

などを参考とし「原則として0.06～0.12 mg/kg/時で持続点滴を開始するが、試験担当医師の判断で、上限0.4mg/kg/時まで増量可とする。」とした。

#### エ) 無効の判定について

人工呼吸管理に適切な鎮静レベルに達しないと判断される時、いたずらに本薬剤のみを増量することは好ましくない。本薬剤の安全な使用を念頭におきつつ、無効と判断する条件を設定することは重要であった。この事については海外文献などを参考に以下のような定めた。

開始時期：開始1時間以内に、初回のLoading回と合算し0.2 mg/kg/回を5回投与しても鎮静が得られない場合には、「無効」と判断する。つまり、初期の1時間以内に1 mg/kg以内で効果を得られない症例は除外されることとし、他の薬剤の投与を考慮することが望ましいとした。

維持期：「上限0.4mg/kg/h に達して30分以上経過しても効果がない場合には、無効と判断する。」ただし、「一旦は(0.4mg/kg/時 以内の投与量で)有効であった場合で、そのMaintenance doesの持続投与で鎮静が得られなくなってきた場合には、再度bolus投与をloading回に準じて行なう」こととし、維持量の増量を考慮して良いこととした。

また、1時間の積算投与量として、bolus投与のみでは、0.2 mg/kg/回を5回まで(bolusのみで、1 mg/kg/hr)、あるいは、持続投与とbolus投与併用の場合には、bolus + 持続投与の積算量が1 mg/kg/hrまでとし、これ以上の投与が必要な場合には、「無効」と判断することとした。

さらに積算1日量投与量として、bolus投与量の上限を10 mg/kg/day、持続投与量の上限を0.4 mg/kg/hr x 24時間 とし、これ以上の投与が必要な場合には、「無効」と設定した。さらに安全性への配慮から、主治医の判断により上限量未満の投与量の時点でも試験薬を「無効」と判断し、試験薬を減量あるいは中止することは可能とした。また注意点として以下3項目を決定した。

①必要に応じて投与量の増減およびbolus投与も可。

②副作用が見られた場合は、血中濃度測定用の採血を実施と同時に減量。

③投与量算出に使用する体重は、投与開始時の体重を用い、肥満児等の場合はideal body weightを参考とする。

#### D. 考察

全国調査の結果、ミダゾラムは小児の人工呼吸中の鎮静薬としては最も多く使用されている。従って小児の人工呼吸中の鎮静

薬としては適応があるといえる。その安全性については経験上の資料でしかない。今後前向き調査による安全性の調査を行うために多施設での共通プロトコルの作成が必要であった。各分担研究者および研究協力者と電子メールによる討議と数回の会議を重ね今回の結果を得た。プロトコル作成において強調されたのは、①安全性が優先されること。②人工呼吸管理中の鎮静に限定した研究であること。であった。また、小児人工呼吸患者は鎮痛薬も必要とすることが多く、ミダゾラム単独での鎮静が可能な事例は少ない。しかし今回の研究は小児人工呼吸管理時におけるミダゾラムの用法用量安全性を評価し、もって適応拡大をめざすことが目標であるためにミダゾラム単独での臨床研究をする必要がある。従って、このプロトコルはミダゾラム単独での鎮静レベル維持のために過量投与になる傾向を予防する必要もあり、無効になる基準を詳細に定める必要があった。

#### E. 結論

小児の人工呼吸における鎮静薬としてミダゾラムの用法、用量、安全性を調査するための多施設共同研究を行うためのプロトコルを作成した。主として昨年度の全国調査結果、および現在の本薬品添付文書、海外文献などを参考に妥当なプロトコル

が作成できた。

#### 文献

1. 羽鳥文麿、宮坂勝之. 小児呼吸管理におけるミダゾラムの臨床使用に関わる調査研究. 厚生労働科学研究費補助金(小児疾患臨床研究事業) 分担研究報告書
2. Vinayak AG, Gehlbach B, Pohlman AS, et al. The relationship between sedative infusion requirements and permissive hypercapnia in critically ill, mechanically ventilated patients. Crit Care Med. 2006; 34: 1668-73.
3. Ostermann ME, Keenan SP, Seiferling RA, et al. Sedation in the intensive care unit: a systematic review. JAMA. 2000; 283: 1451-9.
4. Walder B, Elia N, Henzi I, et al. A lack of evidence of superiority of propofol versus midazolam for sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a qualitative and quantitative systematic review. Anesth Analg. 2001; 92: 975-83.

5. McCollam JS, O'Neil MG, Norcross ED, et al. Continuous infusions of lorazepam, midazolam, and propofol for sedation of the critically ill surgery trauma patient: a prospective, randomized comparison. Crit Care Med. 1999; 27: 2454-8.

表 1

ミダゾラムの用法、用量、有効性、安全性の評価に関する試験実施プロトコール概要

1. 試験の概要
2. 試験計画の経緯および背景
3. 試験の目的および評価項目
4. 試験の計画
5. 選択・除外基準
6. 被験者の選定、インフォームドコンセント及びアセント
7. 症例登録
8. 試験スケジュール
9. 実施手順（観察、検査手順）
10. 試験薬の用法・用量
11. 併用禁止薬・併用制限薬
12. 試験薬
13. 臨床試験の中止および終了の基準
14. 有効性と安全性の評価
15. 試験実施計画の遵守及び改訂
16. 被験者の保護
17. 統計解析
18. 症例報告書の作成
19. 試験実施体制
20. 公表に関する取り決め

表 2 ミダゾラムの投与量と投与間隔（2006年度当研究班調べ）

		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/回)	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

厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）  
分担研究報告書

新生児医療現場における臨床試験実施のための整備に関して  
-医療スタッフ、患者ご両親の理解と協力を得るために-

分担研究者 中村 知夫 国立成育医療センター周産期診療部新生児科 医長

研究要旨

未熟児を含む新生児においても予後の改善を目的として、人工呼吸管理を含めた新生児集中治療中の、鎮静の必要性が言われている。しかし、現在鎮静のみを目的として、新生児に安全に使用できる薬剤は少なく、歴史的に、鎮静を目的として使われてきた薬剤でも、日本ではその安全な使用量、使用方法、有効性を検討されているものは少ない。一方、諸外国においては、鎮静を目的として、ミダゾラムが大人だけでなく、早産児を含めた、小児、新生児に多く使用されており、その使用法も確立されている。新生児、小児における鎮静薬使用のエビデンスの確立を目標とする研究班のうち、本担当では、昨年新生児、低出生体重児へ有効かつ安全に使用するために、新生児における鎮静の評価法についての文献的検討を行ない、研究班のプロトコール作成に寄与した。本年度は、新生児において研究を進める上の臨床現場の意識付け、教育、患者の御両親に対する取り組みについて他の治験、研究で問題になった点を明らかにし、当研究を進める上での基盤整備を行った。準緊急な臨床の場面で新生児に対する研究を行う際には、日ごろから医療職だけでなく、患者の御両親に対し研究の必要性を伝え、理解を得やすい医療環境を構築することが重要と考えられた。

A. 研究目的

新生児、小児集中治療領域で、長期予後に影響を与える安定した管理方法として鎮静の重要性が認識されている。新生児でも痛みを感じるっており、早産児では成熟時に比較しても、痛みを強く感じており、痛み刺激が死亡率や、神経学的予後に影響して

いる。しかし、新生児・小児領域では鎮痛に関する基礎的なデータが乏しく、本邦では新生児・小児に承認された鎮痛薬と、その使用法についての十分な検討がほとんどない。本研究班では、新生児、小児における鎮静薬使用のエビデンスの確立を目標としており、昨年、新生児、低出生体重児へ

有効かつ安全に使用するために、新生児における鎮静の評価法についての文献的検討を行ない、研究班のプロトコール作成に寄与した。本年度は、新生児において研究を進める上の臨床現場の意識付け、教育、患者の御両親に対する取り組みについて他の治験、研究で問題になった点を明らかにし、当研究を進める上での基盤整備を行った。

## B. 研究方法

成育医療センター新生児科では本研究と同時に、医師主導型治験：静脈用フェノバルビターの新児痙攣に対する有効性・安全性に関する研究を行なった際に臨床現場で様々な解決すべき問題が明らかになった。本研究も先の研究と同じ問題が生じると予想されたため、新生児において研究を進める上の臨床現場の意識付け、教育、患者の御両親に対する取り組みについて治験、研究で問題になった点を明らかにし、当研究を進める上での基盤整備を行った。

## C. 研究結果

1. 臨床現場の医師、看護師に対する本研究の意義についての意識付けと教育  
日常業務に多忙な医師、看護師に新たな

負荷となる臨床の場で行う研究に対し彼らの協力を得ることは必須であるが、現実には容易ではない。そのために本研究を開始する前に何度も勉強会、説明会を開催しすべての新生児医師に対し、本研究の意義についての意識付けと教育を行った。また、看護職に対しても看護師長を通じて本研究の説明を行った。個々の患者に本研究が行われる期間が短かったことだけでなく、このことにより、多忙な臨床の場でも協力的に本研究が開始でき、現場の医師からエントリー可能な患者を指摘してもらえるようになった。また、夜間、休日でも問題なく当研究を遂行することができた。

### 2. 患者の御両親に対する取り組み

当研究を行なうためには、患者の御両親の理解を得ることが非常に重要である。しかし、わが子の病気の理解と、気持ちの整理だけで精一杯な準緊急な臨床の場面で、御両親の本研究に対する理解と同意を得ることは容易なことではない。そのために、本研究にエントリー可能な患者が出生する際には、出生前に入院中の母親の病室を訪問し、御両親に十分時間をとって新生児の病気の説明とともに、本研究の説明を行った。また、本研究の対象とならない新生児の説明の際にも、当院が新生児に研究を行って

いることとその重要性について説明を加えた。また、NICU入り口横にポスターを掲示し、説明をしなかった患者家族に対しても同様の情報を提示できるようにした。

#### D. 考察

準緊急な臨床の場面で新生児に対する研究を行う際には、文献的検討や、十分整備されたシステム、プロトコルも重要であるが、同時に日ごろから医療職だけでなく、患者の御両親に対し研究の必要性を伝え、理解を得やすい医療環境を構築することが重要と考えられる。そのためには、同時に、常に何らかの研究を動かし、新生児でも多くの臨床研究、治験が行われていることも重要である。そのためには、現場の医療職が意義を感じる研究を進めるとともに、臨床現場の医師、看護師が日常業務以外にこれらの研究を行える時間的余裕を確保することも重要である。また、研究の対象となる患者の御両親に理解、同意を得ることが必須であるが、そのためには現場医師の努

力だけでなく、病院全体、社会としても小児、新生児においても大人と同様に臨床研究、治験が必要であり、質の高い臨床研究、治験から得られた結果がよい治療につながることを示す必要があると思われた。

#### E. 結論

新生児において研究を進める上の臨床現場の意識付け、教育、患者の御両親に対する取り組みについて他の治験、研究で問題になった点を明らかにし、当研究を進める上での基盤整備を行った。準緊急な臨床の場面で新生児に対する研究を行う際には、日ごろから医療職だけでなく、患者の御両親に対し研究の必要性を伝え、理解を得やすい医療環境を構築することが重要と考えられた。

厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）  
分担研究報告書

新生児における鎮静薬使用のエビデンスの確立：  
特にミダゾラムの用法・用量、有効性、安全性の評価  
多施設共同臨床試験の薬物血中濃度の薬理的解析（中間経過でのまとめ）

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

新生児領域に於ける本臨床試験の目標症例数の25%に到達した時点で、自施設（国立成育医療センター新生児科）で登録した新生児症例に関して、ミダゾラム血中濃度の薬理的解析を行い、臨床試験のプロトコールの妥当性を評価した。

ミダゾラム投与開始時の修正在胎週数32週未満が6例、修正在胎週数32週以上が2例の計8例で、ミダゾラム投与開始時の修正在胎週数の中央値 29.5 週（範囲 27-40 週）、投与時体重は、中央値 930 g（範囲 578-2656 g）であった。

ミダゾラムの投与量は、投与開始時より、32週未満の症例群では、0.03 mg/kg/hrで、32週以上の症例群では、0.06 mg/kg/hr の持続投与のみで行われており、全例が有効な鎮静深度に到達した（目標鎮静到達率 100%）。目標鎮静到達までの時間は、中央値 2.1 時間（範囲 1.1-6.7 時間）であった。有効血中濃度は、中央値 28 ng/mL（範囲 10-139 ng/mL）であり、whole body clearanceは、中央値 2.14 mL/kg/min（範囲 0.55-4.87 mL/kg/min）であった。

これらのデータは、これまでの欧米での報告とほぼ一致しており、本臨床試験のプロトコールの妥当性を示すものと思われた。

A. 研究目的

進行中の臨床試験において、自施設での症例に関して、ミダゾラム血中濃度の薬理的な解析を行い、臨床試験のプロトコールの妥当性を評価することを目的とした。

B. 研究方法

新生児領域に於ける本臨床試験の目標症例数の25%に到達した時点で（図 1）、自施設（国立成育医療センター新生児科）で登録した新生児症例に関し

て、ミダゾラム血中濃度を測定し、この結果を集計し、各症例での血中濃度の変化、目標鎮静到達までの投与量と必要時間、有効血中濃度、定常状態（投与開始後48時間）での血中濃度の推移、ミダゾラムクリアランスの解析、および、クリアランスと背景因子との関連性について、検討した。

尚、ミダゾラム血中濃度の測定は、SRL社により、高速液体クロマトグラフィーの方法により行った。

C. 研究結果



解析対象とした症例は、ミダゾラム投与開始時の修正在胎週数32週未満が6例、修正在胎週数32週以上が2例の計8例であった。

修正在胎週数32週未満の6例では、ミダゾラム投与開始時の修正在胎週数は中央値29.5週であり、投与開始時の体重は中央値995gであった。修正在胎週数32週以上の群の2例は、ミダゾラム投与時の修正在胎週数は36と40週で、投与時の体重は2656g、1482gであった。8例全例を集計すると、ミダゾラム投与開始時の修正在胎週数の中央値 29.5 週（範囲 27-40 週）、投与时体重は、中央値 930 g（範囲 578-2656 g）であった。

全例とも持続投与で、ミダゾラムを開始しており、投与開始時より、32週未満の症例群では、0.03 mg/kg/hrで、32週以上の症例群では、0.06 mg/kg/hr の持続投与のみで、行われていた。

投与速度を初期投与量から変更せずに継続することにより、有効な鎮静深度に全例到達しており（目標鎮静到達率は、100%）（図 2）、目標鎮静到達までの時間は、中央値 2.1 時間（範囲 1.1-6.7 時間）であった（図 3）。

目標鎮静に到達した時点で測定したミダゾラム血中濃度は、中央値 28 ng/mL（範囲 10-139 ng/mL）であった（図 3, 4）。

全例、初期投与速度と同じ投与速度のまま、ミダゾラムの投与を投与開始後48時間まで継続されており、48時間後の試験終了までに、副作用の出現を認めた症例はなかった。

ミダゾラム持続投与開始後48時間の時点で、定常状態に到達していると予想されるので、この、48時間の時点でのミダゾラム血中濃度は、中央値 332 ng/mL（範囲 188-901 ng/mL）であった（図 3, 4）。

48時間の時点を持続投与による定常状態と考えて、算出したWhole body clearance は、中央値 2.14

mL/kg/min（範囲 0.55-4.87 mL/kg/min）であった（図 5）。

ミダゾラムのclearanceと投与開始時の修正在胎週数との関係は、 $r=0.623$  ( $p=0.099$ )の正の相関関係を示し（図 6）、clearanceと投与開始日齢との関係は、 $r=0.820$  ( $p=0.013$ )の正の相関関係を示した（図 7）。

#### D. 考察

目標症例数の25%が登録された時点で、自施設から登録した症例は8例で、目標症例数の16%に相当する。この16%の症例での解析を行った。症例の内訳が、ミダゾラムの投与開始時の修正在胎週数が32週未満の症例が8例中6例を占め、症例の偏りが認められたために、2群間を比較することは、現段階では意味を持たないと判断した。そこで、8症例全体に関する解析を試みた。

これら8例での目標鎮静到達率は100%であり、現段階では重篤な有害事象の出現は無かった。8症例という少数の症例数なので、まだ結果を推察することはできないが、次の9症例めが鎮静到達が仮にできなかったと仮定したときの推定有効率は、89%で、95%信頼区間は、57-99%であった（図 2）。従って、現段階でも、最低60%前後の有効率は保証されつつあると思われる。

また、Ramsay sedation scoreを3点以上に到達するために必要な有効血中濃度は、中央値28 ng/mL（範囲10-139 ng/mL）であり、これまで、有効血中濃度に関してきちんと言及できている報告は少ない。今後の症例の増加で結果が変わってくるかどうか検討していく必要があると思われる。

次に、初期設定投与速度のまま、持続投与を行ったこれらの症例では、目標鎮静到達までの時間は、中央値2.1時間であった。これについては、あくま

でもこの持続投与の方法を用いた場合に特異的な結果と思われるので、多施設にての検討では、それぞれの施設の投与プロトコルの違いによって、差異が生じてくることが予想される。

Van den Anker らによる早産児での検討では、ミダゾラムの半減期は、中央値 6.3 時間（範囲 2.7-17.7 時間）と報告されている。従って、48 時間の時点では、ほぼ定常状態に達していると考えられると仮定した。

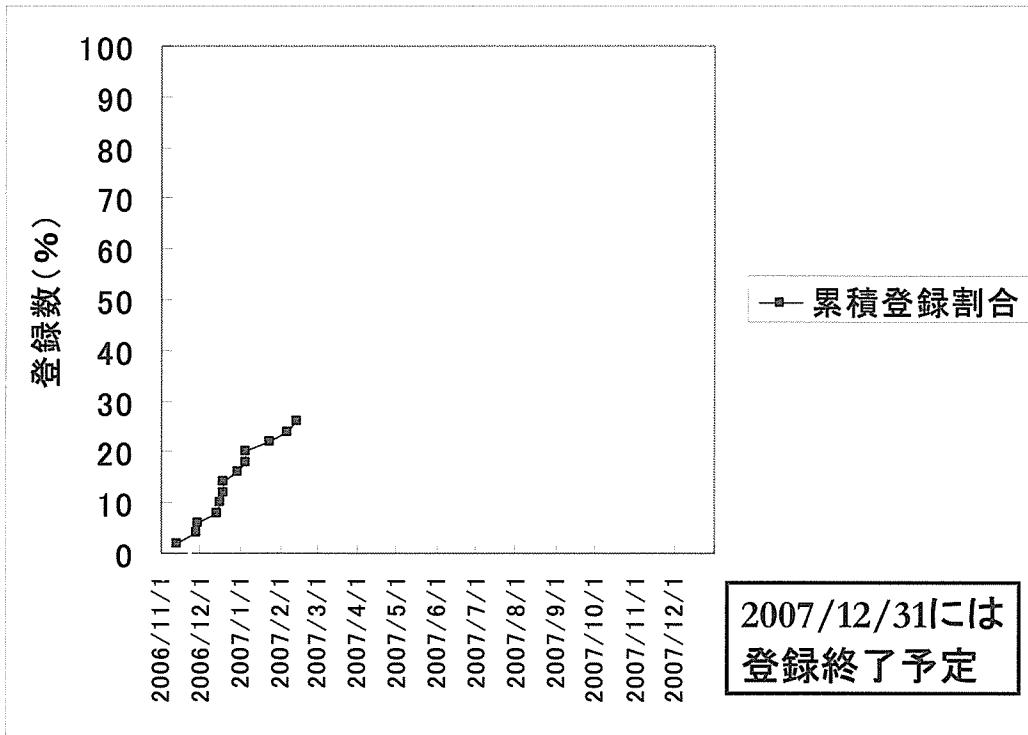
48 時間の持続投与量とミダゾラムの血中濃度の関係より whole body clearance を算出したが、その値は、中央値 2.14 mL/kg/min（範囲 0.55-4.87 mL/kg/min）であった。Van den Anker らによる報告では、中央値 1.8 mL/kg/min（範囲 0.7-6.7 mL/kg/min）であり、本臨床試験での現段階で導き出した clearance とほぼ同等の値を示しており、本研究の方法論や解析方法についての妥当性が確認された。

## E. 結論

自施設での登録症例に関する薬理的検討を行った。目標症例数の25%が登録された時点での自施設登録症例8例(16%)の検討では、目標鎮静達成率は100%であり、現段階での重篤な有害事象の出現は認められなかった。有効血中濃度は、中央値 28 ng/mL（範囲 10-139 ng/mL）であり、whole body clearanceは、中央値 2.14 mL/kg/min（範囲 0.55-4.87 mL/kg/min）であった。これらのデータは、これまでの欧米での報告とほぼ一致しており、本臨床試験のプロトコルの妥当性を示すものと思われた。

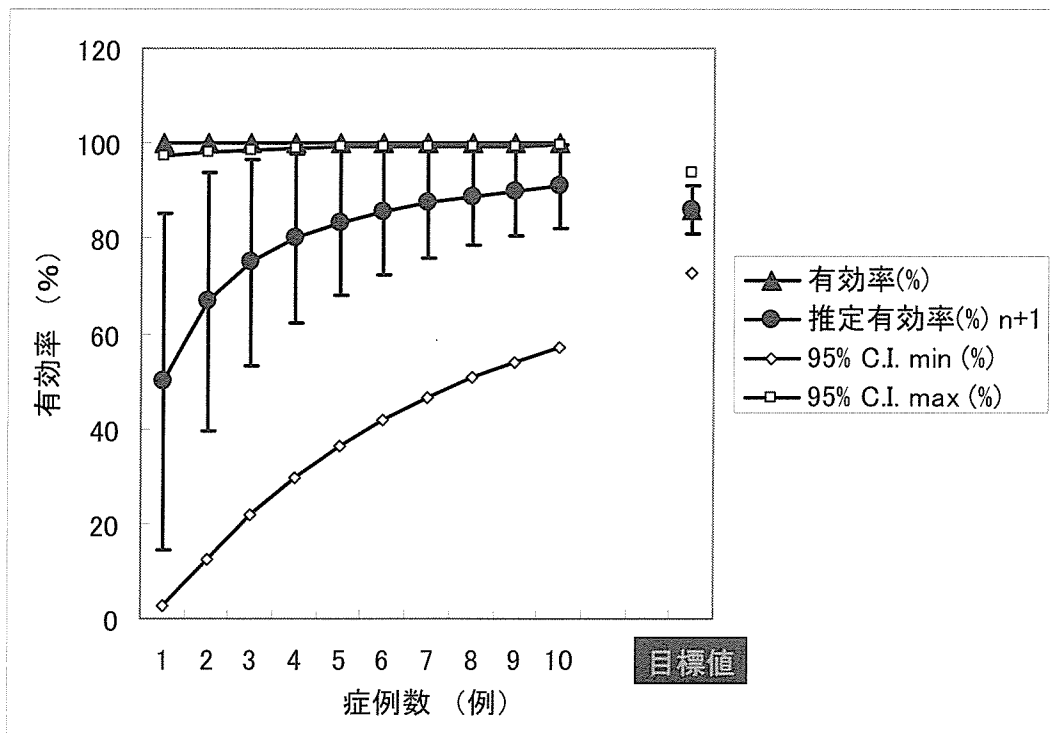
(図 1)

## 新生児症例登録状況



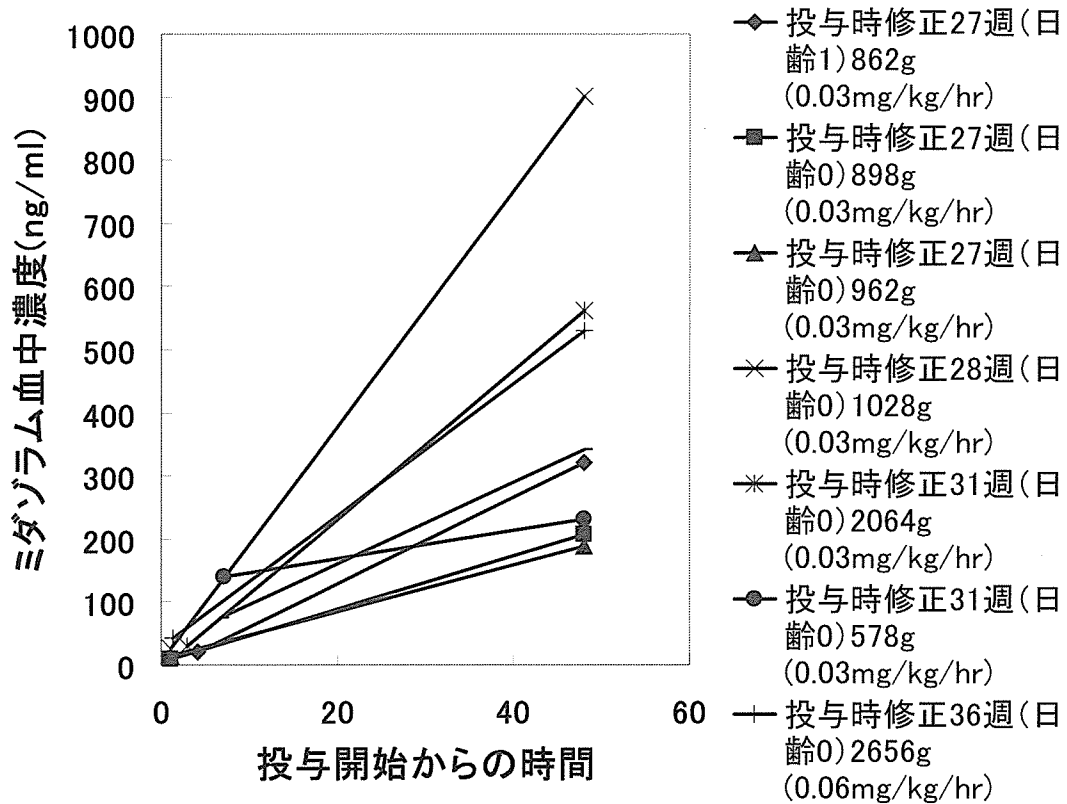
(図 2)

## 推定有効率の推移と目標有効率



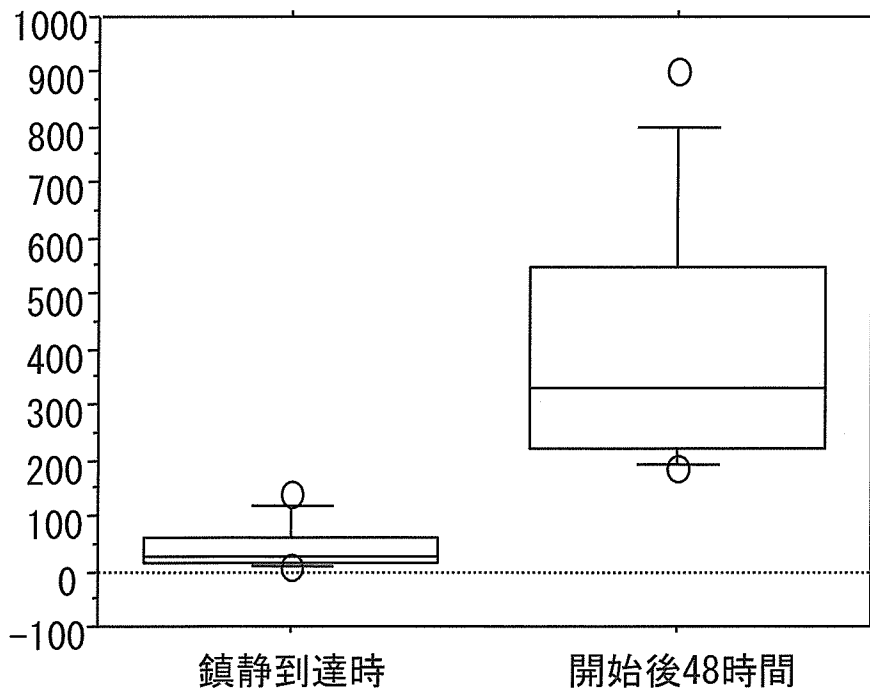
(図 3)

## ミダゾラム血中濃度の経時的変化



(図 4)

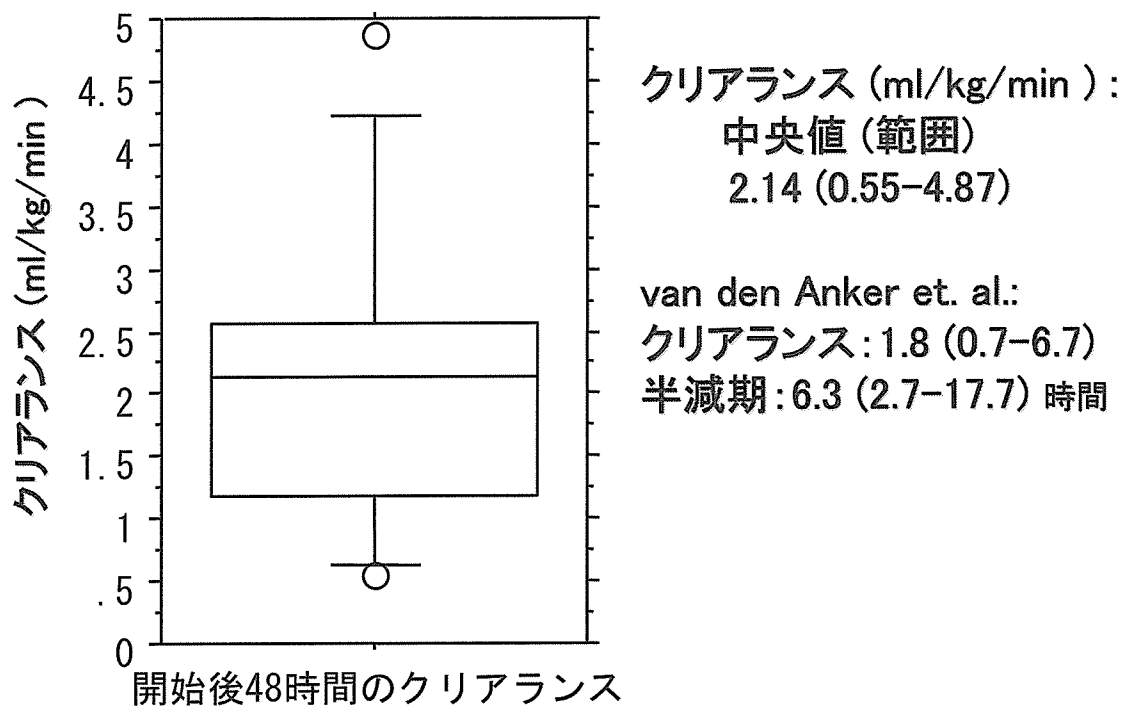
## ミダゾラム血中濃度の推移



有効血中濃度 (ng/ml) : 中央値 (範囲)= 28 (10-139)

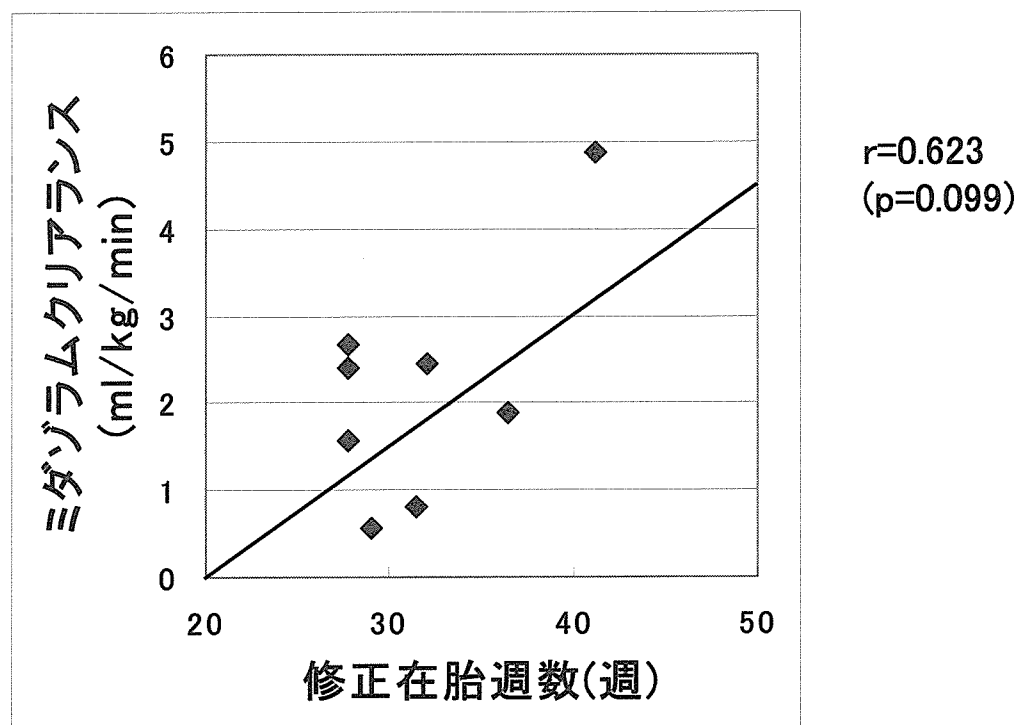
(図 5)

## ミダゾラム クリアランス



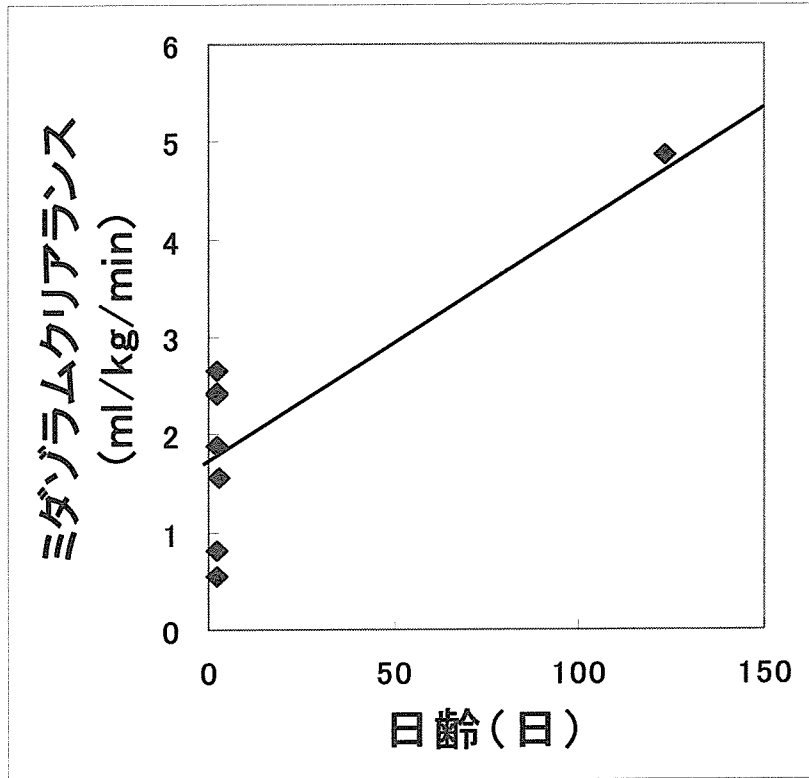
(図 6)

## クリアランスと修正在胎週数



(図 7)

## クリアランスと日齢



### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
David J. Steward Jerrold Lermann 宮坂 勝之 (共訳) 山下 正夫 (共訳)	手術室を離れての麻酔		小児麻酔マニュアル	克誠堂出版	東京都	2005	419-430

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
羽鳥 文麿	人工呼吸管理と疼痛・鎮静	人工呼吸	22巻1号	16-23	2005
宮坂 勝之	輸液管理・呼吸管理とリスクマネジメントー輸液管理・呼吸管理の「常識」「非常識」	Expert Nurse	21巻	98-100	2005
羽鳥 文麿	各種の呼吸不全に対する人工呼吸と集中ケア 小児呼吸不全患者の人工呼吸法と集中ケア	救急・集中治療	17巻	1280-1286	2005
藤永 英志 伊藤 裕司 中村 知夫 他	早産児の人工呼吸管理におけるmidazolamによる鎮静に関する検討	日本未熟児新生児学会雑誌	17巻3号	428	2005
横田吾郎, 穂吉眞之介, 梶原眞人, 藤永英志, 塚本桂子, 伊藤裕司, 中村知夫, 五石圭司, 楠田聡	新生児医療現場における人工換気療法中の鎮静薬使用に関する実態調査 MDZ研究班(第1報)	日本周産期・新生児医学会雑誌	42巻2号	371	2006
藤永英志, 伊藤裕司, 中村知夫, 塚本桂子, 梶原眞人, 穂吉眞之介, 横田吾郎, 五石圭司, 楠田聡	新生児医療現場における人工換気療法中のミダゾラム使用の実態調査 MDZ研究班(第2報)	日本周産期・新生児医学会雑誌	42巻2号	238	2006
中村 知夫 藤永 英志 伊藤 裕司	新生児の鎮痛と鎮静	周産期医学	36巻増刊号	815-817	2006
羽鳥 文麿	危急的状況への対応とPALS	小児看護	29巻	812-818	2006
羽鳥 文麿	わが国の小児集中治療	ICUとCCU	30巻	3-9	2006



#### IV. 研究成果の刊行物・別冊

平成18年6月

371

P-021 新生児医療現場における人工換気療法中の鎮静薬使用に関する実態調査 MDZ研究班第1報

<sup>1)</sup>厚生労働科学小児疾患臨床研究「新生児・小児における鎮静薬使用のエビデンスの確立」、<sup>2)</sup>愛媛県立中央病院総合周産期母子医療センター新生児科、<sup>3)</sup>国立成育医療センター周産期診療部新生児科、<sup>4)</sup>東京大学医学部小児科、<sup>5)</sup>東京女子医科大学母子総合医療センター新生児科

○横田吾郎<sup>1,2)</sup>、滝吉真之介<sup>1,2)</sup>、梶原真人<sup>1,2)</sup>、藤永英志<sup>1,3)</sup>、塚本桂子<sup>1,3)</sup>、伊藤裕司<sup>1,3)</sup>、中村知夫<sup>1,3)</sup>、五石圭司<sup>1,4)</sup>、楠田 聡<sup>1,5)</sup>

【目的】ミダゾラムの用法・用量、有効性、安全性の評価を目的とした臨床研究の前段階として、全国の新生児医療施設における人工換気療法中の鎮静の考え方、鎮静の方法、使用される薬剤などについて調査する。

【方法】新生児医療連絡会に属している185施設にアンケート用紙を郵送し、100施設(54%)から回答を得た。

【結果】回答を得た100施設の内訳は、総合周産期母子医療センター37施設、地域周産期母子医療センター33施設、その他30施設であり、施設規模の平均はNICU認可病床数7.9、専任医師数4.2、VLBWI入院数38.2(2004年)、人工換気症例数43.6(2004年)であった。新生児の人工換気療法中の鎮静は全体の85%の施設で実施されていたが、小規模の施設ほど鎮静すると回答した割合が少なかった。鎮静薬の使用期間は、数日ないし一週間程度が80—90%と比較的短く、主に急性期に使用されていた。鎮静に使用する薬剤数は60%の施設で単剤、40%の施設で2剤以上が併用されていた。正期産児と早期産児と比較した場合、正期産児の呼吸管理の際は、87%の施設で鎮静薬が使用され、使用薬剤はミダゾラムが80%、フェノバルビタールが60%、フェンタニルが45%であった。早期産児では57%の施設でしか鎮静がおこなわれておらず、この頻度は施設規模による差はなく全体的に低かった。使用薬剤はフェノバルビタールが最も多く、ミダゾラム、フェンタニルの順であった。気管内挿管を行う際、8割の施設では鎮静せずに挿管手技を行っていたが、鎮静を行うと回答した施設においては、使用薬剤としてミダゾラムが最も多かった。またMRI検査や光凝固の際は9割の施設で鎮静が行われていた。

【まとめ】今回の調査結果では、人工換気療法の際、正期産児では鎮静をする施設が多く、鎮静薬としてミダゾラムが第一位にあげられた。早期産児に対しては、鎮静そのものに慎重である傾向がみられた。また挿管の際に鎮静薬を使用することは一般的でないようだが、検査や眼科処置の際には鎮静が行われ、その時は、ミダゾラムが最も多く広く使用されていた。しっかりとしたミダゾラムの臨床試験をおこなって安全に使用できる環境を整えることが望まれる。

O-019 新生児医療現場における人工換気療法中のミダゾラム使用の実態調査 MDZ研究班第2報

厚生労働科研小児疾患臨床研究「新生児・小児における鎮静薬使用のエビデンスの確立」,<sup>2)</sup>国立成育医療センター周産期診療部新生児科,<sup>3)</sup>愛媛県立中央病院総合周産期母子医療センター新生児科,<sup>4)</sup>東京大学医学部小児科,<sup>5)</sup>東京女子医科大学母子総合医療センター新生児科

○藤永英志<sup>1,2)</sup>, 伊藤裕司<sup>1,2)</sup>, 中村知夫<sup>1,2)</sup>, 塚本桂子<sup>1,2)</sup>, 梶原真人<sup>1,3)</sup>, 梶吉真之介<sup>1,3)</sup>, 横田吾郎<sup>1,3)</sup>, 五石圭司<sup>1,4)</sup>, 楠田 聡<sup>1,5)</sup>

【はじめに】人工呼吸を要する新生児に対する鎮静については、その安全性・効果は未確立だが、臨床の現場ではmidazolamをはじめとする様々な鎮静薬が使用されている。

【目的】人工呼吸を要する新生児に対する鎮静薬としてのmidazolam使用実態の把握。

【方法】人工呼吸を要する新生児に対する鎮静のためのmidazolam投与に関して、投与頻度、投与方法、副作用などについて、全国の周産期母子医療センター、小児医療施設100施設より得られたアンケート結果により検討した。

【結果】回答施設の内訳は、総合周産期母子医療センター37施設、地域周産期母子医療センター30施設、その他33施設であった。正産児の人工呼吸に対する鎮静を行っているのは83/95施設(87%)で、鎮静薬の選択順位でmidazolamを1または2位としたのは70施設であった。使用頻度は70%以上12施設、21~69%23施設、20%以下42施設で、投与形態は適宜投与22施設、持続投与68施設であった。早産児の人工呼吸に対する鎮静を行っているのは56/98施設(57%)で、鎮静薬の選択順位でmidazolamを1または2位としたのは34施設であった。使用頻度は70%以上8施設、21~69%10施設、20%以下27施設で、投与形態は適宜投与15施設、持続投与33施設であった。頻用投与量は、正産児・早産児とも適宜投与0.1mg/kg/dose、持続投与0.1mg/kg/hが最も多かった。副作用は、34/90施設で経験され、痙攣、ミオクローヌス、低血圧、乏尿などが多かった。副作用発症時の投与量は、適宜投与0.1mg/kg/dose、持続投与0.1mg/kg/hと回答した施設が最も多かった。副作用は、midazolamを入院初期の数日間のみ投与している42施設中12施設で、1週間程度投与している17施設中9施設で、2週間程度あるいは抜管まで投与している9施設中6施設で経験されていた。

【考察】投与量に正産児・早産児の間に差がなく、適宜投与を行う施設も見られる。副作用発症に関しては、投与量、頻用投与量に差がなく、投与期間の短い施設でも、高率に副作用を経験していることから、本邦の新生児医療現場での投与量が多いことが懸念される。薬物代謝の未熟性などを考慮し、投与量をはじめ投与方法の再検討が必要と考えられる。

## 298. 新生児の鎮静と鎮痛

Sedation and analgesia for newborns

国立成育医療センター新生児科

中村知夫 藤永英志 伊藤裕司

Tomoo Nakamura Hideshi Fujinaga Yushi Ito

Key words: 鎮痛, 鎮静

### 新生児における鎮痛, 鎮静の意義

新生児では、特に早産児では従来、痛み刺激が少ないと考えられてきたが、近年、新生児でも痛みを感じており、早産児ではより痛みを強く感じており、痛み刺激が死亡率や、神経学的予後に影響する可能性が指摘されている。また、新生児期の痛み刺激の記憶が長期間保持されているとの報告もみられる。そこで、アメリカ小児科学会およびカナダ小児科学会は、新生児でも十分な鎮痛、鎮静を行うことを推奨しているが、本邦では、新生児・小児領域では鎮痛・鎮静に関する基礎的なデータが乏しく、新生児・小児に承認された鎮静薬、鎮痛薬と、その使用方法に関しては十分な検討がほとんどない。また、新生児の鎮静に関して、日本のNICUの現場では、その必要性、特に人工呼吸中の鎮静に関してさまざまな考え方や、鎮静法に違いがみられていることが厚生労働科学研究 小児疾患臨床研究事業 新生児・小児における鎮静薬使用のエビデンスの確立：特にミダゾラムの用法・用量、有効性、安全性の評価(伊藤班)のアンケート調査でも明らかになっている。

### 新生児における鎮痛, 鎮静の考え方

人工呼吸管理を受けている早期産児に対するフェンタニルとプラセボを比較した三つのランダムスタディがあり、すべてのスタディで痛み、行動スコアの改善と、低いストレスホルモンレベルを示していたが、長期予後に変わりはなく、フェンタニル群により高い割合で初期の人工呼吸管理を必要としていた。また、塩酸モルヒネとプラセボを比較した二つの報告では、塩酸モルヒネ群のほうがアドレナリンレベルが低く、血圧の軽度低下がみられたものの、その他に関しては差がなかったとの報告と、頭蓋内出血、脳室周囲白質軟化症の発生と、鎮痛効果には差がみられたものの、主に短期予後に差はみら

れなかったとの報告がある。また、この報告では、ミダゾラムとプラセボを比較しており、痛みの改善はみられたものの頭蓋内出血、脳室周囲白質軟化症の発生には差がなかったと報告している。別のスタディでは、ミダゾラム群のほうが頭蓋内出血の増加と、人工呼吸管理を必要とする期間の延長がみられ、早産児での使用に注意が必要との報告もあり、長期予後に関するデータが必要であるとしている。また、早産児でフェンタニルと塩酸モルヒネを比較した報告では、両者にほとんど差はみられなかったものの、フェンタニルのほうが、腸管蠕動抑制とストレスホルモンの分泌が少なかったとの報告があるものの、正期産児でのECMO症例では、蓄積の問題と筋硬直の問題があるとされている。

### 新生児における鎮痛, 鎮静の評価法

基本的なこととして、鎮静、鎮痛、不動化というものを分けて考えることが新生児においても重要であるが、臭化バンクロニウムや、臭化ベクロニウムなどの筋弛緩薬使用を中心とした不動化には鎮静、鎮痛作用はないうえに、鎮静、鎮痛を現実には完全に分けて評価することは小児、新生児では難しい。新生児集中治療領域において用いられている鎮静、鎮痛の評価法は、CRIES Score, The Premature Infant Pain Score Tool (PIPP), The Distress Score for Ventilated Newborn Infant (DSVNI)が代表的な評価法であるが、早期産児にも満期産以降の新生児にも使用でき、臨床医が医療現場で短時間に鎮静、鎮痛を分けて評価する方法がなく、すでに大人を中心として使用されている Ramsay Sedation Score, COMFORT Score も使用可能な評価法であるが、これらの評価法の妥当性と、新たな汎用性を考慮した新たな評価法が必要である。

### 新生児における鎮痛, 鎮静薬と使用量, 使用法

日本では新生児人工呼吸療法中に、85%の施設で鎮静を行っており、総合周産期母子医療センターでは90%以上に行われていた。ほぼ全例に用いる機関は10%以下であり、試用期間に関しても、数日間ないし1週間程度が80~90%を占めていたが、重症新生児を扱うことの多い総合周産期母子医療センターでは2週間程度の使用例が10%であり、40%の施設で2剤以上の併用を行っていた。正期産児に