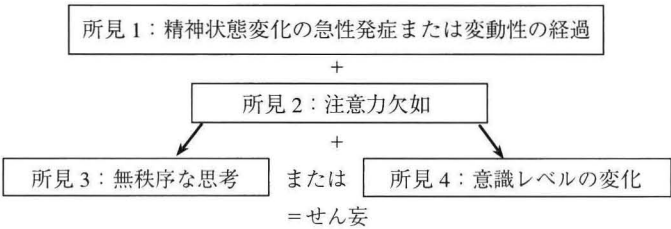
表 3:日本語版 CAM-ICU の説明 (文章は原著の責任者と相談のもと和訳したものであるため前後の文章と文体が異なる)
ステップ 1 : RASS による評価を行う。

RASS が - 4 または - 5 の場合、評価を中止し、後で再評価しなさい。

RASS が - 4 より上 (- 3 ~ + 4) の場合、以下のステップ 2 に進みなさい。

ステップ 2 : せん妄評価。

所見 1 + 所見 2 + 所見 3 (または所見 4) がそろえばせん妄と診断



CAM-ICU 所見と種類		
所見 1. 急性発症または変動性の経過	ある	なし
A. 基準線からの精神状態の急性変化の根拠があるか？ あるいは B. (異常な) 行動が過去 24 時間の間に変動したか？ すなわち、移り変わる傾向があるか、あるいは、鎮静スケール (例えば RASS)、グラスゴーコーマスケール (GCS) または以前のせん妄評価の変動によって証明されるように、重症度が増減するか？		
所見 2. 注意力欠如	ある	なし
注意力スクリーニングテスト Attention Screening Examination (ASE) の聴覚か視覚のパートでスコア 8 点未満により示されるように、患者は注意力を集中させるのが困難だったか？		
所見 3. 無秩序な思考	ある	なし
4 つの質問のうちの 2 つ以上の誤った答えおよび／または指示に従うことができないことによって証明されるように無秩序あるいは首尾一貫しない思考の証拠があるか？ 質問 (交互のセット A とセット B) : セット A 1. 石は水に浮くか？ 2. 魚は海にいるか？ 3. 1 グラムは、2 グラムより重いか？ 4. 釘を打つのにハンマーを使用してもよいか？ 指示 1. 評価者は、患者の前で評価者自身の 2 本の指を上げて見せ、同じことをするよう指示する。 2. 今度は評価者自身の 2 本の指を下げた後、患者にもう片方の手で同じ事 (2 本の指を上げる事) をするよう指示する。		
セット B 1. 葉っぱは水に浮くか？ 2. ゾウは海にいるか？ 3. 2 グラムは、1 グラムより重いか？ 4. 木を切るのにハンマーを使用してもよいか？		
所見 4. 意識レベルの変化	ある	なし
患者の意識レベルは清明以外の何か、例えば、用心深い、嗜眠性の、または昏迷であるか？ (例えば評価時に RASS の 0 以外である) 意識明瞭 用心深い / 緊張状態 嗜眠性の 昏迷 自発的に十分に周囲を認識する 過度の警戒 傾眠傾向であるが、容易に目覚める事ができる、周囲のある要素には気付かない。 または、軽く刺激すると十分に認識する。 強く刺激した時に不完全に目覚める。または、力強く、繰り返し刺激した時のみ目覚め、刺激が中断するや否や昏迷患者は無反応の状態に戻る。		
CAM-ICU の全体評価 (所見 1 と所見 2 かつ所見 3 か所見 4 のいずれか) :	はい	いいえ

注意力スクリーニングテスト Attention Screening Examination (ASE) —

聴覚テストと視覚テスト

A. 聴覚 (文字) ASE

指示: 次のことを患者に言いなさい、「今から私があなたに 10 の一連の数字を読んで聞かせます。あなたが数字 1 を聞いた時は常に、私の手を握りしめることで示してください。」以下の 10 の数字を通常のトーン (ICU の雑音の中でも十分に聞こえる大きさ) で、1 数字 1 秒の速度で読みなさい。

2 3 1 4 5 7 1 9 3 1

スコア:

患者が数字 1 の時に手を握り締めた回数と患者が数字 1 以外の時に握り締めなかった回数の総和

B. 視覚 (絵) ASE

＊ ＊ 以下のひとつくりの絵を見なさい (Packet A と Packet B : Packet = ひとつくりの組) ＊ ＊

ステップ 1 : 5 つの絵を見せる

指示: 次のことを患者に言いなさい。「_____ さん、今から私があなたのよく知っているものの絵を見せます。何の絵を見たか尋ねるので、注意深く見て、各々の絵を記憶してください。」そして Packet A または Packet B (繰り返し検査する場合は日替わりにする) のステップ 1 を見せる。ステップ 1 の Packet A または B のどちらかの 5 つの絵をそれぞれ 3 秒間見せなさい。

ステップ 2 : 10 の絵を見せる

指示: 次のことを患者に言いなさい。「今から私がいくつかの絵を見せます。そのいくつかは既にあなたが見たもので、いくつかは新しいものです。前に見た絵であるかどうか、「はい」の場合には首をたてに振って (実際に示す)、「いいえ」の場合には首を横に振って (実際に示す) 教えてください。」そこで、どちらか (Packet A または B の先のステップ 1 で使った方のステップ 2) の 10 の絵 (5 つは新しく、5 つは繰り返し) をそれぞれ 3 秒間見せなさい。

スコア: このテストは、ステップ 2 の間、正しい「はい」または「いいえ」の答えの数をスコアとする。高齢患者への見え方を改善するために、絵を 15cm × 25cm の大きさにカラー印刷し、ラミネート加工する。

注: 眼鏡をかける患者の場合、視覚 ASE を試みる時、彼／彼女が眼鏡を掛けていることを確認しなさい。

文献

- 1) Kress JP, Hall JB: Sedation in the mechanically ventilated patient. Crit Care Med 34: 2541-2546, 2006
- 2) 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
- 3) LeBlanc JM, Dasta JF, Kane-Gill SL: Role of bispectral index in sedation monitoring in the ICU. Ann Pharmacother 40: 490-500, 2006
- 4) Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, et al: The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. Am J Respir Crit Care Med 166: 1338-1344, 2002
- 5) Ely EW, Truman B, Shintani A, et al: Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). JAMA 289: 2983-2991, 2003
- 6) Hansen-Flaschen J, Cowen J, Polomano RC: Beyond the Ramsay scale: need for a validated measure of sedating drug efficacy in the ICU. Crit Care Med 22: 732-734, 1994
- 7) Riker RR, Picard JT, Fraser GL, et al: Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for acute critically ill patients. Crit Care Med 27: 1325-1329, 1999
- 8) Devlin JW, Boleski G, Mlynarek M, et al: Motor Activity Assessment Scale: a valid and reliable sedation scale for use with mechanically ventilated patients in an adult surgical intensive care unit. Crit Care Med 27: 1271-1275, 1999
- 9) de Lemos J, Tweeddale M, Chittock D: Measuring quality of sedation in adult mechanically ventilated critically ill patients: the Vancouver Interaction and Calmness Scale. J Clin Epidemiol 53: 908-919, 2000

- 10) De Jonghe B, Cook D, Griffith L, et al: Adaptation to the Intensive Care Environments (ATICE): development and validation of a new sedation assessment instrument. Crit Care Med 31: 2344-2354, 2003
- 11) Vender JS, Szokol JW, Murphy GS, et al: Sedation, analgesia, and neuromuscular blockade in sepsis: an evidence-based review. Crit Care Med 32: S554-S561, 2004
- 12) Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, et al: Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. Crit Care Med 27: 2609-2615, 1999
- 13) Payen J-F, Bru O, Bosson J-L, et al: Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. Crit Care Med 29: 2258-2263, 2001
- 14) Chanques G, Jaber S, Barbotte E, et al: Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. Crit Care Med 34: 1691-1699, 2006
- 15) Ely EW, Shintani A, Truman B, et al: Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. JAMA 291:1753-1762, 2004

第3章 鎮痛

1. 鎮痛の必要性と重要性

人工呼吸中の患者では、創部痛のほか、ドレーン、チューブなどの留置に伴う痛みのため患者の快適性が得られないことも多い（表1）。このような患者で鎮静薬を使用する時、まず、適切な痛みの除去、軽減をはからなければならない^{1, 2)} レベルⅢ（推奨度A）。

鎮痛方法は、鎮痛薬の全身投与と局所投与に分けられる。全身投与には麻薬、およびその他の鎮痛薬が用いられる。

表1. 鎮痛の対象となる疼痛

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. チューブ類の留置による疼痛・苦痛 2. 手術後疼痛 3. 外傷による疼痛 4. その他の疼痛 |
|--|

2. 鎮痛薬の全身投与による鎮痛

a. 麻薬

米国集中治療医学会のガイドライン¹⁾では、鎮痛薬としてフェンタニル、モルヒネ（モルヒネ注[®]）が推奨されている（推奨度C）。これらは強力な鎮痛作用があるため非常に有効である（推奨度C）。

1) フェンタニル

速効性があり最適とされる。鎮痛効果はモルヒネの50～100倍だが、持続時間が短いため持続静脈内投与で使用する。この場合の投与量は1～2 μ g/Kg/hrである。心筋収縮力抑制作用や血管拡張作用が少ないため、循環状態が不安定な場合はモルヒネよりフェンタニルの使用が推奨される（推奨度B）。フェンタニルはパッチによる剤型もあるが、皮膚吸収にはばらつきが大きく効果が一定ではないので、推奨しない（推奨度A）。

2) モルヒネ

術後痛には5～10mgの筋肉内投与、人工呼吸中の鎮静効果も期待して用いる場合は5～10mgの静脈内投与が行われ、作用は4～5時間持続する。作用時間が長いため持続静脈内投与より間歇的投与がよい（推奨度C）。間歇的投与の場合は、投与間隔を開けすぎない注意が必要である。血管拡張作用、ヒスタミン遊離作用があるため低血圧が起こりやすい。腎障害がある場合は、モルヒネ代謝産物が蓄積しやすく作用が遷延する。

3) 麻薬の副作用

麻薬には次のような副作用があるので注意が必要である（推奨度 A）。

a) 呼吸抑制

人工呼吸中ではあまり問題にならず、呼吸ドライブが抑制されるなどむしろ好都合である場合もある。PSV（pressure support ventilation）、CPAP（continuous positive airway pressure）など、自発呼吸モードでは呼吸数低下、一回換気量低下に注意する（推奨度 A）。また、一回換気量は過大な増加がみられることもあり、注意を要する。

b) 低血圧

循環状態が不安定な患者では起こりやすい。モルヒネでは特に注意する。

c) 意識レベルの低下

麻薬には多幸感や鎮静効果もあり、意識レベルは低下する。咳嗽反射も抑制される。人工呼吸患者では、人工呼吸器との同調性が得られったり、酸素消費量が減少するなどむしろ好都合な場合も多い。

d) 胃・消化管機能の抑制

胃内容の停留、腸管蠕動抑制、イレウス、便秘などの発生に注意が必要である。モルヒネには胆道内圧上昇という副作用もある。

4) 麻薬の拮抗薬

ナロキソン（ナロキソン[®]）は麻薬の作用に競合的に拮抗し、麻薬に起因する呼吸抑制などの作用を改善する。しかし、疼痛の出現や、急性の麻薬離脱症状を引き起こすことがあり、血圧上昇、頻脈、不整脈などの副作用があるほか、本剤より作用時間が長い麻薬の拮抗薬として用いた場合、呼吸抑制などが再発することもあり、使用は推奨しない（推奨度 B）。

5) 麻薬投与中止時の注意点

大量または 7 日間以上使用した麻薬の投与を中止するとき、離脱症状予防のため計画的に漸減するのが望ましい（推奨度 B）。

b. 麻薬拮抗性（非麻薬性）鎮痛薬

ブプレノルフィン（レバタン[®]）、ペンタゾシン（ペンタジン[®]）、ブトルファノール（スタドール[®]）などは、麻薬拮抗的に作用するため、米国集中治療医学会のガイドラインでは、長期間の麻薬投与においては麻薬離脱症状を起こしやすいこと、麻薬投与が行いにくくなることなどの理由で推奨されていない。したがって推奨しない理由としての強い根拠があるわけではなく、また、本邦ではこれらの薬物もしばしば使用されており、使用禁止薬とはいえない（推奨度 C）。

1) ブプレノルフィン（レバタン[®]）

鎮痛効果はモルヒネの 25~40 倍であるとされ、持続時間は 6~9 時間と長い。依存性は少ないとされている。

2) ペンタゾシン（ペンタジン[®]）

15mg の投与で 3~4 時間の鎮痛が得られる。15~30mg を筋肉内または静脈内投与する。呼吸抑制があるほか、末梢血管収縮作用があるので、血圧、肺動脈圧を上昇させることがあり、心筋酸素消費量を増加させるので、心疾患のある患者に投与する場合は注意が必要である。術後痛に使用した後、習慣性、依存性が出現することがあるので注意が必要である。

c. 非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs：non-steroidal anti-inflammatory drugs）

ジクロフェナクナトリウム（ボルタレン[®]）、アスピリン、インドメタシン（インダシン[®]など）、フルルビプロフェン（ロピオン[®]）など NSAIDs は、麻薬など他の鎮痛薬の使用量を減少させるなどの利点がある（推奨度 B）。しかし、低血圧、腎障害、消化管出血、血小板機能抑制など重大な副作用の危険性があり、使用対象症例は限定される。

d. デクスメデトミジン（プレセデックス[®]）

デクスメデトミジンは鎮痛作用も有する鎮静薬であり、モルヒネの投与量を減少させることができるが、本薬単独による鎮痛効果が十分であるかどうかは今後の検討課題である。本薬については次項（第 4 章）で詳述する。

3. 患者制御鎮痛法 (PCA: patient controlled analgesia)

術後や慢性疼痛管理では PCA が適用されることも多い。これは、患者自身の意思・判断により薬液注入スイッチを押す方法である。しかし、人工呼吸患者では鎮静薬や他の鎮痛薬が投与されることが多く、患者自身でのコントロールが困難であることが一般的で、実際には適応しにくい。

4. 持続硬膜外鎮痛法

硬膜外麻酔法は局所的な鎮痛方法として優れており、体幹部の手術における全身麻酔に併用して広く用いられている。上腹部手術や開胸手術の後は、創部痛が強いと呼吸機能に悪影響を及ぼし呼吸器系の合併症を発症する率が高まる。こうした手術の術後には、術中に使用した硬膜外麻酔法を術後も継続し、持続硬膜外鎮痛法を使用することを強く推奨する (推奨度 A)。また、外傷患者の鎮痛にも有効であり、胸部外傷患者では、使用により人工呼吸日数の短縮が認められており³⁾レベルⅡ使用することを推奨する (推奨度 B)。

持続硬膜外麻酔法には、鎮痛薬の全身投与に比較して、意識レベルを落とさない、呼吸抑制が少ない、麻薬に比較して消化器症状が少ないなどの利点がある。しかし、本法には硬膜外血腫形成、カテーテル留置に伴う硬膜外感染症などの合併症がある。ICU 患者や人工呼吸患者では、血液凝固障害、重症感染症、菌血症などの全身合併症を有することがしばしばあるので、このような症例において本法を実施するかどうかは意見の分かれるところであり⁴⁾、禁忌と考えられている病態もある。

a. 適応

手術後患者、特に体幹部手術の術後患者はよい適応である。術前に留置された硬膜外カテーテルを利用して行う。外傷患者のほか、硬膜外鎮痛法が有効と考えられる症例にも用いられる。

b. 禁忌

出血傾向、血液凝固障害のある患者では、カテーテル留置に伴って硬膜外血腫形成を起し脊髓障害や神経麻痺などをきたす可能性があるため、禁忌となる場合がある。ただし、どの程度の血液凝固障害があれば禁忌とするかは定説がない。例として、表2のような限界値が目安となる。また、抗凝固療法や血栓溶解療法を実施中または実施予定の場合、菌血症の場合などが禁忌となる。なお、外傷患者では、頭蓋内圧上昇や脊髓損傷も禁忌となるので注意が必要である。

表2. 硬膜外カテーテル留置を避けるべき病態

- | |
|--|
| 1. 血液凝固障害 <ul style="list-style-type: none"> a. 血小板 < 5 万 / μ l (5 万 ~ 10 万 / μ l の場合は各施設の判断による) b. APTT > 50 秒 c. PT-INR > 1.5 2. 抗凝固療法、血栓溶解療法を実施中または実施予定の場合 3. 感染症 <ul style="list-style-type: none"> a. 菌血症 (重症敗血症を含む) b. 穿刺部位の皮膚感染 4. 頭蓋内圧上昇 5. 脊髓損傷 |
|--|

c. 問題点

硬膜外カテーテル挿入手技は容易なものではなく、ある程度の熟練が必要である。また、硬膜外血腫、硬膜外感染、神経損傷などの合併症もある。

カテーテル抜去時には血液凝固機能に注意し、ヘパリンなど抗凝固薬は中止してから抜去する。目安として、未分画ヘパリンでは中止後 2-4 時間、低分子ヘパリンでは中止後 10 時間が経過してから抜去する。また、カテーテル抜去後のヘパリン再開は、未分画ヘパリンでは 1 時間後、低分子ヘパリンでは 4 時間後とする。

鎮静されているときに硬膜外カテーテル挿入留置手技を行うと、穿刺時に神経刺激症状などがあるかどうかを把握できないので、鎮静中のカテーテル挿入はリスクと有用性とを比較して判断する。

d. 持続硬膜外鎮痛法に用いる薬

ロビパカイン（アナペイン[®]）などの局所麻酔薬、モルヒネ、フェンタニル、ブプレノルフィンなどのオピオイドが用いられる。局所麻酔薬では低血圧などが起こりやすいとされ、局所麻酔薬とオピオイドを併用して用いられることも多い。

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) Vender JS, Szokol JW, Murphy GS, et al: Sedation, analgesia, and neuromuscular blockade in sepsis: an evidence-based review. Crit Care Med 32: S554-S561, 2004
- 3) Simon BJ, Cushman J, Barraco R, et al: Pain management guidelines for blunt thoracic trauma. J Trauma. 59:1256-1267, 2005
- 4) Low JHS: Survey of epidural analgesia management in general intensive care units in England. Acta Anaesthesiol Scand 46: 799-805, 2002

第4章 鎮静

1. 鎮静薬使用の考え方

a. 人工呼吸中に用いる鎮静薬は、使用目的、投与経路、投与時間、薬物動態などを考慮して選択する^{1) レベル I}（推奨度 A）。
 <解説>人工呼吸中の患者では、一般に静脈ルートが確保されており注射薬が用いやすいが、近年は経腸栄養の普及により早期から内服薬の投与も可能である場合が多い。経口による鎮静薬投与でも、フェンタニルなどの鎮痛薬を併用することで、比較的浅めではあるが鎮静レベルを良好に維持できる場合もある^{2) レベル II}（推奨度 C）。

b. 鎮静により健忘効果（前向き・逆向性健忘、長期記憶の障害、エピソード記憶の障害など）が得られる場合があり、ベンゾジアゼピン系薬やプロポフォールなどにその効果が期待できる。しかし、人工呼吸中の健忘が予後に与える影響は不明であり^{3) レベル II}、必ずしも健忘効果が得られる鎮静薬を選択しなくてもよい（推奨度 C）。

c. 鎮静薬の過量投与の防止や神経機能の確認のため、1日に一度、鎮静薬投与量を調節し意識レベルの確認と神経学的診察を行うことを推奨する（推奨度 B）。

<解説>現在ほとんどの施設で人工呼吸中に鎮静が行われ、弊害として人工呼吸時間やウィーニング時間、ICU入室期間の延長が問題となっている⁴⁾。一方持続鎮静を毎日中断することで人工呼吸離脱までの時間が短縮され、事故や合併症は増加しないとする報告があり^{5-6) レベル I}、鎮静レベルが深くなり過ぎないように鎮静薬投与のプロトコルを各施設で作成し用いることを推奨する（推奨度 B）。中枢神経機能の観察のためには鎮静薬の減量・中断が必須であるが、これは急激な循環変動や不穏を招く可能性もあり、十分な配慮のもとに行い、観察が終われば再度適正なレベルで鎮静を継続するのが望ましい（推奨度 B）。

2. 主な鎮静薬

現在ICUで用いられている鎮静薬は多数あり、これらはさらに単剤で用いられる場合と、組み合わせて用いられる場合がある。しかし各々の効果についてはきちんと検討されたデータが少なく、従って本章ではこれまでにいくつかの検討が行われたものを主に取り上げて解説する。

a. ベンゾジアゼピン系薬

1) ミダゾラム（ドルミカム[®]）

中枢神経のγアミノ酪酸（GABA）受容体に結合して、クロールチャンネルを開き興奮性ニューロンを抑制する。作用発現は速やかで（0.5～5分）、脂溶性が高いため速やかに脂肪組織などに再分布し、作用時間は短い（＜2hr）。0.03

～0.06mg/kg のボラス投与量で安定した鎮静レベルが得られ、長時間の鎮静を行う場合には持続静注する。0.03mg/kg/hr から開始し、鎮静効果をみて適宜増減する。48～72 時間以上の持続投与を行うと、蓄積した代謝産物（1-hydroxymethylmidazolam）の作用や、脂肪組織から薬剤が血中に再動員され覚醒が遷延する場合があるので、使用はできるだけ短時間とすべきである（推奨度 A）。

2) ジアゼパム（セルシン[®]、ホリゾン[®]など）

鎮静作用の他にも抗不安作用や抗痙攣作用を得ることを目的として、2～10mg を間歇的に静注するが、呼吸抑制は比較的少ないとされる。一方、末梢静脈から投与するとしばしば局所の疼痛や静脈炎を起こす、作用時間が長く調節性が悪い、長期間の連用で覚醒遅延を生じる、など問題も多いため緊急時のボラス投与のみに使用することを推奨する（推奨度 B）。また高齢者では若年者に比しクリアランスに差はないが、消失半減期は延長し、分布容積も増大するため、効果が上がりにくい一方で、覚醒にいつそう時間がかかる。

＜解説＞ミダゾラムやジアゼパムによる覚醒遅延は、フルマゼニル（アネキセート[®]）により拮抗することが可能であるが、フルマゼニルの血中半減期はおおよそ 50 分と短いために、一旦覚醒した後に再度鎮静効果が出現する場合がある。またベンゾジアゼピン系薬にて長期に鎮静を行った症例にフルマゼニルを用いて覚醒させると、離脱症状や心筋虚血を生じる場合があり、緩徐に投与するなど注意するのがよい^{1) レベルⅡ}（推奨度 B）。

b. プロポフォール（プロポフォール[®]、ディプリバン[®]）

作用点はベンゾジアゼピン系薬と同様に GABA 受容体であるが、結合部位は異なると考えられている。短時間作用性であり、鎮静量を静注すると 1～2 分で効果が現われ、10～15 分持続する。原則的に持続投与で用い、投与は 0.5mg/kg/hr より開始し、5～10 分ごとに 0.5mg/kg ずつ効果をみながら増量し、維持量（0.5～3mg/kg/hr）とする。従って、抜管直前や神経学的所見の確認など、急速な覚醒が必要な場合に用いるとよい（推奨度 B）。なお、静注時に血管痛をみることがある。

脂肪移行性が高く、長時間の持続静注を行うと半減期は延長して 300～700 分に達するが、覚醒遅延が問題となることは少ない。また副作用として低血圧、呼吸抑制があるが、肝・腎機能の低下した症例に対しても比較的安全な薬剤として使用を推奨する^{1,3) レベルⅠ}（推奨度 B）。

使用期間が 2 日を越える場合は血中脂質レベル（トリグリセリド）の上昇を来す症例があり、定期的なトリグリセリドの測定を行うことが望ましい^{1,7-8) レベルⅠ}（推奨度 B）。また筋融解や代謝性アシドーシス、心不全、不整脈などの全身症状（propofol infusion syndrome）も知られている⁹⁻¹⁰⁾。なお小児への投与は安全性が確立しておらず、禁忌である^{11-12) レベルⅢ}（推奨度 A）。

プロポフォールは脂肪製剤なので、製剤や輸液ラインの細菌汚染のリスクがあり、12 時間ごとの交換が必要である（推奨度 A）。またポリカーボネート製三方活栓の接続部においては、クラック（破損）が起こりやすく、接続時は必要以上に締め付けず頻回の観察をおこなうことを推奨する（推奨度 B）。なお製剤としては 1% と 2% のものが市販されており、2% 製剤では脂肪負荷の減量が可能だが、濃度を誤ると過量投与につながるため、両者を同一部署で用いる場合には両者を明確に識別するための工夫をすることが望ましい（推奨度 B）。

＜解説＞プロポフォールとミダゾラムを比較した検討では、プロポフォールの方がミダゾラムより鎮静レベルの調節性が良好で、人工呼吸器の離脱時間が短いとしてプロポフォールの有用性が示されているが、予後や ICU 入室期間に有意差はみられていない^{13-14) レベルⅡ}。またプロポフォールとミダゾラムの併用では、プロポフォール単独より覚醒・抜管までに時間はかかるが、併用の方が鎮静の調節は良好とされる^{15) レベルⅡ}。

c. ハロペリドール（セレネース[®]など）

ブチロフェノン系抗精神病薬で、経口および注射薬があるが、人工呼吸中は主に後者を用いる。作用発現は 2～5 分で、血中半減期は 2 時間。1～10mg を緩徐に間歇静注する。

不穏を呈する症例に頻用されるが、せん妄の治療薬として保険適応はとれてはいない。しばしばパーキンソン病様の筋硬直や錐体外路症状、QT 延長といった副作用を生じる。呼吸抑制や循環変動は比較的少ない。まれに悪性症候群を来すことがあるが、プロモクリプチンやダントロレン、筋弛緩薬で対処可能である³⁾。

＜解説＞ハロペリドールは単独では鎮静レベルをコントロールする作用が弱い⁶⁾、他の鎮静薬で不十分な場合や不眠時の催眠剤として使用してもよい（推奨度 C）。人工呼吸中の患者はしばしば不穏を呈するが、ハロペリドールで不穏をコントロールすると人工呼吸患者の生命予後が改善する可能性があるとの報告がある¹⁶⁾ レベル II。

d. デクスメデトミジン（プレセデックス[®]）

鎮静・鎮痛作用を有する選択的 α_2 アゴニスト。脳内の青斑核に分布する α_2 受容体に作用して、G タンパクの活性化から神経末端のノルアドレナリン放出を抑制し、大脳皮質など上位中枢の興奮・覚醒レベルを抑え効果を発現する。半減期が短いため通常持続静注で用いるが、急速飽和を行う場合は $6 \mu\text{g/kg/hr}$ の投与速度で 10 分間静脈内へ持続注入する（初期負荷投与量；約 $1 \mu\text{g/kg}$ ）。以後は $0.2 \sim 0.7 \mu\text{g/kg/hr}$ 程度で至適レベルに調節する。

デクスメデトミジンによる鎮静の特徴は、鎮静中であっても刺激により容易に覚醒することであり、自然睡眠（ノンレム睡眠）に類似した脳波パターンを示す¹⁷⁾。また記憶や認知機能を障害しない唯一の鎮静薬であるとともに、抗不安作用や鎮痛作用も有することから、鎮痛薬の投与量を減少させる効果が期待できる¹⁸⁻²²⁾ レベル I。

副作用として、呼吸抑制はほとんどないが、血圧低下、徐脈、負荷投与時の血圧上昇など循環系の副作用が多く報告されており²³⁻²⁴⁾ レベル I 注意が必要である（推奨度 A）。また臨床使用量では深い鎮静レベルの維持が一般に困難であり、フェンタニルなど鎮痛薬との併用やミダゾラム、プロポフォールなどへの変更が必要になる場合がある。

なおデクスメデトミジンは、添付文書に「24 時間を越えない」投与時間とすることが明記されており、短期間の鎮静に用いられる。

＜解説＞人工呼吸中の重症患者はしばしばせん妄を発症するが、ミダゾラムやプロポフォールを使用した場合およそ半数がせん妄を生じるのに対し、デクスメデトミジンでは 8% 程度という報告があり²⁵⁾ レベル II、デクスメデトミジンのせん妄予防効果が期待されている。一方、急性心不全や虚血性心疾患患者に用いた場合、徐脈や血圧低下作用が心筋虚血の発生率や死亡率を低下させる効果が示されており²⁶⁻²⁷⁾ レベル I、このような患者には適応がある（推奨度 C）。なお循環器系への副作用を減ずる投与方法として、初期負荷投与を行わずに、あるいは 1 時間程度かけてゆっくり行った後に、維持投与に移行する方法が検討されている。循環変動を小さくするには望ましい方法である（推奨度 B）。

プロポフォールとデクスメデトミジンを比較した検討では、人工呼吸からの離脱時間に差は認めないが、デクスメデトミジンでは鎮痛薬の使用が有意に少なく、心拍数の低下がみられるとされ、デクスメデトミジンの有用性が示唆されている²¹⁻²²⁾ レベル I。

e. その他の鎮静薬

上記以外にもバルビツレート、ケタミン、吸入麻酔薬などが用いられる場合があるが、これらの薬剤については、有効性や安全性に関するデータの蓄積が必要である。

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) Cigada M, Pezzi A, Mauro PD, et al : Sedation in the critically ill ventilated patients: possible role of enteral drugs. Intensive Care Med 31: 482-486, 2005
- 3) Kress JP, Hall JB : Sedation in the mechanically ventilated patients. Crit Care Med 34: 2541-2546, 2006
- 4) Arroliga A, Frutos-Vivar F, Hall J, et al : Use of sedatives and neuromuscular blockers in a cohort of patients receiving mechanical ventilation. Chest 128: 496-506, 2005
- 5) Carson SS, Kress JP, Pohlman AS, et al : A randomized trial of intermittent lorazepam vs. propofol with daily interruption in mechanically ventilated patients. Crit Care Med 34: 1326-1332, 2006
- 6) Kress JP, Vinayak AG, Levitt J, et al : Daily sedative interruption in mechanically ventilated patients at risk for coronary artery disease. Crit Care Med 35: 365-371, 2007
- 7) Devlin JW, Lau AK, Tanios MA : Propofol-associated hypertriglyceridemia and pancreatitis in the intensive care unit: an

- analysis of frequency and risk factors. *Pharmacotherapy* 25: 1348-1352, 2005
- 8) Sandiumenge Camps A, Sanchez-Izquierdo Riera JA, Toral Vazquez D, et al : Midazolam and 2% propofol in long-term sedation of traumatized critically ill patients: efficacy and safety comparison. *Crit Care Med* 28: 3612-3619, 2000
 - 9) Stelow EB, Johari VP, Smith SA, et al : Propofol-associated rhabdomyolysis with cardiac involvement in adults: chemical and anatomic findings. *Clin Chem* 46: 577-581, 2000
 - 10) Kang TM : Propofol infusion syndrome in critically ill patients. *Ann Pharmacother* 36: 1453-1456, 2002
 - 11) Parke TJ, Stevens JE, Rice AS, et al : Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. *BMJ* 305: 613-616, 1992
 - 12) Bray RJ : Propofol infusion syndrome in children. *Paediatr Anaesth* 8: 491-499, 1998
 - 13) Hall RI, Sandham D, Cardinal P, et al : Propofol vs midazolam for ICU sedation. A Canadian multicenter randomized trial. *Chest* 119: 1151-1159, 2001
 - 14) Ronan KP, Gallagher J, George B, et al : Comparison of propofol and midazolam for sedation in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 23: 286-293, 1995
 - 15) Walder B, Borgeat A, Suter PM, et al : Propofol and midazolam versus propofol alone for sedation following coronary artery bypass grafting: a randomized, placebo-controlled trial. *Anaesth Intensive Care* 30: 171-178, 2002
 - 16) Milbrandt EB, Kersten A, Kong L, et al : Haloperidol use is associated with lower hospital mortality in mechanical ventilated patients. *Crit Care Med* 33: 226-229, 2005
 - 17) Hsu YW, Cortinez LI, Robertson KM, et al : Dexmedetomidine pharmacodynamics: part I: Crossover comparison of the respiratory effects of dexmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers. *Anesthesiology* 101: 1066-1076, 2004
 - 18) 橋本昌紀, 青木雅一, 西村善幸, 他 : 心臓血管外科術後の鎮静における dexmedetomidine hydrochloride の有用性. *胸部外科* 59: 1181-1185, 2006
 - 19) Arain SR, Ruehlw RM, Uhrich TD, et al : The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth Analg* 98: 153-158, 2004
 - 20) 坂口嘉郎, 高橋成輔 : 麻酔科関連の新しい薬物とその効果. デクスメドミジン (dexmedetomidine). *麻酔* 55: 856-863, 2006
 - 21) 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, 2004
 - 22) Herr DL, Sum-Ping SR, 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
 - 23) Venn RM, Hell J, Grounds RM : Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Crit Care* 4: 302-308, 2000
 - 24) Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, et al : The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 93: 382-394, 2000
 - 25) Maldonado JR, van der Starre P, Wysong A, et al : Dexmedetomidine: Can it reduce the incidence of ICU delirium in postcardiotomy patients? *Anesthesiology* 99: A465, 2003
 - 26) Talke P, Li J, Jain U, et al : Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vascular surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Anesthesiology* 82: 620-633, 1995
 - 27) Talke P, Chen R, Thomas B, et al : The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. *Anesth Analg* 90: 834-839, 2000

表1 主な鎮静薬の特徴と使用方法

		消失半減期 (hrs)	分布容積 (L/kg)	排泄率	投与方法と特徴	副作用および注意点
ベンゾジアゼピン系	ミダゾラム (ドルミカム® 10mg/A)	1.9-3.2 (持続投与)	1.0-2.7 (持続投与)	6.1±9.7 (ml/分/kg) (持続投与)	ボーラス投与：0.03～0.06mg/kg (効果発現 0.5～5 分) 持続投与：0.03mg/kg/hr から開始 し、鎮静効果をみて適宜増減 速やかに脂肪組織に再分布し、 作用時間は短い(<2hr)	48～72 時間以上の持続投与を 行くと、代謝産物 (1-hydroxy- methylmidazolam) が蓄積し、 また脂肪組織から薬剤が血中に 再動員され、覚醒が遷延 短期の鎮静に用いる
	ジアゼパム (セルシン® ホリゾン® 2mg, 5mg, 10mg/A)	9-96 (静注)	0.32-2.0 (静注)	0.3-0.8 (静注)	2～10mg を間歇的に静注作用時間 が長く調節性が悪い鎮静作用の 他に、抗不安作用や抗痙攣作用 呼吸抑制は比較的少ない	長期間の連用で覚醒遅延 末梢静脈から投与するとしばし ば局所の疼痛や静脈炎を起こす 短期の鎮静に用いる
プロポフォール (プロポフォール® ディプリバン® 50 (1%) or 100 (2%) mg/V)		3.5±1.2 (外国人)	1.7±0.7 (外国人)	27±5 (外国人)	ボーラス投与で 1～2 分で効果発現 10～15 分持続 持続投与：0.5mg/kg/hr より開始 し、5～10 分ごとに 0.5mg/kg ずつ 増量 (維持量 0.5～3mg/kg/hr) 短時間作用性、抜管直前や神経学 的所見の確認など急速な覚醒が必要 な場合に有用脂肪移行性がよく、 長時間の持続静注で覚醒遅延	定期的なトリグリセリドの測定 を行うことが望ましい 小児への投与は安全性が確立して おらず、禁忌、製剤や輸液ライ ンは 24 時間ごとに交換、筋融解 や代謝性アシドーシス、心不全、 不整脈などの全身症状 (propofol infusion syndrome) に注意 長期の鎮静にも用いやすい
ハロペリドール (セレネース®など 5mg/A)		14.1±3.2 (β相) (外国人)	18±5 (外国人)	11.8±2.9 (ml/分/kg) (外国人)	1～10mg を緩徐に間歇静注 呼吸抑制や循環変動は少ない 経口および注射薬あり 不穏を呈する症例に頻用 作用発現は 2～5 分で、血中半減 期は 2 時間	パーキンソン病様の筋硬直や 垂体外路症状、悪性症候群に 注意
デクスメデトミジン (プレセデックス® 200μg/V)		2.39±0.71 (日本人)	1.54±0.983 (日本人)	35.47±11.95 (L/hr) (日本人)	持続投与：急速飽和を行う場合は 6μg/kg/hr の投与速度で 10 分間 静脈内へ持続注入 (初期負荷投与 量：約 1μg/kg) 以後は 0.2～0.7μg/kg/hr 程度で 至適レベルに調節 鎮静・鎮痛作用を有し、自然の 睡眠に近い鎮静状態	呼吸抑制ほとんどなし 血圧低下、徐脈、負荷投与時の 血圧上昇など循環系の副作用が 多く報告されており注意が必要 深い鎮静レベルの維持は困難 投与時間は 24 時間以内

第5章 筋弛緩

1. 筋弛緩薬使用の考え方

a. 人工呼吸中には、筋弛緩薬はできるだけ使用しない^{1)レベル1} (推奨度 A)。しかし体動により呼吸・循環動態が悪化する場合や、患者の安全が確保できないと判断された場合、また通常とは異なる換気様式を用いる場合 (例、低一回換気量戦略、高二酸化炭素許容換気、高頻度振動換気時など) に限っては、適切な鎮静薬を併用した上で筋弛緩薬を使用してもよい (推奨度 C)。

b. 筋弛緩薬の使用時は、筋弛緩薬の投与量を最小限に止めるよう筋弛緩モニターを使用するのが望ましい^{1)レベル1} (推奨度 B)

＜解説＞筋弛緩薬の使用により、しばしば遷延性の筋力低下を認めることがあり、筋弛緩薬の投与量および投与期間は最小限に止めるべきである (推奨度 A)。従って筋弛緩薬の使用中は、臨床的な検査と併せて、電気刺激による筋弛緩モニターを用いて投与量を調整するのが望ましい (推奨度 B)。適切な筋弛緩レベルは、train of four (TOF) で筋攣縮が 1～2 個確認できる程度がよい。

遷延性の筋力低下は、筋弛緩薬の代謝・排泄の遅延に基づくものと、急性の神経・筋の変性や機能低下によるもの (acute quadriplegic myopathy syndrome, floppy man syndrome, critical illness polyneuropathy など) に分けられ、またステロイドやアミノグリコシド系抗菌薬、カルシウム・ブロッカー、 β ブロッカー、免疫抑制剤などとの相互作用により筋力低下は助長される^{1,2)}。これらを防止するため、可能な限り早期に筋弛緩薬の投与を中止したり、間歇的な投与にしたりすることを推奨する (推奨度 B)。

2. 主な筋弛緩薬

a. ベクロニウム (マスキュラックス[®])

アミノステロイド化合物で、中等時間作用型の非脱分極性筋弛緩薬。迷走神経遮断作用はない。0.08～0.1mg/kg の静注後 60～90 秒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推奨され、0.05～0.08mg/kg/hr を維持量とする。

代謝産物である 3-desacetyl vecuronium も 80% ほどの活性を有しており、主な排泄経路は胆汁および尿である。臓器不全などで代謝・排泄が低下している場合は作用が遷延しやすく、長期投与の場合は遷延性の筋力低下に注意が必要であり、一時的に中断したり、間歇的投与とするのが望ましい (推奨度 B)。

b. パンクロニウム (ミオブロック[®])

アミノステロイド化合物で、長時間作用性の非脱分極性筋弛緩薬。0.06～0.1mg/kg 静注により 4 分以内に効果が現われ 75～90 分持続する。0.02～0.03mg/kg を 1～2 時間ごとに静注し維持する。持続投与する場合は 0.06～0.08mg/kg を静注し、0.02～0.03mg/kg/hr の速度で持続静注する。過剰投与をさけるため、一日一回は持続投与を中止して、麻痺の有無や痺れの部位などを確認することを推奨する (推奨度 B)。

なおパンクロニウムは投与直後に迷走神経遮断による一過性の頻脈、血圧上昇をきたす。まれに皮膚発赤や軽度低血圧、気管支攣縮など、ヒスタミン遊離に伴う過敏反応をみる場合がある。なお肝・腎機能低下症例では、代謝や排泄が遅延して作用が延長するため注意する。

文献

- 1) Murray MJ, Cowen J, DeBlock H, et al : Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critical ill patients. Crit Care Med 30: 142-156, 2002
- 2) Giostra E, Magistris MR, Pizzolato G, et al : Neuromuscular disorder in intensive care unit patients treated with pancuronium bromide. Occurrence in a cluster group of seven patients and two sporadic cases, with electrophysiologic and histologic examination. Chest 106: 210-220, 1994

表1 主な筋弛緩薬の特徴と使用方法

	半減期 (hrs)	分布容積 (L/kg)	排泄率 (ml/分/kg)	投与方法と特徴	副作用および注意点
ベクロニウム (マスキュラックス® 4mg/A, 10mg/V)	0.6-2.8 (外国人)	0.19-0.51 (外国人)	3.0-6.4 (外国人)	ボーラス投与：0.08～0.1mg/kg (効果発現 60～90 秒以内, 持続時間 25～30 分) 持続投与：0.05～0.08mg/kg/hr 中等時間作用型の非脱分極性 筋弛緩薬	迷走神経遮断作用なし 臓器不全がある場合は作用が遷延 長期投与で筋力低下を来すので、 一時的な中断または間歇投与を行う
バンクロニウム (ミオブロック® 4mg/A)	2.3±0.4 (外国人)	0.26±0.07 (外国人)	1.8±0.4 (外国人)	ボーラス投与：0.06～0.1mg/kg (効果発現 4 分以内, 持続時間 75～90 分) 維持投与：0.02～0.03mg/kg を 1～2 時間ごとに静注 持続投与：0.02～0.03mg/kg /hr 長時間作用性の非脱分極性 筋弛緩薬	一日一回は投与を中止し、麻痺の 有無や痺れの部位などを確認 ヒスタミン遊離, さらに迷走神経遮断 により頻脈, 皮膚発赤, 頻脈, 軽度 低血圧あり 腎不全患者では排泄が遅れるので注意 長期連用しない

おわりに

本ガイドラインの作成は、第 29 回日本呼吸療法医学会学術総会（氏家良人会長、平成 19 年 7 月 6 日～7 日、岡山市）において計画されたシンポジウム「人工呼吸中の鎮静ガイドラインの作成」を原点として開始されたものである。結果として、本学会の「人工呼吸中の鎮静ガイドライン作成委員会」が作成した形となったが、本委員会はシンポジウムの座長とシンポジストをメンバーとして発展的に形成されたものである。したがって、ガイドラインを作成するための委員会の開催は、実質的にはシンポジウムの事前打ち合わせの段階から始まっていたことになる。下記にその実質的記録を記載する。

また、本ガイドラインは、平成 19 年 10 月 29 日に開催された理事会の審議を受け、学会員から集まったパブリックコメントの内容も加味し、最終的に平成 19 年 11 月 12 日付で理事会の承認を得て完成したものである。本ガイドラインの内容は今後一定の期間を経て見直されるべきである。

人工呼吸中の鎮静ガイドライン作成委員会開催記録

第一回委員会：平成 19 年 3 月 2 日、神戸市（ガイドライン作成方針を決定）

第二回委員会：平成 19 年 5 月 28 日、吹田市（ガイドライン原案の添削作業）

第三回委員会：平成 19 年 7 月 7 日、岡山市（シンポジウム打ち合わせ）

また、第 29 回日本呼吸療法医学会学術集会シンポジウム「人工呼吸中の鎮静ガイドラインの作成」(平成 19 年 7 月 7 日)において議論が行われた。その他、電子メールによる会議を多数回開催した。