

# 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

日本集中治療医学会J-PADガイドライン作成委員会<sup>†</sup>

要約：本ガイドラインは、それまで日本集中治療医学会規格・安全対策委員会(当時)で進行中であった作業を引き継ぐ形で、2013年3月に発足したJ-PADガイドライン作成委員会が作成した、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である。その作成方法は米国で作成された「2013 PAD guidelines」に準じているが、内容は「2013 PAD guidelines」以降の文献の検討をも加えたばかりでなく、人工呼吸管理中以外の患者に対する対応や身体抑制の問題なども含み、さらに、重症患者に対するリハビリテーションに関する内容を独立させて詳述するなど、わが国独自のものも多い。わが国の集中治療領域の臨床現場で、本ガイドラインが適切に活用され、患者アウトカムの改善に寄与することが期待される。

**Key words:** ①analgesia, ②sedation, ③delirium, ④adult, ⑤critically ill

## はじめに

2002年に公表された米国集中治療医学会(Society of Critical Care Medicine)の成人重症患者に対する鎮痛・鎮静薬の使用に関する臨床ガイドライン<sup>1)</sup>が、「Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit」と題して10年ぶりに改訂された<sup>2)</sup>。

旧版のガイドラインはそのタイトルが示す通り、薬剤の使用に関する記述が中心であったのに対し、新たなガイドラインは痛み・不穏・せん妄の病態管理を目的とした内容となって生まれ変わっており、それぞれの頭文字(Pain, Agitation, Delirium)から「2013 PAD guidelines」という略称で呼ばれている<sup>3)</sup>。「鎮

痛・鎮静」という日本語は語呂がよいせいか、わが国ではこれまでしばしば用いられてきているが、海外ではこれに加えて「せん妄管理」も重要視されており、すでに「How to use analgesics and sedatives」ではなく「Management of PAD」がキーワードとなっている。その背景には、旧版のガイドライン公表以降、人工呼吸管理中の患者の痛みや鎮静深度を評価するツールと合わせて、非精神科医でも容易に導入可能なせん妄評価ツールが種々開発され、その有用性や妥当性が示されてきたことによる、痛み・不穏・せん妄の総合的評価における進歩、せん妄対策の重要性の再評価、新しい鎮静薬の登場などがある。われわれ医療者側がまず考えるべきは、「重症患者をいかにうまく眠らせるか」ではなく、「重症患者の痛み・不穏・せん妄をいかにうまく管理するか」でなければならない時代になった

委員長： 布宮 伸(自治医科大学医学部麻酔科学・集中治療医学講座集中治療医学部門)

受付日2014年7月11日

委員： 西 信一(兵庫医科大学病院集中治療科)

採択日2014年8月12日

吹田奈津子(日本赤十字社和歌山医療センター看護部)

行岡 秀和(大阪行岡医療大学医療学部理学療法学科救急医学講座)

植村 桜(大阪市立総合医療センター看護部)

三浦 幹剛(帝京大学ちば総合医療センター薬剤部)

今中 翔一(帝京大学ちば総合医療センター薬剤部)

鶴田 良介(山口大学医学部附属病院先進救急医療センター)

古賀 雄二(山口大学医学部附属病院看護部)

茂呂 悦子(自治医科大学附属病院看護部)

神津 玲(長崎大学病院リハビリテーション部)

長谷川隆一(水戸協同病院救急・集中治療部)

<sup>†</sup> 著者連絡先：一般社団法人日本集中治療医学会(〒113-0033 東京都文京区本郷 3-32-6 ハイヴ本郷3F)

と言える。患者管理で重要なのは医療者側の思い込みではなく、患者自身の訴えである。そのためには患者と密接にコミュニケーションをとり、痛みや不安をきめ細かく評価することが必要であり、このことが、「患者中心 (patient centered)」という考え方につながる。

日本集中治療医学会では、2009年に集中治療専門医研修施設に対するアンケート調査を行い、わが国のICUにおける鎮痛・鎮静の実情と問題点を明らかにした上で、わが国の実情に即したガイドライン作成を喫緊の課題として報告した<sup>4)</sup>。この報告によれば、気管挿管・気管切開下の人工呼吸管理中の患者の35～38%で鎮痛薬の投与がなく、鎮痛の評価に関しては69～72%で妥当性が証明されているツールが使用されておらず、さらに19～20%では鎮痛の評価自体が行われていなかった。鎮静に関しては、16～28%で鎮静薬の投与がなく、鎮静深度の評価も25～26%でいまだにRamsay scaleが使用され、10～12%では鎮静深度評価自体が行われていなかった。また、1日1回の持続鎮静の中断は11～18%にとどまり、鎮静薬の減量調整も6～12%で行われていたに過ぎなかった。この鎮痛・鎮静に関するこれらの傾向は、非侵襲的陽圧換気法 (noninvasive positive pressure ventilation, NPPV) や自発呼吸患者ではさらに顕著となり、鎮痛・鎮静深度の評価が行われている割合は大きく低下している。せん妄評価に関しては、わずかにConfusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) が人工呼吸患者の2～3%で用いられているに過ぎなかった。数年前の調査とはいえ、わが国では鎮痛・鎮静・せん妄評価のルーチン化は、集中治療専門医研修施設においてすらまだまだ立ち後れていると言わざるを得ない現状である。

「2013 PAD guidelines」には、今後世界の潮流となるであろう重要な事項が随所に盛り込まれている。しかし、ICUの運営形態や看護体制、職種間協力、全体の医療制度などが米国とは異なるわが国においては、「2013 PAD guidelines」のすべてをそのまま当てはめることができるかどうかは疑問であり、十分な検討が必要と感じる項目も多い。また、「2013 PAD guidelines」が検索対象期限とした2010年12月以降も、この領域における新たな知見が続々と報告されている。たとえば、コミュニケーション (self-report) 可能な患者での痛み評価の際のツールとしては、behavioral pain scale (BPS) は相応しくなく、numeric rating scale (NRS) が最も適しているとする報告<sup>5)</sup>の一方で、ベンゾジアゼピン系鎮静薬の評価についてはいまだに激論が続いており<sup>6)~9)</sup>、明確な結論は出ていないと言わざ

るを得ない。日本集中治療医学会が、「2013 PAD guidelines」の流れを受けつつも、あえて(日本語訳ではなく)日本版のガイドライン作成作業を開始した所以であり、「Japanese PAD (J-PAD) ガイドライン」と名付けている所以でもある。

J-PADガイドライン作成委員会は、それまで日本集中治療医学会規格・安全対策委員会(当時)で進行中であった作業を、2013年3月に引き継ぐ形で発足した。本ガイドラインは、J-PADガイドライン作成委員会が作成した、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である。本ガイドラインの目的は、重症患者管理に携わるわが国のすべての医療者が、患者の痛み、不穏、せん妄をより総合的に管理できるよう支援することであり、その作成方法は「2013 PAD guidelines」に準じているが、内容は「2013 PAD guidelines」以降の文献の検討をも加えたばかりでなく、人工呼吸管理中以外の患者に対する対応や身体抑制の問題なども含み、さらに、重症患者に対するリハビリテーションに関する内容を独立させて詳述するなど、わが国独自のものも多い。わが国の集中治療領域の臨床現場で、本ガイドラインが適切に活用され、患者アウトカムの改善に寄与することが期待される。

## ガイドライン作成方法

担当領域ごとにワーキンググループを構成し、臨床現場で直面する疑問 (clinical question, CQ) およびアウトカムを提示し、客観的にエビデンスを抽出すべく文献を検索、収集、評価し、「2013 PAD guidelines」に準じて草案作成を行った。文献検索は、英文については「2013 PAD guidelines」の検索対象に2014年2月までに公表されたものを加え、日本語文献については1996年～2013年2月までとした。患者対象は、集中治療室における成人重症患者とし、人工呼吸管理中以外の患者も対象とした。

わが国の臨床現場でのエビデンスの質および推奨強度の格付けは、the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) 分類を採用した「2013 PAD guidelines」に準じて行い、わが国の実情に合わせて決定した。特に、わが国においてはエビデンスが間接的であると判断された場合は、ダウングレードとした (Table 1)。実行可能な項目については推奨度を強い (1) または弱い (2) のどちらかに評価し、その介入方法が肯定的な場合は (+)、否定的な場合は (-) を附記した (Table 2)。エビデンスがない場合や、委員会で合意形成に至らな

**Table 1** エビデンスの質に影響する因子

エビデンスレベル	エビデンスの質	エビデンスのタイプ	定義
A	高い	質の高いRCT	推定される効果への確信は、今後研究が行われてもおそらく変わらない。
B	中等度	重大な欠点のあるRCT(ダウングレード), または質の高いOS(アップグレード)	今後の研究が、推定される効果への確信に重大な影響を及ぼす可能性があり、推定が変わるかもしれない。
C	低い	OS	今後の研究が、推定される効果への確信に重大な影響を及ぼす可能性が非常に高く、推定が変わる可能性がある。

RCT：無作為比較試験，OS：観察研究。

重大な欠点のあるRCT：1) 研究デザインに欠点がある，2) 結果が一貫していない，3) エビデンスが間接的である，4) 結果の正確度が低い，5) バイアスの可能性が高い。

質の高いOS：1) 治療効果が大きい，2) 用量反応性を示す，3) 考え得るバイアスが提示された治療効果を減弱させている。

**Table 2** 推奨強度

強い推奨(1)	推奨に従った場合の望ましい効果が不利益を明らかに上回る。
弱い推奨(2)	推奨に従った場合の望ましい効果が不利益を上回ることが予想されるが、十分な根拠は不足している、もしくは不確実である。

かった項目については(0)とした。ワーキンググループの草案のすべての記述に対して、全委員で討議を重ね、最終案とした。

なお、本ガイドラインの作成にあたり、医療業界からの助成や支援は受けていない。

## 文献

- Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al; Task Force of the American College of Critical Care Medicine (ACCM) of the Society of Critical Care Medicine (SCCM), American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), American College of Chest Physicians. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002;30:119-41.
- Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al; American College 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* 2013;41:263-306.
- Ely EW, Barr J. Pain/agitation/delirium. *Semin Respir Crit Care Med* 2013;34:151-2.
- 日本集中治療医学会規格・安全対策委員会，日本集中治療医学会看護部会．ICUにおける鎮痛・鎮静に関するアンケート調査．*日集中医誌* 2012;19:99-106.
- Chanques G, Viel E, Constantin JM, et al. The measurement of pain in intensive care unit: comparison of 5 self-report intensity scales. *Pain* 2010;151:711-21.
- Ely EW, Dittus RS, Girard TD. Point: should benzodiazepines be avoided in mechanically ventilated patients? Yes. *Chest* 2012;142:281-4.
- Skrobik Y. Counterpoint: should benzodiazepines be avoided in mechanically ventilated patients? No. *Chest* 2012;142:284-7.
- Skrobik Y, Chanques G. The pain, agitation, and delirium practice guidelines for adult critically ill patients: a post-publication perspective. *Ann Intensive Care* 2013;3:9.
- Skrobik Y, Leger C, Cossette M, et al. Factors predisposing to coma and delirium: fentanyl and midazolam exposure; CYP3A5, ABCB1, and ABCG2 genetic polymorphisms; and inflammatory factors. *Crit Care Med* 2013;41:999-1008.

## I. 痛み管理

英語の「pain」は日本語の「痛み」や「疼痛」と同義語ではない。

「Pain」はInternational Association for the Study of Pain (IASP) によって「実際に何らかの組織損傷が起こったとき、または組織損傷を起こす可能性があるとき、あるいはそのような損傷の際に表現される、不快な感覚や情動体験」と定義される。したがって「pain」には感覚や情動体験的な要素が多く含まれる。つまり、「pain」には神経障害性と非神経障害性があるが、本ガイドラインでは、読者の混乱を避けるために、「pain」を代表する用語として「痛み」を当てた。大切なことは、患者が「痛み」を訴えた時には「痛み」が存在することを、すべての医療スタッフが理解することである。

### 1) 痛みの発現

**CQ1：ICUに入室している患者はどのような時に「痛み」を感じているか？**

**A1：安静時や通常のケアにおいても患者は日常的に「痛み」を感じている (B)。**

**解説：**安静時でも、内科系・外科系・外傷系ICU患者は強い痛みを経験している<sup>1)~3)</sup>。したがって、すべてのICU患者で痛みは評価されなければならない。また、安静時の痛みは、主要な臨床症候群と考えるべきである。わが国においても心臓外科術後の鎮痛のために硬膜外鎮痛法を併用して良好に痛みをコントロールできた集計の報告<sup>4)</sup>がある。硬膜外鎮痛法の併用に関しては後述する。

痛みによって引き起こされるストレス反応は、ICU患者に対して一般に有害な結果をもたらす。増加したカテコラミンは細動脈血管収縮を引き起こし、組織灌流不全から組織酸素分圧を低下させる<sup>5)</sup>。痛みによって引き起こされる他の反応としては、異化作用の亢進や、タンパク基質を提供するための脂肪分解、筋肉の衰退などがある<sup>6)</sup>。異化作用の亢進や組織低酸素症は創傷治癒を損なって、創傷感染症の危険性を増す。また、痛みはナチュラルキラー細胞活動を抑制し<sup>7,8)</sup>、細胞傷害性T細胞数の減少と好中球の貪食活動の低下を引き起こす<sup>9)</sup>。急性期痛は、その後の慢性的神経障害性疼痛を引き起こす最も大きな危険因子である<sup>10)</sup>。さらに、痛みは運動性の低下を招来し、このことにより静脈血栓を作りやすくするとも考えられる。

### 2) 痛みの評価

**CQ2：痛みの評価は成人ICU患者で日常的に行われるべきか？**

**A2：痛みは通常すべてのICU患者でモニタすることが推奨される (+1B)。**

**解説：**エビデンスの質は中等度であるが、すべてのICU患者で日常的に痛みの評価を実行することによる利益が、これを行うことによる危険を大きく上回るため、強く推奨される。成人ICU患者に対する日常的な痛みの評価は、患者の臨床的アウトカムの改善と関係している。特にプロトコル化された痛み評価は、鎮痛薬使用量の減少、ICU入室期間や人工呼吸期間の短縮と有意に関係していた<sup>11),12)</sup>。

**CQ3：①自分で痛みを訴えることができる患者とできない患者の、それぞれに適した痛みの評価法は何か？**

**②評価から介入に至る基準はどうか？**

**A3：**

①人工呼吸の有無にかかわらず、患者が痛みを自己申告できる場合はNRSやvisual analogue scale (VAS)が、自己申告できない場合はBPS, Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT)が推奨される<sup>13),14)</sup> (B)。

②NRS>3, もしくはVAS>3, あるいは、BPS>5 もしくはCPOT>2は患者の痛みの存在を示すため、何らかの介入基準とすることを推奨する (B)。

**解説：**痛みとは個人が主観的に感じるものであり、それを感じているものが申告して初めて存在するものになる。したがって、痛みの自己申告が可能な患者ではそれが患者自身の痛み評価であり、ゴールドスタンダードであるため、安静時においても積極的に患者から痛みの有無を聞き出すことが必要である。一方、「言葉によるコミュニケーションができないからといって、その患者が痛みを感じ、適切な痛み対策を必要としている可能性を否定することはできない (IASP)」。そのため、痛みの自己申告が不能な患者では、妥当性および信頼性が証明された痛みの評価スケールを用いた医療者側の客観的な評価が必要である。

自己申告可能な患者の痛みの強さの評価法で広く一般的に用いられているものはNRSおよびVASである。NRSは現在の痛みが0~10までの11段階でどの程度かを患者自身により口頭ないしは目盛りの入った線上に記入してもらおう方法で、VASは一端が「全く痛まない」、他端が「これ以上ない痛み、もしくは想像し得る最大の痛み」を配した10 cmのスケールに、現在の痛みがどこに相当するかを患者に記してもらおう方法であり、ともに痛み対策の目標スコアは<3とされて

いる<sup>11),15)</sup>。VASには「想像し得る最大の痛み」の決定があいまいとなってしまうやすい欠点があるため、たとえば、術前より説明可能でかつ理解力のある患者における術後痛などの評価には有用であると考えられるが、緊急入室などの患者では十分理解されない場合もあるので注意が必要である。一方、NRSはより簡便で患者の理解が得られやすい利点があり、ICU患者にはこちらが適しているとされている<sup>16)</sup>が、すでにVASの使用に慣れている施設では、「患者の痛みを評価する」ことを優先するために、その使用を継続することも考慮されてよい。NRS、VASのいずれのスコアも3を超えると患者に有意な痛みが存在することを示しており、何らかの介入が必要と考えられるが、薬理的介入が必要かどうかは患者の意向を確認したり、他の要因を検索しながら判断する。

自己申告不能な患者に対するさまざまな痛みの評価スケールの中では、観察研究ではあるが、BPS (3～12が合計スコア) (Table 3)とCPOT (0～8が合計スコア) (Table 4)が評価者間の信頼性<sup>15),17)～23)</sup>、判別的妥当性<sup>15),17),19),22)～24)</sup>、基準関連妥当性<sup>18)～20),23),24)</sup>に関して内科・外科・外傷系ICU患者においてよい計量心理学的特性があることが分かっている。BPSについては、発語不能な成人ICU患者における安静時と比較した侵襲的処置時の記述統計に基づいたカットオフ値 (>5)が提案されている<sup>11)</sup>。同様にCPOT >2による評価も、侵襲的処置を受けた手術後成人ICU患者の強い痛みの予測感度が86%、特異度は78%を示した<sup>25),26)</sup>。BPSとCPOTは、標準化された短期間の訓練により、ICUでうまく使うことができ<sup>27),28)</sup>、挿管中から抜管後でも使いやすい。日本語版BPSは日本呼吸療法医学会ガイドライン<sup>29)</sup>ですでに公表されており、日本語版CPOTについては現在検証作業が進めら

れている。これらの痛みの評価スケールの定期的な使用はよりよい痛み管理につながり、ICU患者の臨床的アウトカムが改善する<sup>12),27),28)</sup>。自己申告可能な場合と同様に、BPS >5、CPOT >2では患者に有意な痛みの存在が考えられるため何らかの介入が必要であるが、合計スコアが基準に満たない場合でも痛みの存在を完全に否定することなく、注意深い観察と評価が必要である。

介入基準については海外からの報告を基に示してあるので、プロトコル作成の際には、各施設で検討されることを期待する。

#### QC4：バイタルサインは成人ICU患者の痛みを評価するために使用できるか？

A4：

①バイタルサイン(またはバイタルサインを含む観察的痛み評価スケール)のみで成人ICU患者の痛みの評価を行わないよう提案する(-2C)。

②痛みを評価するタイミングとしてバイタルサインを用いてもよいと提案できる(+2C)。

解説：観察研究ではあるが、内科系、外科系、外傷系ICU患者でのバイタルサインによる痛み評価は困難であるとされている。ICU患者が痛みを伴う処置を受ける時、たとえバイタルサインが増加する傾向にあるとしても、これらの変化は痛みの程度を示す信頼できる指標にはならない<sup>8),17),20),22),24)</sup>。バイタルサインは、侵襲的処置でも非侵襲的処置でも増加するという報告<sup>23)</sup>がある一方、侵襲的処置時でも安定しているという報告<sup>30)</sup>もある。しかし、バイタルサインは、痛み、苦痛または他の要因で変化し得るので、これらの患者でより詳細な痛み評価を実行するきっかけにはなる<sup>31)</sup>。

**Table 3** Behavioral pain scale(BPS)

項目	説明	スコア
表情	穏やかな	1
	一部硬い(たとえば, まゆが下がっている)	2
	全く硬い(たとえば, まぶたを閉じている)	3
	しかめ面	4
上肢	全く動かない	1
	一部曲げている	2
	指を曲げて完全に曲げている	3
	ずっと引っ込めている	4
呼吸器との同調性	同調している	1
	時に咳嗽, 大部分は呼吸器に同調している	2
	呼吸器とファイティング	3
	呼吸器の調整がきかない	4

(Payen JF<sup>22)</sup>から日本語訳についての承諾済み)

**Table 4** Critical-Care Pain Observation Tool(CPOT)

指標	状態	説明	点
表情	筋の緊張が全くない	リラックスした状態	0
	しかめ面・眉が下がる・眼球の固定, まぶたや口角の筋肉が萎縮する	緊張状態	1
	上記の顔の動きと眼をぎゅっとするに加え固く閉じる	顔をゆがめている状態	2
身体運動	全く動かない(必ずしも無痛を意味していない)	動きの欠如	0
	緩慢かつ慎重な運動・疼痛部位を触ったりさすったりする動作・体動時注意をはらう	保護	1
	チューブを引っ張る・起き上がろうとする・手足を動かす/ばたつく・指示に従わない・医療スタッフをたたく・ベッドから出ようとする	落ち着かない状態	2
筋緊張 (上肢の他動的屈曲と伸展による評価)	他動運動に対する抵抗がない	リラックスした	0
	他動運動に対する抵抗がある	緊張状態・硬直状態	1
	他動運動に対する強い抵抗があり, 最後まで行うことができない	極度の緊張状態あるいは硬直状態	2
人工呼吸器の順応性 (挿管患者)  または	アラームの作動がなく, 人工呼吸器と同調した状態	人工呼吸器または運動に許容している	0
	アラームが自然に止まる	咳きこむが許容している	1
	非同調性: 人工呼吸の妨げ, 頻回にアラームが作動する	人工呼吸器に抵抗している	2
発声(抜管された患者)	普通の調子で話すか, 無音	普通の声で話すか, 無音	0
	ため息・うめき声	ため息・うめき声	1
	泣き叫ぶ・すすり泣く	泣き叫ぶ・すすり泣く	2

(Gélinas C<sup>20)</sup>から日本語訳についての許諾を得た, 名古屋大学大学院医学系研究科博士課程後期課程看護学専攻, 山田章子氏のご好意による。これは信頼性・妥当性を検証中の暫定版である)

## 3) 痛みの治療

CQ5：誰が痛みの評価をして、どのように鎮痛を行うのが有効か？

A5：

①医師、看護師、臨床工学技士、薬剤師、理学療法士など、患者管理に関わるすべての職種が、共通の痛み評価スケールを使用して定期的・継続的に評価を行うことを提案する(+2C)。

②鎮痛薬の投与方法としては、患者自己調節鎮痛法(patient controlled analgesia, PCA)機能のついたポンプを使用すれば患者の判断で追加投与が可能になる。ICUでも術後鎮痛に使用した場合、早期離床による影響を及ぼす可能性がある(C)。

解説：痛み評価に共通の痛み評価スケールを使用することで、医療従事者は患者の痛みの程度の変動を共有することができる<sup>32)</sup>。

食道亜全摘術後に患者自己調節硬膜外鎮痛法(patient controlled epidural analgesia, PCEA)を使用することで早期リハビリテーションが促進される<sup>33),34)</sup>など、痛みのコントロールを行うことが早期離床や咳嗽を容易にすることもある。意識のよい患者ではPCEAを看護師が管理するより、患者自身で管理した方が痛みのコントロールは良好であった<sup>35)</sup>。

CQ6：侵襲的な処置を行う時に患者が感じる痛みにはどう対応すればよいか？

A6：

①胸腔ドレーンの抜去や創処置のような痛みを伴う処置の前には鎮痛を考えるべきである(B)。

②先行性鎮痛(preemptive analgesia)については有用であるという報告がある(CQ7参照)。

③鎮痛処置の前後で痛みの程度を評価することが重要である(B)。

解説：胸腔ドレーン抜去や傷処置のような非手術的処置と関連した痛みは、成人ICU患者で一般的に認められる<sup>30),36)</sup>が、処置の前に鎮痛薬を投与されていた患者は25%に満たなかったという報告<sup>36)</sup>がある。処置に伴う苦痛は年齢によって異なる<sup>37),38)</sup>。また、患者の処置に伴う痛みの程度は、処置によっても異なる<sup>37),38)</sup>。この際に認められる血行力学的変化は、一般に処置に伴う痛みの程度と有意な相関はない<sup>30)</sup>。処置に伴う痛みの程度は通常は中程度である<sup>36)</sup>が、処置前の痛みの程度と鎮痛薬の投与によって影響される<sup>39)</sup>。なお、いくつかの報告は先行性鎮痛には利益があることを示唆しているが、先行性鎮痛を行わない場合の処置に伴う痛みの危険性については不明である。特に大切なことは鎮痛処置の前後で痛みを評価す

ることである<sup>40)</sup>。

CQ7：処置に伴う痛みは、成人ICU患者で先行的に治療されるべきか？

A7：

①成人ICU患者で胸腔ドレーン抜去時の痛みを軽減するために、先行性鎮痛や非薬理的介入(例えば、リラクゼーション)を施行することを推奨する(+1C)。

②成人ICU患者では、胸腔ドレーン抜去時以外の侵襲的処置や痛みを伴う可能性のある処置についても、痛みを軽減するために先行性鎮痛や非薬理的介入を施行することを提案する(+2C)。

解説：患者が胸腔ドレーン抜去の前にモルヒネの静注に加えてリラクゼーションを受けた場合<sup>41)</sup>や、フェンタニル投与を受けた場合<sup>42)</sup>に、有意に痛みスコアが低下することが報告されている。これらの研究によると、先行性鎮痛による利益は、これによる不利益を上回る。大部分のICU患者は他の痛みを伴う処置を受ける場合も、先行的な非薬理的および/または薬理的な介入が行われることを望むと考えるべきである。

CQ8：どのような薬物が成人ICU患者の痛み緩和のために投与されるべきか？

A8：

①ICU患者の痛みを治療するためには、静注オピオイドを第一選択薬とすることを推奨する(+1C)。

②静注オピオイドの必要量を減少もしくはなくすために、またオピオイド関連の副作用を減少させるためにも、非オピオイド性鎮痛薬の使用を考慮してもよい(+2C)。

③オピオイド拮抗性鎮痛薬はまだ十分なエビデンスが集まっていないが、鎮痛の作用機序を理解した上で使用を考慮してもよい(C)。

解説：非神経障害性疼痛を減弱させるために、オピオイドを中心としたレジメを使用することを支持するエビデンスがある<sup>43),44)</sup>。薬剤コストや使い易さの問題は別として、同程度の目標鎮痛レベルを設定して滴定できるのであれば、すべての静注オピオイドは同程度の鎮痛効果があり、人工呼吸期間やICU入室期間などの臨床的アウトカムにも差はない。ただし、メペリジン/塩酸ペチジンは代謝物ノルメペリジンに神経毒性があるので、ICUでの使用は推奨しない<sup>45)</sup>。

神経障害性疼痛に対しては、人工呼吸管理中の患者の場合、静注オピオイド単独使用よりも、静注オピオイドに加えてガバペンチンの経口投与の併用がより優れた鎮痛効果が得られるという報告<sup>46),47)</sup>があるが、わ

が国においてはまだ一般的ではない。また、近年プレガバリンの有効性の報告<sup>48),49)</sup>もあるが、プロトコルの施設間格差も考慮するなどの検討が必要である。

一方、非神経障害性疼痛に対しては、オピオイドのほかにも静注アセトアミノフェン<sup>43)</sup>、経口、静注または経直腸シクロオキシゲナーゼ阻害薬<sup>50)~52)</sup>あるいは静注ケタミン<sup>53),54)</sup>などの非オピオイドが使用できる。非オピオイドの使用によりオピオイド総投与量の減少とオピオイド関連副作用の発現頻度と程度が低下するかもしれない。

わが国でしばしば用いられることが多いオピオイド

拮抗性鎮痛薬には、

①部分作用薬 partial agonist：ブプレノルフィン buprenorphine

②①以外の部分作動薬：塩酸トラマドール

③作用薬-拮抗薬 agonist-antagonist / 拮抗性鎮痛薬：ペンタゾシン、ブトルファノール

④オピオイド拮抗薬 opioid antagonist：ナロキソンがある。これらの薬物は $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$  受容体部分でオピオイドと競合的に作用するため、オピオイドと併用すると効果が減弱したり増強したりするので、使用には十分な知識と注意が必要である<sup>45)</sup> (Table 5~8)。

Table 5 わが国のICUで使われている主なオピオイド

分類	系列	化合物	投与経路	商品名	
あへん アルカロイド系 オピオイド	モルヒネ系	モルヒネ塩酸塩	経口	モルヒネ塩酸塩	
			静注	アンベック, 塩酸モルヒネ, モルヒネ塩酸塩	
		モルヒネ塩酸塩水和物	経口	モルヒネ塩酸塩, パシーフ, オプソ	
				静注(プレフィルド)	プレペノン
				経直腸	アンベック
		モルヒネ硫酸塩水和物	経口	カディアンスティック, モルベス, ピーガード, MSコンチン, MSツワイスロンなど	
	コデイン系	コデインリン酸塩水和物	経口	コデインリン酸塩水和物	
			経口	コデインリン酸塩散	
	その他	オキシコドン塩酸塩水和物	経口	オキノーム, オキシコンチン	
	配合剤	アヘンアルカロイド・アトロピン注射液	皮下注	オピアト, ペンアト	
皮下注			オピスコ, ペンスコ		
合成オピオイド	フェニルピペリジン系	ペチジン塩酸塩	経口	オピスタン	
			皮下/筋注	塩酸ペチジン, オピスタン	
	その他	フェンタニルクエン酸塩	口腔粘膜吸収	アクレフ	
			静注/硬膜外	フェンタニル	
			貼付	フェントス	
		メサドン塩酸塩	経口	メサペイン	
		フェンタニル	貼付	デュロテップ, フェンタニル, ワンデューロパッチ	
		レミフェンタニル塩酸塩	静注	アルチバ	
		塩酸ケタミン	静注	ケタラール	
	配合剤	ドロペリドール・フェンタニルクエン酸塩	静注	タラモナール	
皮下/筋/静注			ペチロルファン		

\*分類は主に「保健薬事典 平成25年4月版」に従った。

\*ケタミンは分類上麻薬ではないが、臨床使用上は麻薬扱いなのでこの表に入れた。



Table 6 わが国のICUで使われている主な鎮痛薬

分類	系列	化合物	投与経路	商品名
解熱消炎鎮痛薬	アニリン系	アセトアミノフェン 別名(国際一般名) パラセタモール	経口	アセトアミノフェン, カロナール, ナバ, ピレチノール, コカール など
			経直腸	アセトアミノフェン, アルピニー, アンヒバ, カロナール, パラセタ, アフロギス坐薬など
			静注	アセリオ静注用1000mg
	サリチル酸系	アスピリン	経口	アスピリン
			経直腸	サリチゾン坐薬
		アスピリン・ダイアルミネート	経口	バファリン配合錠
		エテンザミド	経口	エテンザミド
	ピラゾロン系	スルピリン水和物	経口	スルピリン
			静注	スペロン, メチロン
		スルピリン	静注	スルピリン, メチロン, ポスピリンなど
	インドメタシン	インドメタシン	経口(カプセル)	インドメタシン
			経口(徐放)	インテバン
			経直腸	インドメタシン, インメシン, ミカメタン坐薬
	フェニル酢酸系	ジクロフェナクナトリウム	経口	ボルタレンなど
			経直腸	ボルタレン, アナバン, ベギータなど
	その他	イブプロフェン	経口	ブルフェン, イブプロフェン, ランデルン
			経直腸	ユニプロン坐薬
セレコキシブ		経口	セレコックス	
ロキソプロフェンナトリウム水和物		経口	ロキソニン, ロルフェナミンなど	
フルルビプロフェンアキセチル		静注	ロピオン	
オピオイド拮抗性鎮痛薬	部分作用薬	ブプレノルフィン	貼付	ノルスパン
		ブプレノルフィン塩酸塩	静注	レベタン, ザルバン
			経直腸	レベタン坐薬
		トラマドール塩酸塩	経口	トラマール
	静注		トラマール	
	作用薬-拮抗薬/拮抗性鎮痛薬	塩酸ペンタゾシン	経口	ソセゴン, ペンタジン, ベルタゾン
ペンタゾシン		静注	ソセゴン, トスパリアル, ペンタジン	

\*分類は主に「保健薬事典 平成25年4月版」に従った。

**Table 7** オピオイド鎮痛薬の薬理的比較<sup>72)~75)</sup>

	フェンタニル		モルヒネ	レミフェンタニル	ケタミン (静注)
等価鎮痛必要量 (mg)	静注	0.1	10	適用不可	
	経口	N/A	30	適用不可	
効果発現時間 (iv)	1~2分		5~10分	1~3分	30~40秒
排泄相半減期	2~4時間		3~4時間	3~10分	2~3時間
Context-sensitive half-life	200分 (6時間持続静注後)	300分 (12時間持続静注後)	適用不可	3~4分	
代謝経路	CYP3A4/5によるN-脱アルキル化		グルクロン酸抱合	血漿中エステラーゼによる加水分解	N脱メチル化
活性代謝産物	なし		6-3-グルクロン酸抱合物	なし	ノルケタミン
間欠的静注投与量	0.5~1時間毎0.35~0.5 $\mu$ g/kg		1~2時間毎0.2~0.6 mg	適用不可	
持続静注投与量	0.7~10 $\mu$ g/kg/hr		2~30 mg/hr	初期負荷量： 1.5 $\mu$ g/kg 維持投与量： 0.5~15 $\mu$ g/kg/hr	初期投与量： 0.1~0.5 mg/kg その後 0.05~0.4 mg/kg/hr
副作用など	<ul style="list-style-type: none"> <li>モルヒネより血圧降下作用が少ない</li> <li>肝不全で蓄積する</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>肝/腎不全で蓄積する</li> <li>ヒスタミン遊離作用</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝/腎不全で蓄積しない</li> <li>投与量計算で体重が理想体重の130%を超える時には理想体重を用いる</li> <li>適用は全身麻酔時の鎮痛のみ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>オピオイドに対する急性耐性の発生を抑制</li> <li>幻覚やその他の心理的障害を引き起こす可能性</li> </ul>

\*ケタミンは分類上麻薬ではないが、臨床使用上は麻薬扱いなのでこの表に入れた。

**Table 8** 非オピオイド鎮痛薬の薬理的比較<sup>46),52),71),74)</sup>

	ガバペンチン (経口)	イブuproフェン (経口)	アセトアミノフェン (パラセタモール)	
			カロナール® など (経口)	アセリオ® 静注 1,000mg
効果発現時間	適用不可	25分	30~60分	15分
排泄相半減期	5~7時間	1.8~2.5時間	2~4時間	
代謝経路	未変化体で腎排泄	酸化	グルクロン酸抱合/スルホン化	
活性代謝産物	なし	なし	なし	
投与量	開始投与量：100 mg $\times$ 3回/日 維持投与量：900~3,600 mg/日分3	400 mg 4時間毎 最大 2.4 g/日	325~1,000 mg 4~6時間毎 最大 4 g/日以下	
副作用など	<ul style="list-style-type: none"> <li>副作用：(一般的)鎮静, 混迷, めまい, 運動失調</li> <li>腎不全患者では投与量の調整</li> <li>薬物離脱に関連した突然の中止</li> <li>痙攣</li> </ul>		顕著な肝不全患者には禁忌	1日総量1,500 mgを超す高用量で長期投与する場合には慎重投与

## CQ9：鎮痛のために硬膜外ブロックや他の神経ブロックは有効か？

### A9：

①腹部大動脈手術を受けた患者での術後鎮痛のために、胸部硬膜外麻酔/鎮痛を考慮することを推奨する(+1B)。

②腹部大動脈手術を受けた患者での術後鎮痛のために、非経口オピオイドよりも腰部硬膜外麻酔を優先することの有用性は証明されていない(0, A)。

③胸腔内手術や血管外科系以外の腹部外科手術を受けた患者に対する鎮痛手段としての胸部硬膜外鎮痛の有用性は明確ではない(0, B)。

④外傷性肋骨骨折患者では、胸部硬膜外鎮痛を考慮することを提案する(+2B)。

⑤内科系ICU患者では、全身性の鎮痛よりも神経ブロックや局所的鎮痛を優先することは推奨しない(0, No Evidence)。

**解説：**硬膜外鎮痛法はその効果において非常に有用な鎮痛手段と考えられる<sup>55),56)</sup>が、ひとたびトラブル/合併症を起こすと患者の機能的予後(神経学的合併症)を悪化させることはよく知られている<sup>57)</sup>。リスク/ベネフィットを十分に考慮した上での鎮痛法とすることを提案する。

硬膜外カテーテルが手術前に留置されれば、胸部硬膜外麻酔/鎮痛が腹部大動脈手術後患者で非経口オピオイド単独より優れた鎮痛効果を示すことが良質のエビデンスにより示唆されており、胸部硬膜外麻酔による合併症として術後心不全、感染症、呼吸不全があるが、頻度は稀である<sup>58),59)</sup>。一方で、良質のエビデンスにより、これらの患者では腰部硬膜外麻酔に非経口オピオイドを上回る利益はないことも示されている<sup>57),60)</sup>。胸腔内手術や非脈管系腹部手術を受けた患者における胸部硬膜外鎮痛の使用については、研究デザイン上の欠点があるためにその優劣を判断することは困難である<sup>33),34),61)~69)</sup>。肋骨骨折患者では、硬膜外鎮痛によって、特に咳嗽や深呼吸時の痛みのコントロールが良好となり、肺炎の発生率が低下するが、低血圧の危険性は増加する<sup>70),71)</sup>。

## II. 不穏と鎮静

### 鎮静の適応

鎮静には、①患者の快適性・安全性の確保(不安・不穏の防止)、②酸素消費量・基礎代謝量の減少、③換気の改善と圧外傷の減少などの利点がある<sup>76)</sup>一方で、近年では過度の鎮静が人工呼吸期間やICU入室期間を延長させ、ICU退室後の心的外傷後ストレス障害(posttraumatic stress disorder, PTSD)発生と関連することが指摘されるなど、患者の長期アウトカムに悪影響を及ぼすことが明らかとなり、鎮静薬使用を必要最小限にする鎮静管理が推奨されている<sup>14),77)~83)</sup>。

2007年に他学会において、成人人工呼吸患者を対象とした鎮痛・鎮静ガイドライン<sup>29)</sup>が作成され、この分野に対する医師・看護師の関心が飛躍的に高まった。しかし、その後実施された日本集中治療医学会による「ICUにおける鎮痛・鎮静に関するアンケート調査<sup>84)</sup>」によれば、わが国では集中治療専門医研修施設においても、気管挿管下の患者に対して、鎮静スケールを用いた鎮静深度評価を行わなかった症例が10%存在し、持続鎮静の一時中止あるいは一時減量を毎日実施した症例は20数%程度と低値に留まっているのが現状である。

適正な鎮静管理には、騒音防止などの環境整備を実施するとともに、痛み対策を十分に行うことが重要である(鎮痛優先の鎮静：analgesia-first sedation)<sup>14)</sup>。また、適切な鎮静スケールを使用し、患者の鎮静状態を把握して不必要な深鎮静を防ぐとともに、医療チーム全体で鎮静深度の現状・目標を共通認識し、各施設の人員・設備を考慮した安全性の高い鎮静プロトコルを策定することが必要である<sup>85)</sup>。その前提として、不穏の原因となる不安、痛み、せん妄、低酸素血症、低血糖、低血圧などを鑑別し、治療することが重要である(Table 9)。

Table 9 不穏の原因(文献29より引用、一部改変)

1. 痛み
2. せん妄(ICUにおける不穏の原因として最も多い)
3. 強度の不安
4. 鎮静薬に対する耐性、離脱(禁断)症状
5. 低酸素血症、高炭酸ガス血症、アシドーシス
6. 頭蓋内損傷
7. 電解質異常、低血糖、尿毒症、感染
8. 気胸、気管チューブの位置異常
9. 精神疾患、薬物中毒、アルコールなどの離脱症状
10. 循環不全

## 鎮静薬の臨床薬理学

米国集中治療医学会の2002年版ガイドライン<sup>72)</sup>では、短期間の鎮静にはミダゾラム、長期間の鎮静に対してはロラゼパム(わが国では静注薬は未発売)、そして間欠的な覚醒を必要とする患者にはプロポフォールが推奨されていた。最近の調査によると、ミダゾラムとプロポフォールに加えて、デクスメドミジンがICU患者の鎮静に用いられる一般的な薬剤となり<sup>86)~88)</sup>、ロラゼパムの使用は減少し、バルビツール酸系薬、ジアゼパム、ケタミンの頻度はほとんどなくなっている<sup>36),86),89)~91)</sup>。前述のわが国のアンケート調査<sup>84)</sup>の結果では、気管挿管・気管切開下の人工呼吸症例では、プロポフォールの使用頻度が高く、次いでミダゾラム、デクスメドミジンの順となっている一方で、非侵襲的人工呼吸症例では、デクスメドミジンが最も高頻度で使用されており、次いでプロポフォール、ミダゾラムの順であった。ICU患者に処方されている鎮静薬の臨床薬理学についてTable 10に要約を示す。

### ミダゾラム

ミダゾラム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γアミノ酪酸(gamma-aminobutyric acid, GABA)<sub>A</sub>受容体との相互作用によりGABAのGABA<sub>A</sub>受容体への親和性が高まり、間接的にGABAの作用を増強することにより作用を発現する<sup>99),100)</sup>。鎮静、催眠、抗痙攣、抗不安、健忘の各作用を有するが、鎮痛作用はない<sup>101)~103)</sup>ことには留意すべきである。ミダゾラムは親水性の高いベンゾジアゼピン系薬であるが、生理的pHでは脂溶性を示し、速やかに血液脳関門を通過する。そのため作用発現は早く鎮静には有用であるが、作用持続効果が短いことから、十分な鎮静を得るためには持続投与が必要となる<sup>104),105)</sup>。高齢者はミダゾラムによる鎮静作用に対して一般に感受性が有意に高い<sup>106)</sup>。

ミダゾラムは呼吸抑制や低血圧を誘発する可能性がある<sup>107)~109)</sup>。特に麻薬性鎮痛薬との併用投与では、中枢神経抑制作用が増強されるため呼吸抑制を誘発する傾向が強くなる<sup>110),111)</sup>。ミダゾラムによって引き起こされる無呼吸は、慢性閉塞性肺疾患や呼吸予備力が低い患者で最も起こりやすく、注意が必要である<sup>112)</sup>。ミダゾラムは長期投与によって耐性が生じやすい<sup>14),113),114)</sup>。

ミダゾラムは肝臓でシトクロムP450(CYP) 3A4, CYP3A5によって1-ヒドロキシミダゾラム、4-ヒドロキシミダゾラムに代謝されるほか、グルクロン酸抱合による代謝も尿中に排泄される<sup>115)</sup>が、1-ヒドロキシミダゾラムはミダゾラムの約半分の活性を持

つ<sup>116)</sup>。ミダゾラムを48~72時間以上持続投与すると、1-ヒドロキシミダゾラムの作用や、脂肪組織に蓄積した薬剤が血中に再動員され鎮静が遷延する場合があるので、使用はできるだけ短時間にすべきである<sup>29)</sup>。クリアランスは、肝機能障害やその他の肝疾患を有する患者、高齢患者、CYP酵素やグルクロン酸抱合を阻害する他の薬剤との併用で減少する<sup>117)~120)</sup>。長期投与や腎機能障害患者では活性代謝産物の蓄積や排泄障害により作用増強・延長が生じる可能性があるため、投与量を減じる必要がある<sup>121)~123)</sup>。

### プロポフォール

プロポフォールは静脈内投与の鎮静薬で、GABA<sub>A</sub>、グリシン、ニコチン、M<sub>1</sub>ムスカリン受容体を含む多数の受容体に結合し、神経伝達を抑制する<sup>124)~126)</sup>。プロポフォールは鎮静、催眠、抗不安、健忘、制吐、抗痙攣作用を有するが、ミダゾラムと同様に鎮痛作用はない<sup>127),128)</sup>。また、健忘作用はミダゾラムよりも弱い<sup>129)</sup>。

プロポフォールは脂溶性が高いため、血液脳関門の通過が速やかで鎮静の発現が速く、末梢組織への再分布も迅速である。この再分布の速さに加えて、肝内・肝外クリアランスが高いため、短期間投与では作用消失も速やかである<sup>14),130)</sup>。覚醒が速やかであるため、神経学的評価のために覚醒が必要とされる患者に用いられ、1日1回の鎮静中断の実施に有用である<sup>131)~133)</sup>。一方、長期投与では末梢組織での飽和が生じ、覚醒が遅延する可能性がある<sup>132)</sup>。

また、プロポフォールは、用量依存的に呼吸抑制や低血圧を引き起こす<sup>14),134)</sup>。この作用は他の鎮痛・鎮静薬を併用する時に強く生じる。呼吸・循環状態が不安定な患者では、特に注意を要する。プロポフォールの副作用として、高トリグリセリド血症、急性膵炎、ミオクロームスなどが報告されている<sup>135)~138)</sup>。

プロポフォールは、卵レシチンと大豆油を含んだ10%乳化剤に溶解しているため、卵や大豆アレルギーがある患者はアレルギー反応を起こす危険性がある<sup>14)</sup>。また、微生物汚染を受けやすいため、プロポフォールと輸液セットは、注入開始後12時間以内に完了(廃棄)あるいは交換することが望ましい<sup>139)</sup>。

プロポフォール投与により、プロポフォールインフュージョン症候群(propofol infusion syndrome, PRIS)と呼ばれる、稀ではあるが重篤な状態に陥ることがある。心不全、不整脈、横紋筋融解、代謝性アシドーシス、高トリグリセリド血症、腎不全、高カリウム血症、カテコラミン抵抗性の低血圧を特徴とする致死性の症候群で<sup>140)~142)</sup>、頭部外傷などの重症患者にプロポ

Table 10 鎮静薬一覧

薬剤名	初回投与後の発現	活性化代謝産物	初回投与量	維持用量	肝機能障害患者への対応	腎機能障害患者への対応	副作用
ミダゾラム	2～5分	あり <sup>a)</sup>	0.01～0.06 mg/kgを1分以上かけて静注し、必要に応じて、0.03 mg/kgを少なくとも5分以上の間隔を空けて追加投与。 初回および追加投与の総量は0.3 mg/kgまで。	0.02～0.18 mg/kg/hr <sup>b)</sup>	肝硬変患者ではクリアランスの低下による消失半減期の延長のため50%減量 <sup>92)</sup> 。	Ccr<10 ml/min、または透析患者：活性代謝物の蓄積により鎮静作用が増強することがあるため常用量の50%に減量 <sup>93)</sup> 。	呼吸抑制、低血圧
プロポフォール	1～2分	なし	0.3 mg/kg/時 <sup>c)</sup> を5分間。	0.3～3 mg/kg/hr(全身状態を観察しながら適宜増減)	肝機能正常者と同じ <sup>94)</sup> 、 <sup>95)</sup> 。	腎機能正常者と同じ <sup>96)</sup> 、 <sup>97)</sup> 。	注射時疼痛 <sup>d)</sup> 、低血圧、呼吸抑制、高トリグリセリド血症、肺炎、アレルギー反応、プロポフォールインフュージョン症候群、プロポフォールによる深い鎮静では、浅い鎮静の場合に比べて覚醒が著明に遅延する
デクスメデトミジン	5～10分	なし	初期負荷投与により血圧上昇または低血圧、徐脈をきたすことがあるため、初期負荷投与を行わず維持量の範囲で開始することが望ましい。	0.2～0.7 μg/kg/hr <sup>e)</sup>	肝機能障害の程度が重度になるにしたがって消失半減期が延長するため、投与速度の減速を考慮。重度の肝機能障害患者に対しては、患者の全身状態を慎重に観察しながら投与速度を調節 <sup>98)</sup> 。	鎮静作用の増強や副作用が生じやすくなるおそれがあるため、投与速度の減速を考慮し、患者の全身状態を観察しながら慎重に投与 <sup>98)</sup> 。	徐脈、低血圧、初回投与量による高血圧、気道反射消失

a) 特に腎不全患者では、活性代謝物により鎮静作用が延長する。

b) 可能な限り少ない維持用量で浅い鎮静を行う。

c) プロポフォールの静脈内投与は、低血圧が発生する可能性が低い患者で行うことが望ましい。

d) 注射部位の疼痛は、一般的にプロポフォールを末梢静脈投与した場合に生じる。

e) 海外文献では、1.5μg/kg/hrまで増量されている場合があるが、徐脈等の副作用に注意する。

フォールを長期(48時間以上)、大量投与(4.2 mg/kg/hr以上)したときに生じることが多いとされているが、ステロイドやカテコラミンの投与下では少量投与でもPRISを生じる危険性が報告されている<sup>143)</sup>。また、PRISは18歳未満の患者で死亡率が高いと報告されている<sup>140)</sup>。PRISを疑えば、直ちにプロポフォールを中止することが極めて重要である<sup>14),141)</sup>。

#### デクスメトミジン

デクスメトミジンは、選択性の高い $\alpha_2$ アドレナリン受容体作動薬で、鎮静・鎮痛作用、オピオイド節減効果(デクスメトミジン単独の鎮痛作用は強くないが、他の鎮痛薬を併用する場合は相互作用により鎮痛薬の必要量を低減できる)、交感神経抑制作用を有するが、ミダゾラムやプロポフォールと異なり抗痙攣作用はない<sup>144)~146)</sup>。デクスメトミジンは、軽い刺激で容易に覚醒し、意思の疎通が良好であり、呼吸抑制がほとんどないという、他の鎮静薬にはない利点を有し、せん妄発症もミダゾラムやプロポフォールより少ない可能性がある<sup>147)~150)</sup>。一方、呼吸抑制が軽微という特徴は、逆に、呼吸困難感が著しい重篤な呼吸不全患者など、深鎮静を要する患者には不向きという欠点ともなり得る。

デクスメトミジンは、6 $\mu$ g/kg/hrで10分間の初期負荷投与を行った場合、適切な鎮静が得られる血中濃度まで速やかに到達させることができるが、血中濃度の急激な上昇は一過性の血圧上昇または低血圧、徐脈をきたすことが多い<sup>151),152)</sup>(Table 10)。そのため、一般に重症患者には初期負荷投与を行わず、維持量(0.2~0.7 $\mu$ g/kg/hr)の範囲で投与を開始することが望ましい。特に循環血液量減少患者や伝導障害患者では、デクスメトミジンの維持量においても、低血圧、徐脈をきたす可能性があるため注意深い観察が必要である。

デクスメトミジンは、CYPとグルクロン酸抱合により肝臓で速やかに代謝され、尿中に排泄される。したがって重度肝障害では代謝が障害され覚醒が遅延する可能性があり、投与量を減らす必要がある<sup>14)</sup>が、代謝産物の生物学的活性は認められていないため、腎障害による影響は臨床的には大きくない(Table 10)。

デクスメトミジンは、人工呼吸管理中から離脱後(抜管後)にかけて投与可能で、長期投与においても副作用の増加を認めず、耐性も生じにくい。呼吸抑制が少ないため抜管後も投与を継続することが可能である<sup>153)~155)</sup>が、鎮静によって中咽頭筋の緊張低下を誘発する可能性があり、非挿管患者では気道閉塞を引き起こす危険性があるため、持続的呼吸モニタリングは必須である<sup>153)</sup>。

#### 1) 鎮静深度と臨床的アウトカム

CQ10：成人ICU患者は浅い鎮静深度で管理すべきか？

A10：

①浅い鎮静深度を維持することにより、人工呼吸期間やICU入室期間の短縮など、患者アウトカムが改善する(B)。

②浅い鎮静深度を維持することにより患者のストレス反応を増加させるかもしれないが(C)、心筋虚血の頻度が増加することはない(B)。禁忌でなければ深い鎮静深度よりも浅い鎮静深度で管理することを推奨する(+1B)。

解説：鎮静深度と臨床的アウトカムの直接的な関係を検討した13の研究のうち5つの研究において、深鎮静では人工呼吸期間やICU入室期間の延長が認められた<sup>77)~80),156)</sup>。また、深鎮静の合併症として、筋委縮・筋力低下、肺炎、人工呼吸器依存、血栓・塞栓、神経圧迫、褥瘡、せん妄など多くのものがあることが知られている<sup>157)~159)</sup>。最近の研究では、人工呼吸開始早期(最初の48時間)の深鎮静は、抜管の遅延、死亡率の増加をもたらすと報告されている<sup>160),161)</sup>。一方、3つの研究では浅い鎮静深度でカテコラミンの増加、酸素消費量の増加が生じた<sup>162),163)</sup>が、心筋虚血との間には明確な関係が認められなかった<sup>162),164)</sup>。また、デクスメトミジンを主体とした早期の浅い鎮静は、不穏が少なく、身体抑制の頻度が減少する<sup>83)</sup>。ICUでの鎮静深度とICU退室後の心理的ストレスの関係はまだ不明である<sup>80),165)~167)</sup>。

2) 鎮静深度とモニタリング

CQ11：人工呼吸管理中の成人患者の鎮静深度と鎮静の質の評価に最も有用な主観的鎮静スケールは何か？

A11：Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) と Sedation-Agitation Scale (SAS) が、成人患者の鎮静深度および鎮静の質を評価する上で、最も有用である (B)。

解説：鎮静深度および質を評価できる主観的鎮静スケールとして、Ramsay scale<sup>168)</sup>、RASS (Table 11)、SAS (Table 12) などがある<sup>169)~171)</sup>。このうち、RASSとSASは、計量心理学的スコア (評価者間信頼性、収束的・弁別的妥当性) が最も高く、検証における被験者数も十分である<sup>169)</sup>。RASSおよびSASによる鎮静スコアと脳波や bispectral index (BIS) 値の間には中等度～高度の相関が認められる<sup>172)~174)</sup>。一方、Ramsay scaleは古くから知られているが、エビデンスの質が低く、検証は不十分である。

重症患者の鎮静深度を最小限に維持することは有益であるが、「浅い鎮静」や「深い鎮静」の定義は明確ではない。2013 PAD guidelines<sup>14)</sup>のPADケアバンドルには、浅い鎮静：RASS = -1~-2もしくはSAS = 3、深い鎮静：RASS = -3~-5もしくはSAS = 1~2、覚醒して落ち着いている：RASS = 0, SAS = 4と記載されており、目標鎮静深度をRASS = -2~0, SAS = 3~4としている。また、過剰鎮静の場合、鎮静薬の投与を中断し、目標鎮静深度に達したら、中断

前の50%の用量で再開する方法もある<sup>79)</sup>。

CQ12：人工呼吸管理中は、「毎日鎮静を中断する」あるいは「浅い鎮静深度を目標とする」プロトコルを使用すべきか？

A12：人工呼吸管理中は、「毎日鎮静を中断する」あるいは「浅い鎮静深度を目標とする」プロトコルのいずれかをルーチンに用いることを推奨する (+1B)。

解説：より深い鎮静を行うとともに毎日一時的に鎮静を中断して患者を覚醒させる「毎日の鎮静中断」も、RASS -2~0もしくはSAS 3~4を目標とする「浅い鎮静」も、ともに人工呼吸期間やICU入室日数を短縮させる。非盲検無作為比較試験 (randomized controlled trial, RCT) 5件の結果より、「毎日の鎮静中断」の実施により人工呼吸期間やICU入室日数が短縮することが示唆されている<sup>14),77),79),82)</sup>。また、11件の非盲検試験により、「浅い鎮静深度維持」プロトコルで人工呼吸期間が短縮することが示唆されている<sup>78),175)</sup>。「毎日の鎮静中断」も「浅い鎮静深度維持」も、人工呼吸器関連肺炎 (ventilator-associated pneumonia, VAP) やせん妄の発生率、快適さ、費用についてはデータが不十分で、比較できない<sup>14)</sup>。したがって現時点では、「毎日の鎮静中断」と患者がいつも覚醒しており協力的で穏やかである「浅い鎮静維持」のどちらがより好ましいかは明らかではない。ただし、「毎日の鎮静中断」はアルコール離脱や不穏患者では危険かもしれない。

Table 11 Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) (文献29より引用)

スコア	用語	説明	
+4	好戦的な	明らかに好戦的な、暴力的な、スタッフに対する差し迫った危険	
+3	非常に興奮した	チューブ類またはカテーテル類を自己抜去；攻撃的な	
+2	興奮した	頻繁な非意図的な運動、人工呼吸器ファイティング	
+1	落ち着きのない	不安で絶えずそわそわしている、しかし動きは攻撃的でも活発でもない	
+0	意識清明な 落ち着いている		
-1	傾眠状態	完全に清明ではないが、呼びかけに10秒以上の開眼およびアイ・コンタクトで応答する	呼びかけ刺激
-2	軽い鎮静状態	呼びかけに10秒未満のアイ・コンタクトで応答	呼びかけ刺激
-3	中等度鎮静	状態呼びかけに動きまたは開眼で応答するがアイ・コンタクトなし	呼びかけ刺激
-4	深い鎮静状態	呼びかけに無反応、しかし、身体刺激で動きまたは開眼	身体刺激
-5	昏睡	呼びかけにも身体刺激にも無反応	身体刺激

Table 12 Sedation-Agitation Scale (SAS)

スコア	状態	説明
7	危険なほど興奮	気管チューブやカテーテルを引っ張る。 ベッド柵を越える。医療者に暴力的。 ベッドの端から端まで転げ回る。
6	非常に興奮	頻回の注意にもかかわらず静まらない。 身体抑制が必要。気管チューブを噛む。
5	興奮	不安または軽度興奮。 起き上がろうとするが、注意すれば落ち着く。
4	平静で協力的	平静で覚醒しており、または容易に覚醒し、指示に従う。
3	鎮静状態	自然覚醒は困難。声がけや軽い揺さぶりで覚醒するが、放置すれば再び眠る。 簡単な指示に従う。
2	過度に鎮静	意思疎通はなく、指示に従わない。 自発的動きが認められることがある。目覚めていないが、移動してもよい。
1	覚醒不能	強い刺激にわずかに反応する、もしくは反応がない。 意思疎通はなく、指示に従わない。

(Riker RR<sup>171</sup>)から日本語訳についての許諾を得た布宮が日本語化。筆頭著者の承認済み)

### 3) 不穏

CQ13：重症患者の不穏の原因は何か？

A13：

不穏の原因には痛み、せん妄、低酸素血症、低血糖、低血圧、アルコールおよびその他の薬物の離脱症状など (Table 9) 多くのものがあり、原因に応じて迅速に対応することを推奨する (+1B)。

解説：不穏 (agitation) は、内的緊張状態に伴う無目的な過剰な動きとされ、具体的にはベッドから降りようとしたり、気管チューブやカテーテル類を引っばる、医療スタッフに暴力をふるうなどの行動を繰り返す状態である。ICUにおける不穏の原因としてはせん妄が最も多い<sup>29)</sup>が、過活動型せん妄の状態である。不穏は重症患者にはしばしば生じ、アウトカムに影響する。

### 4) 鎮痛優先の鎮静

CQ14：人工呼吸管理中の成人患者では、「鎮痛を優先に行う鎮静法」と「催眠重視の鎮静法」のどちらを用いるべきか？

A14：人工呼吸管理中の成人患者では、鎮痛を優先に行う鎮静法 (analgesia-first sedation) を行うことを提案する (+2B)。

解説：不穏の原因として痛みが高頻度に認められる。無鎮静でモルヒネによる鎮痛を行うと、事故抜管やVAPの頻度が増加することなく人工呼吸期間ならびにICU入室期間が短縮する<sup>176)</sup>。不穏を伴うせん妄はより高頻度で生じると報告されたが、データは不十分である<sup>176)</sup>。また、鎮痛目的には短時間作用性オピオイドの使用が、神経学的評価を頻回に行えるという利点があるが、オピオイドの種類による有用性の差は不明である<sup>177),178)</sup>。鎮痛優先の鎮静法では、オピオイドの副作用 (呼吸抑制、胃腸管運動抑制など) を考慮する必要がある<sup>179)</sup>。モルヒネは胃腸管運動を抑制し、胃内容逆流の危険性を高める<sup>179)</sup>。フェンタニルのデータは少ないが、用量依存性に腸管運動を抑制するという報告がある<sup>180)</sup>。一方、硬膜外局所麻酔薬投与は腸管運動抑制が少ない<sup>181)</sup>。また、鎮痛優先の鎮静法では、看護師：患者 = 1：1のような十分なICU管理体制が必要かもしれない<sup>176)</sup>。



## 5) 鎮静薬の選択

**CQ15：人工呼吸管理中の成人患者の鎮静には、ベンゾジアゼピン系鎮静薬よりも非ベンゾジアゼピン系鎮静薬を使用すべきか？**

**A15：**人工呼吸管理中の成人患者に鎮静薬を投与する場合には、ベンゾジアゼピン系鎮静薬よりも非ベンゾジアゼピン系鎮静薬を優先的に使用することを提案する(+2C)。

**解説：**人工呼吸管理中の成人患者の鎮静にベンゾジアゼピン系薬を使用すると、非ベンゾジアゼピン系薬使用時と比べて人工呼吸期間<sup>14),149),150)</sup>やICU入室期間<sup>14),129),182)</sup>が有意に延長する。プロポフォールとミダゾラムの比較試験のメタ解析では、人工呼吸期間がプロポフォールでわずかに短かったが、ICU入室期間、せん妄発生頻度、死亡率に差はなかった<sup>183)</sup>。ミダゾラムとデクスメドミジンの比較では、4つの研究のうち3件については人工呼吸期間に差はなかった<sup>14),184)</sup>。しかし4件のうち最大規模の研究(二重盲検無作為化多国・多施設研究)<sup>150)</sup>においては、高用量のデクスメドミジン(0.2~1.4 $\mu$ g/kg/hr)は有意に人工呼吸期間を短縮することが示された。また、せん妄発生はミダゾラムが有意に多かった<sup>150)</sup>。以上のように、人工呼吸管理中の成人患者に鎮静薬を投与する場合には、プロポフォールやデクスメドミジンのような非ベンゾジアゼピン系鎮静薬が、ミダゾラムのようなベンゾジアゼピン系鎮静薬より患者アウトカムを改善させる可能性があることから、ベンゾジアゼピン系を第一選択とすることは避け、投与する場合も可能な限り投与量を減らす必要があると考えられる。

**CQ16：人工呼吸管理中の成人患者の鎮静薬として、デクスメドミジンとプロポフォールはどちらが有用か？**

**A16：**人工呼吸管理中の成人患者の鎮静薬として、デクスメドミジンとプロポフォールの優劣についてはデータが十分でないため、現時点では評価できない(C)。

**解説：**人工呼吸管理中の成人患者の鎮静薬として、デクスメドミジンとプロポフォールを比較した研究<sup>149)</sup>では、人工呼吸期間、ICU入室期間、入院期間、死亡率については両者に差はなかったが、デクスメドミジンのほうが、不穏、せん妄の発症が少なく、意思の疎通がより良く、痛み評価が容易であった。長期人工呼吸管理において、浅~中等度の鎮静深度を維持するためにデクスメドミジンは適しているが、時に鎮静効果が不十分なことがある。

**CQ17：成人重症患者におけるベンゾジアゼピン系鎮静薬の適応は何か？**

**A17：**不穏の管理、強い不安、痙攣、アルコール・ベンゾジアゼピン系薬離脱の治療ならびに深鎮静、健忘、他の鎮静薬の減量が必要な時には有用である(C)。

**解説：**ICU患者の鎮静には、ベンゾジアゼピン系薬よりプロポフォールやデクスメドミジンのほうが適しているが、不穏の管理、強い不安、痙攣、アルコール・ベンゾジアゼピン系薬離脱の治療ならびに深鎮静、健忘、他の鎮静薬の減量が必要な時にはベンゾジアゼピン系薬が重要である<sup>14),86),185)</sup>。また、ミダゾラムはプロポフォールやデクスメドミジンに比べて血圧低下が少ないので、循環動態の不安定な患者に使用される場合がある。

## 6) 神経学的モニタリング

**CQ18：脳機能の客観的指標(聴覚誘発電位、BISなど)を、非昏睡、筋弛緩薬非投与と患者の鎮静深度を評価するために使用すべきか？筋弛緩薬投与下ではどうか？**

**A18：**

①昏睡状態でなく、麻痺が認められない成人患者の鎮静深度の評価を行う場合、脳機能の客観的指標は、主観的鎮静スケールの代用としては不適當であり、鎮静深度をモニタするための主要な方法としての使用は推奨しない(-1B)。

②患者が筋弛緩薬を投与されており、主観的評価が困難な場合は、主観的な鎮静深度評価の補助として客観的指標を使用することを提案する(+2B)。

**解説：**脳機能の客観的指標は、深い鎮静と浅い鎮静の判別が可能なだけで、指標値と特定の鎮静スケールとの間の相関は乏しい。また、指標値は筋電図のアーチファクトにより影響を受ける<sup>186),187)</sup>。

### Ⅲ. せん妄の管理

#### 1) ICU患者のせん妄に関連した臨床的アウトカム

CQ19：成人ICU患者のせん妄に関連した臨床的アウトカムはどうか？

A19：

- ①せん妄はICU患者の予後を増悪させる(A)。
- ②せん妄はICU入室期間や入院期間を延長させる(A)。
- ③せん妄はICU退室後も続く認知機能障害に関連する(B)。

解説：精神疾患の診断・統計マニュアル(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV-Text Revision, DSM-IV-TR)<sup>188)</sup>では、せん妄の診断基準を、①注意を集中し、維持し、他に転じる能力の低下を伴う意識障害、②認知の変化(記憶欠損、失見当識、言語の障害など)、またはすでに先行し、確定され、または進行中の認知症ではうまく説明されない知覚障害の発現、③その障害は短期間のうちに出現し(通常数時間から数日)、1日のうちで変動する傾向がある、④病歴、身体診察、臨床検査所見から、その障害が一般身体疾患の直接的な生理学的結果によって引き起こされたという証拠がある、と定めている。特徴的な症状には、失見当識や知覚障害(錯覚、誤解、幻覚など)、思考錯乱、記憶障害、注意障害、精神活動性の増加または減少、情緒障害(不安、恐怖、怒りなど)、判断力の低下などが挙げられ、病因によっては振戦やミオクローヌス、筋トーンス、自律神経系の活動性亢進(発汗、頻脈、血圧上昇、瞳孔散大、顔面紅潮)が認められる場合もある<sup>188)</sup>。

ICU患者におけるせん妄は、他の重要臓器障害と同様に急性発症する脳の機能障害、すなわち、多臓器障害の一分症であり、その発症率は80%以上という報告もある<sup>189)</sup>。臨床的にも、せん妄患者は錯乱によるカテーテルやチューブ類の計画外抜去、傾眠や不活発による看護援助への参加拒否などを示し、しばしば治療の継続や回復を妨げる要因となるばかりでなく、せん妄の発症はICU入室中、入院中、1ヵ月後、6ヵ月後、12ヵ月後などさまざまな時点において、死亡率との有意な関連が示されており<sup>190)~195)</sup>、せん妄の持続期間の延長は死亡のリスクを高め、1日あたり10%死亡のリスクを上昇させるという報告もある<sup>191),192)</sup>。さらに、せん妄とICU入室期間または入院期間の延長についても、多くの研究で有意な関連が報告されている<sup>190),191),193)~198)</sup>。せん妄と認知機能障害との関連については、退院後3ヵ月、12ヵ月、ICU退室後18ヵ月に

においてせん妄を発症した患者に認知機能の有意な低下がみられ<sup>199)~201)</sup>、せん妄の持続期間が長いほど退院後3ヶ月と12ヵ月の認知機能は低かったという報告がある<sup>199),200)</sup>。一方、心臓術後患者を対象とした最近の研究では、術後6ヶ月に術前のMini-Mental State Examination(MMSE)のレベルまで戻らなかった患者の割合は、せん妄を発症した患者の方が有意に高いが、術後12ヵ月では、有意差はなかったという報告がある<sup>202)</sup>。PTSDとICU入室中のせん妄発症の有無に有意な関連があったという報告は見当たらない<sup>203)</sup>。いずれにしても、ICU患者のせん妄発症は、予後不良の独立危険因子であるという認識が重要である。

## 2) せん妄の検出とモニタリング

**CQ20**：ICU患者は、ベッドサイドで客観的なせん妄の評価ツールを使ってルーチンにモニタリングされるべきか？

**A20**：成人ICU患者のルーチンのせん妄モニタリングを推奨する(+1B)。

**解説**：最近の論文においても、ICUにおけるせん妄患者の臨床的アウトカムに関する報告は多くみられ、内科系・外科系を問わずせん妄モニタリングの必要性を否定する論文は見当たらなかった。せん妄は精神状態の変動性を有するため、臨床において過小診断されることが多い<sup>204,205</sup>。せん妄は、①易刺激性、興奮・錯乱や不穏、幻覚などの症状を示す過活動型(hyperactive)せん妄、②注意の低下、不活発、不適切な会話などの症状を示す低活動型(hypoactive)せん妄、③両者の特徴を示す混合型(mixed)せん妄の3つの運動性亜型(motoric subtype)に分類される<sup>206</sup>が、せん妄スクリーニングツールを使用しない場合、せん妄患者のICU入室期間の約75%でせん妄は見逃され、特に低活動型せん妄に多いことが分かっている<sup>207</sup>。

**CQ21**：内科系および外科系ICUで、人工呼吸管理中と非人工呼吸管理中の患者へのせん妄モニタリングで最も妥当性と信頼性の強いエビデンスが得られているツールは何か？

**A21**：CAM-ICUとIntensive Care Delirium Screening Checklist(ICDSC)は、ICU患者に最も妥当性と信頼性のあるせん妄モニタリングツールである(A)。

**解説**：最近の文献でもCAM-ICU(Table 13)とICDSC(Table 14)以外の新たなICUせん妄モニタリングツール開発に関する報告は見当たらなかった。CAM-ICUについては3件のメタアナリシス<sup>208)~210)</sup>により感度(75.5~81%)と特異度(95.8~98%)が確認され、ICDSCは2件のメタアナリシス<sup>208,210)</sup>により感度(74~80.1%)、特異度(74.6~81.9%)が確認されており、両者ともに優れたせん妄モニタリングツールである。また、CAM-ICUとICDSCの一致率は $\kappa=0.55\sim0.80$ との報告がある<sup>211,212)</sup>。しかし、CAM-ICUとICDSCの互換性については、重症度に影響を受ける。非人工呼吸時よりも人工呼吸時で一致率が低く、入院形態(内科系、緊急手術後、予定手術後)での違いも指摘されている<sup>213)</sup>。せん妄診断のゴールドスタンダードであるDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(DSM)は、2013年にDSM-5に改訂されたが、せん妄診断に関する内容の変化はない<sup>204)</sup>。また、CAM-ICU、ICDSCともに原

作者の許諾のもと和訳されている<sup>214)~216)</sup>。なお、ICDSCにおいては、4点以上をせん妄(clinical delirium)、3~1点を亜症候性せん妄(subsyndromal delirium)、0点をせん妄なし(no delirium)として分類する場合がある<sup>194)</sup>。

**CQ22**：臨床現場でせん妄モニタリングのルーチン化は可能か？

**A22**：成人ICU患者のせん妄モニタリングは臨床で実践可能である(B)。

**解説**：前述のようにCAM-ICU、ICDSCともに原文での妥当性・信頼性は検証済みであるが、その妥当性が限定的な状況によるものであることを示唆する報告が増えている。CAM-ICUについては臨床看護師がルーチン評価を行った場合の感度の低さを指摘する報告<sup>217,218)</sup>や、そもそも特異度は高いが感度が低いことを指摘する報告<sup>219)</sup>、さらには感度よりも特異度が高いために臨床診断(clinical judgment)の代替法にはならないとする報告<sup>209)</sup>もある。また、鎮静深度の影響を指摘し、RASS-3の患者にはCAM-ICUは評価に適さないとする報告<sup>220)</sup>や、CAM-ICU、ICDSCともにRASS-2、-3の患者はせん妄と誤って判断されやすいとする報告<sup>221)</sup>もある。CAM-ICUは任意の一時点の状態評価を行うことでせん妄診断を行うのに対して、ICDSCは過去24時間以内の状態評価を行うことでせん妄診断を行うなど、せん妄診断方法の本質的な違いがある。そのため、どのツールを選択するかは各施設での臨床の現状を踏まえるとともに、ツールごとの限界を踏まえた上で使用するべきである。また、せん妄モニタリングには看護師が適しているが、ツール使用に関するトレーニングを行う必要がある<sup>222,223)</sup>。

**Table 13** Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) <sup>214)</sup>

1. 急性発症または変動性の経過	ある	なし
A. 基準線からの精神状態の急性変化の根拠があるか？ または B. (異常な)行動が過去24時間の間に変動したか？ すなわち、移り変わる傾向があるか、あるいは鎮静スケール(例えばRASS)、GCSまたは以前のせん妄評価の変動によって証明されるように、重症度が増減するか？		
2. 注意力欠如	ある	なし
注意力スクリーニングテスト(ASE)の聴覚か視覚のパートでスコア8点未満により示されるように、患者は注意力を集中させるのが困難だったか？		
3. 無秩序な思考	ある	なし
4つの質問のうちの2つ以上の誤った答えおよび/または指示に従うことができないことによって証明されるように無秩序あるいは首尾一貫しない思考の証拠があるか？		
質問(交互のセットAとセットB)		
セットA		セットB
1. 石は水に浮くか？		1. 葉っぱは水に浮くか？
2. 魚は海にいるか？		2. ゴウは海にいるか？
3. 1グラムは、2グラムより重いか？		3. 2グラムは、1グラムより重いか？
4. 釘を打つのにハンマーを使用してもよいか？		4. 木を切るのにハンマーを使用してもいいか？
指示		
1. 評価者は、患者の前で評価者自身の2本の指を上げて見せ、同じことをするよう指示する。		
2. 今度は評価者自身の2本の指を下げた後、患者にもう片方の手で同じこと(2本の指を上げること)をするよう指示する。		
4. 意識レベルの変化	ある	なし
現在の意識レベルは清明以外の何か、例えば、用心深い、嗜眠性の、または昏迷であるか？(例えば評価時にRASSの0以外である)		
意識明瞭：自発的に十分に周囲を認識し、また、適切に対話する。		
用心深い/緊張状態：過度の警戒。		
嗜眠性の：傾眠傾向であるが、容易に目覚めることができる、周囲のある要素には気付かない、あるいは自発的に適切に聞き手と対話しない。または、軽く刺激すると十分に認識し、適切に対話する。		
昏迷：強く刺激した時に不完全に目覚める。または、力強く、繰り返し刺激した時のみ目覚め、刺激が中断するや否や昏迷患者は無反応の状態に戻る。		
全体評価(所見1と所見2かつ所見3か所見4のいずれか)	はい	いいえ
CAM-ICUは、所見1+所見2+所見3または所見4を満たす場合にせん妄陽性と全体評価される。所見2：注意力欠如は、2種類の注意力スクリーニングテスト(ASE)のいずれか一方で評価される <sup>214)</sup> 。		
<聴覚ASEの具体的評価方法>		
患者に「今から私があなたに10の一連の数字を読んで聞かせます。あなたが数字1を聞いた時は常に、私の手を握りしめることで示して下さい。」と説明し、たとえば「2・3・1・4・5・7・1・9・3・1」と、10の数字を通常の声のトーンと大きさ(ICUの雑音の中でも十分に聞こえる大きさ)で、1数字1秒の速度で読み上げ、スコア8点未満の場合(1のときに手を握ると1点、1以外で握らない場合も1点)は所見2陽性(注意力欠如がある)となる。		
<視覚ASEの具体的評価方法>		
視覚ASEに使用する絵は、Web上( <a href="http://www.icudelirium.org/delirium/monitoring.html">http://www.icudelirium.org/delirium/monitoring.html</a> )から無料でダウンロード可能である。Packet AとPacket Bは、それぞれがひとつくりの組であり、いずれか一方を用いて評価する。		
ステップ1：5枚の絵を見せる。		
指示：次のことを患者に説明する。「_____さん、今から私があなたのよく知っているものの絵を見せます。何の絵を見たか尋ねるので、注意深く見て、各々の絵を記憶して下さい。」そしてPacket AまたはPacket B(繰り返し検査する場合は日替わりにする)のステップ1を見せる。ステップ1のPacket AまたはBのどちらか5つの絵をそれぞれ3秒間見せる。		
ステップ2：10枚の絵を見せる。		
指示：次のことを患者に説明する。「今から私がいくつかの絵を見せます。そのいくつかは既にあなたが見たもので、いくつかは新しいものです。前に見た絵であるかどうか、「はい」の場合には首をたてに振って(実際に示す)、「いいえ」の場合には首を横に振って(実際に示す)教えて下さい。」そこで、どちらか(Packet AまたはBの先のステップ1で使った方のステップ2)の10の絵(5つは新しく、5つは繰り返し)をそれぞれ3秒間見せる。		
スコア：このテストは、ステップ2における正しい「はい」または「いいえ」の答えの数をスコアとする。高齢患者への見え方を改善するために、絵を15 cm×25 cmの大きさにカラー印刷し、ラミネート加工する。眼鏡をかける患者の場合、視覚ASEを試みる時、彼/彼女が眼鏡を掛けていることを確認しなさい。		
ASE, Attention Screening Examination; GCS, Glasgow coma scale; RASS, Richmond Agitation-Sedation Scale.		

Table 14 Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) <sup>216)</sup>

1. 意識レベルの変化： (A) 反応がないか、(B) 何らかの反応を得るために強い刺激を必要とする場合は評価を妨げる重篤な意識障害を示す。もしほとんどの時間(A) 昏睡あるいは(B) 昏迷状態である場合、ダッシュ (-) を入力し、それ以上評価は行わない。 (C) 傾眠あるいは、反応までに軽度ないし中等度の刺激が必要な場合は意識レベルの変化を意味し、1点である。 (D) 覚醒、あるいは容易に覚醒する睡眠状態は正常を意味し、0点である。 (E) 過覚醒は意識レベルの異常と捉え、1点である。	0, 1
2. 注意力欠如： 会話の理解や指示に従うことが困難。外からの刺激で容易に注意がそらされる。話題を変えることが困難。これらのいずれかがあれば1点。	0, 1
3. 失見当識： 時間、場所、人物の明らかな誤認、これらのうちいずれかがあれば1点。	0, 1
4. 幻覚、妄想、精神障害： 臨床症状として、幻覚あるいは幻覚から引き起こされていると思われる行動(例えば、空を掴むような動作)が明らかにある、現実検討能力の総合的な悪化、これらのうちいずれかがあれば1点。	0, 1
5. 精神運動的な興奮あるいは遅滞： 患者自身あるいはスタッフへの危険を予測するために追加の鎮静薬あるいは身体抑制が必要となるような過活動(例えば、静脈ラインを抜く、スタッフをたたく)、活動の低下、あるいは臨床上明らかな精神運動遅滞(遅くなる)、これらのうちいずれかがあれば1点。	0, 1
6. 不適切な会話あるいは情緒： 不適切な、整理されていない、あるいは一貫性のない会話、出来事や状況にそぐわない感情の表出。これらのうちいずれかがあれば1点。	0, 1
7. 睡眠・覚醒サイクルの障害： 4時間以下の睡眠。あるいは頻回な夜間覚醒(医療スタッフや大きな音で起きた場合の覚醒を含まない)、ほとんど一日中眠っている、これらのうちいずれかがあれば1点。	0, 1
8. 症状の変動： 上記の徴候あるいは症状が24時間のなかで変化する(例えば、その勤務帯から別の勤務帯で異なる)場合は1点。	0, 1
合計点が4点以上であればせん妄と評価する。	

### 3) せん妄の危険因子

**CQ23：成人ICU患者のせん妄発症に関連した患者側の危険因子は何か？**

**A23：**年齢、重症度、感染(敗血症)、既存の認知症の4つである(B)。

**解説：**ICU患者のせん妄発症を予測するモデル式のひとつに、複数のICUの3,000人以上のデータから作成されたPRE-DELIRICモデルがある<sup>224)</sup>。これはICUせん妄の10の危険因子、すなわち年齢、重症度[Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE)-II]スコア、入院形態(外科/内科/外傷/神経・脳神経)、昏睡、感染、代謝性アシドーシス、鎮静薬やモルヒネの使用、尿素窒素濃度、入院様態で構成されている。PRE-DELIRICモデルはICU入室24時間以内に入手できる項目で構成されており、receiver operating characteristic (ROC) 曲線下面積

は0.87(95%信頼区間0.85~0.89)と、そのせん妄予測能は高かった。せん妄の発症に関連した患者側の危険要因として重症度は重要である<sup>190),225)</sup>。年齢に関しては、そうでないという報告もあるが<sup>190),226)</sup>、低活動型せん妄の関連因子とするものもある<sup>227)</sup>。敗血症がICUせん妄の危険因子という報告もある<sup>228)</sup>。既存の認知症がICUせん妄の危険因子とする報告が2つある<sup>225),226)</sup>。

**CQ24：成人ICU患者のせん妄発症に関連したICUの治療関連因子(オピオイドやベンゾジアゼピン系、プロポフォールやデクスメトミジンなど)は何か？**

**A24：**ベンゾジアゼピン系鎮静薬とオピオイドは成人ICU患者のせん妄発症に関連したICUの治療関連因子である(B)。

解説：前出のPRE-DELIRICモデル<sup>224)</sup>におけるせん妄発症の危険因子のうち、鎮静薬の使用、モルヒネの使用は治療関連因子である。ベンゾジアゼピン系鎮静薬とオピオイドの使用はせん妄の危険因子と報告されている<sup>190),225)</sup>。24時間以上人工呼吸された外傷患者の前向き観察研究の結果、せん妄移行への独立危険因子はミダゾラムの使用であった<sup>229)</sup>。内科系ICUの高齢者のせん妄発症の解析からも、ベンゾジアゼピン系鎮静薬またはオピオイドの使用がせん妄日数の延長に関連していた<sup>225)</sup>。心臓術後ICUからの報告でもベンゾジアゼピン系鎮静薬の使用がせん妄発症の危険因子であった<sup>230)</sup>。

**CQ25：昏睡はICU患者のせん妄発症の危険因子であるか？**

**A25：**すべての昏睡がICU患者のせん妄発症の危険因子とは言えない(B)。

解説：昏睡は、①医学的昏睡(低酸素脳症など)、②誘発性昏睡(鎮静薬による薬剤性昏睡、深い鎮静の関与など)、③多因子昏睡(医学的昏睡+誘発性昏睡)の3つに分類され<sup>190)</sup>、RASSでは-5または-4の状態である。昏睡とせん妄の両者を合わせて急性脳機能不全と呼ぶが、RASSが-3から-4に変化した場合、意識レベルの低下とせん妄から昏睡への変化(急性脳機能不全の病態変化)の両方が考えられる<sup>231)</sup>。PRE-DELIRICモデルをはじめ、せん妄発症の危険因子は患者要因と医原性要因を混合して議論されてきたが、最近、この2つを分ける考えが出始めている。鎮静薬が原因の薬剤性せん妄と病態そのものから生じている非薬剤性せん妄に分けた場合、非薬剤性せん妄を発症したICU患者の方が薬剤性せん妄の発症またはせん妄を発症しなかった患者より有意に1年生存率が低かったと報告された<sup>232)</sup>。また、昏睡には、血中のフェンタニル濃度とミダゾラム濃度の高値が関与していたが、せん妄には関与していなかった<sup>233)</sup>。せん妄にはインターロイキン(IL)-6などの炎症性サイトカインによって惹起される炎症反応が深く関わっており、誘発性昏睡(昏睡の一部)とせん妄は発生機序的関連がないのかもしれない<sup>233)</sup>。ただし、せん妄との関連が疑問視されるからといって深い鎮静を容認するものではない。また、昏睡を誘発性昏睡とそれ以外に明確に区別することは困難である。現時点では、できる限り浅い鎮静を行うべきである。

#### 4) せん妄の予防

**CQ26：ICUにおいて、非薬物的せん妄対策プロトコルはせん妄の発症や期間を減少させるために使用すべきか？**

**A26：**

①せん妄の発症と持続期間を減らすために、可能な場合はいつでも早期離床を促すことを推奨する(+1B)。

②鎮静薬の必要量と患者の不安を減らすために、可能な場合はいつでも音楽を使った介入を行うことを提案する(+2C)。

解説：早期離床の介入研究では、せん妄発症率の低下、過鎮静の減少、ICU入室期間および入院期間の有意な短縮が示されている<sup>157)</sup>(CQ32, 33参照)。

音楽を使った介入については、5施設12のICUで行われた人工呼吸器装着患者を対象としたRCTがある<sup>234)</sup>。楽曲として楽器で演奏されたリラクゼーション音楽を用意し、患者が好みの曲を選び、それをもとに音楽セラピストが専用のツールを用いて適正に修正している。患者は、周囲の雑音を減らし音楽だけを聴くことができるようヘッドホンを使い、不安を感じる時やリラクゼーションしたい時、音楽を聴きたいと思った時など、少なくとも1日2回、自発的に音楽を聴いた結果、介入群の方が対照群よりも不安の強さ、鎮静薬の投与量と投与頻度が有意に減少したと報告されている。また、バッハやベートーベン、ブラームス、ショパンなどのゆったりとした音楽を使った人工呼吸器装着患者を対象とした無作為化クロスオーバー試験では、バイタルサインに変化は見られなかったが、介入群の方が鎮静深度を変えることなくオピオイドの必要量が有意に減少し、adrenocorticotrophic hormone/コルチゾール比の有意な上昇やコルチゾールとプロラクチンの血中濃度の有意な減少、コルチゾール反応者における血中メチオニン-エンケファリン含有量の逆相関が認められている<sup>235)</sup>。ほかに、介入群、非介入群それぞれ5名とサンプルサイズは小さいが、モーツァルトのピアノソナタを使った介入研究では、鎮静薬の必要量減少、血中IL-6およびエピネフリンの減少、成長ホルモンの増加が認められている<sup>236)</sup>。日本では医療現場に音楽セラピストが存在しないため、これらの方法をそのまま導入することは困難と考えられる。音楽を使った介入の効果に影響すると推察される楽曲の種類や音質、雑音を減らし効果的に音楽を聴くための器材の選択などを医療スタッフ間で吟味する必要がある。

その他の非薬理学的介入については、ICUの環境整備(窓の位置、壁の色、光、雑音など)によってせん妄

持続期間が短縮したという報告<sup>237)</sup>や、入眠時の耳栓の使用がせん妄または錯乱のリスクを減少させたという報告がある<sup>238)</sup>。

睡眠の質を向上させるための多角的な介入(夜間は光を最小化、テレビを消す、処置を日中にまとめて行う、日中はサーカディアンリズムと夜間の睡眠維持のために窓のブラインドを開ける、過度の昼寝を予防する、早期離床を促す、眠前のカフェイン摂取量を最小限にするなどの非薬理学的介入と、ベンゾジアゼピンやオピオイドなどのルーチン使用を制限した独自のプロトコルに沿った鎮静)を評価した研究では、睡眠の質に変化は認められなかったが、せん妄や昏睡の発症率は有意に減少し、ICU入室中のせん妄あるいは昏睡でない日数(せん妄フリー日数、昏睡フリー日数)は有意に増加したと報告されている<sup>239)</sup>。これら非薬理学的介入の有効性の根拠を得るには、さらに大きなサンプルサイズで質のよい調査が必要である。しかし、音楽を使った介入と同様に、その介入が患者にとって有害とは考えられない場合は、大規模研究の結果を待たずに日常的な援助として取り入れることを考慮してもよい。

**CQ27：ICUにおいて、せん妄の発症や期間を減少させるために、薬理的せん妄予防プロトコルを使用すべきか？**

**A27：**せん妄の発症や期間を減少させるために、ICUで薬理的せん妄予防プロトコルを使用すべきとはいえない(データ不足)(0, C)。

**解説：**ICUで痛み・不穏・せん妄のモニタを行い、これらをプロトコル化し、その施行前後で転帰を比較した研究がある<sup>240)</sup>。施行後は誘発性昏睡が減少したが、せん妄は減少しなかった。ICDSCの1～3点である亜症候性せん妄は減少した。

**CQ28：ICU患者のせん妄発症を防止するために、ハロペリドールや非定型抗精神病薬の予防投与を行うべきか？**

**A28：**

①非定型的抗精神病薬の予防投与は行わないことを提案する(-2C)。

②ハロペリドール投与がICU患者のせん妄発症を予防するとは言えない(0, C)。

**解説：**ICUにおけるせん妄予防のためのハロペリドールや非定型抗精神病薬の使用に関する研究報告は少ない。人工呼吸患者を無作為にハロペリドール、ジブラシドン、プラセボに割り付け、6時間ごとに14日間投与した結果、3群間にせん妄フリー日数、人工呼吸器フリー日数、入院期間、死亡率のすべてに有意差はな

かった<sup>241)</sup>。一方、1日投与量を3 mg以下とした少量のハロペリドール予防投与の報告が2つある。心臓を除く腹部・胸部手術後の高齢患者を対象に、ハロペリドール0.5 mgをボーラス投与後0.1 mg/hrで12時間維持した報告では、7日以内のせん妄発症率は、プラセボ群で23.2%、ハロペリドール群で15.3%と有意差を認めた<sup>242)</sup>。また、PRE-DELIRICモデルでせん妄予測50%以上、認知症・アルコール依存症の病歴のあるハイリスク患者を対象に、8時間ごとに1 mg(80歳以上には0.5 mg)をICU入室後24時間まで静脈内投与した報告では、施行前に比べ有意にせん妄の発症は減少、せん妄フリー日数は延長した<sup>243)</sup>。

**CQ29：ICU患者のせん妄を防止するためにデクスメデトミジンを予防的に使用すべきか？**

**A29：**わが国で承認された投与量でデクスメデトミジンをICU患者のせん妄予防目的に使用すべきかについては不明である(0, C)。

**解説：**鎮静薬の種類の違いによるICUせん妄の予防効果を比較検討した二重盲検RCTが2つある。1つはベンゾジアゼピン系ロラゼパム(日本では注射薬未発売)とデクスメデトミジンの比較<sup>244)</sup>、もう1つはミダゾラムとデクスメデトミジンを比較したものである<sup>150)</sup>。 $\alpha_2$ 受容体アゴニストのデクスメデトミジンは従来の鎮静薬(GABA受容体アゴニスト)と異なる利点を有していることからせん妄予防効果が期待されたが、デクスメデトミジンはロラゼパムと比較してせん妄フリー日数については有意差が得られなかった<sup>244)</sup>。一方、ミダゾラムとの比較では、せん妄の発症率がデクスメデトミジンで54%、ミダゾラムで77%とデクスメデトミジンで有意に少なかった<sup>150)</sup>。同様の鎮静薬の比較研究はヨーロッパでも行われ、プロポフォールとの比較では、デクスメデトミジンで有意にせん妄の発症が減少した<sup>149)</sup>。しかし、いずれの研究でもデクスメデトミジン投与量が $1.4\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ と日本では未承認の高用量まで使用していることから、わが国承認の範囲内でデクスメデトミジンにより他の鎮静薬に優る効果が得られるかは不明である。

## 5) せん妄の治療

**CQ30：成人ICU患者のせん妄期間を短縮する有効な薬物治療はあるか？**

**A30：成人ICU患者のせん妄期間を短縮する有効な薬物治療に関するデータは少ない(0, C)。**

**解説：**非定型抗精神病薬とコリンエステラーゼ阻害薬の使用報告がある。コリン系の伝達障害はせん妄発症に重要な役割を持つと考えられている。心臓術後の高齢者に経口でコリンエステラーゼ阻害薬のリバスタグミンを短期間予防的に投与することでせん妄の発症を減少させるか検証したが、リバスタグミンはせん妄の予防効果を示さなかった<sup>245)</sup>。また、ハロペリドールが必要なICUせん妄患者(ICDSC $\geq$ 4, 経腸栄養可能)にプラセボまたはクエチアピンを計画投与し、クエチアピンの効果と安全性を比較検討した小規模な臨床試験<sup>246)</sup>では、クエチアピンは最初のせん妄の消失までの時間、せん妄の持続時間、不穏の時間が有意にプラセボより短かったが、統計学的検出力は明らかに不十分で、明確な結論を導くには至っていない。

**CQ31：人工呼吸管理中の成人ICU患者で、せん妄に対して鎮静薬の持続静注投与が必要である場合、せん妄の期間を短縮させるためにベンゾジアゼピン系よりデクスメトミジンのほうが望ましいか？**

**A31：人工呼吸管理中の成人ICU患者で、せん妄に対して鎮静薬の持続静注投与が必要である場合、せん妄の期間を短縮させるためにわが国で承認された投与量でのデクスメトミジンが、ベンゾジアゼピン系鎮静薬より望ましいかは不明である(0, C)。**

**解説：**海外で行われたデクスメトミジンの臨床研究はわが国での承認許容量 $0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ の2倍まで使用されている<sup>149),150),244)</sup>。一方、後方視的研究であるが、デクスメトミジン $0.6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ までの使用で、心臓手術後24時間未満の投与でデクスメトミジンが死亡率、せん妄を含む合併症を有意に減少させる報告が1つ発表された<sup>247)</sup>。しかし、この研究ではせん妄の診断に検証されたツールを用いておらず、低活動型せん妄を検出していないと考えられる。

## 【付記】せん妄に関する日本語文献のまとめ

海外に比べるとアルコール多飲に関連したICUせん妄の報告は少ない。しかし、工藤らの報告<sup>248)</sup>は日本人のアルコール多飲とICUせん妄の関連を述べている点で特筆すべきである。単施設前向き観察研究で、1日アルコール摂取量 $25\text{g}$ 以上の患者はせん妄を発症しやすいことが判明した。今後の多施設研究あるいは臨床研究での取り上げるべき因子と思われる。

その他、近年、わが国から発表された論文の多くに重大な問題点があることを指摘する。1つ目は、せん妄と不穏を混同して用いている点である。著者らが「せん妄」と示している状態が実は「不穏」も含んでいる<sup>249),250)</sup>、あるいは「せん妄」、「不穏」、「興奮状態」を並記し、これらを1つの関連病態として取り上げたものもある<sup>251)</sup>。2つ目は、せん妄を定義する際に過活動型せん妄のみを捉えている点である。ルート類の自己抜去、幻視、幻聴、つじつまの合わないことをしゃべるなどの陽性所見のみをもってせん妄と診断しているもの<sup>252),253)</sup>、またはICU医師が精神科医師にコンサルトしてきた患者を対象としているものもある<sup>254)</sup>。以上の2点の問題は、そもそもICUせん妄の診断をあいまいなままに許容してきたことに起因している。今後のICUせん妄の診断には、検証されたツールを用いるか、診断に精神科医が立ち会うなどの一定の条件が必要である。

看護学領域においてもCAM-ICUやICDSCなどクリティカルケア領域での検証がなされたツールを用いた論文は見当たらず、概して「せん妄」と「不穏」の混同や、せん妄の評価を一般的な臨床徴候だけでなく、過活動型せん妄の特徴的な興奮や安静保持困難、カテーテル類の自己抜去といった安全管理・診療管理上の問題に関連しやすい症状を基準にしているという問題がある<sup>255)~257)</sup>。看護師のせん妄に対する認識やケアの実施状況に関する報告はあるが、検証されたツールを用いて評価する重要性に言及した論文は見当たらない<sup>258)~260)</sup>。また、せん妄の発症・誘発要因に関する論文が多く、石光ら<sup>256)</sup>はせん妄を前駆症状から評価するツールの開発に取り組んでいることから、看護学領域においては診断よりもせん妄の徴候を捉える感度の高い、あるいは、せん妄のリスク評価が可能なツールが求められていると推察する。しかし、早期発見のためのツールの開発やケア効果の検証という課題を達成するには、今後、看護研究においても、ICUせん妄に対して検証されたツールを用いるか、診断に精神科医が立ち会うなどの一定の条件が必要である。



#### IV. 早期離床を目指したICUでの リハビリテーション

**CQ32**：ICUにおいて、せん妄の発現抑制あるいは期間短縮を目的に早期リハビリテーション介入を行うべきか？

**A32**：せん妄の発症や期間を減少させるために早期からのリハビリテーション介入を推奨する（+1B）。

**解説**：せん妄の発現頻度や期間を減少させるために、遂行可能であれば早期からの積極的な離床（座位、立位、歩行練習など）や四肢や体幹の運動（早期離床と運動を総称してearly mobilizationという）を中心としたリハビリテーションを実施することが推奨される。Early mobilizationの積極的適用は、ICU患者においてせん妄の発症や期間の減少、日常生活活動（activities of daily living, ADL）の早期獲得、さらには人工呼吸フリー日数の増加、ICU入室期間および入院期間の短縮、医療費の軽減に有用であることが示されている<sup>156),157)</sup>。これは鎮静プロトコルに基づき、不必要な鎮静薬投与を減らすことで患者の覚醒と体動および離床が促進された結果、せん妄患者の割合が減少したという好循環によるものである。

このような早期リハビリテーションは、せん妄の予防や管理の観点にとどまらず、長期安静臥床による重症患者の廃用症候群やICU-acquired weakness（ICU-AW）の予防と速やかな対応、ADLの早期獲得を図ることで、患者の長期的身体機能予後を改善させるためにも重要である。

早期リハビリテーションの安全性に関して、有害事象は1～16%<sup>261),262)</sup>と報告されている（Table 15）。これらのほとんどは身体運動に伴う生理学的変化として予測できる範疇の事象であり、いずれも特別な処置を要さなかったとされている。したがって、ICUにおける早期離床および運動療法の安全性は比較的高いと考えられるが、実際の運用にあたってはモニタリングや環境整備、転倒・転落予防や急変時の対応などに十分な注意を払う必要がある。

Early mobilizationを中心とした身体機能に対するアプローチに加えて、認知機能に対する介入も試みられている<sup>268),269)</sup>。しかし、これらの報告では早期認知機能回復療法として見当識、記憶および注意に関するトレーニングをearly mobilizationと併用して実施するプログラムの遂行性と安全性は良好であったものの、認知機能や健康関連quality of life（QOL）は3ヵ月後のフォローアップでは介入群の優位性は示されなかった。対象者の選別、トレーニングの頻度などの課

題が残されている。

**CQ33**：ICUにおいて早期リハビリテーション介入を安全かつ効果的に進めるためにはどうしたらよいか？

**A33**：早期リハビリテーション介入は、すべてのICU患者（特に人工呼吸管理の長期化が予想される患者）に適応があり、全身状態の安定が得られたら速やかに早期離床および運動療法（early mobilization）を開始することを推奨する（+1B）。ベッド上での四肢の他動運動から自動運動へ、受動座位から端座位、立位、可能であれば歩行へと進める。

**解説**：早期リハビリテーション介入の主体は離床と運動療法であり、その主たる目的はせん妄の発症や期間の減少、およびICU-AWの予防である。さらに、運動機能の維持改善によるADLの早期再獲得と自立、それによって良好な経過で患者をICUから退室させることを目指す。

ICUにおける重症患者を対象とした早期リハビリテーションの介入手段は、他動運動と自動（能動）運動に大別でき、中等度から深い鎮静下（RASS -3～-4）や意識障害の合併例では前者を、覚醒あるいは軽度の鎮静状態（理想的にはRASS 0～-1、ただし+1および-2でも適用不可能ではない）では後者を適用する。他動運動では、患者の四肢（可能であれば頸部や体幹）の関節を他動的に動かし（関節可動域、range of motion, ROM練習）、骨格筋を十分に伸張することで不動に伴う骨格筋や軟部組織の短縮化や関節拘縮を予防する。自動運動には四肢および体幹の自発的および抵抗運動（骨格筋の収縮に対して抵抗を加えることで収縮強度を高め筋力の増強を期待する、いわゆる筋力トレーニング）、さらには座位保持、起立・立位、足踏み、（車）椅子への移乗や歩行も含まれる<sup>157),270)</sup>。いわゆるmobilizationとはこのような自動運動の総称を意味している。患者が能動的に動く、または筋力トレーニングを行うことで筋力低下予防や増強、基本動作の獲得を図る。このような早期リハビリテーションを進めていく上で、適切な鎮痛のもとで鎮静を最小限にしなければ、自動運動による介入を行うことは不可能である。

自動運動は神経学的評価も兼ねて、四肢の筋力や関節可動性を評価することから開始する。実施の際には、モニタ所見や自覚症状、患者の努力や協力度などの反応を評価する。離床は端座位、起立・立位保持、さらには足踏み練習へと進める。座位、立位では血圧低下や頻脈、SpO<sub>2</sub>低下など呼吸循環動態へ影響が出現しやすくなるとともに、ラインやチューブの抜去、さら

**Table 15** ICUにおける早期リハビリテーションの安全性に関するサマリー

報告者	対象	有害事象
Bailey, 2007 <sup>261)</sup>	4日間以上の人工呼吸管理を要した呼吸不全患者103例	1,449回のセッションで実施中の有害事象は14イベント(<1%)で、膝折れによる転倒(5イベント)、SpO <sub>2</sub> 低下<80%(3)、sBP<90 mmHg(4)、sBP>200 mmHg(1)、NG tube 抜去(1)。全体として重篤な悪影響が生じたものはなかった。
Morris, 2008 <sup>263)</sup>	人工呼吸管理を要した急性呼吸不全患者330例	介入群135例のうち116例(80%)で入院期間中、638のPTセッションを受けた。全体として重篤な悪影響が生じたものはなかった。
Burtin, 2009 <sup>264)</sup>	最低7日間以上のICU在室が予測される重症患者90例	合計425 サイクリングセッションのうち、重篤な有害事象は認めず。16セッション(<4%)でSpO <sub>2</sub> 低下<90% または高血圧のために中止。介入群の脱落者は3例で内訳はアキレス腱断裂(1)、循環呼吸状態不安定(2)。
Schweickert, 2009 <sup>158)</sup>	ICUにて人工呼吸管理が行われ入院前の生活が自立していた患者104例	498回のPT/ OT セッションのうちSpO <sub>2</sub> 低下<80% (1%)、橈骨動脈ライン抜去(1)、19セッション(4)で治療の中断を認め、その原因のほとんどが人工呼吸器との非同調の問題。全体として重篤な悪影響が生じたものはなかった。
Pohlman, 2010 <sup>262)</sup>	ICUにて早期からの理学・作業療法を受けた人工呼吸患者49例	PT/ OT セッションの中断理由はSpO <sub>2</sub> 低下>5% (6%)、心拍数上昇(4)、人工呼吸器との非同調(4)、不穏・不快感(2)、接続機器の外れ(<1)。全体として重篤な悪影響が生じたものはなかった。
Needham, 2010 <sup>157)</sup>	4日間以上の人工呼吸管理を要した呼吸不全患者57例	介入プログラム施行前は210 PT/ OT 治療セッションで有害事象なし、施行中は810セッションで4件(直腸、経管栄養チューブのずれ)。全体として重篤な悪影響が生じたものはなかった。
Garzon-Serrano, 2011 <sup>265)</sup>	外科系ICUに入室する連続する重症例63例	いずれも有害事象は認めなかった。
Damluji, 2013 <sup>266)</sup>	内科系ICUで早期リハビリテーション介入を行った101例	253回の介入セッション(合計210 ICU days, 立位または歩行23%、座位27%、仰臥位でのサイクルエルゴメータ12%、ベッド上運動38%)でカテーテルに関連する有害事象は0% (静脈カテーテルにおいて95% CIの上限2.1%)。
Camargo Pires-Neto, 2013 <sup>267)</sup>	人工呼吸管理中の呼吸不全患者19例	他動的サイクルエルゴメータ20分間の実施中の臨床的有意な有害事象なし。軽微な影響は頻呼吸など2例のみで、いずれも循環動態には影響せず。

NG tube(nasogastoric tube, 経鼻胃管), PT(physical therapy, 理学療法), OT(occupational therapy, 作業療法)。

にはベッドからの転落や転倒などの有害事象の発生防止に注意する。加えて、多くのスタッフによるサポートが必要である。リハビリテーション介入のステップアップに関するコンセンサスは確立されておらず、前述の反応に加えて動作の安定性や実施後の全身状態への影響なども加味しながら個々の患者の状態にあわせて進めているのが実状である。

**CQ34**：ICUにおいて早期リハビリテーション介入を安全かつ効果的に進めるために、リハビリテーション専門職種の積極的関与が必要か？

**A34**：早期リハビリテーション介入を安全かつ効果的に進めるためには、ICUにおいてもリハビリテーション専門職種である理学療法士(physical therapist,

PT)、作業療法士(occupational therapist, OT)の積極的関与が必要である(B)。

**解説**：リハビリテーションにはさまざまな治療介入手段があり、運動療法および温熱や電気刺激などの物理療法を中心として歩行などの基本的動作能力の改善や運動機能の向上を図る理学療法、作業活動を通じて日常生活動作(食事、排泄、整容、更衣など)の獲得や自立を促すとともに精神心理・認知障害の評価や介入を行う作業療法、言語・聴覚および摂食・嚥下機能の改善を目指す言語聴覚療法などによって構成され、患者の障害特性に応じて上記を組み合わせた包括的アプローチが行われる。これらの治療介入手段を実施する専門職種をそれぞれ、PT、OT、言語聴覚士(speech-

language-hearing therapist, ST) という。

ICUにおける早期リハビリテーションを安全かつ効果的に進めていくためには、PTやOTなどのリハビリテーション専門職種の積極的関与は必要不可欠であり、チーム医療として推進すべきである<sup>157),158)</sup>。さらに、最近ではICU関連摂食・嚥下障害についても注目されており、STによる介入の必要性も示されている<sup>271)</sup>。

PT, OT, STがICUにおけるリハビリテーションを安全かつ効果的に進めるためには患者の病態や管理に精通することが求められ、その能力を高めるための知識や技術の獲得と向上が必要である。しかし、わが国のICUにおいて、どの程度PT, OT, STが日常的かつ専門的に関与しているかは明らかになっていない。ICUにおける早期リハビリテーション介入が比較的新しい領域であることを考えると、未だ多くの施設でPT, OT, STがICUでの介入に関わっておらず、患者管理に慣れていないことが推察される。したがって、その関与を高めるためには、リハビリテーションスタッフの教育が重要かつ不可欠であり、マニュアル作成や具体的な臨床トレーニングプログラムの確立が急務である。また、リハビリテーション処方、リハビリテーション医やPTおよびOTのカンファレンス参加などを通してリハビリテーション部門との連携強化を図るべきである。

一方、PT, OT, STの介入を得ることが困難な施設では、どのようなリハビリテーション介入(誰が、何を)が望ましいのかという検討も必要である。

## V. 実践を促すための対策と睡眠コントロールおよび非挿管患者への対応

### 1) ガイドラインの実践を促すための対策と教育

#### CQ35：痛み・不穏・せん妄をコントロールするためのプロトコルは有効か？

A35：患者アウトカムを改善するため、ガイドラインに沿ったプロトコルを各施設で作成し遵守することを推奨する(+1B)。

解説：プロトコルを導入し実践した場合の有用性については、近年多くの報告がある<sup>240),272)~276)</sup>。例えばプロトコル導入前後を比較して、Brattebøら<sup>272)</sup>やDe Jongheら<sup>273)</sup>は人工呼吸期間やICU入室期間の短縮を、またQuenotら<sup>275)</sup>はそれに加えてVAPも減少することを示した。またSkrobikら<sup>240)</sup>はせん妄の発症率に差はないが、30日死亡率が有意に減少(29.4→22.9%, log-rank test,  $P = 0.009$ )したと報告した。しかしこれらはいずれも観察研究による前後比較であり、同じ頃オーストラリアで行われたRCTでは有意差が認められていない<sup>277),278)</sup>。

一方プロトコルの内容も以前と比較して徐々に変化している。初期は鎮静薬中心の「催眠優先の鎮静」であったが、痛みの管理の重要性が示されて以来「鎮痛優先の鎮静」が増加し<sup>279)</sup>、最近では結果として浅めの鎮静管理につながっている。またこのようなプロトコルを用いた鎮痛・鎮静管理は患者の満足度を高めるとともに、医療者にも受け入れられやすい管理方法といえる<sup>280)</sup>。しかし米国でさえガイドラインに準拠した鎮痛・鎮静プロトコルを導入・実践しているICUは60%程度であり<sup>133)</sup>、特に鎮痛管理はまだ十分とはいえず<sup>281),282)</sup>、プロトコルの実践は容易ではない。

プロトコルの作成に当たっては、本ガイドラインに準拠した内容を盛り込むことが求められる。特に痛みのコントロールと鎮静深度評価を取り入れた浅い鎮静がポイントであり、痛みがあることを前提にした“pre-emptive analgesia”や毎日の鎮静中断、スタッフ間で目標とする鎮静深度を共有することなども含まれる。目標とする鎮痛レベルについては、本ガイドラインで示した痛みレベルの上限を超えないよう、各施設でプロトコルに示すことが望ましい。また継続的なせん妄のモニタリングと予防策も重要である。新しいプロトコルの最も大きな目標は「過鎮静」の回避であり<sup>282)</sup>、開眼、目を合わせる、握手、舌出し、つま先を動かすなどの簡単な従命動作への反応をみれば「うとうとしているが覚醒している」といった適切な鎮静状態が判断できる。このレベルであれば、痛みや不安、

呼吸困難、せん妄などの評価がいつでも可能で、リハビリテーションも行いやすい。特にせん妄に対するハロペリドールの有用性に疑問が呈され、「早期離床 (early mobilization)」と「運動療法 (exercise)」が現在最も有望なせん妄対策となっていることから、これらをプロトコルに取り入れることでICU退室後や退院後のADLの向上、生活の自立、QOLの向上といった長期的患者アウトカムの改善が期待できる<sup>156),157)</sup>。

**CQ36：ガイドラインやプロトコルを教育的・効果的に運用するために有用な取り組み方は？**

**A36：**

①多職種 (医師、看護師、薬剤師、理学療法士、臨床工学技士など) によるチームを作り、スタッフへの教育・啓発、環境整備、患者の病状評価やプロトコルの運用状況などについて多面的に取り組むことを推奨する (+1C)。

②ガイドラインやプロトコルが示す複数のケアをまとめた「バンドル」を導入・継続し、チェックリストなどを用いて実施率を高めることを提案する (+2B)。

**解説：**鎮痛・鎮静プロトコルを実際にどのように導入し、継続するかは大きな課題といえる。プロトコルの作成方法やスタッフ教育、コンプライアンスの評価など、運用上予想される問題点は多い。また新しい取り組みに対しては、しばしば抵抗感を示すスタッフが存在し、経験年数の高い看護師ほどプロトコルによる標準的なケアを好まない、という報告がある<sup>283)</sup>。しかし一度プロトコルが導入されれば、ベッドサイドにおいて患者の評価やプロトコルの進め方に関する各職種の役割が明確化し、患者ケアに関わるスタッフ間のコミュニケーションが増えることにつながる。このような多職種によるチームアプローチはそれぞれの専門性を活かした介入が可能で、効率のよい教育システムや質の高い鎮痛・鎮静管理を提供できると考えられる<sup>11),284)</sup>。最近の報告でも、ICUの鎮痛・鎮静管理においてチームによる質改善の取り組み“4Es” (engage; 参加, educate; 教育, execute; 実行, evaluate; 評価) を行うと、それ以前と比較して有意に鎮痛・鎮静薬の投与量が減少し、軽めの鎮静が増え、患者がせん妄なく覚醒している期間が増加することが示されている<sup>285)</sup>。一方、高機能なチームを運用するためには、チームリーダーのリーダーシップや、スタッフ間を取り持つコーディネーターの存在、目的の共有や人材の育成、定期的な目標の達成度の評価などが必要とされる<sup>286)~290)</sup>。チームワークを高めるためのコミュニケーションスキルも重要な要素であり、具体的な方法として米国では「Team Strategies and Tools

to Enhance Performance and Patient Safety (Team STEPPS)」と呼ばれる医療の質・安全を高めるチーム作りの方策が紹介され<sup>291)~293)</sup>、わが国でも導入が始まっている。

近年、ある目標を達成するため複数の方策を同時に行い、その効果を高めるという「バンドル (束) アプローチ」が広まり、有用とする報告も多くみられる。ICU領域でも、VAPバンドル<sup>294)~298)</sup>やせん妄対策のABCDEバンドル<sup>299),300)</sup>などが行われている。2013 PAD guidelines<sup>14)</sup>では、プロトコル推進のサポートのため『PAD care bundle』を紹介している。『PAD care bundle』は、ケア内容を①pain, ②agitation, ③deliriumの3つの分野に分け、それぞれに“assess (評価)”, “treat (治療)”, “prevent (予防)”の3つの側面を持たせている (Table 16)。たとえば痛みに対する評価としては、各勤務帯で4回以上に加え随時評価し、痛みの評価はNRSやBPSまたはCPOTを用いる、というように示される。このように評価する回数や時間、目標とするスケールの点数が具体的に示されていることが、このバンドルの特徴といえる。『PAD care bundle』の有用性については今後の検討が必要だが、ベスト・プラクティスと考えて導入し、慣れてきたらアウトカムの評価も行いつつ“チェックリスト”などを用いてバンドルのコンプライアンスを上げるように継続していくとよいだろう。

Table 16 PADケアバンドル(文献14より一部改変)

	痛み	不穏	せん妄
評価	各勤務帯ごと4回以上+随時 評価ツール ・NRS ・BPS ・CPOT 疼痛大：NRS $\geq$ 4, BPS $>$ 5, CPOT $\geq$ 3	各勤務帯ごと4回以上+随時 評価ツール ・RASS ・SAS ・脳機能モニター(筋弛緩薬中) 評価 ・不穏：RASS +1~+4, SAS 5~7 ・覚醒(安静)：RASS 0, SAS 4 ・浅い鎮静：RASS -1~-2, SAS 3 ・深い鎮静：RASS -3~-5, SAS 1~2	各勤務帯ごと+随時 評価ツール ・CAM-ICU ・ICDSC せん妄あり ・CAM-ICU陽性 ・ICDSC $\geq$ 4
治療	30分以内に治療し再評価 ・非薬物治療とリラクゼーション ・薬物治療 -オピオイド静注+/-非オピオイド鎮痛薬(非神経因性疼痛) -ガバペンチンorカルバマゼピン +/-オピオイド(神経因性疼痛) -硬膜外鎮痛(胸部外傷・腹部術後)	目標鎮静レベルor毎日の鎮静中止(不穏なく従命OK)： RASS -2~0, SAS 3~4 ・鎮静浅い：痛み評価・治療→鎮静薬(ベンゾジアゼピン以外, アルコール依存ではベンゾ考慮) ・鎮静深い：適正レベルまで鎮静薬中断, 再開は50%量より	・適宜鎮痛 ・患者へのオリエンテーション(眼鏡や補聴器を) ・薬物治療 -ベンゾジアゼピン薬を避ける -リバスチグミンを避ける -QT延長リスクあれば抗精神薬を避ける
予防	・処置前に鎮痛+/-非薬物治療 ・鎮痛優先(その後鎮静)	・毎日SBT, 早期離床と運動(適切な鎮静レベル, 禁忌なし)	・せん妄リスク(認知症, 高血圧, アルコール依存, 重症度, 昏睡, ベンゾジアゼピン投与中) ・ベンゾジアゼピンを避ける ・早期離床と運動療法 ・睡眠コントロール ・抗精神薬の再投与

BPS, Behavioral Pain Scale; CAM-ICU, Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit; CPOT, Critical-Care Pain Observation Tool; ICDSC, Intensive Care Delirium Screening Checklist; NRS, Numeric Rating Scale; RASS, Richmond Agitation Sedation Scale; SAS, Sedation Agitation Scale; SBT, Spontaneous Breathing Trial.

## 2) ICU患者における睡眠コントロール

**CQ37**：ICUにおいて患者の睡眠リズムを維持・改善するための方法は？

**A37**：照明や音を調節し、積極的にケアを日中に集中させるなど、夜間の睡眠環境を整える多角的な取り組みを推奨する(+1C)。

**解説**：ICUでの睡眠障害が患者のQOLやアウトカムの悪化、特にせん妄発症と関連があることは以前より指摘され<sup>301)</sup>、これまでも睡眠環境の改善や薬物による睡眠コントロールが検討されてきた<sup>302)</sup>。しかし睡眠の改善をもたらす確実な方法は未だに見つかっていない。一方、耳栓による環境音の遮断については、有意に睡眠の質を改善するという報告が散見され<sup>238),303)</sup>、試みてもよい。同時にこれらの報告はICUの音環境がいかに不良であることを示しており、騒音対策の重要性が示唆される。

一般に睡眠障害を訴える患者に対し、わが国では睡

眠導入剤の投与が日常的に行われているが、これらの薬剤は多くがベンゾジアゼピン系薬であり、本来の睡眠サイクルを改善することは難しい。むしろせん妄や薬物依存などを誘発して、睡眠サイクルを悪化させる可能性もある。以上の理由から、睡眠障害の改善には、薬物よりもICUスタッフによる音や照明の調節、ケアや処置の時間を考慮するといった睡眠環境の整備が推奨される。近年、睡眠の質を向上させるための薬物的・非薬物的対策をまとめて行う多角的な介入が、ICU入室中のせん妄フリー日数または昏睡フリー日数を有意に増加させたとする報告がみられ<sup>239)</sup>、睡眠サイクルの改善が予後の改善につながる可能性が示されている。

### 3) 非挿管患者 (NPPV含む) における鎮痛・鎮静戦略 CQ38: 非挿管患者 (NPPVを含む) において鎮痛・鎮静を行うべきか?

A38:

①痛みを有する非挿管患者では、痛みのレベルを評価し適切な対策を行うことを推奨する (+1B)。

②非挿管患者に対する鎮痛・鎮静薬のルーチン使用を推奨する根拠はない (0, No Evidence)。

③非挿管患者において持続的な鎮静を行う場合は、十分なモニタリングと鎮静深度の評価を行い、必要最低限の鎮静深度と鎮静時間に留めることを提案する (+2B)。

**解説:** ICUにおいては、非挿管患者でも手術や処置、外傷などにより痛みを有する、または痛みが増強するケースが多くみられ、適切な対応を行わないと患者に大きなストレスを与え、予後の悪化やPTSDなどに繋がる可能性がある<sup>304)~306)</sup>。従って痛みを有するまたは増強することが想定される症例では、挿管患者と同様に鎮痛対策を行うことが強く推奨される。一般に非挿管患者では会話によるコミュニケーションが可能であり、痛みの質や強さを患者から聞き取り、NRSやVASで評価する。そして、その評価に応じて適切な鎮痛薬・投与方法・投与量を判断し、鎮痛を行う。一方、背景疾患や鎮静薬の使用による意識レベルの低下などで、患者が痛みについて適切に訴えることができない場合は、挿管患者と同様に医療者が客観的に評価する必要がある<sup>307),308)</sup>。この場合の評価ツールとしては、BPSやCPOTを用いる。

非挿管患者においても、ICUでの治療に必要な安静の維持、内視鏡やカテーテルによる処置時の苦痛の軽減、また持続的血液濾過透析や経皮的心肺補助療法といった治療の継続などを目的に、鎮痛・鎮静薬を用いた鎮静管理が必要な場合がある。たとえばNPPV中の鎮静薬使用に関する国際的なアンケート調査では、85%の医師が鎮静薬の、また94%が鎮痛薬の使用経験があると回答し、鎮静薬ではロラゼパムやミダゾラムなどのベンゾジアゼピン系薬が、鎮痛薬ではモルヒネが多く用いられており、NPPVの継続を目的に鎮静管理がしばしば行われていることが明らかとなった<sup>309)</sup>。また近年NPPV中にデクスメトミジンを用いて鎮静管理を行うと、NPPVの受け入れが改善して成功率が上がり、肺炎の併発も少ないという結果が小規模な観察研究やRCTで報告された<sup>310),311)</sup>。

しかし非挿管患者に持続的な鎮静を行うと、呼吸抑制や循環抑制、窒息、誤嚥などを合併しやすい場合もあることが以前から示されている<sup>110),312),313)</sup>。これに

対し、米国麻酔科学会は2002年に非挿管患者における処置時の鎮静のガイドラインを発表して、必要な準備と注意事項を示している<sup>314)</sup>。その中には、気道を含めた患者の鎮静前評価、鎮静中の鎮静深度の評価、心電図や血圧、SpO<sub>2</sub>などのモニタリングを継続して行うこと、スタッフトレーニング、緊急対応機材の準備などが記されている。さらに2011年にはモニタリング機器にカプノメータの使用が加えられた<sup>315)</sup>。

ICUにおいては日頃より十分なモニタリングとトレーニングされたスタッフの配置が行われており、鎮静に伴うリスクを最小限に抑えることができると思われるが、高齢や重症度が高い、気道確保困難といった患者側の要因や深い鎮静深度が必要とされる場合などは合併症のリスクも高くなり、非挿管患者に対してルーチンに鎮痛・鎮静薬を使用することは推奨されない。一方、鎮静管理が必要な場合は、モニタリングを十分に行うと同時に繰り返し鎮静深度の評価を行い、鎮静が深くなりすぎないように鎮静深度を調節するとともに、その期間は最小限に留めることが望ましい。鎮静深度の評価には、挿管患者と同様RASSやSASを用いることができる。

## 4) 重症患者に対する身体抑制

CQ39：人工呼吸管理中などの成人重症患者に対して、身体抑制を行うべきか？

A39：身体抑制は、その代替策が患者を危険に陥れることなく用いることができない場合にのみ施行すべきであり、ルーチンに用いてはならない(-1C)。

解説：集中治療を必要とする患者は、過大侵襲の暴露などにより重度の急性臓器機能障害に陥っており、高度の医療介入なしには生命が維持できない。そのため種々の医療器材が装着されて身体の自由が損なわれ、意思の伝達も制限される状況にある場合が多い。そのような状況下での不穏・せん妄の発生は、気管チューブや気管切開カニューレ、中心静脈ライン、観血的動脈ラインなどのライン類、各種ドレーン類などの誤除去や、術創部の汚染、あるいは経皮的心肺補助装置や大動脈内バルーンポンピング、持続的血液浄化装置など、生命維持に欠かせない医療器械の誤作動を引き起こすなど、さまざまな事故が発生しやすく、時には致命的な結果につながることもある。このような偶発的の事故から患者を守ることは医療者の責務であり、そのためには、不穏・せん妄の発生を未然に防ぐ努力が必要であるが、同時に、不穏・せん妄を発症した患者に対する迅速かつ適切な対処も必要である。

このような偶発的の事故から患者を守る方法の一つとして、種々の身体抑制がある。しかし、近年の世界的な人権意識の高まりの中で、医療においても「患者の人権を最大限尊重する」意識は、あらゆる医療施設でも基本理念に挙げられる最重要項目となっており、一般的には身体抑制は、非人道的行為として非難される傾向にあり<sup>316)</sup>、一部の国では原則禁止としている<sup>317)</sup><sup>318)</sup>。

例えば看護スタッフの不足、あるいは夜間などで管理が行き届かないことを理由に患者をベッドに縛りつけるといった医療者側の都合によって行う身体抑制は非難されて当然であろう。しかし、患者の人権を尊重した上で、なおかつ身体抑制が結果的には患者の利益につながるような場合の是非には議論が残る。せん妄が原因で患者本人から治療に対する同意が得られない場合や、患者に自傷行為もしくは偶発的損傷の危険がある場合、さらに、医療者側に危害がおよぶ恐れがある場合などは、家族などの代諾者に十分な説明を行った上で抑制を行うこともやむを得ない。一般に身体抑制は、自傷行為から患者を守り治療継続のため必要とされる場合には正当化される傾向がある<sup>319)</sup>ものの、身体抑制で治療中断が防止できたことを証明した研究はない。すなわち、身体抑制は科学的根拠に基づいて

おらず、その効果も証明されていない。したがってその施行に当たってはインフォームドコンセントを欠かすことはできない<sup>320)</sup>。

ただし、このような状況においても時間的な余裕がある場合は、まずはせん妄状態に陥った患者の背景を見直すことが必要である。これまでの経過や環境に見直すべき点があればその改善を優先し、薬剤による改善が期待できればその効果を確認することなどが推奨される。それでもなお、患者の安全が守られない場合は、身体抑制という「最後の手段」を行うことになるが、ちなみに米国集中治療医学会による身体抑制のガイドライン<sup>321)</sup>では、「身体抑制継続の是非は8時間ごとに見直されるべきで、継続の根拠およびその指示は、毎日診療録に記載されなければならない」とされている。施設外の第三者を加えた倫理委員会などで承認された「身体抑制に関わる指針」を施設ごとに策定し、定期的に見直しが行われることが望ましい。具体的な身体抑制の方法については、日本集中治療医学会看護部会が作成した「ICUにおける身体拘束(抑制)のガイドライン～全国調査を基に～」<sup>322)</sup>を参照のこと。

なお、一般的に身体抑制には、物理的抑制(physical restraint)と薬物的抑制(chemical restraint)があり、不穏・せん妄患者に対する鎮静薬の使用は、広い意味では身体抑制(薬物的抑制)に含まれる行為である<sup>317)</sup>。しかし、本ガイドラインではわが国での現状に鑑み、身体抑制を物理的な抑制を意味するものとし、鎮静・鎮痛とは区別して解説した。

## おわりに

前述の通り、本ガイドラインの目的は、重症患者管理に携わるわが国のすべての医療者が、患者の痛み、不穏、せん妄をより総合的に管理できるよう支援することであり、規定的あるいは絶対的なものではない。本ガイドラインは個々の患者のニーズや各施設で利用可能な医療資源の状況に応じて活用されるべきものであり、この内容に合致しない治療選択を妨げるものではなく、また、医療訴訟の資料として利用されることも適切ではないことを附記する。

本稿のすべての著者には規定されたCOIはない。

## 文 献

- 1) Chanques G, Sebbane M, Barbotte E, et al. A prospective study of pain at rest: incidence and characteristics of an unrecognized symptom in surgical and trauma versus medical intensive care unit patients. *Anesthesiology* 2007;107:858-60.
- 2) Stanik-Hutt JA, Soeken KL, Belcher AE, et al. Pain experiences of traumatically injured patients in a critical care setting. *Am J Crit Care* 2001;10:252-9.
- 3) Gélinas C. Management of pain in cardiac surgery ICU patients: have we improved over time? *Intensive Crit Care Nurs* 2007;23:298-303.
- 4) 渡辺 洋, 佐藤 俊, 松川 周, 他. 東北大学医学部付属病院集中治療部における術後鎮痛法. *麻酔と蘇生* 1996;32:209-11.
- 5) Akça O, Melischek M, Scheck T, et al. Postoperative pain and subcutaneous oxygen tension. *Lancet* 1999;354:41-2.
- 6) Hedderich R, Ness TJ. Analgesia for trauma and burns. *Crit Care Clin* 1999;15:167-84.
- 7) Beilin B, Shavit Y, Hart J, et al. Effects of anesthesia based on large versus small doses of fentanyl on natural killer cell cytotoxicity in the perioperative period. *Anesth Analg* 1996;82:492-7.
- 8) Pollock RE, Lotzová E, Stanford SD. Mechanism of surgical stress impairment of human perioperative natural killer cell cytotoxicity. *Arch Surg* 1991;126:338-42.
- 9) Peterson PK, Chao CC, Molitor T, et al. Stress and pathogenesis of infectious disease. *Rev Infect Dis* 1991;13:710-20.
- 10) Puntillo KA, Miaskowski C, Summer G. Pain. In: Carriero-Kohlman V, Lindsey AM, West CM, editors. *Pathophysiological Phenomena in Nursing: Human Responses to Illness* 3rd Ed. St. Louis, MO: Saunders; 2003. p. 235-55.
- 11) Payen JF, Chanques G, Mantz J, et al. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-based study. *Anesthesiology* 2007;106:687-95.
- 12) Payen JF, Bosson JL, Chanques G, et al; DOLOREA Investigators. Pain assessment is associated with decreased duration of mechanical ventilation in the intensive care unit: a post Hoc analysis of the DOLOREA study. *Anesthesiology* 2009;111:1308-16.
- 13) Chanques G, Viel E, Constantin JM, et al. The measurement of pain in intensive care unit: comparison of 5 self-report intensity scales. *Pain* 2010;151:711-21.
- 14) Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al; American College 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* 2013;41:263-306.
- 15) Ahlers SJ, van Gulik L, van der Veen AM, et al. Comparison of different pain scoring systems in critically ill patients in a general ICU. *Crit Care* 2008;12:R15.
- 16) Puntillo K, Nelson JE, Weissman D, et al. Palliative care in the ICU: relief of pain, dyspnea, and thirst—a report from the IPAL-ICU Advisory Board. *Intensive Care Med* 2014;40:235-48.
- 17) Aissaoui Y, Zeggwagh AA, Zekraoui A, et al. Validation of a behavioral pain scale in critically ill, sedated, and mechanically ventilated patients. *Anesth Analg* 2005;101:1470-6.
- 18) Ahlers SJ, van der Veen AM, van Dijk M, et al. The use of the Behavioral Pain Scale to assess pain in conscious sedated patients. *Anesth Analg* 2010;110:127-33.
- 19) Gélinas C, Fillion L, Puntillo KA, et al. Validation of the critical-care pain observation tool in adult patients. *Am J Crit Care* 2006;15:420-7.
- 20) Gélinas C, Johnston C. Pain assessment in the critically ill ventilated adult: validation of the Critical-Care Pain Observation Tool and physiologic indicators. *Clin J Pain* 2007;23:497-505.
- 21) Marmo L, Fowler S. Pain assessment tool in the critically ill post-open heart surgery patient population. *Pain Manag Nurs* 2010;11:134-40.
- 22) Payen JF, Bru O, Bosson JL, et al. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit Care Med* 2001;29:2258-63.
- 23) Young J, Siffleet J, Nikolett S, et al. Use of a Behavioural Pain Scale to assess pain in ventilated, unconscious and/or sedated patients. *Intensive Crit Care Nurs* 2006;22:32-9.
- 24) Gélinas C, Arbour C. Behavioral and physiologic indicators during a nociceptive procedure in conscious and unconscious mechanically ventilated adults: similar or different? *J Crit Care* 2009;24:628.e7-17.
- 25) Gélinas C, Fillion L, Puntillo KA. Item selection and content validity of the Critical-Care Pain Observation Tool for non-verbal adults. *J Adv Nurs* 2009;65:203-16.
- 26) Gélinas C, Harel F, Fillion L, et al. Sensitivity and specificity of the critical-care pain observation tool for the detection of pain in intubated adults after cardiac surgery. *J Pain Symptom Manage* 2009;37:58-67.
- 27) Chanques G, Jaber S, Barbotte E, et al. Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2006;34:1691-9.
- 28) Arbour C, Gélinas C, Michaud C. Impact of the implementation of the Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT) on pain management and clinical outcomes in mechanically ventilated trauma intensive care unit patients: a pilot study. *J Trauma Nurs* 2011;18:52-60.
- 29) 日本呼吸療法医学会, 人工呼吸中の鎮静ガイドライン作成委員会, 妙中信之, 他. 人工呼吸中の鎮静のためのガイドライン. *人工呼吸* 2007;24:146-67.
- 30) Siffleet J, Young J, Nikolett S, et al. Patients' self-report of procedural pain in the intensive care unit. *J Clin Nurs* 2007;16:2142-8.
- 31) Herr K, Coyne PJ, Key T, et al; American Society for Pain Management Nursing. Pain assessment in the nonverbal patient: position statement with clinical practice recommendations. *Pain Manag Nurs* 2006;7:44-52.
- 32) 平賀一陽, 並木昭義, 福井次矢, 他. 疼痛のアセスメント. 日本緩和医療学会・がん疼痛治療ガイドライン作成委員会編. *Evidence-Based Medicineに則ったがん疼痛治療ガイドライン*. 東京: 真興交易; 2002. p. 12-4.
- 33) Saeki H, Ishimura H, Higashi H, et al. Postoperative management using intensive patient-controlled epidural analgesia and early rehabilitation after an esophagectomy. *Surg Today* 2009;39:476-80.
- 34) 佐藤 新, 佐藤明日香, 渡辺浩規, 他. ICUにおける食道癌術後の呼吸器合併症に対する早期離床の効果. *日看会論集: 成人看 I* 2011;41:244-7.
- 35) 大沢朗子, 中西絵里, 佐藤 啓, 他. PCEAによる術後疼痛コントロールにおける自己管理法と看護師管理法の



- 比較. 日看会論集：成人看I 2009;39:85-7.
- 36) Puntillo KA, White C, Morris AB, et al. Patients' perceptions and responses to procedural pain: results from Thunder Project II. *Am J Crit Care* 2001;10:238-51.
  - 37) Stotts NA, Puntillo K, Stanik-Hutt J, et al. Does age make a difference in procedural pain perceptions and responses in hospitalized adults? *Acute Pain* 2007;9:125-34.
  - 38) Arroyo-Novoa CM, Figueroa-Ramos MI, Puntillo KA, et al. Pain related to tracheal suctioning in awake acutely and critically ill adults: a descriptive study. *Intensive Crit Care Nurs* 2008;24:20-7.
  - 39) Puntillo KA, Wild LR, Morris AB, et al. Practices and predictors of analgesic interventions for adults undergoing painful procedures. *Am J Crit Care* 2002;11:415-29.
  - 40) Puntillo KA, Max A, Timsit JF, et al. Determinants of procedural pain intensity in the intensive care unit. The Europain® study. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:39-47.
  - 41) Friesner SA, Curry DM, Moddeman GR. Comparison of two pain-management strategies during chest tube removal: relaxation excise with opioids and opioids alone. *Heart Lung* 2006;35:269-76.
  - 42) Joshi VS, Chauhan S, Kiran U, et al. Comparison of analgesic efficacy of fentanyl and sufentanil for chest tube removal after cardiac surgery. *Ann Card Anaesth* 2007;10:42-5.
  - 43) Memis D, Inal MT, Kavalci G, et al. Intravenous paracetamol reduced the use of opioids, extubation time, and opioid-related adverse effects after major surgery in intensive care unit. *J Crit Care* 2010;25:458-62.
  - 44) Guggenberger H, Schroeder TH, Vonthein R, et al. Remifentanyl or sufentanil for coronary surgery: comparison of postoperative respiratory impairment. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23:832-40.
  - 45) Erstad BL, Puntillo K, Gilbert HC, et al. Pain management principles in the critically ill. *Chest* 2009;135:1075-86.
  - 46) Pandey CK, Bose N, Garg G, et al. Gabapentin for the treatment of pain in guillain-barré syndrome: a double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *Anesth Analg* 2002;95:1719-23.
  - 47) Pandey CK, Raza M, Tripathi M, et al. The comparative evaluation of gabapentin and carbamazepine for pain management in guillain-barré syndrome patients in the intensive care unit. *Anesth Analg* 2005;101:220-5.
  - 48) Yu L, Ran B, Li M, et al. Gabapentin and pregabalin in the management of postoperative pain after lumbar spinal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2013;38:1947-52.
  - 49) Dauri M, Faria S, Gatti A, et al. Gabapentin and pregabalin for the acute post-operative pain management. A systematic-narrative review of the recent clinical evidences. *Curr Drug Targets* 2009;10:716-33.
  - 50) Rapanos T, Murphy P, Szalai JP, et al. Rectal indomethacin reduces postoperative pain and morphine use after cardiac surgery. *Can J Anaesth* 1999;46:725-30.
  - 51) Hynninen MS, Cheng DC, Hossain I, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in treatment of postoperative pain after cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2000;47:1182-7.
  - 52) Maddali MM, Kurian E, Fahr J. Extubation time, hemodynamic stability, and postoperative pain control in patients undergoing coronary artery bypass surgery: an evaluation of fentanyl, remifentanyl, and nonsteroidal antiinflammatory drugs with propofol for perioperative and postoperative management. *J Clin Anesth* 2006;18:605-10.
  - 53) Guillou N, Tanguy M, Seguin P, et al. The effects of small-dose ketamine on morphine consumption in surgical intensive care unit patients after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2003;97:843-7.
  - 54) Schmittner MD, Vajkoczy SL, Horn P, et al. Effects of fentanyl and S(+)-ketamine on cerebral hemodynamics, gastrointestinal motility, and need of vasopressors in patients with intracranial pathologies: a pilot study. *J Neurosurg Anesthesiol* 2007;19:257-62.
  - 55) Shiokawa Y, Iwasaki E, Okuda T, et al. Management of postoperative pain with propofol and epidural morphine after esophagectomy. *Acta medica Kinki University* 2005;30:7-11.
  - 56) 高須宏江. 腹部大動脈瘤の麻酔：循環動態安定と術後鎮痛対策のために硬膜外麻酔併用全身麻酔. *LiSA* 2002;11:1104-10.
  - 57) Meyer MJ, Krane EJ, Goldschneider KR, et al. Case report: neurological complications associated with epidural analgesia in children: a report of 4 cases of ambiguous etiologies. *Anesth Analg* 2012;115:1365-70.
  - 58) Nishimori M, Low JH, Zheng H, et al. Epidural pain relief versus systemic opioid-based pain relief for abdominal aortic surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD005059.
  - 59) Rigg JR, Jamrozik K, Myles PS, et al; MASTER Anaesthesia Trial Study Group. Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:1276-82.
  - 60) Park WY, Thompson JS, Lee KK. Effect of epidural anesthesia and analgesia on perioperative outcome: a randomized, controlled Veterans Affairs cooperative study. *Ann Surg* 2001;234:560-9.
  - 61) Peyton PJ, Myles PS, Silbert BS, et al. Perioperative epidural analgesia and outcome after major abdominal surgery in high-risk patients. *Anesth Analg* 2003;96:548-54.
  - 62) Luketich JD, Land SR, Sullivan EA, et al. Thoracic epidural versus intercostal nerve catheter plus patient-controlled analgesia: a randomized study. *Ann Thorac Surg* 2005;79:1845-9.
  - 63) Ali M, Winter DC, Hanly AM, et al. Prospective, randomized, controlled trial of thoracic epidural or patient-controlled opiate analgesia on perioperative quality of life. *Br J Anaesth* 2010;104:292-7.
  - 64) Jottard KJ, van Berlo C, Jeuken L, et al; ERAS group. Changes in outcome during implementation of a fast-track colonic surgery project in a university-affiliated general teaching hospital: advantages reached with ERAS (Enhanced Recovery After Surgery project) over a 1-year period. *Dig Surg* 2008;25:335-8.
  - 65) Rudin A, Flisberg P, Johansson J, et al. Thoracic epidural analgesia or intravenous morphine analgesia after thoracoabdominal esophagectomy: a prospective follow-up of 201 patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;19:350-7.
  - 66) Wahlander S, Frumento RJ, Wagener G, et al. A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study of dexmedetomidine as an adjunct to

- epidural analgesia after thoracic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;19:630-5.
- 67) Turker G, Goren S, Bayram S, et al. Comparison of lumbar epidural tramadol and lumbar epidural morphine for pain relief after thoracotomy: a repeated-dose study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;19:468-74.
  - 68) Beattie WS, Badner NH, Choi P. Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2001;93:853-8.
  - 69) Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, et al. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *JAMA* 2003;290:2455-63.
  - 70) Bulger EM, Edwards T, Klotz P, et al. Epidural analgesia improves outcome after multiple rib fractures. *Surgery* 2004;136:426-30.
  - 71) Carrier FM, Turgeon AF, Nicole PC, et al. Effect of epidural analgesia in patients with traumatic rib fractures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth* 2009;56:230-42.
  - 72) Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al; Task Force of the American College of Critical Care Medicine (ACCM) of the Society of Critical Care Medicine (SCCM), American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), American College of Chest Physicians. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002;30:119-41.
  - 73) Karabinis A, Mandragos K, Stergiopoulos S, et al. Safety and efficacy of analgesia-based sedation with remifentanyl versus standard hypnotic-based regimens in intensive care unit patients with brain injuries: a randomised, controlled trial [ISRCTN50308308]. *Crit Care* 2004;8:R268-80.
  - 74) Devlin JW, Roberts RJ. Pharmacology of commonly used analgesics and sedatives in the ICU: benzodiazepines, propofol, and opioids. *Crit Care Clin* 2009;25:431-49, vii.
  - 75) Muellejans B, López A, Cross MH, et al. Remifentanyl versus fentanyl for analgesia based sedation to provide patient comfort in the intensive care unit: a randomized, double-blind controlled trial [ISRCTN43755713]. *Crit Care* 2004;8:R1-R11.
  - 76) 日本呼吸療法医学会・多施設共同研究委員会. ARDSに対するClinical Practice Guideline第2版. 人工呼吸 2004;21:44-61.
  - 77) Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:126-34.
  - 78) Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, et al. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999;27:2609-15.
  - 79) Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, et al. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000;342:1471-7.
  - 80) Treggiari MM, Romand JA, Yanez ND, et al. Randomized trial of light versus deep sedation on mental health after critical illness. *Crit Care Med* 2009;37:2527-34.
  - 81) Jones C, Griffiths RD, Humphris G, et al. Memory, delusions, and the development of acute posttraumatic stress disorder-related symptoms after intensive care. *Crit Care Med* 2001;29:573-80.
  - 82) Hughes CG, Girard TD, Pandharipande PP. Daily sedation interruption versus targeted light sedation strategies in ICU patients. *Crit Care Med* 2013;41 (9 Suppl 1):S39-45.
  - 83) Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, et al; Sedation Practice in Intensive Care Evaluation Study Investigators, Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Early goal-directed sedation versus standard sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a pilot study. *Crit Care Med* 2013;41:1983-91.
  - 84) 日本集中治療医学会規格・安全対策委員会, 日本集中治療医学会看護部会. ICUにおける鎮痛・鎮静に関するアンケート調査. 日集中医誌 2012;19:99-106.
  - 85) Miller MA, Krein SL, George CT, et al. Diverse attitudes to and understandings of spontaneous awakening trials: results from a statewide quality improvement collaborative. *Crit Care Med* 2013;41:1976-82.
  - 86) Wunsch H, Kahn JM, Kramer AA, et al. Use of intravenous infusion sedation among mechanically ventilated patients in the United States. *Crit Care Med* 2009;37:3031-9.
  - 87) Szumita PM, Baroletti SA, Anger KE, et al. Sedation and analgesia in the intensive care unit: evaluating the role of dexmedetomidine. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:37-44.
  - 88) Tan JA, Ho KM. Use of dexmedetomidine as a sedative and analgesic agent in critically ill adult patients: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2010;36:926-39.
  - 89) Mehta S, McCullagh I, Burry L. Current sedation practices: lessons learned from international surveys. *Crit Care Clin* 2009;25:471-88.
  - 90) Patel RP, Gambrell M, Speroff T, et al. Delirium and sedation in the intensive care unit: survey of behaviors and attitudes of 1384 healthcare professionals. *Crit Care Med* 2009;37:825-32.
  - 91) Salluh JI, Dal-Pizzol F, Mello PV, et al; Brazilian Research in Intensive Care Network. Delirium recognition and sedation practices in critically ill patients: a survey on the attitudes of 1015 Brazilian critical care physicians. *J Crit Care* 2009;24:556-62.
  - 92) 矢後和夫, 佐川賢一編. 肝障害時の薬剤投与上の注意点. 石井公道監修. 肝機能低下時の薬剤使用ガイドブック. 東京:じほう;2004. p. 102-3.
  - 93) 河村宜克. 腎不全患者の鎮静と鎮痛(慢性腎不全も含む). 救急集中治療 2009;21:441-4.
  - 94) Servin F, Cockshott ID, Farinotti R, et al. Pharmacokinetics of propofol infusions in patients with cirrhosis. *Br J Anaesth* 1990;65:177-83.
  - 95) Servin F, Demonts JM, Haberer JP, et al. Pharmacokinetics and protein binding of propofol in patients with cirrhosis. *Anesthesiology* 1988;69:887-91.
  - 96) Ickx B, Cockshott ID, Barvais L, et al. Propofol infusion for induction and maintenance of anaesthesia in patients with end-stage renal disease. *Br J Anaesth* 1998;81:854-60.
  - 97) Costela JL, Jiménez R, Calvo R, et al. Serum protein binding of propofol in patients with renal failure or hepatic cirrhosis. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:741-5.
  - 98) ホスピーラ. プレセデックス® 静注液 200  $\mu$ g [添付文書].

- 2010年8月改訂(第4版).
- 99) Hobbs WR, Rall TW, Verdoorn TA. Hypnotics and sedatives; Ethanol. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, et al, editors. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 9th Ed. New York: McGraw-Hill; 1996. p. 362-73.
  - 100) Costa E. The Pennsylvania State University College of Medicine. 1987 B.B. Brodie lecture "Polytypic signaling at GABAergic synapses". *Life Sci* 1988;42:1407-17.
  - 101) Young CC, Prielipp RC. Benzodiazepines in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2001;17:843-62.
  - 102) Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shader RI. Clinical pharmacokinetics of anxiolytics and hypnotics in the elderly. Therapeutic considerations (Part I). *Clin Pharmacokinet* 1991;21:165-77.
  - 103) 花岡一雄, 田上 恵, 稲田 豊, 他. Midazolamの臨床薬理学的検討—第1相試験—. *臨薬理* 1983;14:573-91.
  - 104) Kanto JH. Midazolam: the first water-soluble benzodiazepine. Pharmacology, pharmacokinetics and efficacy in insomnia and anesthesia. *Pharmacotherapy* 1985;5:138-55.
  - 105) 田中輝明, 小山 司. ベンゾジアゼピンの鎮静作用—効用と危険性—. *臨精医* 2006;35:1647-52.
  - 106) Barr J, Zomorodi K, Bertaccini EJ, et al. A double-blind, randomized comparison of i.v. lorazepam versus midazolam for sedation of ICU patients via a pharmacologic model. *Anesthesiology* 2001;95:286-98.
  - 107) Kumar A, Bleck TP. Intravenous midazolam for the treatment of refractory status epilepticus. *Crit Care Med* 1992;20:483-8.
  - 108) Forster A, Gardaz JP, Suter PM, et al. Respiratory depression by midazolam and diazepam. *Anesthesiology* 1980;53:494-7.
  - 109) Baber R, Hobbes A, Munro IA, et al. Midazolam as an intravenous induction agent for general anaesthesia: a clinical trial. *Anaesth Intensive Care* 1982;10:29-35.
  - 110) Bailey PL, Pace NL, Ashburn MA, et al. Frequent hypoxemia and apnea after sedation with midazolam and fentanyl. *Anesthesiology* 1990;73:826-30.
  - 111) Shafer A. Complications of sedation with midazolam in the intensive care unit and a comparison with other sedative regimens. *Crit Care Med* 1998;26:947-56.
  - 112) Battaglia J. Pharmacological management of acute agitation. *Drugs* 2005;65:1207-22.
  - 113) Morita T, Tei Y, Inoue S. Correlation of the dose of midazolam for symptom control with administration periods: the possibility of tolerance. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:369-75.
  - 114) 西山友貴, 平崎盟人, 尾高康夫, 他. ミダゾラム持続静注による人工呼吸中の鎮静法に関する検討. *ICUとCCU* 1993;17:493-9.
  - 115) Hyland R, Osborne T, Payne A, et al. In vitro and in vivo glucuronidation of midazolam in humans. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67:445-54.
  - 116) Johnson TN, Rostami-Hodjegan A, Goddard JM, et al. Contribution of midazolam and its 1-hydroxy metabolite to preoperative sedation in children: a pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. *Br J Anaesth* 2002;89:428-37.
  - 117) Swart EL, Zuideveld KP, de Jongh J, et al. Population pharmacodynamic modelling of lorazepam- and midazolam-induced sedation upon long-term continuous infusion in critically ill patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62:185-94.
  - 118) Swart EL, de Jongh J, Zuideveld KP, et al. Population pharmacokinetics of lorazepam and midazolam and their metabolites in intensive care patients on continuous venovenous hemofiltration. *Am J Kidney Dis* 2005;45:360-71.
  - 119) Swart EL, Zuideveld KP, de Jongh J, et al. Comparative population pharmacokinetics of lorazepam and midazolam during long-term continuous infusion in critically ill patients. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:135-45.
  - 120) Greenblatt DJ, Abernethy DR, Locniskar A, et al. Effect of age, gender, and obesity on midazolam kinetics. *Anesthesiology* 1984;61:27-35.
  - 121) Oldenhof H, de Jong M, Steenhoek A, et al. Clinical pharmacokinetics of midazolam in intensive care patients, a wide interpatient variability? *Clin Pharmacol Ther* 1988;43:263-9.
  - 122) Bauer TM, Ritz R, Haberthür C, et al. Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *Lancet* 1995;346:145-7.
  - 123) 今泉 均, 山本修司, 金子正光. 鎮静薬の投与方法—腎不全, 肝不全, 血液浄化法との関連—. *ICUとCCU* 1997;21:635-41.
  - 124) Barr J, Donner A. Optimal intravenous dosing strategies for sedatives and analgesics in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 1995;11:827-47.
  - 125) Barr J. Propofol: a new drug for sedation in the intensive care unit. *Int Anesthesiol Clin* 1995;33:131-54.
  - 126) Cox CE, Reed SD, Govert JA, et al. Economic evaluation of propofol and lorazepam for critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2008;36:706-14.
  - 127) McKeage K, Perry CM. Propofol: a review of its use in intensive care sedation of adults. *CNS Drugs* 2003;17:235-72.
  - 128) Marik PE. Propofol: therapeutic indications and side-effects. *Curr Pharm Des* 2004;10:3639-49.
  - 129) 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.
  - 130) Bailie GR, Cockshott ID, Douglas EJ, et al. Pharmacokinetics of propofol during and after long-term continuous infusion for maintenance of sedation in ICU patients. *Br J Anaesth* 1992;68:486-91.
  - 131) Carson SS, Kress JP, Rodgers JE, et al. A randomized trial of intermittent lorazepam versus propofol with daily interruption in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2006;34:1326-32.
  - 132) Barr J, Egan TD, Sandoval NF, et al. Propofol dosing regimens for ICU sedation based upon an integrated pharmacokinetic-pharmacodynamic model. *Anesthesiology* 2001;95:324-33.
  - 133) Tanios MA, de Wit M, Epstein SK, et al. Perceived barriers to the use of sedation protocols and daily sedation interruption: a multidisciplinary survey. *J Crit Care* 2009;24:66-73.
  - 134) McCollum JS, Dundee JW, Halliday NJ, et al. Dose response studies with propofol ('Diprivan') in unpremedicated patients. *Postgrad Med J* 1985;61 Suppl 3:85-7.
  - 135) Riker RR, Fraser GL. Adverse events associated with sedatives, analgesics, and other drugs that provide patient comfort in the intensive care unit. *Pharmacotherapy* 2005;25(5 Pt 2):8S-18.
  - 136) Walder B, Tramèr MR, Seeck M. Seizure-like phenomena and propofol: a systematic review.

- Neurology 2002;58:1327-32.
- 137) Iyer VN, Hoel R, Rabinstein AA. Propofol infusion syndrome in patients with refractory status epilepticus: an 11-year clinical experience. *Crit Care Med* 2009;37:3024-30.
  - 138) Parviainen I, Uusaro A, Kälviäinen R, et al. Propofol in the treatment of refractory status epilepticus. *Intensive Care Med* 2006;32:1075-9.
  - 139) Simmons BP. CDC guidelines for the prevention and control of nosocomial infections. Guideline for prevention of intravascular infections. *Am J Infect Control* 1983;11:183-99.
  - 140) Fong JJ, Sylvia L, Ruthazer R, et al. Predictors of mortality in patients with suspected propofol infusion syndrome. *Crit Care Med* 2008;36:2281-7.
  - 141) Diedrich DA, Brown DR. Analytic reviews: propofol infusion syndrome in the ICU. *J Intensive Care Med* 2011;26:59-72.
  - 142) Vasile B, Rasulo F, Candiani A, et al. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med* 2003;29:1417-25.
  - 143) Merz TM, Regli B, Rothen HU, et al. Propofol infusion syndrome—a fatal case at a low infusion rate. *Anesth Analg* 2006;103:1050.
  - 144) 泰地和子. 集中治療における新しい鎮静薬 塩酸デクスメトミジン(プレセデックス)の薬理学的特徴と臨床試験成績. *日薬理誌* 2004;124:171-9.
  - 145) Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia* 1999;54:146-65.
  - 146) Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs* 2000;59:263-8.
  - 147) Tritsch AE, Welte M, von Homeyer P, et al. Bispectral index-guided sedation with dexmedetomidine in intensive care: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled phase II study. *Crit Care Med* 2002;30:1007-14.
  - 148) Belleville JP, Ward DS, Bloor BC, et al. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. I. Sedation, ventilation, and metabolic rate. *Anesthesiology* 1992;77:1125-33.
  - 149) Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, et al; Dexmedetomidine for Long-Term Sedation Investigators. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA* 2012;307:1151-60.
  - 150) Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al; SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009;301:489-99.
  - 151) Venn RM, Karol MD, Grounds RM. Pharmacokinetics of dexmedetomidine infusions for sedation of postoperative patients requiring intensive care. *Br J Anaesth* 2002;88:669-75.
  - 152) Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R, et al. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia* 1999;54:1136-42.
  - 153) Venn RM, Hell J, Grounds RM. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Crit Care* 2000;4:302-8.
  - 154) Martin E, Ramsay G, Mantz J, et al. The role of the alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine in postsurgical sedation in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2003;18:29-41.
  - 155) Venn M, Newman J, Grounds M. A phase II study to evaluate the efficacy of dexmedetomidine for sedation in the medical intensive care unit. *Intensive Care Med* 2003;29:201-7.
  - 156) Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, et al. The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998;114:541-8.
  - 157) Needham DM, Korupolu R, Zanni JM, et al. Early physical medicine and rehabilitation for patients with acute respiratory failure: a quality improvement project. *Arch Phys Med Rehabil* 2010;91:536-42.
  - 158) Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1874-82.
  - 159) Schweickert WD, Gehlbach BK, Pohlman AS, et al. Daily interruption of sedative infusions and complications of critical illness in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004;32:1272-6.
  - 160) Shehabi Y, Chan L, Kadiman S, et al; Sedation Practice in Intensive Care Evaluation (SPICE) Study Group investigators. Sedation depth and long-term mortality in mechanically ventilated critically ill adults: a prospective longitudinal multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2013;39:910-8.
  - 161) Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, et al; Sedation Practice in Intensive Care Evaluation (SPICE) Study Investigators; ANZICS Clinical Trials Group. Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:724-31.
  - 162) Kress JP, Vinayak AG, Levitt J, et al. Daily sedative interruption in mechanically ventilated patients at risk for coronary artery disease. *Crit Care Med* 2007;35:365-71.
  - 163) Terao Y, Miura K, Saito M, et al. Quantitative analysis of the relationship between sedation and resting energy expenditure in postoperative patients. *Crit Care Med* 2003;31:830-3.
  - 164) Hall RI, MacLaren C, Smith MS, et al. Light versus heavy sedation after cardiac surgery: myocardial ischemia and the stress response. *Maritime Heart Centre and Dalhousie University. Anesth Analg* 1997;85:971-8.
  - 165) Kress JP, Gehlbach B, Lacy M, et al. The long-term psychological effects of daily sedative interruption on critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1457-61.
  - 166) Samuelson KA, Lundberg D, Fridlund B. Stressful experiences in relation to depth of sedation in mechanically ventilated patients. *Nurs Crit Care* 2007;12:93-104.
  - 167) Samuelson K, Lundberg D, Fridlund B. Memory in relation to depth of sedation in adult mechanically ventilated intensive care patients. *Intensive Care Med* 2006;32:660-7.
  - 168) Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, et al. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J* 1974;2:656-9.
  - 169) Robinson BR, Berube M, Barr J, et al. Psychometric analysis of subjective sedation scales in critically ill adults. *Crit Care Med* 2013;41(9 Suppl 1):S16-29.
  - 170) Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, et al. The Richmond

- Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1338-44.
- 171) Riker RR, Picard JT, Fraser GL. Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients. *Crit Care Med* 1999;27:1325-9.
- 172) Deogaonkar A, Gupta R, DeGeorgia M, et al. Bispectral Index monitoring correlates with sedation scales in brain-injured patients. *Crit Care Med* 2004;32:2403-6.
- 173) Ely EW, Truman B, Shintani A, et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA* 2003;289:2983-91.
- 174) Riker RR, Fraser GL, Simmons LE, et al. Validating the Sedation-Agitation Scale with the Bispectral Index and Visual Analog Scale in adult ICU patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2001;27:853-8.
- 175) Arias-Rivera S, Sánchez-Sánchez Mdel M, Santos-Díaz R, et al. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on weaning outcome. *Crit Care Med* 2008;36:2054-60.
- 176) Ström T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet* 2010;375:475-80.
- 177) Dahaba AA, Grabner T, Rehak PH, et al. Remifentanyl versus morphine analgesia and sedation for mechanically ventilated critically ill patients: a randomized double blind study. *Anesthesiology* 2004;101:640-6.
- 178) Shehabi Y, Grant P, Wolfenden H, et al. Prevalence of delirium with dexmedetomidine compared with morphine based therapy after cardiac surgery: a randomized controlled trial (DEXmedetomidine COMpared to Morphine-DEXCOM Study). *Anesthesiology* 2009;111:1075-84.
- 179) Nguyen NQ, Chapman MJ, Fraser RJ, et al. The effects of sedation on gastric emptying and intra-gastric meal distribution in critical illness. *Intensive Care Med* 2008;34:454-60.
- 180) Yukioka H, Tanaka M, Fujimori M. Recovery of bowel motility after high dose fentanyl or morphine anaesthesia for cardiac surgery. *Anaesthesia* 1990;45:353-6.
- 181) Story SK, Chamberlain RS. A comprehensive review of evidence-based strategies to prevent and treat postoperative ileus. *Dig Surg* 2009;26:265-75.
- 182) Hall RI, Sandham D, Cardinal P, et al; Study Investigators. Propofol vs midazolam for ICU sedation: a Canadian multicenter randomized trial. *Chest* 2001;119:1151-9.
- 183) Ho KM, Ng JY. The use of propofol for medium and long-term sedation in critically ill adult patients: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2008;34:1969-79.
- 184) Ruokonen E, Parviainen I, Jakob SM, et al; "Dexmedetomidine for Continuous Sedation" Investigators. Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2009;35:282-90.
- 185) Carrasco G, Cabré L, Sobrepere G, et al. Synergistic sedation with propofol and midazolam in intensive care patients after coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med* 1998;26:844-51.
- 186) Tonner PH, Wei C, Bein B, et al. Comparison of two bispectral index algorithms in monitoring sedation in postoperative intensive care patients. *Crit Care Med* 2005;33:580-4.
- 187) Frenzel D, Greim CA, Sommer C, et al. Is the bispectral index appropriate for monitoring the sedation level of mechanically ventilated surgical ICU patients? *Intensive Care Med* 2002;28:178-83.
- 188) American Psychiatric Association. せん妄, 痴呆, 健忘性障害, および他の認知障害. 高橋三郎, 大野裕, 柴俊幸訳. DSM-IV-TR, 精神疾患の診断・統計マニュアル第4版. 東京: 医学書院; 2007. p. 142-52.
- 189) Milbrandt EB, Deppen S, Harrison PL, et al. Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004;32:955-62.
- 190) Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, et al. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med* 2007;33:66-73.
- 191) Shehabi Y, Riker RR, Bokesch PM, et al; SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group. Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients. *Crit Care Med* 2010;38:2311-8.
- 192) Pisani MA, Kong SY, Kasl SV, et al. Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:1092-7.
- 193) 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.
- 194) Ouimet S, Riker R, Bergeron N, et al. Subsyndromal delirium in the ICU: evidence for a disease spectrum. *Intensive Care Med* 2007;33:1007-13.
- 195) van den Boogaard M, Schoonhoven L, van der Hoeven JG, et al. Incidence and short-term consequences of delirium in critically ill patients: A prospective observational cohort study. *Int J Nurs Stud* 2012;49:775-83.
- 196) Ely EW, Gautam S, Margolin R, et al. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med* 2001;27:1892-900.
- 197) Lat I, McMillian W, Taylor S, et al. The impact of delirium on clinical outcomes in mechanically ventilated surgical and trauma patients. *Crit Care Med* 2009;37:1898-905.
- 198) Mitasova A, Kostalova M, Bednarik J, et al. Poststroke delirium incidence and outcomes: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med* 2012;40:484-90.
- 199) Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP, et al. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit Care Med* 2010;38:1513-20.
- 200) Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, et al; BRAIN-ICU Study Investigators. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med* 2013;369:1306-16.
- 201) van den Boogaard M, Schoonhoven L, Evers AW, et al. Delirium in critically ill patients: impact on long-term health-related quality of life and cognitive functioning. *Crit Care Med* 2012;40:112-8.
- 202) Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, et al. Cognitive trajectories after postoperative delirium. *N Engl J Med* 2012;367:30-9.
- 203) Nouwen MJ, Klijn FA, van den Broek BT, et al. Emotional consequences of intensive care unit delirium and delusional memories after intensive care unit admission: a systematic review. *J Crit Care* 2012;27:199-211.
- 204) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition. VA,

- Arlington: American Psychiatric Association; 2013. p. 596-602.
- 205) Girard TD, Pandharipande PP, Ely EW. Delirium in the intensive care unit. *Crit Care* 2008;12 Suppl 3:S3.
- 206) Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, et al. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:479-84.
- 207) Spronk PE, Riekerk B, Hofhuis J, et al. Occurrence of delirium is severely underestimated in the ICU during daily care. *Intensive Care Med* 2009;35:1276-80.
- 208) Gusmao-Flores D, Salluh JI, Chalhub RA, et al. The Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) and Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) for the diagnosis of delirium: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Crit Care* 2012;16:R115.
- 209) Shi Q, Warren L, Saposnik G, et al. Confusion assessment method: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013;9:1359-70.
- 210) Neto AS, Nassar AP Jr, Cardoso SO, et al. Delirium screening in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2012;40:1946-51.
- 211) Plaschke K, von Haken R, Scholz M, et al. Comparison of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) with the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) for delirium in critical care patients gives high agreement rate(s). *Intensive Care Med* 2008;34:431-6.
- 212) Tomasi CD, Grandi C, Salluh J, et al. Comparison of CAM-ICU and ICDSC for the detection of delirium in critically ill patients focusing on relevant clinical outcomes. *J Crit Care* 2012;27:212-7.
- 213) Fagundes JA, Tomasi CD, Giombelli VR, et al. CAM-ICU and ICDSC agreement in medical and surgical ICU patients is influenced by disease severity. *PLoS One* 2012;7:e51010.
- 214) Tsuruta R, Fujimoto K, Shintani A, et al. ICUのためのせん妄評価法 (CAM-ICU) トレーニング・マニュアル. 2002 [cited 2014 Jan 15]. Available from: [http://www.icudelirium.org/docs/CAM\\_ICU\\_training\\_Japanese.pdf](http://www.icudelirium.org/docs/CAM_ICU_training_Japanese.pdf)
- 215) 古賀雄二, 村田洋章, 山勢博彰. 日本語版CAM-ICUフローシートの妥当性と信頼性の検証. *山口医* 2014;63:93-101.
- 216) 卯野木健, 剣持雄二. ICDSCを使用したせん妄の評価. *看技* 2011;57:45-9.
- 217) van Eijk MM, van den Boogaard M, van Marum RJ, et al. Routine use of the confusion assessment method for the intensive care unit: a multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:340-4.
- 218) Reade MC, Eastwood GM, Peck L, et al. Routine use of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) by bedside nurses may underdiagnose delirium. *Crit Care Resusc* 2011;13:217-24.
- 219) Neufeld KJ, Leoutsakos JS, Sieber FE, et al. Evaluation of two delirium screening tools for detecting post-operative delirium in the elderly. *Br J Anaesth* 2013;111:612-8.
- 220) Woien H, Balsliemke S, Stubhaug A. The incidence of delirium in Norwegian intensive care units; deep sedation makes assessment difficult. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013;57:294-302.
- 221) Haenggi M, Blum S, Brechbuehl R, et al. Effect of sedation level on the prevalence of delirium when assessed with CAM-ICU and ICDSC. *Intensive Care Med* 2013;39:2171-9.
- 222) Scott P, McIlveney F, Mallice M. Implementation of a validated delirium assessment tool in critically ill adults. *Intensive Crit Care Nurs* 2013;29:96-102.
- 223) Law TJ, Leistikow NA, Hoofring L, et al. A survey of nurses' perceptions of the intensive care delirium screening checklist. *Dynamics* 2012;23:18-24.
- 224) van den Boogaard M, Pickkers P, Slooter AJ, et al. Development and validation of PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium in ICU patients) delirium prediction model for intensive care patients: observational multicentre study. *BMJ* 2012;344:e420.
- 225) Pisani MA, Murphy TE, Araujo KL, et al. Benzodiazepine and opioid use and the duration of intensive care unit delirium in an older population. *Crit Care Med* 2009;37:177-83.
- 226) Van Rompaey B, Elseviers MM, Schuurmans MJ, et al. Risk factors for delirium in intensive care patients: a prospective cohort study. *Crit Care* 2009;13:R77.
- 227) Stransky M, Schmidt C, Ganslmeier P, et al. Hypoactive delirium after cardiac surgery as an independent risk factor for prolonged mechanical ventilation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011;25:968-74.
- 228) Lin SM, Huang CD, Liu CY, et al. Risk factors for the development of early-onset delirium and the subsequent clinical outcome in mechanically ventilated patients. *J Crit Care* 2008;23:372-9.
- 229) Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, et al. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. *J Trauma* 2008;65:34-41.
- 230) McPherson JA, Wagner CE, Boehm LM, et al. Delirium in the cardiovascular ICU: exploring modifiable risk factors. *Crit Care Med* 2013;41:405-13.
- 231) Kress JP. The complex interplay between delirium, sepsis and sedation. *Crit Care* 2010;14:164.
- 232) Patel SB, Poston JT, Pohlman A, et al. Rapidly reversible, sedation-related delirium versus persistent delirium in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:658-65.
- 233) Skrobik Y, Leger C, Cossette M, et al. Factors predisposing to coma and delirium: fentanyl and midazolam exposure; CYP3A5, ABCB1, and ABCG2 genetic polymorphisms; and inflammatory factors. *Crit Care Med* 2013;41:999-1008.
- 234) Chlan LL, Weinert CR, Heiderscheid A, et al. Effects of patient-directed music intervention on anxiety and sedative exposure in critically ill patients receiving mechanical ventilatory support: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:2335-44.
- 235) Beaulieu-Boire G, Bourque S, Chagnon F, et al. Music and biological stress dampening in mechanically-ventilated patients at the intensive care unit ward—a prospective interventional randomized crossover trial. *J Crit Care* 2013;28:442-50.
- 236) Conrad C, Niess H, Jauch KW, et al. Overture for growth hormone: requiem for interleukin-6? *Crit Care Med* 2007;35:2709-13.
- 237) Zaal IJ, Spruyt CF, Peelen LM, et al. Intensive care unit environment may affect the course of delirium. *Intensive Care Med* 2013;39:481-8.
- 238) Van Rompaey B, Elseviers MM, Van Drom W, et al. The effect of earplugs during the night on the onset of delirium and sleep perception: a randomized controlled trial in intensive care patients. *Crit Care* 2012;16:R73.

- 239) Kamdar BB, King LM, Collop NA, et al. The effect of a quality improvement intervention on perceived sleep quality and cognition in a medical ICU. *Crit Care Med* 2013;41:800-9.
- 240) Skrobik Y, Ahern S, Leblanc M, et al. Protocolized intensive care unit management of analgesia, sedation, and delirium improves analgesia and subsyndromal delirium rates. *Anesth Analg* 2010;111:451-63.
- 241) Girard TD, Pandharipande PP, Carson SS, et al; MIND Trial Investigators. Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: the MIND randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 2010;38:428-37.
- 242) Wang W, Li HL, Wang DX, et al. Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2012;40:731-9.
- 243) van den Boogaard M, Schoonhoven L, van Achterberg T, et al. Haloperidol prophylaxis in critically ill patients with a high risk for delirium. *Crit Care* 2013;17:R9.
- 244) Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:2644-53.
- 245) Gamberini M, Bolliger D, Lurati Buse GA, et al. Rivastigmine for the prevention of postoperative delirium in elderly patients undergoing elective cardiac surgery—a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009;37:1762-8.
- 246) Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ, et al. Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care Med* 2010;38:419-27.
- 247) Ji F, Li Z, Nguyen H, et al. Perioperative dexmedetomidine improves outcomes of cardiac surgery. *Circulation* 2013;127:1576-84.
- 248) 工藤 明, 高瀬 肇, 片貝 宏. アルコール多飲者はICUでせん妄状態を起こしやすいのか? 日集中医誌 2011;18:355-62.
- 249) 小林敦子, 奥田裕子, 小谷 透, 他. ICUにおいて発症した譫妄に対するデクスメトミジンの治療効果の検討. 麻酔 2007;56:1155-60.
- 250) 新野哲也, 秦 光賢, 瀬在 明, 他. B型急性大動脈解離に対するクリニカルパスの効果—早期離床と肺酸化障害の予防効果—. 脈管学 2007;47:615-9.
- 251) 渋谷伸子, 奥寺 敬, 釈永清志, 他. ICUにおけるデクスメトミジン使用時の鎮静効果と循環変動. ICUとCCU 2006;30:963-9.
- 252) 清水 齋, 栗原将人, 三沢 学, 他. 高齢者における低侵襲冠動脈バイパス術の有効性: 術中および術後ICU経過からの検討. ICUとCCU 2000;24:511-6.
- 253) 山田貴允, 山本直人, 佐藤 勉, 他. 高齢者消化管手術後せん妄予測因子としての改訂長谷川式簡易知能評価スケールの評価. 日臨外会誌 2009;70:1249-54.
- 254) 加藤晃司, 山田桂吾, 前原瑞樹, 他. 救命救急センターにおけるせん妄に対するaripiprazoleの有効性と安全性の検討—抗精神病薬を投与したせん妄患者41名を対象とした後方視的研究—. 臨精薬理 2011;14:1363-70.
- 255) 大塚静香, 鎌倉やよい, 米田雅彦, 他. 食道がん術後患者におけるせん妄症状・睡眠・尿中PGE2排泄パターンとの関係. 日看科会誌 2006;26:11-8.
- 256) 石光美美子, 鎌倉やよい, 深田順子. 術後せん妄前駆症状観察ツール開発に関する基礎的研究: 術後せん妄症状の構造化. 日看科会誌 2006;26:74-83.
- 257) 田口豊恵, 中森美季, 林 朱美. 手術を受けた高齢者の睡眠評価—せん妄発症との関連性からの分析—. 日クリティカルケア看会誌 2010;6:55-62.
- 258) 江尻晴美. 活動型せん妄と低活動型せん妄に対する看護師の認識. 日集中医誌 2012;19:269-72.
- 259) 大西純子, 高見沢恵美子. 緊急入院をした循環器疾患患者とその家族へのせん妄ケアにおける看護師の認識と看護実践の阻害・促進要因. 日循環器看会誌 2010;6:50-8.
- 260) 増田さおり, ブルーナ明子. ICU看護師の看護師臨床経験によるせん妄予測の違い. 日看会論集: 成人看I 2010;40:157-9.
- 261) Bailey P, Thomsen GE, Spuhler VJ, et al. Early activity is feasible and safe in respiratory failure patients. *Crit Care Med* 2007;35:139-45.
- 262) Pohlman MC, Schweickert WD, Pohlman AS, et al. Feasibility of physical and occupational therapy beginning from initiation of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2010;38:2089-94.
- 263) Morris PE, Goad A, Thompson C, et al. Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2008;36:2238-43.
- 264) Burtin C, Clerckx B, Robbeets C, et al. Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. *Crit Care Med* 2009;37:2499-505.
- 265) Garzon-Serrano J, Ryan C, Waak K, et al. Early mobilization in critically ill patients: patients' mobilization level depends on health care provider's profession. *PMR* 2011;3:307-13.
- 266) Damluji A, Zanni JM, Manthey E, et al. Safety and feasibility of femoral catheters during physical rehabilitation in the intensive care unit. *J Crit Care* 2013;28:535.e9-15.
- 267) Camargo Pires-Neto R, Fogaça Kawaguchi YM, Sayuri Hirota A, et al. Very early passive cycling exercise in mechanically ventilated critically ill patients: physiological and safety aspects—a case series. *PLoS One* 2013;8:e74182.
- 268) Jackson JC, Ely EW, Morey MC, et al. Cognitive and physical rehabilitation of intensive care unit survivors: results of the RETURN randomized controlled pilot investigation. *Crit Care Med* 2012;40:1088-97.
- 269) Brummel NE, Girard TD, Ely EW, et al. Feasibility and safety of early combined cognitive and physical therapy for critically ill medical and surgical patients: the Activity and Cognitive Therapy in ICU (ACT-ICU) trial. *Intensive Care Med* 2014;40:370-9.
- 270) Balas MC, Vasilevskis EE, Burke WJ, et al. Critical care nurses' role in implementing the "ABCDE bundle" into practice. *Crit Care Nurse* 2012;32:35-8, 40-7;quiz 48.
- 271) Macht M, Wimbish T, Bodine C, et al. ICU-acquired swallowing disorders. *Crit Care Med* 2013;41:2396-405.
- 272) Brattebø G, Hofoss D, Flaatten H, et al. Effect of a scoring system and protocol for sedation on duration of patients' need for ventilator support in a surgical intensive care unit. *BMJ* 2002;324:1386-9.
- 273) De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Fangaio P, et al. Sedation algorithm in critically ill patients without acute brain injury. *Crit Care Med* 2005;33:120-7.
- 274) Adam C, Rosser D, Manji M. Impact of introducing a sedation management guideline in intensive care. *Anaesthesia* 2006;61:260-3.
- 275) Quenot JP, Ladoire S, Devoucoux F, et al. Effect of a nurse-implemented sedation protocol on the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*

- 2007;35:2031-6.
- 276) Robinson BR, Mueller EW, Henson K, et al. An analgesia-delirium-sedation protocol for critically ill trauma patients reduces ventilator days and hospital length of stay. *J Trauma* 2008;65:517-26.
- 277) Elliott R, McKinley S, Aitken LM, et al. The effect of an algorithm-based sedation guideline on the duration of mechanical ventilation in an Australian intensive care unit. *Intensive Care Med* 2006;32:1506-14.
- 278) Bucknall TK, Manias E, Presneill JJ. A randomized trial of protocol-directed sedation management for mechanical ventilation in an Australian intensive care unit. *Crit Care Med* 2008;36:1444-50.
- 279) Breen D, Karabinis A, Malbrain M, et al. Decreased duration of mechanical ventilation when comparing analgesia-based sedation using remifentanyl with standard hypnotic-based sedation for up to 10 days in intensive care unit patients: a randomised trial [SRCTN47583497]. *Crit Care* 2005;9:R200-10.
- 280) Mehta S, Meade MO, Hynes P, et al. A multicenter survey of Ontario intensive care unit nurses regarding the use of sedatives and analgesics for adults receiving mechanical ventilation. *J Crit Care* 2007;22:191-6.
- 281) Ethier C, Burry L, Martinez-Motta C, et al; Canadian Critical Care Trials Group. Recall of intensive care unit stay in patients managed with a sedation protocol or a sedation protocol with daily sedative interruption: a pilot study. *J Crit Care* 2011;26:127-32.
- 282) Fraser GL, Riker RR. Comfort without coma: changing sedation practices. *Crit Care Med* 2007;35:635-7.
- 283) Fry C, Edelman LS, Cochran A. Response to a nursing-driven protocol for sedation and analgesia in a burn-trauma ICU. *J Burn Care Res* 2009;30:112-8.
- 284) Chlan LL, Weinert CR, Skaar DJ, et al. Patient-controlled sedation: a novel approach to sedation management for mechanically ventilated patients. *Chest* 2010;138:1045-53.
- 285) Hager DN, Dinglas VD, Subhas S, et al. Reducing deep sedation and delirium in acute lung injury patients: a quality improvement project. *Crit Care Med* 2013;41:1435-42.
- 286) Jankouskas T, Bush MC, Murray B, et al. Crisis resource management: evaluating outcomes of a multi-disciplinary team. *Simul Healthc* 2007;2:96-101.
- 287) Vyt A. Interprofessional and transdisciplinary teamwork in health care. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24 Suppl 1:S106-9.
- 288) Zeltser MV, Nash DB. Approaching the evidence basis for aviation-derived teamwork training in medicine. *Am J Med Qual* 2010;25:13-23.
- 289) Majmudar A, Jain AK, Chaudry J, et al. High-performance teams and the physician leader: an overview. *J Surg Educ* 2010;67:205-9.
- 290) Mantous C, Nembhard IM, Hollingshead AB. Building effective critical care teams. *Crit Care* 2011;15:307.
- 291) Stead K, Kumar S, Schultz TJ, et al. Teams communicating through STEPPS. *Med J Aust* 2009;190:S128-32.
- 292) Meier AH, Boehler ML, McDowell CM, et al. A surgical simulation curriculum for senior medical students based on TeamSTEPPS. *Arch Surg* 2012;147:761-6.
- 293) Brock D, Abu-Rish E, Chiu CR, et al. Interprofessional education in team communication: working together to improve patient safety. *BMJ Qual Saf* 2013;22:414-23.
- 294) Resar R, Pronovost P, Haraden C, et al. Using a bundle approach to improve ventilator care processes and reduce ventilator-associated pneumonia. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2005;31:243-8.
- 295) Berriel-Cass D, Adkins FW, Jones P, et al. Eliminating nosocomial infections at Ascension Health. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2006;32:612-20.
- 296) Youngquist P, Carroll M, Farber M, et al. Implementing a ventilator bundle in a community hospital. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2007;33:219-25.
- 297) Rello J, Lode H, Cornaglia G, et al; VAP Care Bundle Contributors. A European care bundle for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2010;36:773-80.
- 298) 日本集中治療医学会ICU機能評価委員会. 人工呼吸器関連肺炎予防バンドル 2012改訂版. [cited 2010 Nov 12]. Available from: <http://www.jsicm.org/pdf/2010VAP.pdf>
- 299) Vasilevskis EE, Ely EW, Speroff T, et al. Reducing iatrogenic risks: ICU-acquired delirium and weakness—crossing the quality chasm. *Chest* 2010;138:1224-33.
- 300) Morandi A, Brummel NE, Ely EW. Sedation, delirium and mechanical ventilation: the 'ABCDE' approach. *Curr Opin Crit Care* 2011;17:43-9.
- 301) Schwab RJ. Disturbances of sleep in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 1994;10:681-94.
- 302) Little A, Ethier C, Ayas N, et al. A patient survey of sleep quality in the Intensive Care Unit. *Minerva Anestesiol* 2012;78:406-14.
- 303) Hu RF, Jiang XY, Zeng YM, et al. Effects of earplugs and eye masks on nocturnal sleep, melatonin and cortisol in a simulated intensive care unit environment. *Crit Care* 2010;14:R66.
- 304) Schelling G, Stoll C, Haller M, et al. Health-related quality of life and posttraumatic stress disorder in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998;26:651-9.
- 305) Schelling G, Richter M, Roozendaal B, et al. Exposure to high stress in the intensive care unit may have negative effects on health-related quality-of-life outcomes after cardiac surgery. *Crit Care Med* 2003;31:1971-80.
- 306) Granja C, Gomes E, Amaro A, et al; JMIP Study Group. Understanding posttraumatic stress disorder-related symptoms after critical care: the early illness amnesia hypothesis. *Crit Care Med* 2008;36:2801-9.
- 307) International association for the study of pain: IASP taxonomy. [cited 2013 December 1]. Available from: <http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698>
- 308) Anand KJ, Craig KD. New perspectives on the definition of pain. *Pain* 1996;67:3-6; discussion 209-11.
- 309) 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.
- 310) 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.
- 311) Huang Z, Chen YS, Yang ZL, et al. Dexmedetomidine versus midazolam for the sedation of patients with non-invasive ventilation failure. *Intern Med* 2012;51:2299-305.
- 312) Iber FL, Livak A, Kruss DM. Apnea and cardiopulmonary arrest during and after endoscopy. *J Clin Gastroenterol* 1992;14:109-13.



- 313) Bhananker SM, Posner KL, Cheney FW, et al. Injury and liability associated with monitored anesthesia care: a closed claims analysis. *Anesthesiology* 2006;104:228-34.
- 314) American Society of Anesthesiologists Task Force on Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists. Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. *Anesthesiology* 2002;96:1004-17.
- 315) American Society of Anesthesiologists. Standards for Basic Anesthetic Monitoring. [cited 2013 December 1]. Available from: <http://www.asahq.org/For-Members/-/media/For%20Members/documents/Standards%20Guidelines%20Stmnts/Basic%20Anesthetic%20Monitoring%202011.ashx>
- 316) da Silva PS, Fonseca MC. Unplanned endotracheal extubations in the intensive care unit: systematic review, critical appraisal, and evidence-based recommendations. *Anesth Analg* 2012;114:1003-14.
- 317) Bray K, Hill K, Robson W, et al; British Association of Critical Care Nurses. British Association of Critical Care Nurses position statement on the use of restraint in adult critical care units. *Nurs Crit Care* 2004;9:199-212.
- 318) Martin B, Mathisen L. Use of physical restraints in adult critical care: a bicultural study. *Am J Crit Care* 2005;14:133-42.
- 319) De Jonghe B, Constantin JM, Chanques G, et al; Group Interfaces Sédation. Physical restraint in mechanically ventilated ICU patients: a survey of French practice. *Intensive Care Med* 2013;39:31-7.
- 320) Hine K. The use of physical restraint in critical care. *Nurs Crit Care* 2007;12:6-11.
- 321) Maccioli GA, Dorman T, Brown BR, et al; American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. Clinical practice guidelines for the maintenance of patient physical safety in the intensive care unit: use of restraining therapies--American College of Critical Care Medicine Task Force 2001-2002. *Crit Care Med* 2003;31:2665-76.
- 322) 日本集中治療医学会看護部会. ICUにおける身体拘束(抑制)のガイドライン ~全国調査を基に~. 2010年12月. Available from: [http://square.umin.ac.jp/jsicmnd/icuguide\\_01.pdf](http://square.umin.ac.jp/jsicmnd/icuguide_01.pdf)

***Japanese guidelines for the management of Pain, Agitation, and Delirium in intensive care unit (J-PAD)***

Committee for the development of Japanese guidelines for the management of Pain, Agitation, and Delirium in intensive care unit, Japanese Society of Intensive Care Medicine

J Jpn Soc Intensive Care Med 2014;21:539-579.