血液透析患者の経皮経管的血管形成術施行時の ミダゾラムでの疼痛緩和の試みと適正投与量の検討

蜂 矢 朝 香 野 寄 智 也 渡 邊 智 治 稲 葉 慎 一 郎
倉 田 圭
公立陶生病院腎・膠原病内科

キーワード：経皮経管的血管形成術，ミダゾラム，疼痛緩和
〈要旨〉

【背景】経皮経管的血管形成術（PTA）中の疼痛管理は問題となる。【対象・方法】2013年8月から2014年5月の間，PTA施行時44回（22名）にミダゾラムを投与し，使用以前・投与後の患者と検査医師評価の疼痛緩和に対するVAS，合併症，投与量などを検討した。【結果】ミダゾラム投与で有意に疼痛緩和が得られ（ 82 ± 18 mm vs. 11 ± 32 mm； $p < 0.001$ ），ほぼ全員が次回投与を希望した。患者より医師評価のほうがVASは有意に高値であった（ 38 ± 38 mm vs. 15 ± 25 mm； $p < 0.01$ ）。平均投与量 0.06 ± 0.02 mg/kg で，睡眠薬内服者の投与量が有意に多かった（ $p < 0.05$ ）。合併症は舌根沈下と軽度動脈血酸素飽和度低下9回，不穏2回で全例下顎挙上やフルマゼニルで改善した。【まとめ】透析患者でもミダゾラムは安全に使用でき，外来PTA時疼痛緩和に有用である。

Pain relief using midazolam during percutaneous transluminal angioplasty and evaluation of its optimal dosage in hemodialysis patients

Asaka Hachiya, Tomoya Nozaki, Tomoharu Watanabe, Shinichirou Inaba, Kei Kurata
Tosei General Hospital, Nephrology and Rheumatology

Key words : percutaneous transluminal angioplasty (PTA), midazolam, pain relief
〈Abstract〉

【Introduction】Percutaneous transluminal angioplasty (PTA) is necessary to maintain vascular access but is also a painful procedure for hemodialysis patients. Therefore, we decided to use midazolam for pain relief during the procedure, and assessed its safety and effectiveness. 【Objective & Method】We used midazolam during PTA for 44 cases (22 outpatients) from August 2013 to May 2014 at Tosei General Hospital. Patients and physicians evaluated the pain assessed by Visual Analog Scale (VAS). We investigated complications, appropriate dosage for dialysis patients, and medication interaction. 【Results】Midazolam provided significant pain relief (82 ± 18 mm vs. 11 ± 32 mm； $p < 0.001$). All patients except one wanted further midazolam administration. Physicians assessed the pain as being more severe than the patients did (38 ± 38 mm vs. 15 ± 25 mm； $p < 0.01$). The average dosage of midazolam was 0.06 ± 0.02 mg/kg, and patients using sleep medication required a significantly larger dosage ($p < 0.05$). Complications were glossoptosis or reduction in SpO_2 (9 cases) and restlessness (2 cases), but no serious complications occurred. 【Conclusion】Midazolam is safe for dialysis patients, and it is effective for pain relief during PTA.

緒 言

慢性維持透析用バスキュラーアクセスの維持は安定した血液透析に不可欠である。バスキュラーアクセス狭窄の部位や形態は多彩であり、インターベンション治療は昨今のデバイスの多彩化により適応を拡大しており、定期的な経皮経管の血管形成術（percutaneous transluminal angioplasty：PTA）を必要とする患者は多い¹⁾。一方、PTA 施行の際には血管拡張に伴う激しい疼痛が認められるが、その定量的検討の報告は少ない。疼痛緩和には寺脇ら²⁾や野中ら³⁾の透視下腕神経叢ブロック、秋山ら⁴⁾のジアゼパムの使用、藤井ら⁵⁾のチオペンタール使用、阿部ら⁶⁾のキシロスプレー散布、赤澤ら⁷⁾の音楽療法などさまざまな試みがなされている。

当院では PTA 施行時の疼痛に関して我慢を強いていたのが現状であり、同時に頻回 PTA 施行を余儀なくされる患者に対していかに苦痛なく、安全に PTA を施行するかということは重要な課題であった。寺脇ら²⁾や野中ら³⁾の透視下腕神経叢ブロックは全例においてほぼ完璧な無痛化が得られたと報告があり大変有用であるものの、その手技獲得には時間がかかる。他剤^{4,5)}においても適正投与量は定まった見解はない。安全かつ容易な手技での PTA 施行時の疼痛緩和の検討が期待されており、今回われわれは上部内視鏡⁸⁾や気管支鏡⁹⁾や大腸内視鏡¹⁰⁾検査時に使用報告の多いミダゾラムを外来 PTA 施行時に使用することとした。

ミダゾラム（ドルミカム注射液[®]）は 1975 年アメリカで合成されたイミダゾベンゾジアゼピン誘導体で、従来のベンゾジアゼピン骨格の 1, 2 位に、イミダゾール環を有している。このイミダゾール環 2 位の塩基性窒素により、酸性下で安定な水溶液となる。そのためドルミカム注射液[®]は塩酸水溶液にミダゾラムを溶解した水溶性注射剤であり、局所組織に及ぼす傷害作用が極めて少ないため、投与時の疼痛が少ない。薬理作用はベンゾジアゼピン受容体に働き、ベンゾジアゼピン受容体と GABA（gamma-aminobutyric acid）受容体との相互作用により GABA 受容体での GABA 親和性を増し、間接的に GABA の作用を増強する。ジアゼパムなどのベンゾジアゼピン系化合物と同様に、催眠、鎮静、抗不安効果などを有しており、優れた前方性健忘効果があり、半減期も短く（腎不全患者において消失半減期は約 2.5 時間）、ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬（フルマゼニル：アネキセート注射液[®]）による速やかな覚醒が可能である¹²⁾。健忘には受傷より以

図 1 患者対象

後の記憶が抜け落ちる前方性健忘と、受傷より以前の記憶が抜け落ちる逆行性（後方性）健忘があるが、ミダゾラムは前方性健忘が多いことが知られている¹¹⁾。

フルマゼニルは 1979 年にアメリカで発見されたベンゾジアゼピン系薬剤の特異的アンタゴニストで、ベンゾジアゼピン系薬剤による麻酔、鎮静、中毒および呼吸抑制などの解除に適応としている。固有活性が非常に弱く、単独投与ではベンゾジアゼピン受容体を介する作用を示さず、フェノバルビタールなどのベンゾジアゼピン受容体に作用しない中枢抑制薬の作用には拮抗しない。消失半減期は約 50 分であり、ミダゾラムより短い¹²⁾。

今回われわれは PTA 施行時の疼痛緩和を目的に、当院維持透析患者での外来定期 PTA 施行時にミダゾラムを使用し、その安全性と有用性、投与方法、適正投与量、併用注意薬剤、合併症につき検討したので報告する。

I. 対 象

対象は図 1 に示すように当院で 2013 年 8 月から 2014 年 5 月までに PTA を受けた維持透析患者に行った PTA 全 148 回のうち、当院維持透析患者のみ 120 回 64 名（男性 35 名、女性 29 名）とした。ドルミカム注射液[®]の添付文書を参考にミダゾラム投与の非適応

を、① 高齢者（80 歳以上）、② 呼吸不全がある者、③ 重篤な肝障害がある者、④ 狭隅角緑内障がある者、⑤ 睡眠時無呼吸症候群がある者、⑥ ミダゾラムにアレルギーがある者、⑦ 検査後の送迎者確保困難者（ただし、電車での帰宅は可）、⑧ 緊急 PTA になった者、⑨ 主治医が投与不適当だと判断した者、とした。

当院維持透析患者への PTA 120 回中、ミダゾラム投与の適応は 79 回で満ち、そのうちミダゾラム投与を希望した 44 回 22 名（男性 11 名、女性 11 名）について検討した。ミダゾラム投与にあたっては書面を用いて十分なインフォームドコンセントを行った。

II. 方 法

当院で 2013 年 8 月から 2014 年 5 月までに PTA を受けた外来維持透析患者に次の各項目を検討した。

- ① 患者背景（年齢、性別、原疾患、透析歴）
- ② PTA 施行時の疼痛についてミダゾラム使用以前と投与後の患者評価、術中の検査医師評価の各 Visual Analog Scale（VAS）
- ③ 次回 PTA 施行時のミダゾラム投与希望の VAS
- ④ 健忘の有無
- ⑤ 検査時の合併症
- ⑥ ミダゾラム投与量
- ⑦ 鎮静発現までの時間
- ⑧ 検査後の眠気持続時間

ミダゾラム投与プロトコルを示す。検査前に末梢ルートを確保した。検査時はドルミカム注射液[®] 10 mg 2 mL を生理食塩水 18 mL で希釈し 0.5 mg/mL とし、バルーンカテーテル拡張直前に緩徐に投与した。患者には術中動脈血酸素飽和度（SpO₂）と心電図モニターを装着し、自動血圧計で定期血圧測定を行った。術中はベッドサイドで医師が患者の状態、バイタルサインを常時確認した。検査終了時にアネキセート注射液[®] を投与し、覚醒を促した。アネキセート注射液[®] の初期投与量は 2.5 mg としたが、覚醒不十分と判断した際には 5 mg 投与とした。検査終了後看護師同伴で透析室へ入室し、空きベッドを利用して、SpO₂ と心電図モニターを装着し末梢ルート確保のまま経過観察した。検査後 30 分経過観察した時点で、医師が診察して特記すべき異常がなければ抜針し帰宅許可とした。異常がある場合には、モニター装着のうえ経過観察とし、改善後帰宅許可とした。

ミダゾラム投与量に関しては頻回 PTA 施行者では前回の投与量から推測し、より適切な鎮静が得られるように用量調整を行ったため、② から ⑧ の各項目に

関しては調査期間内で最終の PTA 施行時の結果で検討した。② のうち PTA 初回 3 回に関してはミダゾラム投与以前の VAS 評価はできないため除外した。VAS は疼痛に関しては全くない 0 mm、最も強い疼痛 100 mm、次回希望に関しては全く希望しない 0 mm、絶対希望する 100 mm で評価した。

統計処理は統計ソフトウェアエクセル統計 2012 for Windows を用いた。検査成績はすべて平均値 ± 標準偏差（mean ± SD）で示し、対応のある 2 群間では Wilcoxon signed-rank test、対応のない 2 群間では Mann-Whitney U test を行った。

本研究は公立陶生病院倫理委員会の承認を得て施行した。

III. 結 果

- ① 患者背景は平均年齢 64.2 ± 11.6 歳、平均透析歴 9.6 ± 7.4 年、性別（男 11 名、女 11 名）、原疾患（慢性糸球体腎炎 9 名、糖尿病 7 名、腎硬化症 3 名、多発性嚢胞腎 1 名、急速進行性糸球体腎炎 1 名、不詳 1 名）であった。
- ② ミダゾラム使用以前および投与後の PTA 施行時の疼痛の平均 VAS はそれぞれ 78 ± 25 mm、11 ± 17 mm であり、ミダゾラム投与後に有意に VAS が改善していた（ $p < 0.001$ ）（図 2A）。術中の検査医師評価 VAS は 38 ± 38 mm で、患者自身の VAS より有意に高値であった（ $p < 0.01$ ）（図 2B）。ミダゾラム投与後患者評価の VAS 100 mm が 1 名いたが、これは術中シャント血管解離を起こし、著しい疼痛をきたして覚醒したが、ミダゾラム追加投与の時間的余裕がなく、PTA 施行時間が長時間に及んだためと考えられた。
- ③ 次回 PTA 施行時のミダゾラム投与希望の VAS は 86 ± 22 mm であった。VAS 0 mm が 1 名いたが、ミダゾラム投与後の経過観察のため帰宅時間が遅れるという理由のためであった（図 3）。
- ④ 健忘は 22 名中 10 名に起こり、前方性健忘 9 名、前方性および後方性健忘 1 名であった。
- ⑤ 合併症は 44 回 22 名のうち、11 回 7 名に発生した（表 1）。初回 PTA で合併症を認めた患者には、2 回目以降も合併症が発生した。舌根沈下もしくは軽度 SpO₂ 低下に対しては全例下顎挙上のみで改善した。不穏になった者に関してはフルマゼニルを急速静注して拮抗、覚醒を促すことで改善した。
- ⑥ ミダゾラム平均投与量は 0.06 ± 0.02 mg/kg であった。ミダゾラムの添付文書での併用注意薬のうち、

図 2 A：ミダゾラム使用以前と投与後の PTA 施行時の疼痛の VAS

***, $p < 0.001$ vs. ミダゾラムなし群

B：ミダゾラム使用時 PTA での患者評価と検査医師評価の VAS

#, $p < 0.01$ vs. 患者群

図 3 ミダゾラム次回投与希望の VAS

透析患者で一般的に使用される睡眠薬併用下でのミダゾラム投与量を検討した。睡眠薬服用の有無（内服あり 10 名、なし 12 名）では、内服あり 0.07 ± 0.03 mg/kg、なし 0.05 ± 0.02 mg/kg (図 4A) で、睡眠薬内服者のほうが有意にミダゾラム投与量が多かった ($p < 0.05$) (図 4B)。睡眠薬はゾルピデム、酒石酸塩、ロラゼパム、エチゾラム、ゾピクロン、エスタゾラム、フルニトラゼパムを内服していた。

- ⑦ 鎮静効果発現までの時間は全平均で 4.3 ± 3.7 分（中央値 2 分）であった。睡眠薬内服者は平均 5.3 ± 4.0 分、内服なし 3.3 ± 3.0 分であり、睡眠薬内服者のほうが長い傾向にあったが、有意差は認められなかった ($p = 0.23$) (図 5)。
- ⑧ ミダゾラム投与後の眠気持続時間は全平均 0.39 ± 0.64 時間で、全例とも 2 時間未満で回復した。睡眠薬内服者は 0.30 ± 0.60 時間、内服なし 0.46 ± 0.66 時間で有意差は認められなかった ($p = 0.10$) (図 6)。

表 1 ミダゾラム投与時の合併症

年齢	性別	原疾患	ミダゾラム投与量 (mg/mL)	合併症
64	女	慢性腎炎	0.08	舌根沈下
			0.06	舌根沈下
27	女	糖尿病	0.08	舌根沈下
			0.07	不穏
			0.08	不穏
79	女	腎硬化症	0.03	舌根沈下
			0.03	舌根沈下
62	男	糖尿病	0.04	SpO ₂ 低下
62	男	慢性腎炎	0.04	SpO ₂ 低下
73	男	慢性腎炎	0.04	SpO ₂ 低下
51	男	糖尿病	0.07	SpO ₂ 低下

IV. 考 察

ミダゾラム投与の希望は当院においては全対象患者の約 1/3 であったが、ミダゾラム投与後の患者 VAS は有意に改善していた。また、次回投与希望も多く、PTA 施行時のミダゾラム術中投与は非常に満足度が高いといえる。頻回 PTA 施行を余儀なくされる患者にとって、少しでも苦痛がなく PTA を受けられるようにするためにミダゾラムの術中投与は有用である。

投与時の合併症であった軽度 SpO₂低下と舌根沈下も下顎挙上と酸素投与で改善し、不穏もフルマゼニル急速静注による拮抗で覚醒を促し改善したため、重篤な合併症は起こらず、術中安全に投与が可能であった。透析室帰室後 30 分経過観察の後、帰宅許可を出しているが、検査終了後全例 2 時間未満で眠気が改善し

図 4 A：ミダゾラム平均投与量
B：睡眠薬内服有無でのミダゾラム投与量の違い
*, $p < 0.05$ vs. 睡眠薬なし群

図 5 ミダゾラムによる鎮静効果発現までの時間

図 6 ミダゾラム投与後の眠気持続時間

ていた。また自車での来院を禁止したこともあり、覚醒遅延に伴う重篤な合併症はなかった。

また、術中の検査医師が評価した VAS が患者のミダゾラム投与後の VAS よりも有意に大きかったことに関しては、ミダゾラムの優れた健忘作用が関与しているのではないかと推測された。健忘は今回の検討では約 1/2 の患者で起こり、全例で前方性健忘が発生していた。つまり、術中に完全な鎮静が得られなくても検査中の記憶を健忘している可能性があるということが示唆される。検査中疼痛の訴えがあっても、検査の記憶自体は健忘しているため、術中のミダゾラム追加投与は不要かもしれない。しかし、ミダゾラムに鎮痛効果はないため、疼痛があまりに強いときには鎮静が不十分になる可能性があるため注意が必要である。

ミダゾラム平均投与量はドルミカム注射液[®]の添付文書に記載されている量とほぼ同量であった。またミダゾラムの半減期が約 2 時間とされており¹¹⁾、今回の

検討でも検査後の眠気持続時間は全例で 2 時間以内であり、透析患者においても投与量は通常量でよいと考えられた。

今回の検討では睡眠薬内服者にミダゾラム投与量が有意に多かった。これはベンゾジアゼピンを定期的に内服している患者にミダゾラムを投与すると、内服者でベンゾジアゼピン受容体の感受性が低下しているとの報告¹³⁾があり、ミダゾラムへの感受性低下を示唆しているかもしれない。睡眠薬内服者のほうがミダゾラム投与後の鎮静に要する時間が長い傾向となったことも同様に説明できる可能性がある。各患者最適投与量を検討するにあたっては、睡眠薬内服者では高用量を要する可能性があることは、留意が必要である。そのほかにも添付文書を参考に、ミダゾラム投与の際には併用注意薬を常に確認することが重要である。

フルマゼニルの血中半減期は約 50 分であり¹²⁾、ミダゾラムの半減期約 2 時間より短いため¹¹⁾、検査後フル

マゼニルで覚醒を促したのちも、ミダゾラムによる鎮静作用が再出現する可能性は常に考慮に入れる必要がある。当院では PTA 施行後から透析室に安全に帰室できるようにするため、全例でフルマゼニルを投与し検査直後の完全覚醒を確認して検査室を退室させた。フルマゼニル投与後はミダゾラムによる鎮静作用再出現の可能性も念頭に置く必要があり、投与後24時間は危険な機械の操作や自動車の運転などの機械操作に従事しないよう、患者に注意する必要がある^{11,12)}。

ミダゾラム投与にあたっては、下顎挙上を要する舌根沈下を多く認めたため、呼吸状態などを含めた患者観察を慎重に行う必要がある。ミダゾラム投与の合併症に関しては、発症有無に関しては明らかな因子は不明であったが、発症した既往のある患者は同様に反復する可能性は非常に高いと考えられ、患者観察時には有用な情報になると思われる。ミダゾラム投与により過鎮静になったり、バイタルサインの悪化がみられた場合にはフルマゼニルでの速やかな覚醒が有用である。

本検討では透析患者におけるミダゾラムの適正投与量が不明であったため、ミダゾラムの添付文書¹¹⁾の最小投与量である 0.03 mg/kg から開始し、鎮静不十分であれば漸増し、至適投与量を決定した。検査時間において鎮静に要する時間は2分が一番多かったが、5分以上を要した者は約 1/3 いた。本検討では患者の鎮静に必要なミダゾラム投与量（図4）と鎮静に要する時間（図5）にばらつきも多く、一律の投与量を定めることは安全性の面で困難であった。適正投与量については個人ごとで異なる可能性も念頭にさらなる検討が必要であると考えられた。

PTA 施行時のミダゾラム投与は特別な手技を要することなく容易に行うことができ、投与中と投与後のバイタルサイン変化に注意を払うことで安全に投与が可能で、疼痛緩和に有用である。

結 語

慢性維持透析患者のバスキュラーアクセス維持に PTA は不可欠であるが、その疼痛緩和にミダゾラム

は安全性も高く、有用である。

文献

- 1) 日本透析医学会. 2011 年版日本透析医学会「慢性血液透析用バスキュラーアクセスの作製および修復に関するガイドライン」. 透析会誌 2011; 44: 855-937.
- 2) 寺脇博之, 吉村和修, 村山明子, 他. 経皮的内シヤント拡張術 (percutaneous transluminal angioplasty; PTA) における透視下腕神経叢ブロックの有用性. 透析会誌 2003; 36: 193-7.
- 3) 野中由莉, 佐牟田健. 透析シヤント血管形成術 (PTA) 時の疼痛に対しエコーガイド下腕神経叢ブロックを行った 6 症例. 日臨麻会誌 2009; 29: 5293.
- 4) 秋山美津子, 松井純, 本庄美恵子, 他. エコーガイド下における経皮的血管形成術 (PTA) 疼痛緩和の検討. 腎と透析 2008; 65(Suppl): 239-40.
- 5) 藤井由香里, 森下聡美, 小暮亜紀, 他. チオペンタールを使用したシヤント PTA 時の疼痛緩和. 透析会誌 2013; 46(Suppl 1): 767.
- 6) 阿部直, 中西ひろ子, 加藤光子, 他. シヤント PTA 施行時の疼痛に対するキシロカインスプレー散布効果. 透析会誌 2000; 33(Suppl 1): 930.
- 7) 赤澤貴洋, 岩瀬宗司, 鈴木康史, 他. シヤント PTA 施行時における音楽療法併用の有用性 2009 苦痛緩和を目指して. 医工学治療 2010; 22(Suppl 2): 125.
- 8) 河合隆, 川上浩平, 平良悟, 糸井隆夫, 森安史典. 苦痛の少ない上部消化管内視鏡検査. 総合臨牀 2004; 53: 3108-12.
- 9) 稲山真美, 大塚晋作, 町田久典, 他. 気管支鏡検査時のミダゾラムによる鎮静の有用性の検討. 気管支学 2008; 30: 161-2.
- 10) 東田元, 矩照幸, 高橋利彰, 奥野資夫, 馬場忠雄, 神原紀子. 大腸内視鏡における前投薬の検討—ミダゾラムによる鎮静効果ならびにフルマゼニルによる拮抗作用の検討—. Therapeutic Reserch 1995; 16: 3239-48.
- 11) ドルミカム注[®] インタビューフォーム.
- 12) アネキセート注[®] インタビューフォーム.
- 13) Potokar J, Coupland N, Wilson S, Rich A, Nutt D. Assessment of GABA(A) benzodiazepine receptor (GBzR) sensitivity in patients on benzodiazepines. Psychopharmacology 1999; 146: 180-4.