

平成18年度（財）救急振興財団調査研究助成事業

救急救命士におけるより効果的な薬剤投与方法についての検討

財団法人救急振興財団 救急に関する調査研究事業
平成 18 年度助成対象事業完了報告書

調査研究従事者 田中秀治、前住智也

調査研究の名称：救急救命士におけるより効果的な薬剤投与方法についての検討

今回、我々は救急救命士による薬剤投与の実施に際し、迅速且つ効果的に薬剤投与を実施するためにアドレナリンの気管内投与がいかに効果的で時間短縮につながるか、又どのような資器材が必要かということについての研究・開発を行なうことを目的とした。

実施した内容は、1. 気管内投与に関する文献的考察、2. 気管内投与用資器材の開発、3. 従来の静脈内投与と気管内投与を比較とした。

1. 気管内投与に関する文献的考察において、日本のガイドラインにて条件によっては実施を推奨されている。2. 気管内投与用資器材の開発では、我々は現時点で発売されている高度シミュレーション人形に装着可能な気管内投与用肺モデルを開発した。3. 従来の静脈内投与と気管内投与を比較では経気管内投与群では薬剤投与まで 88 ± 6 秒に対して、経静脈投与群では 395 ± 86 秒 ($P < 0.05$) と投与時間に有意な差があった。

今後は気管内投与用のプレフィルドシリンジなどの専用製剤を開発する必要がある。また気管内投与の手技はさして難しくはなく、我々が開発したモデルで想定訓練も可能である。しかし、地域により気管挿管の適応が限られていること、1 隊の中で気管挿管・薬剤投与の両認定が必要であるといった問題点が挙げられるが、静脈路確保が困難な際の第 2 選択として考慮すべきと考えた。

A. 研究目的

平成 18 年 4 月より救急救命士の特定行為にアドレナリン 1 剤の薬剤投与が加わった。その中で今回、救急救命士の薬剤投与のうち気管内投与が見送られた理由として、トレーニングモデルが開発されていないこと、実技実習が行なえないことが挙げられている。

救急救命士に薬剤投与が可能になるなど、特定行為が増えたことから病院内と近い処置を行なうことができるようになったが、プレホスピタルでは最低 3 名の人員で実施するため、現場滞在時間が明らかに延長したといわれている。一刻を争う救急救命処置において蘇生率改善のためには処置までの時間が短くするという事は自明の理である。

今回は救急救命士による薬剤投与の実施に際し、迅速且つ効果的に薬剤投与を実施するためにアドレナリンの気管内投与がいかに効果的で時間短縮につながるか、又どのような資器材が必要かということについての研究・開発を行なうことを目的とした。

B. 研究方法

1. 気管内投与に関する文献的考察

過去の気管内投与における動物実験及び臨床研究報告等を集積し、気管内投与のエビデンスレベルを位置づけ、実際に救急救命士の処置拡大に対して有用かどうかを文献的に検討する。

2. 気管内投与用資器材の開発

今回、救急救命士によるアドレナリンの気管内投与が見送られた理由の一つとして、トレーニングモデルが開発されていないことが挙げられている。

現在、救急救命士のシミュレーション訓練で多く使用されている高度シミュレーション人形は気管内投与に対応していないために液体を滴下するとシミュレーター自体の故障や肺の劣化を起こす原因となってしまうていた。

今回は救急隊の想定訓練が可能な現存の高度シミュレーション人形に付加することができる気管内投与が実施可能なトレーニングモデルを開発することとした。

3. 従来の静脈内投与と気管内投与を比較

救急救命士が実施する薬剤投与は静脈路確保を実施したうえで行なわれる。しかしながら、救急隊の現場は病院内と違い、医療行為を実施するために環境が整えられているわけではなく、静脈穿刺2回という制限の中で全て成功させることができるわけではない。これを鑑み、気管内投与が可能となれば確実な気道確保をできる上に、薬剤投与も実施でき且つ時間短縮につながれると考えた。

そこで、気管挿管された状態から従来の「静脈路確保からアドレナリンの静脈投与」と「気管挿管からアドレナリンの気管内投与」の二つを薬剤投与までの時間で比較した。

対象は救急救命士民間養成校である国士舘大学体育学部スポーツ医科学科に在学中の学生であり、既に気管挿管、静脈路確保、アドレナリン1剤の薬剤投与を修了した者8人を対象とした。

使用したシミュレーション人形は、株式会社高研社製の高度シミュレーション人形セーブマンであり、想定は心肺停止とした。実施プロトコールは気管挿管された状態から開始し、一つ目の群は静脈路確保を実施し、その後アドレナリンを投与した。二つ目の群は挿入されている気管挿管からアドレナリンを気管内投与した(図1)。どちらの群も特定行為実施前後の指示要請や救命士報告は同様に行った。

2群間の比較には Student-t 検定を用い、危険率 5%未満を有意差有りとした。



図1：気管内投与をしている様子

C. 研究結果

1. 気管内投与に関する文献的考察

ILCOR—CoSTR: 2005 INTERNATIONAL CONSENSUS ON CARDIOPULMONARY RESUSCITATION (CPR) AND EMERGENCY CARDIOVASCULAR CARE (ECC) SCIENCE WITH TREATMENT RECOMMENDATIONS (心肺蘇生と心血管緊急治療における科学と治療推奨の2005年国際コンセンサス)の推奨では、静脈路が確保できない場合に薬剤投与のための代替経路として、気管チューブを通じて投与することができるが、気管内投与では血中濃度が不安定で、同じ薬剤が静脈投与よりも濃度がある程度低くなるとしている。

気管チューブからのアドレナリンの薬剤投与

心肺蘇生法実施中に気管内投与されたアドレナリン等量 (equipotent epinephrine dose) は静脈内投与量の3～10倍であった。5～10mlの0.9%食塩水で希釈されたアドレナリン(2～3mg)の気管支内投与により治療的血中濃度に達した。0.9%の生理食塩水よりむしろ水で希釈すると、アドレナリン気管内投与後の血中濃度がより高くなった。

CPR中の肺灌流量は通常のおよそ10～30%であり、肺内へのアドレナリン貯留を起こす。アドレナリンが多量に気管内投与された後に心拍出量が回復したとき、アドレナリンの肺から肺循環への遷延した再吸収が起きるかも知れず、高血圧、悪性不整脈、そして心室細動の再発を引き起こすかもしれない。

推奨される治療：

もし静脈路確保が遅れているか、あるいは確保できないなら、骨髄内投与(IO)を考慮すべきである。もし血管内経路(IV)の確保が遅れているか、あるいは確保できないなら、気管チューブを通して薬剤を投与する。直接気管チューブの中に薬剤を注入するのと比較して、経気管支的な注入には効果がない。0.9%生理食塩水の代わりに水で希釈すれば、薬剤吸収はより良くなるかもしれない。

日本版救急蘇生ガイドライン策定小委員会によれば、薬剤の気管内投与は静脈路、骨髄路が確保

できない場合、リドカイン、アドレナリン、アトロピン、ナロキソンについては、気管内投与が考慮される。その際の気管内投与の投与量は薬剤を気管内投与する際の一般的な投与量は静脈内投与の2~2.5倍の量である。5~10mLの精製水、または生理食塩水で希釈して投与すべきであるとしている。

その他の文献的検討

1) アドレナリンの気管内投与に関する動物実験 (表1)

① ET投与時には、10mLの溶媒が必要である (Redding)

→G2000の推奨する投与方法へ応用

② ET投与量はIVより高用量必要である

→IVの10倍量必要 (Roberts, G2000小児の推奨投与方法へ応用)

→高用量を必要とする他の実験 (Crespo, Manisterski)

→G2000推奨の根拠となるIVに対し2.5倍量のET投与を心肺停止モデルで検討した報告はなかったが、2001年にIVアドレナリン投与量:ETアドレナリン投与量が1:2.5の場合、120秒後にアドレナリン血中濃度がほぼ同じになるという報告あり (Mielke)

③ 気管内投与よりも気管支投与の有効性を示唆する実験

→気管チューブ内にカテーテルを挿入して投与する (G2000で推奨)

2) 心肺停止事例におけるアドレナリン気管内投与が有効であるという症例報告 (表2)

3症例の報告があり、全例とも静脈路確保困難であったことから、気管内投与を実行した。Guideline 2000の推奨する投与方法とは厳密には異なるが3例とも心拍が再開した。

3) 心肺停止事例におけるアドレナリンの気管内投与(ET)と静脈投与(IV)の比較 (臨床検討) (表3)

① 5個の研究が報告されている。統一した投与方法ではない。

② G2000以前ではETの方が優れているといった報告はない

→ET投与量が少ないのでは (Quinto, Schneiderの研究)

→10mLに希釈して投与したのか不明 (Mausner)

③ G2000以降、2個の報告あり

→IVに比較し2倍量のET投与を行っているにも拘わらず、心拍再開率、生存退院率はIV群に比較し有意に低い (Niemann)

→小児 (<21yrs) で有効性を示唆する報告あり (Guay)

→成人に検討では、IV群に比較すると劣るものの、ET投与群でも心拍再開症例あり→ET投与が無効とは言い切れない

4) アドレナリン気管内投与のその他の臨床的検討 (表4)

①非心肺停止患者における IV アドレナリン vs ET アドレナリンの比較

→初期の報告では ET 投与群で血行動態やアドレナリン血中濃度に変化がみられず、有効性に乏しかったが、最近の報告では、IV と同等の効果をj得るには高用量のアドレナリンが必要であるとの考えの傾向にある。

→これらの結果を心肺停止患者にj用する場合、心肺停止患者とは肺血流量が異なるので、気管j収に影j響があることを考慮すべきであるとの指摘あり。

②院外心肺停止事例で、G2000 の推奨する Epi2.5mg ET 投与の 2 倍の 5mg 投与の方が心拍再開率は高い傾向にあるという報告あり

表 1. エピネフリン(Epi)の気管j収の動物実験

No.	年	報告者	雑誌名	model	検討内容	Epi投与量	結果	備考
1.	1967	Redding	Anesth Analg 46; 253-8	dog, CPA	Epi ET投与時の希釈液の必要性	非希釈 Epi 1mg/1mL 希釈 Epi 1mg/10mL	希釈群で有意に心拍再開率↑(80%)	ET投与時は10mLの溶媒が必要
2	1978	Roberts	JACEP 7; 260-4	dog, non-CPA	ET EpiとIV Epi血行動態の比較	5-270μg/kg 5mLで希釈	ET群 60秒後にBP↑力価。ET;IV=1:10	ET投与有効。但しIVの10倍量必要
3	1984	Ralston	Ann Emerg Med 13; 79-86	dog, CPA	ET Epi投与法の検討	0.1mg/kg/10mL 気管, 気管支内投与	気管支内投与で有意に血圧上昇	吸引カテーテルを介して投与
4	1991	Crespo	Ann Emerg Med 20; 230-4	swine, CPA (VF)	ET Epi投与量別血行動態の比較	0.01mg/kg/3mL vs 0.1mg/kg/3mL	0.1mg: 血圧↑, Epi濃度↑(前の200倍)	ET投与には高用量のEpiが必要
5	1992	Mazke-reth	Crit Care Med 20; 1582-7	dog, non-CPA	ET Epiの投与法別血行動態の比較	0.02mg/kg/2mL	血圧上昇 気管支投与 > 気管投与	気管支投与の有用性を示唆
6	1994	Lucas	Resuscitation 27; 31-4	lambs	肺血流低下モデルでのEpiの気管j収	0.3μg/kg	Epi血中濃度は正常血流群と同等	CPA時のET投与でもEpiは充分j収される
7	2001	Mielke	Resuscitation 50; 103-8	pig, CPA	IV EpiとET Epiの投与法別Epi血中濃度比較	IV 20μg/kg ET 50μg/kg	120秒後に全投与法で同濃度	気管j収と気管支内投与に差はない
8	2002	Mani-slerskii	Anesth Analg 95; 1037-41	dog, non-CPA	ET Epiの投与量別血圧上昇の比較	0.02-0.3mg/kg 10mL投与	0.3mg/kg群のみ血圧上昇	気管j収で効果を得るには大量のEpiが必要
9	2003	Efrati	Resuscitation 59; 117-22	dog, non-CPA	Epiの気管支投与量別血行動態の比較	0.02-0.1mg/kg 10mL投与	<0.05初期BP↓HR↑ 0.1初期からBP↑	投与量によってはEpiのβ1,2作用が出現

表 2. 心肺停止事例におけるエピネフリン気管j収が有効であるという症例報告

No.	年	報告者	雑誌名	年齢性	ECG	Epi投与量	心拍再開	備考
1.	1979	Roberts	JACEP 8; 515-9	57/F	PEA	1mg/10mL	1分後再開	静脈路確保できなかった為j収実施
2	1981	Greenberg	Am J Dis Child 135; 767-8	13d /M	asystole	0.01mg	あり	静脈路確保できなかった為j収実施
3	1998	Barton	Acad Emerg Med 5; 942-3	36 /F	asystole	1mg/5mL	30秒後再開	高度肥満, 静脈路確保できなかった為j収実施

表3. 心肺停止事例におけるエピネフリン(Epi)の気管投与(ET)と静脈投与(IV)の比較 (臨床検討)

No.	年	報告者	雑誌名	スタイル	群	Epi投与量	n	心拍再開率	生存退院率	備考
1.	1987	Quinton	Lancet 1; 828-9	RCT Adults	ET Epi IV Epi	1mg/10mL 1mg/10mL	5 7	1 3	1 3	本ET投与法ではEpi血中濃度上昇せず
2	1990	Schneider	Prehosp Disaster Med 5; 341-8	Retrospective Adults	ET Epi IV Epi	0.5-1mg 0.5-1mg	116 136	0.9% 7.3%	不明	Epi同量投与の比較ではET投与の有用性なし
3	1996	Mausner	Acad Emerg Med 3; A442	Retrospective Adults	ET Epi IV Epi	不明 不明	不明	不明	8% 11%	VFのみの検討 5分以内の投与が有用
4	2002	Niemann	Resuscitation 53; 153-7	Retrospective Adults	ET Epi IV Epi	1mg 2mg	101 495	15% 27%	0% 5%	ET+IV群は除外 ET: 希釈したか不明
5	2004	Guay	Can J Anesth 51; 373-378	Retrospective Children	ET Epi IV Epi	0.01mg/kg 0.01mg/kg	15 86	27% 15%	13.3% 7.0%	IV, IO投与ルート確保ではET投与は有用 下線: p<0.05 vs IV Epi群

表4. エピネフリン(Epi)の気管投与のその他の臨床検討

No.	年	報告者	雑誌名	対象症例	検討内容	Epi投与量	結果	備考
1.	1987	McCrirrick	Lancet 340; 868-70	全身麻酔患者	ET EpiとIV Epi血行動態の比較	IV群0.1µg/kg/5mL ET群0.5 µg/kg/5mL	IV群SBP40mmHg↑ ET群SBP変化なし	本ET投与法ではEpi血中濃度上昇せず
2	1994	McCrick	Brit J Anaesth 72; 529-32	全身麻酔患者	ET EpiとIV Epi血行動態の比較	0.1-10µg/kg /5mL	ET群10µg/kgでもSBP変化なし	ET投与の有用性なし
3	1995	Kestin	Anaesthesia 50; 514-7	全身麻酔患者	ET EpiとIV Epi血行動態の比較	0.1µg/kg IV後0.5-3.0µg/kg/5mL ET	血圧: 0.1µg/kg IV >3.0µg/kg ET	ET投与には高用量のEpiが必要
4	2000	Raymonds	Ann Int Med 132; 800-3	ICD植込術施行患者	ET EpiとIV Epi血行動態, Epi血中濃度の比較	IV 0.17µg/kg ET 16.7µg/kg	血圧上昇; ET>IV ET投与後, Epi血中濃度200倍上昇	CPA時のET投与量は少なくとも2mg必要
5	2000	Schmid-bauer	Resuscitation 47; 89	院外心肺停止	ET Epiの投与量別ROSCの比較	ET 2.5mg ET 5.0mg	ROSC 2.5群: 5.0群 =52%:64%	5.0mg ET投与が有用 但し, 有意差なし

2. 気管内投与用資器材の開発

今回、我々は新たに気管内投与トレーニングを実施可能な高度シミュレーション人形を開発するのではなく、現時点で発売されている高度シミュレーション人形に装着可能な気管内投与用肺モデルを開発した。(図2)

図2: 気管内投与用肺モデルの本体



この気管内投与用肺モデルは通常の肺のジョイント部分を外し、水分を吸収する素材を中に入れたボトルを装着することにより、通常の人工呼吸などの換気を実施しながら、気管内投与を実施することも可能である。

図 3 のように現存の人形の胸の部分を開き、肺に接続されているチューブを抜き、気管内投与用肺モデルを間に接続する。その際、肺に続くチューブは上に配置し、水分吸収素材の入ったボトルは下に配置することにより、換気した空気は上に行き、気管内投与した液体は下に流れる仕組みとした。

図 3 : 気管内投与用肺モデルを人形に装着した状態



図 4 のように人形の胸部のスペースに配置することができるため、新たに拡張するなどの手間がかからない。

また、気管内投与用肺モデルはプラスチックボトル、オムツのような水分吸収可能な素材、ゴムチューブから作成されているためコストパフォーマンスにも優れている。

図4：現在市販されている人形に装着可能



3. 従来の静脈内投与と気管内投与を比較した結果

経気管内投与群では薬剤投与まで 88 ± 6 秒に対して、経静脈投与群では 395 ± 86 秒と有意に時間を要した。(図5)

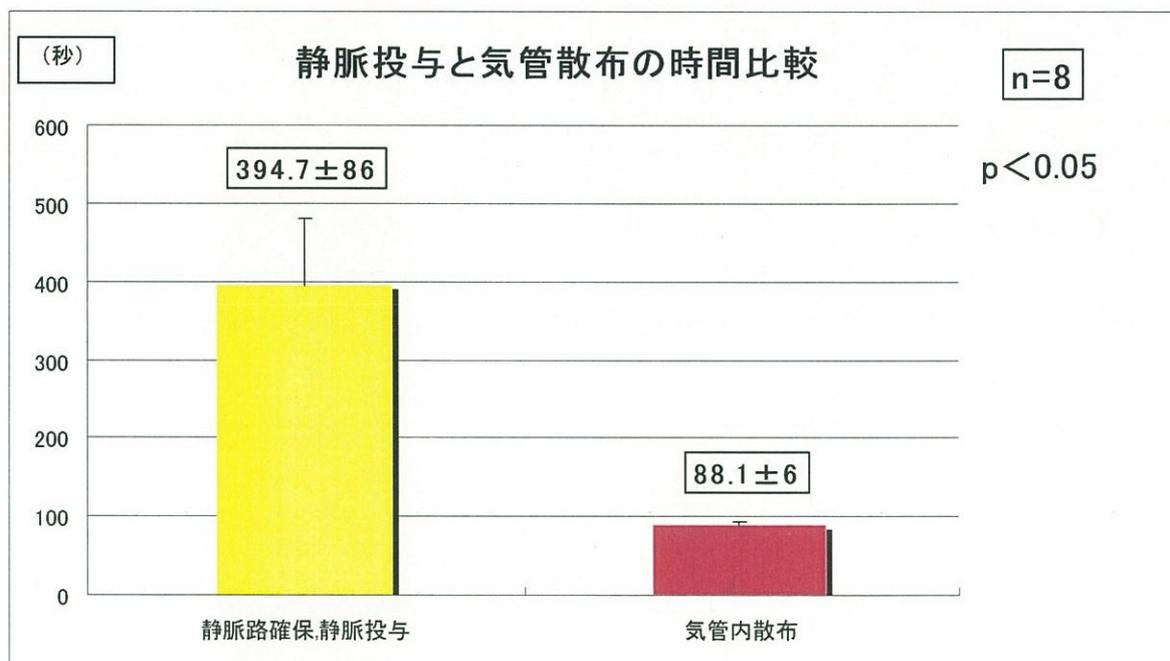


図5：静脈投与と気管内投与の時間比較

D. 考案

1) アドレナリン気管内投与の有効性について

- ①G2000 で推奨されるアドレナリンの気管内投与法、投与量は個々の動物実験で有効であるという結果を組み合わせたものである。
- ②臨床においては、静脈路確保が困難な心肺停止事例に対して、アドレナリン気管内投与を施行した結果、心拍再開が得られ救命できたといった症例報告が散見された。
- ③心肺停止事例でのアドレナリン気管内投与に関する臨床研究は、静脈投与群との比較であった。G2000 で推奨される投与法に近い研究においても、アドレナリン気管内投与は静脈投与と比較し、心拍再開の効果が劣るものであった。
- ④しかしながら、小児の心肺停止事例等、一部の事例においてアドレナリン気管内投与により心拍再開が得られており、その有効性が示唆される報告もある。
- ⑤心肺停止事例におけるアドレナリン気管内投与の有効性についての臨床検討では placebo 群を設定した RCT は報告されておらず、現時点での臨床での有効性に関するエビデンスは存在しない。
- ⑥幾つかの文献でアドレナリン気管内投与時の投与法、投与量についてはさらなる検討が必要と結論づけていた。

2) アドレナリン気管内投与の安全性と実施について

- ①文献的検討ではアドレナリン気管投与に関する合併症発生の報告は存在しなかった。大量アドレナリンに投与に基づく心筋障害も特に報告されていなかった。
- ②しかしながら、アドレナリン気管投与を実施する場合、推奨される気管投与量と静脈投与量とが異なる為、投薬に関するエラーが起きないように安全対策を施さなければならない。これらの問題点が解決できる製剤やトレーニング器材が開発されるまではアドレナリン気管投与プロトコルの実施は困難であると考えられる。

2. 気管内投与用資器材の開発

気管内投与用肺モデルは今までのモデルのように液体を肺内に入れることによる劣化は今までより防ぐことができるが、今回開発したモデルはどの程度の頻度で水分吸収素材を交換しなければいけないのか、またどの程度の量投与可能なのかは検討中である。

しかし、このモデルを開発したことにより、今まで実施が不可能だった気管内投与が可能になることから、救急救命士の気管内投与が先送りされた原因の一つを解決することができた。

3. 従来の静脈内投与と気管内投与を比較

気管内投与の手技はさして難しくはなく、我々が開発したモデルで想定訓練も可能である。し

かし、地域により気管挿管の適応が限られていること、1 隊の中で気管挿管・薬剤投与の両認定が必要であるといった問題点が挙げられ、静脈路確保が困難な際の第 2 選択として考慮すべきと考えた。

E. 結論

平成 18 年 4 月より救急救命士の特定行為の一つにアドレナリン 1 剤による薬剤投与が加わったが、その投与経路は静脈投与に限定され気管内投与は先送りされた。その理由としてはトレーニングモデルが開発されていないこと、実技実習が行えないことが挙げられる。そのことから今回は救急救命士による薬剤投与の実施に際し、迅速且つ効果的に薬剤投与を実施するためにアドレナリンの気管内投与がいかに効果的で時間短縮につながるか、又どのような資器材が必要かということについての研究・開発を行なうことを目的とした。

そこで、1. 気管内投与に関する文献的考察、2. 気管内投与用資器材の開発、3. 従来の静脈内投与と気管内投与を比較に絞り、研究を実施した。

1. 気管内投与に関する文献的考察において、日本のガイドラインでは薬剤の気管内投与は静脈路、骨髄路が確保できない場合、アドレナリンの気管内投与が考慮される。その際の気管内投与の投与量は薬剤を気管内投与する際の一般的な投与量は静脈内投与の 2~2.5 倍の量である。5~10mL の精製水、または生理食塩水で希釈して投与すべきであるとしている。

2. 気管内投与用資器材の開発では、我々は新たに気管内投与トレーニングを実施可能な高度シミュレーション人形を開発するのではなく、現時点で発売されている高度シミュレーション人形に装着可能な気管内投与用肺モデルを開発した。

3. 従来の静脈内投与と気管内投与を比較では経気管投与群では薬剤投与まで 88 ± 6 秒に対して、経静脈投与群では 395 ± 86 秒と有意に時間を要した。

今回、気管内投与が先送りされた問題点の一つであるトレーニングモデルが存在しなかったこと解決することができ、日本のガイドライン上においても気管内投与は条件によっては実施を推奨している。また、救急隊の活動のポイントの時間においても気管内投与は有意に早いことが分かった。今後は気管内投与用のプレフィルドシリンジなどの専用製剤を開発する必要がある。また気管内投与の手技はさして難しくはなく、我々が開発したモデルで想定訓練も可能である。しかし、地域により気管挿管の適応が限られていること、1 隊の中で気管挿管・薬剤投与の両認定が必要であるといった問題点が挙げられ、静脈路確保が困難な際の第 2 選択として考慮すべきと考えた。