

●症 例

デクスメドトミジンによる鎮静下の非侵襲的陽圧換気療法が奏効した 慢性閉塞性肺疾患増悪の1例

金本 幸司 増田美智子 中澤 健介
松野 洋輔 飯島 弘晃 石川 博一

要旨：症例は70歳，男性．慢性閉塞性肺疾患（COPD）の増悪，肺炎，心不全のため入院．5 L/min 酸素下で PaO₂ 94.7 Torr, PaCO₂ 78.0 Torr, pH 7.226 の呼吸性アシドーシス，CO₂ ナルコーシスを認めた．非侵襲的陽圧換気（noninvasive positive pressure ventilation：NPPV）開始直後から興奮により治療継続が困難となったが，デクスメドトミジン（dexmedetomidine）の投与により呼吸抑制を認めず良好な鎮静効果を得て，NPPV 管理に成功した．一般に NPPV 療法下の COPD 例に対する鎮静薬の使用は呼吸抑制の危険を伴う．デクスメドトミジンには呼吸抑制作用が少ない特徴があり，興奮やせん妄により NPPV 療法に非協力的となった COPD の増悪例に使用する鎮静薬として，有用な可能性がある．

キーワード：慢性閉塞性肺疾患の増悪，非侵襲的陽圧換気，デクスメドトミジン，鎮静，興奮

Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease,

Noninvasive positive pressure ventilation, Dexmedetomidine, Sedation, Agitation

緒 言

慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease：COPD）の増悪に対する換気補助療法の第一選択は非侵襲的陽圧換気（noninvasive positive pressure ventilation：NPPV）療法であり，自覚症状や血液ガス所見の改善，入院期間短縮，挿管率低下，死亡率低下，人工呼吸器関連肺炎の発生率低下などの効果が確認されている¹⁾．患者の協力が NPPV の成功には不可欠であり，興奮やせん妄により NPPV が継続困難となった場合，侵襲的陽圧換気（invasive positive pressure ventilation: IPPV）療法への移行も考慮されるが，IPPV 施行例の予後は不良で臨床上判断に迷うことが少なくない．低肺機能例に対し気道が確保されていない NPPV 療法下に鎮静を行うことは呼吸抑制の危険を伴う．デクスメドトミジン（dexmedetomidine, プレセデックス[®]）は抜管後の使用も承認されている呼吸抑制の少ない鎮静薬であり，NPPV 療法下の鎮静に関する有用性が期待され

る．今回我々は，興奮により NPPV に非協力的となった COPD の増悪例に対してデクスメドトミジンを使用し，良好な経過を得た 1 例を経験したので報告する．

症 例

患者：70歳，男性．

主訴：呼吸困難感の悪化．

現病歴：10年前より COPD を指摘され近医通院．屋内歩行でも息切れを認めていた．4日前に畑仕事に行った後から食欲低下，湿性咳嗽が出現．前日 38℃ 台の発熱も出現し，呼吸困難感の悪化を認めたため当日近医受診．室内気吸入下で SpO₂ 55% に低下し，胸部 X 線写真で右下肺野の浸潤影と心拡大を認めた．COPD の増悪，肺炎，心不全の診断で酸素 5 L/min の投与が開始され，加療目的に同日筑波メディカルセンター病院救急搬送となった．

既往歴：60歳より COPD，高血圧に罹患．ブデソニド/ホルメテロール配合剤（budesonide/formoterol）640 μg/18 μg/日，チオトロピウム（tiotropium）5 μg/日，アムロジピン（amlodipine）5 mg/日使用．

生活歴：喫煙歴，20本/日×50年間（20～70歳）．飲酒歴，ビール大瓶1本/日．飼育歴，なし．アレルギー歴，なし．

受診時現症：意識レベル Japan Coma Scale I-1，体温

連絡先：金本 幸司

〒305-8558 茨城県つくば市天久保 1-3-1

筑波メディカルセンター病院呼吸器内科

(E-mail: kanemoto@tmch.or.jp)

(Received 8 Mar 2012/Accepted 6 Jun 2012)

38.3°C, 血圧 141/95 mmHg, 脈拍 129/min (整), 呼吸数 48/min, SpO₂ 94% (5 L/min 酸素マスク下), 頸静脈の努張, 胸鎖乳突筋の肥大あり, 口すぼめ呼吸で呼気延長と呼気時喘鳴を聴取, 心音は減弱, 腹部は平坦, 軟で肝脾触知せず, 下腿浮腫なし, ばち指なし.

受診時検査所見 (Table 1): 炎症反応の亢進, 脱水所見, 肝逸脱酵素の上昇を認めた. 酸素マスク 5 L/min 吸入下での動脈血液ガス分析で PaO₂ 94.7 Torr, PaCO₂

78.0 Torr, pH 7.226, HCO₃⁻ 25.9 mEq/L と急性呼吸性アシドーシスを認めた. 尿中肺炎球菌抗原, レジオネラ抗原, 血清マイコプラズマ抗体は陰性であった.

受診時胸部 X 線写真: 5 年前の安定時 (Fig. 1A) と比較して心胸郭比は 64.2% に増大し右下肺野に浸潤影を認めた (Fig. 1B).

受診後経過: 心電図では V1~V5 誘導で異常 Q 波を認め, 経胸壁心臓超音波検査で左室駆出率は 30% に低下, 広範囲の陳旧性前壁心筋梗塞と考えられた. COPD の増悪に対して, 救急外来でただちに塩酸プロカテロール (procaterol hydrochloride) 40 µg 吸入, メチルプレドニゾロン (methylprednisolone) 80 mg 静脈内投与を行ったが呼吸状態は改善せず, アミノフィリン (aminophylline) 400 mg/日持続静脈内投与を開始, また換気補助療法の適応と判断し集中治療室に入室, NPPV を開始した (BiPAP Vision®, フルフェイスマスク, S/T モード, 吸入気酸素濃度 50%, IPAP 10 cmH₂O, EPAP 4 cmH₂O, 呼吸回数 30/回). 肺炎に対しては喀痰培養を提出しセフトリアキソン (ceftriaxone) 2 g/日, レボフロキサシン (levofloxacin) 500 mg/日の投与を開始した. 心不全に対して NPPV とともにフロセミド (furosemide), カルペリチド (carperitide) を投与して水分管理を行った. NPPV 開始約 1 時間後にマスク装着を拒否し, 声を荒げ起き上がろうとするなど, Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) +3 の興奮を認めた. NPPV の必要性を説明するも治療に非協力的となったためハロペリドール (haloperidol) 5 mg を静脈内投与したが興奮は改善せず, NPPV の継続が困難となった. 安定期の呼吸機能検査値が不明であり IPPV 離脱困難となる可能性も憂慮されたため, IPPV 移行前にデクスメトミジンを

Table 1 Laboratory findings on consultation

Hematology		T-bil	1.0 mg/dl
WBC	14,200/µl	CPK	150 IU/L
Neutro	82%	BS	163 mg/dl
Lymph	4%	Serology	
Eosino	0%	CRP	17.5mg/dl
Mono	14%	<i>Mycoplasma</i> IgM	(-)
RBC	422 × 10 ⁴ /µl	Urinary antigen	
Hb	13.4 g/dl	<i>S. pneumoniae</i>	(-)
Ht	42%	<i>L. pneumoniae</i>	(-)
Plt	25.0 × 10 ⁴ /µl	Arterial blood gas (O ₂ 5 L/min mask)	
Biochemistry		pH	7.226
TP	6.6 g/dl	PaO ₂	94.7 Torr
Alb	2.5 g/dl	PaCO ₂	78.0 Torr
BUN	28.1 mg/dl	HCO ₃ ⁻	25.9 mEq/L
Cre	1.02 mg/dl	BE	1.7 mEq/L
Na	138 mEq/L	SaO ₂	95.8%
K	5.0 mEq/L	Sputum culture	
Cl	97 mEq/L	<i>H. influenzae</i>	(3+)
AST	261 IU/L		
ALT	174 IU/L		
LDH	519 IU/L		
ALP	187 IU/L		



Fig. 1 Chest X-ray film taken 5 years before (A) and on admission day (B). Consolidation in the right lower lung field and enlargement of the cardiac shadow newly appeared.

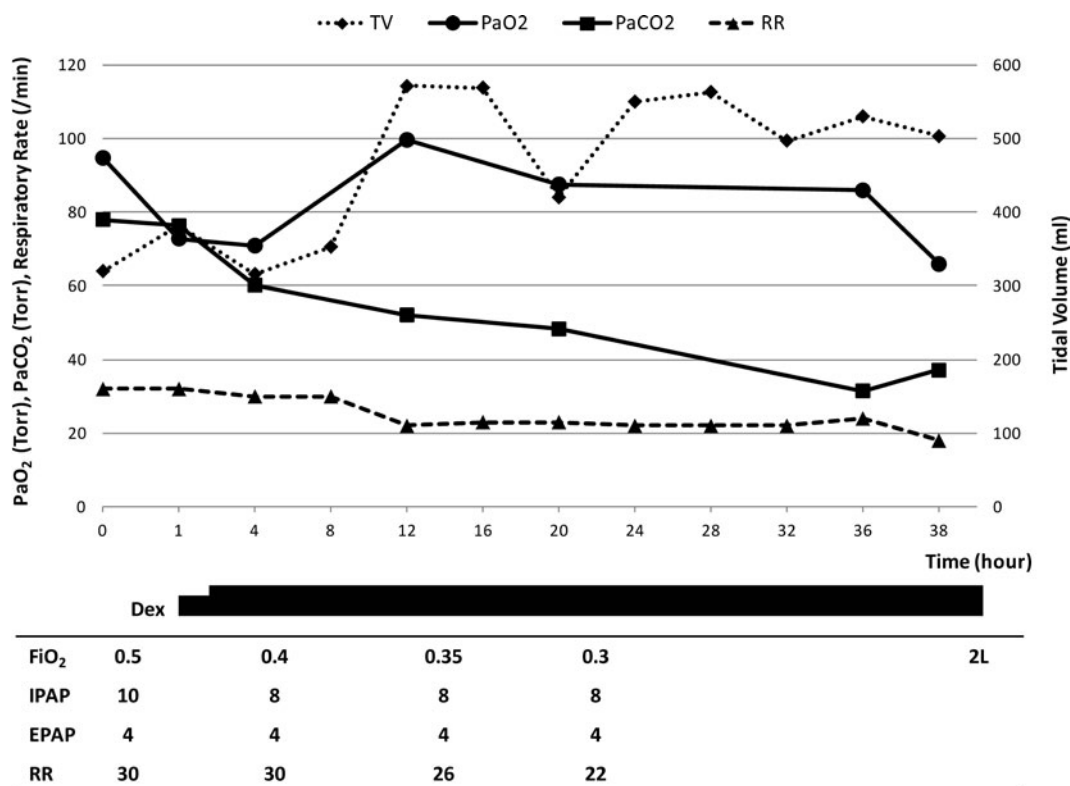


Fig. 2 Time course of respiratory indexes during NPPV under sedation with dexmedetomidine. The left vertical axis indicates the values of PaO₂ (Torr), PaCO₂ (Torr), and respiratory rate (RR, /min). The right axis indicates the value of tidal volume (TV, ml). The horizontal axis indicates the time (h). Dex, dexmedetomidine.

使用して鎮静下にNPPVを試みる方針とした。デクスメトミジン 0.5 µg/kg/h の流量で持続投与を開始し興奮の状況にあわせて調整。約1時間30分後には0.6 µg/kg/h の投与量で呼びかけや喀痰吸引、体位変換などの刺激により開眼する傾眠状態となり (RASS-1), NPPVの継続が可能となった。治療継続に伴いPaCO₂の低下を認め、38時間後にNPPVから離脱した。デクスメトミジン投与中に呼吸数や1回換気量の減少、心拍数、血圧の変動は認めなかった (Fig. 2)。後日喀痰から *Haemophilus influenzae* が検出され肺炎の原因菌と判断した。病状の改善に伴い全身性ステロイドは7日間、抗菌薬は9日間で投与終了とした。室内気吸入下の動脈血液ガス分析でPaO₂ 82.0 Torr, PaCO₂ 36.4 Torr, pH 7.449, HCO₃⁻ 24.7 mEq/L, BE 1.0 mEq/L, SaO₂ 96.3%と低酸素血症、呼吸性アシドーシスの改善を認めた。呼吸機能検査では肺活量 (VC) 2.23 L, 対標準肺活量 (%VC) 63.4%, 1秒量 (FEV₁) 0.89 L, 1秒率 (FEV₁%) 40.5%, 対標準1秒量 (%FEV₁) 32.2%であり、COPDの病期分類はIII期 (高度の気流閉塞)であった。第29病日に自宅退院となった。

考 察

COPDでは病期が進行するほど増悪を起しやすく、増悪例の予後は不良である。Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)の病期分類ごとの増悪の頻度は0.82回/年 (Stage I: 軽症), 1.17回/年 (Stage II: 中等症), 1.61回/年 (Stage III: 重症), 2.10回 (Stage IV: 最重症)²⁾、また院内死亡率は2.5~14.4%と報告されている³⁾⁴⁾。増悪の原因の50~70%が細菌やウイルスによる呼吸器感染症であり、*H. influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*の分離頻度が高い⁵⁾。肺炎併発例では肺炎非併発例に比べ死亡率が高いことも報告されている⁶⁾。本例では喀痰から *H. influenzae* が検出され、抗菌薬の投与により浸潤影、炎症所見の改善を認めた経過から肺炎がCOPDの増悪原因と考えられた。また陳旧性心筋梗塞があり肺炎から心不全を併発した病態と考えられた。

本例は軽度の意識障害、II型呼吸不全を呈し、酸素療法、薬物療法で改善を認めなかったため換気補助療法の適応と判断した。NPPVには死亡率、挿管率の低下、頻呼吸、血液ガス所見の改善、入院期間の短縮などの効果があり、COPDの増悪に対する換気補助療法の第一選

択となっている¹⁾。複数のランダム化比較試験のレビューでは、死亡、挿管への移行、マスク不耐を含めた治療不成功率は0~31.1%と報告され⁷⁾⁸⁾、治療の継続には患者の協力が不可欠である。興奮やせん妄、不耐などによる患者の非協力はNPPVの除外基準でありIPPVが考慮されるが、COPD増悪に対するIPPV施行例の院内死亡率は14~50%と高く⁴⁾⁹⁾、生存例においても9%が気管切開や離脱困難に陥り19%が再挿管を要したと報告されている⁹⁾。IPPV施行例の予後は不良であることからNPPVまでの呼吸管理を望む患者、家族、医療者は少なくないと考えられる。興奮やせん妄、不耐などに対しては十分な説明、マスクフィッティング、換気設定、環境の調整が必要であり、鎮静薬は呼吸抑制作用を有することから、低肺機能であるCOPD増悪例への使用には特に注意が必要である。欧米の呼吸器科医、集中治療医に行ったNPPV施行例への鎮静薬使用に関するアンケート調査では、85%が鎮静薬使用の経験があると返答したが、投与方法として間歇的投与が78%と多く、持続投与の経験は少なかったと報告している。また薬剤選択に影響する因子として使用経験35%、呼吸への影響が少ない22%、安全性14%、短時間作用性12%と報告されており¹⁰⁾、NPPV療法における鎮静薬の使用には慎重な姿勢がうかがわれる。

デクスメドミジンはベンゾジアゼピン (benzodiazepine) 系薬やプロポフォール (propofol) などのGABA受容体作用薬とは異なり、中枢の $\alpha 2$ 受容体に作用する鎮静薬である。睡眠、覚醒の調節に関与する脳橋の青斑核内 $\alpha 2A$ 受容体に作用してノルアドレナリンの分泌を抑制し鎮静作用を発現することから、自然睡眠に近い鎮静作用が得られ¹¹⁾、呼びかけなどの刺激で容易に開眼することが特徴である。海外および国内の第III相臨床試験で人工呼吸器離脱後の継続投与においても呼吸数や SpO_2 の有意な低下を認めないことが確認され、我が国では2010年8月に集中治療における人工呼吸中および離脱後の鎮静の承認を得ている。呼吸抑制作用が少ない理由として、自然睡眠に近い鎮静作用であること、脊髄の $\alpha 2A$ 受容体に作用して痛みの伝達を抑制し鎮痛作用も有することなどが考えられる。そのほか、抗不安作用やストレスによる交感神経系亢進の緩和作用など広範な薬理作用を有している。これらの特徴を生かして気管挿管を要しない外科処置、気管支鏡検査を含む気道処置、脳神経外科手術、小児に対するCTやMRI検査時の鎮静薬として幅広く臨床応用されている¹²⁾。また人工呼吸器管理例では81.7%と高率にせん妄を発症し¹³⁾、鎮静薬として使用するミダゾラム (midazolam)、ロラゼパム (lorazepam) などのベンゾジアゼピン系薬はせん妄のリスク因子とされるが¹⁴⁾、デクスメドミジンはミダゾ

ラムと比較してせん妄の発症率が有意に低いことも報告されており¹⁵⁾、せん妄予防効果も期待される。デクスメドミジンをNPPV療法に併用した報告は、重症喘息2例に対する使用成功例の報告¹⁶⁾、急性呼吸不全10例に対する使用成功例の報告があるのみであるが¹⁷⁾、実臨床ではすでに広く使用されていると考えられる。

デクスメドミジンの用法は $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ の投与速度で10分間静脈内負荷投与後、 $0.2\sim 0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ の範囲で至適鎮静レベルが得られるよう維持投与を行うとなっているが、維持投与から開始することも可能である。特に有害事象として徐脈や血圧の変動に注意が必要であり、本症例では心不全を合併していたこと、またCOPD例での使用経験に乏しかったことから維持投与で開始し、呼吸循環動態への悪影響は認めなかった。COPD例に対する初期負荷投与の安全性や維持投与量など、使用方法に関しては今後の使用経験の蓄積が必要と考えられる。デクスメドミジンには呼吸抑制が少ない、鎮痛作用を有する、刺激により意思疎通が可能な鎮静がみられる、せん妄発生のリスクが少ないなどの利点がある一方、高薬価であること、NPPV療法における鎮静薬としてのエビデンスに乏しいことが欠点として挙げられる。

COPD増悪例に対するNPPV療法を成功させるためには患者の協力が不可欠であり、興奮・せん妄への対策が重要である。患者の協力が得られない状況では時期を逸することなくIPPVへ移行することも考慮されるが、IPPV施行例の予後はきわめて不良でありIPPVを選択しない患者や家族、医療者は存在する。気道確保が行われていない状況下での鎮静薬の使用は禁忌とも考えられていたが、新たな鎮静薬が使用できるようになった今日、十分な病状の説明とケア、環境調整を施すとともに、デクスメドミジンによる鎮静も有効な可能性があり考慮に値すると考えられる。NPPV療法における鎮静について、今後の議論、エビデンスの蓄積が望まれる。

引用文献

- 1) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第3版作成委員会. COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン第3版. 東京: 日本呼吸器学会. 2009; 137-9.
- 2) Hoogendoorn M, Freenstra TL, Hoogenveen RT, et al. Association between lung function and exacerbation frequency in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010; 5: 435-44.
- 3) Patil SP, Krishnan JA, Lechtzin N, et al. In-hospital mortality following acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Int Med* 2003; 163: 1180-6.

- 4) Fuso L, Incalzi RA, Pistelli R, et al. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1995; 98: 272-7.
- 5) Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbation. 2: aetiology. *Thorax* 2006; 61: 250-8.
- 6) Myint PK, Lowe D, Stone RA, et al. U.K. National COPD Resources and Outcome Project 2008: patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation who present with radiological pneumonia have worse outcome compared to those with non-pneumonic chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Respiration* 2011; 82: 320-7.
- 7) Angus RM, Ahmed AA, Fenwick LJ, et al. Comparison of the acute effects on gas exchange of nasal ventilation and doxapram in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51: 1048-50.
- 8) Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, et al. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1799-806.
- 9) Nevins ML, Epstein SK. Predictors of outcomes for patients with COPD requiring invasive mechanical ventilation. *Chest* 2001; 119: 1840-9.
- 10) Devlin JW, Nava S, Fong JJ, et al. Survey of sedation practices during noninvasive positive-pressure ventilation to treat acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2007; 35: 2298-302.
- 11) Nelson LE, Lu J, Guo T, et al. The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology* 2003; 98: 428-36.
- 12) Shukly M, Miller JA. Update on dexmedetomidine: use in nonintubated patients requiring sedation for surgical procedures. *Ther Clin Risk Manag* 2010; 6: 111-21.
- 13) Ely EW, Shintani A, Truman B, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004; 291: 1753-62.
- 14) Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology* 2006; 104: 21-6.
- 15) Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009; 301: 489-99.
- 16) Takasaki Y, Kido T, Semba K. Dexmedetomidine facilitates induction of noninvasive positive pressure ventilation for acute respiratory failure in patients with severe asthma. *J Anesth* 2009; 23: 147-50.
- 17) Akada S, Takeda S, Yoshida Y, et al. The efficacy of dexmedetomidine in patients with noninvasive ventilation: a preliminary study. *Anesth Analg* 2008; 107: 167-70.

Abstract

Dexmedetomidine facilitates management of noninvasive positive pressure ventilation in agitated patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A case report

Koji Kanemoto, Michiko Masuda, Kensuke Nakazawa, Yousuke Matsuno,
Hiroaki Iijima and Hiroichi Ishikawa

Department of Respiratory Medicine, Tsukuba Medical Center Hospital

A 70-year-old man was admitted to our hospital because of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (ax-COPD) with pneumonia and congestive heart failure. He was narcotic, and the arterial blood gas showed acute respiratory acidosis. Noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) was initiated; in a while he became agitated and unable to tolerate the NPPV. An administration of dexmedetomidine was started, and he was then sedated without respiratory depression and successfully weaned from the NPPV. The patient's noncooperation as a result of agitation or delirium is a major risk factor of failure because of NPPV, but sedation to such patients has a greater risk for respiratory depression. Dexmedetomidine has less respiratory depressive effect and may be useful as a sedative during NPPV in patients with ax-COPD.