

表1 Ramsay sedation score (Ramsey ら, 1974)⁶⁰⁾

| スコア | 鎮静状態 | 具体的な人工呼吸時の状況 | 体動、刺激に対する反応 |
|------|--------------------------|--|--|
| SS1: | 不安, 不穏状態 | 全く呼吸器に同調していない。むせかえり, 分泌物が多い。ほとんどの時間泣いている | 体幹部・四肢とも激しく動く |
| SS2: | 協力的, 協調性があり, 落ち着いている | 自発呼吸は盛んにでているが, ファイティングはない | 体幹部は時々動かす程度であるが, 四肢は盛んに動かす |
| SS3: | 命令にのみ反応, 全身の刺激や大きな声に反応 | 6~7割は比較的よく呼吸器に同調しており, 自発呼吸は時々でているがファイティングはしない。さわられたりすると自発呼吸がでる | 体幹部はあまり動かさず, 四肢は時々動かす程度である |
| SS4: | 眠ってはいるが, 刺激に対してははっきり反応する | 眠っており, ほとんど人工呼吸器に同調しており, 自発呼吸はあまりでない。気管内吸引時には, 咳き込みや自発呼吸の反応がある | 四肢もあまり動かさない。刺激をすると, 数分間は体を動かす |
| SS5: | 眠っており刺激に対しての反応はかすか | まずほとんどの時間は眠っており呼吸器に同調している。自発呼吸はほとんどでない。気管内吸引時には, 少し咳をする程度, 少し自発呼吸がでる程度で, 呼吸器につながると自発呼吸はすぐに消失する | 四肢もほとんど動かさない。刺激をすると, わずかに四肢を動かす程度で, 比較的すぐに動かなくなる |
| SS6: | 無反応 | 自発呼吸は全くでない。気管内吸引の際にも, 自発呼吸は全くせず, 咳き込みもない。採血しても体動なく泣かない | 体幹・四肢とも全く動かない。刺激をしても, 全く動きはない |

適度の鎮静の目標を, Ramsay scale 3~4 とする

体的安静を図ることは重要で, これらの看護ケアによって鎮静薬の用量を減らすことが可能である。

3. 鎮静深度の評価⁵¹⁾

新生児では, 言葉の表出ができないため, 鎮痛・鎮静の深度の評価が特に難しく, その評価方法の確立は重要である。

大人・小児の臨床試験では, Ramsay sedation score (表1)⁶⁰⁾ が用いられた。新生児では, これまで使用されておりエビデンスのあるのは COMFORT scale (表2)¹⁷⁾ であるが, 早産児に関しては確立していない。ちなみに, 現在施行されているミダゾラムの臨床試験では, Ramsay sedation score を基本にして, COMFORT scale も併用されている。

4. 新生児における薬物動態の特徴

新生児期には, 酵素系の成熟, 生体成分比率の変化, 母胎からの移行ホルモンの消失により, 生後の1週間で薬物動態のパラメータが急激に変化する⁶⁹⁾。これらの変化は未熟児ではもっと劇的で

あり, 生後2週間すると, 生直後とは全く異なる薬物動態となる。このように, 小児・新生児における鎮静については, 薬物動態の測定の難しさや, 腎機能や肝機能の未熟性のため薬物動態に関する基礎的研究に乏しく, 特に我が国では臨床で使用可能な薬物で承認されたものはほとんどなく, 十分な検討もなく, 各施設・各医師個人の経験のままに使用されているのが現状である。

また, 鎮静薬に関しては薬物動態の個体差が非常に大きく⁶⁹⁾, 血中濃度と sedation score との相関は, それほど高くないとされている。

5. 新生児において使用される代表的な鎮静薬

以下に, 新生児において使用されている代表的な鎮静薬について述べ, 表3⁵¹⁾ にまとめを示す。

1) オピオイド

オピオイドの受容体は中枢神経系と末梢神経に存在し, μ -1 受容体(無痛), μ -2 受容体(呼吸抑制, 悪心, 嘔吐, 便秘, 多幸), κ 受容体, δ 受容体である³²⁾。ほとんどのオピオイドは, ほぼ呼吸抑制作用をもつ。また, euvolemic の時には起こらないが,

表2 COMFORT scale (de Wildt ら, 2005)¹⁷⁾

| 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 | 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 | なし | 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 |
| | 軀幹・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 |
| | すべてが緊張 | 4 |
| | ゆがみ, しかめている | 5 |
| | 合計 | 40 |

hypovolemic な時には低血圧を引き起こす。モルヒネ, フェンタニルなどの臨床使用が多い。

(1) モルヒネ

モルヒネは, ほかのオピオイドに比して, 水溶性が優位である⁶⁹⁾。主に肝臓で, UDP-glucuronosyl transferase 2B7 (UGT2B7) により, morphine-3-glucuronide (M3G) と morphine-6-glucuronide (M6G) とに代謝される¹⁵⁾。代謝産物の M6G は鎮痛作用がモルヒネよりも強く^{50, 54)}, 呼吸抑制作用をもつ^{55, 68)}。一方, M3G はモルヒネや M6G のもつ鎮痛作用や呼吸抑制作用に拮抗する作用を持ち^{28, 66)}, モルヒネに対する耐性に関連している。UGT2B7 は主に肝臓に存在するが, 小腸や腎臓にも存在する²³⁾。腎機能の低下では U3G, U6G が蓄積する。

いろいろな投与ルートが可能 (iv, div, im, po) であるが, 未熟児では iv, div のみである。

報告されている投与量としては, 新生児: 10~40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (外科手術の後の鎮痛として使用)^{10, 20, 21, 49, 70)}, 未熟児: 10~30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (鎮痛, 人工呼吸管理中の鎮静として使用)^{3, 58, 63)} などがある。

血中濃度 125 ng/mL にて, 50%の新生児で有効な鎮静を得ることができたとされており¹⁴⁾, 一方, 鎮痛のために必要な血中濃度は, 15~20 ng/mL といわれている^{38, 47)}。小児では, 術後の鎮痛のためには 0.02 mg/kg ずつ用量を変化させて調節する⁶⁹⁾とされている。

モルヒネの半減期は 17 分で, 修正在胎週数に沿ってクリアランスは増加し, 成人値になるのは生後 6~12 カ月の時とされる。クリアランスは個人差が大きい。

呼吸抑制は血中濃度 20 ng/mL で起こる。新生児におけるモルヒネによる血圧低下は, 高用量 (200 $\mu\text{g}/\text{kg}/2\text{h}$ の後, 25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ あるいはそれ以上で維持した場合) を用いた時に起こりやすいとされる⁶⁹⁾。したがって, 低用量の使用によってこの副作用は予防できるとされている。また, 耐性ができるのは 2 週間とされている⁶⁹⁾。

表3 新生児で使用される主な鎮静薬 (中村ら, 2006)³¹⁾

| 薬剤 | 投与量 | 薬物動態 | 有害事象 |
|--------|---|---|---|
| 塩酸モルヒネ | 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/hr で持続静脈内投与し、十分な効果がみられれば、速やかに減量 | 半減期：新生児 4.5～13.3時間, 早産児10～20時間 個体差が大きい | 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 |
| フェンタニル | 間欠静脈投与：0.5～3 μg/kg を3～5分かけて投与 持続静脈内投与：0.5～2 μg/kg/hr で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 | 半減期：2.4時間 個体差が大きい | 呼吸抑制, 血圧低下, 徐脈, 発疹, 痙攣, 尿閉, 胸郭硬直, 腸管運動抑制, 離脱症候群 |
| ミダゾラム | 1) 修正在胎週数 23 週以上 32 週未満 持続静脈内投与：0.03～0.1 mg/kg/hr の持続静脈内投与。Bolus one shot iv は禁忌。鎮静が得られた場合には、速やかに可能な限りの低用量に減量する 2) 修正在胎週数 32 週以上 持続静脈内投与：0.06～0.2 mg/kg/hr の持続静脈内投与。Bolus one shot iv は禁忌。鎮静が得られた場合には、速やかに可能な限りの低用量に減量する | 半減期：新生児 6.5～12 時間 個体差が大きい | 痙攣, ミオクローヌス様発作, 不随意運動, 呼吸抑制, 血圧低下 |

(2) フェンタニル

合成オピオイドでモルヒネ様の効果があり、μ受容体に作用し、その効果はモルヒネの50～100倍とされている。安全域と有効域が広いことが特徴である⁶⁹⁾。

脂溶性という特徴とその分子構造のため、効果発現が早く(6.6分)、持続時間が短い。血液脳関門を通過しやすいとされている⁶⁹⁾。

循環動態が不安定な患者や、モルヒネでヒスタミン症状の出る患者やモルヒネ耐性の患者に使用される。新生児では、フェンタニルは比較的使いやすい薬剤とされており、慢性肺障害、肺高血圧、先天性横隔膜ヘルニア、ECMO 施行中の患者などで使用される。ただ、モルヒネよりも耐性ができやすく、3～5日で耐性ができる⁶⁹⁾。

フェンタニルの代謝には、肝臓の cytochrome p450 (CYP3A4) が関係している。フェンタニルのすべての代謝産物は活性がない。肝臓で代謝されるため、臍帯ヘルニアの術後のように腹圧が上昇し、肝臓の血流が低下する場合には、フェンタニルのクリアランスは低下する²⁵⁾。

報告されている用量は、未熟児で術後の鎮痛・鎮静としての使用では、間欠投与で3 μg/kg、持

続投与で1.1 μg/kg/hr などがあるが^{30, 45)}、表3にあげるような低用量が推奨されている。

脂溶性が非常に強く、速やかに脂肪組織に分布されるため、作用時間が非常に短い。したがって投与後2時間までは、血中濃度は測定できない。しかし、血中からの消失の半減期は16時間と長く、これはフェンタニルが貯蔵されている皮膚から、血中へ再分泌されていくためである⁴⁶⁾。1時間の持続静脈内投与の後には半減期は20分であるが、8時間の持続静脈内投与の後には半減期は270分となるとされる³¹⁾。成熟児では、生下時のクリアランスは成人値の70～80%であり生後2週間では成人値に達する^{39, 69)}。

アセトアミノフェンはフェンタニルと相互作用を起こす²²⁾。薬物動態に関しては個体差が大きく、CYP3A4の活性が、遺伝的に個体差があることが報告されている^{61, 62)}。

副作用として、フェンタニルは筋硬直を引き起こすことがあるので⁶⁷⁾注意が必要である。

2) ベンゾジアゼピン

ミダゾラム

中枢神経系を抑制する GABA 機構は GABA 受容体、ベンゾジアゼピン受容体およびクロルイオ

ンチャンネルの複合体を形成している。本薬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 GABA 受容体との相互作用により GABA 受容体での GABA 親和性を増し、間接的に GABA の作用を増強するとされている^{16, 29)}。

脂溶性であり、体内に広く分布する。脂肪組織への分布する状況に応じて、作用時間は変化する。

ヒト肝小胞体を用いた *in vitro* 代謝試験において、1-ヒドロキシ体および 4-ヒドロキシ体の二つの代謝物が生成、いずれの水酸化反応にも CYP3A4 が関与することが確認されており⁴³⁾、肝臓における CYP3A4 による代謝が主と考えられる。

Bolus 単回投与の場合には、効果発現までの時間は 0.5～5 分であり、効果持続時間は 2 時間以内である。

うっ血性心不全患者にミダゾラムを静脈内投与した時の半減期は健常被験者群の約 2 倍 (6.5 vs 2.8 時間) に延長し、クリアランスは 25% 減少 (6.17 vs 8.00 mL/min/kg) したとの報告があり¹²⁾、また、アルコール性肝硬変患者に 0.075 mg/kg 静脈内投与したとき、健常被験者群に対して、半減期は約 2.5 倍に延長、クリアランスは 50% 減少したという報告がある⁴⁸⁾。一方、腎機能の低い場合には、代謝産物でありかつ活性物質である 1-hydroxyethylmidazolam が蓄積し、作用が遷延すると報告されている^{9, 71)}。新生児救命救急患者では半減期が顕著に延長 (6.5～12.0 時間)、クリアランスが減少 (1.2～2.0 mL/min/kg) したと報告されている¹³⁾。

また、意識を dose-dependent に抑制し、不安解消、記憶喪失作用があり^{18, 26)}、dose-dependent に呼吸抑制する⁴¹⁾。euvoletic な患児の場合、循環系への影響は最も少ない鎮静薬とされている。

直接の鎮痛作用はないが、オピオイドの鎮痛作用を増強する作用がある^{11, 42, 65)}。

ミダゾラムに関しては、我が国でも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 投与や高用量が我が国で使用されているこ

とに起因している可能性が懸念されており³⁷⁾、現在、欧米の推奨量に準じたプロトコールで臨床試験が施行されている。

これまでに報告されている新生児におけるミダゾラムの臨床効果についての比較対照臨床試験をまとめると以下ようになる⁴⁴⁾。

①新生児に対して十分な鎮静効果があるかどうか

Jacqz-Aigrain³⁴⁾、Arya⁷⁾ の二つの報告では、ミダゾラムは placebo に比して有意な鎮静の効果を認めており、Anand³⁾ の報告では、ミダゾラムはモルヒネと鎮静効果に差はなく、placebo よりも有意に鎮静効果があったとされている。したがって、新生児に対する鎮静効果のエビデンスは、海外の報告ではほぼ確立してきている。

②ミダゾラムによって鎮静することで、新生児の予後などに臨床的な良い効果があるかどうか

Anand³⁾ の報告では、ミダゾラム群のほうが神経学的な有害事象 (死亡、Grade 3 以上の脳室内出血、脳室周囲白質軟化症など) の頻度が、モルヒネ群や placebo 群に比して有意に高かったと報告している。また、Jacqz-Aigrain³⁴⁾、Anand³⁾ の二つの報告を meta-analysis した結果では、ミダゾラム群のほうが、有意に在院期間が長いという結果が出ている⁵²⁾。

鎮静自体が新生児の予後に影響を与えるかどうかについては、モルヒネに関しても現段階では、意見が分かれている。したがって、ミダゾラムによらず鎮静薬が新生児の臨床的予後を改善するかどうかについては、現時点では議論の残るところで結論は出ていない、というのが現状である。

③有害事象などを含めた安全性に関してはどうか

Jacqz-Aigrain³⁴⁾ の報告では、新生児に対してミダゾラムを使用した場合には、血圧は placebo 群に比して有意に低下したが、治療が必要な低血圧の頻度には差がなかったとしている。また、新生児に関しては、痙攣、ミオクローヌス様発作の報告は認められたが、その頻度や薬物動態との関連性などに関する報告は少なかった。したがって、新生児に対してミダゾラムは有効な鎮静効果をも

つという点に関しては、エビデンスは海外の報告ではほぼ確立している。

新生児の人工換気中の鎮静剤の使用に関しては、ストレスの軽減の見地から使用を推奨する意見が多い。しかし、その臨床的予後を改善するかどうかという点での有用性および安全性に関しては、ミダゾラムについても现阶段では詳細な報告は少なく、エビデンスは確立されていない。したがって、臨床的予後を改善するかどうかという観点からは、現時点でミダゾラムの使用を推奨するだけのエビデンスは存在しないと思われ、今後の追加臨床試験が必要と考えられる。

一方、痙攣やミオクローヌス様発作についての副作用報告に関しても症例報告はあるが、対象症例数の大きな報告は少なく、新生児あるいは低出生体重児で特有の問題が生じるかどうかは不明である。これは、低出生体重児あるいは早産児でミダゾラムがどのような薬物動態を示すかが不明であり、薬物動態の検討も必要と思われる。

おわりに

新生児の集中治療領域においては、人工呼吸管理は一つの治療の中心であり、これを安全に行う上で鎮静の重要性が再認識されており、新生児に対して鎮静薬をいかに有効に安全に使うかが重要となってきた。しかしながら、臨床現場での新生児に対する鎮静薬の使用に関しては、その適応や有効性、安全性に関する指針はない。今後、新生児集中治療領域での鎮静薬の使用に関して、薬物動態、用法・用量の有効性・安全性のエビデンスの確立を行うことが急務である。

文献

- 1) Anand KJ : Pharmacological approaches to the management of pain in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 27 (Suppl 1) : S4-11, 2007
- 2) Anand KJ : Pain, plasticity, and premature birth : a prescription for permanent suffering? *Nat Med* 6 : 971-973, 2000
- 3) Anand KJ, Barton BA, McIntosh N, et al : Analgesia and sedation in preterm neonates who require ventilatory support : results from the NOPAIN trial. *Neonatal Outcome and Prolonged Analgesia in Neonates. Arch Pediatr Adolesc Med* 153 : 331-338, 1999
- 4) Anand KJ, Hall RW, Desai N, et al : Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates : primary outcomes from the NEOPAIN randomised trial. *Lancet* 363 : 1673-1682, 2004
- 5) Anand KJ, Sippell WG, Aynsley-Green A : Randomised trial of fentanyl anaesthesia in preterm babies undergoing surgery : effects on the stress response. *Lancet* 1 : 62-66, 1987
- 6) Anand KJS, Grunau RE, Oberlander T : Developmental character and long-term consequences of pain in infants and children. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 6 : 703-724, 1997
- 7) Arya V, Ramji S : Midazolam sedation in mechanically ventilated newborns : a double blind randomized placebo controlled trial. *Indian Pediatr* 38 : 967-972, 2001
- 8) Barker DP, Rutter N : Stress, severity of illness, and outcome in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 75 : F187-190, 1996
- 9) Bauer TM, Ritz R, Haberthur C, et al : Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *Lancet* 346 : 145-147, 1995
- 10) Beasley SW, Tibballs J : Efficacy and safety of continuous morphine infusion for postoperative analgesia in the paediatric surgical ward. *Aust NZ J Surg* 57 : 233-237, 1987
- 11) Bianchi M, Mantegazza P, Tammiso R, et al : Peripherally administered benzodiazepines increase morphine-induced analgesia in the rat. Effect of RO 15-3505 and FG 7142. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 322 : 5-13, 1993
- 12) Blumenthal P : *J Clin Pharmacol* 24 : 400, 1984
- 13) Burtin P, Jacqz-Aigrain E, Girard P, et al : Population pharmacokinetics of midazolam in neonates. *Clin Pharmacol Ther* 56 : 615-625, 1994
- 14) Chay PC, Duffy BJ, Walker JS : Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of morphine in neonates. *Clin Pharmacol Ther* 51 : 334-342, 1992
- 15) Coffman BL, Rios GR, King CD, et al : Human UGT2B7 catalyzes morphine glucuronidation. *Drug Metab Dispos* 25 : 1-4, 1997
- 16) Costa E : The Pennsylvania State University College of Medicine. 1987 B.B. Brodie lecture "Polytypic signaling at GABAergic synapses". *Life Sci* 42 : 1407-1417, 1988
- 17) de Wildt SN, de Hoog M, Vinks AA, et al :

- Pharmacodynamics of midazolam in pediatric intensive care patients. *Ther Drug Monit* 27 : 98-102, 2005
- 18) Dundee JW, Wilson DB : Amnesic action of midazolam. *Anaesthesia* 35 : 459-461, 1980
 - 19) Dyke MP, Kohan R, Evans S : Morphine increases synchronous ventilation in preterm infants. *J Paediatr Child Health* 31 : 176-179, 1995
 - 20) Esmail Z, Montgomery C, Courtrn C, et al : Efficacy and complications of morphine infusions in postoperative paediatric patients. *Paediatr Anaesth* 9 : 321-327, 1999
 - 21) Farrington EA, McGuinness GA, Johnson GF, et al : Continuous intravenous morphine infusion in postoperative newborn infants. *Am J Perinatol* 10 : 84-87, 1993
 - 22) Feierman DE : The effect of paracetamol (acetaminophen) on fentanyl metabolism *in vitro*. *Acta Anaesthesiol Scand* 44 : 560-563, 2000
 - 23) Fisher MB, Vandenbranden M, Findlay K, et al : Tissue distribution and interindividual variation in human UDP-glucuronosyltransferase activity : relationship between UGT1A1 promoter genotype and variability in a liver bank. *Pharmacogenetics* 10 : 727-739, 2000
 - 24) Fitzgerald M, Shaw A, MacIntosh N : Postnatal development of the cutaneous flexor reflex : comparative study of preterm infants and newborn rat pups. *Dev Med Child Neurol* 30 : 520-526, 1988
 - 25) Gauntlett IS, Fisher DM, Hertzka RE, et al : Pharmacokinetics of fentanyl in neonatal humans and lambs : effects of age. *Anesthesiology* 69 : 683-687, 1988
 - 26) George KA, Dundee JW : Relative amnesic actions of diazepam, flunitrazepam and lorazepam in man. *Br J Clin Pharmacol* 4 : 45-50, 1977
 - 27) Goldstein RF, Brazy JE : Narcotic sedation stabilizes arterial blood pressure fluctuations in sick premature infants. *J Perinatol* 11 : 367-371, 1991
 - 28) Gong QL, Hedner J, Bjorkman R, et al : Morphine-3-glucuronide may functionally antagonize morphine-6-glucuronide induced antinociception and ventilatory depression in the rat. *Pain* 48 : 249-255, 1992
 - 29) Goodman, Gilman : The pharmacological basis of therapeutics, 8th ed, Goodman and Gilman's, p424
 - 30) Guinsburg R, Kopelman BI, Anand KJ, et al : Physiological, hormonal, and behavioral responses to a single fentanyl dose in intubated and ventilated preterm neonates. *J Pediatr* 132 : 954-959, 1998
 - 31) Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR : Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 76 : 334-341, 1992
 - 32) Inturrisi CE : Clinical pharmacology of opioids for pain. *Clin J Pain* 18 : S3-13, 2002
 - 33) 伊藤裕司, 中村秀文 : 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—用量の設定について— 厚生労働科学研究補助金 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」平成17年度総括研究報告書, pp64-89, 2006
 - 34) Jacqz-Aigrain E, Daoud P, Burtin P, et al : Placebo-controlled trial of midazolam sedation in mechanically ventilated newborn babies. *Lancet* 344 : 646-650, 1994
 - 35) 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* 29 : 573-580, 2001
 - 36) Jones JG : Perception and memory during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 73 : 31-37, 1994
 - 37) 梶原真人 : 新生児人工換気療法における鎮静薬使用に関するアンケート調査. 厚生労働科学研究 研究補助金 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」平成17年度総括研究報告書, pp19-37, 2006
 - 38) Kart T, Christrup LL, Rasmussen M : Recommended use of morphine in neonates, infants and children based on a literature review : Part 2—Clinical use. *Paediatr Anaesth* 7 : 93-101, 1997
 - 39) Koehntop DE, Rodman JH, Brundage DM, et al : Pharmacokinetics of fentanyl in neonates. *Anesth Analg* 65 : 227-232, 1986
 - 40) 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* 168 : 1457-1461, 2003
 - 41) Kress JP, Hall JB : Sedation in the mechanically ventilated patient. *Crit Care Med* 34 : 2541-2546, 2006
 - 42) Kress JP, O'Connor MF, Pohlman AS, et al : Sedation of critically ill patients during mechanical ventilation. A comparison of propofol and midazolam. *Am J Respir Crit Care Med* 153 : 1012-1018, 1996
 - 43) Kronbach T, Mathys D, Umeno M, et al : Oxidation of midazolam and triazolam by human liver cytochrome P450III A4. *Mol Pharmacol* 36 : 89-96, 1989
 - 44) 楠田 聡, 五石圭司 : 新生児の人工呼吸管理中の鎮静に対するミダゾラムの効果についての文献的考察. 厚生労働科学研究 研究補助金 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」平成 17 年度総括研究報告書, pp9-18, 2006
- 45) Lago P, Benini F, Agosto C, et al : Randomised controlled trial of low dose fentanyl infusion in preterm infants with hyaline membrane disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* **79** : F194-197, 1998
 - 46) Lehmann KA, Zech D : Transdermal fentanyl : clinical pharmacology. *J Pain Symptom Manage* **7** : S8-16, 1992
 - 47) Lynn A, Nespeca MK, Bratton SL, et al : Clearance of morphine in postoperative infants during intravenous infusion : the influence of age and surgery. *Anesth Analg* **86** : 958-963, 1998
 - 48) MacGillchrist AJ, Birnie GG, Cook A, et al : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous midazolam in patients with severe alcoholic cirrhosis. *Gut* **27** : 190-195, 1986
 - 49) Millar AJ, Rode H, Cywes S : Continuous morphine infusion for postoperative pain in children. *S Afr Med J* **72** : 396-398, 1987
 - 50) Murthy BR, Pollack GM, Brouwer KL : Contribution of morphine-6-glucuronide to antinociception following intravenous administration of morphine to healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* **42** : 569-576, 2002
 - 51) 中村知夫, 藤永英志, 伊藤裕司 : 新生児の鎮静と鎮痛, 周産期医学必修知識. *周産期医学* **36** (増刊) : 815-817, 2006
 - 52) Ng E, Taddio A, Ohlsson A : Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev* (1) : CD002052, 2003
 - 53) Orsini AJ, Leef KH, Costarino A, et al : Routine use of fentanyl infusions for pain and stress reduction in infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* **129** : 140-145, 1996
 - 54) Osborne PB, Chieng B, Christie MJ : Morphine-6 beta-glucuronide has a higher efficacy than morphine as a mu-opioid receptor agonist in the rat locus coeruleus. *Br J Pharmacol* **131** : 1422-1428, 2000
 - 55) Osborne R, Thompson P, Joel S, et al : The analgesic activity of morphine-6-glucuronide. *Br J Clin Pharmacol* **34** : 130-138, 1992
 - 56) Peters JW, Schouw R, Anand KJ, et al : Does neonatal surgery lead to increased pain sensitivity in later childhood? *Pain* **114** : 444-454, 2005
 - 57) Pokela ML : Pain relief can reduce hypoxemia in distressed neonates during routine treatment procedures. *Pediatrics* **93** : 379-383, 1994
 - 58) Quinn MW, Wild J, Dean HG, et al : Randomised double-blind controlled trial of effect of morphine on catecholamine concentrations in ventilated pre-term babies. *Lancet* **342** : 324-327, 1993
 - 59) Quinn MW, Wild J, Dean HG, et al : Randomised double-blind controlled trial of effect of morphine on catecholamine concentrations in ventilated pre-term babies. *Lancet* **342** : 324-327, 1993
 - 60) Ramsey MAE, Savege TM, Simpson BRJ : Controlled sedation with alphalaxone-alphadolone. *BMJ* **2** : 256-259, 1974
 - 61) Roses AD : Pharmacogenetics and future drug development and delivery. *Lancet* **355** : 1358-1361, 2000
 - 62) Roses AD : Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature* **405** : 857-865, 2000
 - 63) Scott CS, Riggs KW, Ling EW, et al : Morphine pharmacokinetics and pain assessment in premature newborns. *J Pediatr* **135** : 423-429, 1999
 - 64) Simons SH, van Dijk M, van Lingen RA, et al : Routine morphine infusion in preterm newborns who received ventilatory support : a randomized controlled trial. *JAMA* **290** : 2419-2427, 2003
 - 65) Sivam SP, Ho IK : GABA in morphine analgesia and tolerance. *Life Sci* **37** : 199-208, 1985
 - 66) Smith MT, Watt JA, Cramond T : Morphine-3-glucuronide-a potent antagonist of morphine analgesia. *Life Sci* **47** : 579-585, 1990
 - 67) Taddio A : Opioid analgesia for infants in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol* **29** : 493-509, 2002
 - 68) Thompson PI, Joel SP, John L, et al : Respiratory depression following morphine and morphine-6-glucuronide in normal subjects. *Br J Clin Pharmacol* **40** : 145-152, 1995
 - 69) Tibboel D, Anand KJS, van den Anker JN : The pharmacological treatment of neonatal pain. *Hot Topics in Neonatology* **2004** : 29-45, 2004
 - 70) van Dijk M, Bouwmeester NJ, Duivenvoorden HJ, et al : Efficacy of continuous versus intermittent morphine administration after major surgery in 0-3-year-old infants : a double-blind randomized controlled trial. *Pain* **98** : 305-313, 2002
 - 71) Vinik HR, Reves JG, Greenblatt DJ, et al : The pharmacokinetics of midazolam in chronic renal failure patients. *Anesthesiology* **59** : 390-394, 1983

* * *