



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	甲第1930号
学位記番号	第1360号
氏名	辻 達也
授与年月日	令和5年3月24日
学位論文の題名	<p>Trends and patterns in the practice of pediatric sedation for magnetic resonance imaging in Japan: A longitudinal descriptive study from 2012 to 2019 (日本における小児のMRI検査鎮静の時系列変化とパターン:2012年から2019年の縦断記述研究)</p> <p>Paediatr Anaesth. 2022 May;32(5):673-684</p>
論文審査担当者	<p>主査: 齋藤 伸治 副査: 樋渡 昭雄, 間瀬 光人</p>

論文内容の要旨

【背景】

世界的には、MRI 検査における小児鎮静は標準的な処置であるが、時系列変化やパターンに関する研究はほとんどない。国や施設レベルで小児鎮静がどのように行われているかを理解することは、安全な鎮静手順をグローバルに改善するために重要である。米国で行われている専門チームによる「鎮静サービス」は、日本では一部の小児専門施設を除いて通常行われていない。日本における小児鎮静のプラクティスは、多くの西洋諸国と大きく異なり、日本で公表された小児鎮静のガイドラインは十分な根拠に基づく信頼できる勧告とはなっていない。本研究は、日本における MRI の小児鎮静法の時系列変化とパターンを調査し、有害・介入事象の発生率と危険因子を明らかにすることを目的とした。

【方法】

1 研究デザインと対照

この縦断的記述研究では、2012 年 4 月から 2019 年 12 月の間に日本で MRI のための鎮静を受けた小児（年齢 15 歳未満）を全国規模の診療情報データベースを用いて評価した。

2 患者の人口統計学的特徴

年齢と性別、および ICD-10 コードで定義された鎮静前の併存疾患（注意欠陥多動性障害、自閉症、発達遅滞、ダウン症、てんかん、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、ぜんそく、2 週間以内の急性上気道炎、胃食道逆流症、未熟児）を臨床経験や先行研究に基づいて収集した。

3 鎮静薬の種類とアウトカム

トリクロホス、バルビレート（チオペンタールナトリウム、チアミラールナトリウム）、抱水クロラール、ミダゾラム、その他（ジアゼパム、プロポフォール、ケタミン、デクスメデトミジン、クロルプロマジン）の鎮静薬を ATC コードに基づいて定義した。アウトカムは、鎮静後 2 日以内に発生した有害・介入事象を対象とした。先行研究に基づき、重症な有害事象（心肺停止、低酸素、徐脈）、呼吸器関連有害事象（肺炎、誤嚥性肺炎、呼吸不全、急性呼吸窮迫症候群、肺水腫、気管支痙攣、喉頭痙攣、気道閉塞、無呼吸、喘息発作）、その他の有害事象（嘔吐、せん妄、低体温、アナフィラキシー、しゃっくり、咳、低血圧）、介入事象（気管挿管、拮抗薬であるフルマゼニルの使用）の 24 個の有害・介入事象を定義した

5 統計解析

2012 年から 2019 年までの各年における各鎮静薬の使用割合の年次推移、年齢別の各鎮静薬の使用割合を評価した。ロジスティック回帰モデルを用いて、有害・介入事象の発生率について粗および調整オッズ比（OR）、95%信頼区間を算出した。

【結果】

29 187 例（年齢中央値 2.0 歳、男児 55.2%）のうち、最も多かった鎮静薬はトリクロホス（ $n=18\,812$ 、51.7%）であった。バルビツレートの使用は増加傾向（17.0% [2012] → 25.0% [2019]）、トリクロホスと（56.4% [2012] → 47.7% [2019]）、抱水クロラール（15.6% [2012] → 10.8% [2019]）の使用は減少傾向であった。460 例（1.5%）の 534 件の有害・介入事象を認めた。多変量ロジスティック回帰分析の結果、有害・介入事象の発生率は、主に鎮静薬の使用回数（ ≥ 3 、調整オッズ比、5.10、95%信頼区間、3.67-7.10）および予定外症例（調整オッズ比、6.28、95%

信頼区間、4.85-8.61) によって増加し、さらに病院における MRI 鎮静の施行量が多いと減少する (調整オッズ比、0.62、95%信頼区間、0.49-0.78) ことがわかった。

【考察】

米国では、プロポフォールは、その速効性のある特性から、最も使用頻度の高い鎮静薬であるが、日本では、プロポフォールは手術室以外での鎮静には適応外であり、小児の死亡例との関連性が報告されているため、慎重に使用されている。一方、トリクロホスの経口投与が 51.7%と最も多く使用された。また、日本ではバルビレートの使用が増加傾向にあり、トリクロホスと抱水クロラールが減少傾向にあった。トリクロホスと抱水クロラールは、特に生後 12 カ月未満の患者において、退院後 6 時間以上持続するが多発することが報告されており、鎮静の閾値が狭く、拮抗薬がないことや発がん性への懸念などから、その使用は抑制すべきだと考えられる。

鎮静薬は中枢神経系を抑制するため、心肺機能低下のリスクが常に存在する。複数の鎮静薬の併用使用、緊急症例、クリニックでの使用や、病院の鎮静件数の少なさは、有害・介入事象のリスク増加と関連していた。鎮静プロバイダーによる MRI 鎮静の安全性を向上させるためには、手術室で全身麻酔を受ける患者に用いられるのと同様の構造的アプローチが必要であり、小児鎮静における有害・介入事象への危険因子を理解することは、手術室以外で行なわれる鎮静プログラムに対するリソースの配分を改善する上で有用である。

【結論】

日本の実環境において、MRI の小児鎮静におけるバルビツレートの使用は増加傾向にあり、トリクロホスと抱水クロラールの使用は減少傾向にあった。病院の MRI 施行件数が少ないと有害介入事象のリスク上昇との関連を認めた。

論文審査の結果の要旨

【背景】

世界的には、MRI 検査における小児鎮静は標準的なプラクティスであるが、時系列変化やパターンに関する研究はほとんどない。国や施設レベルで小児鎮静がどのように行われているかを理解することは、安全な鎮静手順を改善するために重要であるが、日本で公表された小児鎮静の共同提言は十分な根拠に基づく信頼できる勧告とはなっていない。そこで、日本の小児 MRI 検査時鎮静の時系列変化とパターンを調査し、有害・介入事象の発生率と危険因子を明らかにすることを目的とし、研究を行った。

【方法】

(研究デザインと対象)

本縦断記述研究では、2012 年 4 月から 2019 年 12 月の間に日本で MRI 鎮静を受けた小児（年齢 15 歳未満）を全国規模の診療情報データベースを用いて評価した。

(患者の特徴)

年齢と性別、および ICD-10 コードで定義された鎮静前の併存疾患を臨床経験や先行研究に基づいて収集した。

(鎮静薬の種類とアウトカム)

トリクロホス、バルビレート、抱水クロラール、ミダゾラム、その他の鎮静薬を ATC コードに基づいて定義した。アウトカムは、鎮静後 2 日以内に発生した有害・介入事象を対象とした。先行研究に基づき、重症な有害事象、呼吸器関連有害事象、その他の有害事象、介入事象（気管挿管、フルマゼニルの使用）を有害・介入事象と定義した

(統計解析)

2012 年から 2019 年までの各年における各鎮静薬の使用割合の年次推移、年齢別の各鎮静薬の使用割合を評価した。ロジスティック回帰モデルを用いて、有害・介入事象の発生率について粗および調整オッズ比 (OR)、95%信頼区間を算出した。

【結果】

29187 例（年齢中央値 2.0 歳、男児 55.2%）のうち、最も多かった鎮静薬はトリクロホス (n=18 812、51.7%) であった。バルビツレートの使用は増加傾向で (17.0% [2012] →25.0% [2019])、トリクロホスと (56.4% [2012] →47.7% [2019])、抱水クロラール (15.6% [2012] →10.8% [2019]) の使用は減少傾向であった。また、合計 460 例 (1.5%)、534 件の有害・介入事象を認めた。多変量ロジスティック回帰分析の結果、有害・介入事象の発生率は、主に鎮静薬の使用回数 (≥3、調整 OR、5.10、95%信頼区間、3.67-7.10)、予定外症例 (6.28、[4.85-8.61]) によって増加し、施設の MRI 鎮静の施行回数が多いと減少する (0.62、[0.49-0.78]) ことがわかった。

【考察】

日本では、プロポフォールは手術室以外での鎮静には適応外であり、慎重に使用されている一方、トリクロホスの経口投与が 51.7% と最も多く使用された。また、バルビレートの使用が増加傾向にあり、トリクロホスと抱水クロラールが減少傾向にあった。トリクロホスと抱水クロラールは、特に年少児において、鎮静の閾値が狭く、発がん性の懸念などから、その使用は抑制すべきだと考えられる。複数の鎮静薬の使用、緊急症例、クリニックでの鎮静や、鎮静件数の少ない施設での施行は、有害・介入事象のリスク増加と関連していた。MRI 鎮静の安全性を向上させるためには、手術室で全身

麻酔を受ける患者に用いられるのと同様の構造的アプローチが必要であり、小児鎮静における有害・介入事象への危険因子を理解することは、手術室以外で行なわれる鎮静プログラムに対するリソースの配分を改善する上で有用である。

【結論】

日本のMRIの小児鎮静においては、バルビツレートの使用は増加傾向にあり、トリクロホスと抱水クロラルの使用は減少傾向にあった。鎮静件数の少ない病院での施行と有害・介入事象のリスク上昇との関連を認めた。

【審査の内容】

約20分間のプレゼンテーションの後に副査の樋渡教授より、MRIの検査部位・成功率・鎮静の施行者などの評価方法、本邦における前向きレジストリ計画の可能性、使用される鎮静薬が各国で違う理由、デクスメトミジンの使用状況、死亡症例で使用された鎮静薬などに関して、合計6項目の質問があった。次に副査の間瀬教授より、同様の先行研究の有無、米国と本研究の合併症の定義の違い、今回使用した合併症病名の妥当性、他国との鎮静システムの違いに関する指摘、本研究をもとに、鎮静の問題を今後どのように改善していけばいいのか、次の研究の展望などに関して、合計6項目の質問があった。最後に主査の齋藤より、本邦の小児鎮静の現状を明らかにした本研究の意義は大きいとコメントした後、合併症の入力時の不正確さ、データベンダー間のデータ内容の違いとデータベースの規模間、死亡症例の詳細、他国とのプラクティスの違い、小児鎮静の問題に対する現実的な今後の解決の方向性、研修プログラムの作成などに関して、合計7項目の質問と提案をした。

いずれの質問と提案に対しても申請者からは概ね満足 of いく回答が得られ、学位論文の内容を十分に把握していると共に、専門領域の知識を有すると判断した。本研究は、本邦における小児のMRI検査時鎮静の現状を明らかにし、有害・介入事象のリスクファクターを評価した重要な研究であり、評価される。以上を持って、申請者には、博士（医学）の学位を授与するに値すると判断した。

論文審査担当者 主査 齋藤 伸治

副査 樋渡 昭雄、間瀬 光人