

<資料>

(表1)

CRIES Score

For 32 to 60 weeks gestation

	0	1	2
啼泣	なし	甲高い	悲しげ
SpO2 95%以上保つのに必要な酸素	なし	<30%	>30%
バイタルサインの増加	呼吸、心拍術後不変、低下	呼吸、心拍術後20%未満低下	呼吸、心拍術後20%以上低下
表現	なし	しかめっ面	しかめっ面/ぶうぶう
不眠	開眼なし	しばしば開眼	いつも開眼

合計4以上が痛みを呈していると評価される。

Krechel S, Bildner J: CRIES: A neonatal postoperative pain measurement score. In initial testing of validity and reliability. *Pediatr Anaesth* 5; 53-61, 1995

(表2)

The Premature Infant Pain Score Tool (PIPP)

工程	指標	0	1	2	3
内容	在胎週数	36週0日以上	32週以上35週6日以下	28週以上31週6日以下	28週未満
イベント15分前の点数	行動状況	動きあり/覚醒	静か/覚醒	動きあり/眠っている	静か/眠っている
		開眼	開眼	閉眼	閉眼
		顔の動きあり	顔の動きなし	顔の動きあり	顔の動きなし
標準の心拍数					
標準のSpO2					
イベント30分後	最高心拍数	0-4bpm増加	5-14bpm増加	15-24bpm増加	25bpm以上増加
	最低SPO2	0-2.4%減少	2.5%-4.9%減少	5%-7.4%減少	7.5%以上減少
	眉の張り出し	なし (時間の0-9%)	最小 (時間の10-39%)	中程度 (時間の40-69%)	最高 (時間の70%以上)
	目のつり上がり	なし (時間の0-9%)	最小 (時間の10-39%)	中程度 (時間の40-69%)	最高 (時間の70%以上)
	鼻と唇の溝	なし (時間の0-9%)	最小 (時間の10-39%)	中程度 (時間の40-69%)	最高 (時間の70%以上)

早産児では合計21

満期産児合計18

Stevens B, Johnston C, Petryshen P, et al: Premature Infant Pain Profile: Development and initial validation. Clin J Pain 12: 13-22, 1996

(表 3)

Ramsay Sedation Score

(1) 本邦での成人の治験で使用された表現

Ramsayの鎮静スコア(SS)

SS-1 : 不安, 不穏, 興奮

SS-2 : 静穏, 協力的, 見当識あり

SS-3 : 軽い呼びかけ, 指示に反応

SS-4 : 大声や叩打にすばやく反応

SS-5 : 大声や叩打に緩慢に反応

SS-6 : 反応なし

(2) ROCHE社が米国で実施した吸入麻酔により待機手術を行う小児患者

(ASA Status I あるいは II) 対象試験 (Protocol 2672A&No. 2763A) で使用された英語表現

Sedation scaleとして

6 : Hyperactive

5 : awake/alert

4 : awake/drowsy

3 : asleep/easily responds to stimuli

2 : asleep/difficult response to stimuli

1 : asleep/no response to stimuli

(Ramsay Sedation Score と点数付けが逆転しているが、レベル分けは同じ)

SS-3, 4 に達したとき有効な鎮静が得られた とした。

(表 4)

COMFORT scale

項目	分類	得点
A 覚醒度	深睡眠	1
	浅睡眠	2
	うとうと	3
	覚醒	4
	興奮気味	5
B 鎮静・興奮度	静穏	1
	やや不安	2
	不安	3
	とても不安	4
	パニック状態	5
C 人工呼吸と	咳嗽・自発呼吸なし（同調）	1
	弱い自発呼吸（同調）	2
	時に咳嗽、ファイティング	3
	非同調、咳き込む	4
	著明なファイティング	5
D 体動	無し	1
	時に少し体動	2
	しばしば軽い体動	3
	四肢のみ激しい動き	4
	躯幹・頭部激しい動き	5
E 血圧（平常時の基準値より）	低い	1
	基準値と同じ	2
	基準値の15%未満上昇が観察中に1-3回	3
	基準値の15%未満上昇が観察中に3回以上	4
	基準値の15%以上の上昇が持続	5

F	心拍数（平常時の基準値より）	低い	1
		基準値と同じ	2
		基準値の15%未満上昇が観察中に1-3回	3
		基準値の15%未満上昇が観察中に3回以上	4
		基準値の15%以上の上昇が持続	5

G	筋緊張	弛緩	1
		緊張低下	2
		正常	3
		亢進、手指、足指を曲げる	4
		過緊張、手指、足指を曲げる	5

H	顔面筋の緊張状態	弛緩	1
		正常	2
		一部が緊張	3
		全てが緊張	4
		ゆがみ、しかめている	5

合計 40

小児の鎮静深度の評価方法に関する研究

—ミダゾラムを中心に—

分担研究者 宮坂 勝之¹⁾、羽鳥 文麿²⁾

1) 国立成育医療センター 手術・集中治療部 部長、

2) 千葉県こども病院 麻酔科集中治療科 部長

研究要旨

鎮静の薬剤の効果（深度）判定には、客観的な鎮静の評価尺度が欠かせない。それは成人であっても容易ではないが。対象が小児でとなると、その困難さは著しい。その背景として年齢や発達段階に応じた刺激に対する応答の差もあるが、不十分な呼吸器系統の発育がもたらす、呼吸・循環予備力の少なさが大きく関与する。加えて、鎮静の目的による必要度の評価も問題を複雑にしている。

本研究では、主に文献的な検討から、成人領域で長年にわたり用いられてきた鎮静のRamsayスコアは、比較的単純な仕組みであることから、小児に対してもごく僅かな調整で応用でき、かつ幅広い年齢層での客観的な比較が可能であると結論づけた。一方で、特に小児特有の呼吸抑制に関する評価概念がほとんど入っていないことで、本スコアの一般的な応用に関しては問題点がある。本研究は、既に呼吸管理（人工的な気道確保と人工呼吸）がなされているとの前提であることからRamsayスコアは安全に小児でも用いられると考えられた。

A. 研究目的

小児で人工呼吸管理などの侵襲的な介入を行なわれる際の鎮静方法として、麻薬や向精神薬などの薬剤が用いられる。鎮静に用いる薬剤の多くは同時に呼吸循環系への作用を有することが多く、患者の安全確保のためには、適切な薬剤選択に加え、適切な投与量の設定が不可欠である。

鎮静は、単純には完全な覚醒と深い麻酔の中間に位置するグレーゾーンであると考えられる。予備力の少ない小児では、その範囲が極めて狭いことから、安全の視点か

らはより覚醒に偏位した状態が好まれるのに対し、医療者側からはより深麻酔に偏位した状態がこのまるといえる。

本研究では、格段の疼痛刺激が加わらないこと、気管挿管人工呼吸管理が行われている場合である小児で用いられる鎮静の尺度の検討を検討した。

B. 研究方法

主には文献的な考察を中心に行った。鎮静の定義は、用いる目的や用いる人によって大いに異なる概念である。小児の呼吸管理

中、そして小児の安全確保の視点から、PALS（小児二次救命処置）の概念を中心として情報解析を行った。

C. 研究結果

1) Ramsayスコアとは

1974年に発表された鎮静の尺度である。非常に平易な言葉で表現され応用も容易であることか、評価項目自体は極めて主観的ではあるが、最終的な表現は点数化され、客観的な形態であり理解しやすいことから成人では幅広く用いられてきている。(Ramsay MA, et al. Br Med J. 1974;2:656-9)

スコア 鎮静状態

SS1	不安、不穏状態
SS2	協力的、協調的 落ち着きがある
SS3	命令にのみ反応、 全身の刺激や大きな声に反応
SS4	眠っている しかし刺激に対してははっきり反応
SS5	眠っている そして刺激に対してかすかに反応
SS6	無反応

実際の鎮静では、SS3-SS4 のレベルが目標とされ、小児でも比較的評価は容易である。これをより小児で用いられやすく改変した、Modified Ramsay ScoreやよりICUの実情に合わせて細かくしたRichmond Sedation and Agitation Score (+4- -5)、Sedation and Reactivity Score (S 0-5, R 0-4) なども提案されてきている。例えば、Powers (2005)らによるSedation and Reac-

tivity Scoreでは、Ramsayスコアの場合と異なり自然な状態と、処置など一定の刺激を加えた応答状態を区別して個別にスケール化しようとする試みである。

2) Sedation and Reactivity Score とは

Score	Description
<u>Sedation</u>	
5	Not arousable
4	Arousable if stimulated powerfully
3	Arousable if stimulated moderately
2	Opens eyes spontaneously /on command
1	Patient awake but mildly sedated
0	Not sedated
<u>Reactivity</u>	
4	No reaction
3	Mild reactions that do not disturb procedure
2	Reactions that disturb Procedure
1	Marked movements that make procedure impossible
0	Procedure not in progress

より客観的な評価にしようとの目的ではあるが、実際には評価段階が細かくなりすぎ、また複雑になりすぎて、測定自体が日

本の臨床現場には合わないうえに、評価尺度も直感的ではないと思われた。

3) BIS(Bispectral Index)スコア

さらに客観化させようとの試みの一つが、麻酔深度モニターとしても広く用いられているBISスコアである。このスコアは、脳波に特別な解析を施し、0-100のスケールで麻酔深度を評価するもので、成人麻酔領域では一定の評価が得られつつある。例えば、麻酔深度としては60点以下が目標にされ、成人麻酔領域では、特に麻酔中の覚醒を防止する目的、麻酔薬の投与量を経済的に保つ目的などで、一定の評価を受けつつある。しかし、本来が鎮静ではなく麻酔中の指標として開発されたものであること、解析のアルゴリズムが公開されていないこと、そして何よりも小児での有効性は証明されていない。また実際に前出のRamsayスコアなどとの比較でも、必ずしも良好な相関関係はみられていない。

以上より実用性を考えると、Ramsayスコアの使用が好ましいのではないかとの結果を得た。実際に国立成育医療センター手術集中治療部での日常使用で、現場看護師からの評価は良好である。

D. 考察

本分担研究の研究者はいずれも小児麻酔、小児集中治療に関わる麻酔科医である。小児医療の日常臨床の中で、何らかの処置の際に「鎮静をして欲しい」、「ちょっと眠らせて欲しい」と依頼される場合、その圧倒的多数の処置側医師および患者側が、「意識をとって欲しい」、すなわち「麻酔をかけて欲しい」でありながら、それを実

感していないことに常に違和感を覚えてきている。

鎮静とは本来「意識喪失や気道保護機能喪失はないまま、患者が不安を感じないでいる状態」を指す。自然睡眠の場合とはちがいで、薬物による意識低下は、気道保護機能の低下がもたらされ、さらに呼吸機能、循環機能の抑制がもたらされる。

小児では、苦痛や疼痛を伴わない検査や処置であっても鎮静が必要となる。米國小児科学会は、鎮静による検査の際には、検査自体にかかわらず、患者の安全だけを見守る医療従事者の配置を推奨している。主治医や担当看護師はどうしても、患者の病気に目が行きがちで、鎮静された患者の安全への注意が不足することが否めないからである。その役目は麻酔科医であることが望ましいとしても、少なくとも基本的な小児二次救命処置(PALS)を身につけた医療従事者であることが求められる。

本研究での鎮静は、小児が対象ではあるが、患者安全上最も気になる、呼吸循環機能が完全に確保された、ICU領域での鎮静の検討である。その意味では、極めて基本的な事項に留まり、全年齢を通じて普遍的に評価が行えるRamsayスコアが最も有効な評価尺度だといえる。

文献

1. AHA PALS Provider Manual, AHA 2001
2. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphasalutalol-alphadolone. Br Med J. 1974; 2: 656-9.
3. Powers J. A sedation protocol for p

reverting patient self-extubation.
Dimens Crit Care Nurs. 1999;18 :30-4.
4. Powers KS, et al. Bispectral index

as a guide for titration of propofol d
uring procedural sedation among childr
en. Pediatrics. 2005;115:1666-74.

新生児・小児集中治療におけるミダゾラムに関する臨床試験プロトコールの作成
ー用量の設定についてー

主任研究者 伊藤 裕司 国立成育医療センター周産期診療部新生児科 医長
分担研究者 中村 秀文 国立成育医療センター治験管理室 室長

研究要旨

臨床報告、ミダゾラムの薬物動態に関する報告や、欧米で使用されているミダゾラムの添付文書、実際の臨床で使用されている教科書等を収集検討し、かつ、薬物動態に関するシミュレーション検討をもとに、本研究で使用するミダゾラムの用量に関するプロトコールを作成した。

実態調査で判明した本邦の新生児・小児集中治療領域でのミダゾラムの投与量は、米国の添付文書で提唱されている用量に比して多い傾向にあり、これが、副作用の併発を招いている可能性が危惧された。本研究で計画する臨床試験においては、ミダゾラムの用量を米国添付文書の量に基づいて設定し、本邦での臨床データを集積する必要があると考えられた。また、投与方法については、有効な血中濃度に早期に到達するには、何らかのloadingの必要性があり、具体的には、小児領域では、bolus iv を、新生児領域では、持続静脈内投与の投与量をミダゾラム投与開始時には多くして開始し、有効な鎮静が得られた段階で比較的少ない用量の持続投与量へ戻して、その後の過度な血中濃度の上昇を防ぐという投与方法が、理想的かつ現実的であろうと考えられた。

A. 研究目的

ミダゾラムの新生児・小児集中治療領域での使用の現状調査（分担研究報告書 梶原、羽鳥らによる参照）を行ったが、その結果、実際に臨床現場で使用されているミダゾラムの用量は幅があることが判明した。かつ、新生児の使用においては、痙攣やミオクローヌス様の異常動作の出現など副作用の出現も認められ、過量投与による副作用出現の可能性もあることが判明した。そこで、本研究では、本研究に用いるのにふさわしい用量について検討するこ

とを目的とした。

B. 研究方法

これまでの文献、すなわち、臨床報告、ミダゾラムの薬物動態に関する報告や、欧米で使用されているミダゾラムの添付文書、実際の臨床で使用されている教科書等を収集検討し、かつ、薬物動態に関するシミュレーション検討をもとに、本研究で使用するミダゾラムの用量に関するプロトコールを作成した。

C. 研究結果

集中治療における鎮静に対する本剤の静脈内投与における投与量は、米国添付文書及びロッシュ社のCompany Core Data Sheetでは、それぞれ表1に示す投与量が推奨されており、体重当たりの投与量において、低出生体重児及び新生児以外の小児等では成人より高用量が推奨されている。一方、本邦における集中治療における人工呼吸中の鎮静に対する本剤の用量は、成人には導入で0.03~0.06 mg/kg（初回量）、維持で0.03~0.06 mg/kg/h（開始時）を静脈内投与することとしており、これは米国添付文書あるいはCompany Core Data Sheetにおける成人の投与量とほぼ同じである。

また、低出生体重児及び新生児に対しては、米国添付文書あるいはロッシュ社のCompany Core Data Sheetにおいて、本剤を急速静脈内投与すべきではなく、持続静脈内投与で開始すべきであるとされており、本邦の添付文書においても使用上の注意で

「低出生体重児及び新生児に対して急速静脈内投与をしてはならない」としている。そして、その持続投与量の開始量は、米国添付文書には、在胎週数32週未満では、0.03 mg/kg/h、在胎週数32週以上では、0.06 mg/kg/h と記載されている。本邦の添付文書には、低出生体重児・新生児および小児に関しては、具体的な投与量の記載はない。したがって、低出生体重児及び新生児においては持続静脈内投与で開始し、その用量は米国添付文書あるいはCompany Core Data Sheetを参考に設定するのが、妥当なように思われた。

本研究で行った臨床現場でのミダゾラムの使用実態調査の結果では、新生児に関しては（表2）、正期産児では、適宜使用の場合、一回量0.1~0.25mg/kgの範囲で使用されることが多く、通常使用量の平

均値は0.14 mg/kg/dose、中央値および再頻値はともに0.1mg/kg/doseであった。持続投与の場合も、0.1~0.25 mg/kg/hrの範囲で使用している施設が多く、通常使用量の平均値は0.11 mg/kg/hr、中央値および再頻値はともに0.1mg/kg/hrであった。早期産児では、その未熟性を考慮して投与量・方法をきめているという回答が約70%を占めていた割には、正期産とほぼ同様の量を、適宜投与、持続投与ともに使用していた。ミダゾラム投与に伴う副作用に関しては、0.1-0.3mg/kg(mg/kg/hr)の範囲で副作用が見られており、通常使用されている量とほぼ同じ量で副作用の報告が認められた。本邦の新生児医療の現場で使用されているミダゾラムの投与量は、米国の添付文書で提唱されている投与量よりも多く、この潜在的に多い投与量のため、特に投与量に関係なくミダゾラムの副作用が出現しているように思われた。

小児に関しては（表3）、ミダゾラムの標準的投与量は持続投与の場合、通常量が平均（以下同じ）0.25 mg/kg/時で最小量は0.13 mg/kg/hr、最大投与量が0.6 mg/kg/hrであった。一回投与量は通常量が0.23 mg/kg/回で最小0.15 mg/kg/回、最大0.49 mg/kg/回であった。また、一回投与法の時の投与間隔は幅が大きく1分から180分であり、平均は32.5分±44.5分であった。

薬物動態に関するシミュレーションは、アステラス株式会社臨床薬理部 今井康彦氏の協力で行った。小児のシミュレーションとして、体重20kg、半減期が平均4時間、個体差がCV30%で、正規分布に従うとして、50症例分のミダゾラムのPKプロファイルのシミュレーションを行った。ミダゾラムの投与方法は、loading + infusion とし、投与量は、0.2 mg/kg/doseを2分間かけてivの後、1分後より持続投与を、0.06 mg/kg/hr (model 1)、0.12 mg/kg/hr

(model 2)、0 mg/kg/hr (model 3)で投与するという3つのモデルでシミュレーションを行った。持続投与速度0.12 mg/kg/hrのモデルでは、経時的に血中濃度の上昇が、半減期の長い症例で高度であり、低用量の持続投与0.06 mg/kg/hrの方が血中濃度が安定していた。また、投与開始早期の血中濃度の上昇(初期濃度)は、loading doseによって殆ど決まってしまう傾向があることが、判明した。

従って、投与方法としては、初期から有効な血中濃度を得るには、持続投与量を段階的に増やしていくよりも、loading (ivあるいは、投与速度の速い持続投与など)にて、初期血中濃度を有効血中濃度まで上昇させ、その後は、速やかに比較的低容量の持続投与に変更する方法が有効で安全と考えられた。

D. 考察

本邦での現状は、ミダゾラムが小児の鎮静薬として臨床現場に登場してきた背景には、小児麻酔・小児集中治療の領域で導入されはじめ、徐々に、新生児集中治療の領域に使用されるようになってきたと考えられる。小児では、成人よりも、鎮静効果を得るのに比較的多い量が必要とされ、かつ、小児集中治療の領域では、人工呼吸管理下の鎮静のために使用され始めたと考えられ、鎮静の深度としては、比較的深い鎮静を要求されたと思われた。従って、投与量としては、比較的高い用量が用いられるようになり、導入には、0.2 mg/kgのbolus投与を行い、維持として0.1~0.4 mg/kg/hの持続投与を行う、という使用法が普及したと思われる。新生児医療領域では、特に早産・低出生体重児に対する人工呼吸管理時には、あまり鎮静処置を行わずに自発呼吸を出しながらの管理が伝統的に主流であり、新生児仮死による痙攣予防や頭蓋内出血の予防などの観

点から、鎮静薬としては、フェノバルビタールが頻用されていた。この新生児医療現場にミダゾラムが導入された最初の領域は、比較的体重の大きな児で、遷延性肺高血圧症や、外科手術を必要とする際の術前後に人工呼吸管理中の鎮静薬として使用するという分野であったと考えられる。従って、その投与量は、小児の集中治療に準じた用量が使用されたものと推察される。そのため、投与量としては、0.1 mg/kg/dose, 0.1 mg/kg/hrを基本とするような投与量が新生児医療の領域に導入され、早産・低出生体重児においても用量についての十分な検討がなされる前に、小児と同様の用量が使用される結果を招いたものと思われる。事実、今回の実態調査により、新生児領域、小児領域ともに、投与量は米国の添付文書のそれよりも多い傾向にあった。

しかし、一方では、新生児における痙攣発作やミオクローヌス様異常運動の併発のためミダゾラムの使用を、新生児、特に未熟児で控える傾向が出現してきた。副作用の出現のリスクファクターとしては、生後早期の新生児・未熟児におけるミダゾラムのクリアランスの悪さによる急激な血中濃度の上昇によるもの、あるいは、今回の実態調査で明らかとなったように、新生児に対しても小児や成人領域と同様にloadingとしてbolus ivが用いられていたことによるミダゾラムの血中濃度の急激な上昇の可能性などがあげられる。

従って、今回の臨床試験においては、本邦の新生児・小児集中治療領域で頻用されている用量ではなくて、比較的低用量となる米国の添付文書にある用量を用いて計画し、本邦の新生児・小児でどの程度の鎮静の効果が認められるのか、PK/PDはどうか、さらに、副作用の出現の程度はどうかについて検討すべきと考えられた。

さらに、今回の臨床試験は、すでに欧米で証明さ

れた「ミダゾラムは有効な鎮静作用がある」ということに基づいての計画であり、その欧米での用量に基づいて計画すべきものとも考えられる。

投与方法に関しては、その副作用のために、bolus iv 投与は、新生児においては禁忌とされている。しかし、本邦の新生児の現場では、早く有効な鎮静を得る必要がある場合に bolus iv は行われており、これが、副作用の併発のリスクを増大していると考えられる。また、bolus iv せずに、鎮静効果を早く得ようとするあまり、持続投与量を増量していき、鎮静状態に到達させるという方法も行われる可能性があり、この場合には、鎮静状態を得た段階の持続投与量を至適投与量と誤認し、そのままの投与量が継続されている場合もあり、むしろ過量投与に陥っている可能性も高いと考えられる。事実、離脱症状の経験のある施設も散見され、長期間投与した場合には、徐々に減量していく必要がでてきていると思われる。ところが、この比較的多い用量の持続投与でも問題ないと回答する施設も多く、これはその投与期間が、数日間と短期にしか使用しない場合が多いためと思われる。つまり、新生児において 0.1 mg/kg/hr という比較的多い量で開始して、血中濃度は有効域に達した頃に早々に持続投与を中止してしまうため、血中濃度の上がりすぎを防いでいるものと思われる。従って、新生児に対するミダゾラムの投与の際には、投与開始時には、投与量を持続投与初期設定値(在胎 32 週未満なら 0.03

mg/kg/hr、在胎 32 週以上なら 0.06 mg/kg/hr)の 2-5 倍にして数時間にわたって持続静脈投与を行い、鎮静効果が得られたら、持続投与初期設定値に下げ、その後は、鎮静効果を見ながら、25%ずつ増減させて調節していく という方法が妥当であろうと考えられた。

以上の検討結果より、表 5 の様な本研究の臨床試験でのミダゾラムの投与方法のプロトコールを作成した。

E. 結論

実態調査で判明した本邦の新生児・小児集中治療領域でのミダゾラムの投与量は、米国の添付文書で提唱されている用量に比して多い傾向にあり、これが、副作用の併発を招いている可能性が危惧された。本研究で計画する臨床試験においては、ミダゾラムの用量を米国添付文書の量に基づいて設定し、本邦での臨床データを集積する必要があると考えられた。また、投与方法については、有効な血中濃度に早期に到達するには、何らかの loading の必要性があり、具体的には、小児領域では、bolus iv を、新生児領域では、持続静脈内投与の投与量をミダゾラム投与開始時には多くして開始し、有効な鎮静が得られた段階で比較的小さい用量の持続投与量へ戻して、その後の過度な血中濃度の上昇を防ぐという投与方法が、理想的かつ現実的であろうと考えられた。

表1 ミダゾラムの集中治療における鎮静における低出生体重児及び新生児，低出生体重児及び新生児以外の小児等及び成人の投与量の比較及び申請予定用量（静脈内投与）

	低出生体重児及び新生児	低出生体重児及び新生児以外の小児等	成人
米国添付文書 (2000年8月)	導入：行うべきではない 維持：0.03 (32週未満) 又は 0.06 (32週以上) mg/kg/h (開始時)	導入：0.05～0.2 mg/kg (初回量) 維持：0.06～0.12 mg/kg/h (開始時) (投与速度の25%の範囲で増減)	導入：0.01～0.05 mg/kg (約0.5～4.0 mg/body) (初回量) (必要に応じて同量を追加投与) 維持：0.02～0.10 mg/kg/h (1～7 mg/h) (開始時) (初回投与速度の25～50%の範囲で増減)
Company Core Data Sheet (1997年12月、ロッシュ社)	導入：行うべきではない 維持：0.03 (32週未満) 又は 0.06 (32週以上) mg/kg/h (開始時)	導入：0.05～0.2 mg/kg (初回量) 維持：0.06～0.12 mg/kg/h (開始時) (投与速度の25%の範囲で増減)	導入：1～2.5 mg/body (初回量及び追加量) (0.03～0.3 mg/kgの範囲で総量15 mg/body未満) 維持：0.03～0.2 mg/kg/h (範囲)
国内添付文書	<ul style="list-style-type: none"> 低出生体重児及び新生児に対して急速静脈内投与をしてはならない。 低出生体重児及び新生児では小児よりも投与量を減じる必要がある。 	幼児では小児より，小児では成人より高用量を必要とすることがあり，より頻繁な観察が必要である。	導入：0.03～0.06 mg/kg (初回量) (必要に応じて0.03 mg/kg ずつ追加投与するが総量は0.30 mg/kg まで) 維持：0.03～0.06 mg/kg/h (開始時) (0.03～0.18 mg/kg/hの範囲で適宜増減)
麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン ¹⁾	0.03 mg/kg/h (32週以前) 0.06 mg/kg/h (32週以上)	導入：0.05～0.2 mg/kg (初回量) 維持：0.06～0.12 mg/kg/h (開始時) (必要量に応じて25%ずつ増減) 導入：0.25 mg/kg (初回量) 維持：0.024～0.36 mg/kg/h (開始時)	導入：0.03～0.06 mg/kg (初回量) (必要に応じて0.03 mg/kg ずつ追加投与) 維持：0.03～0.06 mg/kg/h (開始時) (0.03～0.18 mg/kg/hの範囲で適宜増減)
TEXT 麻酔・蘇生学 ²⁾	(記載なし)		(記載なし)
臨床小児麻酔ハンドブック ³⁾	導入：0.2 mg/kg (初回量) 維持：0.1～0.4 mg/kg/h (開始時)		(記載なし)
実践小児麻酔 ⁴⁾	維持：0.03 mg/kg/h (32週以前) 0.06 mg/kg/h (32週以上)		(記載なし)
Clinical Anesthesiology ⁵⁾	(記載なし)		(記載なし)

引用文献

- 1) 社団法人 日本麻酔科学会. 医薬品等適正使用推進施行事業 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン, 改訂第2版. 2004年5月.
- 2) 内藤裕史, 土肥修司 監修. TEXT 麻酔・蘇生学. 1995.
- 3) 尾原秀史 監修, 香川哲郎, 鈴木毅 編集. 臨床小児麻酔ハンドブック. 2003.
- 4) 堀本洋 編集. 実践小児麻酔. 2003.
- 5) Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, et al. Clinical Anesthesiology, Third Edition. 2002.

表2 本邦でのミダゾラムの使用投与量の実態（新生児での人工呼吸管理に際して）

正期産児（回答施設数： 適宜投与の回答施設数 41施設、 持続投与の回答施設数 74施設）

			平均	中央値	最大値	最小値	最頻値
適宜投与	投与量 (mg/kg/回)	通常頻用	0.14	0.1	0.5	0.05	0.1
		最小	0.1	0.1	0.3	0.03	0.1
		最大	0.26	0.3	0.5	0.06	0.3
	投与量間隔 (h)	最小	2.9	2	8	0.25	1
		最大	11.8	12	24	1	12
持続投与	投与量 (mg/kg/h)	通常頻用	0.12	0.1	0.3	0.01	0.1
		最小	0.08	0.1	0.2	0.01	0.1
		最大	0.28	0.3	0.7	0.01	0.3

早産児（回答施設数： 適宜投与の回答施設数 26施設、 持続投与の回答施設数 42施設）

			平均	中央値	最大値	最小値	最頻値
適宜投与	投与量 (mg/kg/回)	通常頻用	0.12	0.1	0.3	0.05	0.1
		最小	0.09	0.1	0.15	0.03	0.1
		最大	0.24	0.25	0.4	0.1	0.3
	投与量間隔 (h)	最小	3.9	3	12	1	1
		最大	14.5	12	24	4	24
持続投与	投与量 (mg/kg/h)	通常頻用	0.12	0.1	0.3	0.03	0.1
		最小	0.08	0.1	0.15	0.01	0.1
		最大	0.25	0.22	0.5	0.1	0.3

頻用投与量別施設数

適宜投与	頻用投与量 (mg/kg/回)	<0.1	0.1	0.1-0.2	0.2	0.2-0.3	0.3	>0.3
	正期産児(n=39)	5	18	5	7	0	3	1
	早産児(n=24)	2	14	5	2	0	1	0
持続投与	頻用投与量 (mg/kg/h)	<0.1	0.1	0.1-0.2	0.2	0.2-0.3	0.3	>0.3
	正期産児(n=68)	12	37	4	9	2	4	0
	早産児(n=40)	7	22	5	4	0	2	0

副作用発現時の投与量と施設数

適宜投与 (mg/kg/回)	<0.1	0.1	0.1-0.2	0.2	0.2-0.3	0.3	>0.3
痙攣		8	3	3	1	1	
ミオクローヌス		3	1	2	2	2	
不随意運動							
易刺激性		1	1				
withdrawal							
無呼吸		1	1	1	1	1	
覚醒遅延							
agitation							
低血圧							
乏尿							
尿閉				1			
消化管運動低下							

持続投与 (mg/kg/h)	<0.1	0.1	0.1-0.2	0.2	0.2-0.3	0.3	>0.3
痙攣		5	3	2	1	1	
ミオクローヌス	1(0.03)	2		1	1	1	
不随意運動		1	1				
易刺激性							
withdrawal				1	1	2	1(0.4)
無呼吸							
覚醒遅延		1	1	1		1	
agitation							
低血圧				1			
乏尿							
尿閉		1	1	1			
消化管運動低下							1(0.5)

表 3 本邦でのミダゾラムの使用投与量の実態（小児での人工呼吸管理に際して）

		平均	範囲	n
持続投与量 (mg/kg/h)	最少	0.13±0.17	0.03~1	50
	最大	0.6±0.85	0.1~5	51
	通常量	0.25±0.3	0.05~2	47
一回投与量 (mg/kg/h)	最少	0.15±0.18	0.05~0.5	40
	最大	0.49±0.58	0.1~3	40
	通常量	0.23±0.21	0.08~1	37
一回投与時の投与間隔(分)		32.5±44.5	1~180	21

表4 ミダゾラムをLoading+infusionした時のPKプロファイルのシミュレーション

<シミュレーション モデル>

1-Compartment i.v. infusion

Model	Dosage regimen	Body Weight	PK Parameter
Model 1	0.2 mg/kg (2 min inf.), 1 min after bolus infusion, 0.06 mg/kg/h (24 h inf.)	20 kg	k _{el} =0.173 h (t _{1/2} =4 h) CV 30%
Model 2	0.2 mg/kg (2 min inf.), 1 min after bolus infusion, 0.12 mg/kg/h (24 h inf.)		
Model 3	0.2 mg/kg (2 min inf.)		

Sampling Point

0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 18, 20, 30, 40 min, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 16, 24 h

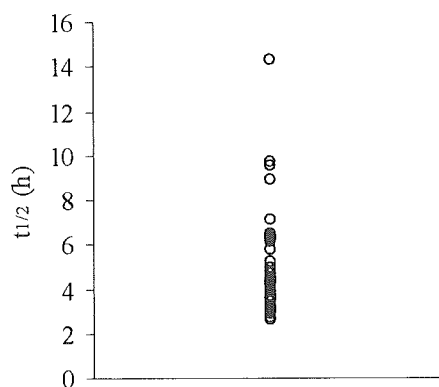
<結果>

Summary of terminal elimination half-life (t_{1/2})

	N	MEAN	STD	MIN	MAX	MEDIAN	CV (%)
Model 1	50	4.68	2.16	2.59	14.28	3.98	46.08
Model 2	50	4.68	2.16	2.59	14.28	3.98	46.06
Model 3	50	5.05	2.03	2.44	12.86	4.43	40.14

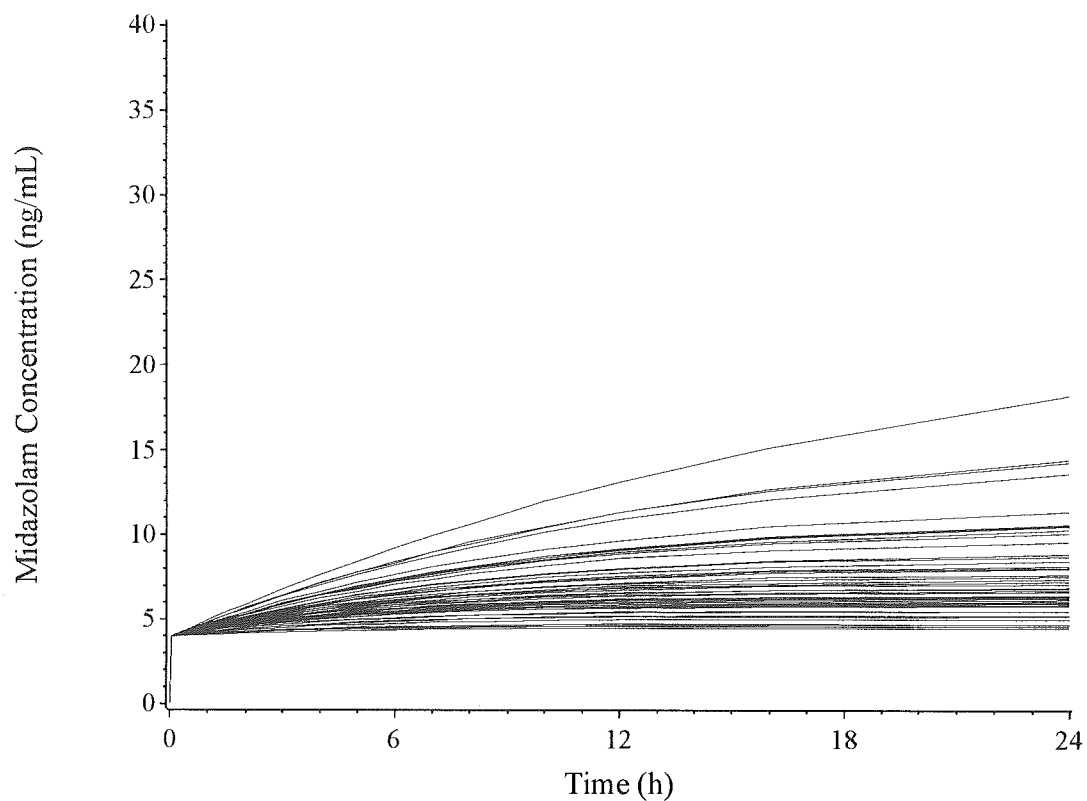
Frequency distribution of t_{1/2}

Range (h)	Frequency
0-1	0
1-2	0
2-3	5
3-4	22
4-5	10
5-6	3
6-7	5
7-8	1
8-9	1
9-10	2
10-	1



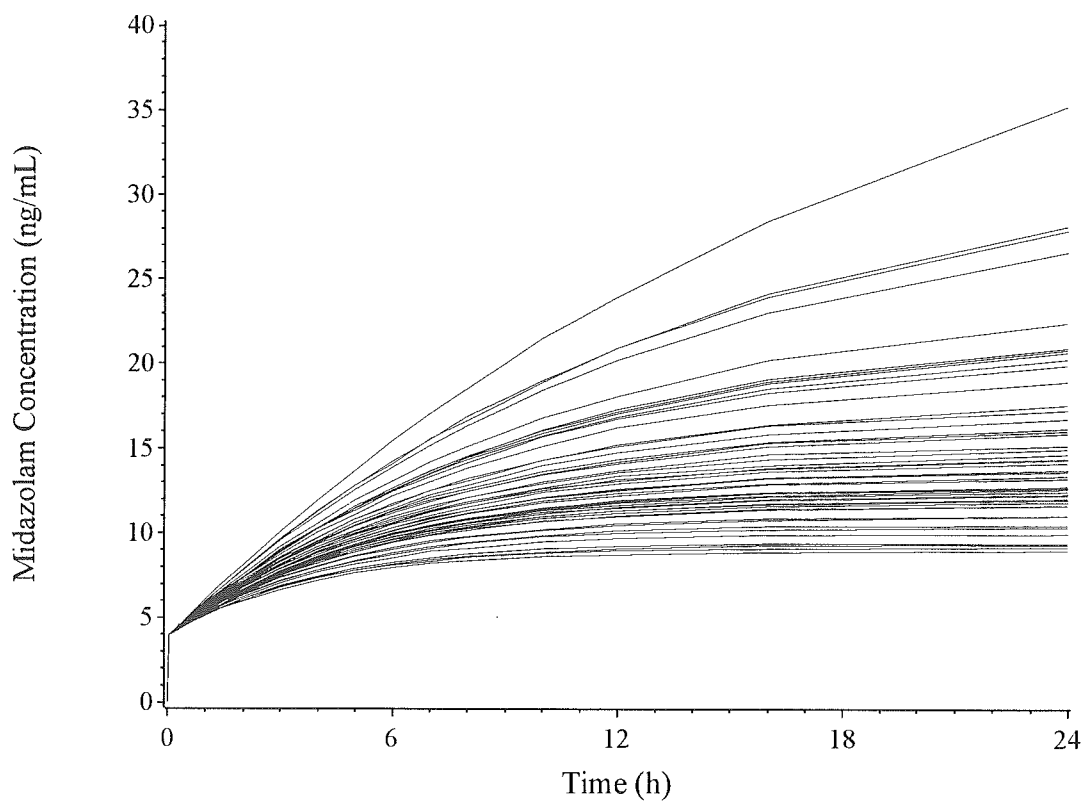
Model 1

Simulation: 0.2mg/kg, 2 min inf. + 0.06 mg/kg/h inf.(WT:20 kg)



Model 2

Simulation: 0.2mg/kg, 2 min inf. + 0.12 mg/kg/h inf.(WT:20 kg)



Simulation: 0.2mg/kg, 2 min inf. (WT:20 kg)

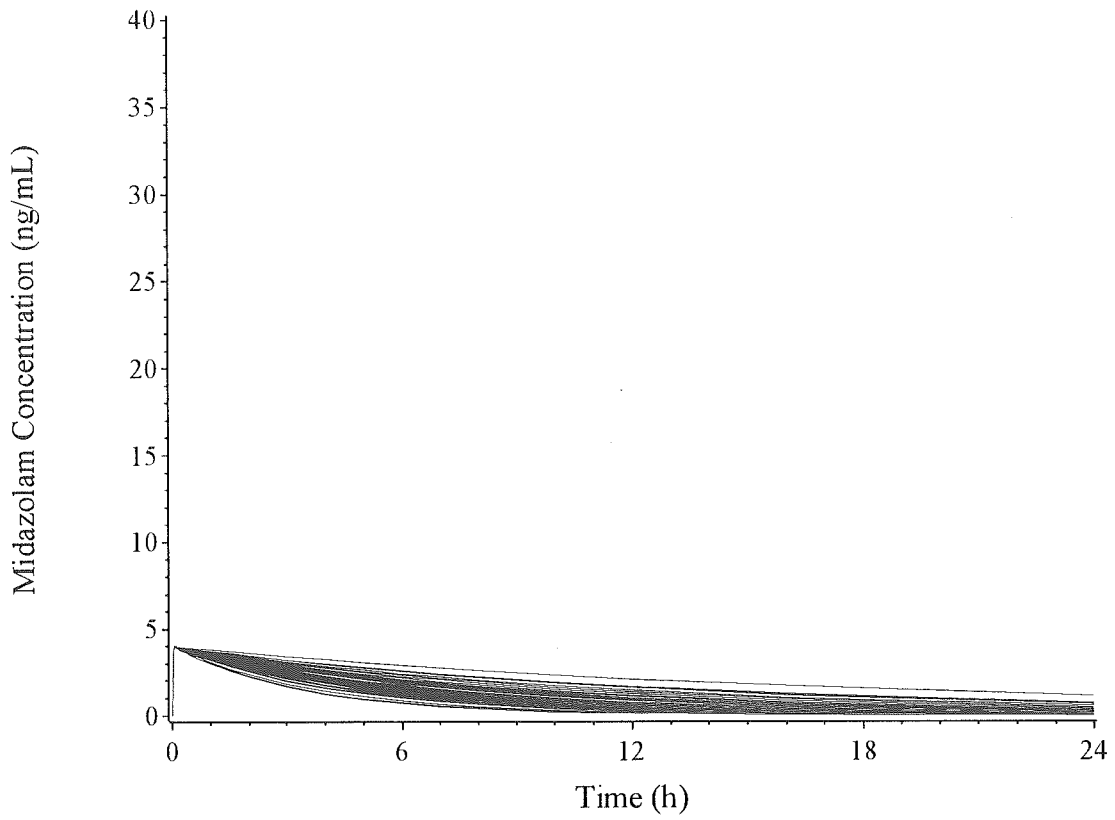


表5 臨床試験におけるミダゾラムの投与方法のプロトコール

症例		Loading (必要であれば)	(維持)持続投与量 (div.)	持続投与速度の調節
新生児	在胎32週未満	維持持続投与の速度を2-4倍にして持続投与 (div.)	0.03 mg/kg/hr	25%ずつ増減させて調節
	在胎32週以上		0.06 mg/kg/hr	
小児	45週以上、15歳未満	0.05-0.2 mg/kg slow iv. (2-3 min)	0.06-0.12 mg/kg/hr	