

厚生労働科学研究費補助金

特別研究事業

プロポフォールの小児集中治療領域における使用の必要性

及び、適切な使用のための研究

平成26年度

総括研究報告書

研究代表者

氏家 良人

目次

総括研究報告

プロポフォールの小児集中治療領域における使用の必要性及び、適切な使用 のための研究

研究要旨	P 1
研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名	P 2
A. 研究目的	P 3 ～ 8
B. 研究方法	P 9
C. 研究結果	P10～26
1 プロポフォール注入症候群（PRIS）の危険性と世界におけるプロポフォールの使用状況の検討	P10～13
2 DPCからみた小児集中治療領域におけるプロポフォールの使用状況の調査	P14～17
3 小児集中治療施設に対するプロポフォール使用状況とその使用理由に関するアンケート調査研究	P18～22
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	p 23～26
D. 考察	P27～29
E. 結論	P30
F. 健康危険情報、G. 研究発表、H. 知的財産権の出願・登録状況	P31

26年度 厚生労働科学研究費補助金（特別研究事業）

（総括）研究報告書

プロポフォールの小児集中治療領域における使用の必要性及び、適切な使用のための研究

研究代表者 氏家良人

研究要旨

プロポフォールは小児ではプロポフォール注入症候群（PRIS）の発生の危険性が高いことから、集中治療における人工呼吸中の鎮静に使用することは禁忌となっている。

このことは集中治療専門医のほとんどが熟知していると思われる。しかし、2014年2月、集中治療室（ICU）において小児の術後人工呼吸中の鎮静としてプロポフォール持続投与が行われ、それが原因と推測される死亡事故が発生した。この事故を契機に行われた小児集中治療専門施設および日本集中治療医学会専門医研修認定施設の小児に対するプロポフォールの使用実態調査では、少なからず我が国のICUで小児にプロポフォールが使用されていることが判明した。しかし、日本集中治療医学会の使用実態調査は、施設ごとに使用経験を問いかけたにすぎず、全入室患者のうちでの使用頻度、投与量、投与期間さらにその状況や投与した理由は明らかではなかった。

本研究では、1）これまで報告されているPRISに関する報告からPRISの症状、発生頻度、死亡率、プロポフォールの投与量、投与期間などを検討、2）DPC/PDPSデータから小児集中治療領域におけるプロポフォールの使用状況を調査、3）小児集中治療施設に対するプロポフォール使用状況とその使用理由に関するアンケート調査研究をおこない、最終的に4）集中治療における小児に対す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の指針の作成を全研究者が分担して行った。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

西村匡司・徳島大学医学部救急集中治療医学・教授

森崎 浩・慶應義塾大学医学部麻酔学・教授

志馬伸朗・国立病院機構京都医療センター救命救急科・部長

西田 修・藤田保健衛生大学医学部麻酔・侵襲制御医学・教授

西脇公俊・名古屋大学医学部麻酔・蘇生医学・教授

鈴木康之・国立成育医療研究センター手術・集中治療部・部長

平井克樹・熊本赤十字病院小児科学、小児集中治療・
第二小児科部長兼小児集中治療室・室長

長屋聡一郎・岐阜大学医学部救急医学・助教

松田晋也・産業医科大学医学部公衆衛生学・教授

A . 研究目的

プロポフォールは作用時間が短く調節が行いやすい麻酔・鎮静薬であり、小児や成人に対して手術室の全身麻酔では導入薬また維持薬として多くの症例で日常的に使用されている。また、ICUにおいても成人では最も使用頻度の高い鎮静薬として持続静脈内投与で用いられている。しかし、小児ではプロポフォール投与の長期また大量投与が原因と思わ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、その死亡率が高いことから集中治療における人工呼吸中の鎮静目的での使用は禁忌となっている。このように、「小児」、「集中治療」、「人工呼吸」が重なった状況では禁忌とされているが、それ以外の場合では適応とされている極めて特異な薬剤となっている。

しかし、今般、実臨床において小児に対するプロポフォール投与が行われていることが、大きく報道され社会問題となった。日本集中治療医学会が使用実態調査を行っているが(資料1 . <http://www.jsicm.org/pdf/propofol02.pdf>)、その調査は、施設ごとの使用経験を問いかけたにすぎず、全入室患者のうちの使用頻度、投与量、投与期間、さらにその状況や投与した理由は明らかではなかった。そこで本研究班では、プロポフォールの禁忌となっている小児(集中治療における人工呼吸中の鎮静)について、(1)詳細な実態調査を行い、小児に対する集中治療におけるプロポフォール使用状況を明らかにし、(2)代替薬との比較も含めて使用せざる得ない状況の有無を検討し、(3)投与が必要な状況があるとしたら、使用する際の手順や使用方法及びモニタリング上の注意点を検討し、使用に当たっての指針を作成することを目的とする。

資料 1 .

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

日本集中治療医学会

理事長 氏家良人

小児集中治療委員会 委員長 竹内宗之

集中治療室 (ICU) における鎮静は、重症患者の精神的な負担を軽減するのみならず、血行動態や呼吸状態の安定化に不可欠である。鎮静薬のなかでもプロポフォールは効果発現が早く、鎮静深度の調節性に優れ、覚醒が早いという特徴を有する。成人ICUでは、プロポフォールはミダゾラムと同等の鎮静効果で、迅速な人工呼吸器からの離脱が可能で(Hall RI 2001)、ICU在室期間を短縮し死亡の危険性を減少する (Lonardo NW 2014) ことから、臨床上有用な鎮静薬と認識されている。また、手術麻酔においては、小児においてもプロポフォールは頻繁に使用される静脈麻酔薬の一つである。

プロポフォールの副作用には、長期間あるいは高用量の持続投与により惹起され易い propofol related infusion syndrome (またはpropofol infusion syndrome; PRIS) がある (Bray BJ 1998, 岡崎 2009)。この副作用は、当初は小児で報告されたため (Parke TJ 1992)、本邦の添付文書には、「小児 (集中治療における人工呼吸中の鎮静)」は禁忌とされている。しかし現在では、PRISは小児に限定される副作用ではなく、24時間以上プロポフォール持続投与された成人患者の1%程度に発症することが報告されている (Roberts RJ 2009)。

小児集中治療領域において、鎮静が他の薬剤で対処困難な場合あるいは長時間作用型鎮静薬の副作用を回避し離脱を円滑に図りたい場合等では、プロポフォールによる鎮静が有用との指摘がある。海外では、米国 (Cornfield DN 2002)、スウェーデン (Svensson ML 2011)、スペイン (Agudelo SC 2012)、カナダ (Koriyama H 2014) の単施設使用報告があり、2012年に報告されたドイツの全国調査 (Kruessel MA 2012) では、主に鎮静困難例、術後人工呼吸例、抜管困難例の適応で多くのICUで小児の持続鎮静薬として使用される一方、使用している半数あるいは多くのICUで投与量や投与期間の制限を設定していると報告している。

これまで我が国のPICUを含むICUにおいて、鎮静薬としてプロポフォール使用状況を評価した全国調査の報告はない。日本集中治療医学会小児集中治療委員会は、本邦におけるプロポフォール使用の現状把握と今後の適正使用指針の作成に向け、PICUを含む全国ICUにアンケート調査を実施した。

方法：

日本集中治療医学会が認定する専門医研修認定ICU 286施設と特定集中治療加算料を算定している小児集中治療室（PICU）29施設（うち8施設が専門医研修認定施設）の計307施設を対象に、アンケート調査を行った。なお、本邦の添付文書における「小児」は15歳未満であるが、海外基準に合わせ本調査では「小児」を16歳未満とした。アンケートは、2014年4月21日に送付、回答は各施設の自由意思とし、2014年5月6日を回答期限として終了した。

グループ間の統計学的検討として、Fisherの正確確率検定を行い、 $p < 0.05$ を有意とした。

結果：

回答は102病院、106施設より得られ（同一病院に複数の集中治療施設がある場合がある）、回収率は35%であった。PICUからの回収率66%、それ以外のICUからの回収率は31%であった。

施設の内訳

独立したPICUは19施設（全体の18%）であった。年間小児症例数は、10-49症例が36施設（41%）、50症例以上が30施設（33%）、1-9症例が19施設（21%）であり、小児症例の入室のない施設が4施設（5%）であった。集中治療専門医が専属で存在する施設は87施設（82%）あった。

小児に対するプロポフォールの単回鎮静

・設問：

「手術部外で、小児に対し、「IV」による（「持続でない」）プロポフォールを使用しますか？」「挿管管理せずに使用することはありますか？（自発呼吸温存で一時的な鎮静のためなど）」

小児に対し、単回鎮静薬としてプロポフォールを使用している施設は35施設（33%）あり、うち26施設（74%）で非気管挿管管理下でも使用していた。PICU施設では、単回鎮静にプロポフォールを使用している施設は12施設（63%）あり、PICU以外のICUよりも有意に使用比率が高く（ $p = 0.006$ ）、その全施設で非気管挿管管理下でも使用していた。

成人に対するプロポフォールの持続鎮静

・設問：

「成人（16歳以上）に対して、「持続鎮静」によるプロポフォールの使用はされていますか？」「最大投与速度は決まっていますか？」「決まっている場合、それはどれくらいですか？」「最大投与期間は決まっていますか？」「決まっている場合、それはどれくらいですか？」

成人に対し、プロポフォールによる持続鎮静は93施設（88%）で行われており、PICU以外の83施設中79施設（95%）でプロポフォールが使用されていた。プロポフォールによる持続

鎮静を行っている施設のうち21施設(23%)で使用量の上限を決めており、うち15施設(71%)で上限を4 mg/kg/hr以下に設定していた(成人では150 mg/hr、200 mg/hrと回答した施設があり、仮に患者体重50 kgの場合、それぞれ3 mg/kg/hr、4 mg/kg/hrと判断される)。また2施設では投与時間の上限が設定されていた。

小児に対するプロポフォールの持続鎮静

・設問：

「16歳未満の患者に対して、「持続鎮静」によるプロポフォールを使用されたことはありますか？」

「それは、年間何例くらいですか？」

「最大投与速度は決まっていますか？」「決まっている場合、それはどれくらいですか？」

「最大投与期間は決まっていますか？」「決まっている場合、それはどれくらいですか？」

小児に対し、プロポフォールの持続鎮静を行っているICUは20施設(19%)あり、そのうちの13施設では年間5例以下であった。使用量の上限を定めているICUは使用施設中25%の5施設であった。投与時間の上限を設定しているICUは4施設で、最小6時間-最大24時間であった。PICUに限定すると、プロポフォール持続鎮静を行っている施設は7施設(37%)であった。

・設問：

「貴院での基準として、使用できる年齢や体重の境目はありますか？」

「親に説明して承諾書をもらっていますか？」

「倫理委員会で許可を得ていますか？」

小児に限定して年齢や体重によりプロポフォール使用基準を設定している施設が4施設あり、10kg以上で使用可が1施設、6歳以上が2施設、12歳以上が1施設であった。

小児の持続鎮静にプロポフォールを使用する際に、親権者から同意書を得ているICUは使用施設中3施設(15%)であり、倫理委員会など病院の許可を得ているICUは1施設のみ(医療安全委員会承認)であった。

プロポフォール持続投与中の検査

・設問；

「成人でも小児でも持続でプロポフォールを使用している時に行う各検査について、該当する実施頻度にチェックを付けてください。」

12誘導心電図・・・一日一回以上行う / 投与中に必ず一度は行う / 測定していない

乳酸値・・・一日一回以上行う / 投与中に必ず一度は行う / 測定していない

ミオグロビン値・・・一日一回以上行う / 投与中に必ず一度は行う / 測定していない

中性脂肪値・・・一日一回以上行う / 投与中に必ず一度は行う / 測定していない

鎮静にプロポフォールを持続投与すると回答したICUにおいて、その投与中に毎日行う検査として12誘導心電図を挙げた施設が12%、血中乳酸値66%、血中ミオグロビン値5%、血中中性脂肪値測定10%であった。

PRIS経験の有無

・設問：

「これまでにpropofol infusion syndrome(PRIS)またはPRIS疑いの症例を経験したことはありますか？

PRISの定義： 突発性の治療抵抗性の除脈とその後の不全収縮、かつ、 次のうち一つ含む：高脂血症、肝腫大、BE-10mEq/L以下、横紋筋融解」

「そのうち16歳未満の患者はいましたか？」

「死亡例はありますか？」

PRISまたはPRISが疑われる症例を経験したICUは、11施設(10%)で、いずれもPICU以外のICUであった。うち3施設は小児例であったが、7施設では成人例であった(無回答1施設)。予後に関する回答のあった8施設で死亡例はなかった。

まとめ：

日本集中治療医学会認定専門医研修認定ICUとPICUにおいて、鎮静薬としてのプロポフォール使用状況を調査した。プロポフォールは、成人集中治療では一般的に使用され、小児集中治療においても単回投与使用に加え、持続投与による鎮静も稀ではない現状があった。

文献：

1. Hall RI, Sandham D, Cardinal P, et al. Propofol vs midazolam for ICU sedation: a Canadian multicenter randomized trial Chest 2001; 119: 1151-1159.
2. Lonardo NW, Mone MC, Nirula R, et al. Propofol is associated with favorable outcomes compared with benzodiazepines in ventilated intensive care units patients. Am J Respir Crit Care Med 2014; 189: 1383-1394.
3. Bray BJ. Propofol infusion syndrome in children. Paediatr Anaesth 1998; 8: 491-499.
4. 岡崎 薫. Propofol infusion syndrome. 臨床麻酔 2009; 33: 329-48.

5. Park TJ, Stevens JE, Rice ASC, et al. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children. *BMJ* 1992; 305: 613-616.
6. 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.
7. Cornfield DN, Tegtmeyer K, Nelson MD, et al. Continuous propofol infusion in 142 critically ill children. *Pediatrics* 2002; 110: 1177-1181.
8. Svensson ML, Lindberg L. The use of propofol sedation in a paediatric intensive care unit. *Nurs Crit Care* 2012; 17: 198-203.
9. Agudelo SC, Mencia S, Faro A, et al. Continuous propofol perfusion in critically ill children. *Med Intensiva*. 2012; 36: 410-415.
10. Koriyama H, Duff JP, Guerra GG, et al. Is propofol a friend or a foe of the pediatric intensivist? Description of propofol use in a PICU. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15: e66-e71.
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-e154.

B．研究方法

研究は4つの方向性から行うこととした。

1．プロポフォール注入症候群（PRIS）の危険性と世界におけるプロポフォールの使用状況の検討

PRISに関する報告からPRISの症状、発生頻度、死亡率、投与量、投与期間などを検討する。同時に世界における使用状況を文献的に調査すると共に、国内使用施設で聞き取り調査結果から検討する。

2．DPC/PDPSデータからみた集中治療における小児に対するプロポフォール使用状況調査

DPC/PDPSデータから、全国のICUにおける小児に対するプロポフォールおよび他の鎮痛、鎮静剤の使用状況を調査する。併せて、同様に成人におけるプロポフォールおよび他の鎮痛、鎮静剤の使用状況と比較する。

3．小児集中治療施設に対するプロポフォール使用状況と使用理由に関するアンケート調査

小児集中治療施設に対してアンケート調査を実施、小児の集中治療における鎮静にプロポフォールを使用しているか、その必要があるとした状況を詳細に検討する。また、使用例から抽出し、禁忌薬を使用することの妥当性を個別に検討する。

4．集中治療における小児に対するプロポフォール使用の原則と要件、モニタリングと必要な検査の検討と使用する際の指針作成

小児の集中治療における鎮静にプロポフォールが使用される場合を想定し、モニタリング方法、投与方法などの注意点を整理する。また使用に際しての事前準備や患者・家族への説明内容などを医療倫理的な面から問題点を整理する。検討内容をもとに、小児の集中治療時の鎮静薬としてプロポフォールを使用する際のガイドラインを策定する。

（倫理面への配慮）

個人情報保護を遵守し、研究を行う。

C . 研究結果

4つの研究内容に関して、以下に、それぞれの結果を項目ごとに示す。

1 . プロポフォール注入症候群 (PRIS) の危険性と世界におけるプロポフォールの使用状況の検討 (志馬伸朗、平井克樹、長尾聡一郎)

1-1 . プロポフォールと PRIS

プロポフォールは、鎮静薬の中でも効果発現までの時間が短く、鎮静深度が調節しやすく覚醒が早いという特徴をもつ。これらの特徴により、プロポフォールは成人の集中治療室 (ICU) における鎮静薬や、手術時の静脈麻酔薬として一般的に使用されている。特に後者としては、小児に対しても頻繁に使用されている。

プロポフォールは 1986 年に英国で使用が開始された。しかし、1990 年デンマークで 2 才女児への使用中の死亡例が報告され¹⁾、1992 年に Parke²⁾ は前述の例を含む小児 5 例が、プロポフォール鎮静中に、代謝性アシドーシス、高脂血症、脂肪肝、徐脈・心静止を呈した後に、死亡したことを報告した。これを受け英国では小児 ICU (PICU) でのプロポフォール長時間、大量投与について警鐘が鳴らされ、WHO も注意喚起を全世界に向けて発信した。その後も症例報告が重なり、1994 年発売元の AstraZeneca 社は添付文書上にプロポフォールによる鎮静を受ける小児 (特に気道感染症) において、大量投与時の死亡症例が報告されていることを追加した。

1998 年 Bray³⁾ は、通常の臨床経過からは説明できないプロポフォールの副作用が生じたとみられる小児 18 症例 (うち 15 症例が死亡 : 死亡率 83%) を報告した。この中で、徐脈から心室性不整脈、高脂血症、肝腫大 (脂肪肝)、代謝性アシドーシス、横紋筋融解などの症状を呈する病態を「プロポフォール静注症候群 : Propofol infusion syndrome (PRIS) 」と名付け、診断基準が作成された。表 1 に、診断基準を示す。

表 1 . PRIS 診断基準

- | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1) 突発性あるいは比較的突発性に治療抵抗性の徐脈が発現し、
不全収縮 (心静止) へ移行。</p> <p>2) 以下のうち少なくとも 1 項目を含む</p> <ul style="list-style-type: none">・ 高脂血症の発現・ 肝腫大あるいは剖検による肝臓への脂肪浸潤・ 過剰塩基 - 10mEq/L を呈する代謝性アシドーシス・ 横紋筋融解もしくはミオグロビン尿を伴う筋症状 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

PRIS の死亡率は 18 歳以上で 27%、18 歳未満で 46% とされ⁴⁾、有効な治療方法は確立していない。したがって、その発症を未然に防止することが重要であり、Bray は、4mg/kg/h を超

えた量で、かつ 48 時間以上の持続投与は避けることを推奨している。ただし、これらの数値は比較試験により導かれたものではない。

1999 年 AstraZeneca 社は、米国の PICU において 327 名の小児患者を、2%プロポフォール投与群（113 例）、1%プロポフォール投与群（109 名）、標準鎮静薬投与群（105 例）の 3 群に無作為割り付けした多施設ランダム化比較試験: Trial 0859 IL-0068) を敢行した。治療後 28 日間の経過観察期間における死亡者は 25 例で、2%プロポフォール投与群 12 例（11%）、1%プロポフォール投与群が 9 例（8%）、標準鎮静投与群が 4 例（4%）であった。本試験は途中で打ち切れ、現在まで論文化されていない。FDA は同年、安全性に重大な問題がある旨の勧告を発信し、続いて AstraZeneca 社も「米国では小児の ICU 患者に対する鎮静にプロポフォールは承認されておらず、この目的に用いない」という主旨の勧告を発信した。

当初 PRIS の報告症例の対象は小児に限られていたが、2000 年以降、成人でも PRIS の報告がなされた。2000 年 18 歳の頭部外傷患者の PRIS 発症が報告され⁵⁾、その後 Orsini らにより 16 歳以上 34 症例の PRIS がまとめられ、死亡率は 70%と高率であった⁶⁾。Cremer らは成人 PRIS の発症とプロポフォール投与速度の関連性を指摘し、成人であっても 5 mg/kg/h 以上での長期鎮静は推奨出来ないと結論付けた⁷⁾。

現在では、PRIS は小児に限定される副作用ではないと考えられており、24 時間以上プロポフォール持続投与された成人患者の 1%程度に発症することも報告されている⁸⁾。

1-2 . 海外での PICU におけるプロポフォール使用の実情

1-2-1 . 文献的考察

海外では、おおむね投与量 4mg/kg/h 以下で、48 時間以内の継続使用を安全使用の目安としている⁹⁾⁻¹¹⁾。ドイツでは⁹⁾、PICU の 33%で 3 時間以上の持続鎮静が行われており、その適応として術後鎮静、鎮静困難、抜管困難があげられた。調査対象施設中 51%において投与量の上限が、97%で投与期間の上限が設定されていた。しかし、親権者からの承諾書を得ている施設は少なかった。より古い報告で、北米及び英国の報告¹²⁾では、北米の 61%、英国の 47%の PICU でプロポフォールは使用されていたが、いずれも 48 時間以内の使用期限を設定していた。オーストラリア/ニュージーランドの報告¹³⁾では、82%の医師がプロポフォールを持続鎮静に使用していたが、72 時間を超える使用は絶対的禁忌としていた。なお、過去に PICU でのプロポフォールの使用と患者主要転帰の関連性を直接比較した観察及び介入研究は存在しない。

1-2-2 . 聞き取り調査

海外施設におけるプロポフォールの使用状況について、日本の小児集中治療医の知己の施設を中心に聞き取り調査を行った(表 2)。全ての小児集中治療室でプロポフォールは使用

されているが、全施設において投与期間上限が設定されており、ほとんどが 48 時間となっていた。多くの施設で最大投与量が設定されていたが、その値はまちまちであった。インフォームドコンセントの取得や、治験審査委員会での承認については、取得している施設は少数であった。

表 2 . 海外によるプロポフォールの使用状況

		単回投与可否	持続静注可否	持続投与における最大投与量(速度)	最大投与期間(時間もしくは日数)	年齢制限	インフォームドコンセントの取得	治験審査委員会の審査
1	アメリカ 小児病院PICU	可能	可能		12時間		18歳以下では必要	なし
2	アメリカ 小児病院PICU	可能	可能	9 mg/kg/hr	4-6時間	1歳以上	なし	なし
3	アメリカ 総合病院PICU	可能	可能		6時間			
4	アメリカ 小児病院PICU	可能	可能	6mg/kg/hr	3.5時間	13歳以上	※1 なし	年少児のみあり
5	アメリカ 小児病院PICU	可能	可能	15mg/kg/hr	12時間		30分以上使用する際は取得	
6	スペイン 総合病院PICU	可能	可能		48時間	なし		
7	スペイン 総合病院PICU	可能	可能	4mg/kg/hr	5日			
8	カナダ 小児病院PICU	可能	可能	12mg/kg/hr	4-6時間		なし	なし
9	インド	可能	可能	2mg/kg/hr	48時間	1歳以上	なし	なし

※ 1 処置のための同意書は取得している

・空欄は回答がなかったもの

・プロポフォールは手術室にて使用可能であり広く使用されている。また短時間の使用に限られている。(アメリカFDA、カナダ厚生省)

あいち小児保健医療総合センター 池山貴也先生の協力による

PICUにおけるプロポフォール使用症例としては、以下の例が挙げられた。

- ・ 鎮静が必要な処置時に使用。多くはケタミンやフェンタニール併用
- ・ 外傷性脳損傷の年長児に神経学的評価のために一時的に使用
- ・ 抜管前の意識状態評価目的で年少児にブリッジとして使用
- ・ PICU内のみならず、一般病棟や外来での深鎮静に使用することもある
- ・ 年間 1200 例の PICU 入室患者のうち約 20 症例でプロポフォールを使用している

プロポフォールの利点、注意点については、以下の意見があった。

- ・ 即効性があり、短時間作用型の薬剤であり調節性がよい
- ・ 上記の理由で外来患者にも使用でき入院を回避することができる。
- ・ 催吐作用がない
- ・ プロポフォール注入症候群には注意して使用している

文献

1. Hacth DJ. Propofol-infusion syndrome in children. Lancet 1999;353:1117-8

2. Parke TJ, Stevens JE, Rice AS, et al: Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. *BMJ*. 1992;305:613-6
3. Bray RJ: Propofol infusion syndrome in children. *Paediatr Anaesth* 1998;8:491-9.
4. Fong JJ, Sylvia L, Ruthazer R, et al. Predictors of mortality in patients with suspected propofol infusion syndrome. *Crit Care Med* 2008;36:2281-7.
5. Perrier ND, Baerga-Varela Y, Murray MJ. Death related to propofol use in an adult patient. *Crit Care Med* 2000;28:3071-4.
6. Orsini J, Nadkarni A, Chen J, et al. Propofol infusion syndrome: case report and literature review. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:908-15.
7. Cremer OL, Moons KG, Bouman EA, et al. Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. *Lancet* 2001;357:117-8.
8. 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
9. Kruessell MA, Udink ten Cate FE, Kraus AJ, et al. Use of propofol in pediatric intensive care units: a national survey in Germany. *Pediatr Crit Care Med*. 2012 ;13(3):e150-4.
10. Cornfield DN, Tegtmeyer K, Nelson MD, et al. Continuous propofol infusion in 142 critically ill children. *Pediatrics*. 2002 ;110(6):1177-81.
11. Vasile B, Rasulo F, Candiani A, et al. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med*. 2003;29(9):1417-25.
12. Playfor SD, Venkatesh K. Current patterns of propofol use in PICU in the United Kingdom and North America. *Paediatr Anaesth*. 2004;14(6):501-4 .
13. Festa M, Bowra J, Schell D. Use of propofol infusion in Australian and New Zealand paediatric intensive care units. *Anaesth Intensive Care*. 2002;30(6):786-93.

2 . DPCからみた小児集中治療領域におけるプロポフォールの使用状況の調査

(西村匡司、松田晋也)

DPCは診療に関する多くのデータを含んでいる。患者に施された手技・治療、使用された薬剤、集中治療室への入室、人工呼吸管理の有無などもDPCデータから抽出可能である。人工呼吸患者でどのような鎮痛・鎮静薬の使用が行われているかを知るためにDPCのデータを利用した。調査は2013年1月1日～12月31日の期間に集中治療室に入室した患者を対象とした。

特定集中治療室管理料が算定された患者から「人工呼吸」を行った患者を抽出し、各患者に使用された鎮痛・鎮静薬を調べた。鎮痛薬としてはモルヒネ、フェンタニール、ブプレノルフィン、鎮静薬としてはミダゾラム、プロポフォール、デックスメトミジンを対象とした。今回はプロポフォールの使用状況を把握することが大きな目的であることから、患者を15歳未満と15歳以上に分けて検討した。

2-1 . 結果

調査期間で対象となった患者は15歳以上が261,850人、15歳未満は8,970人であった。これらの患者で人工呼吸管理を必要としたのは15歳以上が70,180人、15歳未満が4,297人であった。成人では集中治療室に入室した患者の27%、15歳未満では48%が人工呼吸管理を受けていた。

2-1-1 . 15歳以上の患者

15歳以上の患者で人工呼吸管理が行われた患者70,180人の鎮痛・鎮静薬使用の経過を示す(図1)。集中治療室管理料の算定が可能な2週間の経過である。ICU入室1日目に鎮痛・鎮静薬を使用していない患者が24,945人(35.5%)であった。これらの多くは術後患者と推測される。3日間で約2/3の患者が人工呼吸器から離脱している。その後、人工呼吸器から離脱する患者数は緩やかに減少し、2週間以上人工呼吸管理を行われた患者は9,470人(13%)であった。鎮痛・鎮静薬を投与された患者での鎮痛薬、鎮静薬の使用状況は2週間を通じて一定である。鎮痛薬のみの使用は5%前後、鎮痛・鎮静薬の併用は30%前後、鎮静薬のみの使用が2/3を占めていた。鎮静薬の使用が鎮痛薬の使用より頻度が高かった。

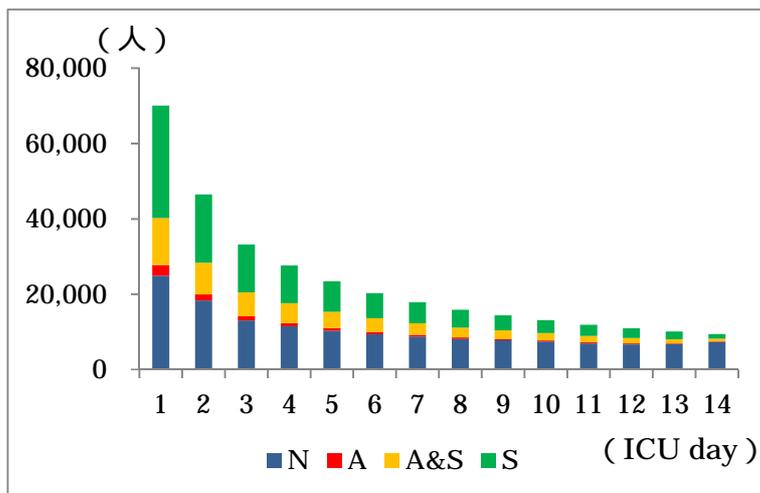


図1 . 15歳以上の患者で人工呼吸管理が行われた患者の鎮痛・鎮静薬使用経過
 (N; 鎮痛・鎮静薬ともに使用なし, A; 鎮痛薬使用, A&S; 鎮痛薬と鎮静薬を併用, S; 鎮静薬使用)

プロポフォール、デックスメドミジン、ミダゾラムがそれぞれどの程度使用されたか図2に示す。単独使用、併用使用に関係なくそれぞれの薬剤が使用された患者数を示している。プロポフォールの使用が最も多く、デックスメドミジン、ミダゾラムの順であり、ICU入室1日目にプロポフォールを使用された症例は26,215名(人工呼吸患者の37%、鎮静薬投与患者の58%)であった。2週間の経過中この順位はいずれの日も同じであった。約25%で鎮静薬が複数種類投与されていた。

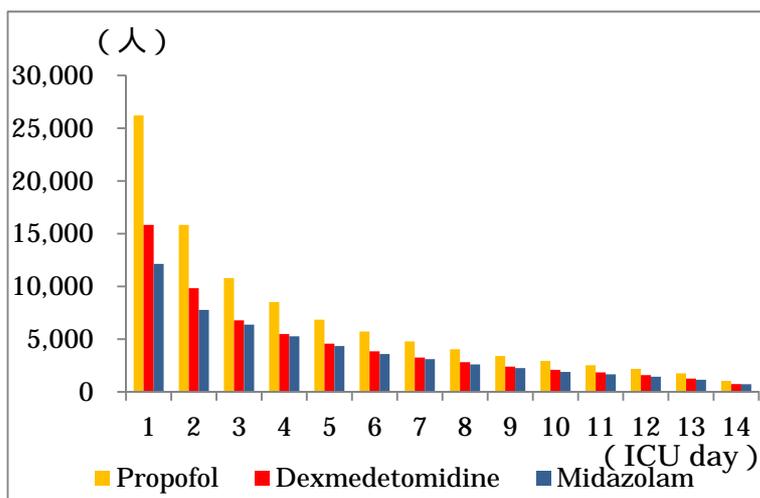


図2 . 15歳以上の患者で人工呼吸管理中の鎮静薬の種類と使用経過

鎮痛薬の使用状況を図3に示す。鎮痛薬としてはフェンタニールが最も多く、ブプレノルフィン、モルヒネの順であった。この傾向も全期間を通じて同じであった。ブプレノルフィンとフェンタニールまたはモルヒネの併用は短期間で終了していた。フェンタニールとモル

ヒネの併用は2週間経過した時点でも使用されている症例があった。

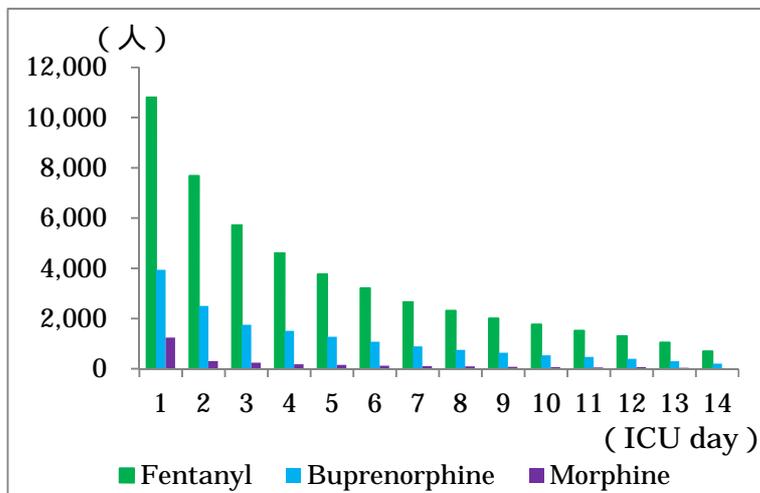


図3 . 15歳以上の患者で人工呼吸管理中の鎮痛薬の種類と使用経過

2-1-2. 15歳未満の患者

15歳未満の患者は8,970人で人工呼吸管理を必要とした患者は4,297人であった。15歳以上ではICU入室患者の約27%のみが人工呼吸管理を必要としていたのに対し、15歳未満では48%が人工呼吸管理を必要としていた。離脱に関しては3日間で55%であり、15歳以上よりも離脱速度は遅い傾向があった。2週間の時点で人工呼吸管理を行われている患者は645人(15%)であり、15歳以上の13%と大きな差はなかった。ICU1日目で鎮痛・鎮静薬を投与されていない患者数は896人(21%)であった。鎮痛・鎮静薬を投与された患者を検討すると鎮静薬が約50%、鎮痛・鎮静薬の併用が約1/3、鎮痛薬のみの投与は15歳以上と同様に少なかった(図4)

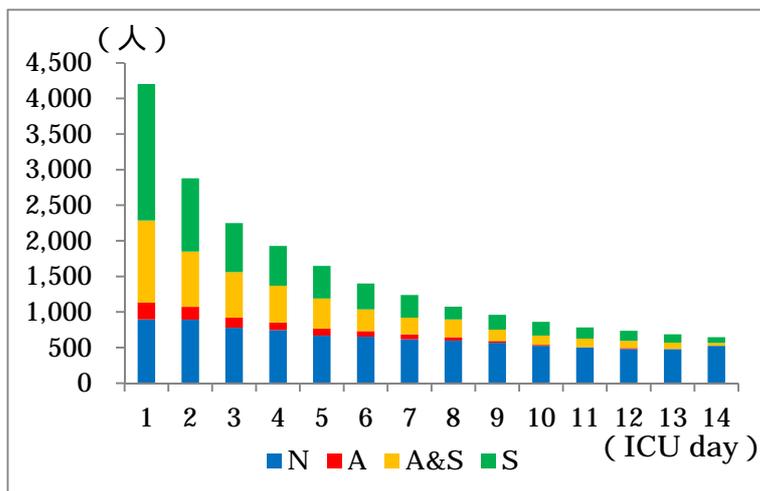


図4 . 15歳未満の患者で人工呼吸管理が行われた患者の鎮痛・鎮静薬使用経過

(N; 鎮痛・鎮静薬ともを使用なし, A; 鎮痛薬使用, A&S; 鎮痛薬と鎮静薬を併用, S; 鎮静薬使用)

鎮静薬の使用状況を図5に示す。鎮静薬を使用した患者は3,401名で、鎮静薬としては15歳以上の傾向とは逆で、ミダゾラムが最も多く、デックスメドミジン、プロポフォールの順であり、2週間の経過中この順位はいずれの日も同じであった。ICU入室1日目にプロポフォールを使用した症例は171名（人工呼吸患者の4.0%、鎮静薬投与患者の5.0%）であった。ICU入室4日目以上に使用されているものはいなかった。

データ収集の性質上、プロポフォールが同じ患者に3日間投与されたのか、別の患者でそれぞれ1日目、2日目、3日目で投与されていたのかは不明である。

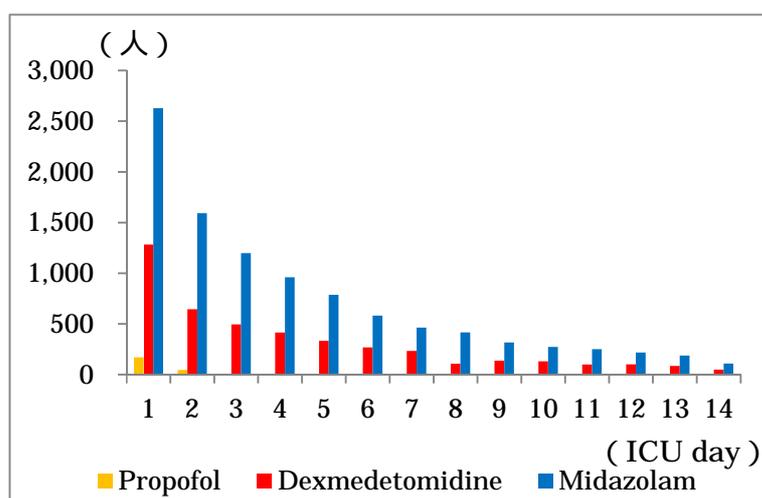


図5 . 15歳未満の患者で人工呼吸管理中の鎮静薬の種類と使用経過

鎮痛薬は、15歳未満ではブプレノルフィンの使用はなく、ほとんどの患者でフェンタニールが使用されていた。

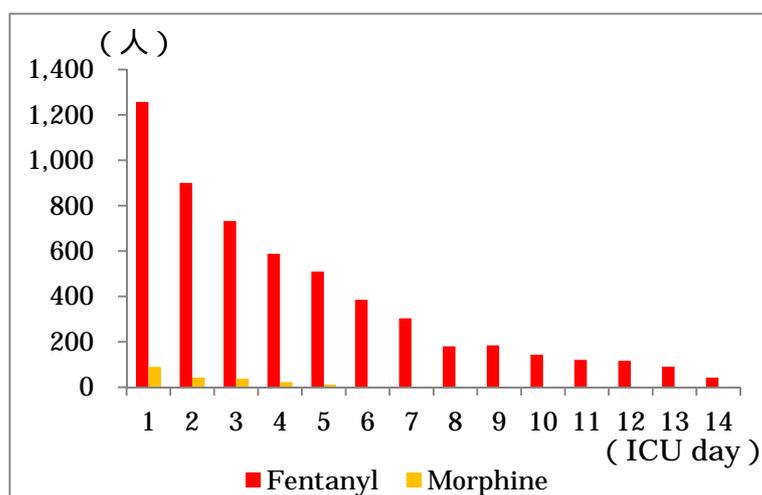


図6 . 15歳未満の患者で人工呼吸管理中の鎮痛薬の種類と使用経過

3 . 小児集中治療施設に対するプロポフォール使用状況とその使用理由に関するアンケート調査研究（志馬伸朗、鈴木康之）

3-1 . 調査の目的と方法

研究目的の項の資料1に示したように、日本集中治療医学会では、2014年4月に日本集中治療医学会が認定する専門医研修認定ICU286施設と特定集中治療加算料を算定している小児集中治療室（PICU）29施設の計307施設を対象にアンケート調査をおこなった。その結果、プロポフォールは、成人集中治療では一般的に使用されていたが、PICUにおいても単回投与使用に加え、持続投与による鎮静が行われていた。プロポフォールを小児に対して単回鎮静薬として使用したところのある施設は35施設（33%）、持続鎮静薬として使用したところのある施設は20施設（19%）存在することが判明した。このうち、PICUに限定すると、使用経験は単回12施設（63%）、持続7施設（37%）であった。しかしながら、本調査は、年限を特定しない過去の使用経験を調べたものであることに加え、より詳細な使用の実態について評価するものではなかった。

これをうけて、本研究班では、日本の小児集中治療室で人工呼吸を受ける患者におけるプロポフォール使用例の使用実態を詳細に把握し、日本のPICU専門医のプロポフォールに対するとらえ方と診療行動を明確化することを目的に調査を行った。

対象は、看護単位が独立し特定集中治療加算を算定するすべてのPICU（調査時での該当施設は29施設）である。2014年12月8日～22日に郵送にて質問用紙を送付し回収した。24施設より回答を得た（回収率83%）。

3-2 . 施設に対する調査

3-2-1 . 使用状況（有効回答施設23施設）

a) 2013年1月～12月におけるPICU入室症例数は291[215-1341]（中央値[四分位範囲]、計8934）例であった。うち、16歳未満の症例は291[190-996]（計7134）例（1施設未回答）であった。このうち、人工呼吸管理症例数は177[62-459]（計4283）例であった。

b) プロポフォールの使用

16歳未満の症例で人工呼吸中にプロポフォールを使用した施設数は、単回鎮静、持続鎮静とも7施設（全施設の30%）であった。プロポフォールを使用した症例数は、単回鎮静121例（16歳未満のICU入室患者の1.7%、人工呼吸患者の2.8%）、持続鎮静7施設189例（16歳未満のICU入室患者の2.6%、人工呼吸患者の4.4%）であった。なお、単回・持続重複使用例は、持続鎮静に含めた。

持続鎮静のうち、手術室での投与を含め48時間を超えて投与した症例は3施設8例（16歳未満のICU入室患者の0.11%、人工呼吸患者の0.19%）、そのうち72時間を超えて投与し

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。

付録1 質問紙の内容

1. 施設毎の調査

-) 2013年1月～12月における貴ICUでの
- 1) 全てのICU入室症例数_____例
 - 2) うち、16歳未満_____例
 - 3) うち、人工呼吸管理症例数_____例
 - 4) うち、プロポフォールを使用した症例数：
単回鎮静()例、持続鎮静()例
<*単回・持続重複使用例は、持続鎮静に含めて下さい>
 - 5) 持続鎮静のうち
48時間を超えて(手術室での投与時間を含めて)投与した症例数:()例
72時間を超えて(手術室での投与時間を含めて)投与した症例数:()例
1週間を超えて(手術室での投与時間を含めて)投与した症例数:()例
-) 対象期間(2013年1月～12月)においてプロポフォール使用制限に関する施設の方針はありましたか？
はい いいえ わからない
-) 2014年11月現在はプロポフォール使用制限に関する施設の方針はありますか
はい いいえ わからない
-) プロポフォールが小児使用において他剤に勝るといふ利点はあるとお考えの場合、その理由を記述して下さい。
()

2. 以下は、該当期間に、「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御施設のみご返答下さい

-) プロポフォールを“持続投与として”使用した理由を教えてください(丸で囲んで下さい：複数選択可能)
- 1) 術後患者で、術中使用していたものを継続して使用した
 - 2) 他薬剤からの変更
他薬剤の効果が薄れてきたため
他薬剤の副作用のため
プロポフォールに利点があると考えたため
その利点とは:(具体的に)
()
()
 - 3) 他薬剤を減量したかったため併用した
 - 4) 人工呼吸患者への使用としてプロトコルで定めていた
 - 5) 人工呼吸患者への使用はいつも(ルチーンとして)していた(プロトコルはない)
 - 6) 特に理由はない

7) その他
(具体的に)

) 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)

) 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、

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⁾

数時間を超えて長引く可能性があること

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

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、デクスメデ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)}。

この場合の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 use 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/2007/019627s045lbl.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、発症の間隔は投与後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い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の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

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍 および 雑誌 による報告は無し。