

Optimizing sedation in patients with acute brain injury

Oddo et al. Critical Care (2016) 20:128

DOI 10.1186/s13054-016-1294-5

慈恵医大ICU勉強会2016.7.5.

薬剤部 山本 律子

目次

- ①急性脳損傷(acute brain injury:ABI)後に鎮静薬・鎮痛薬を使う理由
- ②ABI患者における鎮静効果
- ③NeuroICUでの鎮静薬・鎮痛薬の使い方
- ④NeuroICUでの鎮静薬・鎮痛薬使用の臨床的アプローチ
- ⑤NeuroICUでの鎮静・鎮痛のモニタリング
- ⑥薬効と副作用
- ⑦NeuroICU滞在患者の鎮静薬の中止

Background

- 鎮静の中断や深い鎮静の制限は、人工呼吸期間やICU滞在期間を減少させ、また、重症患者の症状を改善させることが、いくつかの研究で示されている。
- しかし、重篤なABI (外傷性脳損傷、脳梗塞/脳出血、心停止、てんかん重積発作) 患者は研究対象から外れている。
- neuroICUでの鎮静方法ははっきりしていない。

①ABI後に鎮静薬・鎮痛薬を使う理由

- 脳酸素消費率(CMRO₂)への効果
- 脳血流量(CBF)への効果
- 頭蓋内圧(ICP)のコントロール
- てんかん発作の抑制
- 拡張性抑圧のコントロール

鎮静薬のICPへの影響

- $CMRO_2 \downarrow \Rightarrow CBF \downarrow$ 、脳血流量 \downarrow
 \Rightarrow 頭蓋内体積 \cdot ICP \downarrow
- 痛み \downarrow 、興奮 $\downarrow \Rightarrow$ 動脈圧 \downarrow 、ICP \downarrow
- 気管内チューブの耐性 \uparrow
- 興奮 \cdot 咳 $\downarrow \Rightarrow$ 胸腔内圧の上昇 \downarrow
 \Rightarrow 頸静脈流出量 \uparrow 、ICP \downarrow

② ABI患者における鎮静効果

- 一般的な効果:
急性期(24-48h)において、障害された脳を保護する。
(痛み・不安・興奮の予防、機械的換気の開始)
- 特有の効果:
目標とする体温の管理(TTM)
上昇するICPの管理
てんかんや発作性の交感神経活動の抑制

③NeuroICUでの鎮静薬・鎮痛薬の使い方

- 標準的な鎮静薬：プロポフォール、ミダゾラム
- 代替りの鎮静薬：ケタミン、デクスメトミジン
- 吸入薬：セボフルラン、イソフルラン
- バルビツール系：チオペンタール、ペントバルビタール
- 鎮痛薬：フェンタニル、スフェンタニル、
レミフェンタニル、パラセタモール、ガバペンチン
- 抗精神病薬：ハロペリドール、クエチアピン、リスペリドン

プロポフォール

- 現在、ABI患者の管理において多くのICUで使われている。

J Neurotrauma. 2007;24 Suppl 1:S71–6.

- <4mg/kg/h: 鎮静の深さは用量依存性となる。

Br J Anaesth. 2003;91:781–6.

- >5mg/kg/h: EEGの急激な抑制を引き起こす(てんかん治療域)。

CNS Drug Rev. 2007;13:333–51.

- 人工呼吸器の離脱はミダゾラムより早い。

Neurocrit Care. 2006;4:54–62.

ミダゾラム

- 半減期は1h程度だが、脂溶性のため組織へ蓄積しやすい。
- ミダゾラム投与の延長に続く覚醒の遅延は、個人差が大きい。

Crit Care Med. 1994;22:1241–7.

Pharmacol. 2004;57:135–45.

- 急速な耐性は高用量の投与につながり、ICPコントロールを難しくさせる。
- 血行動態の不安定な患者には適しているかもしれない。

Propofol Versus Midazolam:

Safety and Efficacy for Sedating the Severe Trauma Patient

Anesth Analg 1998;86:1219-24

デザイン 前向きランダム化試験

対象患者

ICUに入室した外傷患者100人中、頭部外傷患者60人について、以下の3群に割り付けた。

A:ミダゾラム0.1~0.35mg/kg/h投与群

B:プロポフォール1.5~6mg/kg/h投与群

C:ミダゾラム0.1~0.2mg/kg/hで鎮静が足りなかった場合
プロポフォール1.5~3mg/kg/hを追加する群

観察項目

ICP、平均血圧(MBP)、CPP、頸静脈酸素濃度(JOS)

Table 4. Hemodynamic and Oximetric Variables in Patients with Severe Head Trauma with ICP Monitoring in the Three Sedation Group

	Group A	Group B	Group C
<u>ICP (mm Hg)</u>			
Max	25 ± 12	27 ± 13	20 ± 6
Min	10 ± 6	10 ± 5	9 ± 3
Mean	16 ± 9	16 ± 8	14 ± 4
MBP (mm Hg)			
Max	106 ± 8	106 ± 7	105 ± 9
Min	78 ± 8	77 ± 9	77 ± 8
Mean	90 ± 8	90 ± 9	89 ± 7
<u>CPP (mm Hg)</u>			
Max	89 ± 9	90 ± 8	92 ± 6
Min	58 ± 9	59 ± 8	57 ± 8
Mean	75 ± 7	76 ± 8	75 ± 5
<u>JOS (%)</u>			
Max JOS	82 ± 9	78 ± 7	78 ± 7
Min JOS	66 ± 9	68 ± 7	64 ± 6
Mean JOS	74 ± 9	74 ± 5	72 ± 7

ICP = intracranial pressure, MBP = mean blood pressure, CPP = cerebral perfusion pressure, JOS = jugular oxygen saturation.

There were no significant differences among the groups.

結果

3群間で、ICP、CPP、JOS に有意差はみられなかった

ケタミン

- NMDA受容体拮抗作用をもつ短時間作用型麻薬
- 全身性の血行動態や呼吸状態を変化させないため、非挿管患者に対して使うことができる。
- 1-5mg/kg/h:標準的な鎮静薬の補助として使われ、過度な薬物使用を制限する。
- <1mg/kg/h:オピオイド鎮痛薬の代わりや補助として使われる。
- 他の鎮静薬より低血圧を起こしにくい。

Revising a Dogma: Ketamine for Patients with Neurological Injury?

Anesth Analg 2005;101:524–34.

Table 1. Cerebral Hemodynamic Effects of Ketamine in Human

Reference	Quality score	Size/study group	Dose, ketamine	Hemodynamics ↑ increase, ↓ decrease, ↔ no change	Study setting/ intracranial compliance	Concomitant medication
Mayberg et al. (11) 1995	NA	20 Ket	1 mg/kg bolus, racemic	↔ MAP, CPP, AVDO ₂ ↓ VMCA, <u>ICP</u>	Neurosurgical patients, mildly raised ICP	Isoflurane anesthesia with N ₂ O
Strebel et al. (12) 1995	3	6/6/6/6 Ket/C/Mid/Esm	2 mg/kg bolus, racemic	↑ VMCA and ↑ MAP ↓ VMCA and ↔ MAP ↑ VMCA and ↓ MAP	Neurosurgical patients, no cerebral compromise	Isoflurane anesthesia + 0.1 kg/mg midazolam, or 5 mg esmolol boli
Kolenda et al. (16) 1996	5	16/17 Ket/Fen	65 mg/kg/d racemic, cont. infusion	↑ MAP and CPP, compared to fentanyl	Head-injured patients, ICU/ increased ICP	6.5 mg/kg/d midazolam, cont. infusion
Albanese et al. (17) 1997	NA	8 Ket	1, 3, 5 mg/kg racemic, bolus	↔ MAP, CPP, SvjO ₂ , ↔ VCMA/ <u>↓ ICP</u>	Head-injured patients, ICU/ increased ICP	3 mg/kg/h propofol, cont. infusion
Bourgoin et al. (18) 2003	5	12/13 Ket/Suf	4.92 ± 1.5 mg/kg/h racemic, cont. infusion	↔ <u>ICP</u> and CPP, ↑ HR, compared to sufentanil	Head-injured patients, ICU/ increased ICP	98.4 ± 30 mg/kg/h midazolam, cont. infusion

ICP上昇を増加させるリスクとの関連はない

デクスメデトミジン

- α_2 受容体作動薬で、分布と排泄が早い。そのため、理論上は、ABI患者における神経学的研究に適している。
- しかし、研究データが少なく、また、他の鎮静薬よりコストがかかる。
- 現段階では、ABI患者の鎮静には推奨できない。

吸入鎮静薬

- セボフルランは、急性脳血管障害患者に対して鎮静効果はあるが、ICPの有意な上昇と関連があった。

Intensive Care Med. 2012;38:1955–64.

Br J Anaesth. 2015;114:934–43.

バルビツール系鎮静薬

- チオペンタールやペントバルビタールは、心障害や免疫低下を始めとした副作用が多いため、neuroICUにおいて使用されるべきではない。

鎮痛薬

- ICPコントロールが必要で刺激への反応が鈍い時は、フェンタニルやスフェンタニルが良い。
- 鎮静剤の投与を最小限にするため、パラセタモール、ガバペンチンの併用が勧められている。
Crit Care Med. 2013;41:263–306.
- 不安、興奮・せん妄などの症状による痛みとは区別することが重要であり、ハロペリドール、クエチアピン、リスペリドンのような抗精神病薬は鎮痛の補助として有用かもしれない。

④NeuroICUでの鎮静薬・鎮痛薬使用の臨床的アプローチ

- ICPに対するアプローチが大切となる。
- 痛み、興奮を十分にコントロールする。
- 人工呼吸器の同調を促進させる。
- ICPが高い患者では、ICPと、(可能であれば)脳組織酸素圧(P_{btO_2})のコントロールを行うことが重要である。

⑤ NeuroICUでの鎮静・鎮痛のモニタリング

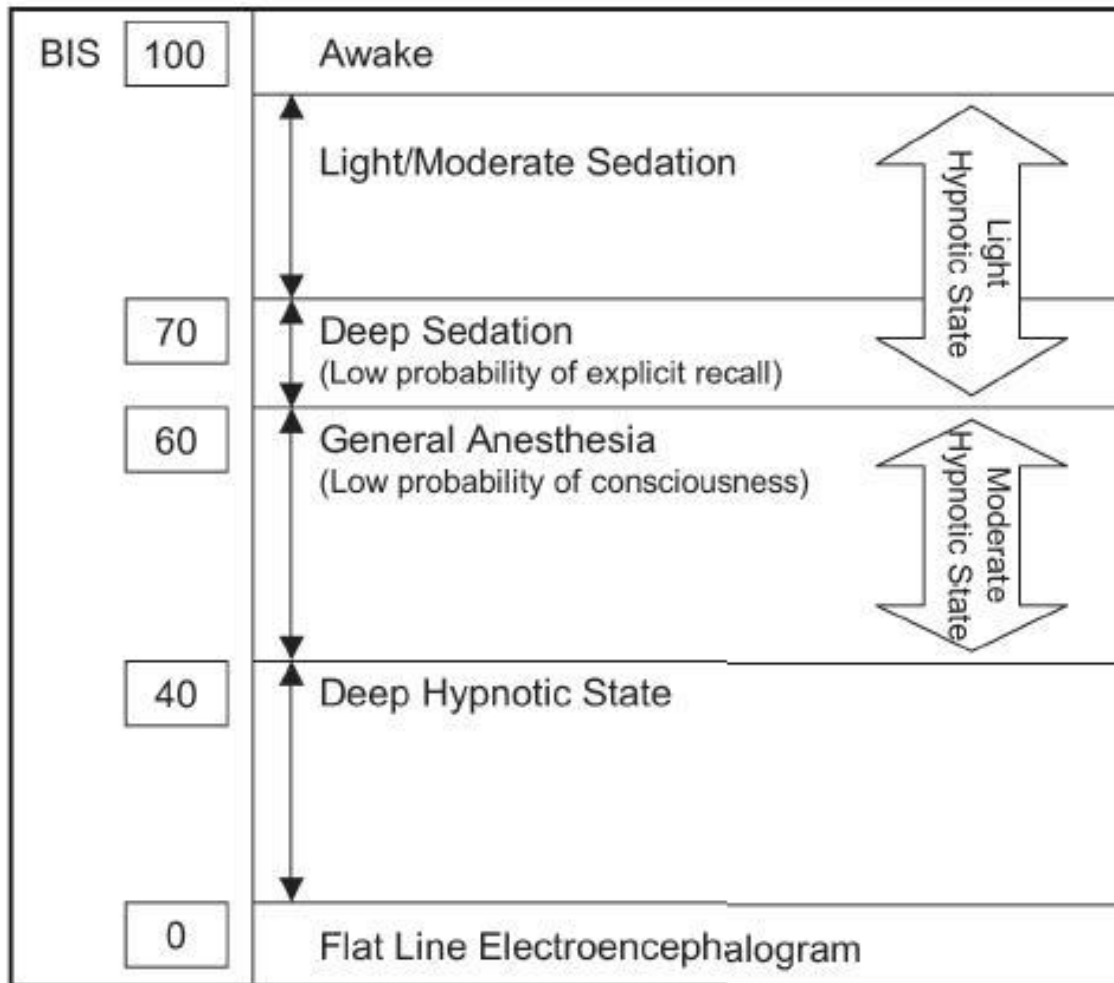
- 鎮静の評価
- 鎮痛の評価

鎮静の評価

- Richmond Agitation Sedation Scale(RASS)、Sedation-agitation Scale(SAS)はABI患者に使いやすい。
- 鎮静が深い患者ではEEGを用いたツールが用いられる。

Bispectral Index (BIS)

脳波の解析により鎮静の深度をモニターしている。



Bispectral Index monitoring correlates with sedation scales in brain-injured patients

Crit Care Med. 2004;32:2403–6.

デザイン 前向き単盲検観察研究

対象 主として脳障害・意識レベルの低下がある neuroICUに入室した患者30人

方法

RASS、SAS、GCSを用いて1時間毎に意識レベルを評価し、同時にBISモニターを用いて6時間評価した。15人ずつ、newer BIS XP versionとolder BIS 2.1.1 software を用いてモニタリングし、比較した。

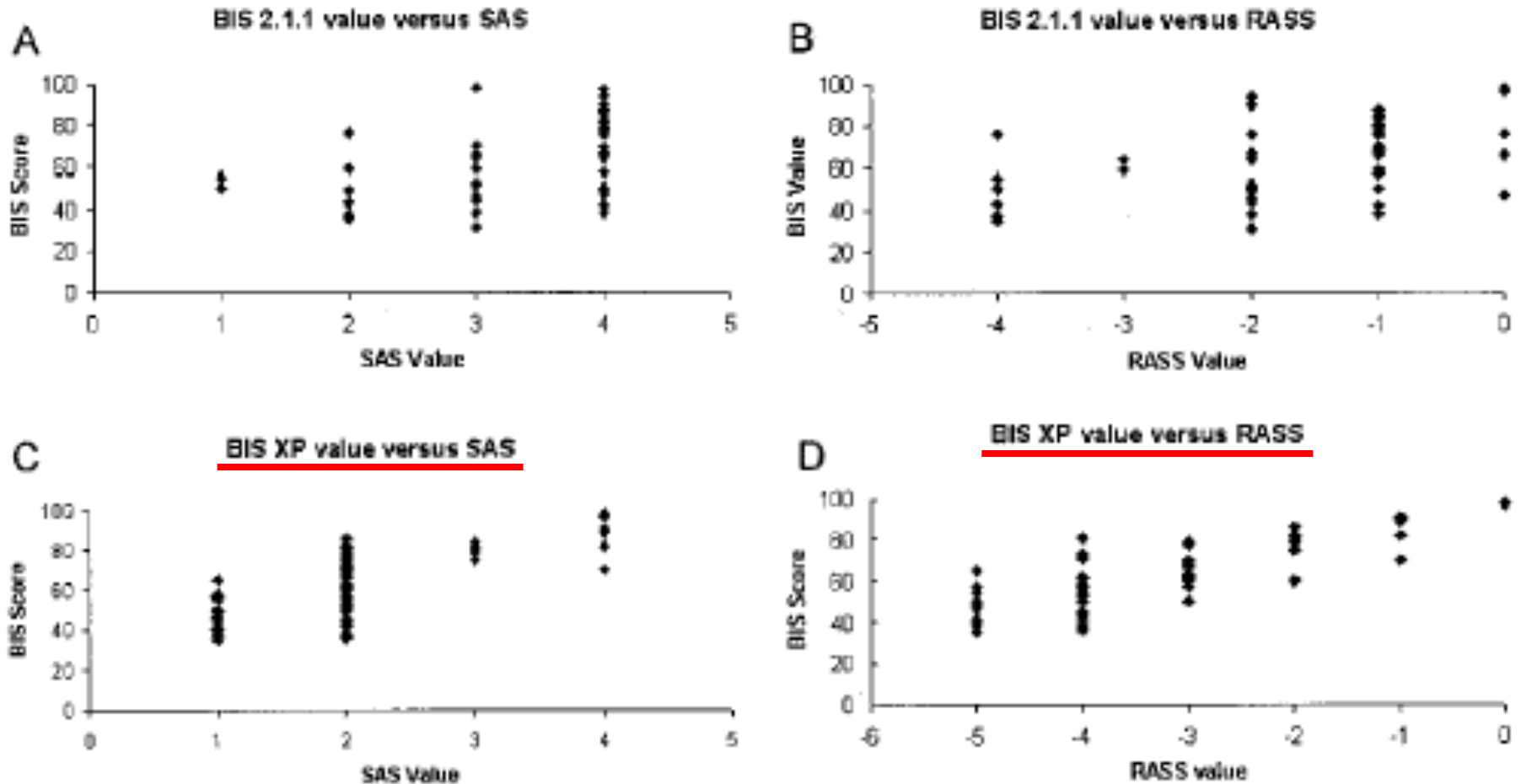


Figure 1. Correlation between Bispectral Index (*BIS*) values and the Riker Sedation-Agitation Scale (*SAS*) and the Richmond Agitation-Sedation Scale (*RASS*). *Panels A* and *B* are the correlations using the older, 2.1.1 *BIS* software version; *panels C* and *D* use the new *BIS XP* software version.

newer BISによる評価は、RASS、SASと相関している

鎮痛の評価

- 反応ができない患者に対して、Behavioral Pain Scale (BPS) もしくはCritical-Care Pain Observation Tool (CPOT)が用いられる。

Clin J Pain. 2014;30:960–9.

- 最近では、意識障害のある患者における痛みの評価として、Nociception Coma Scale (NCS) が提案されている。

Pain. 2010;148:215–9.

The Nociception Coma scale:

A new tool to assess nociception in disorders of consciousness

PAIN 148 (2010) 215–219

Table 1

Protocol of the Nociception Coma Scale (detailed administration guidelines in Complementary online material).

Motor response

- 3 - Localization to noxious stimulation
- 2 - Flexion withdrawal
- 1 - Abnormal posturing
- 0 - None/flaccid

Verbal response

- 3 - Verbalisation (intelligible)
- 2 - Vocalisation
- 1 - Groaning
- 0 - None

Visual response

- 3 - Fixation
- 2 - Eyes movements
- 1 - Startle
- 0 - None

Facial expression

- 3 - Cry
- 2 - Grimace
- 1 - Oral reflexive movement/startle response
- 0 - None

- 対象：48人の昏睡状態後の患者
- 両手中指の爪への圧迫刺激に対する動作を評価している。
- NCS による評価は Checklist of Non-verbal Pain Indicators (CNPI) と相関があった。

⑥薬効と副作用

- 腎機能障害
- 肝機能障害
- 心血管機能障害
- 興奮、せん妄
- プロポフォール注入症候群(PRIS)

腎機能障害

- ほとんどの鎮静薬・鎮痛薬は親水性、腎排泄であるため、腎障害患者では減量する。
- プロポフォールは腎障害による影響が少ない。
Br J Anaesth.1998;81:854-60.
- モルヒネの静注は、腎や肝の機能障害時、血中濃度が予想より高くなることがある。

Anesth Analg. 1989;68:1-4.

Anesth Analg.1987;66:293-8.

肝機能障害

- プロポフォールはタンパク結合率が97-99%と高いため、アルブミン値の変化や肝障害による脂質代謝障害は薬物濃度と副作用のリスクを増加させうる。

Anaesthesia. 1988;43 Suppl:23-4.

- ベンゾジアゼピン系の代謝はCYP450に依存するため、肝障害時にはクリアランスの減少、血中濃度の増加を引き起こす。

J Clin Pharmacol. 1989;29:272-7.

心血管機能障害

- ミダゾラム、プロポフォールは、特に血液量が減少している患者において、低血圧、血行動態の障害を引き起こす。
- ケタミンを使うことで、ベンゾジアゼピン(BZ)系やプロポフォールの必要性を減少させ、低血圧のリスクを減少させたという報告がある。

Am J Health System Pharm. 2011;68:2248–56.

興奮・せん妄

- ハロペリドールは副作用に QT 延長があり、発作に発展する可能性がある。

Lancet Respir Med. 2013;1:515–23.

- せん妄症状にはクエチアピンやリスペリドンが使われる。
- BZ系は興奮を抑制するが、神経学的な評価や潜在的なせん妄を不明瞭にする可能性がある。

PRIS

- 著明な代謝性アシドーシスと循環不全を特徴とする、合併症・致死率の高い病態である。
- リスクファクター：
高用量(>4mg/kg/h)、長時間(>48h)の使用、
神経学的あるいは神経外科的な疾病、若年、
カテコラミンあるいはグルココルチコイドの投与、
炭水化物の摂取不十分、
無症状のミトコンドリアの疾病

⑦NeuroICU滞在患者の鎮静薬の中止

- 鎮静には‘神経特有の’作用があり、ABI患者は鎮静薬の中止(SI)による影響を評価する研究から、除外されていた。
- SIはICPの上昇と脳灌流圧(CPP)の減少につながり、この現象はABI後4-5日目よりも1日目に関連があった。

Neurocrit Care. 2009;11:135–42.

- 急なSIはストレスホルモンを増加させ、わずかだがICPの上昇に関連があった。

Crit Care Med. 2012;40:216–22.

⑦NeuroICU滞在患者の鎮静薬の中止

- 脳浮腫がある、ICPが上昇している、TTMを行っている、難治性のてんかんがある患者
⇒中止は避けた方が良い。このような患者では、ICP(可能であればPbtO₂も)をターゲットにして鎮静薬の用量をしぼっていき、次第に中止していくべきである。
- それ以外の患者
⇒ICU滞在患者と同様に中止していくべきである。

Conclusions

- ミダゾラム、プロポフォールは第一選択の鎮静薬として推奨される。ICPコントロールにおける効果は同じぐらいである。
- しかし、ミダゾラムは人工呼吸期間とICU滞在期間を延長させうる。
- これから期待できる鎮静薬としてケタミンがある。

Conclusions

- neuroICUにおいて、鎮静薬・鎮痛薬は、ABIの程度と頭蓋内のモニタリング指標(ICP、CPP、PbtO₂)を考慮した上で、最小限に使用されるべきである。

感想

- 日本では、ケタミンに‘集中治療における人工呼吸中の鎮静や鎮痛‘に対する適応がないため、実際に臨床現場で使用することはできない。
- ケタミンは交感神経刺激作用をもつため、血圧上昇や心拍数増加を生じることがあるが、この点について触れられていない。
- 今後、ケタミンの短所を観察項目に含めた、他の鎮静薬との比較研究が期待される。