重症患者の人工呼吸中におけるプロポフォール持続鎮静の臨床的検討

上田 康晴*¹ 相星 淳一*¹ 小井土雄一*¹ 山本 保博*¹
中村 敏弘*² 横田 裕行*² 黒川 顕*²

*¹ 日本医科大学付属病院高度救命救急センター (〒113-8603 文京区千駄木 1-1-5)

*² 日本医科大学付属多摩永山病院救命救急センター (〒206-8512 多摩市永山 1-7-1)

Key words: ① sedation, ② propofol, ③ critical care

救命救急センターICUにおいて長期人工呼吸管理(5日間以上)を要する患者に対するプロポフォール(Pf)持続鎮静の有用性を検討した。

対象と方法

対象: 日本医科大学付属病院および付属多摩永山病院の救命救急センターICUで、Pf持続鎮静を施行された100例のうち途中でPfを中止せざるを得なかった17例(除外症例)を除く83例とした。除外症例の内訳は、緊急手術のために一時中断した症例が5例、原疾患による急変や死亡例が12例である。

方法: これらの症例に対し、持続投与時間、時間あたりの維持投与量、総投与量、入院期間および覚醒時間を検討し、さらに投与中の循環呼吸動態や副作用を検討した。良好な鎮静の目安は、陽圧換気や気管チューブの不快感を訴えない程度(Ramsey score¹⁾ 2~4点)とした。さらに覚醒時間とは、持続投与終了後から呼びかけに反応して開眼し、人工呼吸器なしでも十分な自発呼吸が維持できるまでの時間とした。

解析: 年齢、身長、体重、持続投与時間、時間あたりの維持投与量、総投与量、入院期間および覚醒時間については、unpaired t-test、分散分析を用いた。いずれの検定でも有意水準は両側5%とした。計測値は平均値±標準偏差(mean±SD)で示した。

結 果

患者背景: 性別は男性49例、女性34例。平均年齢は56.1歳(3歳~87歳)であった。疾患別では外傷14例、熱傷10例、脳血管疾患14例、呼吸器疾患12例、循環器疾患10例、消化器疾患10例などが多かった。転帰としては、治癒11例、軽快60例、死亡12例であった。

全例ですみやかな導入と良好な鎮静状態が持続できた。全症例における時間あたりの維持投与量は平均 $1.9 \pm 0.9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{hr}^{-1}$

($0.4 \sim 4.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{hr}^{-1}$)であった。持続投与時間は平均 167.8 ± 184.0 時間(120~1,080時間)であった。また総投与量は平均 $17,881.9 \pm 20,089.8 \text{ mg}$ (612~97,060 mg)であった。覚醒時間は、平均 5.6 ± 2.8 分(3~20分)であった。

疾患別比較では、熱傷患者において総投与量が多かったが持続投与時間に有意差を認めなかった。また時間あたりの平均維持投与量は、熱傷、交通外傷、呼吸器疾患、脳血管障害患者が、消化器疾患に比べて有意に低値であった(Table 1)。

副作用は、投与中に肝障害・腎障害を合併した症例は認めなかったが、高トリグリセリド血症3例(持続投与開始72時間後に、全例 $180 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 以上となった)、血圧低下2例を認めたが、呼吸抑制(一回換気量の減少や呼吸回数の減少)をきたした症例はなかった。血圧低下は、収縮期血圧が90 mmHg以下となったもので、持続投与開始6時間以内に発生した。2例とも、補液により速やかに改善した。持続投与開始6時間以降の循環動態は、全例で安定しており問題はなかった。

考 察

第Ⅱ・Ⅲ相臨床試験^{2),3)}ではPfの高い有効性と安全性が報告されたが、湯本ら⁴⁾が指摘しているように両臨床試験とも、対象が術後患者に限定されており、投与時間も平均24時間以内と短時間である。また救急領域における報告はほとんどみられない。そこでわれわれは、救命救急センターにおける長期Pf持続鎮静の検討を試みた。

疾患別比較では、持続投与時間に有意差を認めなかったが、熱傷患者において総投与量が多かった(Table 1)。その原因として全身熱傷患者の場合、痛み刺激が強いことが最も考えられるが、創部からの多量の出血および浸出液のためPfが血管外に脱出している可能性も考えられる。また時間あたりの平均維持投与量においては、熱傷、交通外傷、呼吸器疾患および脳血管

A clinical study of continuous propofol infusion for sedation of mechanically ventilated critical ill patients

Yasuharu Ueda*¹, Junniti Aiboshi*¹, Yuuichi Koido*¹, Yasuhiro Yamamoto*¹, Toshihiro Nakamura*², Hiroyuki Yokota*², Akira Kurokawa*²

*¹ Department of Emergency and Critical Care Medicine, Nippon Medical School (1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-8603, Japan)

*² Department of Emergency and Critical Care, Nippon Medical School, Tama Nagayama Hospital (1-7-1 Nagayama, Tama-city, Tokyo, 206-8512, Japan)

J Jpn Soc Intensive Care Med 2002; 9: 241 ~ 242

障害患者で有意に高値であり、逆に消化器疾患では有意に低値であった。このことから各疾患別に時間あたりの維持投与量を決定する必要があることが示唆された。

Pf持続鎮静はすみやかな導入が得られ、維持が容易で、しかもすべての症例で短期間で十分な覚醒を得られた。しかし湯本ら⁴⁾は投与時間が長いほど気管チューブ抜管までの時間がかかることを示唆している。さらに肝機能、肝血流はもちろん、腎機能、腎血流、低酸素血症、炎症などもPfの代謝に大きな影響を与えていることを指摘した。湯本ら⁴⁾の症例は時間あたりの平均維持投与量が $2.67\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{hr}^{-1}$ であるのに比べて、われわれの症例は、維持量 $1.9 \pm 0.9\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{hr}^{-1}$ と少量であったためすみやかな覚醒が得られたと考えられる。

副作用として、血圧低下2例、高トリグリセリド血症3例を認めた。血圧低下は、Pfの血管拡張作用および心抑制作用⁵⁾によるものと考えられる。従来循環血液量の低下した患者が多く存在する救急領域でのPfの使用は、危険とされてきたが、副作用発現の頻度は臨床試験^{2,3)}での121例中の7例(5.8%)と比較しても低値であった。われわれは、鎮静開始時のボラス投与をできるだけ避け、患者の状態に応じて十分な輸液・輸血を心がけることで、血圧低下を防げると考えている。また高トリグリセリド血症を3例認めたが、これは過去の報告⁶⁾とほぼ一致するものである。

さらに呼吸抑制、肝・腎機能障害を認めなかったことから、Pf持続鎮静は、長期間であっても安全であると考えられた。

本論文の要旨は、第28回日本集中治療医学会学術大会(2001年、東京)において報告した。

文 献

- 1) Ramsay MAE, Savage TM, Simpson BRJ, et al. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J* 1974; 22: 656-9.
- 2) 妙中信之, 吉矢生人, 西村伸哉, 他. 集中治療中の鎮静薬としてのプロポフォール第Ⅲ相臨床試験. 麻酔と蘇生 1996; 32: 105-14.
- 3) 磨田 裕, 奥村福一郎, 蒲生正裕, 他. 集中治療中の鎮静薬としてのプロポフォール第Ⅱ相臨床試験. 麻酔と蘇生 1996; 32: 95-103.
- 4) 湯本正人, 大久保一浩, 棚橋順治, 他. ICUにおけるプロポフォールの鎮静効果の検討. *ICUとCCU* 2000; 24: 831-6.
- 5) 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* 1997; 23: 1258-63.
- 6) Jose AS, Rafael EC, Jose LP, et al. Propofol versus midazolam: safety and efficacy for sedating the severe trauma patient. *Anesth Analg* 1998; 86: 1219-24.

受付日 2001 年 6 月 6 日
採択日 2002 年 4 月 17 日

Table 1 Demographic data of each disease

	age (year)	height (cm)	weight (kg)	duration of admission (days)	total infusion time (hrs)	continuous infusion rate ($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{hr}^{-1}$)	total infusion dose (mg)
Burns	53 ± 16.5	159 ± 7.4	53 ± 6.7	31.4 ± 12	232 ± 175	$2.2 \pm 0.7^{\#}$	$35,640.0 \pm 30,586.8$
Poisoning	31 ± 10.5	162 ± 2.4	65.0 ± 12.2	11.0 ± 2.8	137.9 ± 133.2	1.9 ± 1.1	$21,805.0 \pm 30,543.2$
Motor vehicle injury	28.3 ± 5.9	166.2 ± 7.1	63.3 ± 11.7	40.0 ± 10.7	83.6 ± 40.2	$2.0 \pm 0.9^{\#}$	$10,365.0 \pm 7,238.5$
Non-motor vehicle injury	58.9 ± 18.7	165.8 ± 8.8	65.8 ± 12.7	42.2 ± 15.9	198.9 ± 147.3	1.4 ± 0.8	$18,269.4 \pm 18,657.6$
Cardiovascular disease	70.6 ± 10.8	155.0 ± 9.2	57.3 ± 10.5	19.0 ± 15.7	82.5 ± 33.6	1.6 ± 0.6	$9,691.1 \pm 5,305.0$
Respiratory disease	58.2 ± 14.8	163.3 ± 8.6	62.2 ± 11.7	24.2 ± 23.1	206.7 ± 306.5	$2.0 \pm 0.7^{\#}$	$20,818.2 \pm 27,122.7$
Gastrointestinal disease	70.2 ± 5.8	155.2 ± 8.3	55.7 ± 11.4	23.7 ± 19.6	185.4 ± 167.6	1.1 ± 0.5	$16,247.5 \pm 18,273.7$
Cerebrovascular disease	61.0 ± 9.8	166.3 ± 7.0	62.0 ± 12.3	33.3 ± 10.0	89.0 ± 57.8	$2.5 \pm 0.9^{\#}$	$13,692.0 \pm 10,163.8$
Others	53.9 ± 12.3	156.4 ± 10.0	50.4 ± 7.4	18.0 ± 9.2	294.5 ± 247.4	1.8 ± 0.9	$19,492.8 \pm 22,297.3$

(mean $\pm$ SD), $^{\#} p < 0.05$ vs gastrointestinal disease