

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。

① 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。

② 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。

③ 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。

④ 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。

⑤ 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。

⑥ 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：①突発性の治療抵抗性の除脈とその後の不全収縮、かつ、②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, Tegtmeier 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. Kruessel 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.