



人工呼吸器使用患者への薬剤師介入を考える

医薬情報委員会プレアボイド報告評価小委員会
担当委員 増尾 直亮（済生会栗橋病院）

2020年度のプレアボイド報告は45,000件以上に達し、例年多くの報告をしていただいております。このように会員の皆様方のご活躍が可視化された実績として集積していることは、薬剤師が薬物治療にかかせない存在となっていることの結果といえます。

プレアボイド件数の増加要因の1つとして薬剤師の多方面での活躍が考えられます。今回はその1つである集中治療室（intensive care unit：以下、ICU）で人工呼吸器を使用している患者への薬学的介入について紹介します。人工呼吸器を使用する環境としてはICUが主となりますが、昨今の新型コロナウイルス感染症におきましても、重症化による人工呼吸器使用患者は増えており、そのような患者の薬物治療に対して薬剤師が介入する機会が増えてくることが予想されます。

（注：症例は実際の報告を基に一部改変しております。）

◆事例1

人工呼吸器使用患者への最適な鎮痛薬の選択ができ、適正な疼痛評価を用いて疼痛コントロールができた事例（様式3）

患者情報 60歳代、男性

【臨床経過】

絞扼性イレウスにより開腹術後、敗血症性ショックでICUへ入室し、人工呼吸器管理となった患者。アルコール性肝不全と急性腎障害を併発。術後に鎮痛・鎮静薬を中止され、critical-care pain observation tool（以下、CPOT）の上昇、人工呼吸器のバックギンがみられた。疼痛管理でアセトアミノフェン点滴静注の指示があった。

【介入提案内容】

鎮痛薬として、アセトアミノフェン点滴静注の指示があったが、血圧が低く使いにくいと病棟薬剤師は判断し、循環動態に影響しにくいフェンタニル持続静注を導入することを提案した。また血圧が低かったため、ノルアドレナリン注+ヒドロコルチゾン注200 mg/dayの併用を提案した。鎮静に関しては血圧の下がりにくいデクスメデトミジン注を0.2 µg/kg/hで投与開始を提案した。

【介入の根拠】

ノルアドレナリンが0.21 µg/kg/hまで漸増してきており、ノルアドレナリンの早期離脱を目的に敗血症ガイドラインを基にヒドロコルチゾン注200 mg/dayを提案した。血圧を安定させたうえで、PADISガイドラインを基にフェンタニルとデクスメデトミジンの導入を提案した。

【転帰・結果】

フェンタニルとデクスメデトミジン導入にてCPOT低

下、人工呼吸器とのバックギンがなくなり、richmond agitation-sedation scale（以下、RASS）-1程度で日中も管理できるようになった。

【コメント】

術後人工呼吸器管理中にもかかわらず鎮痛剤を投与していなかった事例。複数の診療科医師が入り込むオープン型ICUで鎮痛・鎮静薬のプロトコル化をしていない施設では、人工呼吸器管理患者でもしばしば鎮痛剤を投与されないことが起こります。

PADISガイドライン¹⁾では成人重症患者では安静時にも痛みを生じており、オピオイドを主として鎮痛することを推奨しています。人工呼吸器管理患者では鎮痛薬の使用が鎮静薬の使用より優先となります。オピオイド鎮痛薬の選択としては、半減期が長く腎機能が悪いと蓄積し、血行動態に影響を与えやすいモルヒネ注よりも血行動態が安定しているフェンタニル注が推奨されています。アセトアミノフェン注は、オピオイドの鎮痛補助としてオピオイドの投与量を減じ、副作用マネジメントも可能となるため併用として使用する機会があるかもしれませんが、アセトアミノフェン注の使用により平均動脈圧が15 mmHg低下することが50%生じると報告されています²⁾。この症例では血圧に影響を与える可能性のあるアセトアミノフェン注やモルヒネの使用はせずに、フェンタニル持続静注の提案をしたと考えます。

疼痛評価としては、自己申告が可能な患者ではnumeric rating scale（NRS）と呼ばれる0～10段階の評価が有用です。一方、この症例のように自己申告が不可能な患者ではCPOT、behavioral pain scale（BPS）が妥当性と

信頼性が高い疼痛評価といわれています^{3,4)}。

◆事例2

鎮静薬のメリット、デメリットを考慮し、併用にて適正な鎮静管理ができた事例（様式3）

患者情報 70歳代，男性

【臨床経過】

肝硬変既往で腹水貯留があった方で今回ゲムシタビン療法後の間質性肺炎疑いでICUへ入室となった。呼吸不全のため人工呼吸器管理となり、フェンタニル持続静注とデクスメトミジン持続静注が導入された。デクスメトミジンのみでは鎮静のコントロールができず、投与量が増え徐脈出現し、プロポフォールのみで切り替えたが投与量が増え今度は血圧低下していた。

【介入提案内容】

デクスメトミジン+プロポフォールの併用投与を行うことでそれぞれの投与量の減量が図れるため推奨した。

【転帰・結果】

その後血圧安定し、RASS-1でコントロールできるようになった。

【コメント】

鎮静薬の選択肢としてはほかにミダゾラム注がありますが、J-PADガイドライン⁵⁾より、人工呼吸器管理中の成人重症患者ではICU入室期間、人工呼吸期間、せん妄などの短期アウトカムの改善から、ベンゾジアゼピン系鎮静薬（ミダゾラム）よりデクスメトミジンやプロポフォールの使用が推奨されています。デクスメトミジンは軽い刺激で容易に覚醒するため意思の疎通が容易であるという特徴から、浅い鎮静が可能であり、浅い鎮静はICU入室期間や人工呼吸期間の短縮が可能となります。さらにせん妄リスクが少ない、腎機能障害患者や高齢者でも蓄積性が少ないといった利点がある一方、徐脈を発現しやすい薬剤です。また、肝代謝であるため重度の肝機能障害時には代謝が障害され覚醒が遅延するおそれがあるためこの事例のような肝機能障害患者には注意が必要です。プロポフォールも速やかな効果発現と中止後の覚醒の良さから浅い鎮静には有用ですが、用量依存的に血圧低下や呼吸抑制を来し、プロポフォールインフュージョン症候群と呼ばれる重篤な副作用に注意が必要です。デクスメトミジンとプロポフォールの比較ではICU入室期間や人工呼吸期間に差はありませんが、デクスメトミジンのほうが不穏、せん妄の発症が少なく、意思の疎通や痛み評価が容易であるといわれています⁶⁾。

今回の症例は、両薬剤のデメリットをうまく補い合いながら浅い鎮静に維持できた併用例です。

◆事例3

人工呼吸器管理中の上部消化管出血予防の判断ができた事例（様式2）

患者情報 40歳代，女性

【臨床経過】

基礎疾患に統合失調症がある患者。数日前から感冒症状を認めており呼吸苦が出現したため、市販の風邪薬を服用して様子を見ていた。その後も呼吸改善を認めず、受診。酸素化不良を認めCO₂ナルコーシスによる傾眠傾向を認めたため挿管、人工呼吸器管理となり、フェンタニル、ミダゾラム持続静注の開始となった。

【介入提案内容】

病棟薬剤師は人工呼吸器導入後48時間以上経過することを見込み、ストレス潰瘍予防（stress ulcer prophylaxis：以下、SUP）の導入がないこと、経管栄養の導入予定がないことを確認した。主治医にSUPとしてエソメプラゾールの導入を提案した。人工呼吸器離脱後はストレス潰瘍によるリスクがなくなったためエソメプラゾールの中止を提案し受理された。

【転帰・結果】

上部消化管出血は発現せず、エソメプラゾールによる副作用も生じなかった。

【コメント】

ICUに入室するような重症患者は循環不全などにより胃粘膜血流が低下し、ストレス関連粘膜障害（stress-related mucosal damage：以下、SRMD）が起こるといわれています⁷⁾。SRMD自体は無症状なことが多いですが、そこから内視鏡的止血術や輸血が必要となるようなリスクの高い上部消化管出血に移行すると死亡率も高くなるといわれています⁸⁾。上部消化管出血を引き起こす要因として人工呼吸器管理が挙げられています。2020年に発表された上部消化管出血予防のガイドライン⁹⁾より、経腸栄養を行っていない人工呼吸器管理患者は最も上部消化管出血リスクが高い（8～10%）カテゴリーに属し、SUPが推奨されています。SUPにはH₂ブロッカーやPPIが推奨されています。一方、人工呼吸器離脱などリスクがなくなってもSUPが継続されたまま経過する事例も多く、ICU退室後63%、退院後39%も漫然とSUPを継続している報告があります¹⁰⁾。SUP継続により肺炎¹¹⁾やC. difficile感染症¹²⁾リスクが上昇することが示唆されています。対象患者が人工呼吸器を離脱した際は、ほかに消化管出血リスクがないかを確認したうえでSUPの継続可否を薬剤師はモニタリングしていく必要があります。

おわりに

2020年度のICUにおける人工呼吸器関連でのプレアボイド報告は様式1, 様式3をあわせてもまだまだ少数でしたが, 病棟薬剤業務実施加算2が新設されたことによりICUへ薬剤師を配置する施設が増えていくなかで, 今回の報告が少しでも参考となり薬学的管理に貢献していただければ幸いです。一方, 今回確認させていただいた報告では, 介入の根拠の項目や投与量, 経過などの詳細な情報の記載が少ないことが散見されました。今後もほかの会員の方々へ皆様のご活躍を還元していくためにも, 記載事項の充実をお願い致します。

新型コロナウイルス感染症でも薬剤師が必要な役割を担っていくように, 新たな医療提供が行われる分野が現れても, 薬物治療が行われる限り必ず薬剤師が求められる時代となってきています。会員の皆様方におかれましては, これからも多方面でのご活躍を期待しております。

引用文献

- 1) JW Devlin *et al.* : Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU, *Crit Care Med*, **46**, e825-e873 (2018).
- 2) A Cantais, D Schnell, F Vincent *et al.* : Acetaminophen induced changes in systemic blood pressure in critically ill patients : Results of a multicenter cohort study, *Crit Care Med*, **44**, 2192-2198 (2016).
- 3) G Chanques, E Viel, JM Constantin *et al.* : The measurement of pain in intensive care unit : comparison of 5 self-report intensity scales, *Pain*, **151**, 711-721 (2010).
- 4) J Barr, GL Fraser, K Puntillo *et al.* : American Collage of Critical Care Medicine. Clinical practice guidelines for the management of pain. Agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit, *Crit Care Med*, **41**, 263-306 (2013).
- 5) 日本集中治療医学会J-PADガイドライン作成委員会 : “日本版・集中治療室における成人重症患者に対する痛み・不穏・せん妄管理のための臨床ガイドライン”, 総合医学社, 東京, 2015.
- 6) SM Jakob, E Ruokonen, RM Grounds *et al.* : Dexmedetomidine for Long-Term Sedation Investigators. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation : two randomized controlled trials, *JAMA*, **307**, 1151-1160 (2012).
- 7) MB Fennerty : Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patient : rationale for the therapeutic benefits of acid suppression, *Crit Care Med*, **30** (Suppl), 351-355 (2002).
- 8) N Stollman, DC Metz : Pathophysiology and prophylaxis of stress ulcer in intensive care unit patients, *J Crit Care*, **20**, 35-45 (2005).
- 9) Z Ye *et al.* : Gastrointestinal bleeding prophylaxis for critically ill patients : a clinical practice guideline, *BMJ*, **368**, l6722 (2020).
- 10) KJ Farley, KL Barned, TM Crozier : Inappropriate continuation of stress ulcer prophylaxis beyond the intensive care setting, *Crit Care Resusc*, **15**, 147-151 (2013).
- 11) CS Eom *et al.* : Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia : a systematic review and meta-analysis, *CMAJ*, **183**, 310-319 (2011).
- 12) JA Delaney, AN Barkun, S Suissa : Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease, *JAMA*, **294**, 2989-2995 (2005).

お知らせ

日病薬会員の会員番号照会について

正会員・特別会員の会員番号は, 本会ホームページにてご確認いただけます。トップ画面右のバナーより会員番号の検索システムへアクセスしてください。会員番号をご確認いただく際には, セキュリティの観点からIDとパスワードが必要になります。IDとパスワードは本誌の奥付に記載されておりますので, ご確認のうえ, ご利用ください。

なお, 会員番号は会誌送付時の送付ラベルまたは同一梱包内の一覧表でもご確認いただけます。

ホームページアドレス <https://www.jshp.or.jp/>

日本病院薬剤師会総務課 ☎ 03-3406-0485 E-mail : member@jshp.or.jp