

実的ではない状態であり、人工呼吸を要する他の内因性疾患では既に意識障害があるなど鎮静度の評価対象ではない例が多いことが分かった。また、外科予定手術の多くは難易度の高い手術のために深い鎮静が必要となりプロトコールに適合しない事も判明した。一方では高度医療を実施しているという施設にもかかわらず、呼吸管理などの集中治療を担当できる医師は少なく、説明と同意を事前に取得するには困難であった。

従って症例登録を比較的容易にするために今回の小児における調査内容は以下のように変更することが妥当であるかどうかを検討した。

その結果、調査目的については当初設定の「小児の人工呼吸管理中におけるミダゾラム持続所脈内投与による鎮静法の有効性、安全性、薬物動態の評価をする。」は変更しない事とした。しかし、新たな調査試験では薬物動態解析と有害事象に関する調査を主要なものとした。また併用薬として推定される多くの薬物が薬物動態調査には影響がないという事が分かったので（文献

②）併用薬に関する制限条項も変更するとした。説明と同意の取得時期に関しては「ミダゾラムの持続静脈内投与を減量或いは中止するまでの時点でインフォームドコンセントを取得する」と変更した。この事により登録への障害は取り除かれるものと考えた。また、薬物動態を主要な調査項目とし副次的評価項目には離脱症状を含む有害事象とした。採血時期は、①ミダゾラムの持続静脈内投与量（最高投与量）を減量する直前、②中止する直前、中止後1～3時間、同8～12時間と定めた。投与方法などは

基本的に変更していない。新プロトコールの概要を表3に示す。

#### E. 考察

今回の調査は事前の全国調査を基にプロトコールを定めて、回答施設中からの自主的な参加による方式で協力施設を決定した。この結果全国の平均的な施設に比較し、より高度の小児医療を実施している施設が参加することとなった。このため対象症例の診療内容には若干のずれが生じたものと思われる。この差が登録の適応対象となる症例数の現象に強く関連したものと思えた。一方、高度小児医療を行ってはいらぬものの医療者の人的資産は決して豊かではないことから重症小児患者管理に際しての臨床研究に割かれるべき時間的ゆとりが無く、当初想定していた同意書の取得作業が困難を極め、結果的に登録症例に結びつかないこととなったものと思われた。新規プロトコールは、基本的概念は従来と同じであるがエントリーが容易になった事、データの収集法や項目も臨床現場に即したものに変更されている事が特徴である。

#### F. 結論

小児の人工呼吸中のミダゾラム持続静脈内投与方法の有効性、安全性、薬物動態調査は当初目標を達成できなかったが、新たなプロトコールを作成した。今後はこの実施計画に準じた調査を行うことが可能となった。

#### 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。2006.3 : 38-53

② 羽鳥文麿、宮坂勝之。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。多施設共同臨床試験最終プ  
ロトコール作成。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。2007.3 : 154-158。

③ de Wildt SN, de Hoog M, Vinks  
AA, et al. Population pharmacok  
inetics and metabolism of midaz  
olam in pediatric intensive care  
patients. Crit Care Med 2003; 3  
1: 1952-1958.

④ Swart EL, Zuideveld KP, de Jon  
gh J, et al. Population pharmac  
okinetic modeling of lorazepam-

and midazolam- induced sedati  
on upon long-term continuous i  
nfusion in critically ill patients. E  
ur J Clin Pharmacol 2006; 62:  
185-194.

⑤ Johnson TN, Rostami-Hodjegan  
A, Goddard JM, et al. Contribut  
ion of midazolam and its 1-hyd  
roxy metabolite to preoperative  
sedation in children: a pharmac  
okinetic-pharmacodynamic anal  
ysis. Br.J Anaesth 2002; 87: 4  
28-437



表2 小児に対する使用（概略）

Loading dose :

0.05~0.2 mg/kg/dose。

追加静脈内投与は上限0.2 mg/kg/doseを3回、あるいは積算0.6 mg/kgまで。

1時間以内に5回投与しても鎮静が得られない場合「無効」。

Maintenance dose :

0.06~0.12 mg/kg/hrで持続点滴、上限0.4mg/kg/hr。

上限で30分以上経過しても効果がない場合には「無効」。

1時間のbolus + 持続投与積算量1 mg/kg/hr 以上の場合「無効」。

積算bolus投与量10 mg/kg/day + 持続投与量9.6 mg/kg/day以上の場合「無効」

表3 改訂版プロトコールの概要（追加変更点を中心に記載）

[試験課題名]

- ▶ 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。
- ▶ 小児集中治療における鎮静薬としてのミダゾラムの薬物動態的解析

[目的]

- ▶ 日本人の新生児・小児における人工呼吸管理目的で使用するミダゾラム（欧米で承認されている用法・用量）の有効性・安全性、薬物動態の評価を行う。また、小児人工呼吸管理時のミダゾラムの薬物動態的解析を行なう。（Population PK による解析）

[対象]

- ▶ 人工呼吸管理を施行している小児で、鎮静薬としてミダゾラムの持続投与を単独、あるいは他剤と併用で行われている小児。

[評価項目]

- ▶ 主要評価項目
  - ◇ 薬物動態
- ▶ 副次評価項目
  - ◇ 有害事象（離脱症状を含む）

[除外基準]

重症な奇形症候群・染色体異常の症例

鎮静度や離脱症状の評価が困難と思われる神経疾患（重症中枢神経障害、代謝性疾患等）

高度な肝機能障害、または腎機能障害のある症例

本剤、あるいは他の薬剤に対して過敏反応の既往がある症例

など、以下既存のプロトコールと同じ。

[同意書の取得時期]

ミダゾラムの持続静脈内投与を減量或いは中止するまでの時点

[採血時期]

- 1) ミダゾラムの持続投与量（最高投与量）を減量する直前
- 2) ミダゾラムの持続投与中止する直前、中止1～3時間後、中止8～12時間後の3回。
- 3) 中止24時間以内に再投与を行う場合は、再投与開始直前に採血を行い試験を終了。

[目標症例数]

50症例。一人あたり3回採血。各施設10症例ずつ登録。

[有害事象の観察など]

離脱症状を含む。観察期間はミダゾラム中止後72時間まで。

[終了基準]

- 1) 投与中止後72時間の時点。
- 2) 72時間以内に再投与した場合、その時点を試験終了。

[試験薬の用法・用量]

1) 投与量および投与方法

➤ Loading dose :

0.05～0.2 mg/kg/doseを2から3分以上かけて静脈内投与。その後の追加は、5分前後の間隔で上限は、0.2 mg/kg/doseを3回まで、あるいは、積算0.6 mg/kgまでとする。

➤ Maintenance dose :

0.06～0.12 mg/kg/hrで持続点滴を開始、上限0.4mg/kg/hrまで増量可。

[併用薬]

- ミダゾラム開始の24時間前から中止後24時間までの薬物を記載。
- モルヒネ・フェンタニルなどの麻薬、フェノバルビタールなどのバルビツール酸、ジアゼパムなどのベンゾジアゼピン、 $\alpha_2$ アゴニストのデクスメデトミジンなどの鎮静薬、パンクロニウムなどの筋弛緩薬を含む。

厚生労働科学研究費補助金  
医療技術実用化総合研究事業：臨床試験推進事業  
分担研究報告書

新生児・小児におけるミダゾラムの薬物動態に関する検討、及び臨床試験体制整備

分担研究者 中村 秀文 国立成育医療センター病院治験管理室長  
研究協力者 青谷 恵利子 北里研究所臨床薬理研究所臨床試験コーディネーティング部門  
野中 美和 北里研究所臨床薬理研究所臨床試験コーディネーティング部門  
牛谷 真由美 北里研究所臨床薬理研究所臨床試験コーディネーティング部門  
濱野 鉄太郎 北里大学大学院薬学研究科臨床統計部門

研究要旨

新生児・小児におけるミダゾラムの用法・用量、有効性、安全性を評価するために、臨床試験を実施中である。小児における試験実施が困難であることが明らかになったために、エントリーが順調な新生児において症例数を増やすことが決定され、来年度終了に向けて試験実施中である。

北里研究所臨床薬理研究所臨床試験コーディネーティング部門によりセントラルモニタリングが実施され、定期的にモニタリング報告書が作成され、その内容については、モニタリング委員会によりチェックされ、さらに効果安全性評価委員会による評価も行われた。モニタリング報告書の内容や、効果安全性評価委員会の勧告内容を踏まえ、登録方法も一部見直しを行い、また逸脱が多く発生する事象については、必要に応じて注意喚起が行われた。またプロトコルに無理がある場合にはその変更の必要性について議論されるなど、その質の向上に細かい配慮が行われている。この作業で得られた経験は、参加医師の今後の臨床試験の立案・実施のための大きな経験となろう。

本試験が終了し次第、薬物動態の解析も行い、その結果をミダゾラムの新生児及び小児の適応拡大のための参考データとする予定である。今後の新生児領域における薬物動態試験・臨床試験実施の際の参考としても貴重な経験となろう。

キーワード：臨床試験、ポピュレーションファーマコキネティクス、データマネジメント、セントラルモニタリング

A. 研究目的

新生児・小児におけるミダゾラムの用法・用量、有効性、安全性を評価するために、臨床試験を実施し、その結果を踏まえて、薬物動態の検討を行う。また、本研究を通して、新生児および小児の集中治療領域における臨床試験インフラの整備を図る。

B. 研究方法

海外の承認状況や、薬物動態試験の結果などを踏まえて、ミダゾラムの投与量や薬物動態評価の方法などについて検討、プ

ロトコル作成に関してアドバイスをを行った。また、臨床試験実施体制構築について、アドバイスをを行い、北里研究所臨床薬理研究所臨床試験コーディネーティング部門の支援により、データマネジメントを実施、定期的なモニタリング報告を行い、また試験の終了後には監査を行うなど、臨床試験全般のインフラ整備や進行管理全般について、アドバイスをを行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、臨床研究の倫理指針に従い、

またICH E-11の内容などにも十分に配慮して実施した。

### C. 研究結果

新生児については、順調に試験は進行しているが、今年度中の終了は厳しい状況である。来年度引き続き試験を継続する。ポピュレーションファーマコキネティクスの手法を用いた薬物動態評価については、当初は山之内製薬の関係者の支援を得ることを考えていたが、北里大学薬学部の篠崎公一教授の支援を得ることとなった。まだ試験が進行中であるために、今年度はその結果については報告できないが、来年度には試験を終了し、解析が実施される予定である。

小児については、プロトコル作成時には試験の実施は可能であるという小児集中治療医の判断であったが、実際に開始してみると、今回の試験の条件では、実際に試験を実施することが極めて難しいことが明らかになった。このため、中川 聡 研究協力者を中心に、別途小児についての薬物動態評価のプロトコルを作成する作業が進められた。

小児で症例が入らないことを踏まえて、新たに新生児の症例数設定も変更されるなど、生物統計家との密な連携も行われた。データマネジメントについては、北里研究所臨床薬理研究所臨床試験コーディネーティング部門によりセントラルモニタリングが実施され、定期的にモニタリング報告書が作成され、その内容については、モニタリング委員会によりチェックされ、さらに効果安全性評価委員会による評価も行われた。登録の手法に無理があることから、登録方法も一部見直しを行い、また逸脱が多

く発生する事象については、必要に応じて注意喚起が行われた。またプロトコルに無理がある場合にはその変更の必要性について議論されるなど、セントラルモニタリングの結果を踏まえて適切な対応がとられるよう、適宜話し合いが行われた。

今回の試験では、国立成育医療センターにおいては、今年度に入ってから治験管理室のCRCによる一部支援も開始された。

まだ試験が終了していないが、来年度には最終結果が出る見込みであり、最終的には適応拡大のための参考データとして活用される予定である。

### D. 考察

本試験は、我が国における新生児領域の臨床試験において、はじめて本格的なセントラルモニタリングが実施されている臨床試験である。また小児集中治療領域においては、実際には症例が入らなかったものの、やはり初の本格的なセントラルモニタリングが実施される臨床試験として、企画されたものである。

セントラルモニタリングを行うことにより、試験開始後の細かい問題点が、浮き彫りになり、早期に対策を検討することが可能となった。また参加医師全体にとっても、どのようにすれば違反や逸脱をすくることができるかについての検討を行う良い機会であった。

残念ながら、試験は3年目までに終了することはできなかったが、確実に症例が組み入れられていることから、来年度までには確実に試験が終了し、その結果の解析も終了することが期待される。本試験開始後に、別に新生児領域で開始されたドキサプラムの臨床試験においても、データマネ

ジメントが行われるなど、本領域における、臨床試験の品質管理も、新たなレベルに達しつつあるといえよう。本試験に参加した医師が、次の試験に参加した際には、今回の試験を通して行われた議論が貴重な経験として活用できると考えられるし、データマネジメントなどについても高い意識で臨むことができよう。そのような意味で、新生児領域の臨床試験のインフラ強化において、本試験が果たしつつある役割は大きいものと考えている。

今回の試験の反省点としては、プロトコル作成に多大な時間を要し、開始が遅れたことにある。この傾向は他の多くの研究班にも見られるが、今年度からは臨床試験推進研究事業の研究費採択の際に「研究計画」と「研究実施」に分けて、採択が行われており、明確に1年で計画を作成することが求められていることから、今後プロトコル作成にかかる時間を短縮するための努力が、各研究者によって行われることになろう。

本試験の結果を踏まえて、小児における適応拡大が行われ、日本人新生児におけるミダゾラムの薬物動態試験結果を添付文書に反映することが、本研究の最終目標である。終了し解析が終了するまで引き続き、積極的に研究に参加したいと考えている。

#### E. 結論

新生児・小児におけるミダゾラムの用法・用量、有効性、安全性を評価するために、臨床試験を実施した。予定より進行が遅れ、特に小児での試験実施が難しいことから、新生児の症例数を増やして、来年度にかけて試験を実施予定である。

本試験は、我が国における新生児領域

の臨床試験において、はじめて本格的なセントラルモニタリングが実施されている臨床試験である。本試験により、参加医師は、臨床試験の品質管理のノウハウを学ぶことができており、今後実施される臨床試験の質の向上にも大きく貢献するものと期待している。

本試験終了後には、その結果を解析し、薬物動態データを添付文書に反映させるべく製薬企業への働きかけを行う予定である。

#### F. 研究危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表等

- ・ 中村秀文：国際共同治験の現状と問題点. 追加発言（1）：小児科領域の現状と取り組み. 臨床評価 35：237-246, 2007.

##### 2. 学会発表等

- ・ 中村秀文：日本における小児臨床研究の現状. シンポジウム「Evidenceとなる臨床研究を行うために」. 第42回日本小児腎臓病学会学術集会. 横浜. 平成19年6月29日.
- ・ 中村秀文：小児適応外使用解決の進捗状況と今後の課題-薬剤師との共同作業として-. 第26回城南地区薬剤師セミナー. 東京. 平成19年7月7日.
- ・ Hidefumi Nakamura: Research on children or vulnerable populations. International course on research ethics. Nagasaki. July 10, 2007.
- ・ 中村秀文：小児臨床試験の今後の展望と取り組み. ワークショップ「できることから始めよう！治験の活性化のた

- めに」。第7回CRCと臨床試験の在り方を考える会議。横浜。平成19年9月16日
- Hidefumi Nakamura: Strategic thoughts on global paediatric research. Stimulation of paediatric research in Japan. The EFGCP Children's Medicines Working Party 3<sup>rd</sup> Annual Conference. EU Paediatric Regulation: First European Experiences & Strategic Outlook. Brussels. Oct. 6, 2007.
  - 中村秀文：小児医薬品開発の現状と臨床研究審査。第4回臨床研究審査を考える会議。静岡。平成19年11月9日
  - 中村秀文：小児腎疾患領域における臨床試験の現状と留意点。第31回小児腎疾患懇話会。名古屋。平成19年12月1日
  - 中村秀文：小児量域の治験・臨床試験の活性化に向けて。平成19年度治験推進地域連絡会議。東京。平成20年2月16日

### 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
中村 秀文	国際共同治験の現状と問題点. 追加発言(1): 小児科領域の現状と取り組み.	臨床評価	35巻	237-246	2007
伊藤裕司	呼吸管理中の鎮静—呼吸管理中の鎮静の是非とミダゾラムを中心とする各種薬剤の比較	周産期医学	37巻7号	847-855	2007

#### IV. 研究成果の刊行物・別冊

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷

横田吾郎 他：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 p. 371. 2006.

##### 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>, 穂吉眞之介<sup>1,2)</sup>, 梶原眞人<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で比較した場合、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。

藤永英志 他：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 p.238. 2006.

### 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>1,2)</sup>, 滝吉眞之介<sup>1,2)</sup>, 横田吾郎<sup>1,2)</sup>, 五石圭司<sup>1,4)</sup>, 楠田 聡<sup>1,2)</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、地域周産母子医療センター30施設、その他33施設であった。正期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、正期産児・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】投与量に正期産・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、長期予後には変わりはなく、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、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、臭化パンクロニウムや、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

## V. 新生児

対しては、80%以上の施設で鎮静薬を使用していたが、早期産児では、60%の施設で鎮静薬を使用されていた。使用薬剤に関しては、正期産児では、ミダゾラムが全体の80%の施設で使用されており、次にフェノバタールが60%、フェンタネストが45%、塩酸モルヒネが25%で使用されていたが、早期産児ではフェノバタール、ミダゾラム、フェンタネスト、塩酸モルヒネの順で使用されていた。

### 1. ミダゾラム(ベンゾジアゼピン系鎮静薬、鎮痛作用なし)

在胎週数 32 週未満：0.03 mg/kg/h から持続静脈内投与を開始し、最高 0.10 mg/kg/h まで増量し、鎮静が得られたら速やかに可能な限りの最低量に戻す。loading, one shot は禁忌。

在胎週数 32 週以上：0.06(0.05)mg/kg/h から持続静脈内投与を開始し、最高 0.20 mg/kg/h まで増量し、鎮静が得られたら速やかに可能な限りの最低量に戻す。loading, one shot は禁忌。

副作用：痙攣、ミオクローヌ様発作、不随運動、呼吸抑制、血圧低下

血中半減期：新生児 6.5~12 時間、個体差が大きく、特に肝腎機能が未熟なときは代謝が遅い。

### 2. フェノバタール(バルビツレート系鎮静薬、鎮痛作用なし)

経口投与、注腸投与、静脈内投与

初期投与：5~10 mg/kg 静脈内投与、維持投与：3~4 mg/kg 静脈内投与

副作用：血圧低下、発疹、肝障害、呼吸抑制

血中半減期：新生時期 45~200 時間、早期産児では、坐薬は吸収が不確実であり、閉塞の恐れがあり推奨されない。

### 3. フェンタネスト(麻薬、鎮痛作用あり)

即効性と、塩酸モルヒネの 80~100 倍の効果があり、ヒスタミン放出が少ない

間欠静脈投与：0.5~3  $\mu$ g/kg を 3~5 分かけて投与。

持続静脈投与：0.5~2  $\mu$ g/kg を持続静脈内投与を開始し、十分な効果がみられれば速やかに減量する。

副作用：呼吸抑制、血圧低下、徐脈、発疹、痙攣、尿閉、胸郭硬直(3~5 分かけて投与)、腸管運動抑制、離脱症候群

血中半減期：2.4 時間、個体差が大きく、特に新生

児期の肝腎機能が未熟なときは代謝が遅い。脂溶性のため使用中止後も呼吸抑制持続する。

### 4. 塩酸モルヒネ(麻薬、鎮痛作用あり)

間欠静脈投与：0.05~0.1 mg/kg を 4~8 時間ごとに投与。

持続静脈投与：0.01~0.02(0.03)mg/kg を持続静脈内投与し、十分な効果がみられれば速やかに減量する。

副作用：呼吸抑制、血圧低下、徐脈、発疹、痙攣、尿閉、腸管運動抑制、離脱症候群、

血中半減期：早期産児 10~20 時間、新生児 4.5~13.3 時間、個体差が大きく、肝臓で代謝され腎で排出される代謝産物モルヒネ-6-グルクロニドもモルヒネと同様の薬理作用を有するため、特に肝腎機能が未熟なときは代謝が遅い上に効果が持続する。

### 5. リドカイン(局所麻酔薬)

0.5%注射用の局所注射(上限 1 ml/kg)

8%スプレー製剤(1 噴射に 8 mg のリドカイン含有)

副作用：痙攣、不整脈、粘膜からの吸収による血中濃度上昇

血中半減期：新生児 4~10 時間、個体差が大きく、特に肝腎機能が未熟なときは代謝が遅く、作用が遅延する。

### 6. 抱水クロラル(鎮痛作用なし)

25 mg/kg(経口、坐薬)

副作用：呼吸抑制、発疹、興奮、高ビリルビン血症  
血中半減期：新生時期 8.5~66 時間、半減期が長く、3 日間投与した早産児や、7 日間投与した症例正期産児で中毒報告があり、追加投与は勧められない。

### 7. トリクロホスナトリウム(トリクロリール)

世界的には使用されておらず、使用量の記載はないが、小児では麻酔科医と協力して適切な麻酔深度を得たという報告がある。

新生児の集中治療領域において、侵襲的処置を安全に行う上で、鎮静、鎮痛が重要と有効性が再認識されている。薬剤以外に、抱っこ、おしゃぶりによる鎮静や sucrose 少量経口投与(12~25%, 2 ml)による鎮静も行われている。しかし、他の処置と同様に、有効かつ安全に行うために、誤嚥防止、気道

閉塞などの呼吸循環を含めた嚴重なモニターと同時に、副作用が発生した際にも十分に対応できるようなバックアップ体制を作っておく必要がある。また、鎮痛、鎮静程度の評価とともに、長期的な安全性、有効性を評価することも重要である。

文献

- 1) 厚生労働科学研究 研究費補助金 小児疾患臨床研究事業 新生児・小児における鎮痛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, 主任研究者 伊藤裕司, 平成 17 年度 総括研究報告書

- 2) Avery's Diseases of the Newborn 8th Edition : Neonatal Pain Management in the 21st Century, Saunders, Philadelphia, pp438-446, 2004
- 3) Anand KJ, Barton BA, McIntosh N, et al : Analgesia and sedation in preterm neonates who require ventilatory support : Results from the NOPAIN study. Arch Pediatr Adolesc Med 153 : 331-338, 1999
- 4) LEXI-COMP'S Pediatric Dosage Handbook, 11th Edition

\* \* \*

新生児呼吸管理の最前線

呼吸管理中の鎮静

—呼吸管理中の鎮静の是非とミダゾラムを中心とする各種薬剤の比較—

伊藤裕司

呼吸管理中の鎮静の是非

1. 呼吸管理における鎮静の必要性

新生児・小児集中治療領域では、大人以上に脳血管組織の脆弱性や自動調節能の未発達のために、血圧の変動や体動などが、中枢神経系や呼吸器系に悪影響を及ぼすことが懸念される。特に、未熟児では長期の侵襲的治療期間中の呼吸循環動態の変動が長期予後を決定的にする頭蓋内出血、脳室周囲白質軟化症、未熟児網膜症、慢性肺疾患などに直結すると考えられる。また、最近では、長期間の無鎮静での侵襲が、患児のその後の精神・身体的発達に影響を与えていることが懸念されている<sup>2, 6, 56)</sup>。

人工呼吸管理などの侵襲的な治療によって生じる痛みや不穏な精神的ストレスによって起こり得ることとしては、内因性的のカテコラミンの増加、心筋虚血、酸素消費量の増加、代謝亢進状態、凝固能の亢進、不眠、不安、精神錯乱(せん妄)などがあげられる。

鎮痛薬・鎮静薬の使用は、これらの悪影響を改善させる。鎮静・鎮痛によって、血圧変動の抑制、低酸素状態の期間を短縮、呼吸管理期間の延長<sup>53)</sup>、行動上あるいはホルモン上のストレス反応の軽減<sup>8, 19)</sup>、呼吸器への同調の改善、酸素投与期間の短縮<sup>19)</sup>、未熟児における神経学的予後の改善が認められた<sup>27, 57)</sup>などが報告されている。比較対照試験でも、新生児の外科疾患・術後などにおいては、フェンタニルによる鎮静によってその後の合併症

の減少や生命予後の改善など、よい効果が証明されている<sup>9)</sup>。

人工呼吸が行われる患者は、本来ほとんどが、呼吸・循環が障害されており、酸素消費量を下げることが重要であり、鎮静薬により自律神経の過剰な亢進を抑えることで酸素消費量が減少することが報告されている<sup>42)</sup>。

また、呼吸管理の際に特に鎮静・鎮痛が必要とされるのは、人工呼吸自体を有効に、かつ安全に施行する上で重要と考えられる。人工呼吸を行う際に適切な鎮静により、ファイティングが抑制され、換気が有効となり、換気圧を下げることで、肺障害の発生を予防することが可能となると思われる。

また、1980年代までは新生児の痛みについては議論されることはなかったが<sup>69)</sup>、その後、新生児はむしろ痛みに対して敏感であり<sup>1, 24)</sup>、痛み刺激が蓄積されることによってその後の生理的発達に悪影響が出てくるということが証明され始め<sup>2, 6, 56)</sup>、臨床的鎮痛・鎮静の有用性について多くの研究がなされるようになった。そして、乳児はより疼痛に対して弱い<sup>1, 24)</sup>というエビデンスが確立されつつある。人工呼吸管理では、気管チューブが挿管されていること、気管内吸引の手技が加わることなど何らかの痛みを伴うので、呼吸管理中は、鎮静のみではなく鎮痛を施行すべきである<sup>41)</sup>。したがって、麻薬系統の薬の使用は、ある意味理にかなったものと思われる。

長期間の侵襲的医療処置によって患児が受ける精神的・身体的負荷が、長期予後、特に精神・神経学的予後への悪影響を起こすことが懸念されて

いとうゆうし

国立成育医療センター周産期診療部新生児科  
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

おり、適切な鎮静・鎮痛を行うことで、この悪影響を軽減できるのではと期待されている<sup>2, 6, 56)</sup>。不安を取り除いたり、記憶をなくさせることも鎮静の大きな目的となるが<sup>36)</sup>、新生児期の精神的に負荷の高い記憶が継続されることによる悪影響を少しでも減らすことは重要である。大人では、鎮静薬の使用が posttraumatic stress syndrome の発症を抑える効果があることは証明されている<sup>35, 40)</sup>。

## 2. 比較試験では

以上のように新生児の呼吸管理において鎮静を行うことは、短期的にも長期的にも大いにメリットがあると考えられる。これを証明するためにいくつかの大規模な比較対照試験が行われている。

前述のように、いくつかの pilot study では、鎮静の有効性を示す報告は多く、例えばモルヒネは IVH, PVL の発症頻度に関してその予後を改善したが、ミダゾラムは改善しなかったという報告<sup>3)</sup>もあれば、逆にモルヒネやフェンタニルによる鎮静では、severe IVH の頻度や、その他の予後には、差がなかったという報告もある<sup>53, 59, 64)</sup>。

最近の大規模な比較対照試験として、NEOPAIN study<sup>4)</sup>があるが、その結果では、モルヒネによる鎮静は、呼吸管理が必要であった未熟児において、severe IVH や PVL や死亡の頻度を下げることができなかった。むしろ open-label でのモルヒネの bolus 投与では、鎮痛薬の adverse effect が強く出たという結果であった。

したがって、新生児において呼吸管理中の鎮静が長期的な予後を改善するかどうかについては、まだエビデンスが確立してはいない。

## 呼吸管理中の鎮静の実際

### 1. 呼吸管理中の鎮静に関する日本の現状

新生児に関しては確立した鎮痛薬・鎮静薬はなく、その用法用量に関しては全くデータがないのが現状で、現在医師主導型治験でのフェンタニルの臨床試験、静注用フェノバルの臨床試験、

厚生労働省の班研究としての、ミダゾラムに関する臨床試験などが行われ、我が国でのエビデンスが確立されつつある。

ミダゾラムに関する厚生労働省の研究班で行った、「新生児における人工呼吸管理中の鎮静に関する実態調査」<sup>37)</sup>では、新生児の人工呼吸の際、85%の施設で鎮静を行うと答えており、正産期では87%の施設が、早期産では57%の施設が鎮静すると答えた。そのうち、正産期では鎮静に使用する薬剤としてミダゾラムをあげた施設が79%と最も多く、早期産ではフェノバルビタールの次にミダゾラムを選択している施設が多く、44%の施設が使用していた。早期産に対しては、鎮静そのものに慎重であり、さらにミダゾラムについてもまだ慎重に投与され始めている現状が、浮かび上がった。

ミダゾラムの使用は適宜使用する場合と持続投与で行われる場合とがあるが、正産期においても早期産においても持続投与をする施設が70%前後と多かった。その量については、0.1~0.25 mg/kg/hr の範囲で使用されており、通常使用量の平均値は0.11 mg/kg/hr であった。これは、欧米での新生児に対する推奨量に比して高用量であった<sup>33)</sup>。

ミダゾラムの副作用は約30%の施設で経験しており、不随意運動や不穏、痙攣など中枢神経症状が過半数を占めていた。ミオクローヌス様の動きや痙攣が問題となっており、これは、欧米では新生児に対しては禁忌となっている bolus 投与や多い用量の使用が我が国で行われている現状に起因している可能性が懸念されており、現在、欧米の推奨量に準じたプロトコールで我が国での臨床試験が施行されている<sup>33)</sup>。

### 2. 非薬物的鎮静

薬物的鎮静が主となるが、非薬物的鎮静も重要である。気管チューブを適切な位置に保持したり、患児が落ち着くような体位を取らせたり、タッチングなどのケアを行い、患児の精神的・身