

成人における人工呼吸と鎮静

佐藤 俊*¹ 松川 周*¹ 橋本 保彦*²

ABSTRACT

Sedation for the adult critically ill patients with mechanical ventilation

Shun SATOH*¹, Shuh MATSUKAWA*¹, Yasuhiko HASHIMOTO*²**¹Department of Intensive Care Medicine, and *²Department of Anesthesiology, Tohoku University School of Medicine*

Sedation for the critically ill patients with mechanical ventilation is essential in intensive care units. It can make the patient care better, comfortable, and safe. The main purposes of the sedation for mechanically ventilated patients is the increase in tolerance to the stress of the tracheal intubation, the suctioning of airway secretion, the bagging, and the position change. The sedation reduces the oxygen consumption by the anxiety and the respiratory overdrive, then can lessen the cardiopulmonary stress. The sedation should include the pain relief, especially in post-operative patients. The continuous intravenous infusion of midazolam and ketamine has the benefit of the easy controllability of the sedation level and the preservability of the spontaneous respiratory drive, and is mainly used in our institution. With the selection of sedative agents and of the level of the sedation required, the clinical situation of the patients should be taken into account.

1. 鎮静・鎮痛の必要性

ICUに収容される重症患者には、大手術後をはじめ、多発外傷、広範囲熱傷、心筋梗塞や重症肺炎など激痛を伴う疾患が多い。疼痛は患者の呼吸・循環・内分泌系などに悪影響を及ぼし、患者の病態を悪化させる可能性がある。したがって、ICUでの治療を円滑で有効に行うためには、患者の疼痛の除去が重要となる。また、大部分の患者が人工換気の適応となり、気管チューブによる刺激、気管内吸引操作とそれに伴う咳嗽反射、バッグ加圧、体位変換などにより常に苦痛を伴っていると考えられる。さらに、人工呼吸器、動

脈・中心静脈ライン、各種モニター類などにより体動が制限され、ラインのはずれを防ぐために四肢を抑制されることも多く、患者は非常なストレス下におかれている。しかも、気管挿管のため苦痛について十分な意思伝達ができず、ストレス潰瘍とよばれる身体症状や、“ICU症候群”といわれる精神症状をきたすこともまれではない。

通常呼吸仕事に費やされるエネルギーは、総酸素消費量の約2%程度にすぎない。しかし、呼吸・循環機能の障害があり酸素の運搬能に制限がある場合には、呼吸に費やされるエネルギーは相対的に無視できないものとなる。呼吸不全の場合には、呼吸そのもので消費されるエネルギーは総酸素消費量の20~40%にも達するといわれる。

患者の疼痛、ストレスの軽減、過剰な酸素消費

*¹ 東北大学医学部附属病院集中治療部

*² 東北大学医学部麻酔科

の抑制による呼吸・循環系の負担の減少，精神の保護などの観点から，十分な鎮痛，適切な鎮静を行うことは大きな意味がある。

2. 鎮静・鎮痛の原則

人工換気中の鎮静の主目的は，患者を身体的，精神的に安静にして，種々のストレスから守り，ICU での治療を円滑で有効に行うことにある。しかし，過鎮静で体動も不可能な状態におくことは喀痰の排泄を抑制し，呼吸器系合併症を惹起する要因となるため，かえって好ましくない。鎮静状態として，患者が“うとうと”していて周囲の状況には無関心であるが，言葉による呼びかけには十分反応が可能で，咳嗽反射などの生体防御機構の抑制が軽度で，しかも呼吸・循環抑制はほとんどみられない状態が理想的¹⁾で，人工換気中の記憶はないほうがむしろ望ましいと考えられる。適切な鎮静状態を保った上で，体位排痰法やスクイーミングなどの肺理学療法を用いて積極的に喀痰の排泄を図り，肺合併症の予防に努める。

3. 意識レベルの評価

鎮静・鎮痛を行うときは，必ず患者の名前を呼び，開眼や“うなずき”などの反応があり，意識があることを確認してから開始する。開始後，患者の鎮静状態を表 1 に示す 5 段階で評価している。

気管挿管，人工換気された患者で，心電図 RR 間隔の variability と呼吸数の変化が，ラムゼイスコアにより判定されたミダゾラム鎮静の深さと有意に相関したとの報告²⁾がある。このことより，RR variability と呼吸数の変化が，客観的，持続的，有用で非侵襲的なモニターとなる可能性がある。

表 1 鎮静状態の判定

1: 覚醒している
2: うとうとしている
3: 睡眠しているが呼びかけに応じる
4: 完全に睡眠していて呼びかけに応じない
5: 強い痛み刺激でも覚醒しない

4. 鎮静・鎮痛薬の投与方法

ベンゾジアゼピン：ミダゾラムは，中枢神経に存在する gamma-aminobutyric acid (GABA) 受容体複合体のサブユニットである薬物固有の modulating 受容体に結合する。これにより，GABA を介する膜流入 Cl⁻ イオン伝導が増強し，神経の興奮を抑制する方向に働くため，鎮静作用が生じる³⁾。ミダゾラムは，水溶性で血管刺激性がなく，末梢静脈からの投与も可能で，作用発現や排泄が速やかである。最近，脳保護低体温療法で，GABA アゴニストである，チオペンタールに比較し，復温時の電解質異常が少ないなどの利点を有しているため，冷却時の麻酔薬として用いられる⁴⁾。

バルビツレート：チオペンタールは，脳圧のコントロール，脳保護を目的として，脳波上 burst suppression を目安に投与量を調節する。循環器系の抑制作用があるため，循環動態の不安定な症例では高用量を投与できない場合がある。単回投与では急速に作用発現し速やかに覚醒するが，長時間持続投与した場合には脂肪組織に蓄積し作用が遷延する。

プロポフォール：プロポフォールは，ミダゾラムと同様に薬物固有の GABA modulating 受容体に結合することにより鎮静作用を示す。ICU 患者の鎮静でも，人工呼吸患者の鎮静度の調節がより正確である⁵⁾，薬剤中止から覚醒，抜管までがより短時間である⁶⁾など，ミダゾラムに優る結果が報告されている。導入時の一過性の低血圧作用⁷⁾に注意すれば安全に使用でき，われわれも呼吸不全の患者などに使用している。患者の反応をみながら 0.5 mg/kg/hr から開始し，0.5 mg/kg/hr ずつ増量していく。一般には 0.5~3.0 mg/kg/hr で維持される。水分や脂肪の投与量が無視できないほど多くなるなどの問題があり，使用が制限される場合も多い。

ケタミン：ケタミンは，現在臨床で使用可能な N-methyl-D-aspartate excitatory amino acid (NMDA) 受容体拮抗作用をもつ唯一の薬である。鎮痛作用が強く，気道反射が保たれ，呼吸抑制が少なく循環はむしろ刺激傾向にある。一方，

ケタミンは、鎮静中や覚醒時に、大脳辺縁系を賦活し、夢や幻覚などの一連の精神反応を高頻度に生じさせる。ベンゾジアゼピンにより大脳辺縁系の賦活化を抑制することで精神反応を予防できるため、併用して用いられることが多い。

オピオイド：オピオイドは咳反射を抑え、呼吸中枢に働き呼吸ドライブを抑制する。このため、急性呼吸不全患者と人工呼吸器との同調性が高まる。最近では、フェンタニールとミダゾラムの静脈内持続投与を行ったり、モルヒネやフェンタニールの硬膜外腔投与を用いることもある。しかし、食道癌根治術後に用いるときには、咳反射低下の可能性を念頭に置く必要がある。

局所麻酔薬：局所麻酔薬の硬膜外腔への間欠的投与では低血圧を来す危険性が高く、作用の持続が短いため頻回の投与を必要とする。局所麻酔薬の硬膜外腔への持続投与は、疼痛、低血圧の頻度を減少させることができることから、重症患者の疼痛管理に適していると思われる。しかし、過量投与による局所麻酔薬中毒の発生には注意する必要があり、随時血中濃度を測定するのが望ましい。

筋弛緩薬：筋弛緩薬の使用は鎮静の範疇に入らないが、通常の鎮静・鎮痛薬では人工呼吸器との同調性が得られない場合にベクロニウムやパンクロニウムを1回投与または持続で投与する。ICUでの人工呼吸中の患者に対するベクロニウムやパンクロニウムの長期反復投与による作用延長や筋麻痺、筋線維の萎縮などの症例が報告^{8)~10)}され注目を集めている。筋弛緩薬の長期投与による合併症を減少させるためには、筋弛緩薬の適応を厳選する必要がある。

鎮静・鎮痛薬の併用：われわれの施設では、ミダゾラムとケタミンの併用を中心とした持続鎮静を積極的に行っている¹¹⁾。鎮静、鎮痛が同時に得られる、循環器系への影響が比較的少ない、投与時の血管痛がない、投与が簡便などの利点がある。ミダゾラム 80 mg と筋注用ケタミン 1,000 mg を生理食塩水または 5% グルコース液で 50 ml に希釈し、シリンジポンプで微量持続静脈投与を行う (表 2)。混合液の組成は経験的なもので、ミダゾラムがより大量になると、投与中止後

表 2 ミダゾラム-ケタミン混合持続投与法

薬液：	ミダゾラム 80 mg とケタミン (筋注用) 1,000 mg を生理食塩水または 5% グルコース液で 50 ml に混合希釈する。
投与方法：	シリンジポンプを使用し一定速度で注入する。注入速度は当初は 1 ml/hr とし、患者の鎮静状態に合わせて 0.1~0.2 ml/hr 刻みで調節する。

の覚醒が遅く、少量では鎮静が不十分になる傾向がある。ミダゾラムとケタミンの持続投与により、CO₂ に対する呼吸刺激に対して分時換気量を保持しようとする機構が抑制されたとの報告¹²⁾があるが、臨床上自発呼吸を温存した呼吸管理は可能である。

5. 鎮静・鎮痛の実際

1) 心、血管手術後

開心術の麻酔は大量の麻薬、とくにフェンタニールを主体とすることが多い。この麻酔法の特徴として、術後の意識の覚醒は比較的速やかであるが、鎮痛作用と呼吸抑制が長く持続する。術後、ミダゾラムとケタミンの持続投与を行うことが多いが、術当夜のみ鎮静であれば鎮痛薬の併用は必ずしも必要でなく、ミダゾラム単独の持続投与を行うこともある。ミダゾラムとケタミンの持続投与は、1 ml/hr (ミダゾラム 1.6 mg/hr, ケタミン 20 mg/hr) で開始し、その後は患者の鎮静のレベルを判定しながら増減する。呼吸・循環状態が安定した後、持続投与を継続したまま人工換気からの離脱を図り、PEEP 3~5 cmH₂O, PS 3~5 cmH₂O の換気条件まで進んだら、抜管予定日の朝に投与を中止する。中止後数時間で気管チューブの抜去が可能となる¹³⁾。

開胸あるいは開腹操作を伴う大血管手術予定患者では、術後積極的に創部の鎮痛を行う必要があると考えられる。術中に抗凝固療法を行うため、硬膜外血腫形成による脊髄損傷の発生の危険性を無視できないと考え、手術前日に硬膜外カテーテルの挿入を考慮する。

2) 食道癌根治手術後

食道癌根治手術は、消化器手術のなかではもっ

表 3 気道反射の判定

5：正常（強い）
4：やや減弱
3：減弱
2：かなり減弱（2回に1回反応）
1：ほとんど消失（5回に1回反応）
0：全くない

喀痰吸引のため気管内吸引を行ったときの患者の咳嗽反射の程度を6段階で判定する。

とも手術侵襲の大きなものの一つと考えられ、術後には呼吸器系、循環器系の合併症の頻度が高くなる。そのため、呼吸循環を含んだ全身管理を要することが多い。食道痛の根治術後には酸素化能の低下がみられ、第2～3病日が最低となる。その多くは酸素投与のみで対処可能であり、気管挿管を続ける必要はない。しかし、手術に起因する咳嗽反射の低下・消失のため、術後喀痰の排泄が困難で、無気肺や肺炎をきたしやすい。このため、われわれの施設では、咳嗽反射がある程度まで回復してから気管チューブを抜去することを原則としている（表3）。抜管までの期間は手術術式および患者によって異なるが、平均して3～4日である。この間の患者の苦痛を最小限にとどめるため、術直後より局所麻酔薬を用いた持続硬膜外ブロックによる鎮痛とミダゾラムとケタミンの持続投与による鎮静を併用している。持続硬膜外ブロックは、術前にT7-8～T9-10から挿入した持続硬膜外カテーテルから、1%リドカインまたは0.25%ブピバカイン4～5 ml/hrを投与する。モルヒネやフェンタニールの硬膜外腔投与は咳嗽反射を低下させる可能性があるため、このことを念頭に置いて行う。ミダゾラムとケタミンの持続投与は、1 ml/hr（ミダゾラム1.6 mg/hr、ケタミン20 mg/hr）で開始し、その後は患者の鎮静のレベルを判定しながら増減する。患者は鎮静下でも通常第1～2病日にはPEEP 3～5 cmH₂O、PS 3～5 cmH₂Oの換気条件が可能で、その後は気管挿管したまま呼吸管理を継続する。利尿期が過ぎ、咳嗽反射がある程度まで回復したら、抜管予定日の朝にミダゾラムとケタミンの持続投与を中止し、数時間後に抜管する。

3) 急性呼吸不全

急性呼吸不全では、臓器侵襲に起因する肺間質の水腫状態が存在する。肺間質の水腫状態が、肺胞壁の毛細血管に近接した部位に存在するjuxtapulmonary-capillary receptor¹⁴⁾（Jレセプタ）を刺激する。気道の狭小化、換気の亢進など、呼吸器系全体の被刺激性の亢進が起こるため、人工呼吸器との同調は不良となる。人工呼吸器による陽圧換気は肺間質圧を上げることから、Jレセプタをさらに刺激する結果となる。人工呼吸器との同調を良くし、呼吸仕事量を軽減させ、人工呼吸を容易にしガス交換を改善させるため、鎮静、鎮痛薬の投与量を調節し、適度の鎮静状態を保つ。鎮痛薬のなかでもとくにオピオイドは鎮咳効果が強く、また呼吸中枢に働き吸気ドライブを抑制し、人工呼吸器との同調性を高める。このため酸素消費量と炭酸ガス排泄量を減少させることが可能となる。消化管の動きを抑制するので、消化器系に問題のある症例では注意して用いる。

6. 鎮静・鎮痛薬の投与量を減少させる試み

1) 適切な換気条件の設定

個々の呼吸不全患者に見合った換気条件を設定し、患者の換気努力を減らすことが、ファイティングを軽減し、鎮静・鎮痛薬の投与量を減らすことに通じると考えられる。

2) 気道過敏性の亢進の予防

重症呼吸不全患者では、気道の炎症、分泌物の刺激などにより気道過敏性が亢進し、ファイティングを起こしやすくなっている。テオフィリンの静脈内投与、各種ネブライザ、 β_2 刺激薬の吸入、気管支ファイバースコープによる喀痰吸引などを積極的に行う。特殊な治療法として、フロセミドネブライザ¹⁵⁾、ウリナスタチンの気管気管支内散布、特殊な気管挿管チューブ¹⁶⁾や気管切開カニューレのカフ上部のドレナージ孔からの局所麻酔薬の注入なども考慮する。

7. 鎮静中の注意点・合併症

人工換気症例の中には全身状態の不良な患者も数多く、このような場合は呼吸や循環を維持するために内因性の交感神経系が最大限に働いてお

り、通常では抑制を起こすとは考えられない量でも容易に呼吸停止や血圧低下を起こす可能性がある。

鎮静薬および鎮痛薬の1回投与に比較し、持続投与では呼吸・循環に与える影響が軽微で、投与量を微量ずつ調節できるため、鎮静状態を一定に保つことも可能である。しかし、患者を管理する医療側の都合で過鎮静状態におかれやすく、過量投与の危険がある。

鎮静・鎮痛に用いられる薬物のほとんどは肝で代謝され、肝または腎から排泄される。したがって、肝腎機能障害患者では薬物の代謝、排泄が遅延し、作用が増強、延長する可能性が高いので注意する。

鎮静、鎮痛は人工換気を要する患者には必要不可欠なものである。しかし、その目的は患者の身体的・精神的安静にあり、医療側の都合で安易に行われるものであってはならない。ICUでは呼吸・循環管理などの救命処置に医療従事者の目が集中し、患者の苦痛や人間性についてはないがしろにされる面も少なくない。身体的、精神的ストレス反応を最小限にするために、薬物による鎮静・鎮痛だけにとどまらず、話せない患者との意思疎通に心がけ、苦痛の原因を検討しながら、精神面への配慮を忘れずに患者に接する必要がある。

参考文献

- 1) 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
- 2) Haberthur C, Lehmann F, Ritz R: Assessment of depth of midazolam sedation using objective parameters. Intensive Care Med 22: 1385-1390, 1996
- 3) Salonen MA, Maze M: Molecular mechanism of action for hypnotic and sedative agents. In Feldman SA, Paton W, Scurr C, eds. Mechanisms of Drugs in Anaesthesia. 2nd ed. London, Hodder & Stoughton, 1993, p 205
- 4) 林 成之: 脳障害のモニタリングと集中治療—脳組織温度と脳保護集中治療法—. 集中治療 7: 267-275, 1995
- 5) Chamorro C, de Latorre FJ, Montero A, et al: Comparative study of propofol versus midazolam in the sedation of critically ill patients: results of a prospective, randomized, multicenter trial. Crit Care Med 24: 932-939, 1996
- 6) Barrientos-Vega R, Mar Sanchez-Soria M, Morales-Garcia C, et al: Prolonged sedation of critically ill patients with midazolam or propofol: impact on weaning and costs. Crit Care Med 25: 33-40, 1997
- 7) Weinbroum AA, Halpern P, Rudick V, et al: Midazolam versus propofol for long-term sedation in the ICU: a randomized prospective comparison. Intensive Care Med 23: 1258-1263, 1997
- 8) Segredo V, Caldwell JE, Matthay MA, et al: Persistent paralysis in critically ill patients after long-term administration of vecuronium. N Engl J Med 327: 524-528, 1992
- 9) Subramony SH, Carpenter DE, Raju S, et al: Myopathy and prolonged neuromuscular blockade after lung transplant. Crit Care Med 19: 1580-1582, 1991
- 10) Watling SM, Dasta JF: Prolonged paralysis in intensive care unit patients after the use of neuromuscular blocking agents: A review of the literature. Crit Care Med 22: 884-893, 1994
- 11) 松川 周, 橋本保彦: 呼吸管理中の鎮静—我々の施設ではこう考え、こうやっている—. ICUとCCU 14: 603-608, 1990
- 12) 佐藤 俊, 星 邦彦, 松川 周ほか: ミダゾラム, ケタミン持続鎮静が呼吸パターンに及ぼす影響. 呼と循 41: 1181-1184, 1993
- 13) 佐藤 俊, 星 邦彦, 堀之内節ほか: 術後持続鎮静目的で投与した Midazolam, Ketamine の血中濃度の推移. ICUとCCU 16: 227-231, 1992
- 14) 小池加保児, 植田信策: 特集 自律神経と心肺疾患—最新の知見. 急性呼吸不全の病態—修飾因子としての自律神経. 呼と循 44: 35-39, 1996.
- 15) 近藤哲理, 谷垣俊守: 気管支喘息のプロセミド

- 吸入療法. 呼と循 43 : 365-369, 1995
- 16) Mallick A, Smith SN, Bodenham AR : Local anaesthesia to the airway reduces sedation requirements in patients undergoing artificial ventilation. Br J Anaesth 77 : 731-734, 1996
-