

□ 特集：人工呼吸と鎮静，鎮痛，精神的ケア □

小児呼吸管理と鎮痛・鎮静

羽 鳥 文 磨*

ABSTRACT

Sedation and Analgesia in Pediatric Respiratory Care

Fumimaro HATORI

Department of Anesthesia and Critical Care, Chiba Children's Hospital, Chiba 266-0007

It is very important for the children in the PICU (Pediatric Intensive Care Unit) to be treated with adequate sedation and analgesia, because they are growing and very vulnerable physically and psychologically. Neurodevelopmental aspects are discussed. They are not mature enough to understand the concept of "pain," and not able to understand their situation why they are there. Among the many pain assessment tools for children, it should be necessary to use the age and situation appropriate tool. CHEOPS (Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale) is good for neonate, infant and toddler. Facial scale can be used for older children. COMFORT scale is developed for young children to assess the sedation level and good for all children, too. Some of sedatives are described from the point of view of pediatric use. Drug tolerance, physical dependency and withdrawal syndrome should be more recognized and be treated appropriately. In order to give the appropriate dose of sedatives and/or analgesics in a good timing fashion, PICU should be established more in Japan as early as possible, because most critical children in Japan have been cared in adult oriented ICU or general pediatric ward not in the PICU.

1. はじめに

小児は，身体的成長度や精神的発達度などにおいて多彩である。この年齢層に共通している問題は，①心身ともに脆弱である，②成長と発達の途上にある，③理解力に乏しく非協力的である，④自己表現が適切にできない，などである。このような相違点を念頭におきながら，呼吸管理中の小児への適切な鎮痛と鎮静を選択するための要点を記載する。

2. 鎮痛・鎮静と発達

未熟児においても疼痛に対する反応があり，鎮痛により術後合併症が減少することが指摘され¹⁾，以後，従来よりも積極的に小児の疼痛管理が行われるようになってきている。疼痛刺激はその直後においては内分泌系や自律神経系等を介して呼吸，循環，免疫機能等の生理的变化を引き起こす点では成人と同じであるが，小児ではそればかりでなく心理的，精神的な変化は長期にわたる。このことを考慮すると小児ではより適切で合理的な疼痛対策が望まれる。例えば新生児期に繰り返し穿刺針による疼痛刺激を受けると，後日行

* 千葉県こども病院麻酔科集中治療科

動医学的な変化が起きることも指摘されている²⁾。新生児期の神経系は成人と比較すると刺激に対して過敏性は高く、疼痛閾値は低下している。小児ではさまざまな疼痛刺激を受け入れることで疼痛反応に関わる多くの機能が分化してくるが、発達途上にある神経系への侵害刺激が繰り返されることで疼痛反応は敏感になる³⁾。また年少児以下では“痛い”という言葉の理解もなく、年齢による痛みの認知様式の差を理解しておく必要もある(表1)。

オピオイドリセプターは新生児と成人でその分布や機能に差があり、個体差も大きいとされている²⁾。オピオイドの薬物動態学に関して、モルヒネに関する Kart ら⁵⁾の meta-analysis によると、成熟新生児と成人とでは分布容量は変化がないものの、成熟新生児の血中半減期はほぼ乳児前期以降から成人までの3倍以上の時間(新生児：6.5時間、乳児前期以降：2時間)であり、クリアランスは1/3と低下(新生児：8ml/hr/kg、乳児前期以降：24ml/hr/kg)している。ただし、生後2週から2カ月前後までの乳児前期頃までにおいては、個体差も大きいことが指摘されており、さらに心拍出量の変化や、臓器血流による薬物動態学的変化が作用の増強や延長に与える影響も無視できない。

一方、理解力のない小児は成人よりも遙かに強く敏感にストレスを感じることは容易に想像でき

る。カンガルーケアとは、本来NICUにおける授乳法として母親とのスキンコンタクトを重視したものだが、免疫能の低下が防げ、最終的には児の発達が促進されることが示されている⁶⁾。また皮膚へのソフトな接触や、静かな音楽による刺激の軽減、サーカディアンリズム維持のための室内照明の昼夜間変化や適度な理学療法なども新生児未熟児での発達を促すとされている⁷⁾。

また、NMDAリセプターとGABAAリセプターに関する研究では、胎児期から生後数年の間に麻酔薬、ジアゼパムやケタミンなどの鎮静薬を投与されると中枢神経系の広範囲にわたってアポトーシスが始めるとされており⁸⁾、安易に薬物的鎮静法を選択することは避けるべきである。ストレスのない状態を非薬物的に得ることは、発達途上にある小児には重要なポイントとなる。しかし、気管チューブをはじめとする各種チューブやラインは子どもにとってのいわば生命線であり、危機管理の視点から小児呼吸管理における薬物的鎮静は重要な課題である。客観的で適切な鎮静評価により、過度の鎮静を避けることが小児においてはとても大切なこととなる。

3. 評価

痛みや不安は個人的、主観的なものであり客観的な評価が困難とされているが、小児は理解力や言語現が十分ではないためにさらに難しい。ま

表1 年齢群別の痛みの理解様式と対処の差

年齢群	理解様式
0～3カ月	理解できていない、記憶には残るが具体的表現結果はない、反射的反応。
3～6カ月	疼痛反応は怒りや悲しみとして表現、以後にも残る。
6～18カ月	痛みを伴う状況にはっきりとした恐怖を予感、2語程度で痛み表現可能、疼痛部位をだまかに指摘可能。
2～6歳	自己中心的、痛みを明確に理解するが非論理的な思考、他からの影響を受けやすい。
7～10歳	自己と周囲状況の差が理解でき、説明により明確な理解ができる、身体的には我慢できるが心理的には受け入れられない。
11歳以上	抽象的、内省的思考が可能、知的な対応法を取れる。

[文献4) McGrath PJ, Craig KD : Developmental and psychological factors in children's pain. *Pediatr Clin North Am* 36 : 823-836, 1989 より改変引用]

た、痛みと不安は相互に関連するので両者の明確な区別も容易ではない。小児の疼痛評価は、まず本人の訴え、ついで母親・看護師の評価を最優先とし、つぎにその状況や年齢などに適した評価方法を用いる。呼吸管理中は本人からの訴えを聞くことは難しいので、他覚的な評価方法が主体となる。

一般的に疼痛評価方法は生理的な指標や行動医学的指標による他覚的なものと、自己申告性によるものがある。新生児、乳幼児に適応されるのは生理学的、行動医学的評価法となるが、測定項目やランク付けの方法、あるいは評価対象の疼痛の種類（術後痛、慢性痛等）等によりさまざまな評価法が提唱されている。しかし、臨床的に再評価され、実際に普及している方法は少ない。多くの評価法に共通している評価項目を表2に示すが、行動医学的観察項目を加えた評価法であるCHEOPS (Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale) は術後急性痛の評価法として普及している (表3)。

4歳以上の幼児になると、自己申告性の評価法が可能である。成人のVASに相当するのは、子どもの顔を笑顔から苦渋に満ちて啼泣する顔までの範囲で選択させるタイプ、ポーカーチップを用いる方法などがある。慢性期で安定した小児においては、呼吸管理中でもこの評価法も可能である。

鎮静が適切か否かの判断にもいくつかの評価法

表2 新生児、乳幼児の疼痛評価法における主な測定、観察項目

1.	心拍数
2.	血圧
3.	呼吸 (呼吸数, 無呼吸頻度など)
4.	酸素飽和度
5.	発汗
6.	啼泣 (泣き方, 声の大きさ, 時間など)
7.	表情 (前額, 眉, 頬, 鼻孔, 口)
8.	追視, 視線
9.	体位・体動
10.	刺激からの反応時間
11.	睡眠状態

表3 CHEOPS

対象年齢は0~4歳までの小児が適していると考えられているが、年長児も対象とすることができる。6項目の合計が8点以上なら鎮痛薬投与が必要。

項目	分類	得点
啼泣	泣いていない	1
	ぐずる, しくしく泣く	2
	通常に泣く	2
	大泣き	3
表情	微笑	0
	冷静	1
	しかめ顔	2
言語	痛みと無関係な肯定的言葉	0
	話さない	1
	痛み以外のことで訴えあり	1
	疼痛訴える	2
	疼痛と, それ以外も訴える	2
躯幹 (胴体)	静かに正中位	1
	クネクネと動かしている	2
	硬直, あるいはエビそり状態	2
	ふるえている	2
	起きあがる	2
	拘束されている	2
創部	触れない, 意識していない	1
	触れようとするだけ	2
	そっと触れる	2
	握り締める	2
	手を拘束されている	2
下肢	リラックスし自由にしている	1
	けったり, 暴れたりしている	2
	拳上したままで緊張	2
	立位で屈む, 跪く	2
	下肢は拘束されている	2

[文献9) Gunes Y, Secen M, Ozcengiz D, et al : Comparison of caudal ropivacaine, ropivacaine plus ketamine and ropivacaine plus tramadol administration for postoperative analgesia in children. Paediatr Anaesth 14 : 557-563, 2004 より引用]

表4 COMFORT scale

項目	分類	得点
覚醒度	深睡眠	1
	浅睡眠	2
	うとうと	3
	覚醒	4
	興奮気味	5
静穏・興奮度	静穏	1
	やや不安	2
	不安	3
	とても不安	4
	パニック状態	5
人工呼吸器と	咳嗽・自発呼吸なし（同調）	1
	弱い自発呼吸（同調）	2
	時に咳嗽、ファイティング	3
	非同調、咳き込む	4
	著明なファイティング	5
体動	なし	1
	時に少し体動	2
	しばしば軽い体動	3
	四肢のみの激しい動き	4
	軀幹頭部の激しい動き	5
血圧（平常時の基準値より）	低い	1
	基準値と同じ	2
	基準値の15%未満上昇が観察中に1~3回	3
	基準値の15%未満上昇が観察中に3回以上	4
	基準値の15%以上の上昇が持続	5
心拍数（平常時の基準値より）	低い	1
	基準値と同じ	2
	基準値の15%未満上昇が観察中に1~3回	3
	基準値の15%未満上昇が観察中に3回以上	4
	基準値の15%以上の上昇が持続	5

筋緊張	弛緩	1
	緊張低下	2
	正常	3
	亢進、手指、足指を曲げる	4
	過緊張、手指、足指を曲げる	5
顔面筋の緊張状態	弛緩	1
	正常	2
	一部が緊張	3
	すべてが緊張	4
	ゆがみ、しかめている	5

〔文献10〕Ambuel B, Hamlett KW, Marx CM, et al : Assessing distress in pediatric intensive care environments : the COMFORT scale. J Pediatr Psychol 17 : 95-109, 1992 より引用]

がある。成人では ramsay score などが普及しているが、小児では COMFORT scale¹⁰⁾ がよく用いられる（表4）。これは行動医学的指標5項目と生理学的指標3項目をそれぞれ1~5点までとし、2分間観察して総得点を求める。人工呼吸中の新生児以上のすべての年齢層の小児に使用でき、適切な鎮静レベルは総得点が17~26点とされている¹¹⁾。

近年麻酔管理上用いられている BIS (bispectral index) モニターは、ICUでも客観的な鎮静度評価方法として注目を集めているが、小児においても有用なモニターとなる可能性がある。特に筋弛緩中の鎮静度は COMFORT scale では判断できないために、期待される評価法といえる。しかし、BIS と COMFORT scale の比較から BIS 値が低い（40~50以下）範囲では COMFORT scale との相関はあまりよくなく¹²⁾¹³⁾、筋弛緩下での過鎮静状態か否かを判断することにはまだ問題がありそうである。しかし、全般的には適切な鎮静度の評価としては COMFORT scale との相関はよく¹²⁾¹⁴⁾、BIS 値としては50~70が適当とされている。

4. 鎮痛・鎮静の実際

鎮痛・鎮静は子どもの年齢、病態、重症度など

に加えて、個々の個性、性格も考慮しつつ適宜調整されなければならない、この意味では PICU における tailor made 医療の一つともいえる。

非薬物学的な鎮静法としては、①医療者による声かけにより不安を取り除く、②やさしく皮膚へタッチする（看護師はトントン等と表現する）、③室内照明や騒音に配慮し、夜間は睡眠を促す環境を作る、④その子が落ち着くような音楽を耳で流し気分を安らかにさせる、⑤パーティションなどを使用し周囲からのストレスを遮断する、あるいは可能ならば個室隔離をする、⑥保護者との接触はできるだけ自由にして制限しない、等の方法がある。鎮痛鎮静に関する非薬物学的アプローチには限界はあるが、医師ばかりではなく看護師はもちろん、小児心理や保育関係者もまじえた専門のチームがかかわることによって、より質のよい医療が提供できる可能性がある。北米では child life specialist という専門職等が加わることにより MRI 検査時の鎮静薬の使用頻度が減少するともいわれている（私信：宮城県立こども病院麻酔集中治療科：谷口晃啓）。

薬物的な鎮痛鎮静法に用いられる薬剤は病態や目標によりさまざまな選択肢があるが、北米 PICU での調査によると¹⁵⁾、72 時間以上の長期間投与時にはミダゾラム、フェンタニル、モルフィン、抱水クロラルが用いられ、プロポフォールはほとんど 24 時間以内の使用である。薬剤の持続的投与、あるいは単回投与に関しては一長一短がある。持続投与は短時間作用性の薬剤が主であり、比較的長期間投与が予想され、一定の血中濃度が維持できることを期待している場合に選択される。しかし、薬剤耐性が起きやすいことや、活性代謝産物も含めた薬剤の蓄積も起きやすい。長期間になると依存症や離脱症候群（tolerance や withdrawal）のリスクも高くなるなどの問題もある。この結果、人工呼吸期間の長期化や ICU 滞在期間、入院期間の長期化と合併症の発症率上昇などの問題が指摘されてきている¹⁶⁾。以下に主な薬剤の問題点を記載する。

1) ミダゾラム

年齢による薬物動態学的変化は幅が広く個体差が大きい。ミダゾラムの血中半減期は、新生児期

6.5～12 時間、乳児以上の小児 2 時間、成人 1.8～6.4 時間とされており個体差も大きい。この代謝産物には生理的活性があるが半減期は約 1 時間と短い。新生児期のように肝腎機能が未熟な時期では代謝は遅く、乳児以降では成人と同等かやや早い。小児でも耐性や withdrawal が起きやすいので長期投与後は段階的に減量する。1 回投与時には呼吸停止や血圧低下などを来しやすく、特にフェンタニルなどオピオイドと併用するときには投与後長時間の注意深い観察が必要である。心停止例も報告されている¹⁷⁾。持続投与で用いることが多いが、われわれは通常 0.1～0.2mg/kg/hr で用い最大 0.4～0.6mg/kg/hr、それ以上が必要な場合は他の薬剤を追加する。

2) プロポフォール

小児では PICU などでの呼吸管理中における使用は禁忌とされているが、短時間作用性で調節性がよいことからときに使用される。北米の PICU での使用頻度も低く、単回投与する場合など 24 時間以内の投与がほとんどである¹⁵⁾。

propofol infusion syndrome（表 5 に臨床症状）は成人例でも報告されており¹⁹⁾、長時間投与例での発症率が高い。原因はまだ確定していないが脂肪代謝系の異常²⁰⁾やカテコールアミン、ステロイドの関与²¹⁾などが指摘されている。呼吸管理中の小児の多くは呼吸循環不全に加えて、肝腎機能の低下、内分泌代謝免疫系の失調などを伴うことが多く、propofol infusion syndrome の原因が明らかになるまでは、英国や北米の PICU の使用状況²²⁾と同様に短時間の使用にとどまるべきである。

3) デクスメトミジン

呼吸抑制がないことと、超短時間作用性、軽い鎮痛作用を持つことなどから期待されている薬剤である。プロポフォールと異なり、小児での使用が明確に禁止されていないので（わが国では、18 歳未満での安全性は確保されていないと添付文書に記載されているが）、今後も使用例は増えていくと思われる。本薬剤の特徴などについては昨年の本誌²³⁾に詳細なレビューが掲載されているので参照頂きたい。人工呼吸中の小児における報告²⁴⁾²⁵⁾ではときに追加薬剤のボーラス投与が必

表5 Propofol infusion syndrome の臨床症状

1の症状とともに、2～5までのいずれかの症状を伴えば propofol infusion syndrome と診断。

-
1. 急激で治療に抵抗する高度の徐脈，AV ブロックに進行
 2. 脂肪血漿
 3. 肝腫大
 4. BE-10mmol/l 以上の代謝性アシドーシス（1回でも）
 5. 時に，横紋筋融解またはミオグロビン尿
-

〔文献 18〕Holzki J, Aring C, Gillor A : Death after re-exposure to propofol in a 3-year-old child : a case report. Paediatr Anaesth 14 : 265-270, 2004 より引用〕

表6 Finnegan score の観察項目

診断のためには各項目をさらに1～3項目に細分しそれぞれの点数を合計，軽症，中等症，重症と分類。

-
1. 中枢神経系の過敏性
 - ・食事後の睡眠が短い，頻回のおくび（欠伸）
 - ・振戦，筋緊張，ミオクローヌス様のビクつき，モロー反射の亢進，痙攣
 2. 呼吸の異常
 - ・多呼吸（60回/分以上），鼻翼呼吸，鼻閉，くしゃみ
 3. 自律神経系の異常
 - ・発熱，発汗，湿潤した皮膚
 4. 消化機能異常
 - ・過剰な吸啜運動，経口摂取吸啜不良，胃食道逆流（嘔吐），軟便・下痢便
-

〔文献 27〕Tobias JD : Tolerance, withdrawal, and physical dependency after long-term sedation and analgesia of children in the pediatric intensive care unit. Crit Care Med 28 : 2122-2132, 2000 より引用〕

要であること，デクスメトミジンのボーラス投与は不要かも知れないことなどが示唆されているが，さらに経験を積み重ねる必要がある。

5. 問題点

1) 筋弛緩薬投与に関して

小児では，通常の薬剤のみでは十分な鎮静が得られないこともしばしば経験する。特に高度の呼吸不全，循環不全では鎮静薬の多量投与による弊害も懸念され，筋弛緩薬が使用される機会が多い。しかし，筋弛緩状態での鎮痛・鎮静度評価は難しく BIS モニターが有用である可能性はある。ベクロニウムは代謝産物にも活性があり，特に新生児では長期間投与すると回復時間が遷延する。

ステロイド投与と併用する場合にはステロイドによるミオパチーとも関連した長期間の麻痺が続く²⁶⁾。また筋弛緩により廃用性筋萎縮となり人工呼吸期間が遷延するばかりでなく，筋弛緩中の四肢運動の抑制は関節拘縮を来す。

2) 薬剤耐性・身体的依存症・離脱症候群 (tolerance・physical dependency・withdrawal)

小児でもオピオイドやジアゼパムなどの長期間投与により薬剤耐性，身体的依存症や離脱症候群が起きる。原因となる薬剤は，オピオイドをはじめ，ベンゾジアゼピン系，バルビタール系，ケタミン，プロポフォル，吸入麻酔薬などがある。離脱症候群の症状は中枢神経症状，消化器症状，

行動異常など非特異的なものも多いので、他の原因も検索しながら診断し適切に治療をしなければならない。新生児禁断症候群 (NAS: neonatal abstinence syndrome) は新生児にみられる離脱症候群のことであるが、この診断基準の Finnegan score を表 6 に示す。

離脱症候群は薬剤を長期投与後、急激に中断することによって起きるので緩徐に減量することで防げる。一般的に 5~7 日以内の投与期間であれば、投与中止は 6~8 時間毎に前回投与量の 10~15% ずつ減量し、3~4 日以内でウィーニングする。さらに長期間投与の場合にはより緩徐に 12 時間毎の減量を行い、2~4 週間を要することが推奨されている²⁷⁾。緩徐な離脱に皮下注射が有用ともいわれている²⁸⁾。離脱症候群の治療は同系統の他の薬剤に変更し、中断前の維持量と力価が同じ量を投与する方法が一般的である。 α_2 アゴニストに治療効果があるという報告²⁹⁾ などもあるがまだ一般的ではない。薬剤耐性や依存症、離脱症候群を防ぐためには必要最小限の投与量を合理的に、かつ適切に調節する必要がある。1 日 1 回鎮静薬の投与中止を行い覚醒させた結果、人工呼吸期間が短縮し合併症が減少するという研究³⁰⁾ は全体の投与量も減少する可能性があり、検討に値する方法かもしれない。

6. まとめ

小児の呼吸管理における鎮痛鎮静は重要な治療でありながら、わが国ではまだまだ洗練された管理が行われているとはいえない。なぜならば、わが国の多くの重症小児が治療されている場所が、成人 ICU の一角、あるいは小児病棟内の重症室だからである。そこでは医療者はともすればリスクマネジメントの視点から、過剰な鎮静をする傾向に傾く可能性があり、そのための入院期間の延長は、結果的には子どもとその家族の不幸である。さらに、それだけではなく医療費の負担増という大きな社会問題も提起する。発達途上にある子どもの心理的・精神的保護という視点からも、重症小児の管理に習熟している専門の医療チームがいる PICU の確立が望まれる。小児の呼吸管理における適切な鎮痛・鎮静薬の使用にあたって留意

すべきことについて簡単に記載した。

引用文献

- 1) Anand KJ, Hickey PR: Halothane-morphine compared with high-dose sufentanil for anesthesia and post-operative analgesia in neonatal cardiac surgery. *N Engl J Med* 326: 1-9, 1992
- 2) Howard RF: Current status of pain management in children. *JAMA* 290: 2464-2469, 2003
- 3) Fitzgerald M, Beggs S: The neurobiology of pain: developmental aspects. *Neuroscientist* 7: 246-257, 2001
- 4) McGrath PJ, Craig KD: Developmental and psychological factors in children's pain. *Pediatr Clin North Am* 36: 823-836, 1989
- 5) Kart T, Christrup LL, Rasmussen M: Recommended use of morphine in neonates, infants and children based on a literature review: Part 1-Pharmacokinetics. *Paediatr Anaesth* 7: 5-11, 1997
- 6) Kirsten GF, Bergman NJ, Hann FM: Kangaroo mother care in the nursery. *Pediatr Clin North Am* 48: 443-452, 2001
- 7) Aucott S, Donohue PK, Atkins E, et al: Neurodevelopmental care in the NICU. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 8: 298-308, 2002
- 8) Ikonomidou C, Bittigau P, Koch C, et al: Neurotransmitters and apoptosis in the developing brain. *Biochem Pharmacol* 62: 401-405, 2001
- 9) Gunes Y, Secen M, Ozcengiz D, et al: Comparison of caudal ropivacaine, ropivacaine plus ketamine and ropivacaine plus tramadol administration for postoperative analgesia in children. *Paediatr Anaesth* 14: 557-563, 2004
- 10) Ambuel B, Hamlett KW, Marx CM, et al: Assessing distress in pediatric intensive care environments: the COMFORT scale. *J Pediatr Psychol* 17: 95-109, 1992
- 11) Marx CM, Smith PG, Lowrie LH, et al: Optimal sedation of mechanically ventilated pediatric critical care patients. *Crit Care Med* 22: 163-170, 1994
- 12) Courtman SP, Wardurgh A, Petros AJ: Comparison of the bispectral index monitor with the Comfort score in assessing level of sedation of critically ill children. *Intensive Care Med*

- 29 : 2239-2246, 2003
- 13) Berkenbosch JW, Fichter CR, Tobias JD : The correlation of the bispectral index monitor with clinical sedation scores during mechanical ventilation in the pediatric intensive care unit. *Anesth Analg* 94 : 506-511, 2002
 - 14) Crain N, Slonim A, Pollack MM : Assessing sedation in the pediatric intensive care unit by using BIS and the COMFORT scale. *Pediatr Crit Care Med* 3 : 11-14, 2002
 - 15) Rhoney DH, Murry KR : National survey on the use of sedatives and neuromuscular blocking agents in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 3 : 129-133, 2002
 - 16) Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, et al : The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 114 : 541-548, 1998
 - 17) Burtin P, Daoud P, Jacqz-Aigrain E, et al : Hypotension with midazolam and fentanyl in the newborn. *Lancet* 337 : 1545-1546, 1991
 - 18) Holzki J, Aring C, Gillor A : Death after re-exposure to propofol in a 3-year-old child : a case report. *Paediatr Anaesth* 14 : 265-270, 2004
 - 19) Ernest D, French C : Propofol infusion syndrome—report of an adult fatality. *Anaesth Intensive Care* 31 : 316-319, 2003
 - 20) Wolf A, Weir P, Segar P, et al : Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome. *Lancet* 357 : 606-607, 2001
 - 21) Vasile B, Rasulo F, Candiani A, et al : The pathophysiology of propofol infusion syndrome : a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med* 29 : 1417-1425, 2003
 - 22) Playfor SD, Venkatesh K : Current patterns of propofol use in PICU in the United Kingdom and North America. *Paediatr Anaesth* 14 : 501-504, 2004
 - 23) 公文啓二, 高橋成輔, 花岡一雄ほか : 塩酸デクスメトミジンの使用方法. *人工呼吸* 21 : 29-37, 2004
 - 24) Tobias JD, Berkenbosch JW : Initial experience with dexmedetomidine in paediatric-aged patients. *Paediatr Anaesth* 12 : 171-175, 2002
 - 25) Tobias JD, Berkenbosch JW, Russo P : Additional experience with dexmedetomidine in pediatric patients. *South Med J* 96 : 871-875, 2003
 - 26) Behbehani NA, Al-Mane F, D'yachkova Y, et al : Myopathy following mechanical ventilation for acute severe asthma : the role of muscle relaxants and corticosteroids. *Chest* 115 : 1627-1631, 1999
 - 27) Tobias JD : Tolerance, withdrawal, and physical dependency after long-term sedation and analgesia of children in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 28 : 2122-2132, 2000
 - 28) Tobias JD : Subcutaneous administration of fentanyl and midazolam to prevent withdrawal after prolonged sedation in children. *Crit Care Med* 27 : 2262-2265, 1999
 - 29) Finkel JC, Elrefai A : The use of dexmedetomidine to facilitate opioid and benzodiazepine detoxification in an infant. *Anesth Analg* 98 : 1658-1659, 2004
 - 30) Schweickert WD, Gehlbach BK, Pohlman AS, et al : Daily interruption of sedative infusions and complications of critical illness in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 32 : 1272-1276, 2004
-