

(資料 総合-27)

試験を途中で中止した症例

在胎週数	体重	疾患	中止理由
26週	415 g	RDS, PDA	ミオクローヌス様動作が出現
25週	996 g	TTN, shock, IVH	IVH併発
30週	1284 g	TTN, PDA	MV開始後もおとなしく試験薬開始基準に達せず
24週	690 g	RDS	ミオクローヌス様動作が出現

(資料 総合-28)

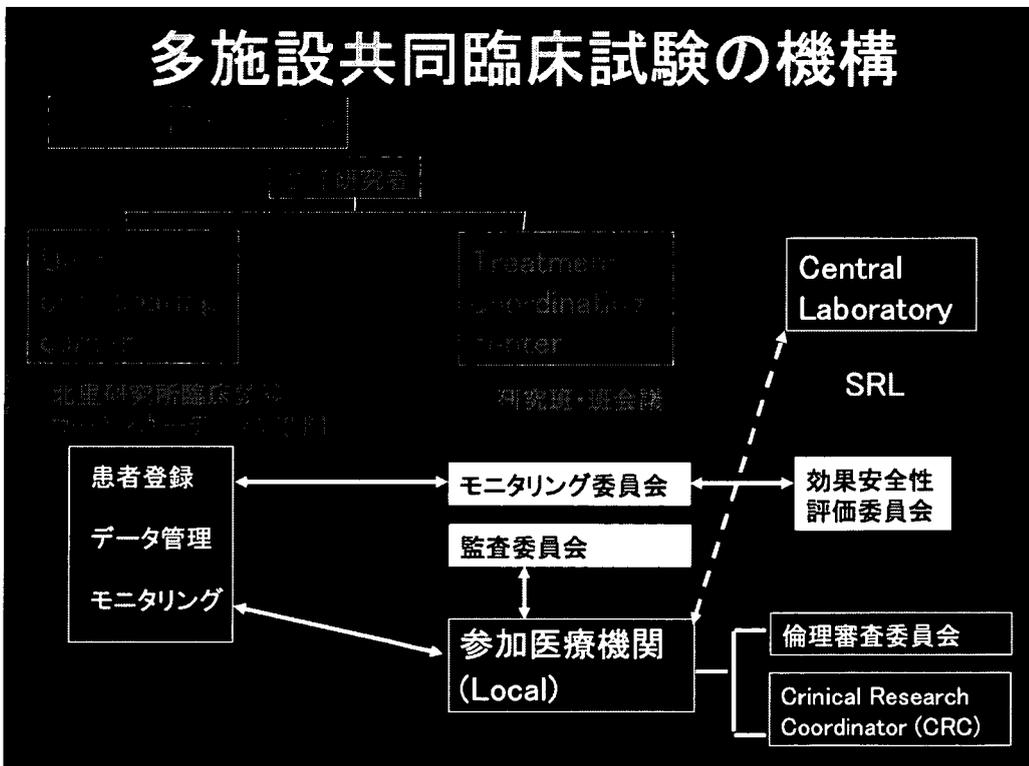
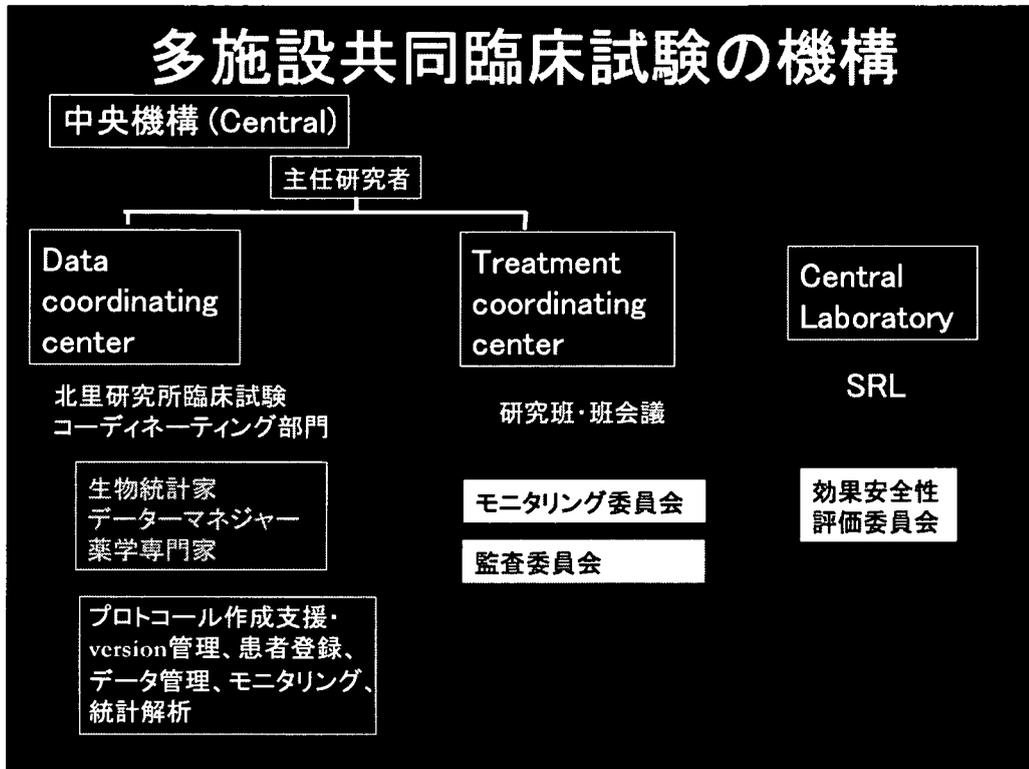
神経学的な長期予後

	Np (32週未満)	Nm (32週以上)
n	28	15
IVH	3 (10.7%)	1 (6.7%)
PVL	1 (3.6%)	1 (6.7%)
PVE	4 (14.3%)	1 (6.7%)

モニタリング報告のまとめ

- 70%の症例登録が終了
- 有害事象で、重症度が高度と判断されたものは、白血球減少、収縮期血圧低下 であったが、いずれも、試験薬との因果関係はなし と判断された。
- ミオクローヌス、IVHの出現で、試験薬が中止されたり、他の併用薬が必要となったのは、在胎24週～26週の3症例であった。
- 重篤な有害事象として、
1例 肺出血の併発があったが、これは、PDAによるもの と考えるのが妥当と思われた。

新生児・小児の臨床試験 実施のためのインフラの整備



まとめ

まとめ(臨床試験)

- 国内外での先行臨床試験を踏まえた、臨床試験プロトコールを作成し、各施設倫理委員会の承認後、多施設臨床試験を開始した。
- 新生児において:
 - 低用量での有効性、安全性の評価
 - 母集団薬物動態解析
 - 試験継続中 (症例登録 70%終了)
- 小児において:
 - 安全性の評価
 - 母集団薬物動態解析
 - 臨床試験プロトコール作成

まとめ(臨床試験インフラ)

- 新生児の臨床試験で、データマネージメントを行なう質の高い臨床試験を実施できている。

<臨床試験システムの実施に当たって>

- 臨床試験中央機構の整備
 - 専門集団を組み込んだ臨床試験システム：費用
- 各参加医療機関での整備
 - 倫理審査：各施設に応じた補遺を作成
 - 臨床試験支援部門(CRC)の活用：客観性のあるデータ
 - 電子カルテの活用：臨床試験にうまく利用していく
- 臨床試験実施できる研究者の育成

以下は、研究の各ステップについて、それぞれの段階での研究の詳細について、以下のような章立てにより、報告する。

1. 文献的エビデンスのまとめ
2. 本邦の実態調査
 - 2-1. 新生児集中治療での実態調査
 - 2-2. 小児集中治療での実態調査
3. 鎮静度の評価方法
 - 3-1. 新生児の鎮静度の評価方法
 - 3-2. 小児の鎮静度の評価方法
4. 臨床試験プロトコールの作成
 - 4-1. 臨床試験でのミダゾラムの用量の設定
 - 4-2. 新生児の臨床試験プロトコールの作成
 - 4-3. 小児の臨床試験プロトコールの作成
5. 臨床試験の実施
 - 5-1. 臨床試験の開始と経過
 - 5-1-1. 新生児臨床試験の経過とプロトコール改訂
 - 5-1-2. 小児臨床試験の経過と新プロトコール作成
 - 5-2. 試験プロトコールの薬理的解析への妥当性の検討
6. 臨床試験実施のためのインフラの確立

1. 文献的エビデンスのまとめ

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

分担研究者	楠田 聡	東京女子医科大学母子総合医療センター	教授
分担研究者	五石 圭司	東京大学医学部小児科	助教

研究要旨

新生児の人工呼吸管理中の鎮静に対するミダゾラムの使用について文献的考察を実施した。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確立していると思われた。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、現段階では報告は少なく、エビデンスは確立されていない。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、薬物動態との関連性などについての検討はなされていない。

新生児の人工呼吸管理中の鎮静薬としてのミダゾラムの有効性、安全性については、薬物動態の検討を含めたさらなる今後の検討が必要であると思われた。

A. 目的

新生児の人工呼吸管理中の鎮静に対するミダゾラムの有効性について、文献的考察を実施する。

(“neonate” or “newborn”)、医中誌webでは“ミダゾラム” & “小児”とした。

抽出された文献のうち、表1の選択基準を用いてさらに文献の抽出を行い、得られたものに対して文献的考察を加えた。

B. 方法

文献検索のデータベースとしては、(1) National Institute of Health(NIH)提供のMEDLINE(MEDlars onLINE)、(2) 医学中央雑誌刊行会提供の医学中央雑誌データベースを用いた。(1) MEDLINEは National Center for Biotechnology Information(NCBI)の運用しているPubMed(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>)、(2) 医学中央雑誌データベースは医学中央雑誌刊行会(<http://www.jamas.or.jp/>)の運用している医学中央雑誌web(医中誌web)を用い、2005年10月1日に検索した。検索語はPubMedでは“midazolam” &

C. 結果

PubMedで計163編、医中誌webで計211編が検索結果として得られた。このうち、表1の選択基準を参考に英語文献計12編、日本語文献1編が抽出された。他に、副作用報告、薬理的検討、総説論文に関しても文献的考察を行った。

選択基準に合致した文献および副作用報告、薬理的検討、総説論文数を表2に示す。このミダゾラムの有効性に関する報告文献のうち7文献(資料 1. - 表3)は、

- ・ 対象が新生児ではない(あるいは新生児を

抽出できない)

- ・ ミダゾラムの使用状況が異なる
- ・ 効果の評価がなされていない
- ・ Cochrane Database からの引用のみで新しい知見がない

といった理由で詳細な検討対象から除外した。その結果、最終的には4文献がミダゾラムの有効性に関する臨床研究の文献として、また、1文献がミダゾラムの有効性に関するmeta-analysisの結果の文献として選択された。

選択文献の報告内容の要約を表3に示す。新生児の人工換気中の鎮静として3文献がミダゾラムの有効性を報告しているが、対象症例は少なく、4文献で計169例であった。

報告されている内容の検討では、

1) 新生児に対して十分な鎮静効果があるかどうか。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。3) 有害事象などを含めた安全性に関してはどうか。の3点について、検討した。

1) 新生児に対して十分な鎮静効果があるかどうか。

Jacqz-Aigrain 1994, Arya 2001の2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、Anand 1999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。従って、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いると思われる。

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。

Anand 1999の報告では、ミダゾラム群の方が、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-Aigrain 1994, Anand 1999の2つの報告をmeta-analysisした結果では、ミダゾラム群の方が、有意に在院期間が長いという結果が出ている。

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。従って、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と思われる。

3) 有害事象などを含めた安全性に関してはどうか。

Jacqz-Aigrain 1994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。

D. 考察

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と思われる。

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、現段階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。従って、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。

E. 結論

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確立していると思われた。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、現段階では報告は少なく、エビデンスは確立されていない。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、薬物動態との関連性などについての検討はなされていない。

新生児の人工呼吸管理中の鎮静薬としてのミダゾラムの有効性、安全性については、薬物動態の検討を含めたさらなる今後の検討が必要であると思われた。

(資料 1.) 文献リストとその内容の要約

(資料 1.-表 1) : 文献選択基準

- | |
|--------------------------------|
| (1) 英語または日本語で発表されている。 |
| (2) 新生児が対象の臨床試験である。 |
| (3) 人工換気中の鎮静効果が評価項目として設定されている。 |
| (4) ミダゾラムが試験薬として設定されている。 |
| (5) 対照群が設置されている。 |
| (6) 評価項目が科学的に評価されている。 |

(資料 1.-表 2) : 対象文献数

文献の種類	文献数
有効性に関する臨床研究報告	13
副作用報告	14
薬理学的検討	14
総説他	10

(資料 1. -表 3) 除外文献リスト

- 1) Kawakami K, et al : Midazolam for anesthetic induction in neonates. 1998 May;47(5):570-5. Masui.
麻酔導入時の投与のため
- 2) Parkinson L, et al : A randomized controlled trial of sedation in the critically ill. 1997;7(5):405-10. Paediatr Anaesth.
対象が日令1から15歳に及び、新生児のみのデータを抽出できないため
- 3) aHartwig S, et al : Clinical experience with continuous intravenous sedation using midazolam and fentanyl in the paediatric intensive care unit. 1991 Sep;150(11):784-8. Eur J Pediatr.
対象が日令26から5歳に及び、新生児のみのデータを抽出できないため
- 4) Ng E, et al : Safety of benzodiazepines in newborns. 2002 Jul-Aug;36(7-8):1150- 5. Ann Pharmacother.
ベンゾジアゼピンの安全性の検討文献であり、効果の評価がない
- 5) Lowrie L, et al : The pediatric sedation unit: a mechanism for pediatric sedation. 1998 Sep;102(3):E30. Pediatrics.
Pediatric sedation unitの紹介で、midazolamの効果の評価はない。
- 6) Simon L, et al : Premedication for tracheal intubation: a prospective survey in 75 neonatal and pediatric intensive care units. 2004 Feb;32(2):565-8. Crit Care Med.
気管内挿管時の鎮静剤使用に関する報告のため
- 7) Aranda JV, et al : Analgesia and sedation during mechanical ventilation in neonates. 2005 Jun;27(6):877-99. Clin Ther.
人工呼吸管理中の新生児に対する麻酔と鎮静に関するMeta Analysisの文献。フェンタニル、モルヒネ等のopioids、ibuprofen、indomethacinなどの非ステロイド抗炎症剤、アセトアミノフェンなどとともにmidazolamの使用に関する解析を行っているが、midazolamに関する解析に関しては、E NgらによるChochrane database of systematic review 2003の記載を引用しているだけで、他に新しい知見はない。結論として、新生児の鎮静にmidazolamを使用するにはその効果と安全性に対してさらなる研究が必要であると結論づけている。

(資料 1. -表 4) 選択文献リスト

1) J.-M. Treluyer 2005, J Clin Pharma Therap, 仏

試験方法	<p>二重盲検、dose depending study</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ランダム化 - no 2. 介入の盲検化 - yes 3. outcome の評価の盲検化 - yes
被験者	<p>選択基準：(i)日齢28未満、(ii)在胎週数33週以上、(iii)RDSのため挿管と人工呼吸器管理が必要、(iv)鎮静が必要と判断（以下の6つのcriteriaのうちの1つ：気管内吸引前に agitation or grimacing or 泣き顔、気管内吸引中にagitation or grimacing or 泣き顔）</p> <p>除外基準：対象となる前15日以内に患児かその母親がbenzodiazepinesあるいはopioidsの投与を受けている。腎機能異常、肝機能異常、神経学的異常、循環動態異常のいずれかを有している。</p> <p>23名の新生児が登録</p> <p>統計データ：中央値(range)で表示</p> <p>性別：男69.6%</p> <p>日齢：0(0-4)</p> <p>在胎週数33週以降：100%</p> <p>出生体重：2650(1335-3960)g</p> <p>FI02：45(21-80)%</p>
介入	<p>Midazolamを静脈内投与する。</p> <p>loading dose(maintenance dose)：75(37.5), 100(50), 125(62.5), 150(75), 175(87.5), 200(100) $\mu\text{g}/\text{kg}$($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$)</p> <p>統計学的に95%の有効率が得られる最低有効投与量(minimum effective dose ; MED)を投与する。投与量は1症例終了ごとに再評価されて決定される。</p>
outcome	<p>【primary outcome】</p> <p>静注開始後1時間後(H1)での鎮静のレベル。</p> <p>鎮静成功は気管内吸引前、吸引中にagitation or grimacing or 泣き顔がないことで評価</p> <p>【secondary outcome】</p> <p>H4, H12, H18, H24, H48での鎮静レベル(H1と同様)</p> <p>H0, H1, H4, H12, H18, H24, H48でのHR, SpO2, OI, 患児による呼吸トリガー</p>
結論	<p>鎮静が成功する可能性は、loading dose 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$、maintenance dose 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$で他の麻酔薬無しでは76.9%と見積もることができる。これは目標とした鎮静の成功率95%よりは低く、もっと投与量を多くする必要があるのか、あるいは判定方法が厳しすぎるのかもわからない。さらなる大規模なstudyが必要である。</p>

2) Anand 1999, Arch Pediatric Adol, 欧米9施設共同

試験方法	<p>多施設共同、ランダム化、二重盲検、placebo-controlled study</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ランダム化の盲検化 - yes 2. 介入の盲検化- yes 3. outcome の評価の盲検化- yes
被験者	<p>基準：在胎24-32週の早産児で出生後72時間以下、人工呼吸管理を開始して8時間以内 除外基準：大奇形、分娩時の重症仮死（Apgar scoreの5分値が3点以下）、今回のtrialの手法と競合する他のstudyへ登録している場合</p> <p>67名がランダム化 統計データ：平均(SD)で表示</p> <p>midazolam群(n=22)</p> <p>在胎週数：28.6(2.5)wks 出生体重：1245(445)g Entry時の体重：1224(491)g 性別：男54.5% 投与期間：122.2(122.1)hrs CRIB score：5.7(3.5)</p> <p>モルヒネ群(n=24)</p> <p>在胎週数29.2(2.2)wks 出生体重：1230(475)g Entry時の体重：1265(501)g 性別：男46.2% 投与期間：81.0(94.1)hrs CRIB score：4.5(3.1)</p> <p>プラセボ群(10%糖液)(N=21)</p> <p>在胎週数28.1(2.2)wks 出生体重：1049(419)g Entry時の体重：1188(524)g 性別：男57.1% 投与期間：121.1(120.8)hrs CRIB score：6.6(4.0)</p>
介入	<p>Midazolamはloading doseとして200 μg/kg投与、その後20, 40, 60 μg/kg/hr（それぞれ在胎週数24-26, 27-29, 30-33週）投与</p> <p>モルヒネはloading doseとして100 μg/kg投与、その後10, 20, 30 μg/kg/hr（それぞれ在胎週数24-26, 27-29, 30-33週）投与</p> <p>必要時には臨床チームの判断でモルヒネの静注を追加する。その量と頻度はoutcomeの指</p>

	標として記録される。薬剤投与量はprotocolに従って減量される。最大治療期間は14日。
Outcome	<p>疾患の重症度はCRIB scoreとNMIにて評価された。</p> <p>Primary outcome : 神経学的有害事象（新生児期死亡、脳室内出血(grade III/IV)、PVL)の発生</p> <p>secondary outcome : 鎮静レベルはCOMFORT score (Ambuel 1992)にて評価。気管内吸引に対する疼痛反応はPIPP (Stevens 1995)にて評価。</p> <p>これらの評価は治療開始時、治療開始24hrs、治療終了後10-12hrsに行う。</p> <p>気胸、呼吸管理・CPAP・酸素投与の日数、ICU管理期間、入院期間、修正36週の時点での神経学的予後（NAPI cluster score (Korner 1991)による神経行動評価で評価する）を評価する。</p>
結論	<p>Primary outcome 神経学的有害事象はplacebo群で24%、midazolam群で32%、モルヒネ群で4%に認められた。 (モルヒネ群のχ^2乗検定によるlikelihood ratioは7.04, $p=0.03$)</p> <p>secondary outcome 鎮静レベルの評価では3群間に有意差は得られなかったが、中止後12時間後のモルヒネ群でCOMFORT scoreの有意な上昇が認められた ($p=0.005$)</p> <p>気管内吸引に対する疼痛反応はplacebo群に比較してモルヒネ群 ($p<0.001$)、midazolam群 ($p=0.002$)で有意に抑制された。</p> <p>臨床的な予後、修正36週の時点での神経学的予後は3群間で有意差は得られなかった。</p>

3) Arya 2001, Indian Pediatrics, インド

試験方法	<p>ランダム化、二重盲検、placebo controlled trial</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ランダム化の盲検化 - yes 2. 介入の盲検化 - yes 3. outcome 評価の盲検化
被験者	<p>選択基準：生後最初の1週間、人工呼吸器の装着が必要な出生体重2000g未満の児</p> <p>除外基準：脳炎、新生児仮死、大奇形、母胎への出生前ベンゾジアゼピンの投与</p> <p>33名がランダム化された。</p> <p>それぞれの群3例ずつが最初の24時間で、それぞれの群4例ずつが最初の48時間を完了することができなかった。中止の理由：死亡(13例)、抜管(1例)</p> <p>統計データ：指示がない限り、平均(SD)で表示</p> <p>midazolam群(n=17)</p> <p>在胎週数：31.5(2.4)wks</p> <p>出生体重：1263(326)g</p> <p>性別：男58.5%</p> <p>baselineのPIP：19.9(5.5)cmH2O</p>

被験者:	<p>baselineのMAP : 8.7(3.2) cmH2O</p> <p>baselineのOIの平均(range) : 5(1-22)</p> <p>baselineのAaD02の平均(range) : 205(13-619)</p> <p>placebo群 (n=16)</p> <p>在胎週数 : 32.3(2.2) wks</p> <p>出生体重 : 1337(297) g</p> <p>性別 : 男75.0%</p> <p>baselineのPIP : 21.2(7.1) cmH2O</p> <p>baselineのMAP : 9.8(4.3) cmH2O</p> <p>baselineのOIの平均(range) : 5(2-55)</p> <p>baselineのAaD02の平均(range) : 234.5(59-553)</p>
介入	<p>両群の児はモルヒネの投与(10 μg/kg/hr)下で、Midazolam群はloading doseとして200 μg/kg、その後60 μg/kg/hrで投与する。</p> <p>Studyの期間は48時間</p>
Outcome	<p>Primary outcome :</p> <p>6時間ごとに鎮静の適切さを5つの行動scale(表情、吸綴、自動運動の持続、刺激に対する興奮と反応、関節の過伸展);心拍数、血圧を含めた日々の測定値で鎮静のレベルを生理学的に評価する。</p> <p>Secondary outcome :</p> <p>頭蓋内出血、痙攣様運動、volume expansionの投与あるいは血管作動薬の投与を必要とするような血行動態異常(低血圧、頻脈、乏尿)、呼吸器設定(PIP、PEEP、MAP、換気回数)、呼吸管理日数、気道のair leakの発生</p>
結論	<p>Primary outcome :</p> <p>適切な鎮静が得られていた割合は18-36時間後ではmidazolam群の方が有意に高かった。48時間後の評価では両群間に差は認められなかった。</p> <p>Secondary outcome :</p> <p>両群間に差は見られなかった。</p> <p>呼吸管理中の低出生体重児に対してMidazolamとモルヒネの併用はモルヒネの単独投与と匹敵する効果があり、あきらかな有害事象を呈することはなかった。呼吸管理の臨床経過には影響はなかった。しかし、midazolamの効果はモルヒネ単独投与と比較するとわずかであった。</p>

4) Jacqz-Aigrain 1994, Lancet, 仏

試験方法	<p>ランダム化、二重盲検、placebo controlled trial</p> <p>ランダム化は在胎週数(33週未満と33週以上)によって2群に層別化を行う</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ランダム化の盲検化 - can't tell 2. 介入の盲検化 - yes 3. outcome 評価の盲検化 - yes
------	--

被験者	<p>選択基準：RDSのため挿管と人工呼吸器管理が必要な生後48時間以内の新生児</p> <p>除外基準：以前のベンゾジアゼピンの投与（母体／児）、先天奇形、神経学的な大きな異常、5分でのApgar scoreの低値（値は決められていない）</p> <p>48名が登録された。そのうち以前にmidazolam投与を受けていた1名と5分のApgar scoreが0だった1名が除外された。46名の児（25名が33週以下、21名が33週以上）を解析した。</p> <p>統計データ：平均(SD)で表示</p> <p>midazolam群(n=24)</p> <p>在胎週数：32.1(2.8)wks</p> <p>出生体重：1820(647)g</p> <p>性別：男58.3%</p> <p>5分のApgar score：9.0(1.2)</p> <p>登録時のMAP：12(2)mmHg</p> <p>登録時のFI02：49(13)%</p> <p>投与期間：78.7(30.9)hrs</p> <p>placebo群(n=22)</p> <p>在胎週数：32.8(2.6)wks</p> <p>出生体重：2000(548)g</p> <p>性別：男59.1%</p> <p>5分のApgar score：8.1(2.3)</p> <p>登録時のMAP：13(2)mmHg</p> <p>登録時のFI02：51(16)%</p>
介入	<p>Midazolamの投与は24名に行われた。</p> <p>33週以上の児：60 μg/kg/hrを最高5日間</p> <p>33週未満の児：1日間60 μg/kg/hr投与した後、30 μg/kg/hrで最高5日間投与</p> <p>投与は48時間後以降であれば必要がなくなれば中止してもいい。</p> <p>22名の児がplaceboの投与を受けた。</p> <p>フェンタニルによる鎮静の追加や筋弛緩剤の投与は許されている：これらのケースではstudyプロトコルは中断されるがデータの解析は行われる。</p>
Outcome	<p>Primary outcome：</p> <p>鎮静の適切さを1日4回（2回は看護師、2回は医師）、5項目の行動scale（the behavior scale：表情、吸綴、自動運動の持続、刺激に対する興奮と反応、関節の過伸展）で評価する；1時間毎の心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧の1日の平均で鎮静のレベルを生理学的に評価する。</p> <p>Secondary outcome：</p> <p>頭蓋内出血、痙攣様運動、輸液やアルブミンの投与、あるいは血管作動薬の投与を必要とするような血行動態異常、呼吸器設定(PIP、PEEP、MAP)、呼吸管理日数、酸素投与日数、気道のair leak、PIEの発生、集中治療室滞在日数。</p>

Outcome	血清中のmidazolamの血中濃度は投与前、投与開始後24時間、48時間、投与終了時に測定した。
結論	Midazolam群で1例、placebo群で7例が鎮静不十分で脱落した(p<0.05)。行動scaleで評価した結果、midazolam群の方が有意に適切な鎮静が得られた(p<0.05)。心拍数と血圧は治療によって低下したが、在胎週数での正常値の範囲をはずれることはなかった。呼吸器系の指標には影響は見られなかった。Midazolamに関連した有害事象は認められなかった。

5) Ng E., et. Al, Cochrane Library 2003,

結論	Anand 1999、Arya 2001、Jacqz-Aigrain 1994しか比較試験の報告がないので、ミダゾラムの有効性を議論するのは不可能である。むしろミダゾラムの使用に問題が存在する可能性があり、大規模試験が必要である。
----	---

2. 本邦の実態調査

2-1. 新生児集中治療での実態調査

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

分担研究者 梶原 真人 愛媛県立中央病院総合周産期母子医療センター センター長

研究要旨

ミダゾラムの臨床研究を始める前段階として、人工呼吸中の鎮静、ミダゾラムの使用状況などを調査する目的で、全国の新生児医療施設に対して鎮静およびミダゾラムに関するアンケート調査を行った。その結果、多くの施設（正期産では87%の施設で、早期産では57%の施設）で、鎮静が行われており、ミダゾラムが最も使用頻度の高い薬物であった（正期産では79%の施設で、早期産では44%の施設でミダゾラムを使用）。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持続投与をする施設が70%前後と多く、用量は0.1mg～0.25mg/kg/hrの範囲であり、通常使用量の平均値は0.11mg/kg/hrであった。ミダゾラムの副作用は約30%の施設で経験をしており、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。気管内挿管時に鎮静薬を使用することは一般的でないようであったが、MRIや眼底検査の際にはほとんどの施設で鎮静を行っていた。挿管時あるいは検査時の鎮静薬として、最も選択される鎮静薬はミダゾラムであった。

今回の調査にて、ミダゾラムが新生児領域で、人工呼吸の際の鎮静薬として、最も多く広く使用されていることが分り、副作用の問題も含め、PKDなども含めたしっかりとした臨床試験を行って、安全に使用できるような環境を整えることが強く望まれている。

A. 研究目的

ミダゾラムの用法・用量、有効性、安全性の評価などを行うための臨床研究が必要かどうか、いかなる研究が求められているか、を調べるために、全国の新生児医療施設における鎮静に関しての考え方、鎮静の方法等を調査した。

B. 方法

新生児医療連絡会に属している施設185施設にアンケート用紙を郵送し、100施設

(54%) から回答があった。そのデータを解析して報告する。

調査内容（資料 2-1. -表1）

アンケートは、A. 背景となる調査対象施設の規模に関する設問、B. 1-6 新生児の人工呼吸の際の鎮静に関する設問、B. 7 ミダゾラムに関する設問、B. 8 気管内挿管時の鎮静に関する設問、B. 9 呼吸管理以外での鎮静に関する設問などからなる。

C. 結果

表2に、対象施設の施設規模に関する調査結果を示す。100施設の内訳は、総合周産期母子医療センター施設37施設、地域周産期センター施設33施設、その他30施設であった。総合周産期母子医療センターの90%以上から回答をいただいたことになる。それぞれのNICU認可病床数、専任医師数、VLBWI入院数、人工換気症例数などは、表2のごとくである。

図1に、新生児の人工呼吸療法中の鎮静に関する一般的な質問に対する回答結果を示す。全体では、85%の施設で鎮静を行うと答えているが、総合周産期母子医療センターでは90%以上で人工呼吸中の鎮静が行われているのに比べ、規模の小さな施設ほど、鎮静すると答えた施設の割合が減っている(資料2-1.-図1-1)。しかし、その詳細を見てみると、常時使用していると答えた医療機関は10%以下であり、ほとんどの施設で、症例に応じて使用すると答えており、全例に鎮静薬が使用されているわけではない(資料2-1.-図1-3)。使用期間については、数日間ないし一週間程度が80-90%を占め、急性期に多く使用されているのが分る。総合周産期母子医療センターで2週間程度使用するのが10%近くあるが、超低出生体重児などの重症児が多いからではないかと推測される(資料2-1.-図1-2)。また60%の施設で鎮静は単剤で行われているが、40%の施設で2剤以上を併用している(資料2-1.-図1-4)。

図2に、正期産児と早期産児に関する鎮静の調査結果を示す。正期産児に対しては、全体で80%を越える施設で鎮静薬を使用している(2-1)。使用薬剤に関しては、ミダゾラムが全体の80%近くの施設で使用され

ており、次にフェノバルビタールが全体の60%で、次にフェンタネストが全体の45%の施設で使用されている。また、モルヒネも25%の施設で使用されていた。早期産児では、正期産児と違い、60%の施設でしか鎮静はなされておらず、40%の施設で鎮静を行っていない。総合周産期母子医療センターでも小規模施設でもこの頻度は変わらなかった。使用薬剤に関してはフェノバルビタールが最も多く、ついでミダゾラム、フェンタネストの順となっている。

図3で示すように、正期産では、一位回答率も二位回答率でもミダゾラムを上げた施設が多いのに比し、早期産児では、一位回答率でトップはフェノバルビタールで、二位回答率でトップを占めたのはミダゾラムであった。早期産児に対し、モルフィン、フェンタネストを使用している施設が一部にあるが、サイアミラール、ペントバルビタールはほとんど使用されていないことが分った。

(資料2-1.-図4)には、各薬剤の使用形態(適宜投与あるいは持続投与)に関する調査結果を示す。

正期産では、ミダゾラム、モルヒネ、フェンタニルは持続投与で、フェノバルビタールは適宜投与で使用される傾向がある。早期産も正期産とほぼ同じ傾向であるが、ミダゾラムは適宜投与で使用している施設の割合が正期産の場合より多い。

(資料2-1.-図5)に、各薬物の使用頻度に関する調査結果を示す。施設群間に差はなく、鎮静にミダゾラムを使用していると答えた施設の中でも、使用頻度には大きな差があり、20%以上の頻度(ほとんど、しばしば)で使用している施設は、正

期産児で45%、早期産児で30%であった。

(資料 2-1. -図6) に、各薬剤の投与量に関しての調査結果を示す。ミダゾラムは(6-1)、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であった。早期産児も正期産とほぼ同様である。フェノバルビタールは(資料 2-1. -図6-2)、早期産児に多く使用されており、5-10mg/kg/doseがほとんどの施設の使用量である。ただ、使用形態(坐薬、筋注、静注)に関しては質問項目に入っていなかったため、不明である。

その他の薬剤については、モルヒネ、フェンタネストは、少数であるが使用している施設がある。鎮静薬ではないが、筋弛緩剤をあげた施設が正期産で4施設、早期産で2施設、その他、トリクロ、ケタミン、抱水クロラルなどの名前が少数ではあるが挙げられている。(資料 2-1. -表3)

(資料 2-1. -図7) は、ミダゾラムの副作用に関する調査結果である。

全体の30%の施設で副作用の経験があると答えている。その症状の7割近くは、不随意運動・ミオクローヌス、不穏、痙攣といった中枢神経症状が挙げられている。

図8に、副作用が起こった際の対応とその際の使用量に関する調査結果を示す。

0.1-0.3mg/kg (mg/kg/hr)の範囲で副作用が見られており、通常使用する量とほぼ同じ量で副作用の報告がある。中止する際、ミダゾラムを持続投与していて、漸減中止する施設は50%で、40%の施設は漸減せずに中

止している。

(資料 2-1. -図9) は、ミダゾラムの離脱症候群に関する調査結果である。離脱症候群の経験がない、あるいはほとんどないと答えた施設は合計95%にのぼった。

(資料 2-1. -図10) に、挿管時や検査時の鎮静に関する調査結果を示す。気管内挿管を行う際、全体の8割もの施設ではほとんど鎮静せずに挿管手技を行っているが、検査(眼底、MRI)の際は、9割の施設が鎮静薬を使用していると答えている。しかしその際の気管内挿管は3割程度、ラリンジアルマスクの使用はなく、ほかは気道確保せず自発呼吸を維持したままであった。また、その際使用する薬剤も多種にわたったが、気管内挿管の際に使用する鎮静薬としては、ミダゾラムが最も多かった(資料 2-1. -表4)。

(資料 2-1. -図11) に、ミダゾラムに関する多施設共同研究への参加意思を問う質問に対する回答を示す。全体の50%が参加意思ありと答えており、総合周産期母子医療センターにおいては、50%以上が参加の意思ありと回答している。

D. まとめ

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、正期産では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、正期産では、鎮静に使用する薬剤としてミダゾラムを挙げた施設が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