

麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第3版

V 局所麻酔薬

ジブカイン塩酸塩 (dibucaine hydrochloride)	124	リドカイン塩酸塩 (lidocaine hydrochloride)	132
テトラカイン塩酸塩 (tetracaine hydrochloride)	125	レボブピバカイン塩酸塩	
ブピバカイン塩酸塩水和物		(levobupivacaine hydrochloride)	135
(bupivacaine hydrochloride hydrate)	126	ロピバカイン塩酸塩水和物	
プロカイン塩酸塩 (procaine hydrochloride)	128	(ropivacaine hydrochloride hydrate)	138
メピバカイン塩酸塩 (mepivacaine hydrochloride)	130		

第3版から、局所麻酔薬の表記において、塩酸塩などの部分を末尾につけ薬物固有の名称から始まる表記とした。従来の表記は別名として括弧書きとして残してある。たとえば、「塩酸リドカイン」は「リドカイン塩酸塩（別名：塩酸リドカイン）」という表記に改められている。これにより、索引がより簡便になることと、電子媒体での検索語の選び方が容易になると考える。また、局所麻酔薬が専門領域で用いられる場合や他の薬理効果を期待して用いられる場合は、その領域の記載箇所が参照できるように記載されている。

今回の改訂において、局所麻酔薬として追加、削除された薬物はないが、内容に重要な改訂がある。一点は、レボブピバカイン塩酸塩において、適応および使用法が追加修正されていることである。もう一点は、ロピバカイン塩酸塩水和物において、0.75%あるいは0.2%製剤の浸潤麻酔への使用を社会保険支払基金に請求することが認められた（厚生労働省保険局医療課長通知）ことである。しかし、ロピバカイン塩酸塩水和物の使用説明書に記載されている効能・効果には変更がなく、厚生労働大臣が承認した適応が拡大されたわけではない。適応外使用であっても社会保険支払基金に請求することができるが、日本人における用量についての臨床データはなく、過量投与とならないように十分な注意が必要である。重篤な状態に陥った場合にも心肺蘇生を含めた適切な対応ができる医師のもとでの使用が強く望まれる。

ジブカイン塩酸塩 dibucaine hydrochloride (別名: 塩酸ジブカイン)

1) 薬理作用

- (1) 作用機序◆神経軸索の細胞膜のナトリウムチャンネルと結合し、ナトリウムイオンの細胞内への流入を阻止し、脱分極が起きないようにすることで、可逆的に神経伝導を遮断する。
- (2) 薬効◆ジブカインはアミド型の長時間作用性の局所麻酔薬で、他のアミド型はアニリドであるが、本薬のみキニリン誘導体である。分子量 343, pKa は 8.5。脂質/緩衝液分配係数と蛋白結合率は大きいと考えられている。相対力価はプロカインの約 15 倍で、作用発現は遅い¹⁾。
- (3) 薬物動態◆代謝は肝臓で行われ、アミド型局所麻酔薬の中で最も排泄が遅い²⁾。

2) 適応

本邦では、おもに脊髄も膜下麻酔薬として使用される³⁾。その他、表面麻酔、浸潤麻酔、伝達麻酔、仙骨硬膜外麻酔などで使用する。

3) 用法

- (1) 脊髄も膜下麻酔◆0.3% ジブカイン塩酸塩溶液と、0.12% パラブチルアミノ安息香酸ジエチルアミノエチル塩酸塩添加 0.24% ジブカイン塩酸塩溶液が、高比重液として、脊髄も膜下麻酔に使用されている。
0.3% ジブカイン塩酸塩溶液の通常使用量は、サドルブロックでは 1~1.6mL、低位脊髄も膜下麻酔では 2.0~2.2mL、高位脊髄も膜下麻酔では 2.2~2.4mL 程度である。神経毒性が強いため、麻酔域が不十分な場合の追加投与には注意が必要である。
- (2) その他◆クリーム、軟膏では 0.25~1%、坐薬では 2.5% の濃度で使用される。

4) 注意点

- (1) 基本的注意点◆神経毒性⁴⁾、中枢神経系に対する毒性⁵⁾が強く、米国では注射薬としては使用されず、皮膚への軟膏や坐剤としてのみ使用されている⁶⁾。近年になっても本薬による馬尾症候群の症例報告が散見^{7,8)}されるので注意が必要である。
- (2) 禁忌◆重篤な出血、ショック状態、穿刺部位またはその周辺の炎症、敗血症、本剤に対し過敏症の既往のある患者、中枢神経系疾患、髄膜炎、脊髄瘍、灰白脊髄炎などの患者
- (3) 副作用
 - ①低血圧⁹⁾、テトラカイン塩酸塩による脊髄も膜下麻酔と比べて、平均動脈圧が有意に低下した¹⁰⁾という報告がある。
 - ②徐脈
 - ③馬尾症候群^{7,8)}
 - ④麻酔手技による合併症◆神経損傷、背部痛、硬膜穿刺後頭痛、硬膜外血腫、硬膜外膿瘍
- (4) 高齢者◆一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与する。
- (5) 妊婦◆妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠末期は、仰臥位性低血圧を起こしやすく、麻酔範囲が広がりやすい。
- (6) 小児◆小児に対する安全性は確立していない。

5) 参考文献

(本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している：I：ランダム化比較試験、II-a：非ランダム化比較試験、II-b：コホート研究または症例対照研究、II-c：時系列研究または非対照実験研究、III：権威者の意見、記述疫学)

- 1) 花岡一雄：局所麻酔マニュアル，東京，真興交易医書出版部，1998，pp12-13 (III)
- 2) Stoelting RK：Pharmacology and Physiology. In Anesthetic Practice, 2nd ed, Philadelphia, J.B. Lippincott Company, 1987, pp 155 (III)
- 3) 佐伯 茂，鈴木 太，小川節郎，他：ネオベルカミン S の臨床薬理学的調査。新薬と臨床 1997；46：213-226 (II-c)
- 4) 小川節郎，三国悦子，中村 卓，他：ウサギ迷走神経に対する局所麻酔薬ジブカインの神経毒性。麻酔 1998；47：439-446 (動物実験)
- 5) Cousins MJ, Bridenbaugh PO：Neural blockade. In Clinical Anesthesia and Management of Pain, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998, p106 (III)
- 6) Brunton LL, Lazo JS, Parker KL：Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed. New York, The McGraw-Hill Companies, 2006, p378 (III)
- 7) 萬 知子，松本みどり，林 暁，他：ジブカインによる脊髄も膜下麻酔後に馬尾症候群を生じた 1 症例。麻酔 2002；51：1151-1154 (症例報告)
- 8) 伊福弥生，岩垣圭雄，入江 潤，他：ジブカインによる脊髄も膜下麻酔後に馬尾症候群を来した 3 症例。麻酔 2004；53：396-398 (症例報告)
- 9) Roman DA, Adriani J：Nupercaine-glucose for spinal anesthesia：results of over 5000 clinical administrations. Anesthesiology 1949；10：270-279 (II-a)
- 10) Rocco MJ, Francis DM, Wark JA, et al：A clinical double-blind study of dibucaine and tetracaine in spinal anesthesia. Anesth Analg 1982；61：133-137 (I)

テトラカイン塩酸塩 tetracaine hydrochloride (別名: 塩酸テトラカイン)

●IX 産科麻酔薬の「テトラカイン塩酸塩」の頁へ

1) 薬理作用¹⁻³⁾

- (1) 作用機序・薬効◆テトラカインはアミノエステル型の長時間作用性の局所麻酔薬である。プロカインより効力が約 10 倍強く、神経毒性も強い。
- (2) 薬物動態◆蛋白結合率は 75.6% で長時間作用性である。pKa は 8.39 とプロカインに次いで高いため、作用発現時間が遅く、太い神経幹では 15 分もかかることがしばしばある。
- 血清中のプロカインエステラーゼによって加水分解されおにも腎より排泄される。しかしその分解速度は、他のエステル型局所麻酔薬に比べ遅い(プロカインより 4~5 倍遅い)ため、局所麻酔薬中毒を起こしやすい。

2) 適 応

脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔、伝達麻酔、浸潤麻酔、表面麻酔に適応があるが、作用発現が遅く、必要量が多くなるため、脊髄くも膜下麻酔と表面麻酔で使用されることが多い²⁾。

3) 使用法

- (1) 調製法◆テトラカインは、粉末結晶 20 mg を溶解して脊髄くも膜下麻酔に使用するのが一般的である。溶媒の量や比重を変えることで種々の濃度や比重の溶液を調製できる。さらに、溶媒を局所麻酔薬にすることで、作用発現が早く作用時間が長い溶液をつくることもできる。歯科表面麻酔用の溶液(6% 溶液)が市販されている。海外では 4% 塗布剤も市販されている⁴⁾。テトラカイン塩酸塩の各種溶媒溶液の密度等は次の通りである⁵⁾。

テトラカイン粉末製剤の各種溶媒溶液の 37℃における密度、比重、baricity⁵⁾

濃度(%)	溶媒	密度	比重	baricity
0.1	蒸留水	-	0.9984 (25℃)	-
0.1	5%ブドウ糖液	-	1.0190	-
0.1	10%ブドウ糖液	-	1.0330 (25℃)	-
0.33	蒸留水	0.9980	1.0046	0.9977
0.4	蒸留水	0.9932	1.0005	0.9942
0.5	蒸留水	0.9945	1.0006	0.9943
0.5	50% CSF	0.9998	1.0064	0.9995
0.5	1/2 生理食塩水	1.0000	1.0066	0.9997
0.5	生理食塩水	1.0006	1.0070	1.0003
0.5	5%ブドウ糖液	1.0131	1.0195	1.0127
0.5	10%ブドウ糖液	1.0318	1.0382	1.0315

- (2) 伝達麻酔◆0.2%。テトラカインとして通常成人には 10~75 mg を使用する。溶媒として局所麻酔薬を使用することもある。
- (3) 脊髄くも膜下麻酔◆0.1~1.0%。4 mL 以上の溶液(5~10%ブドウ糖溶液、生理食塩水、脳脊髄液、蒸留水、局所麻酔薬⁶⁾)に溶かして通常 0.5%以下の濃度で使用する。麻酔域の広がりにはさまざまな因子が関与するため、使用量のみでその広がり規定できないが、一般に低位脊髄くも膜下麻酔では 10 mg 程度、高位脊髄くも膜下麻酔では 12~16 mg 程度が使用される³⁾。

4) 注意点

異常エステラーゼの患者や血清エステラーゼの減少している患者では注意して投与する¹⁾。最大安全使用量は 100 mg (アドレナリン添加で 150 mg)、脊髄くも膜下麻酔では 20 mg である。

5) 参考文献

(本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している：I：ランダム化比較試験、II-a：非ランダム化比較試験、II-b：コホート研究または症例対照研究、II-c：時系列研究または非対照実験研究、III：権威者の意見、記述疫学)

- AHFS Drug Information, 2008, p 3162 (III)
- Catterall WA, Mackie K : Local anesthetics drugs acting on the central nervous system. In Hardman JG, Limbird LE (eds) ; Goodman & Gillman's the pharmacological basis of therapeutics, 10th ed, New York, McGraw-Hill, 2005, pp 376 (I)
- 横山和子：薬理(基礎編)。脊椎麻酔，診断と治療社，1999, p 104 (III)
- O'brien L, Taddio A, Ipp M, et al : Topical 4% amethocaine gel reduces the pain of subcutaneous measles-mumps-rubella vaccination. Pediatrics 2004 ; 114 : e720-e724 (I)
- 横山和子：薬理(基礎編)。脊椎麻酔，診断と治療社，1999, pp 108-110 (III)
- 中村龍彦，吉武重徳，野口隆之：等比重リドカイン加テトラカイン溶液を用いた帝王切開の脊椎麻酔。分娩と麻酔 2000 ; 79 : 18-21 (II-a)

ブピバカイン塩酸塩水和物 bupivacaine hydrochloride hydrate

(別名：塩酸ブピバカイン)

●IX 産科麻酔薬の「ブピバカイン塩酸塩水和物」の頁へ

●X 小児麻酔薬の「ブピバカイン塩酸塩水和物」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序 ◆アミド型局所麻酔薬でその局所麻酔作用は神経軸索の細胞膜ナトリウムイオンチャンネルと結合し、透過性を低下させ、脱分極が起こらないようにすることで膜を安定化し、興奮の発生と伝導をブロックする。

(2) 薬効

①各種神経の可逆的な伝導を遮断する。高濃度になるにつれて強い神経遮断をもたらす。

②循環器系および中枢神経系への作用 ◆治療濃度では心臓伝導系、心興奮性、再分極、末梢血管抵抗には影響しない。しかし、中毒濃度では心臓伝導系および心興奮性を抑制するため、房室ブロック、心室性不整脈、心静止を起こし、死亡することもある。投与時には漸増的に投与する必要がある。

(3) 薬物動態 ◆解離定数 pKa は 8.2、蛋白結合率 95%、分配係数 346 と、脂溶性ならびに蛋白結合率が高く、リドカインやメピバカインと比較して高い力値を示し、長時間作用性である。

作用時間は速く、作用持続時間は、リドカインやメピバカインに比較し、神経ブロックにおいては 2~5 倍、硬膜外ブロックにおいては 1.5~5 倍である。現在使用されている局所麻酔薬の中では、作用時間が最も長い薬物の 1 つである。ブピバカインを硬膜外麻酔、仙骨麻酔、伝達麻酔に使用したときの血中最大濃度時間は 30~40 分で、その後血中濃度は 3~6 時間で減少する。ブピバカインの半減期は、成人では 3.5±2.0 時間であり、新生児では 8.1 時間である。

2) 適応

(1) 脊髄くも膜下麻酔 ◆脊麻用 0.5%等比重製剤、脊麻用 0.5%高比重製剤

①等比重製剤は、麻酔範囲の広がりか緩徐で、高比重製剤に比べて作用発現時間が遅く、作用持続時間が長い。特に下肢の手術の麻酔に適している。

②高比重製剤は、麻酔範囲の広がりか比重に依存しているため、手術台の傾斜によりある程度の麻酔範囲の調節が可能である。等比重製剤に比べて作用発現時間が早く、作用持続時間が短い。下腹部の手術の麻酔に適している。

(2) 硬膜外麻酔、仙骨麻酔 ◆ 0.125%製剤、0.25%製剤、0.5%製剤

(3) 伝達麻酔 ◆ 0.25%製剤、0.5%製剤

3) 用法

(1) 脊髄くも膜下麻酔 ◆通常、成人にはブピバカイン塩酸塩（無水物として）1回 10~20mg（2~4mL）を脊髄くも膜下腔に注入する。投与量は、年齢、身長、麻酔領域、穿刺部位に応じ適宜増減するが、下肢の手術で等比重製剤を使用するときには、患側を上での側臥位で脊髄くも膜下麻酔を行う。また、高比重製剤を使用するときには患側を下での側臥位で脊髄くも膜下麻酔を行う。

なお、一般的な脊髄くも膜下麻酔における投与量に対する痛覚遮断は、次の表の通りである。

投与量	等比重製剤			高比重製剤		
	2.0 mL 投与	3.0 mL 投与	4.0 mL 投与	2.0 mL 投与	3.0 mL 投与	4.0 mL 投与
投与 30 分以内の最高痛覚遮断域	Th9.0±3.6	Th8.2±3.9	Th6.8±3.1	Th7.2±3.0	Th5.8±2.8	Th3.9±3.9
L2 での痛覚遮断持続時間(分)	225.5±56.3	262.7±84.1	313.3±78.4	199.7±71.2	194.3±52.5	226.0±82.0
完全運動神経遮断の持続時間(分)	143.8±65.5	225.5±72.3	265.2±100.8	86.7±63.5	138.7±43.3	137.7±83.9

(平均値±標準偏差)

(2) 硬膜外麻酔、仙骨麻酔、(3) 伝達麻酔 ◆通常、ブピバカイン塩酸塩として、成人 1 回体重 1kg あたり 2mg までを使用する。

4) 注意点

(1) 禁忌 ◆エステル型局所麻酔薬とパラオキシ安息香酸に対してアレルギーの既往歴のある患者での使用は禁忌である。また、他のアミド型局所麻酔薬に対してアレルギー反応を示すときにも禁忌である。

(2) 肝機能障害患者 ◆ブピバカインは、おもにグルクロン酸抱合にて肝臓で代謝されるため、肝機能障害のある患者では中毒濃度になりやすい。したがって、肝機能障害患者に持続硬膜麻酔で、ブピバカインの反復投与する場合には、中毒量に十分に注意が必要である。

(3) 静脈内区域麻酔として使用しない ◆ブピバカインによる局所静脈内麻酔での心停止および死亡症例が報告されている。循環系でブピバカインの血中濃度が中毒量に達したときは、心機能障害、中枢神経系障害を起こす可能性が高く、治療・蘇生が困難な場合

がある。

(4) 心毒性

①他の局所麻酔薬に比較して、中毒量に達したときは、心毒性、中枢神経毒性が強くあらわれることがある。

②プピバカイン中毒に対して、脂肪乳剤を用いる対処法が、最近紹介されている。➡ [VII 輸液・電解質液の「脂肪乳剤」の頁へ](#)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51

プロカイン塩酸塩 procaine hydrochloride (別名: 塩酸プロカイン)

1) 薬理作用

プロカインは最初に合成されたエステル型の局所麻酔薬である。それまでの局所麻酔は 1884 年に Carl Koller がコカインを使用して施行した表面麻酔にはじまり、その後、伝達麻酔、脊髄も膜下にも使用された。しかし、コカインによる中毒、依存症の問題が持ち上がり、1904 年に Alfred Eiuhorn がプロカインの合成に成功し、それ以降の局所麻酔薬の開発の基礎となった。

- (1) 作用機序 ◆プロカインの作用機序は他の局所麻酔薬と同様に Na チャネルのブロックであり、神経伝達を遮断することによる。
- (2) 薬効 ◆最初に合成された局所麻酔薬という点から、効力や持続時間を他の局所麻酔薬と比較する際の基準薬として用いられることが多い。pKa は 8.9 と高く、脂溶性は 0.6 と低い。発現時間は 2～5 分と即効性で、作用時間は 30～60 分程度で短時間作用性の局所麻酔薬に属する。
- (3) 薬物動態
 - ① 血中濃度 ◆健康成人に 1% 注射液を 200 mg 皮下注射 5 分後から血中に出現し、10～20 分後に最高濃度 1.5 μg/mL となり 60 分後には消失する。
 - ② 代謝排泄 ◆血漿偽コリンエステラーゼで完全に加水分解され、パラアミノ安息香酸とジエチルアミノエタノールに分解される。ジエチルアミノエタノールはさらに分解されるが、パラアミノ安息香酸は約 80% が共役結合するかそのままの型で尿中に排泄される。

2) 適 応

0.5%、1%、2% の注射液と 1g の粉末が市販されている。効能・効果としては浸潤麻酔、伝達麻酔、硬膜外麻酔、脊髄麻酔となっている。最近ではより安全な局所麻酔薬が開発されたため、浸潤麻酔として以外はほとんど使用されていない。ただ、脊髄も膜下麻酔後の一過性神経症状の発生がリドカイン使用後に多く発生する事実より¹⁾、リドカインに替わる短時間作用性の脊髄も膜下麻酔への応用が期待されたが²⁾、実際の使用は少ない。粘膜からの吸収は悪く表面麻酔には適さない。

- (1) 注射液
 - ① 浸潤麻酔 (0.5% 注)
 - ② 伝達麻酔 (1% 注)
 - ③ 硬膜外麻酔、伝達麻酔 (2% 注)
- (2) 粉 末 ◆脊髄も膜下麻酔、硬膜外麻酔、伝達麻酔、浸潤麻酔。

3) 使用法

- (1) 脊髄も膜下麻酔 ◆ 5～10% 溶液として、低位麻酔には 50～100 mg、高位麻酔には 150～200 mg 使用。
- (2) 硬膜外麻酔 ◆ 1.5～2% 注射液を適宜使用 (最大 600 mg)。
- (3) 伝達麻酔 ◆ 1～2% 注射液を適宜使用。
- (4) 浸潤麻酔 ◆ 0.25～0.5% 注射液として 1 回 1000 mg の範囲内で使用。

4) 注意点

- (1) 基本的注意点
 - ① 他の局所麻酔薬と同様に局所麻酔薬中毒を防ぐため、基準最高用量を遵守するとともに血管内誤注に注意する。
 - ② 代謝産物であるパラアミノ安息香酸がごくまれにアレルギー反応を起こすことがある。また、パラアミノ安息香酸はサリチル酸やサルファ剤の効果を低下させることがある。
- (2) 禁 忌 ◆ショック状態の患者では脊髄も膜下麻酔、硬膜外麻酔では症状を悪化させる。メトヘモグロビン血症の患者でも悪化の可能性があり、本薬の成分または安息香酸エステル系局所麻酔薬に過敏症の患者での使用も禁忌である。
- (3) 副作用
 - ① ショック ◆まれであるが、ショック症状を呈することがある。初期症状として血圧低下、顔面蒼白、脈拍の異常、呼吸抑制などがみられる。
 - ② 局所麻酔薬中毒 ◆眠気、興奮、眩暈、嘔気・嘔吐、振戦、痙攣などの症状を呈し、適切な処置を施さなければ循環破綻ならびに呼吸停止に至る可能性がある。
 - ③ メトヘモグロビン血症をきたす可能性がある。
 - ④ 過敏症として蕁麻疹、浮腫などがみられることがある。
- (4) 高齢者 ◆生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすい。
- (5) 妊 婦 ◆妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠末期の婦人には慎重に投与する (麻酔範囲が広がりやすい)。
- (6) 小 児 ◆特に新生児、乳児では血漿偽コリンエステラーゼ機能の低下、肝ミクロソーム活性化が成人より低下していることから排泄が遅れる。小児では一般使用量 7 mg/kg、最大量 10 mg/kg での使用が勧められている³⁾。

5) 参考文献

(本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している：I：ランダム化比較試験，II-a：非ランダム化比較試験，II-b：コホート研究または症例対照研究，II-c：時系列研究または非対照実験研究，III：権威者の意見，記述疫学)

- 1) Zaric D, Christiansen C, Pace NL, et al : Transient neurologic symptoms after spinal anesthesia with lidocaine versus other local anesthetics. *Anesth Analg* 2005 ; 100 : 1811-1816 (I)
- 2) Hodgson PS, Liu SS, Batra MS, et al : Procaine compared with lidocaine for incidence of transient neurologic symptoms. *Reg Anesth Pain Med* 2000 ; 25 : 218-222 (I)
- 3) Dalens BJ : Regional anesthesia in children. Miller RD, *Anesthesia*, 5th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000 : 1555, table 44-3 (III)

メピバカイン塩酸塩 mepivacaine hydrochloride (別名: 塩酸メピバカイン)

●Ⅹ 産科麻酔薬の「メピバカイン塩酸塩」の頁へ

1) 薬理作用

メピバカイン塩酸塩は、白色で、無臭性の結晶性粉末である。本薬は、リドカインの合成から13年後に合成されたアミド型の局所麻酔薬である。水には溶解しやすいが、酸とアルカリには難溶性である。融点は約256℃であり25℃のpKaは7.6である。

製剤はバイアル瓶、アンプルのほかに、あらかじめシリンジに充填済みのプレフィルドシリンジ製剤も販売されている。

(1) 作用機序◆局所麻酔薬は、神経膜のNa⁺チャンネルに作用して活動電位の伝導を可逆的に遮断することで、局所麻酔作用を発現する。現在、Na⁺チャンネルのサブタイプは9種類が知られており、局所麻酔薬の作用機序解明に向けてさらなる研究が期待される。

①活動電位の抑制◆膜電位依存性Na⁺チャンネルに結合して、Na⁺電流を抑制し、神経における活動電位の伝導を可逆的に抑制し、知覚神経、運動神経、自律神経を遮断する。

②分子的作用部位◆神経線維周囲に達した局所麻酔薬は、非荷電型として細胞膜を通過し、神経細胞内に入る。細胞内で再び荷電し、電位依存性Na⁺チャンネルが開いたときに、チャンネル部分に進入して結合し、イオン通過性を抑制する。

③組織の酸性度が高い炎症部位では、荷電型の濃度が増加するので、神経細胞内に入りにくくなり効果が弱くなる。

(2) 薬効◆麻酔効果は、0.5%メピバカインは体表面の局所麻酔に有効で、1%メピバカインは運動機能を損なわずに知覚神経と交感神経をブロックし、2%メピバカインはあらゆる神経の知覚と運動の両神経を完全にブロックする。メピバカインの伝達麻酔作用は、プロカイ塩酸塩の1.5倍で、リドカイン塩酸塩と同等である。

麻酔作用時間は、硬膜外麻酔ではプロピバカインの1/2～2/3倍である。麻酔薬の持続時間は手技、麻酔方法、個体差によって影響されるが、硬膜外麻酔または浸潤麻酔では作用発現時間は6.5分、作用持続時間は149分である¹⁾。

なお、局所麻酔作用を発揮するナトリウムチャンネルの遮断とは関係ないが、局所麻酔薬には抗炎症作用があることも知られている²⁾。

(3) 薬物動態◆硬膜外麻酔時の吸収および血中動態は、2%メピバカイン25mLを投与した場合、動脈血血漿中の濃度は15分後に最高濃度4.65±0.47μg/mLを示し、200,000倍アドレナリンを添加(終濃度5μg/mL)した場合の動脈血血漿中の最高濃度は20分後に3.07±0.24μg/mLを示す。アドレナリンなど血管収縮薬の添加は、最高血中濃度の低下と最高濃度到達時間を延長する³⁾。

分布について、メピバカイン2μg/mLの血漿蛋白結合率はリドカインより高くプロピバカインより低い78%で、α₁-酸性糖蛋白(AAG)およびアルブミンと結合する。妊婦においては、血漿蛋白と結合していないフリーの局所麻酔薬は自由に胎盤を通過するが、血中濃度が上昇するほど非結合型が増加して、胎盤の通過率は上昇する。

代謝および排泄については、メピバカインはおもに肝臓で速やかに代謝され、尿中に排泄される⁴⁾。代謝時間はリドカインより遅く、プロピバカインよりも早い。成人と新生児を比較した場合、メピバカインは新生児では半減期が遷延し、総血漿クリアランスは低下しているが、腎での血漿クリアランスは増加している。尿中の未変化体の排泄率は成人で約4%であるのに対し、新生児では40%以上である⁵⁾。

2) 適応

(1) 硬膜外麻酔(またはブロック)

(2) 伝達麻酔(または神経ブロック)

(3) 浸潤麻酔

通常本薬の単回投与の場合は、2時間から2.5時間以内の手術に適している。

3) 用法

(1) 成人◆通常、成人に対して、本薬の単回基準最高用量は7mg/kgである。ただし、年齢、麻酔領域、部位、組織、全身状態、体質により適宜増減する。

(2) 小児◆3歳以下の小児においては1.5%以下の濃度を使用し、5～6mg/kgを超えない範囲で使用する。

(3) 妊婦◆胎児に対する安全性は確立していないので、妊婦に使用する場合はそれらのリスクを考慮した上で治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に使用する。

(4) 添加薬物◆次の薬物の添加投与が可能である。

①アドレナリン◆一般に局所麻酔薬にアドレナリンなどの血管収縮薬を添加投与すると、薬物の吸収濃度を遅らせ、最大血中濃度が低下することにより、全身毒性の可能性を低下させる。

②炭酸水素ナトリウム◆メピバカインに炭酸水素ナトリウムを添加し、局所麻酔薬をアルカリ化すると、非荷電型塩基形成と神経膜浸透を促進し、効果発現が早まる⁶⁾。

③フェンタニル◆メピバカインにフェンタニルを添加し、硬膜外投与することにより、作用発現が早まり、また鎮痛効果が高まる⁷⁾。脊髄くも膜下投与では、作用発現時間や効果持続時間に差はないが、術後鎮痛効果が高くなる⁸⁾。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ①過去に局所麻酔薬を使用した際に、ショックや中毒症状など何らかの異常反応の既往がある場合には、その原因について十分調査する必要がある。
- ②貧血、低栄養、肝機能・腎機能障害のある患者では、使用する局所麻酔薬の濃度、使用量には十分配慮し、過量投与を避ける。
- ③抗凝固薬使用中の患者に対しては、針刺入部の圧迫止血に十分配慮する。投与部位によっては血腫による神経障害などのリスクを伴う場合がある。そのような患者に対して局所麻酔薬を使用する際には抗凝固薬の使用を中断し、作用が消失してから使用する。

(2) 禁忌 ◆アミド型局所麻酔薬に対して過敏症の既往のある患者、ショック患者および敗血症患者に対する硬膜外投与。

(3) 副作用 ◆血管内投与、特に脳に至る動脈内投与や、過量投与による局所麻酔薬中毒症に対しては、酸素吸入および人工呼吸が行える準備しておくとともに、ジアゼパム、ミダゾラム、脂肪乳剤⁹⁾などの注射薬、その他一般的な救急薬品を常に準備しておく必要がある。

(4) 高齢者 ◆生理機能低下により、麻酔に対する認容力は低下しているため、局所麻酔薬の使用量、濃度に配慮する。

(5) 小児 ◆安全性は確立していないが、使用濃度と量を配慮すれば、成人と同様に使用は可能である。

5) 参考文献

(本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している：I：ランダム化比較試験、II-a：非ランダム化比較試験、II-b：コホート研究または症例対照研究、II-c：時系列研究または非対照実験研究、III：権威者の意見、記述疫学)

- 1) Benjamin GC : Comparative clinical pharmacology of local anesthetic agents. *Anesthesiology* 1971 ; 35 : 158-167 (II-a)
- 2) Cassuto J, Singlair R, Bondenrovic M : Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006 ; 50 : 265-282 (III)
- 3) Tucker GT, Moor DC, Bridenbaugh PO, et al : Systemic absorption of mepivacaine in commonly used regional block procedures. *Anesthesiology* 1972 ; 37 : 277-287 (II-b)
- 4) Kristerson L, Hoffman P, Hansson E : Fate of mepivacaine in the body : I. Whole-body autoradiographic studies of the distribution of ¹⁴C-labelled mepivacaine in mice. *Acta Pharmacol Toxicol* 1965 ; 22 : 205-212 (II-c)
- 5) Moor RG, Thomas J, Triggs EJ, et al : The pharmacokinetics and metabolism of the anilide local anaesthetics in neonates. III . Mepivacaine. *Eur J Clin Pharmacol* 1978 ; 14 : 203-212 (II-b)
- 6) Capogna G, Celleno D, Varrassi G, et al : Epidural mepivacaine for cesarean section : Effects of a pH-adjusted solution. *J Clin Anesth* 1991 ; 3 : 211-214 (I)
- 7) Kasaba T, Yoshikawa G, Seguchi T, et al : Epidural fentanyl improves the onset and spread of epidural mepivacaine analgesia. *Can J Anaesth* 1996 ; 43 : 1211-1215 (I)
- 8) Meininger D, Byhahn C, Kessker P, et al : Intrathecal fentanyl, sufentanil, or placebo combined with hyperbaric mepivacaine 2% for parturients undergoing elective cesarean delivery. *Anesth Analg* 2003 ; 96 : 852-858 (I)
- 9) Rosenblatt MA, Able M, Fischer GW, et al : Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology* 2006 ; 105 : 217-218 (II-b)

リドカイン塩酸塩 lidocaine hydrochloride (別名: 塩酸リドカイン)

●IX 産科麻酔薬の「リドカイン塩酸塩」の頁へ ●X 小児麻酔薬の「リドカイン塩酸塩」の頁へ

●XI ペイン 7. 抗不整脈薬の「リドカイン塩酸塩」の頁へ ●XI ペイン 20. 外用製剤の「リドカイン塩酸塩」の頁へ

1) 薬理作用

リドカインは、おもに局所麻酔薬またはクラスIbの抗不整脈薬として使用される。抗不整脈薬としての全身投与は、期外収縮(心室性、上室性)、発作性頻拍(心室性、上室性)および心室性不整脈の予防が保険適応になっている。ペインクリニックの分野においてはナトリウムチャンネル遮断薬として、神経障害性疼痛の治療に用いられている。

(1) 作用機序 ◆リドカイン塩酸塩溶液は拡散と組織結合により、組織内(神経鞘)に浸透する。リドカイン塩酸塩は電位依存性ナトリウムチャンネルに結合してナトリウムの透過を阻止し、活動電位の伝導を可逆的に抑制して神経伝達を遮断する。

またリドカインは、心筋細胞膜のナトリウムチャンネルを遮断することにより、活動電位の立ち上がり速度の減少、心房・心室の伝導性低下・ナトリウムチャンネル不活性化の回復遅延をきたし、相対不応期を延長することで抗不整脈薬として作用する。

損傷された末梢神経におけるナトリウムチャンネルの増加や、正常では存在しないナトリウムチャンネルの発現によって神経の興奮性が高まり、神経障害性疼痛が出現、維持されると考えられている。リドカインはナトリウムチャンネルを遮断し、神経の異常興奮を抑制し、鎮痛効果を発揮すると考えられている。異常興奮を抑制するリドカイン濃度では神経伝達は抑制されない。また全身投与されたリドカインは侵害受容に参与する脊髄の多シナプス反射を抑制する。さらに視床痛などに有効であることが知られており、末梢神経のみならず中枢神経系にも作用していると考えられている。

(2) 薬効 ◆リドカインは、局所麻酔作用、抗不整脈作用、気管支収縮抑制作用、神経障害性疼痛に対する鎮痛作用などを持つ。

リドカイン塩酸塩は、プロカインより表面、浸潤、伝達麻酔効果は強く、作用持続時間も長い。神経障害をきたす毒性の程度は、臨床応用する濃度から換算すると、リドカイン塩酸塩の毒性は相対的に強く、プロカイン塩酸塩の2.5倍、メピバカイン塩酸塩の13.2倍である¹⁾。

(3) 薬物動態 ◆代謝は主として90%が肝臓で活性を有するモノエチルグリシキシリジド(monoethyl glycinexylidide: MEGX)およびグリシキシリジド(glycinexylidide: GX)となり、70%が4-ヒドロキシ-2,6-キシリジンとして尿中に排泄される。蓄積すれば中枢神経毒性を発揮する²⁾。単回静注での効果発現時間は45~90秒で、持続時間は10~20分。分布容積は1.1~2.1L/kgで、心不全、肝疾患等の病態があれば大きく異なる。硬膜外投与による効果発現時間は10~15分と速やかで持続時間は60~90分(中時間)、追加投与までの時間は約45分である。蛋白結合率は60~80%である。排泄半減期は2相性で、心不全、肝疾患、ショック、腎疾患により延長する。第1相は7~30分、第2相は乳幼児で3.2時間、成人で1.5~2時間である²⁾。

①外国人高齢者(平均年齢65歳)にリドカイン塩酸塩50mgを静注したところ、終末相半減期は140分を示し、若齢者(平均年齢24歳)の81分に比べて延長した³⁾。

②日本人成人(平均年齢42歳)と高齢者(平均年齢77歳)にアドレナリン添加(5μg/mL)の2%リドカイン塩酸塩(総量3mg/kg)を硬膜外投与したとき、血漿中濃度と分布容積には両群間に差はなかったが、高齢者ではMEGX/リドカイン濃度比とクリアランスは低く、平均滞留時間は有意に延長した⁴⁾。

③外国人の正常妊婦と妊娠糖尿病妊婦とに、単味の2%リドカイン塩酸塩200mgを硬膜外投与したとき、妊娠糖尿病妊婦ではリドカインとMEGXのクリアランスは低下した⁵⁾。リドカインの臍帯静脈血液中濃度と母体血漿中濃度の比は0.5~0.7で、胎盤を通過する⁶⁾。

2) 適応

(1) 局所麻酔薬として使用 ◆硬膜外麻酔、伝達麻酔、浸潤麻酔、表面麻酔

(2) 脊髄も膜下麻酔薬として使用 ◆脊髄も膜下麻酔に用いる。

表 リドカイン塩酸塩の麻酔方法別基準最高投与量

麻酔方法	用量(mg)			
	注射液 0.5%	注射液 1%	注射液 2%	注射液 3%
硬膜外麻酔	25~150	100~200	200	-
硬膜外麻酔(交感神経遮断)	25~150	-	-	-
伝達麻酔	15~200	30~200	40~200	-
伝達麻酔(指趾神経遮断)	15~50	30~100	60~120	-
伝達麻酔(肋間神経遮断)	25	50	-	-
浸潤麻酔	10~200	20~200	40~200	-
表面麻酔	-	適量を塗布または噴霧	適量を塗布または噴霧	-
脊髄も膜下麻酔*	-	-	-	40~100

*: 鞍状麻酔として会陰部等の手術・膣の手術等・無痛分娩に1.3~1.7mL、高位麻酔として上腹部手術に2.7~3.3mL、中位麻酔としてイレウス・虫垂切除等の手術に2.0~2.7mLを用いる。

- (3) 抗不整脈薬として使用◆期外収縮(心室性, 上室性), 発作性頻拍(心室性, 上室性)や急性心筋梗塞時および手術に伴う心室性不整脈の予防に用いる。
- (4) 神経障害性疼痛に対して使用◆静注または経口投与により疼痛の軽減を図ることができ, この効果は神経伝導遮断に必要な濃度より低い濃度で得られる⁷⁾。
- (5) 静脈内区域麻酔◆上肢の末梢神経が併走する血管から栄養されることを利用し, 神経障害性疼痛や手術麻酔に応用され, 緊急手術においても安全に施行される⁸⁾。しかし神経毒性を示すことも知られており, アポトーシスの誘導や p38 mitogen activated protein kinase (p38 MAPK)の活性化がこれに関与しているとの知見がある⁹⁾。

3) 使用法

高濃度リドカインの神経毒性の観点から脊髄も膜下麻酔ではほとんど使用されなくなった。神経ブロックでは神経刺激装置と超音波ガイドを用いることで血管誤投与のリスクを軽減できる。いずれも少量分割投与で局所麻酔薬中毒に注意し, 中毒が生じたときは気道確保を含めた適切な対処が必要である。

- ①硬膜外麻酔, 伝達麻酔, 浸潤麻酔には, リドカイン塩酸塩として, 1回 200mg を最大用量として, 脊髄も膜下麻酔には1回 100mg を最大用量として, 各々それ以下の用量で適宜増減して用いる。
- ②抗生物質製剤を筋注する場合の疼痛緩和のための溶解液には 15mg 以下で用いる。
- ③外用液には 200mg 以下で, ビスカスには 1回 300mg 以下で, 外用ゼリーは尿道麻酔で男性には 300mg 以下, 女性には 100mg 以下で用いる。
- ④気管挿管には適量用いる。ただし, 術後喉頭痛の原因となりうるのでスプレー噴霧は推奨しないとする報告がある¹⁰⁾。
- ⑤貼付薬は 1回 1枚として, 静脈留置針穿刺部位に穿刺の 30分以上前に貼付し, 貼付剤を除去して直ちに穿刺する。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ①注射液には保存剤としてメチルパラベンが, 添加物としてピロ亜硫酸ナトリウム, 炭酸水素ナトリウム等が添加されることがある。また点眼剤にはクロロブタノールが, ビスカス・ゼリーにはメチルパラベン, プロピルパラベンが添加されることがある。
- ②長期間の持続静注を行う場合には, 刺激伝導系抑制, 心筋抑制や, 意識障害, 全身痙攣などの重篤な中枢神経症状を引き起こす可能性があるため, 定期的に血中濃度を測定する必要がある。

表 リドカイン製剤と適応

名称	一般名・剤形	麻酔方法への適応							
		硬膜外麻酔	伝達麻酔	浸潤麻酔	表面麻酔	脊髄も膜下麻酔	筋注	静注	眼科領域の表面麻酔
局所麻酔剤	リドカイン塩酸塩注射液(0.5, 1, 2%)	○	○	○	○	-	-	-	-
脊椎麻酔剤	リドカイン塩酸塩注射液(3%)	-	-	-	-	○	-	-	-
局所麻酔剤	リドカイン筋注用溶解液(0.5%)	-	-	-	-	-	○	-	-
抗不整脈剤	静注用リドカイン注射液(2%)	-	-	-	-	-	-	○*1	-
表面麻酔剤	リドカイン塩酸塩点眼液(4%)	-	-	-	-	-	-	-	○
経口表面麻酔剤	リドカイン塩酸塩ビスカス(2%)	-	-	-	○*2	-	-	-	-
粘滑・表面麻酔剤	リドカイン塩酸塩ゼリー(2%)	-	-	-	○*3	-	-	-	-
定量噴霧式表面麻酔剤	リドカイン噴霧剤(8%)	-	-	-	○*4	-	-	-	-
表面麻酔剤	リドカイン塩酸塩液(4%)	-	-	-	○*5	-	-	-	-
局所麻酔剤	リドカイン塩酸塩・アドレナリン注射剤(0.5, 1, 2%)*6	○	○	○	○*7	-	-	-	-
貼付用局所麻酔剤	リドカインテープ剤	-	-	-	○*8	-	-	-	-

*1:基準最高投与量は1時間あたり300mg(15mL)で用いる。*2:口腔内・咽喉頭・食道部の表面麻酔に用いる。*3:尿道麻酔, 気管挿管に用いる。*4:通常成人には8~40mg(1~5回噴霧)を用いる。*5:通常成人には80~200mg(2~5mL)を耳鼻咽喉科領域, 泌尿器科領域, 気管支鏡検査に用いる。*6:リドカイン濃度によって含有アドレナリン濃度が異なる(0.5%と1%製剤は1:100000アドレナリン(10µg/mL)含有, 2%製剤は1:80000アドレナリン(12.5µg/mL)含有)。*7:0.5%製剤には適応がない。*8:静脈留置針穿刺予定部位に約30分間貼付し, 貼付剤除去後直ちに注射針を穿刺する。

(2) 禁忌

- ① 本薬の成分またはアミド型局所麻酔薬に対し過敏症の既往歴のある患者。
- ② 抗不整脈剤では著明な洞性徐脈、刺激伝導障害(完全房室ブロック等)のある患者。
- ③ 硬膜外麻酔・伝達麻酔・浸潤麻酔・表面麻酔に用いる際は、循環血液量が減少している患者、ショック患者、心不全の患者、注射部位またはその周辺に炎症のある患者、敗血症の患者。

(3) 慎重投与

- ① アドレナリン加注射剤では、高血圧・動脈硬化・心不全・甲状腺機能亢進・糖尿病のある患者および血管攣縮の既往のある患者
- ② 眼科領域では狭隅角や前房が浅い眼圧上昇の素因のある患者
- ③ プチロフェノン系・フェノチアジン系等の抗精神病薬、 α 遮断薬、イソプレナリン(イソプロテレノール)等のカテコラミン製剤、アドレナリン作動薬を投与中の患者
- ④ ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬を投与中の患者
- ⑤ 重症肝機能障害または重症腎機能障害のある患者◆中毒症状が発現しやすくなる。
- ⑥ ポルフィリン症の患者◆注射剤を投与した場合、急性腹症、四肢麻痺、意識障害等の急性症状を誘発することがある。

(4) 副作用

- ① 刺激伝導系抑制、ショック◆ときに PQ 間隔延長または QRS 幅増大等の刺激伝導系抑制、徐脈、血圧低下、ショック、意識障害等を生じ、まれに心停止やアナフィラキシーショックを起こす。
- ② 中枢神経症状◆初期症状として不安、興奮、多弁、口周囲の知覚麻痺、舌の痺れ、ふらつき、聴覚過敏、耳鳴り、視覚障害、振戦などがあらわれる。症状が進行すると意識障害、全身痙攣があらわれる。
- ③ アレルギー反応◆蕁麻疹等の皮膚症状、浮腫等をきたすことがある。
- ④ 悪性高熱症類似の症状◆まれに原因不明の頻脈・不整脈・血圧変動、急激な体温上昇、筋強直、チアノーゼ、過呼吸、発汗、アシドーシス、高カリウム血症、ミオグロビン尿などを伴う重篤な悪性高熱があらわれることがある。

(5) 高齢者◆リドカインはおもに肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多いため、血中濃度が高くなり、振戦、痙攣等の中毒症状を起こす可能性がある。

(6) 小児◆小児等に対する安全性は確立していないとされるが、すでに多くの臨床使用経験がある。

5) 参考文献

- (本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している：I：ランダム化比較試験，II-a：非ランダム化比較試験，II-b：コホート研究または症例対照研究，II-c：時系列研究または非対照実験研究，III：権威者の意見，記述疫学)
- 1) Kasaba T, Onizuka S, Takasaki M : Procaine and mepivacaine have less toxicity in vitro than other clinically used local anesthetics. *Anesth Analg* 2003 ; 97 : 85-90 (動物実験)
 - 2) Lidocaine Drug Information, provided by Lexi-Comp. <<http://www.merck.com/mmpe/lexicomp/lidocaine.html#N100E6E>> (III)
 - 3) Nation RL, Triggs EJ, Selig M : Lignocaine kinetics in cardiac patients and aged subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1977 ; 4 : 439-448 (II-c)
 - 4) Fukuda T, Kakiuchi Y, Miyabe M, et al : Plasma lidocaine, monoethylglycinexylidide, and glycinexylidide concentrations after epidural administration in geriatric patients. *Reg Anesth Pain Med* 2000 ; 25 : 268-273 (II-a)
 - 5) Moisés EC, Duarte LD, Cavalli RD, et al : Pharmacokinetics of lidocaine and its metabolite in peridural anesthesia administered to pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Eur J Clin Pharmacol* 2008 ; 64 : 1189-1196 (II-a)
 - 6) Burm AG : Clinical pharmacokinetics of epidural and spinal anaesthesia. *Clin Pharmacokinet* 1989 ; 16 : 283-311 (III)
 - 7) Araujo MC, Sinnott CJ, Strichartz GR : Multiple phases of relief from experimental mechanical allodynia by systemic lidocaine : responses to early and late infusions. *Pain* 2003 ; 103 : 21-29 (II-c)
 - 8) Mohr B : Safety and effectiveness of intravenous regional anesthesia (Bier block) for outpatient management of forearm trauma. *Can J Emerg Med* 2006 ; 8 : 247-250 (II-c)
 - 9) Haller I, Hausott B, Tomaselli B, et al : Neurotoxicity of lidocaine involves specific activation of the p38 mitogen-activated protein kinase, but not extracellular signal-regulated or c-jun N-terminal kinases, and is mediated by arachidonic acid metabolites. *Anesthesiology* 2006 ; 105 : 1024-1033 (動物実験)
 - 10) Hara K, Maruyama K : Effect of additives in lidocaine spray on postoperative sore throat, hoarseness and dysphagia after total intravenous anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005 ; 49 : 463-467 (I)

レボブピバカイン塩酸塩 levobupivacaine hydrochloride

(別名：塩酸レボブピバカイン)

●Ⅹ 産科麻酔薬の「レボブピバカイン塩酸塩」の頁へ

1) 薬理作用

- (1) 作用機序 ◆アミド型の長時間作用性局所麻酔薬レボブピバカインは、ラセミ体であるブピバカインの *S* (-)-エナンチオマー (光学異性体) である [*R* (+)-エナンチオマーはデキストロブピバカインという]。神経のナトリウムチャンネルに作用し、膜を脱分極したときに起こる Na^+ の膜透過性の一過性増大を減少または消失させることにより刺激伝導を遮断し、局所麻酔作用を発現する。心臓のカリウムチャンネルおよびナトリウムチャンネルに対する作用は、ラセミ体であるブピバカインより弱いので、心毒性も弱いと考えられる¹⁾。同じ長時間作用性局所麻酔薬であるロピバカインとの心毒性および中枢神経毒性の比較では、一定の見解が得られていない^{2,3)}。
- (2) 薬効 ◆おもに各種神経の伝導遮断による局所麻酔作用。硬膜外麻酔 (鎮痛) および末梢神経ブロックで効果を発揮する。知覚神経遮断作用は、ブピバカインと同様にロピバカインよりも強く^{4,5)}、運動神経遮断作用は、ブピバカインより弱くロピバカインより強い⁶⁻⁸⁾。
- (3) 薬物動態
- ① 0.75%レボブピバカイン 10~20 mL を、下腹部あるいは下肢手術を受ける患者の硬膜外腔に単回投与したとき、血漿中未変化体濃度の最高濃度到達時間 (T_{\max}) は 0.34~0.5 時間後で、最高濃度 (C_{\max}) は 0.72~1.06 $\mu\text{g/mL}$ に達する。また、全身麻酔と硬膜外麻酔の併用による下腹部開腹手術後患者に、0.25%レボブピバカインを 6 mL/hr の速度で 48 時間持続硬膜外投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与後経時的に増加し、48 時間後に 2.93 $\mu\text{g/mL}$ に達する。
- ② 0.25%レボブピバカイン 8 mL を 1 mL/min の速度で静注したとき、血漿中未変化体濃度は速やかに低下し、 C_{\max} は 1.27 $\mu\text{g/mL}$ 、消失半減期は ($T_{1/2}$) は 2.14 時間、クリアランス (Cl) は 32.64 L/hr となる。高齢者で 0.25%レボブピバカイン 8 mL を 1 mL/min の投与速度で静注したとき、血漿中未変化体濃度は非高齢者と差がないが、Cl が低値であり、レボブピバカインの排泄が遅れる可能性が示唆される。腎不全患者に 0.5%レボブピバカイン 50~60 mL を腕神経叢に投与した後の C_{\max} および T_{\max} は、腎機能正常患者と有意差がなかった⁹⁾。
- ③ 臨床的中枢神経系症状 (舌または口唇の刺痛または痺れ感、副視、ふらつき等) が発現するまで静注したときの平均投与量は 56.07 mg で、血漿中未変化体濃度の C_{\max} は 2.62 $\mu\text{g/mL}$ であった。

2) 適 応

- (1) 硬膜外麻酔
(2) 硬膜外術後鎮痛
(3) 末梢神経ブロック

3) 使用法

- (1) 硬膜外麻酔 ◆通常、成人に 1 回 0.5~0.75%レボブピバカイン (20 mL まで) を硬膜外腔に投与する。なお、期待する疼痛遮断域、手術部位、年齢、身長、体重、全身状態等により適宜減量する。
- (2) 術後鎮痛 ◆通常、成人に 0.125~0.25%レボブピバカイン 4~6 mL/hr を硬膜外腔に持続投与する⁵⁾。期待する疼痛遮断域、手術部位、年齢、身長、体重、全身状態等により適宜速度を調節する (PCA の併用も推奨される)。運動神経麻痺が顕著な場合には、濃度を減じる必要がある。
- (3) 末梢神経ブロック (腕神経叢ブロックや大腿神経ブロックなど) ◆0.5%レボブピバカイン (30 mL まで) を投与する⁴⁾。術後鎮痛などの持続投与としては、0.125~0.25%レボブピバカイン 4~6 mL/hr (PCA の併用も推奨される) を用いる。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ①レボブピバカインに血管収縮薬 (アドレナリン) を添加しても、作用持続時間の延長および麻酔鎮痛効果の増強は認められない^{10,11)}。
- ②毒 性
- a) 健常ボランティアに対して、0.5%レボブピバカインと 0.5%ロピバカインを持続静注し、中枢神経毒性を比較した研究¹²⁾ では、レボブピバカインにおいて、初めて中枢神経症状が出現するまでの総投与量 36.9±8.55 mg、所要時間 3.7±0.85 分であり、ロピバカインと有意差を認めなかった。
- b) 健常ボランティアにおけるラセミ体ブピバカインとの比較¹³⁾ では、レボブピバカイン 56.1 mg で初めて中枢神経症状が出現し、総投与量、薬物血中濃度ともに、ラセミ体ブピバカインと有意差を認めなかった。しかし、心係数や駆出率の低下率は、レボブピバカインのほうが小さく、心電図上 PR 間隔延長、QTc 延長はラセミ体ブピバカインで有意に認められたが、レボブピバカインでは有意ではなかった。
- c) 上記 a) と b) の結果は、レボブピバカインがラセミ体ブピバカインよりも中枢神経毒性、心毒性ともに低いとする複数の動物実験結

果と一致する。しかし $S(-)$ -エナンチオマーであることは、心伝導抑制が少ないという点では有利であるが、心収縮力低下という点では、細胞内エネルギー伝達が脂溶性と強く関連していることから、レボブピバカインがラセミ体ブピバカインよりも心収縮力低下作用が小さいとはいえないとする動物実験結果もある¹⁴⁾。

d) レボブピバカインが臨床使用されるまでも、硬膜外試験注入を適切に行い、局所麻酔薬を少量分割注入するなど投与法を改善することで、硬膜外麻酔の安全性は大変向上してきた。レボブピバカインの安全域がラセミ体ブピバカインより広いとしても、少量分割注入などの適切な投与法を忘れてはならない¹⁵⁾。

③硬膜外試験注入◆リドカイン 100 mg, レボブピバカイン 25 mg, ロピバカイン 25 mg を予定手術患者に対して麻酔開始前に静注し、中枢神経症状の出現を調べた研究¹⁶⁾で、レボブピバカインにより中枢神経症状を訴えたのは、57%にとどまり、その症状もごく軽症であったと報告された。このことから、硬膜外カテーテルの血管内迷入を発見するためにレボブピバカインを使用することは、適切でないことが示唆された。

④ 0.75%レボブピバカインの使用は避けること◆ 0.75%ラセミ体ブピバカイン投与により、12 例の心停止（うち 10 例は致命的）が発生した（FDA Drug Bulletin Department of Health and Human Services 1983；13：23）。レボブピバカインは、ラセミ体ブピバカインよりも、ナトリウムチャネル遮断作用が小さいことが示されているが、心収縮力が 35%低下を示す際の血漿中濃度は、ラセミ体ブピバカインと同等であるとの報告もある¹⁴⁾。レボブピバカインが血管内に誤投与された場合は、心停止を生じる危険性があるため、0.75%レボブピバカインを使用するべきではない。

(2) 禁忌

①大量出血やショック状態の患者

②注射部位またはその周辺に炎症のある患者

③敗血症の患者

④レボブピバカインの成分またはアミド型局所麻酔薬に対し過敏症の既往歴のある患者。

(3) 副作用◆重大な副作用としては、徐脈、不整脈、血圧低下、呼吸抑制、チアノーゼなどのショック。過量投与や局所麻酔薬中毒の症状として、意識障害、振戦、痙攣などがあらわれることがある。また、ブロック針による神経の機械的な損傷、薬剤分布の不均等によりレボブピバカインの局所濃度が高値となることなどが原因で、一過性あるいは永続的な神経障害（馬尾症候群等）が発生する可能性がある。

(4) 高齢者◆高齢者においては、脊柱の変形や硬膜外腔の容積の狭小化などに伴い麻酔範囲が広がりやすくなる。また予備力の低下や、肝・腎機能の生理機能の低下に伴い、副作用が発生しやすくなる。

(5) 小児◆未熟児、新生児、乳児、幼児または小児を対象とした臨床試験が実施されていない。海外では小児の仙骨硬膜外ブロックでも安全に使用されており、その効果はロピバカインより強いことが知られている¹⁷⁾。

5) 参考文献

（本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している：I：ランダム化比較試験，II-a：非ランダム化比較試験，II-b：コホート研究または症例対照研究，II-c：時系列研究または非対照実験研究，III：権威者の意見，記述疫学）

- Bardsley H, Gristwood R, Baker H, et al : A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and rac-bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1998 ; 46 : 245-249 (I)
- Ohmura S, Kawada M, Ohta T, et al : Systemic toxicity and resuscitation in bupivacaine-, levobupivacaine-, or ropivacaine-infused rats. *Anesth Analg* 2001 ; 93 : 743-748 (動物実験)
- Chang DH, Ladd LA, Copeland S, et al : Direct cardiac effects of intracoronary bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in the sheep. *Br J Pharmacol* 2001 ; 132 : 649-658 (動物実験)
- Heid F, Muller N, Piepho T, et al : Postoperative analgesic efficacy of peripheral levobupivacaine and ropivacaine : a prospective, randomized double-blind trial in patients after total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 2008 ; 106 : 1559-1561 (I)
- Cok OY, Eker HE, Turkoz A, et al : Thoracic epidural anesthesia and analgesia during the perioperative period of thoracic surgery : levobupivacaine versus bupivacaine. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011 ; 25 : 449-454 (I)
- Lacassie HJ, Columb MO : The relative motor blocking potencies of bupivacaine and levobupivacaine in labor. *Anesth Analg* 2003 ; 97 : 1509-1513 (I)
- Lacassie HJ, Habib AS, Lacassie HP, et al : Motor blocking minimum local anesthetic concentrations of bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in labor. *Reg Anesth Pain Med* 2007 ; 32 : 323-329 (I)
- Muguruma T, Sakura S, Kirihara Y, et al : Comparative somatic and visceral antinociception and neurotoxicity of intrathecal bupivacaine, levobupivacaine, and dextropropivacaine in rats. *Anesthesiology* 2006 ; 104 : 1249-1256 (動物実験)
- Crews JC, Weller RS, Moss J, et al : Levobupivacaine for axillary brachial plexus block : a pharmacokinetic and clinical comparison in patients with normal renal function or renal disease. *Anesth Analg* 2002 ; 95 : 219-223 (II-a)
- Kopacz DJ, Helman JD, Nussbaum CE, et al : Comparison of epidural levobupivacaine 0.5% with or without epinephrine for lumbar spine surgery. *Anesth Analg* 2001 ; 93 : 755-760 (I)
- Corvetto MA, Echevarria GC, De La Fuente N, et al : Comparison of plasma concentrations of levobupivacaine with and without epinephrine for transversus abdominis plane block. *Reg Anesth Pain Med* 2012 ; 37 : 633-637 (I)
- Stewart J, Kellett N, Castro D : The central nervous system and cardiovascular effects of levobupivacaine and ropivacaine in healthy volunteers. *Anesth Analg* 2003 ; 97 : 412-416 (I)

-
- 13) Bardsley H, Gristwood R, Baker H, et al : A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and rac-bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1998 ; 46 : 245-249 (I) 1
- 14) Zink W, Graf BM : The toxicity of local anesthetics : the place of ropivacaine and levobupivacaine. *Curr Opin Anesthesiol* 2008 ; 21 : 645-650 (III) 2
- 15) Santos AC : *Obstetric Anesthesia Principle and Practice*. D. Chestnut, Elsevier Mosby, 2004, pp205 (III) 3
- 16) Owen MD, Gautier P, Hood DD : Can ropivacaine and levobupivacaine be used as test doses during regional anesthesia? *Anesthesiology* 2004 ; 100 : 922-925 (I) 4
- 17) Ingelmo PM, Locatelli BG, Sonzogni V, et al : Caudal 0.2% ropivacaine is less effective during surgery than 0.2% levobupivacaine and 0.2% bupivacaine : a double-blind, randomized, controlled trial. *Paediatr Anaesth* 2007 ; 16 : 955-961 (I) 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10
- 11
- 12
- 13
- 14
- 15
- 16
- 17
- 18
- 19
- 20
- 21
- 22
- 23
- 24
- 25
- 26
- 27
- 28
- 29
- 30
- 31
- 32
- 33
- 34
- 35
- 36
- 37
- 38
- 39
- 40
- 41
- 42
- 43
- 44
- 45
- 46
- 47
- 48
- 49
- 50
- 51

ロピバカイン塩酸塩水和物 ropivacaine hydrochloride hydrate

(別名：塩酸ロピバカイン)

●IX 産科麻酔薬の「ロピバカイン塩酸塩水和物」の頁へ

●X 小児麻酔薬の「ロピバカイン塩酸塩水和物」の頁へ

1) 薬理作用

- (1) 作用機序 ◆ロピバカインはアミド型の長時間作用性の局所麻酔薬で、pKa (解離恒数)は 8.1、蛋白結合率は 94%とプビバカインとはほぼ同等であるが、脂溶性はプビバカインより低く、メピバカインやリドカインよりは高い。本薬は、毒性の低いとされる S(-)-エナンチオマーのみから構成されているため、中枢神経毒性の指標とされる痙攣閾値がプビバカインよりも 1.5~2.5 倍高く、レボプビバカインと同等である。心毒性 (催不整脈作用、心収縮力低下、循環虚脱後の蘇生)においても、プビバカインおよびレボプビバカインと比較して、ロピバカインでより毒性が低いとされている¹⁾。ただし、臨床的に同じ麻酔効果を発現するには、ロピバカインはプビバカインやレボプビバカインに比較して 1.3~1.5 倍の用量が必要である。等用量を投与する場合には、ロピバカインの中枢神経毒性や心毒性はプビバカインおよびレボプビバカインよりも低いと考えるべきである。
- (2) 薬効 ◆排泄半減期は 1.8 時間と報告されている。ロピバカインは肝臓で代謝を受けるが、おもにチトクローム P450 の同位酵素である CYP1A2 による。代謝産物はおもに尿中に排泄され、約 1%が未変化体として排泄される。代謝産物の一部は局所麻酔薬としての薬理作用を示すが、その力価はロピバカインよりも弱い。また、ロピバカインは胎盤を通過する。
- (3) 薬物動態 ◆健康成人に 0.75%あるいは 1%ロピバカイン 20mL を硬膜外腔に単独投与したとき、血漿中最高濃度 (C_{max}) は約 0.5 時間後にそれぞれ $1.06 \pm 0.32 \mu\text{g/mL}$ 、 $2.06 \pm 0.61 \mu\text{g/mL}$ に達した。また硬膜外腔から体循環血への吸収は二相性で、吸収半減期はそれぞれ 14 分と約 4 時間であった。硬膜外投与時の最終排泄相の半減期の中央値は 4.2 時間であった。

2) 適応

- (1) 麻酔 (硬膜外麻酔) ◆ 1%製剤, 0.75%製剤
- (2) 麻酔 (伝達麻酔) ◆ 0.75%製剤, 0.2%製剤
- (3) 術後鎮痛 (持続硬膜外投与) ◆ 0.2%製剤
- (4) 浸潤麻酔 ◆ 0.75%製剤, 0.2%製剤

平成 24 年 3 月 16 日付の厚生労働省保険局医療課長通知²⁾によって、ロピバカイン 0.2%製剤の伝達麻酔への使用、ならびに 0.75%あるいは 0.2%製剤の浸潤麻酔への使用を、社会保険診療報酬支払基金に請求することが認められた。ロピバカインの製品添付文書に記載されている効能・効果には変更がなく、厚生労働大臣が承認した適応が拡大されたわけではない。使用法の項で述べるように、ロピバカインによる浸潤麻酔はわが国では適応外使用ではあるが、海外での使用実績が蓄積されており、その有用性について多くの報告があることから、保険請求が認められたものであろう。厚生労働省が支払基金に対して医薬品の適応外使用請求を例外的に認める措置は、「55 年通知」と呼ばれる厚生省保険局長通知³⁾に拠っている。

ロピバカインの適応外使用が保険診療として認められたことは、医師の裁量によって伝達麻酔あるいは浸潤麻酔にロピバカインを使用する根拠となる。仮に保険診療として許容された通常の使用で重篤な事態が発生したとしても、偶発症・合併症と評価され、適応外使用という点から医師の責任が問われる可能性は低いと考えられる。

3) 使用法

- (1) 硬膜外麻酔 ◆ 50%の患者が十分な鎮痛を得ることができる局所麻酔薬濃度 (minimum local anesthetic concentration: MLAC) が無痛分娩で検討された⁴⁾。この報告によると、プビバカインよりも 1.5 倍程度の濃度が必要であった。下肢手術を対象に 0.75%ロピバカインと 0.5%レボプビバカインを比較した研究では、作用発現時間および効果持続時間、運動神経ブロックからの回復時間に有意差は認められなかった⁵⁾。また 0.5%ロピバカイン、0.5%レボプビバカイン、0.5%プビバカインの効果を整形外科手術で比較した研究では、作用発現時間および効果持続時間ともに有意差は認められなかったが、運動神経ブロックの頻度は有意にロピバカインで少なかった⁶⁾。以上より、ロピバカインの麻酔力価はプビバカインおよびレボプビバカインよりも低い (約 2/3 倍) が、プビバカインおよびレボプビバカインの 1.5 倍程度の濃度を使用すれば、麻酔効果はほぼ同等である。
- (2) 伝達麻酔 ◆ 大量の局所麻酔薬を使用することが多いため、局所麻酔薬中毒に常に注意が必要である。長時間のブロックが必要な場合、ロピバカインはプビバカインと比較して中枢神経毒性および心血管毒性が軽微であることから、特に有用性が高い。多くの研究で 0.5%および 0.75%ロピバカインが、0.5%プビバカインと比較して作用発現時間、効果持続時間、ブロック成功率において同等の効果を持つことが示されている⁷⁻⁹⁾。腋窩部腕神経叢ブロックで 0.75%ロピバカイン 40 mL を使用すると、ピンプリック法による知覚神経ブロックの効果持続時間が中央値でほぼ 20 時間持続することが示されている¹⁰⁾。斜角筋間部腕神経叢ブロックで 0.75%もしくは 1%ロピバカイン 20 mL を投与すると無痛時間がそれぞれ 10.7 ± 2 時間、 11 ± 2.4 時間持続⁸⁾。大腿神経と坐骨神経ブロックを併用した整形外科手術では、0.75%ロピバカインをそれぞれ大腿神経に 10 mL、坐骨神経に 15 mL の計 25 mL 使用することで 670 ± 220 分の無痛時間が得られたと報告されている¹¹⁾。

(3) 浸潤麻酔◆手術後の鎮痛を目的として、ロピバカインによる創部の浸潤麻酔が報告されている。膝関節形成術¹²⁻¹⁶⁾、股関節形成術^{12, 16, 17)}、肩関節手術¹⁸⁾などの整形外科領域の手術をはじめとして、鼠径ヘルニア手術¹⁹⁻²¹⁾、胆嚢摘出術²²⁾、結腸直腸手術²³⁾、婦人科開腹手術²⁴⁾、経膈分娩時の会陰切開²⁵⁾、乳房形成術²⁶⁾、乳癌手術²⁷⁾、腹部形成術²⁸⁾、知歯抜歯術²⁹⁾などへの応用が報告されている。

浸潤麻酔に使用されるロピバカインの総投与量は、175 mg (0.25%ロピバカイン 70 mL)²²⁾ から 375 mg (0.75%ロピバカイン 50 mL)^{19, 28)} の幅がある。ロピバカインの投与方法についても、執刀医が術中に実施する一回注入法^{19, 21, 27)}と、多孔性のカテーテルを創部に留置して術後もロピバカインを注入する持続法^{13, 15, 16, 18, 23)}とがある。特に持続法では、創面にロピバカインが直接接触するため、血中へのロピバカインの移行が増加する可能性がある。健康人ボランティアについて、ロピバカインの局所麻酔薬中毒症状(中枢神経症状)が発現する静脈血血漿中総ロピバカイン濃度は平均 $2.2 \pm 0.8 \mu\text{g/mL}$ 、蛋白非結合型ロピバカイン濃度は平均 $0.15 \pm 0.08 \mu\text{g/mL}$ とされている³⁰⁾。ロピバカインによる浸潤麻酔時の静脈血血漿中総ロピバカイン濃度を測定した研究^{15, 16, 18, 19, 21)}は、いずれも $2.2 \mu\text{g/mL}$ よりもはるかに低い C_{max} を報告しており、臨床的にも術中・術後に局所麻酔薬中毒症状を認めた例はない。しかしながら、ロピバカイン 150 mg (0.5% × 30 mL) を一回注入法によって鼠径ヘルニア手術中の浸潤麻酔に用いた報告²¹⁾によれば、血漿中ロピバカイン濃度は投与 30~60 分後に C_{max} $0.5 \mu\text{g/mL}$ に達し、その後 2 時間の観察時間中にはほとんど低下しなかったとしており、術後さらに局所麻酔薬を追加投与する際には注意を要する。

4) 注意点

(1) ロピバカイン中毒に伴う心血管系症状◆ロピバカインによる神経ブロック実施中には偶発的な血管内注入が起こる可能性があり、その結果、全身痙攣、不整脈、心停止などが起こりうる。実際 2003~2008 年の間に、7 例の心停止が海外で、1 例の心停止が本邦で報告されている。その全てで蘇生に成功しているが、1 例は蘇生に難渋し、アドレナリンの静注を $1 \text{ mg} \times 1$ 回、 $2 \text{ mg} \times 2$ 回、 $5 \text{ mg} \times 2$ 回の総量 15 mg 必要とした³¹⁾。この症例では、低体温療法を併用したにもかかわらず、脳に低酸素性変化を認めた。ヒトが全身性痙攣を示す血漿中総ロピバカイン濃度は $1.4 \sim 3.6 \mu\text{g/mL}$ ¹¹⁾と推定されており、これ以上では心停止の危険がある。 $5.6 \mu\text{g/mL}$ の高い血漿中ロピバカイン濃度でも中枢神経毒性および心毒性を示さなかったとの報告³²⁾もあるが、過量投与および血管内注入によって局所麻酔薬中毒が生ずる可能性を常に考えておく必要がある。

(2) 血管内誤注入◆健康ボランティアを対象とした研究では、0.5%ロピバカインまたはレボプピバカインをそれぞれ血管内注入したとき、中枢神経症状が出現しはじめる投与量はそれぞれ $39.2 \pm 17.54 \text{ mg}$ (7.84 mL)、 $36.9 \pm 8.55 \text{ mg}$ (7.38 mL)であった³³⁾。これよりも低用量の局所麻酔薬使用で中枢神経症状が出現するのは、かなり大量の局所麻酔薬が血管内に注入されたときに限られる。

5) 参考文献

(本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している：I：ランダム化比較試験、II-a：非ランダム化比較試験、II-b：コホート研究または症例対照研究、II-c：時系列研究または非対照実験研究、III：権威者の意見、記述疫学)

- Ohmura S, Kawada M, Ohta T, et al : Systemic toxicity and resuscitation in bupivacaine-, levobupivacaine-, or ropivacaine-infused rats. *Anesth Analg* 2001 ; 93 : 743-748 (動物実験)
- 厚生労働省保険局医療課長通知, 保医発 0316 第 1 号. 平成 24 年 3 月 16 日 医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて. 情報提供事例番号 262, 263 (Ⅲ) (http://www.hospital.or.jp/pdf/14_20120316_01.pdf)
- 厚生省保険局長通知, 保発第 51 号. 昭和 55 年 9 月 3 日 保険診療における医薬品の取扱いについて (Ⅲ) (http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/10/dl/s1027-16e_0004.pdf)
- Polley LS, Columb MO, Naughton NN, et al : Relative analgesic potencies of ropivacaine and bupivacaine for epidural analgesia in labor implications for therapeutic indexes. *Anesthesiology* 1999 ; 90 : 944-950 (I)
- Peduto VA, Baroncini S, Montanini S, et al : A prospective, randomized, double-blind comparison of epidural levobupivacaine 0.5% with epidural ropivacaine 0.75% for lower limb procedures. *Eur J Anaesthesiol* 2003 ; 20 : 979-983 (I)
- Casati A, Santorsola R, Aldegheri G, et al : Intraoperative epidural anesthesia and postoperative analgesia with levobupivacaine for major orthopedic surgery : a double-blind, randomized comparison of racemic bupivacaine and ropivacaine. *J Clin Anesth* 2003 ; 15 : 126-131 (I)
- Bertini L, Tagariello V, Mancini S, et al : 0.75% and 0.5% ropivacaine for axillary brachial plexus block : a clinical comparison with 0.5% bupivacaine. *Reg Anesth Pain Med* 1999 ; 24 : 514-518 (I)
- Casati A, Fanelli G, Cappelleri G, et al : A clinical comparison of ropivacaine 0.75% ropivacaine 1% or bupivacaine 0.5% for interscalene brachial plexus anaesthesia. *Eur J Anaesth* 1999 ; 16 : 784-789 (I)
- Liisanantti O, Luukkonen J, Rosenberg PH : High-dose bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in axillary brachial plexus block. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004 ; 48 : 601-606 (I)
- 山本 健, 浜谷和雄, 天野 勝, 他 : 長時間作用性局所麻酔薬 塩酸ロピバカインによる腕神経叢ブロックの至適投与量の検討—第 II 相試験—。臨床医薬 1999 ; 15 : 1137-1154 (II-b)
- Petitjeans F, Mion G, Puidupin M, et al : Tachycardia and convulsions induced by accidental intravascular ropivacaine injection during sciatic block. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002 ; 46 : 616-617 (症例報告)
- Breindahl T, Simonsen O, Hindersson P, et al : Autologous blood transfusion after local infiltration analgesia with ropivacaine in total knee and hip arthroplasty. *Anesthesiol Res Pract* 2012 : 458795 (II-c)
- Andersen LO, Husted H, Kristensen BB, et al : Analgesic efficacy of subcutaneous local anaesthetic wound infiltration in bilat-

- eral knee arthroplasty: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010 ; 54 : 543-548 (I) 1
- 14) Gill I, Gallagher K, Busch CA : Is peri-articular multimodal drug infiltration in knee arthroplasty safe when used in conjunction 2
with autologous retransfusion drains? *Ann R Coll Surg Engl* 2010 ; 92 : 335-337 (II-c) 3
- 15) Essving P, Axelsson K, Kjellberg J, et al : Reduced morphine consumption and pain intensity with local infiltration 4
analgesia(LIA) following total knee arthroplasty. *Acta Orthop* 2010 ; 81 : 354-360 (II-c) 4
- 16) Bianconi M, Ferraro L, Traina GC, et al : Pharmacokinetics and efficacy of ropivacaine continuous wound instillation after joint 5
replacement surgery. *Br J Anaesth* 2003 ; 91 : 830-835 (II-c) 6
- 17) Lunn TH, Husted H, Solgaard S, et al : Intraoperative local infiltration analgesia for early analgesia after total hip arthroplasty: a 7
randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Reg Anesth Pain Med* 2011 ; 36 : 424-429 (I) 7
- 18) Gottschalk A, Burmeister MA, Radtke P, et al : Continuous wound infiltration with ropivacaine reduces pain and analgesic re- 8
quirement after shoulder surgery. *Anesth Analg* 2003 ; 97 : 1086-1091 (II-c) 9
- 19) Pettersson N, Emanuelsson BM, Reventlid H, et al : High-dose ropivacaine wound infiltration for pain relief after inguinal her- 10
nia repair : a clinical and pharmacokinetic evaluation. *Reg Anesth Pain Med* 1998 ; 23 : 189-196 (II-c) 11
- 20) Pettersson N, Berggren P, Larsson M, et al : Pain relief by wound infiltration with bupivacaine or high-dose ropivacaine after 12
inguinal hernia repair. *Reg Anesth Pain Med* 1999 ; 24 : 569-575 (I) 12
- 21) Mulroy MF, Burgess FW, Emanuelsson BM : Ropivacaine 0.25% and 0.5%, but not 0.125%, provide effective wound infiltration 13
analgesia after outpatient hernia repair, but with sustained plasma drug levels. *Reg Anesth Pain Med* 1999 ; 24 : 136-141 (I) 14
- 22) Johansson B, Glise H, Hallerback B, et al : Preoperative local infiltration with ropivacaine for postoperative pain relief after cho- 15
lecystectomy. *Anesth Analg* 1994 ; 78 : 210-214 (II-c) 15
- 23) Beaussier M, El'Ayoubi H, Schiffer E, et al : Continuous preperitoneal infusion of ropivacaine provides effective analgesia and 16
accelerates recovery after colorectal surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesthesiology* 2007 ; 107 : 17
461-468 (I) 18
- 24) Updike GM, Manolitsas TP, Cohn DE, et al : Pre-emptive analgesia in gynecologic surgical procedures: preoperative wound in- 19
filtration with ropivacaine in patients who undergo laparotomy through a midline vertical incision. *Am J Obstet Gynecol* 2003 ; 20
188 : 901-905 (II-c) 20
- 25) Schinkel N, Colbus L, Soltner C, et al : Perineal infiltration with lidocaine 1%, ropivacaine 0.75%, or placebo for episiotomy re- 21
pair in parturients who received epidural labor analgesia: a double-blind randomized study. *Int J Obstet Anesth* 2010 ; 19 : 293- 22
297 (I) 23
- 26) Kakagia D, Fotiadis S, Tripsiannis G : Levobupivacaine versus ropivacaine infiltration analgesia for mastopexy: a comparative 24
study of 2 long-acting anesthetic drugs in infiltrative anesthesia for mastopexy. *Ann Plast Surg* 2005 ; 55 : 258-261 (I) 24
- 27) Albi-Feldzer A, Mouret-Fourme EE, Hamouda S, et al : A double-blind randomized trial of wound and intercostal space infil- 25
tration with ropivacaine during breast cancer surgery: effects on chronic postoperative pain. *Anesthesiology* 2013 ; 118 : 318-326 26
(I) 27
- 28) Kakagia DD, Fotiadis S, Tripsiannis G, et al : Postoperative analgesic effect of locally infiltrated levobupivacaine in fleur-de-Lys 28
abdominoplasty. *Aesthetic Plast Surg* 2007 ; 31 : 128-132 (II-c) 28
- 29) Brkovic BM, Zlatkovic M, Jovanovic D, et al : Maxillary infiltration anaesthesia by ropivacaine for upper third molar surgery. 29
Int J Oral Maxillofac Surg 2010 ; 39 : 36-41 (II-c) 30
- 30) Knudsen K, Beckman Suurkula M, Blomberg S, et al : Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, 31
bupivacaine and placebo in volunteers. *Br J Anaesth* 1997 ; 78 : 507-514 (II-c) 31
- 31) Lascarrou J-B, Thibaut F, Malinovsky JM : Cardiac arrest after axillary plexus anaesthesia with ropivacaine in a chronic kidney 32
failure dialysis patient. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008 ; 27 : 495-498 (症例報告) 33
- 32) Behnke H, Worthmann F, Cornelissen J, et al : Plasma concentration of ropivacaine after intercostal blocks for video-assisted 34
thoracic surgery. *Br J Anaesth* 2002 ; 89 : 251-253 (I) 34
- 33) Stewart J, Kellett N, Castro D : The central nervous system and cardiovascular effects of levobupivacaine and ropivacaine in 35
healthy volunteers. *Anesth Analg* 2003 ; 97 : 412-416 (I) 36

麻酔薬および麻酔関連薬 使用ガイドライン 第3版

公益社団法人日本麻酔科学会
2016年11月25日(第3版 第4訂)

章目次

第3版第4訂にあたって	2
第3版第4訂責任者小委員会委員一覧	2
提供形態・入手法・更新・パブリックコメント	3
PDF ファイルの「しおり」機能の使用方法	4
薬物名表記と索引での扱い方	4
I. 催眠鎮静薬	5
第3版 第4訂(2016.11.25) : 16項目	
II. 鎮痛薬・拮抗薬	41
第3版 第4訂(2015.3.13) : 17項目	
III. 静脈関連薬	86
第3版 第4訂(2015.3.13) : 4項目	
IV. 吸入麻酔薬	99
第3版 第4訂(2015.3.13) : 9項目	
V. 局所麻酔薬	123
第3版 第4訂(2015.3.13) : 8項目	
VI. 筋弛緩薬・拮抗薬	141
第3版 第4訂(2016.8.19) : 7項目	
VII. 輸液・電解質液	159
第3版 第4訂(2015.3.13) : 13項目	
VIII. 循環作動薬	183
第3版 第4訂(2015.3.13) : 40項目	
IX. 産科麻酔薬	279
第3版 第4訂(2015.3.13) : 38項目	
X. 小児麻酔薬	394
第3版 第4訂(2016.8.19) : 23項目	
XI. ペイン	458
第3版 第4訂(2015.3.13) : 64項目	
XII. その他	620
第3版 第4訂(2015.3.13) : 34項目	
更新履歴	709
執筆者一覧	724

- 各章の扉に項目目次が掲載されているので参照されたい。
- 章目次には各章の最終作成(改訂)日を示してある。詳細は巻末の更新履歴を参照されたい。

第3版 第4訂にあたって

このガイドラインは、2003年初版が厚生労働省の支援で与五沢利夫先生を中心にして刊行され、第2版が2005年に、第3版が2009年に改訂された。前回責任者の白石義人先生は、「適応外使用に関して根拠を与えるという意味でガイドラインの位置づけは重要性を増した。」と書かれている。

2014年、東京地区の大学病院で起こったプロポフォールの医療事故に関する報道から、いわゆる禁忌薬の使用については社会の注目の的となった。

薬理作用に基づいて処方した適応外使用が、医師の裁量権の範囲であることは、昭和55年9月3日付保発第51号厚生省保険局長通知「保険診療における医薬品の取扱いについて」で認められている。一方で、禁忌とされる薬剤の使用をガイドライン上でどれだけ容認するかは、大きな問題である。今回の改訂においてもいくつかの薬剤において問題となったが、実際の医療現場において禁忌薬を使用する場合には、同意書などインフォームドコンセントを取って使用するのが現時点での最善策といえるかも

しれない。こうした時代であるがゆえに、ガイドラインの持つ意味は今後もより大きくなっていくと考えられる。

第3版以降は麻酔科学会ホームページ上で閲覧可能とし、製本の印刷配布は行わないこととなった。当ガイドラインは意見情報を随時収集し対応していくものであり、常時パブリックコメントを受けつけている。今後も修正を行って、多くの日本麻酔科学会員の日常診療、ひいては医学の発展に役立つことを期待したい。

最後になりましたが、このガイドラインの作成に尽力してくださった多くの執筆者や監修の先生、関係者の方々に感謝いたします。

2015年3月吉日

日本麻酔科学会 安全委員会
医薬品ガイドライン改定ワーキンググループ
ワーキンググループ長 竹内 護

医薬品ガイドライン改定ワーキンググループ

ワーキンググループ長 竹内 護

山蔭 道明	奥田 泰久	中尾 正和	加藤 孝澄
齋藤 洋司	中塚 秀輝	森松 博史	稲田 英一
奥富 俊之	長櫓 巧	讃井 将満	

医薬品適正評価対策専門部会

部会長 白石 義人	
中馬 理一郎	奥田 泰久
北村 晶	岩崎 達雄

麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第3版の提供形態と入手法

《提供形態》

本ガイドラインの初版ならびに第2版は、印刷した製本冊子の形態をとっていたが、今回改訂の第3版より、迅速なアップデートを図るために、印刷配布を行わずに、PDF データを作成して提供することに変更し、日本麻酔科学会ホームページで閲覧ならびにダウンロード可能とすることにした。

《PDF の公開 URL》

- ・日本麻酔科学会 / 指針・ガイドライン URL <http://www.anesth.or.jp/guide/index.html>
(上記アドレス部分は外部にリンクしている。クリックすると外部に接続するが、その際、警告メッセージが表示されることがある)

麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第3版の更新とパブリックコメント

《更新スケジュールと更新方法》

- 本ガイドラインの更新は、特にスケジュールを定めず適宜行う予定である。更新状況は、上記 URL にて確認されたい。
- 通常の更新は、サプリメント(補遺) PDF の作成・追記の形で行う。サプリメント PDF は、上記 URL から入手されたい。
- 1年に1回、本編 PDF にサプリメントの内容を反映させて、本編 PDF を改訂する予定である。
- 更新履歴は、後付けの更新履歴ページを参照されたい。

《パブリックコメント》

本ガイドラインの初版ならびに第2版では、製本冊子の発行時にパブリックコメントを募集し、適宜反映したが、今回改訂の第3版では、パブリックコメントを日本麻酔科学会ホームページにて常時受け付け、適宜反映させる方針に変更した。

- ・日本麻酔科学会 / 指針・ガイドライン URL <http://www.anesth.or.jp/guide/index.html>
(上記アドレス部分は外部にリンクしている。クリックすると外部に接続するが、その際、警告メッセージが表示されることがある)

《参考》添付文書情報の入手方法

薬剤の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構のウェブページより入手可能である。

下記サイトの医薬品関連情報ページの左端メニューから「添付文書情報(医療用医薬品)」を選び、「医療用医薬品の添付文書情報(検索ページ)」に進むと、添付文書の検索・閲覧・データのダウンロードが可能である。

- ・独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 / 医薬品関連情報 URL <http://www.info.pmda.go.jp/iyaku.html>
(上記アドレス部分は外部にリンクしている。クリックすると外部に接続するが、その際、警告メッセージが表示されることがある)

更新履歴

- 2009.12.25 第3版 成人領域(I章～VIII章) 公開
- 2010.7.30 2010年 第1補遺(第3版 初訂) 公開
(新規追加1項目, 改訂3項目, 執筆者一覧更新)
- 新規) VI. 筋弛緩薬・拮抗薬: スガマデクス ナトリウム
本邦における承認取得, 販売開始にあたり, 新たに項目を追加した。
- 改訂) VII. 輸液・電解質液: 膠質輸液 / ヒドロキシエチルデンプン配合剤
p.167 (輸-11) 「2) 適応」に「(5) その他, 重症患者管理における相対的な循環血液量低下」を追加した。
「3) 用法 (1) 成人②」にある高分子量製剤, 中分子量製剤, 低分子量製剤の平均分布量を変更した。
「同④」の最終部にある腎機能障害に関する部分を変更し, 対応する文献 4, 5 を新文献に変更した。「同
⑦」の「分子量 450,000Da の製剤」を「高分子量ヒドロキシエチルデンプン製剤」に変更し, 「分子量が約
1/7 であり,」を削除した。「3) 用法 (2) 小児」の「通常体重 kg あたり, 10mL 以内を用いる。」を削除した。
p.168 (輸-12) 旧文献 4, 5 を削除し, 新文献を 4 として挿入し, 以降, 文献番号をずらした。
- 改訂) VII. 輸液・電解質液: D-マンニトール
p.178 (輸-22) 文献 2, 5, 7, 10 のエビデンス評価表記を追加または変更するとともに, 文献 9 を変更した。
- 改訂) VIII. 循環作動薬: エフェドリン塩酸塩
p.209 (循-29) 4) 注意点の「(2) 禁忌」を「(2) 慎重投与」に変更し, 「③慎重投与」を削除し, 「(2) の③
の a) ~ f)」をそれぞれ「(2) の③~⑧」に変更した。
- 更新) 執筆者一覧(第3版)
- 2012.3.30 第3版 第2訂 産科・小児領域(IX章, X章) 公開
産科・小児領域の公開に伴い, 一部改訂
(新規 61 項目, 改訂 5 項目, 執筆者一覧更新)
- 新規) IX. 産科麻酔薬(37 項目), X. 小児麻酔薬(24 項目)
- 改訂) II. 鎮痛薬・拮抗薬: フェンタニル塩酸塩
p.59 (痛-22) 「1) 薬理作用 (2) 薬効」の 3 段落目の「一般に積極的な気道管理が可能な手術室や回復
室, そして ICU での術後鎮痛の使用に限定される。呼吸状態のモニタリング下であれば硬膜外投与も可
能である³⁾。」を「一般に積極的な気道管理が可能な部署で麻酔科医が使用することが望ましい。」に変更
し, 文献 3 を削除し, 以降, 文献番号をずらした。
- 改訂) II. 鎮痛薬・拮抗薬: ブプレノルフィン塩酸塩
p.65 (痛-28) 「4) 注意点 (1) 禁忌」の「⑥妊婦または妊娠している可能性のある婦人」を削除した。
p.66 (痛-29) 「(3) 妊産婦, 授乳婦等」を削除し, 以降, 番号をずらした。
- 改訂) V. 局所麻酔薬: リドカイン塩酸塩
p.132 (局-11) 「3) 用法」の冒頭に, 使用状況と局所麻酔薬中毒の回避法と対処法を追加した。「4) 注
意点 (1) 基本的注意点」の「②硬膜外・中枢神経疾患および脊髄脊髄に腫瘍ないし結核等がある患者
では, 病状が増悪することがある。」「③血液凝固障害や抗凝固薬投与中の患者では, 血腫形成や脊髄
への障害をきたすことがあり, 脊柱に著明な変形がある場合は脊髄や神経の損傷を起こすことがある。」「⑤
アルカリ性注射液(炭酸水素ナトリウム液等)との配合により, リドカインが析出する。」を削除した。
- 改訂) V. 局所麻酔薬: ロピバカイン塩酸塩水和物
p.137 (局-16) 「4) 注意点」に「(2) 血管内誤注入」を追加した。
- 改訂) VIII. 循環作動薬: アドレナリン
p.188 (旧 p.186) (循-6) 「3) 用法 (7) 局所麻酔薬の血管内誤投与の早期診断」の調製法を「10mL
に対して 0.2mL」を「20mL に対して 0.1mL」に変更した。
- 更新) 執筆者一覧(第3版)
- 2012.10.31 第3版 第3訂 ペイン・その他領域(XI章, XII章) 公開
ペイン・その他領域の公開に伴い, 一部改訂
(新規 107 項目, 改訂 3 項目, 執筆者一覧更新)
- 新規) XI. ペイン(75 項目), XII. その他(32 項目)
- 改訂) II. 鎮痛薬・拮抗薬: フェンタニル塩酸塩
p.60 (痛-23) 「3) 用法 (フェンタニル注射液について) (2) 激しい疼痛(術後疼痛, 癌性疼痛など)に
対する鎮痛②硬膜外投与」の「術後痛に対しては, 25~100 μ g を単回投与し, 25~100 μ g/hr で持続投
与を行う⁶⁾。」を「a) 術後痛 ◆添付文書では, 25~100 μ g を単回投与し, 25~100 μ g/hr で持続投与すると
あるが, 本邦における臨床用量より明らかに多い。少なくとも初期投与量はより減量し, 呼吸数など患者の
臨床症状を観察しながら増減する。」に変更した。

改訂)IX. 産科麻酔薬：フェンタニルクエン酸塩

p.336 (産-56) 「3) 用法(フェンタニル注射液について) (2) 激しい疼痛(術後疼痛など)に対する鎮痛②硬膜外投与」の「術後痛に対しては、25~100 µg を単回投与し、25~100 µg/hr で持続投与を行う⁴⁾。」を「a) 術後痛◆添付文書では、25~100 µg を単回投与し、25~100 µg/hr で持続投与するとあるが、本邦における臨床用量より明らかに多い。少なくとも初期投与量はより減量し、呼吸数など患者の臨床症状を観察しながら増減する。」に変更した。

改訂)X. 小児麻酔薬：フェンタニルクエン酸塩

p.422 (児-34) 「3) 用法(フェンタニル注射液について) (2) 激しい疼痛(術後疼痛、癌性疼痛など)に対する鎮痛②硬膜外投与」の「術後痛に対しては、25~100 µg を単回投与し、25~100 µg/hr で持続投与を行う⁷⁾。」を「a) 術後痛◆添付文書では、25~100 µg を単回投与し、25~100 µg/hr で持続投与するとあるが、本邦における臨床用量より明らかに多い。少なくとも初期投与量はより減量し、呼吸数など患者の臨床症状を観察しながら増減する。」に変更した。

更新)執筆者一覧(第3版)

2015.3.13 第3版第4訂

一部改訂(新規6項目, 削除21項目, 改訂)

新規)IV. 吸入麻酔薬(1項目: デスフルラン), IX. 産科麻酔薬(1項目: スガマデクスナトリウム), X. 小児麻酔薬(1項目: デスフルラン), XI. ペイン(1項目: トラマドール塩酸塩 / アセトアミノフェン合剤), XII. その他(2項目: アルガトロバン, トラネキサム酸)

削除)III. 静脈麻酔薬(1項目: デクスメトミジン), IV. 吸入麻酔薬(1項目: ハロタン), VI. 筋弛緩薬・拮抗薬(1項目: バンクロニウム臭化物), VIII. 循環作動薬(1項目: トラゾリン塩酸塩), X. 小児麻酔薬(2項目: イソフルラン, スキサメニウム塩化物水和物), XI. ペイン[12項目: エスタゾラム, オキサゾラム, ジアゼパム, ゴピクロン, トリアゾラム, ニトラゼパム, ヒドロキシジンパモ酸塩(塩酸塩), フルニトラゼパム, フルラゼパム塩酸塩, プロチゾラム, 桂枝加朮附湯エキス, ブシ(附子)末]

改訂)I. 催眠鎮静薬：オキサゾラム

p.8 (眠-4) 3) 用法の(2)麻酔前投薬に、「ただし、添付文書上は体重50kgであれば100mgまで可ということではあるが、不眠時使用量が1回20mgまでであること、また臨床試験でも1日量60mgまでの投与実績しかないことに留意すべきである。」を追加した。

改訂)I. 催眠鎮静薬：ジアゼパム

p.10 (眠-6) 1) 薬理作用の(2)薬効に「④催眠増強作用」を追加し、(3)薬物動態に解説文を追加した。2) 適応に、「(3)心身症(消化器疾患, 循環器疾患, 自律神経失調症, 更年期障害, 腰痛症, 頸肩腕症候群)」「(9)その他:①痛みに伴う不安, 不眠, ②緊張性頭痛, 顎関節症, 腰痛症などの筋緊張を伴う痛み, ③急性痛, 神経障害性痛, 癌性痛に伴う不安, 不眠」を新たに追加し、(4)次の状態における痙攣の抑制: 癲癇様重積状態, 有機リン中毒, カーバメート中毒に、用法を追加した。

p.11 (眠-7) 4) 注意点(1)基本的注意点の②その他に、「g) 過剰投与の場合は、対症処置とともにフルマゼニル(0.2~1mg)を投与する。」を追加した。

改訂)I. 催眠鎮静薬：デクスメトミジン塩酸塩

p.17 (眠-13) 添付文書の改訂に伴い、2)適応と3)用法を大幅に改訂した。

改訂)I. 催眠鎮静薬：ニトラゼパム

p.21 (眠-17) 2) 適応の「(1)不眠症」を「(1)不眠症(特に、中途覚醒や早朝覚醒など睡眠の維持に問題のあるタイプの不眠症)」に変更した。4) 注意点の(1)基本的注意点の解説中、「転倒・転落²⁾や」を加えて「眠気, 注意力・集中力・反射運動神経の低下をきたすことがあるため、転倒・転落²⁾や自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意する。」のように変更した。(4)副作用に、「眩暈, 頭痛, 脱力が生じる」を追加した。

改訂)I. 催眠鎮静薬：ヒドロキシジンパモ酸塩, ヒドロキシジン塩酸塩

p.22 (眠-18) 1) 薬理作用(1)作用機序に「②第1世代抗ヒスタミン薬はH₁受容体拮抗作用以外にも、中枢神経作用, 抗嘔吐作用, 抗コリン作用などを持つ。このため現在では抗アレルギー性疾患以外に使用されることが多く、ヒドロキシジンは鎮静薬, 制吐薬としても使われている。」を追加した。2) 適応の解説中、「近年、頻尿・知覚過敏・尿意切迫感・膀胱痛などの症状を呈する原因不明の難治性疾患である間質性膀胱炎に対するヒドロキシジンの有用性が報告されており⁵⁾、ペインクリニック領域で有効な可能性がある。」を追加した。3) 用法に、新たに「(1)基本的注意」として、剤形や用量に関する説明を挿入し、元の(1)以降の番号にずらした。

p.23 (眠-19) (4)副作用の③に、「QT延長の原因がhERGチャネルの阻害であることが近年示唆されている¹¹⁾」を追加し、④として新たに「④稀ではあるが重篤な皮膚症状を伴う副作用として、急性汎発性発

疹性膿疱症¹²⁾、ヒビ症候群¹³⁾が報告されている。」を追加した。

改訂)I. 催眠鎮静薬：フルニトラゼパム

p.25 (眠-21) 1) 薬理作用 (2) 薬効を「ジアゼパムの約 10 倍¹⁾、ニトラゼパムの約 0.9 倍の力価を有し、副作用発現率はニトラゼパムの約 0.6 倍²⁾とされる。」に変更した。2) 適応 (1) 中の「不眠症」を「不眠症(特に、中途覚醒や早朝覚醒など睡眠の維持に問題のあるタイプの不眠症)」に変更し、(2)に「緩和ケアにおける鎮静⁴⁾」を追加した。3) 使用法 (2) 注射時に「緩和ケアにおける鎮静時」を追加した。4) 注意点の (1) 基本的注意点の解説中、「転倒・転落⁶⁾や」を加えて「眠気、注意力・集中力・反射運動神経の低下をきたすことがあるため、転倒・転落⁶⁾や自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意する。」のように変更した。(3) 副作用の①に「眩暈、脱力が生じる」を追加した。

改訂)I. 催眠鎮静薬：フルマゼニル

p.27 (眠-23) 2) 適応 (2) 中の「～逆説反応の消失³⁾」を「～逆説反応の治療^{3,6)}」に変更し、新たに「(3) 意識障害の鑑別とベンゾジアゼピン中毒患者の診断と治療⁷⁾」を追加し、元の (3) 以降の番号をずらした。

p.28 (眠-24) 4) 注意点 (1) 基本的注意点②の a) 中の「手術または検査時に」を「手術または検査時、あるいは前投薬として」に変更した。(3) 副作用に、新たに「②冠動脈疾患患者で左室拡張終末期圧が上昇している場合には、さらに上昇する場合があります、少量から開始し、必要量を投与する¹⁹⁾。」を挿入し、元の②以降の番号をずらし、旧②中の「ICU 領域における高血圧症患者では～」を新③「高血圧症患者では～」に変更した。旧③中の「～興奮などがみられる～」を新④「～興奮や痙攣などがみられる～」に変更した。

改訂)I. 催眠鎮静薬：プロチゾラム

p.32 (眠-28) 4) 注意点 (1) 基本的注意点にあった「③併用注意」を移動して、「(9) 併用注意」とした。

p.33 (眠-29) 4) 注意点に、新たに「(6) 小児」を挿入し、元の (6) 以降の番号をずらした。

改訂)I. 催眠鎮静薬：ミダゾラム

p.38 (眠-34) 1) 薬理作用 (2) 薬効を「鎮静作用、睡眠作用、麻酔増強・筋弛緩作用、抗痙攣作用、大脳辺縁系に対する抑制作用を持つ。」に変更した。(3) 薬物動態の①の解説を追加し、⑤を「⑤胎盤通過性、胎児循環への移行、乳汁中への移行が認められる。」に変更した。2) 適応に新たに「(5) 痙攣の治療」を追加した。3) 使用法は、元の (1)～(4) の内容を、「(1) 麻酔前投薬と全身麻酔の導入および維持²⁾」、「(2) 集中治療における人工呼吸中の鎮静⁷⁾」、「(3) 局所麻酔時の鎮静²⁾」に整理するとともに解説を追加した。

p.39 (眠-35) 3) 使用法に、新たに「(4) 痙攣の治療」を追加した。元の 4) 注意点の (1)～(4) の内容を、(1)～(8) に整理するとともに内容を次のように変更した：「(1) 用量調節」を新たに追加して元の「(4) 高齢者」を吸収し、元の「(2) 禁忌」を (8) に移し、元の「②急性狭隅角緑内障のある患者」、「③重症筋無力症のある患者」、「⑤ショックの患者、昏睡の患者、バイタルサインの抑制がみられる急性アルコール中毒の患者」を削除した。

改訂)II. 鎮痛薬・拮抗薬：インドメタシン

p.42 (痛-2) 1) 薬理作用 (1) 作用機序を変更した。4) 注意点の内容を整理して並び替え、「(6) 小児」を削除した。

改訂)II. 鎮痛薬・拮抗薬：ケトプロフェン

p.52 (痛-12) 1) 薬理作用 (3) 薬物動態では、カプセル剤に関する内容を削除し、注射剤とテープ剤について大幅に改訂した。2) 適応と 3) 使用法では、カプセル剤に関する内容を削除した。

p.53 (痛-13) 4) 注意点 (基本的注意点) の②を「②慎重投与」、③を「③併用注意」として簡条書きに整理した。(3) 副作用の③と④を簡条書きに整理した。

改訂)II. 鎮痛薬・拮抗薬：フェンタニルクエン酸塩

p.63 (痛-23) バッカル錠・舌下錠に関する内容を追加した。3) 使用法の末尾に、(4) 貼付剤による鎮痛、(5) バッカル錠、舌下錠による鎮痛、を追加し、この (4) と (5) の詳細に関しては、ペインの頁を参照するように案内文を追加した。

改訂)II. 鎮痛薬・拮抗薬：ブプレノルフィン塩酸塩

p.69 (痛-29) 貼付剤に関する内容を追加した。2) 適応で、元の「(1) 各種癌、心筋梗塞症における鎮痛」を「(1) 各種癌における鎮痛」と「(2) 心筋梗塞症における鎮痛」に分割するとともに「(5) 非オピオイド鎮痛剤で治療困難な変形性関節症ならびに腰痛症に伴う慢性痛における鎮痛」を追加し、それぞれ剤形による適応を示した。3) 使用法に「(4) 貼付剤」を追加した。

改訂)III. 静脈関連薬：ケタミン塩酸塩

p.87 (静-2) 1) 薬理作用 (1) 作用機序を変更した。(2) 薬効の「①麻酔・鎮痛作用」を「鎮痛作用は麻酔作用より少ない投与量で発現する³⁾。皮膚、筋肉、骨などの体性神経系の痛みに対し強い鎮痛作用を持ち、手術に必要な無痛状態が得られる。」に変更した。④その他の作用の d) に「最近の研究から、適切な呼吸管理のもとにケタミンを使用する場合、頭蓋内圧上昇は認められないと報告されている⁴⁾」を追加した。(3) 薬物動態を変更した。2) 適応の冒頭の解説を「添付文書上、手術・検査および処置時の全身麻酔お

および吸入麻酔の導入に使用できる。検査・処置時や区域麻酔における鎮痛・鎮静にも使用される。」に変更し、(1)以降を整理して並べ替えた。3) 使用法では、元の「(1)手術、検査、および処置時の麻酔」は、「①投与量」の解説と「②注意事項」を削除し、「(1)全身麻酔および吸入麻酔の導入」に変更した。元の「(2)外科手術後の鎮痛、熱傷の処置時の鎮痛」を削除した。新たに「(2)検査・処置時の鎮静」、「(3)プロポフォルとの併用による鎮静」、「(4)電気痙攣療法の際の麻酔」を追加した。

- p.88 (静-3) 4) 注意点(1) 基本的注意点の④を、元の「④ケタミンは、口腔内および気道分泌物を増加させ、気道閉塞・喉頭痙攣誘発の危険性因子となるため、分泌物抑制薬としてアトロピンの事前投与が推奨される。」から「④ケタミン投与後の有害事象として、筋緊張の亢進と嘔気・嘔吐が高頻度に認められる。喉頭痙攣や口腔・気道分泌物の増加は稀であるため、アトロピンの事前投与は必ずしも必要ない³⁾。」に変更した。(2)薬物相互作用で、元の「②β遮断薬」と「③急性・慢性アルコール中毒患者」を削除した。(3)禁忌の中にあつた慎重投与の「①急性・慢性アルコール中毒患者」と「②β遮断薬を使用中の患者」を(4)慎重投与に移動し、以降の番号をずらした。「③痙攣および痙攣性疾患患者」を「③痙攣発作の既往歴のある患者」に変更した。(5)副作用①重大な副作用 a) 急性心不全を「急性心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。」のように変更した。c) 痙攣に元あつた「ケタミンによる麻酔時には咽喉頭反射が維持されているので、咽喉頭に機械的刺激を与えると、喉頭痙攣を生じることがある。」を削除した。d) 覚醒時反応の内容を「浮遊感覚、鮮明な夢(悪夢など)、幻覚、譫妄状態などが出現する。これらの現象は小児より成人に、男性より女性に多いとされている¹²⁾。悪夢や幻覚は覚醒により消失するが、ケタミン使用の数週間後まで再発(flashbacks)の報告がある¹⁾。覚醒時反応の予防として、ジアゼパム(0.15~0.3mg/kg)などのベンゾジアゼピン系鎮静薬やバルビツール酸系鎮静薬を併用投与する¹⁾。」のように変更した。②その他の副作用の d) その他を変更した。(6)高齢者では、「特に外来患者に対して、難治性疼痛の治療目的で投与する場合は十分に観察時間を設け、診察の後、帰宅を許可する。」を削除した。

改訂)Ⅲ. 静脈関連薬：ドロペリドール

- p.90 (静-5) 1) 薬理作用の(2)薬効の③の解説に「ドロペリドールの術後嘔気と術後嘔吐の予防効果は同等であるが、その作用時間は短い⁵⁾。」を追加した。2) 適応(1)制吐作用を、「ドロペリドールの使用量は2.5mgを超えない。術後嘔気嘔吐ハイリスク群ではデキサメタゾン8mgと併用する⁶⁾。」に変更した。(2)硬膜外微量オピオイド注入の際の嘔気・嘔吐の予防の2文目を「米国食品医薬品局(FDA)は2001年12月に、2.5mgを超えるドロペリドールの使用に関して警告文を発出し、ドロペリドールの適応を制吐薬のみに限定した⁷⁻¹⁰⁾。」のように変更した。3) 使用法(1)制吐薬の解説に、「小児(>2歳)では10μg/kgを静注する¹¹⁾。」を追加し、3文目にあつた術後嘔気・嘔吐予防での使用法を「術後嘔気・嘔吐の予防には成人では1.0~1.25mgを麻薬投与前に静注する^{5,6,12)}。」のように変更した。

- p.91 (静-6) 4) 注意点(1) 基本的注意点の冒頭の解説に、「ドロペリドールは、用量依存性に傾眠傾向となる。」と「錐体外路症状や情動不穏などの副作用には用量依存性が認められない¹²⁾。」を追加した。(2)QT延長とTdPの3段落目の後半、6行目以降を「その後、術後嘔気・嘔吐を研究する有識者から、術後嘔気・嘔吐に低用量(2.5mg未満)のドロペリドールが長く安全に使用されてきたこと、Black Box Warningの結論を導き出した統計解析に交絡因子が多いことなどの反論があつた。米国FDAの麻酔・生命維持薬諮問委員会は、ドロペリドールの低用量使用は承認適応外であり、Black Box Warningに該当しないので、各医師の裁量に任せるとした¹⁹⁾。」に変更し、末尾に「嘔気・嘔吐予防目的でドロペリドール2.5mgを静注後に、プロポフォルで麻酔導入すると、QTcが延長するので注意する²⁰⁾」を追加した。

改訂)Ⅲ. 静脈関連薬：バルビツール酸

- p.93 (静-8) 3) 使用法(3)電気痙攣療法の際の麻酔では、参考文献を変更して内容を改訂した。後半の《Cuff method》の末尾に「痙攣脳波の持続時間は運動発作の持続時間より有意に長く、今日では脳波モニタリングは必須であると考えられているため^{12,13)}、cuff methodは必須のモニタリング法ではなくなりつつある。」を追加した。(4)痙攣重積症に対する治療では、中ほどにある使用法を「チオペンタールの場合、3~5mg/kgをボラス投与し、burst suppressionが得られるまで1~2mg/kgのボラス投与を2~3分の間隔で繰り返す。その後3~7mg/kg/hrの持続注入を24時間以上継続する。」のように変更した。

- p.93 (静-8) 3) 使用法(5)脳保護では、参考文献を変更して内容を改訂した。

改訂)Ⅲ. 静脈関連薬：プロポフォル

- p.96 (静-11) 3) 使用法の(1)~(3)を箇条書きにして整理するとともに、(1)全身麻酔の導入および維持に「④プロポフォルには鎮痛作用、筋弛緩作用がないので、症例に応じてオピオイド(レミフェンタニル、フェンタニル)の全身投与、区域麻酔による鎮痛と、筋弛緩薬の投与を行う。」を追加した。

- p.97 (静-12) 4) 注意点(1) 基本的注意点に「⑩プロポフォル投与後は、本薬の影響が完全に消失するまでは、呼吸・循環動態の監視を継続する。日帰り手術では自動車の運転、危険を伴う機械の操作等に従事しないように患者に注意する。」を追加した。(2)禁忌の「①本薬または本薬の成分(ダイズ油、卵黄レシチンなど)に対し過敏症の既往歴のある患者」に、解説として「本剤の投与により過敏症状を呈した患者では、

再投与により症状が再発することがある。また本剤の添加剤と組成が類似の静注脂肪輸液に過敏症の既往歴のある患者にも投与しない。」を追加した。(4)副作用の②の末尾に「一方で卵アレルギー患者にはプロポフォルは安全に使用できるという報告もある¹⁰⁾。」を追加した。

改訂)IV. 吸入麻酔薬：セボフルラン

p.100 (吸-2) 1)薬理作用(2)薬効③呼吸・循環器系への作用の2文目を「気道刺激性は少ない⁶⁾。」に変更し、末尾の1文を「セボフルラン単独麻酔中のカテコラミン投与による不整脈発生は揮発性吸入麻酔薬の中では比較的少ない⁸⁾。」に変更した。

改訂)IV. 吸入麻酔薬：エンフルラン

p.103 (吸-5) 1)薬理作用(2)薬効②中枢神経作用のb)脳血流に元あったハロタンとエンフルランの数値を削除した。⑤循環器系への作用の末尾の1文を「心筋のアドレナリンに対する感受性を軽度高める。」に変更した。⑥肝臓への作用の解説中、ハロタンとエンフルランの表現を削除した。

改訂)V. 局所麻酔薬：レボプロピバカイン塩酸塩

p.135 (局-13) 1)薬理作用(2)薬効で、元あった「ただし、本邦では2008年10月の時点でまだ後者の適応がない。」を削除した。2)適応(3)末梢神経ブロックにあった「本邦では適応外である。海外で使用されている。」を削除した。3)使用法(3)末梢神経ブロックの解説を「0.5%レボプロピバカイン(30mLまで)を投与する⁴⁾。術後鎮痛などの持続投与としては、0.125~0.25%レボプロピバカイン4~6mL/hr(PCAの併用も推奨される)を用いる。」に変更した。

改訂)V. 局所麻酔薬：ロピバカイン塩酸塩

p.138 (局-16) 1)薬理作用(1)作用機序に、「ただし、臨床的に同じ麻酔効果を発現するには、ロピバカインはプロピバカインやレボプロピバカインに比較して1.3~1.5倍の用量が必要である。等用量を投与する場合には、ロピバカインの中枢神経毒性や心毒性はプロピバカインおよびレボプロピバカインよりも低いと考えるべきである。」を追加した。

p.139 (局-17) 2)適応に「(3)術後鎮痛(持続硬膜外投与)」と「(4)浸潤麻酔」を追加した。また、ロピバカインの一部の適応外使用が保険診療として認められたことについての解説を追加した。3)使用法に「(3)浸潤麻酔」を追加した。4)注意点(2)血管内誤注入の2文目を「これよりも低用量の局所麻酔薬使用で中枢神経症状が出現するのは、かなり大量の局所麻酔薬が血管内に注入されたときに限られる。」のように変更した。

改訂)VI. 筋弛緩薬・拮抗薬：スガマデクスナトリウム

p.144 (筋-4) 1)薬理作用(3)薬物動態を箇条書きにした。

p.145 (筋-5) 4)注意点に「(1)基本的注意点」を追加し、以降番号をずらした。(2)禁忌の解説を「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」に変更した。(5)高齢者では、元からあった内容を①とし、新たに「②PTCが1~2と深部遮断時にスガマデクス4mg/kgを投与した場合、TOF比0.9への回復は20~50歳では1.3分、70歳以上で3.6分であった¹⁰⁾。」を追加した。(6)妊娠婦、授乳婦では、元の①の代わりに「①胎児への移行」として内容を変更し、元の②の代わりに「②母乳への移行」として内容を変更し、新たに「③催奇形性」を追加した。(8)相互作用に、「①ステロイド環を有するステロイドホルモンとは複合体を形成しない¹³⁾。プロポフォル、チオペンタール、フェンタニル及びレミフェンタニルにはほとんど結合しない。」を追加した。元あった注釈「《注》本薬剤が2010年4月より市場販売され、～」を削除した。

改訂)VI. 筋弛緩薬・拮抗薬：ネオスチグミン酸メチル硫酸塩、ネオスチグミン臭化物

p.151 (筋-11) 3)使用法(1)非脱分極性筋弛緩薬の作用の拮抗で、元の1段落目を②と③に分け、③の筋弛緩効果の回復判定は内容を変更した。新たに「①本剤の投与は筋弛緩モニターによる回復または自発呼吸の発現を確認した後に行う。筋弛緩モニターを使用している場合には、尺側神経刺激下に母指内転筋反応でのTOFカウント:4以上を確認後に本剤を投与する⁵⁾。」を追加した。元の2段落目は④とした。

改訂)VI. 筋弛緩薬・拮抗薬：ベクロニウム臭化物

p.153 (筋-13) 1)薬理作用(1)作用機序の1段落目の末尾の2文を「筋収縮の阻害には、受容体の75%がベクロニウムで占拠される必要がある。ベクロニウムはアセチルコリンと競合し、正常の収縮を阻害する。」に変更した。(2)薬効ならびに(3)薬物動態では、パンクロニウムに関する内容を削除した。

改訂)VII. 輸液・電解質液：アルブミン製剤

p.162 (輸-4) 3)使用法の3段落目の中ほど、元あった「SAFE studyでは～見つけることが大切であると⁵⁾。」を削除した。

改訂)VII. 輸液・電解質液：輸液類(晶質液、開始液(乳酸リンゲル液、酢酸リンゲル液、重炭酸リンゲル液)、維持液)

p.182 (輸-24) ●維持液の薬理作用の冒頭を「いわゆる3号液。」から「絶食などに伴う水分の不足を補うための輸液。」に変更した。

改訂)VIII. 循環作動薬：アドレナリン

p.188 (循-6) 4)注意点(3)慎重投与①で、「①ハロタン等の揮発性吸入麻酔薬」を「①揮発性吸入麻酔

薬」に変更し、中ほどの「セボフルラン、イソフルランはハロタンに比べて安全とされている⁸⁾。」を「揮発性吸入麻酔薬の中では、セボフルラン、イソフルランは比較的安全とされている⁸⁾。」に変更した。

改訂) VIII. 循環作動薬：アルプロスタジル、アルプロスタジルアルファデクス

p.200 (循-18) 1) 薬理作用 (2) 薬効①血圧低下作用の後半にあった「臨床試験 350 例において低血圧麻酔における血圧下降の有効率は 80%、出血減少の有効率は 70%、術中異常高血圧における血圧下降度の有効率は 83%であった^{4,5)}。」を削除した。

改訂) VIII. 循環作動薬：エフェドリン塩酸塩

p.210 (循-28) 2) 適応の冒頭の保険適応範囲を「注射剤では次の (1), (3), (4) が保険適応となる。」に変更した。3) 使用法 (1) 注射剤①の 2 文目を「1 アンプル (40mg/1mL) を生食 7～9mL にて希釈して、4～5mg/1mL の溶液として適宜 1～2mL 静注する。」に変更した。

改訂) VIII. 循環作動薬：ニカルジピン塩酸塩

p.235 (循-53) 1) 薬理作用 (2) 薬効③冠血流増加作用の 2 文目を「冠盗血現象は起こさない。」に変更した。2) 適応 (1) 周術期の異常高血圧、高血圧緊急症の④他で、「妊娠中毒症」の表現を「妊娠高血圧症候群」に変更した。4) 注意点で、新たに「(2) 警告」として「脳出血急性期の患者や脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者に投与する場合には、緊急対応が可能な医療施設において、最新の関連ガイドライン^{30,31)}を参照しつつ、血圧等の患者の状態を十分にモニタリングしながら投与すること。」を挿入し、以降番号をずらした。(4) 副作用に、「呼吸困難」を追加した。

改訂) VIII. 循環作動薬：硫酸マグネシウム水和物

p.277 (循-95) 添付文書の改訂に伴い、2) 適応の冒頭の解説を「同じ硫酸マグネシウムであっても保険適応上は、切迫早産に対してはマグセント[®]注、子癇予防および治療には静注用マグネゾール[®]またはマグセント[®]注を用いる。」に変更した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：アドレナリン

p.283 (産-5) 4) 注意点 (4) 慎重投与①で、「①ハロタン等の揮発性吸入麻酔薬」を「①揮発性吸入麻酔薬」に変更し、中ほどの「セボフルラン、イソフルランはハロタンに比べて安全とされている²³⁾。」を「揮発性吸入麻酔薬の中では、セボフルラン、イソフルランは比較的安全とされている²³⁾。」に変更した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：アルプロスタジル、アルプロスタジルアルファデクス

p.287 (産-9) 1) 薬理作用 (2) 薬効①血圧低下作用の後半にあった「臨床試験 350 例において低血圧麻酔における血圧下降の有効率は 80%、出血減少の有効率は 70%、術中異常高血圧における血圧下降度の有効率は 83%であった^{4,5)}。」を削除した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：イソフルラン

p.290 (産-12) 1) 薬理作用 (2) 薬効②中枢神経作用の b) 脳血流に元あったハロタンとエンフルランの数値を削除した。⑤循環器系への作用の末尾の 1 文を「心筋のアドレナリンに対する感受性を軽度高める。」に変更した。⑥肝臓への作用の解説中、ハロタンとエンフルランの表現を削除した。

p.291 (産-13) 3) 使用法の冒頭の解説を「産科領域では、前回帝王切開既往や胎児機能不全などの帝王切開時に使用されることもある。ただし様々な要素が胎児に影響を与える。」に変更した。4) 注意点 (4) 併用禁止薬物①アドレナリンの冒頭部より「ハロタンよりも心室性不整脈を惹起しにくい」を削除した。(5) 妊婦の最終段落を「2003 年に生後 7 日目のラットにイソフルラン 6 時間の麻酔が神経変性を増加させ、その後の脳の高次機能に影響を与えたという論文¹⁷⁾以降、ヒトに対する周産期・小児期の麻酔の安全性について議論が続いている。」に変更した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：エフェドリン塩酸塩

p.293 (産-15) 2) 適応の冒頭の保険適応範囲を「注射剤では次の (1), (3), (4) が保険適応となる。」に変更した。3) 使用法 (1) 注射剤①の 2 文目を「1 アンプル (40mg/1mL) を生食 7～9mL にて希釈して、4～5mg/1mL の溶液として適宜 1～2mL 静注する。」に変更した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：オキシトシン

p.296 (産-18) 3) 使用法 (2) 帝王切開術ほかの①点滴静注法に、「一般的には、最初子宮が収縮し出血がコントロールできるまでは 200mU/min で開始した後、安定すれば回復室までは 5 分の 1～10 分の 1 に減量、その後中止する。帝王切開術に単回緩徐投与して有効な子宮収縮が得られるオキシトシンの必要量 (ED₉₀) は陣痛が発来していない妊婦では、0.35 単位²⁾、オキシトシンを用いた分娩誘発をしている妊婦では 2.99 単位であった³⁾。持続投与する場合の ED₉₀ は 0.29U/min であった⁴⁾。」を追加した。

p.297 (産-19) 4) 注意点 (1) 基本的注意点に、「⑨循環器以外の副作用には、嘔気嘔吐、頭痛、フラッシングがある。」と「⑩新生児に対する副作用には痙攣、昏睡、高ビリルビン血症、網膜出血の報告もある」を追加した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：ケタミン塩酸塩

p.298 (産-20) 1) 薬理作用 (1) 作用機序を変更した。(2) 薬効の「①麻酔・鎮痛作用」を「鎮痛作用は麻

酔作用より少ない投与量で発現する³⁾。皮膚、筋肉、骨などの体性神経系の痛みに対し強い鎮痛作用を持ち、手術に必要な無痛状態が得られる。」に変更した。④その他の作用のd)に「最近の研究から、適切な呼吸管理のもとにケタミンを使用する場合、頭蓋内圧上昇は認められないと報告されている⁴⁾」を追加した。(3)薬物動態を変更した。2)適応の冒頭の解説を「添付文書上、手術・検査および処置時の全身麻酔および吸入麻酔の導入に使用できる。検査・処置時や区域麻酔における鎮痛・鎮静にも使用される。」に変更し、(1)以降を整理して並べ替えた。3)使用方法では、元の「(1)手術、検査、および処置時の麻酔」は、「①投与量」の解説と「②注意事項」を削除し、「(1)全身麻酔および吸入麻酔の導入」に変更した。元の「(2)外科手術後の鎮痛、熱傷の処置時の鎮痛」を削除した。新たに「(2)検査・処置時の鎮静」、「(3)プロポフォルと併用による鎮静」、「(4)電気痙攣療法の際の麻酔」を追加した。

p.299 (産-21) 4) 注意点(1)基本的注意点の④を、元の「④ケタミンは、口腔内および気道分泌物を増加させ、気道閉塞・喉頭痙攣誘発の危険性因子となるため、分泌物抑制薬としてアトロピンの事前投与が推奨される。」から「④ケタミン投与後の有害事象として、筋緊張の亢進と嘔気・嘔吐が高頻度に認められる。喉頭痙攣や口腔・気道分泌物の増加は稀であるため、アトロピンの事前投与は必ずしも必要ない³⁾。」に変更した。元あった「(2)産科領域における注意点」は(7)に移動した。(2)薬物相互作用で、元の「②β遮断薬」と「③急性・慢性アルコール中毒患者」を削除した。(3)禁忌の中にあつた慎重投与の「①急性・慢性アルコール中毒患者」と「②β遮断薬を使用中の患者」を(4)慎重投与に移動し、以降の番号をずらした。「③癲癇および痙攣性疾患患者」を「③痙攣発作の既往歴のある患者」に変更した。(5)副作用①重大な副作用a)急性心不全を「急性心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。」のように変更した。c)痙攣に元あった「ケタミンによる麻酔時には咽喉頭反射が維持されているので、咽喉頭に機械的刺激を与えると、喉頭痙攣を生じることがある。」を削除した。d)覚醒時反応の内容を「浮遊感覚、鮮明な夢(悪夢など)、幻覚、譫妄状態などが出現する。これらの現象は小児より成人に、男性より女性に多いとされている^{1,2)}。悪夢や幻覚は覚醒により消失するが、ケタミン使用の数週間後まで再発(flashbacks)の報告がある¹⁾。覚醒時反応の予防として、ジアゼパム(0.15～0.3mg/kg)などのベンゾジアゼピン系鎮静薬やバルビツール酸系鎮静薬を併用投与する¹⁾。」のように変更した。②その他の副作用のd)その他を変更した。「(6)高齢者」を新たに追加した。

p.300 (産-22) 4) 注意点(7)産科領域における注意点〔以前は(2)〕の②無痛分娩の末尾の1文を「したがって、有益性を吟味して、投与する際でも最低量を用いるべきである。」に変更した。

改訂)Ⅸ. 産科麻酔薬：ジアゼパム

p.301 (産-23) 1)薬理作用の(2)薬効に「④催眠増強作用」を追加した。(3)薬物動態の解説の末尾の1文を「鎮静薬として麻酔の導入や維持に用いられたが、最近ではより作用時間の短いミダゾラムが多く用いられる。」に変更した。2)適応に、「(4)その他：①痛みに伴う不安、不眠、②緊張性頭痛、顎関節症、腰痛症などの筋緊張を伴う痛み、③急性痛、神経障害性痛、癌性痛に伴う不安、不眠」を新たに追加した。

p.302 (産-24) 4) 注意点に「(5)相互作用」を追加した。

改訂)Ⅸ. 産科麻酔薬：スキサメトニウム塩化物水和物

p.310 (産-32) (5)産科領域における注意点①胎盤通過性の冒頭の1文を「臨床使用量での胎盤通過性はほとんど認められない⁷⁾」に変更した。

改訂)Ⅸ. 産科麻酔薬：セボフルラン

p.311 (産-33) 1)薬理作用(2)薬効③呼吸・循環器系への作用の2文目を「気道刺激性は少ない¹⁰⁾。」に変更し、末尾の1文を「セボフルラン単独麻酔中のカテコラミン投与による不整脈発生は揮発性吸入麻酔薬の中では比較的少ない¹²⁾。」に変更した。

改訂)Ⅸ. 産科麻酔薬：デスフルラン

p.315 (産-37) 1)薬理作用の(1)～(3)を大幅に変更した。「(4)胎盤透過性」は、4)注意点(4)妊産婦、授乳患者への使用と重複していたため削除した。2)適応を「全身麻酔の維持◆気道刺激性が強いため、基本的に全身麻酔のマスク導入(小児では緩徐導入を含む)には適さない。」に変更した。3)使用方法を大幅に変更した。

p.316 (産-38) 4) 注意点(1)基本的注意点に「⑩大気圧下のデスフルランの沸点は22.8℃と低いため、投与の際には加熱装置を有するデスフルラン専用の気化器を使用する。」と「⑪乾燥した二酸化炭素吸着薬との相互反応により、麻酔回路内に一酸化炭素を発生しうするため、炭素吸収装置の交換をソーダライムの色の変化に関わらず、製品ガイドラインに従い交換する必要がある。」を追加した。(3)副作用を大幅に変更した。(4)妊産婦、授乳患者への使用①で、元あった「他の揮発性麻酔薬(ハロタン、イソフルラン、エンフルラン、セボフルラン)と同様に～」より、ハロタンとエンフルランを削除した。

改訂)Ⅸ. 産科麻酔薬：ドロペリドール

p.322 (産-44) 1)薬理作用の(2)薬効の③の解説に「ドロペリドールの術後嘔気と術後嘔吐の予防効果は同等であるが、その作用時間は短い⁵⁾。」を追加した。2)適応(3)硬膜外微量オピオイド注入の際の嘔気・

嘔吐の予防の2文目を「米国食品医薬品局 (FDA) は2001年12月に、2.5mgを超えるドロペリドールの使用に関して警告文を发出し、ドロペリドールの適応を制吐薬のみに限定した^{7~10)}。」のように変更した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：ニカルジピン塩酸塩

p.325 (産-47) 1) 薬理作用 (2) 薬効③冠血流増加作用の2文目を「冠盗血現象は起こさない。」に変更した。2) 適応 (1) 周術期の異常高血圧、高血圧緊急症の④他で、「妊娠中毒症」の表現を「妊娠高血圧症候群」に変更した。

p.326 (産-48) 4) 注意点で、新たに「(2) 警告」として「脳出血急性期の患者や脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者に投与する場合には、緊急対応が可能な医療施設において、最新の関連ガイドライン^{30,31)}を参照しつつ、血圧等の患者の状態を十分にモニタリングしながら投与すること。」を挿入し、以降番号をずらした。(4) 副作用に、「呼吸困難」を追加した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：バルビツール酸

p.333 (産-55) 4) 注意点 (3) 妊婦の①の末尾の「昇圧薬としては $\alpha\beta$ 作用のバランスのとれたエフェドリンが今のところ推奨されている¹²⁾。」を削除した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：フェンタニルクエン酸塩

p.339 (産-61) 冒頭にあった「フェンタニルクエン酸塩の貼付剤 (パッチ剤) については、XI. ペイン の「フェンタニルクエン酸塩 (貼付剤を含む)」の頁を参照のこと。」を「フェンタニルクエン酸塩の貼付剤 (パッチ剤) や、バツカル錠、舌下錠については、XI. ペイン の「フェンタニルクエン酸塩 (貼付剤・バツカル錠・舌下錠を含む)」の頁を参照のこと。」に変更した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：プピバカイン塩酸塩

p.344 (産-66) 3) 使用法 (2) 無痛分娩①硬膜外麻酔の投与例で元あった「0.1 ~ 0.125% プピバカイン～」を「0.0625 ~ 0.125% プピバカイン～」に変更した。②脊髄も膜下麻酔+硬膜外麻酔の投与例で元あった「持続硬膜外注入として0.1% プピバカイン～」を「持続硬膜外注入として0.0625% プピバカイン～」に変更した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：ププレノルフィン塩酸塩

p.346 (産-68) 1) 薬理作用 (3) 薬物動態②に「なお、この投与量では母体および胎児に対する副作用を認めず、新生児のアプガースコアや神経行動学的検査およびその後の哺乳力にも異常を認めていない⁶⁾。」を追加した。2) 適応を「(1) 帝王切開術の麻酔およびその補助鎮痛、(2) 術後鎮痛、(3) 分娩時鎮痛」に変更した。

p.347 (産-69) 4) 注意点 (4) 妊産婦、授乳婦等に「⑥授乳中の婦人では、本剤が母乳中に移行する可能性があるため、有益性を吟味して慎重に投与する。」を追加した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：プロポフォール

p.349 (産-71) 1) 薬理作用 (2) 薬効の冒頭に解説として「催眠作用、鎮静作用、抗不安作用がある。鎮痛作用はない。」を追加した。

p.350 (産-72) 4) 注意点 (1) 基本的注意点に「⑩プロポフォール投与後は、本薬の影響が完全に消失するまでは、呼吸・循環動態の監視を継続する。日帰り手術では自動車の運転、危険を伴う機械の操作等に従事しないように患者に注意する。」を追加した。(2) 禁忌の「①本薬または本薬の成分(ダイズ油、卵黄レシチンなど)に対し過敏症の既往歴のある患者」に、解説として「本剤の投与により過敏症状を呈した患者では、再投与により症状が再発することがある。また本剤の添加剤と組成が類似の静注脂肪輸液に過敏症の既往歴のある患者にも投与しない。」を追加した。(4) 副作用の②の末尾に「一方で卵アレルギー患者にはプロポフォールは安全に使用できるという報告もある¹¹⁾。」を追加した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：ベクロニウム臭化物

p.352 (産-74) 1) 薬理作用 (2) 薬効ならびに (3) 薬物動態では、パンクロニウムに関する内容を削除した。

p.353 (産-75) 4) 注意点 (2) 産科領域における注意点の①の2文目にあった「現実にはほとんどの施設でベクロニウムが使用されており、」を削除した。②にあったパンクロニウムに関する内容を削除した。(3) 相互作用①筋弛緩薬間の相互作用のb)を削除した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：ペンタゾシン、ペンタゾシン塩酸塩

p.355 (産-77) 2) 適応の4)を「(4) 無痛分娩」に変更した。3) 使用法の(2)を「(2) 無痛分娩」に変更し、解説の2文目に「分娩直後の」を挿入して、「分娩時のペンタゾシン投与による分娩直後の新生児の呼吸抑制に備えて、」に変更した。

p.356 (産-78) 4) 注意点 (3) 分娩時の投与の冒頭の説明を「出生直後に新生児に呼吸抑制があらわれることがあるので、新生児の蘇生ができる体制が必要である。」に変更した。①と②にあった「分娩時の鎮痛」を「無痛分娩」に変更した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：ミダゾラム

p.358 (産-80) 1) 薬理作用 (2) 薬効を「鎮静作用、睡眠作用、麻酔増強・筋弛緩作用、抗痙攣作用、大脳

辺縁系に対する抑制作用を持つ。」に変更した。(3)薬物動態の①の解説を追加し、⑤を「⑤胎盤通過性、胎児循環への移行、乳汁中への移行が認められる。」に変更した。3) 使用法は、I. 催眠鎮静薬の項と同じ内容とした。

p.359 (産-81) 元の4) 注意点の(1)～(2)の内容を、(2)～(7)に整理するとともに、「(1)用量調節」を追加した。

p.360 (産-82) 4) 注意点に「(8)禁忌」を追加した。

改訂)IX. 産科麻酔薬：モルヒネ塩酸塩、モルヒネ硫酸塩

p.368 (産-90) 3) 使用法(5)無痛分娩における使用①静注・筋注で、元の「局所麻酔」を「区域麻酔」に変更した。②硬膜外投与・脊髄くも膜下投与で、元の「～現在ではほとんど用いられない。」を「～現在ではあまり用いられない。」に変更した。

改訂)IX. 産科麻酔薬：硫酸マグネシウム水和物

p.375 (産-97) 1)薬理作用(2)薬効に「③産科領域においても、NMDA 受容体遮断効果ゆえ鎮痛効果を発揮する^{1～5)}」を追加した。2)適応に「(6)無痛分娩および帝王切開術時の鎮痛補助」を追加した。

p.376 (産-98) 3) 使用法に、「(3)持続静注」、「(4)脊髄くも膜下腔への投与」と「(5)硬膜外腔への投与」を追加した。4) 注意点(1)基本的注意点と副作用①で、マグセント注の効能追加について、「～、2013年3月の添付文書改訂で、マグセント[®]注の効能・効果に、重症妊娠高血圧症候群における子癇の発症抑制および治療が追加された。」と追加した。副作用について、⑪(イレウス)、⑫(横紋筋融解症)、⑬(低マグネシウム血症の解説)、⑭(高マグネシウム血症の対策)を追加した。(3)相互作用に「⑥バルビツレート、催眠薬、麻酔薬◆併用により呼吸抑制を起こすことがある。」を追加した。

改訂)IX. 産科麻酔薬：レボピバカイン塩酸塩

p.378 (産-100) 1)薬理作用(2)薬効で、元あった「ただし、本邦では2008年10月の時点でまだ後者の適応がない。」を削除した。2)適応(3)末梢神経ブロックにあった「本邦では適応外である。海外で使用されている。」を削除した。「(4)産科領域に関する適応」を削除した。3) 使用法(1)硬膜外麻酔の中に、元あった「(4)産科領域に関する適応」を移動した。

p.379 (産-101) 3) 使用法(3)末梢神経ブロックの解説を「0.5%レボピバカイン(30mLまで)を投与する⁴⁾。術後鎮痛などの持続投与としては、0.125～0.25%レボピバカイン4～6mL/hr (PCAの併用も推奨される)を用いる。」に変更した。

改訂)IX. 産科麻酔薬：レミフェンタニル

p.383 (産-105) 3) 使用法(2)経膈分娩時の鎮痛②の中で、元あった「～持続投与量を0.1μg/kg/minまで漸増させる方法が、母児への副作用の出現が少なく、局所麻酔への転向も5%と少なかったと報告されている²³⁾。」を「～持続投与量を0.1μg/kg/minまで漸増させる方法が、ボーラス量を1μg/kg/minまで漸増させる方法より母児への副作用の出現が少なかったと報告されている²³⁾。」に変更した。

改訂)IX. 産科麻酔薬：ロピバカイン塩酸塩

p.390 (産-112) 1)薬理作用(1)作用機序に、「ただし、臨床的に同じ麻酔効果を発現するには、ロピバカインはプピバカインやレボピバカインに比較して1.3～1.5倍の用量が必要である。等用量を投与する場合には、ロピバカインの中枢神経毒性や心毒性はプピバカインおよびレボピバカインよりも低いと考えるべきである。」を追加した。2)適応に「(3)術後鎮痛(持続硬膜外投与)」と「(4)浸潤麻酔」を追加した。また、ロピバカインの一部の適応外使用が保険診療として認められたことについての解説を追加した。

p.391 (産-113) 3) 使用法に「(3)浸潤麻酔」を追加した。4) 注意点(2)副作用e)の2文目を「これよりも低用量の局所麻酔薬使用中に中枢神経症状が出現するのは、かなり大量の局所麻酔薬が血管内に注入されたときに限られる。」のように変更した。

改訂)X. 小児麻酔薬：デクスメトミジン塩酸塩

p.414 (児-21) 添付文書の改訂に伴い、1)薬理作用(2)薬効、2)適応と3)使用法を大幅に改訂した。

p.415 (児-22) 4) 注意点に「(4)高齢者」、「(5)妊婦」を追加した。(6)小児領域に関する注意点では、②以降を追加した。

改訂)X. 小児麻酔薬：ドロペリドール

p.417 (児-24) 1)薬理作用の(2)薬効の③の解説に「ドロペリドールの術後嘔気と術後嘔吐の予防効果は同等であるが、その作用時間は短い⁵⁾。」を追加した。2)適応(1)制吐作用の解説に「ドロペリドールの使用量は2.5mgを超えない。術後嘔気嘔吐ハイリスク群ではデキサメタゾン8mgと併用する⁶⁾。」を追加した。(2)硬膜外微量オピオイド注入の際の嘔気・嘔吐の予防の2文目を「米国食品医薬品局(FDA)は2001年12月に、2.5mgを超えるドロペリドールの使用に関して警告文を発出し、ドロペリドールの適応を制吐薬のみに限定した^{7～10)}。」のように変更した。

改訂)X. 小児麻酔薬：フェンタニルクエン酸

p.424 (児-31) 冒頭にあった「フェンタニルクエン酸塩の貼付剤(パッチ剤)については、XI.ペインの「フェ

「フェンタニル塩酸塩(貼付剤を含む)」の頁を参照のこと。」を「フェンタニル塩酸塩の貼付剤(パッチ剤)や、バツカル錠、舌下錠については、XI. ペインの「フェンタニル塩酸塩(貼付剤・バツカル錠・舌下錠を含む)」の頁を参照のこと。」に変更した。2) 適応の「●フェンタニル貼付剤に関して」を改訂し、「●フェンタニルバツカル錠、舌下錠に関して」を追加した。

p.425 (児-32) 3) 使用法の末尾に、「(5) 貼付剤による鎮痛」, 「(6) バツカル錠、舌下錠による鎮痛」を追加し、この(5)と(6)の詳細に関しては、ペインの頁を参照するように案内文を追加した。

改訂) X. 小児麻酔薬: プロポフォール

p.431 (児-38) 4) 注意点(2) 禁忌の「①本薬または本薬の成分(ダイズ油, 卵黄レシチンなど)に対し過敏症の既往歴のある患者」に、解説として「本剤の投与により過敏症状を呈した患者では、再投与により症状が再発することがある。また本剤の添加剤と組成が類似の静注脂肪輸液に過敏症の既往歴のある患者にも投与しない。」を追加した。

p.432 (児-39) 4) 注意点(4) 副作用の②の末尾に「一方で卵アレルギー患者にはプロポフォールは安全に使用できるという報告もある¹⁴⁾。」を追加した。

改訂) X. 小児麻酔薬: ベクロニウム臭化物

p.435 (児-42) 1) 薬理作用(2) 薬効では、パンクロニウムに関する内容を削除した。

改訂) X. 小児麻酔薬: ミダゾラム

p.441 (児-48) 1) 薬理作用(2) 薬効を「鎮静作用, 睡眠作用, 麻酔増強・筋弛緩作用, 抗痙攣作用, 大脳辺縁系に対する抑制作用を持つ。」に変更した。

改訂) X. 小児麻酔薬: ロピバカイン塩酸塩

p.455 (児-62) 1) 薬理作用(1) 作用機序に、「ただし、臨床的に同じ麻酔効果を発現するには、ロピバカインはプビバカインやレボプビバカインに比較して1.3~1.5倍の用量が必要である。等用量を投与する場合には、ロピバカインの中樞神経毒性や心毒性はプビバカインおよびレボプビバカインよりも低いと考えるべきである。」を追加した。2) 適応に「(3) 術後鎮痛(持続硬膜外投与)」と「(4) 浸潤麻酔」を追加した。

改訂) XI. ペイン: アセトアミノフェン

p.459 (ペ-3) 冒頭にトラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン合剤の頁の案内を掲載した。1) 薬理作用(3) 薬物動態①吸収の1文目を「吸収は良好で、生物学的利用率は非常に高い(60~98%).」に変更した。2) 適応(1)に「変形性関節症」を追加した。(3)小児科領域の解熱・鎮痛の表中の長所9)を「9)ライ症候群発症の危険率が低い。」に変更した。

p.460 (ペ-4) 4) 注意点(1) 基本的な注意点③の1文目の末尾を「~最も多い薬物であることは忘れてはならない。」から「~最も多い薬物である。」に変更した。(5) 妊婦②の末尾を「~記載されていることも忘れてはならない。」から「~記載されている。」に変更した。

改訂) XI. ペイン: インドメタシン

p.461 (ペ-5) 1) 薬理作用(2) 薬効で、「抗炎症・鎮痛作用とともに、~」を「抗炎症・鎮痛・解熱作用とともに、~」に変更した。2) 適応(1)カプセル, 坐剤の①で「慢性関節リウマチ」を「関節リウマチ」に変更した。

改訂) XI. ペイン: ケトプロフェン

p.466 (ペ-10) 1) 薬理作用(3) 薬物動態では、カプセル剤に関する内容を削除し、注射剤とテープ剤について大幅に改訂した。2) 適応と3) 使用法では、カプセル剤に関する内容を削除した。

p.467 (ペ-11) 4) 注意点(基本的注意点)の②を「②慎重投与」、③を「③併用注意」として箇条書きに整理した。(3) 副作用の③と④を箇条書きに整理した。元あった「⑤術後痛に対して使用した場合、~」を削除した。

改訂) XI. ペイン: セレコキシブ

p.472 (ペ-16) 2) 適応で、元あった(2)と(3)を合わせて(2)とし、「(3)手術後, 外傷後ならびに抜歯後の消炎・鎮痛」を追加した。3) 使用法に、「(3)手術後, 外傷後ならびに抜歯後の消炎・鎮痛」を追加した。

改訂) XI. ペイン: トラマドール塩酸塩

p.481 (ペ-25) 冒頭にトラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン合剤の頁の案内を掲載した。1) 薬理作用(1) 作用機序と(2) 薬効を大幅に改訂した。(3) 薬物動態は、①吸収と②代謝・排泄とに整理しなおした。2) 適応の「(2) 術後痛」を「(2) 術後痛(注射剤のみ)」に変更した。(3)を「(3) 慢性痛⁷⁸⁾(経口剤のみ)」に変更し、解説も変更した。3) 使用法では、元あった(1)筋注、(2)皮下注、(3)硬膜外投与を「(1)注射剤」にまとめ、新たに「(2)経口剤」を追加した。

p.482 (ペ-26) 4) 注意点(1) 基本的注意点では、元あった①と②を、①のa)とb)に整理し、新たに「②退薬症候¹³⁾」、「③乱用・依存¹⁴⁾」、「④セロトニン症候群」、「⑤CYP2D6の遺伝子多型」を追加した。2) 禁忌に、「④アルコール, 睡眠薬, 鎮痛薬, オピオイド鎮痛薬または向精神薬による急性中毒患者(中樞神経抑制及び呼吸抑制を悪化させることがある)」、「⑤モノアミン酸化酵素阻害薬を投与中の患者, または投与中止後14日以内の患者」、「⑥治療により十分な管理がされていない癲癇患者(症状が悪化するこ

とがある」を追加した。元あった「(3) 慎重投与」は削除した。(3) 副作用では、①に「トラマドール製剤の処方開始にあたっては、副作用の予防対策として制吐剤、緩下剤の併用や少量からの投与開始などが考慮されるべきである。」を追加した。(4) 高齢者では、「さらに、75 歳以上の高齢者では、本薬の血中濃度が高い状態で持続し、作用及び副作用が増強することがあるので、1 日 300mg を超えないことが望ましいとされている。後期高齢者(75 歳以上)では前期高齢者(65 歳以上 75 歳未満)に比べ、 C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び尿中排泄量が 30 ~ 50%増加し、 $t_{1/2}$ 、 β 及び MRT が約 1 時間遷延していたとされている。」を追加した。「(5) 妊婦」を追加した。(6) 小児では、元あった①を、「①十分な経験がないため、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。投与する際には、適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調整を行う。」と「②体重 25kg 未満の小児に対しては注射剤を用いて少量から投与する。」に変更した。

改訂) XI. ペイン：フェンタニルケエン酸塩(貼付剤・バツカル錠・舌下錠を含む)

p.491 (ペ-35) 1) 薬理作用(2) 薬効の④を「④フェンタニル注射液は、麻酔時、術後鎮痛や癌性痛治療に使用されている。呼吸状態のモニタリング下であれば硬膜外投与も可能である³⁾。」に変更した。(3) 薬物動態の④として、貼付剤に関する内容を追加した。2) 適応では、「●フェンタニル貼付剤に関して」を変更し、「●フェンタニルバツカル錠、舌下錠に関して」を追加した。

p.492 (ペ-36) 3) 使用法の「●フェンタニル貼付剤の使用法」では、1 日用製剤に関する内容を追加した。新たに「●フェンタニルバツカル錠、舌下錠の使用法」を追加した。

改訂) XI. ペイン：モルヒネ塩酸塩、モルヒネ硫酸塩

p.499 (ペ-43) 2) 適応を、箇条書きに整理した。

改訂) XI. ペイン：ブプレノルフィン塩酸塩

p.507 (ペ-51) 2) 適応の冒頭に「ブプレノルフィン塩酸塩は、注射剤、坐剤と経皮吸収貼付剤で販売されている。剤形によって適応が異なる。」を追加し、元の「(1) 各種癌、心筋梗塞症における鎮痛」を「(1) 各種癌における鎮痛」と「(2) 心筋梗塞症における鎮痛」に分割するとともに「(5) 非オピオイド鎮痛剤で治療困難な変形性関節症ならびに腰痛症に伴う慢性痛における鎮痛」を追加し、それぞれ剤形による適応を示した。3) 使用法の冒頭の解説に、「貼付剤にはそれぞれ 5, 10, 20mg の製剤がある。以前に、口腔内貼付薬の開発が行なわれていたが、現在、開発が中止されている。」を追加した。「(4) 貼付剤」を追加した。4) 注意点(2) 副作用に元あった「⑦他剤との併用注意」を「(3) 併用注意」に移動した。元あった「⑧その他副作用を認めた場合は、中止など適切な処置を行う。」を削除した。

改訂) XI. ペイン：アミトリプチリン塩酸塩

p.511 (ペ-55) 1) 薬理作用を全体的に大幅に改訂した。2) 適応の(3)を「(3) 神経障害性痛⁷⁾、線維筋痛症⁷⁾◆本邦では保険適応外である。」に変更した。3) 使用法(3) 神経障害性痛の解説に「本薬はさまざまな神経障害性痛に対して鎮痛効果が報告されているが⁷⁾、本邦では保険適応外使用である。副作用発現を防止するために、少量からの内服開始が推奨される。」を追加した。4) 注意点の(1) 基本的注意点を箇条書きに整理した。

改訂) XI. ペイン：デュロキセチン塩酸塩

p.518 (ペ-62) 2) 適応の、元あった(2)と(3)の順番を入れ替え、(3) 線維筋痛症と(4) 腹圧性尿失禁の解説としてそれぞれ「本邦では保険適応外である。」を追加した。

改訂) XI. ペイン：ノルトリプチリン塩酸塩

p.521 (ペ-65) 1) 薬理作用(1) 作用機序に「②鎮痛作用」を追加した。(2) 薬効に「鎮痛作用」を追加した。2) 適応に「(2) 神経障害痛(特に帯状疱疹後神経痛と糖尿病性神経痛、急性期帯状疱疹痛)⁵⁾」を追加した。3) 使用法を大幅に改訂した。4) 注意点(1) 基本的注意点に、④～⑩を追加した。

改訂) XI. ペイン：フルボキサミンマレイン酸塩

p.527 (ペ-71) 4) 注意点(1) 基本的注意点「⑤高血圧のある患者では高血圧クリーゼがあらわれることがあるので注意を要する。」を追加した。(7) 小児に「③類薬において、海外で実施された 18 歳以下の大鬱病性障害患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。本剤を 18 歳未満の大鬱病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。」を追加した。

改訂) XI. ペイン：ミルナシプラン塩酸塩

p.530 (ペ-74) 4) 注意点(6) 小児に「②海外で実施された大鬱病性障害などの精神疾患を有する患者を対象とした本薬を含む複数の抗鬱薬の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24 歳以下の患者では自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗鬱薬投与群でプラセボ群と比較して高かった。」と「③類薬において、海外で実施された 18 歳以下の大鬱病性障害患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。本剤を 18 歳未満の大鬱病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。」を追加した。

改訂) XI. ペイン：トピラマート

p.541 (ペ-85) 2) 適応に「(2)片頭痛³⁾◆本邦では保険適応外である。」と「(3)神経障害性痛◆特に有痛性糖尿病性ニューロパチー⁴⁾, 三叉神経痛⁵⁾に対する有効性が報告されている。しかし, 神経障害性痛に対しての有効性は低いとするメタアナリシス^{6,7)}もあり, 現在のところ神経障害性痛に対する推奨度は高くない。本邦では保険適応外である。」を追加した。3) 使用法の(1)癲癇に「②2歳以上の小児」を追加し, 「(3)神経障害性痛(特に有痛性糖尿病性ニューロパチー, 三叉神経痛)に対する鎮痛」を追加した。4) 注意点(3)高齢者に「トピラマートは主として腎排泄であり, 高齢者では腎機能が低下している場合が多いので留意する必要がある。」を追加した。

p.542 (ペ-86) 4) 注意点(5)小児で, 元あった「～幼児または小児～」を「～幼児, 小児(2歳未満)～」に変更した。

改訂) XI. ペイン: プレガバリン, ガバペンチン

p.548 (ペ-92) 頁のタイトルを「ガバペンチン, プレガバリン」から「プレガバリン, ガバペンチン」に変更し, 掲載順をXI. ペイン 6. 抗痙攣薬の1番目から7番目に移動した。1) 薬理作用(1)作用機序の中で, 元あった「～抗痙攣作用を発現すること～」を「～抗痙攣作用および鎮痛作用を発現すること～」に変更した。(2) 薬効に「①プレガバリン」を追加した。(3) 薬物動態では, 全体にわたりプレガバリンに関する内容を追加した。2) 適応と3) 使用法は, 全体にわたりプレガバリンに関する内容を追加し, 大幅に変更した。

p.549 (ペ-93) 4) 注意点は, 全体にわたりプレガバリンに関する内容を追加し, 大幅に変更した。元あった「(5)プレガバリン」は削除した。

改訂) XI. ペイン: ケタミン塩酸塩

p.558 (ペ-102) 1) 薬理作用(1)作用機序を, 他の領域と同じとなるように変更した。(2) 薬効①麻酔・鎮痛作用の解説の冒頭に「鎮痛作用は麻酔作用より少ない投与量で発現する³⁾。」を追加した。④そのたの作用のd)に「最近の研究から, 適切な呼吸管理のもとにケタミンを使用する場合, 頭蓋内圧上昇は認められないと報告されている⁴⁾。」を追加した。(3) 薬物動態を, 他の領域と同じとなるように変更した。4) 注意点(1)基本的注意点の④を「④ケタミン投与後の有害事象として, 筋緊張の亢進と嘔気・嘔吐が高頻度に認められる。喉頭痙攣や口腔・気道分泌物の増加は稀であるため, アトロピンの事前投与は必ずしも必要ない³⁾。」に変更した。

p.559 (ペ-103) (2) 薬物相互作用で, 元の「②β遮断薬」と「③急性・慢性アルコール中毒患者」を削除した。(3) 禁忌の中にあつた慎重投与の「①急性・慢性アルコール中毒患者」と「②β遮断薬を使用中の患者」を(4)慎重投与に移動し, 以降の番号をずらした。「③癲癇および痙攣性疾患患者」を「③痙攣発作の既往歴のある患者」に変更した。

p.560 (ペ-104) (5) 副作用①重大な副作用 a) 急性心不全を「急性心不全があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 適切な処置を行うこと。」のように変更した。c) 痙攣に元あった「ケタミンによる麻酔時には咽喉頭反射が維持されているので, 咽喉頭に機械的刺激を与えると, 喉頭痙攣を生じることがある。」を削除した。d) 覚醒時反応の内容を「浮遊感覚, 鮮明な夢(悪夢など), 幻覚, 譫妄状態などが出現する。これらの現象は小児より成人に, 男性より女性に多いとされている^{1,2)}。悪夢や幻覚は覚醒により消失するが, ケタミン使用の数週間後まで再発(flashbacks)の報告がある¹⁾。覚醒時反応の予防として, ジアゼパム(0.15～0.3mg/kg)などのベンゾジアゼピン系鎮静薬やバルビツール酸系鎮静薬を併用投与する¹⁾。」のように変更した。②その他の副作用のd)その他を変更した。

改訂) XI. ペイン: バクロフェン

p.580 (ペ-124) 2) 適応(1)脳脊髄疾患に由来する重度の痙性麻痺の改善②持続髄腔内投与に「c) 本邦で適応症ではないものの三叉神経痛に対して小規模な臨床試験が行われ, バクロフェン単独使用によって発作回数が減少したことが示されている。エビデンスレベルは低いがカルバマゼピンに抵抗性の三叉神経痛に対してバクロフェンの追加療法が推奨される可能性がある。」を追加した。

改訂) XI. ペイン: アルプロスタジル, アルプロスタジルアルファデクス

p.583 (ペ-127) 1) 薬理作用(2)薬効①血圧低下作用の後半にあつた「臨床試験 350例において低血圧麻酔における血圧下降の有効率は80%, 出血減少の有効率は70%, 術中異常高血圧における血圧下降度の有効率は83%であつた^{4,5)}。」を削除した。

改訂) XI. ペイン: デクスメトミジン塩酸塩

p.593 (ペ-137) 添付文書の改訂に伴い, 2) 適応と3) 使用法を大幅に改訂した。

改訂) XI. ペイン: A型ボツリヌス毒素

p.604 (ペ-148) 2) 適応の末尾の1段落を「その他, 種々の消化管疾患, 前立腺肥大症, 月経痛の緩和, 陰部痛, 骨盤低筋群の痛み, 神経障害性疼痛, 虚血性潰瘍の治療, 腫瘍(血管を拡張させ, 血流を増やすことで放射線療法の効果を高め, 抗瘍薬の腫瘍組織への移行を促進), 血管運動性鼻炎, 神経障害性疼痛疾患(三叉神経痛, 帯状疱疹後神経痛, 幻肢痛, 手根管症候群など)に試されている³⁾。」に変更した。

改訂) XI. ペイン: ビスホスホネート系製剤(エチドロン酸ナトリウム, アレンドロン酸ナトリウム水和物, リセドロン酸ナトリウム水和物)

ン酸ナトリウム水和物, パミドロン酸二ナトリウム, インカドロン酸二ナトリウム, ゾレドロン酸水和物)

p.604 (ペ-148) 頁タイトルに「ゾレドロン酸水和物」を追加した。

p.605 (ペ-149) 4) 注意点(3) 副作用に「①上部消化管障害(十二指腸潰瘍, 胃潰瘍)」, 「③低カルシウム血症」, 「④肝機能障害, 黄疸」を追加し, 順番を変更した。「(7)その他」を追加した。

改訂) XII. その他: ドロペリドール

p.640 (他-22) 1) 薬理作用(2) 薬効③を「③ドロペリドールは制吐作用を持つが, 鎮痛作用はないと考えられている。2.5mg 未満の少量で, 嘔気・嘔吐の予防および治療に用いられている^{3,4)}。ドロペリドールの術後嘔気と術後嘔吐の予防効果は同等であるが, その作用時間は短い⁵⁾。」に変更した。2) 適応に元あった「(1)嘔気・嘔吐」を「(1)制吐作用」に変更し, 解説に「ドロペリドールの使用量は2.5mgを超えない。術後嘔気嘔吐ハイリスク群ではデキサメタゾン8mgと併用する⁶⁾。」を追加した。(2)硬膜外微量オピオイド注入の際の嘔気・嘔吐の予防の2文目を「米国食品医薬品局(FDA)は2001年12月に, 2.5mgを超えるドロペリドールの使用に関して警告文を發出し, ドロペリドールの適応を制吐薬のみに限定した⁷⁻¹⁰⁾。」のように変更した。3) 使用法に元あった「(1)嘔気・嘔吐」を「(1)制吐薬」に変更した。

改訂) XII. その他: ヒドロコルチゾン, ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム, ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム(ステロイド)

p.648 (他-30) 2) 適応(11)外科手術関連②にあった「細菌性ショック」を「敗血症性ショック」に変更した。

p.649 (他-31) 3) 使用法(4)を「(4)細菌性ショック」から「(4)敗血症性ショック」に変更した。

改訂) XII. その他: メチルプレドニゾロン, メチルプレドニゾロン酢酸エステル, メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム(ステロイド)

p.652 (他-34) 1) 薬理作用(3) 薬効②抗炎症作用の2文目を「ヒドロコルチゾン20mgは, プレドニゾロン5mg, メチルプレドニゾロン4mg, デキサメタゾン0.75mgと同等である。」に変更した。2) 適応(1)急性循環不全の中にあつた「感染性ショック」を「敗血症性ショック」に変更した。3) 使用法(1)急性循環不全②を「②感染性ショック」から「②敗血症性ショック」に変更した。

p.653 (他-35) 4) 注意点(1) 基本的注意点③にあつた「感染性ショック」を「敗血症性ショック」に変更した。

改訂) XII. その他: アドレナリン

p.675 (他-57) 4) 注意点(2) 禁忌の①からハロタンが関連する内容を削除した。

改訂) XII. その他: ヒドロコルチゾン, ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム, ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム(気管支拡張薬)

p.685 (他-67) 2) 適応(11)外科手術関連②にあつた「細菌性ショック」を「敗血症性ショック」に変更した。

p.686 (他-68) 3) 使用法(4)を「(4)細菌性ショック」から「(4)敗血症性ショック」に変更した。

改訂) XII. その他: メチルプレドニゾロン, メチルプレドニゾロン酢酸エステル, メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム(気管支拡張薬)

p.693 (他-75) 1) 薬理作用(3) 薬効②抗炎症作用の2文目を「ヒドロコルチゾン20mgは, プレドニゾロン5mg, メチルプレドニゾロン4mg, デキサメタゾン0.75mgと同等である。」に変更した。

p.694 (他-76) 2) 適応(2)急性循環不全の中にあつた「感染性ショック」を「敗血症性ショック」に変更した。3) 使用法(2)急性循環不全②を「②感染性ショック」から「②敗血症性ショック」に変更した。

p.695 (他-77) 4) 注意点(1) 基本的注意点③にあつた「感染性ショック」を「敗血症性ショック」に変更した。

改訂) XII. その他: インスリン

p.698 (他-80) 2) 適応(2)重症患者の血統調節の末尾にあつた「～最近のガイドラインでは, 目標値を150mg/dL未満に抑えることが推奨されている。」を「～最近のガイドラインでは, 目標値を180mg/dL未満に抑えることが推奨されている。」に変更した。

2016.3.25 改訂) X. 小児麻酔薬: プロポフォール

P430 (児-37) (4) 小児領域における薬物動態に「③3～26ヵ月の乳幼児41人に対してセボフルラン吸入による導入後, セボフルラン吸入を中止してレミフェンタニル0.26 μ g/kg/min投与下に, プロポフォールを2.5mg/kgボーラス投与に引き続き8mg/kg/hrの一定速度で平均99分間持続静注した研究で, ボーラス投与5分後から投与終了までの動脈血漿濃度は2～4 μ g/mLの範囲に収まった。」を追記, 文献8)を追記した。次の文書に④を追記し「このような」を削除, 文末の「クリアランスが早い蓄積作用は少ないと考えられている。」を「context-sensitive half timeは成人より長く, 投与中止から覚醒までに要する時間は延長する」に変更した。

P430 (児-37) 2) 適応の「(1)全身麻酔の導入および維持」を「(1)小児の全身麻酔の導入および維持(周

術期管理の一環として手術室から継続する数時間程度の集中治療室における全身麻酔維持としての人工呼吸中の鎮静、および集中治療室で小児に対する検査および処置時の全身麻酔維持としての人工呼吸中の鎮静を含む」と追記した。

P431 (児-38) 3 使用法(1)全身麻酔の導入 ①の文献8)を文献9)に変更した。3 使用法(1)全身麻酔の導入 ②の文献9)を文献10)に変更した。3 使用法(2)全身麻酔の維持の文献10)を文献11)に変更し、文末に「ここに示す投与方法は2時間程度の短時間の全身麻酔におけるものであることに留意する。」を追記した。3 使用法(2)全身麻酔の維持の②の文献11)を文献12)に変更し、「ただし、この結果は数時間程度のプロポフォール投与における血中濃度測定の結果から導き出された4時間を上限とする薬物動態シミュレーションによるものであり、8時間を超えるような長時間投与時の血中濃度を保証するものではないことに留意する。」を追記した。3 使用法(2)全身麻酔の維持③の文献12)を文献13)に変更した。4 注意点(1)基本的注意点⑦の2行目「1 アンブルを複数の患者に使用しない。本薬の投与に使用した注射器、チューブ類および残液は投与開始12時間後で廃棄する。また、12時間を超えて投与する場合は、新たな注射器、チューブ類および本薬を使用する」に変更した。4 注意点(1)基本的注意点⑨の3行目「リドカイン(20mg)」を「リドカイン(0.5～1mg/kg)」に変更し、文献13)を文献14)に変更した。4 注意点(4)副作用②の文献14)を文献15)に変更した。4 注意点(4)副作用③の文献15)を文献16)に変更した。4 注意点(4)副作用④を「④プロポフォールによる鎮静後に乳酸アシドーシスを発症し、治療抵抗性の徐脈の発現と不全収縮(心静止)に至る症例の報告がみられており、プロポフォール注入症候群(propofol infusion syndrome: PRIS)と名付けられた¹⁷⁾。詳細な発生機序は不明だがミトコンドリアにおける脂質代謝障害に基づく機序が示唆されている^{18,19)}。この症候群が提唱された端緒は小児へのプロポフォールの長期使用であり、このため添付文書には小児の集中治療における人工呼吸中の鎮静に本薬を使用しないこととされている。医学的には、投与対象(小児)と投与目的(集中治療における人工呼吸中の鎮静)で一律に禁忌とするよりも、PRIS発症のリスクとして考えられている要因、すなわち高用量・長時間の投与、小児、頭部外傷、けいれん重積、上気道感染、カテコラミン投与、ステロイド投与、糖摂取不足など^{17,18)}を、慎重投与の対象とするのが妥当かもしれない。換言すれば、本薬の適応とされている全身麻酔での使用にあたっては、小児では体重あたりの投与量が成人と比較して多量になるため、特に長時間の麻酔においては他の鎮静薬などと組み合わせるなどして、プロポフォール総投与量の低減をはかることが望ましい。」に変更し、「⑤小児への本剤投与が概ね24時間を超過する場合は、通常のモニタリングに加えて、V1-3の前胸部誘導モニタリング(PRIS発症時に高率に認められるBrugada型ST上昇²⁰⁾を検出するため)あるいは12誘導心電図モニタリング、動脈血液ガス分析(電解質を含む)、血中乳酸値、中性脂肪値、血中クレアチニンホスホキナーゼ(CPK)値²¹⁾、腎および肝機能値、血中・尿中ミオグロビン値等を定期的に測定・評価し、PRISの早期徴候を見逃さない対策が必須である。本剤の長時間投与では本剤の投与速度を4mg/kg/hr以下に制限し、適切な糖負荷(6-8mg/kg/min)²²⁾をはかる。小児への本剤投与は投与速度にかかわらず最長でも48時間を超えるべきでない。」と「⑥PRISの徴候を認めた場合は本剤の投与を直ちに中止して呼吸・循環の安定化に努め、アシドーシスの是正、電解質補正などの対症療法を行う。機械的循環補助(ECMO)や血液濾過、血漿交換による救命例が報告されている^{23,24)}。」を追記した。

2016.8.19 改訂)VI. 筋弛緩薬・拮抗薬：スガマデクスナトリウム

P145 (筋-5) MSD株式会社からの『アナフィラキシーと報告された副作用の発現状況(2016年1月31日現在)』を受けて、4 注意点(4)副作用の1行目「(頻度不明、しかし2013年1月31日現在のMSD株式会社社内調査結果によると、発現頻度は約2.9例/10万人と推定されている)」を、「(正確な頻度は不明である。なおMSD株式会社社内調査結果による最新の発現頻度は、会員専門ページ<https://member.anesth.or.jp/App/login.aspx>に記載。)」に変更した。添付文書の変更に伴い、「心停止、高度徐脈(頻度不明)が挙げられている。」を「心停止、高度徐脈、心室細動、心室頻拍、冠動脈攣縮(頻度不明)が挙げられている。」に変更した。

改訂)VI. 筋弛緩薬・拮抗薬：ベクロニウム臭化物

P154 (筋-14) 添付文書の変更に伴い、4 注意点(1)基本的注意点②「抗コリンエステラーゼ薬」を「スガマデクスまたは抗コリンエステラーゼ薬」に変更し、4 注意点(2)相互作用①筋弛緩薬間の相互作用c)の文面を全面削除した。

P155 (筋-15) 添付文書の変更に伴い、4 注意点(8)に、「筋弛緩モニターによる確認を必ず行うとともに、患者の呼吸状態等に十分注意し、必要に応じてスガマデクスによる筋弛緩状態からの回復を行う。また、これらの患者では筋弛緩状態からの回復に抗コリンエステラーゼ剤を使用しない。」を追記した。

改訂)VI. 筋弛緩薬・拮抗薬：ロクロニウム臭化物

P157 (筋-17) 添付文書の変更に伴い、4 注意点(1)基本的注意点③「抗コリンエステラーゼ薬」を「スガ

マデクスまたは抗コリンエステラーゼ薬」に変更し、4) 注意点(5)薬力学・薬物動態学に影響を及ぼす病態・疾患④神経筋疾患に、「筋弛緩モニターによる確認を必ず行うとともに、患者の呼吸状態等に十分注意し、必要に応じてスガマデクスによる筋弛緩状態からの回復を行う¹²⁾。また、これらの患者では筋弛緩状態からの回復に抗コリンエステラーゼ剤を使用しない。」を追記した。

P158 (筋 -18) 5) 参考文献に、12) de Boer HD, Shields MO, Booij LH : Reversal of neuromuscular blockade with sugammadex in patients with myasthenia gravis: a case series of 21 patients and review of the literature. Eur J Anaesthesiol 2014 ; 31 : 715-721 (II -c)を追記した。

改訂)X. 小児麻酔薬：抱水クロラール

P440 (児 -47) 4) 注意点(1) 基本的注意点を次のとおり、加筆訂正、順番の入れ替えをした。

①を③に移動し、「留意する」を加筆。②を④に移動。③の最後を②に移動、前半は⑤に移動。④は⑦に移動し、後半を訂正。⑤の前半の心電図を削除し⑧に移動し、American 以下は①に移動。⑥は変更なし。⑦は⑩に移動。帰宅条件を⑨に加筆した。また、加筆訂正、順番の入れ替えに伴い参考文献のリストを変更した。

2016.11.25 改訂)I. 催眠鎮静薬：フルニトラゼパム

P25 (眠 -21) 4) 注意点(3)副作用の①「呼吸抑制、依存性、過鎮静、興奮、眩暈、脱力が生じる。頻度は不明。」を「無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下(0.1～5%未満)：気道を確保し換気をはかる準備をしておくこと。投与中はパルスオキシメーターや血圧計を用いて、呼吸および循環動態の観察を行うこと。」とし、「②錯乱(0.1%未満)」を追記した。4) 注意点(6)小児の末尾に「低出生体重児、新生児に使用する場合には添加剤として含有しているベンジルアルコールの投与による中毒症状(あえぎ呼吸、アシドーシス、痙攣等)の報告がある。」を追記した。

P26 (眠 -22) 頁の末尾に「(2016年3月にフルニトラゼパム注射剤 適正使用に関するお願い -呼吸抑制- が厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課通知により製造販売元から改訂された。)」を追記した。

以上

麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第3版

執筆者一覧 (I章~XII章、五十音順)

四十物 摩呼

赤田 隆
浅賀 健彦
東 俊晴
足立 健彦
足立 裕史
安部 和夫
天笠 澄夫
有田 英子
石川 源
石原 弘規
井関 雅子
伊波 寛
入駒 慎吾
岩坂 日出男
岩崎 達雄
岩出 宗代
岩永 康之
植木 正明
上園 晶一
上野 博司
上原 博和
上山 博史
魚川 礼子
牛島 一男
内野 博之
宇野 武司
近江 禎子
大瀧 千代
大西 幸
大橋 弥生
近江 明文
岡田 尚子
岡本 浩嗣
奥 格
奥田 泰久
奥谷 龍
奥富 俊之
小田 利通
小田 裕
小野 和身
小野 健二

表 圭一

貝沼 関志
香川 哲郎
垣花 泰之
角山 正博
片桐 美和子
片山 浩
加藤 孝澄
加藤 正人
加藤 里絵
香取 信之
金谷 憲明
上農 喜朗
狩谷 伸享
川井 康嗣
川口 昌彦
川崎 孝一
川名 信
川人 伸次
川股 知之
川真田 樹人
河村 真
河本 昌志
菊地 博達
北口 勝康
北島 治
北島 敏光
北畑 洋
北原 雅樹
木内 恵子
行田 泰明
金 信秀
具志堅 隆
蔵谷 紀文
栗田 昭英
小出 康弘
合谷木 徹
小坂 誠
小谷 透
五藤 恵次
小林 康夫
小林 佳郎

佐倉 伸一

佐多 竹良
佐竹 佳菜子
佐藤 薫
佐藤 二郎
佐藤 哲文
讚井 將満
讚岐 美智義
三部 徳恵
重見 研司
信太 賢治
柴田 康之
島本 博子
謝 慶一
生野 慎二郎
秦 恒彦
須加原 一博
鈴木 昭広
鈴木 尚志
鈴木 孝浩
鈴木 康之
角倉 弘行
住谷 昌彦
瀬尾 勝弘
祖父江 和哉
多賀 直行
高倉 康
高田 研
高橋 徹
高畑 治
田上 恵
瀧浪 將典
竹内 護
竹田 清
武田 吉正
多田 恵一
多田 羅 恒雄
田中 聡
田中 基
谷口 美づき
谷口 由枝
谷西 秀紀

田村 和美

中條 浩介
中馬 理一郎
津崎 晃一
土田 英昭
坪田 信三
土井 松幸
戸田 雄一郎
富山 芳信
中川 智永子
長崎 剛
仲宗根 正人
永田 悦朗
中塚 秀輝
中畑 克俊
中村 清哉
長槽 巧
成瀬 智
南波 まき
西江 宏行
西川 幸喜
西川 俊昭
仁科 かほる
西部 伸一
西村 欣也
西村 涉
西脇 公俊
野萱 純子
野口 いづみ
野口 純一
野村 実
橋口 さおり
花崎 元彦
馬場 洋
林 英明
林 行雄
林 玲子
林田 眞和
原 哲也
樋口 秀行
広木 公一
廣田 和美

福光 一夫

富士原 秀善
古瀬 晋吾
古屋 敦司
堀本 洋
前川 信博
増田 純一
増田 豊
松三 昌樹
松本 美志也
水嶋 章郎
水野 圭一郎
溝上 真樹
溝渕 知司
光畑 裕正
宮坂 勝之
武藤 理香
室園 美智博
森 芳映
森松 博史
森本 康裕
矢数 芳英
安田 善一
山蔭 道明
山口 修
山口 重樹
山崎 光章
山崎 裕
山田 達也
山田 芳嗣
山本 健
山本 達郎
結城 公一
横尾 倫子
横山 正尚
萬 知子
渡邊 美貴