

た症例は3施設7例（16歳未満のICU入室患者の0.10%、人工呼吸患者の0.16%）、さらにそのうち1週間を超えて（手術室での投与時間を含めて）投与した症例は1施設1例であった。長期投与の一例は、親権者よりインフォームドコンセントを得た上で、59日間の投与がなされた。本症例は、プロポフォール関連注入症候群の発症はなく、生存退院した。

3-2-2. 使用に関する制限の状況

調査対象期間（2013年1月～12月）において、施設にプロポフォール使用制限に関する方針が存在したのは10施設（42%）であったが、調査時点（2014年11月）では17施設（71%）に増加していた。

3-2-3. プロポフォールの利点に関する考え

自由回答に基づき抽出した、プロポフォールが小児使用において他剤に勝るという利点として、ほぼ全ての回答者が鎮静の調節性（作用効果発現と消失が速やかであり覚醒が良好であること）を指摘した。この利点を活かし、他の薬剤を使用しても必要な効果が得られない場合の追加投与や他の薬剤の副作用が懸念される場合の切り替えとしての役割があるとする回答があった（表3）。

表3. プロポフォールが小児使用において他剤に勝る理由
（回答結果の一部表現を変更するなどして全て記載）

- 鎮静の調節性
- 効果消失が速やかで単回鎮静としては使いやすい
- 作用効果発現までの時間が早いこと。効果消失までの時間が速やかである
- 麻酔（処置も含め）として
- 短時間作用であり、覚醒もよい点がチオペンタールNaやミダゾラムより勝る
- 即効性が高く、調整性がよい。
- 半減期が短く、覚醒が良い。
- 早期効果発現、早期効果消失であり、効果調節が容易。
- 多剤を併用しても必要な安全が得られない場合の追加使用。短時間作用。
- 1施設より複数回答：
 - ミダゾラムが使用できないとき。（アレルギー、親の拒否など）
 - 鎮静剤の減量中に突然の体動などを抑制するため追加する。（離脱症状対策）
 - 半覚醒状態をできるだけ短い時間にしたいとき
 - 鎮静目的ではなく、抗けいれん 抗不随意運動が他の薬でコントロールできないとき
 - 覚醒すると換気ができない症例や肺高血圧症の危険がある症例で、他剤で十分な鎮静レベルが保てないとき
 - 意識レベルの日々の確認が必要な症例
 - 単回使用であればその効果の早さ、切れの早さ、調節性のよさで他の薬よりはるかに安全
- 鎮静効果が強い
- 代謝産物の薬理活性を懸念しなくてよい
- 他の鎮静薬に耐性がある場合に有効。『きれ』が良い、効果が早く現れて、覚醒も良い。ミダゾラム等を一時的にプロポフォールに置換することで抜管への流れがスムーズになる。
- 半減期が短く、調節性にすぐれる。

3-3. 「16 歳未満の患者の人工呼吸中の鎮静」に、プロポフォールを使用したとされた施設での使用例の詳細

3-3-1. 持続投与の理由

プロポフォールを“持続投与として”実際に使用した理由としては、多い順に、術後患者で、術中使用していたものを継続して使用した（5 施設）、他薬剤の副作用のため使用した（5 施設）、他薬剤の効果が薄れてきたため使用した（2 施設）等であった。なお、“術中使用していたものを、継続して使用した”のは鎮静薬変更により不穏体動から全身状態に悪影響を及ぼす可能性を危惧したためであった。

3-3-2. “単回投与として”使用した理由

気管チューブ入れ替え、胸腔ドレーン手技などの処置時の一時的鎮静（5 例）、CT, MRI など検査時の鎮静（5 例）であった。

3-4. まとめ

2013 年 1-12 月の段階では、日本の PICU において、“人工呼吸中”を含め、プロポフォールは、約 3 割の施設において、ごく少数に（持続投与として全症例中 1.4%、単回投与として 2.1%）使用されている状況があった。16 歳未満の人工呼吸中の患者に限っては 4.4% 使用がみられたが、48 時間を越えて使用されていたのは 0.19% にすぎなかった。臨床医の多くは、本薬剤の“調節性の良さ”を選択する利点として挙げた。この調節性を活かし、他の鎮静薬の副作用軽減あるいは薬効減少時の代替薬として使用されるか、手術中の全身麻酔の継続として使用されている場合が主な使用理由であった。

本研究は、看護単位が独立し特定集中治療加算を算定する 29 PICU の責任者への調査であり、日本の全ての小児集中治療患者の状況、あるいは全ての診療する医師の意見を反映しているものではない。また、自己申告に基づく調査であり、報告に関連したバイアスが存在する等の限界がある。

7) その他
(具体的に)

II) 上記で、“術中使用していたものを、継続して使用した”と答えた場合、プロポフォールを継続使用した理由に丸をつけて下さい。

- 1) 鎮静薬変更により不穏体動から全身状態に悪影響を及ぼす可能性を危惧した。
- 2) 施設方針（ルチーン）として変更しないことになっている。
- 3) 変更するのが面倒なため。
- 4) 他に良い薬剤がないため。
- 5) 特に理由はない。
- 6) その他：(具体的に)

III) プロポフォールを“単回投与として”使用した理由を教えてください(複数回答化)

- 1) 患者不穏、体動時
- 2) 処置時：気管チューブ入れ替え、胸腔ドレーンなど
- 3) 検査時：CT, MRI など
- 4) 血圧上昇時
- 5) その他：(具体的に)：

4. 小児集中治療領域におけるプロポフォール使用の原則と要件、およびモニタリングと必要な検査に関する検討と使用指針の検討（西田 修、森崎 浩、西脇公俊）

4-1. 集中治療室における小児へのプロポフォール使用の原則と要件

全身麻酔・鎮静用剤であるプロポフォール（以下、本剤）の効能・効果は、「全身麻酔の導入及び維持」「集中治療における人工呼吸中の鎮静」であり、同時に禁忌（次の患者には投与しないこと）には、「本剤又は本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」「妊産婦」「小児（集中治療における人工呼吸中の鎮静）」が挙げられている。つまり、小児に対しては全身麻酔の導入及び維持に適用があるものの、集中治療における人工呼吸中の鎮静用剤としては禁忌である。しかしながら、我が国でも世界でも禁忌であるにもかかわらず、少ない数であるが小児集中治療専門領域で使用されている事実がある。

集中治療において人工呼吸中の小児に本剤を使用する場合、1) 麻酔・鎮静を必要とする一時的処置における「全身麻酔」並びにその一連の行為として、また、2) プロポフォールを使用して鎮静することが代替薬と比べて患者にとって有用性が高い場合、が指摘されている。

しかし、禁忌となる薬剤を投薬せざるを得ない場合には、その前提として患者の利益が最優先であり、医療者の単独の経験に基づく判断でなされるべきものではない。一定の原則と要件を満たすべきであるが、これまで、そのような原則や要件を示した指針は我が国にはなかった。

4-1-1. 「全身麻酔」用剤としての使用の原則と要件

1) 手術室から集中治療室へ人工呼吸管理を行いながら移送し、集中治療室において短時間のうちに人工呼吸器からの離脱を企図する場合で、手術室からの本剤を数時間以内の短期間に限って継続使用する場合。

2) 集中治療室内で、侵襲を伴う処置を施行する場合に、短時間の鎮静（場合により単回投与）として本剤を使用する場合。

この1) および2) は、麻酔あるいはその一連の医療行為と見なすことができ、この状況において小児に本剤を使用する際にあっては、「手術室での全身麻酔管理に準じて、全身管理を行う医師のベッドサイドでの管理と絶え間のないバイタルサインのモニタリングに加えて、麻酔記録と同様の記録を行う」ことが必要となる。

4-1-2. 「人工呼吸中の鎮静」用剤としての使用の原則と要件

1) ミダゾラム等の同種同効薬がアレルギーなどの患児側の理由で使用を回避することが、

患児の利益となる場合に、その代替薬として本剤を使用する場合。

この場合においては、同剤の禁忌となる「小児（集中治療における人工呼吸中の鎮静）」と見なされるが、患児の利益が不利益を上回る可能性がある。この場合においては、原則として、当該患児に対して本剤を含むすべての鎮静薬の使用の適否を慎重に検討する必要がある。検討には客観性を担保するため、「この領域において専門的知識を有する複数の医師ならびに薬剤師を含むメディカルスタッフで討議」し、かつその内容を診療録に詳細な記載を残すことが必要である。また、親権者を含む家族に十分な説明を行い文書で同意を得ることも必要である。

2) 震災などの天変地異あるいは他の重大な社会的事由等により、ミダゾラム等の同種同効薬の使用が不可能となり、代替薬として本剤を使用する場合。

この場合においても、1)と同様に同剤の禁忌となる「小児（集中治療における人工呼吸中の鎮静）」と見なされる。その段階において、原則として当該患児に対して本剤を含むすべての鎮静薬の使用の適否を慎重に検討する必要がある。検討には客観性を担保するため、「この領域において専門的知識を有する複数の医師ならびに薬剤師を含むメディカルスタッフで討議」し、かつその内容を診療録に詳細な記載を残すことが必要である。また、親権者を含む家族に十分な説明を行い文書で同意を得ることも必要となる。重大な社会的事由が解決した段階においては、本剤の継続使用を迅速に回避する必要がある。

4-1-3. その他の使用

上記4-1-1ならびに4-1-2以外の状況、例えば人工呼吸器からの離脱可能と判断した段階で、長時間作用型鎮静薬から本剤の持続投与に置き換えて鎮静する状況等における使用は推奨されない。その理由として、

- ① 小児（集中治療における人工呼吸中）の鎮静の使用と見なされること¹⁾
- ② 数時間を超えて長引く可能性があること
- ③ 全身麻酔管理に準じた管理とモニタリング並びに麻酔記録に準じた記録が困難と考えられること
- ④ 本邦における多くの施設で本剤を使用せずに小児（集中治療における人工呼吸中）の管理を行っていること²⁾

から、特段の合理的理由とは判断されない可能性が高いことが挙げられる。これらの状況においては、デクスメトミジン他薬剤との併用などの工夫で対応すべきである。

4-2. 集中治療室における小児へのプロポフォール使用：投与方法と投与期間、必要な検査及びモニタリングについて

4-2-1. 「全身麻酔」用剤として使用する場合

投与方法は、手術麻酔に準じ単回もしくは持続静投与となる。投与量は全身麻酔薬として使用する範囲となるが、投与時間は長くても数時間以内とすべきである。全身麻酔として使用する目的であるため、手術室での全身麻酔に準じ「全身管理を担当する医師がベッドサイドでの管理と絶え間のないバイタルサインのモニタリング並びに麻酔記録と同様の記録を行う」必要がある。

4-2-2. 「人工呼吸中の鎮静」用剤として使用する場合

投与方法は、持続投与が中心となるが、投与量ならびに投与期間については、その上限値は4 mg/kg/h 以下、投与期間は最長 48 時間以内を原則とする。できる限り本剤以外の手段での鎮静手段、または他剤との併用等を考慮する。十分な観察と全身麻酔中に準じた連続的モニタリングを行い、何らかの異常を認めた場合は、直ちに投与を中止し適切な処置を行う必要がある³⁾⁻¹¹⁾。

この場合に必要な検査及びモニタリングについては、定期的な血圧、経皮的動脈血酸素飽和度測定ならびに持続的心電図モニターに加え、長時間に及ぶ場合には、12 誘導心電図、動脈血液ガス分析(電解質を含む)、血中乳酸値、中性脂肪値、クレアチニンホスホキナーゼ(CPK)値、腎および肝機能ならびに血中・尿中ミオグロビン値等を定期的に測定し評価する。同時に投与時間や投与量に関わらず、本剤の重大な副作用である PRIS の診断基準を常に念頭に入れ、表 4 の臨床所見の出現に細心の注意を払う必要がある。いずれかの所見が顕在化した際には、同剤投与を直ちに中止したうえで、迅速に適切な処置を取る必要がある。

文献

1. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al. Clinical practice guidelines for the sustained used of sedatives and analgesics in critically ill adult. Crit Care Med 2002; 30: 119-41.
2. 研究班調査結果（日本集中治療医学会認定施設および小児集中治療室における鎮静薬プロポフォールの使用状況）
3. Bray BJ. Propofol infusion syndrome in children. Paediatr Anaesth 1998; 8: 491-9.
4. Cornfield DN, et al: Continuous propofol infusion in 142 critically ill children. Pediatrics 2002; 110 (6) : 1177-1181
5. Vasile B, et al: The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. Intensive Care Med 2003; 29: 1417-1425

6. Fudickar A, Bein B, Tonner PH. Propofol infusion syndrome in anaesthesia and intensive care medicine. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006;19:404-10.
7. Kam PC, Cardone D. Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia* 2007;62:690-701
8. FDA 文書
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/019627s0451bl.pdf
9. Fodale V, Monaca EL. Propofol Infusion Syndrome. An Overview of a Perplexing Disease. *Drug Safety* 2008; 31:293-303
10. 岡崎薫. プロポフォール製剤の進化と臨床的な課題. *日臨麻会誌* 2008 28: 301-9.
11. Kruessell MA, Cate FEAU, Roth AJKB, et al. Use of propofol in pediatric intensive care units: A national survey in Germany. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13: e150-4.
12. Parke TJ, Stevens JE, Rice ASC, et al. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. *BMJ* 1992; 305: 613-6.

表 4. PRIS 発症時の所見

-
- 1) 他に原因の考え難い代謝性アシドーシス
 - 2) 血圧低下
 - 3) 徐脈性不整脈あるいは心不全の進行
 - 4) 横紋筋融解症、血清 CPK 値・ミオグロビン値の上昇
 - 5) 高カリウム血症
 - 6) 進行性腎機能障害、ミオグロビン尿
 - 7) 高脂血症
 - 8) 肝腫大、肝機能障害
-

D. 考察

プロポフォールは、我が国では1%注射製剤として1995年9月に「全身麻酔の導入及び維持」の効能・効果で承認され、その後、1999年3月に「集中治療における人工呼吸中の鎮静」の効能・効果が追加承認されている。プロポフォールは水に溶けないことから大豆油を用いて溶解しており、1%プロポフォール製剤1.0mL中に約0.1gの脂質（大豆油）が含まれている、つまり10%脂肪乳剤となっている。

プロポフォールは現在、医療先進国のほとんどの国で使用されており、小児や成人に対して手術室において全身麻酔の導入薬また維持薬として使用されている。従来使用されていたチオペンタール等の静脈麻酔薬に比べ、呼吸や循環抑制に対する影響は同程度かむしろ軽度で、作用時間が短く格段に調節性が良い。この調節性の良い鎮静作用はICUにおいても有用で、蓄積性や耐性もチオペンタール等に比べ少なく、ICU入室中の成人患者では最も使用頻度の高い鎮静薬となっている。

しかし、小児ではプロポフォール持続投与が主因と考えられる副作用により横紋筋融解等（プロポフォール注入症候群;PRIS）が発生し死亡したとの報告により、小児の集中治療における人工呼吸中の鎮静には禁忌となっている。プロポフォールはこのように、「小児」、「集中治療」、「人工呼吸」の3つの条件が重なった状況の鎮静には禁忌とされているが、それ以外の状況では適応がある極めて特異な「禁忌」事項を有する薬剤である。例えば、同一患児に対しても、手術中の全身麻酔やICUでも一次的な処置時の鎮静に用いる場合は問題がないが、人工呼吸中の鎮静のみが禁忌となる。したがって、医療従事者の中には、手術中の全身麻酔薬として使用したプロポフォールを、術後数時間の人工呼吸の鎮静薬として継続投与する、あるいは鎮静薬を他剤に変更することにより予想される循環動態の変動が危険と考えられる場合などの少数例では、禁忌であることは承知していてもプロポフォール持続投与を継続している可能性も否定できない。

PRISによる死亡原因は脂肪代謝異常の存在など推測されてはいるが、未だその本態は明らかでない。また、PRISは小児だけでなく成人でも発生することが報告され、小児だけの問題点でない。前向き多施設研究では、成人におけるPRISの発症率は1.1%で、発症の中間日は投与後3日目（1～6日）と報告されている¹⁾。これは1年間に300から400例程度の人工呼吸管理を必要とする入室患者がいる平均的なICUでは年に3～4例程度いても不思議はない頻度である。ただ、PRISの診断基準について国際的に定まったものはなく、本研究では、循環抑制を伴う代謝性アシドーシスに横紋筋融解、高脂血症、腎不全のうち1つ以上を合併しているものをPRISと定義して行われている。小児の集中治療における人工呼吸中の鎮静には、プロポフォールは世界的にも禁忌あるいは禁忌扱いとなっているため、現段階において前向き研究は実施することはできず、正確な発症率は今後も明らかにできる可能性はない。

今回のDPC/PDPSデータからの調査結果あるいは小児集中治療施設へのアンケート調査結果から、我が国の医療従事者はこの「禁忌」事項を十分理解していると推定され、集中治療における人工呼吸中の鎮静として、成人では60%近く使用されているプロポフォールは小児では4~5%と低い頻度であった。また使用している場合でも、DPC/PDPSデータでは3日以内で終了、小児集中治療施設へのアンケート調査でも48時間を越えて使用した症例は0.19%にとどまり、我が国の集中治療においては本薬剤を小児（集中治療における人工呼吸中の鎮静）にはほとんど使用してないことが示された。

一方、本研究の結果、少数ではあるものの、禁忌である状況でも本薬剤が使用されていたことは、国際的にも同様の傾向を認め、使用せざるを得ない状況も少なからずあることを示唆している。この場合、欧米ではICUにおける小児のプロポフォール投与量は4mg/kg/h以下で48時間以内というような投与量や投与時間の制限を設けている例があるが、我が国では禁忌であることから、投与量、投与時間を制限すべきという研究や学会レベルの提言や指針はなかった。また欧米の報告にある4mg/kg/h以下で48時間以内に投与を抑えることが、医療従事者にどこまで浸透していたかは不明である。特に、プロポフォールに限らず、鎮静薬の効果は患者により異なることが多く、鎮静効果を維持する場合に投与量の基準が見逃されていた可能性も否定できない。

また、小児（集中治療における人工呼吸中の鎮静）に対して禁忌であるにもかかわらず、その使用に「説明と同意」が欧米でも我が国でも行われることが少なかった。ただし近年、輸血や造影剤投与など適応が認められている場合でも、比較的高い確率で危険な合併症が発症することが事前に判明しているときには、書面による「説明と同意」が医療界における常識となっており、ほとんどの病院は厳密に指導している。本剤がほとんどの施設で「説明と同意」がない、あるいは指導されていなかったことは、大変奇異であるが、医療者がPRIS発症の危険性と重症度を認識していたとしても、実際的には圧倒的に少ない発生頻度のため、「説明と同意」の必要性を感じていなかったものとも推察される。

今、われわれ医療者はプロポフォールを小児の集中治療における人工呼吸中に鎮静に使用することは禁忌であることを再認識しなければならない。本研究で、かかる状況での使用には「説明と同意」を大前提として、投与せざるを得ないと判断は複数の医療者で行い、さらに投与量ならびに投与期間は4mg/kg/h以下、48時間以内とすることを提案する。また、必要な検査及びモニタリングとしては12誘導心電図、動脈血液ガス分析（電解質を含む）、血中乳酸値、中性脂肪値、クレアチニンホスホキナーゼ（CPK）値、腎および肝機能ならびに血中・尿中ミオグロビン値等を定期的に測定し評価することを提案する。しかし、これらの検査がどれだけ意味を持つかは、重篤ではあるものの発生頻度の少ない副作用であることから現時点では十分な評価は困難である。また、投与時間や投与量を制限してもPRIS発症の危険性を確実に否定できるとはかぎらないことも再認識する必要がある。医療従事者はプロポフ

オール使用に際して、PRIS 診断基準を常に念頭におき、疑わしい臨床所見の出現に細心の注意を払いながら使用する必要があることを強調しておきたい。

文献

1. Roberts RJ, Barletta JF, Fong JJ, et al. Incidence of propofol-related infusion syndrome in critically ill adults: a prospective multicenter study. Crit Care 2009;13:R169

E. 結論

我が国ではICUにおける小児の人工呼吸中の鎮静にプロポフォールは4～5%使用されていた。そのほとんどが24時間以内で、3日以上使用されている頻度は0.19%程度であった。

プロポフォール注入症候群の原因、発生頻度は不明であり、プロポフォールを小児の人工呼吸に使用する場合は、禁忌であることを認識し、使用する理由を患者・家族へ説明し同意を得ることが原則である。また、使用時には十分なモニタリング、検査を行い、PRISを疑わせる臨床所見を見逃さないように注意深い観察が必要である。

F. 健康危険情報

プロポフォールの危険性を再認識し、使用の原則と要件を報告したが、これは、我が国では最初のものであり、今後、学会からの情報として医療者に周知する必要があると考える。

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

